

抗谷氨酸脱羧酶 65 抗体脑炎及相关自身免疫性多内分泌腺病综合征*

熊震 陈曼 朱舟*

华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科,湖北武汉 430030

摘要 抗谷氨酸脱羧酶 65 (GAD65) 抗体脑炎是自身免疫性脑炎的一种亚型,常表现为僵人综合征、小脑性共济失调、颞叶癫痫等神经综合征,早期识别诊断并给予免疫治疗对于患者的预后有极大改善。目前对于抗 GAD65 抗体脑炎的诊断主要依赖于血清中检测出高滴度的 GAD65 抗体或脑脊液中 GAD65 抗体阳性,然而 GAD65 抗体与广泛的自身免疫性疾病相关,在非神经系统中可引起自身免疫疾病包括 1 型糖尿病和甲状腺炎等。因此,诊治抗 GAD65 抗体脑炎的过程中需要筛查潜在的内分泌腺体的变化,在多内分泌免疫环境下出现神经症状也需要考虑合并抗 GAD65 抗体脑炎的可能。

关键词 抗谷氨酸脱羧酶抗体; 自身免疫性脑炎; 自身免疫性多内分泌腺病综合征

中图分类号 R512.3 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20230304

Anti-glutamic acid decarboxylase 65 antibody-associated autoimmune encephalitis and associated autoimmune polyendocrinopathy syndrome XIONG Zhen, CHEN Man, ZHU Zhou*. Department of Neurology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Wuhan 430030, China

Corresponding author: ZHU Zhou, E-mail: zhouzhu@hust.edu.cn

Abstract Anti-glutamic acid decarboxylase 65 (GAD65) antibody-associated autoimmune encephalitis is a subtype of autoimmune encephalitis. It is often manifested as neurological syndromes such as stiff-person syndrome, cerebellar ataxia and temporal lobe epilepsy. Early diagnosis and immunotherapy can greatly improve the prognosis of patients with this disease. The current diagnosis of anti-GAD65 antibody-associated autoimmune encephalitis mainly relies on the detection of high titers of GAD65 antibodies in serum or positive GAD65 antibody in cerebrospinal fluid. However, GAD65 antibodies have been associated with a wide range of autoimmune diseases, including non-neurological autoimmune diseases type 1 diabetes and thyroiditis. Therefore, it is necessary to screen for changes in other endocrine glands during the diagnosis and treatment of anti-GAD65 antibody-associated autoimmune encephalitis, and the possibility of concomitant anti-GAD65 antibody-associated autoimmune encephalitis should also be considered for neurological symptoms that occur in a polyendocrine immune environment.

Key words Anti-glutamic acid decarboxylase antibody; Autoimmune encephalitis; Autoimmune polyendocrinopathy syndrome

抗谷氨酸脱羧酶 65 抗体脑炎

自身免疫性脑炎 (autoimmune encephalitis, AE) 泛指一类由自身免疫机制介导的脑炎,约占脑炎的 10%~20%,患者通常表现为记忆缺陷、神经或精神症状^[1~3]。AE 的抗原包括神经元表面抗原 [N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)、富亮氨酸胶质瘤失活蛋白 1 (leucine-rich glioma-inactivated-1, LGI1)、接触蛋白相关蛋白 2 (contactin-associated protein-like-2, CASPR2) 等和神

经细胞内抗原 [Hu、Ma2、谷氨酸脱羧酶 (glutamic acid decarboxylase, GAD) 等]。根据不同的神经元抗体和相应的临床综合征,AE 可以分为 3 种主要类型^[4]:①抗 NMDAR 脑炎;②边缘性脑炎;③其他 AE 综合征。其中抗 GAD65 抗体相关的脑炎符合边缘性脑炎的特点^[1]。尽管抗 GAD65 抗体 AE 较为罕见,但近年来该病在 AE 中的比例逐渐增大^[5],越来越多的文献^[6~8]总结该病的临床特点,有助于临床医生进一步诊断和管理抗 GAD65 抗体 AE。

GAD 是抑制性神经递质 γ -氨基丁酸 (gamma-

* 基金项目:国家自然科学基金 (No:82171465)

* 通信作者:朱舟, E-mail: zhouzhu@hust.edu.cn, 湖北省武汉市硚口区解放大道 1095 号

aminobutyric acid, GABA) 合成过程中的限速酶,主要表达于 GABA 能神经元和胰岛 β 细胞,可分为 GAD65 和 GAD67 两种亚型。GAD65 主要存在于 GABA 能神经元的突触表面,使神经末梢快速合成和释放 GABA^[9]。GABA 能神经元调控中枢神经系统的抑制性信号,虽然潜在机制尚未完全解释清楚,但 GAD65 抗体可能通过抑制 GAD65 酶活性,干扰 GABA 的合成与释放,从而使神经元处于高兴奋性状态,出现一系列的临床表现。抗 GAD65 抗体 AE 作为 AE 的一种亚型,在女性中多见,常亚急性起病,主要临床表现为癫痫发作、近事记忆障碍和精神行为异常,其中癫痫多为顽固性癫痫,常常难以控制^[10]。Malter 等^[11]从 138 例癫痫患者中筛选 53 例符合边缘性脑炎诊断标准,其中 9 例有高滴度的 GAD65 抗体。然而,与含有高滴度的电压门控钾离子通道抗体患者不同,抗 GAD65 抗体 AE 患者在经过更高强度的抗癫痫治疗后,没有 1 例患者能免受癫痫发作。除此之外,在其它已报告的病例中,GAD65 抗体阳性的癫痫患者在接受相应免疫治疗后,癫痫症状改善也并不明显^[12~14]。除癫痫外,在神经系统中 GAD65 抗体阳性的 AE 也表现为僵人综合征(stiff-person syndrome, SPS)、小脑性共济失调(cerebellar ataxia, CA)等神经综合征。SPS 患病率估计为 1/125 万,包括以肌肉僵硬和痉挛为特征的临床表现,可由几种刺激(如触觉、听觉、情绪不适)触发或者自发发生,部分患者经过免疫治疗后症状可得到明显改善^[4,15~17]。

GAD65 相关自身免疫性多内分泌腺病综合征

GAD65 抗体具有人类白细胞抗原(HLA)和非 HLA 基因组区域赋予的遗传易感性,在德国进行的一项全基因组关联研究和 HLA 区域关联分析中表明^[17~19],HLA-DRB1 * 04:01 基因和 HLA II 类单倍型(DQA1 * 05:01-DQB1 * 02:01-DRB1 * 03:01)与抗 GAD65 抗体自身免疫性神经综合征有高度相关性,在其他有关自身免疫疾病的队列中也显示 HLA II 类单倍型(DQA1 * 05:01-DQB1 * 02:01-DRB1 * 03:01)和(DQA1 * 03:01-DQB1 * 03:02-DRB1 * 04:01)是自身免疫性多内分泌腺病综合征(autoimmune polyendocrinopathy syndrome, APS)2 型的遗传危险因子^[20]。因此,由于涉及基因的易感性,GAD65 抗体相关的 AE 患者常常有个人或家族的自身免疫病史,包括 1 型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)或甲状腺炎家族史很常见^[17]。而对于个体而言,

GAD65 相关自身免疫性疾病可能累及多系统多器官。GAD65 抗体在非神经系统的自身免疫疾病中更为常见。

APS 是指同时或先后发生 2 种或 2 种以上的自身免疫性内分泌腺病^[21],可分为 APS 1 型和 2 型,两者都以原发性慢性肾上腺皮质功能减退症为主要组成部分。其中 APS 2 型较常见,即患者出现以下疾病中的 2 种或 2 种以上:原发性慢性肾上腺皮质功能减退症、自身免疫性甲状腺疾病、T1DM^[21]。GAD65 相关自身免疫性非神经系统疾病多见于 T1DM、甲状腺疾病等自身免疫性疾病中^[15,16],这些疾病可和抗 GAD65 抗体 AE 单独或叠加出现。在一些抗 GAD65 抗体 AE 患者外周血中可发现甲状腺相关抗体水平升高^[22],Budhram 等^[15]研究也表明在 212 例 GAD65 抗体阳性的神经自身免疫患者中,大约 34% 患者合并甲状腺疾病,还有 30% 患者合并 T1DM。同时,目前 GAD65 已成为诊断 T1DM 的标志物之一^[11,23,24],约 70% ~ 80% 的 T1DM 患者血清 GAD65 抗体阳性^[25]。

抗 GAD65 抗体 AE 的诊疗策略

自身免疫疾病的易感性虽由不同遗传因素决定,但个体也有可能共享某些遗传因素而同时身患多种疾病,在患有 T1DM 或多内分泌自身免疫的患者中出现类似癫痫发作特征或其他重叠的神经综合征时,应考虑抗 GAD65 抗体 AE 共病的可能,在排除其他更常见的原因后,多内分泌免疫环境下 GAD65 抗体的分析应该被纳入常规调查中,及早进行血清生物标志物的检测。

研究表明,血清低滴度的 GAD65 抗体对 AE 缺乏临床特异性,只有高滴度的 GAD65 抗体(放射免疫测定 > 20 nmol/L 或酶联免疫吸附试验 $> 10\ 000$ IU/mL)具有神经系统自身免疫的高度临床特异性^[15,26~28]。由于 T1DM 血清 GAD65 抗体阳性率高,有研究提出血清中 GAD65 抗体阳性检测可能不足以鉴别 AE 或潜在的 T1DM^[11],但患者的脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)中检测到 GAD65 抗体却只见于与 GAD65 相关 AE 中,这一研究也为 GAD65 抗体与神经症状之间建立了联系,提出了检测 CSF 中抗体对诊断抗 GAD65 脑炎的重要性^[17]。另一项有关 AE 误诊的研究中也显示,针对血清抗体的过度解读是误诊 AE 的主要原因,只有血清高滴度 GAD65 抗体或 CSF 检测抗体阳性在神经学上是相关的^[28]。

目前 AE 的诊断主要依赖于临床表现、影像学

和特异性自身抗体检测等检查结果,然而常见抗 GAD65 抗体 AE 患者在发病初期血清检测 GAD65 抗体为阴性,相当一部分 AE 患者 GAD65 抗体的产生需经过一定的潜伏期^[29]。因此,提高对临床表现、神经影像学检查、CSF 检查等结果的解读可能会减轻误诊的风险^[30,31]。此外,尽管抗 GAD65 抗体 AE 患者通常没有合并肿瘤,但对于肿瘤的可能性并不能完全排除,大约有 4% 的患者在神经症状出现后 5 年内被诊断为癌症,包括乳腺癌、胸腺瘤、甲状腺癌等,临床诊治过程中需考虑到这一可能^[15,16]。

了解 AE 的简单病理生理机制对于早期诊断和提出新的治疗策略很有意义。目前有关 GAD65 抗体致病机制尚无定论,因为 GAD65 是神经细胞内抗原,考虑到其位置特殊性,尚不清楚是否存在相关抗体直接致病的可能性^[17],目前较多研究认为 GAD65 抗体主要是通过细胞毒性 T 淋巴细胞介导的不可逆性 GABA 能神经元损伤,对神经元的完整性和兴奋性产生负面影响^[30]。既往研究认为 GAD65 抗体滴度水平与 AE 症状的严重程度无关^[17],但对临床疗效好的患者抗体滴度水平会相应下降,因此是否可以使用抗体滴度随治疗变化的趋势及患者临床治疗的反应作为指导治疗的指标,需进一步研究^[32,33]。

目前,AE 的一线治疗主要包括糖皮质激素、静脉注射免疫球蛋白及血浆置换治疗。一线治疗不理想时,及时启用二线治疗,包括利妥昔单抗及静脉注射环磷酰胺等可能带来更好的预后^[34]。尽早的免疫治疗被认为与较好的临床结局相关^[33],但部分学者对于抗 GAD65 抗体 AE 的二线免疫治疗策略存在争议,一项关于利妥昔单抗治疗 AE 患者的研究显示,在抗 GAD65 抗体 AE 中使用利妥昔单抗治疗并未观察到疾病改善^[10],在有关利妥昔单抗治疗 SPS 及 CA 患者的研究中也认为对大部分患者无效^[35],然而这些研究中的很多患者都是在症状发作一段时间后才开始治疗,早期识别及诊断的抗 GAD65 抗体 AE 患者可能对免疫治疗有更好的反应^[10],同时针对 GAD65 抗体开发新的免疫治疗策略也是未来的研究重点。

最近一项有关 CSF 蛋白质组学的研究表明^[30],除了免疫系统的失调外,在抗 GAD65 抗体 AE 中存在补体系统的失调,诊断为 AE 的患者脑脊液中活化的补体蛋白水平显著升高,补体的激活可以通过膜攻击复合物的形成直接导致细胞毒性,也可以调节炎症信号或吞噬作用等多种途径有利于 AE 相关

的病理改变,补体抑制剂可能是治疗的另一项选择^[36]。此外,在抗 GAD65 抗体 AE 中还发现一种细胞外基质蛋白 ADAMTSL2 和一种与氧化应激反应相关的蛋白 PLCG1 与疾病密切相关,可能成为 AE 新的生物标志物,作为诊断检查的合理补充^[30]。

总之,对于出现癫痫发作、记忆力损害及自主神经功能障碍症状,尤其是合并其他自身免疫系统疾病的患者,临床医生需考虑到抗 GAD65 抗体 AE 的可能,建议检测血清和 CSF 中 GAD65 抗体滴度的变化情况,结合临床表现及神经影像学结果综合分析,早期的识别诊断和迅速开展的免疫治疗对于该类 AE 至关重要。在诊治抗 GAD65 抗体 AE 的过程中,也应该筛查潜在的其他自身免疫疾病和肿瘤,全面思考以做出正确的临床决策,降低患者出现不良预后的风险。

参考文献

- 1 Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(4):391-404.
- 2 黄梁江, 朱纪玲, 严雅维, 等. 自身免疫性脑炎的临床特点与预后分析[J]. *内科急危重症杂志*, 2020, 26(1):29-33.
- 3 朱纪玲, 黄梁江, 郑彩凤, 等. 感染相关的抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎的临床特点分析[J]. *内科急危重症杂志*, 2018, 24(1):8-11.
- 4 Leypoldt F, Armangue T, Dalmau J. Autoimmune encephalopathies[J]. *Ann NY Acad Sci*, 2015, 1338(1):94-114.
- 5 Ren H, Fan S, Zhao Y, et al. The changing spectrum of antibody-mediated encephalitis in China[J]. *J Neuroimmunol*, 2021, 361:577753.
- 6 McKeon A, Tracy JA. GAD65 neurological autoimmunity[J]. *Muscle Nerve*, 2017, 56(1):15-27.
- 7 Vanhoorne A, Van Langenhove T, Miatton M, et al. GAD65 autoimmune encephalitis: a cause of rapidly evolving frontotemporal atrophy[J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2022, 36(1):80-82.
- 8 Gaspard N. How Much GAD65 Do You Have? High levels of GAD65 antibodies in autoimmune encephalitis[J]. *Epilepsy Curr*, 2020, 20(5):267-270.
- 9 Fenalti G, Buckle AM. Structural biology of the GAD autoantigen[J]. *Autoimmun Rev*, 2010, 9(3):148-152.
- 10 中华医学会神经病学分会神经感染性疾病与脑脊液细胞学学组. 中国自身免疫性脑炎诊治专家共识(2022 年版)[J]. *中华神经科杂志*, 2022, 55(9):931-949.
- 11 Malter MP, Helmstaedter C, Urbach H, et al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase define a form of limbic encephalitis[J]. *Ann Neurol*, 2010, 67(4):470-478.
- 12 Valencia-Sanchez C, Pittock SJ, Mead-Harvey C, et al. Brain dysfunction and thyroid antibodies: autoimmune diagnosis and misdiagnosis[J]. *Brain Commun*, 2021, 3(2):fcaa233.
- 13 Hansen N, Widman G, Witt JA, et al. Seizure control and cognitive improvement via immunotherapy in late onset epilepsy patients with

- paraneoplastic versus GAD65 autoantibody-associated limbic encephalitis [J]. *Epilepsy Behav*, 2016, 65:18-24.
- 14 Malter MP, Frisch C, Zeitler H, et al. Treatment of immune-mediated temporal lobe epilepsy with GAD antibodies [J]. *Seizure*, 2015, 30: 57-63.
 - 15 Budhram A, Sechi E, Flanagan EP, et al. Clinical spectrum of high-titre GAD65 antibodies [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2021, 92 (6): 645-654.
 - 16 Saiz A, Blanco Y, Sabater L, et al. Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: diagnostic clues for this association [J]. *Brain*, 2008, 131 (Pt 10): 2553-2563.
 - 17 Dade M, Berzero G, Izquierdo C, et al. Neurological syndromes associated with anti-GAD antibodies [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(10): 3701.
 - 18 Strippel C, Herrera-Rivero M, Wendorff M, et al. German network for research on autoimmune encephalitis (GENERATE). A genome-wide association study in autoimmune neurological syndromes with anti-GAD65 autoantibodies [J]. *Brain*, 2023, 146(3): 977-990.
 - 19 Muñoz-Castrillo S, Ambati A, Dubois V, et al. Primary DQ effect in the association between HLA and neurological syndromes with anti-GAD65 antibodies [J]. *J Neurol*, 2020, 267(7): 1906-1911.
 - 20 Flesch BK, Matheis N, Alt T, et al. HLA class II haplotypes differentiate between the adult autoimmune polyglandular syndrome types II and III [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(1): E177-E182.
 - 21 Michels AW, Eisenbarth GS. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 (APS-1) as a model for understanding autoimmune polyendocrine syndrome type 2 (APS-2) [J]. *J Intern Med*, 2009, 265(5): 530-540.
 - 22 Petit-Pedrol M, Armangue T, Peng X, et al. Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABAA receptor: a case series, characterisation of the antigen, and analysis of the effects of antibodies [J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(3): 276-286.
 - 23 Solimena M, Folli F, Denis-Donini S, et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in a patient with stiff-man syndrome, epilepsy, and type I diabetes mellitus [J]. *N Engl J Med*, 1988, 318(16): 1012-1020.
 - 24 Baekkeskov S, Aanstoot HJ, Christgau S, et al. Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase [J]. *Nature*, 1990, 347 (6289): 151-156.
 - 25 Ali F, Rowley M, Jayakrishnan B, et al. Stiff-person syndrome (SPS) and anti-GAD-related CNS degenerations: protean additions to the autoimmune central neuropathies [J]. *J Autoimmun*, 2011, 37(2): 79-87.
 - 26 Zhou H, Xie X, Zhang T, et al. Anti-GAD65 antibody-associated autoimmune encephalitis with predominant cerebellar involvement following toripalimab treatment: a case report of a novel irAE of toripalimab [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 850540.
 - 27 Spatola M, Dalmau J. Seizures and risk of epilepsy in autoimmune and other inflammatory encephalitis [J]. *Curr Opin Neurol*, 2017, 30(3): 345-353.
 - 28 Flanagan EP, Geschwind MD, Lopez-Chiriboga AS, et al. Autoimmune encephalitis misdiagnosis in adults [J]. *JAMA Neurol*, 2023, 80(1): 30-39.
 - 29 Fauser S, Uttner I, Ariño H, et al. Long latency between GAD-antibody detection and development of limbic encephalitis—a case report [J]. *BMC Neurol*, 2015, 15: 177.
 - 30 Räuber S, Schroeter CB, Strippel C, et al. Cerebrospinal fluid proteomics indicates immune dysregulation and neuronal dysfunction in antibody associated autoimmune encephalitis [J]. *J Autoimmun*, 2023, 135: 102985.
 - 31 Bien CG, Rohleder C, Mueller JK, et al. Neural autoantibodies in cerebrospinal fluid and serum in clinical high risk for psychosis first-episode psychosis and healthy volunteers [J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12: 654602.
 - 32 Errichiello L, Perruolo G, Pascarella A, et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase (GAD) in focal and generalized epilepsy: A study on 233 patients [J]. *J Neuroimmunol*, 2009, 211(1-2): 120-123.
 - 33 Muñoz-Lopetegui A, de Bruijn MAAM, Boukhrissi S, et al. Neurologic syndromes related to anti-GAD65: clinical and serologic response to treatment [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020, 7(3): e696.
 - 34 Thaler FS, Zimmermann L, Kammermeier S, et al. German network for research on autoimmune encephalitis (GENERATE). Rituximab treatment and long-term outcome of patients with autoimmune encephalitis: real-world evidence from the GENERATE registry [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2021, 8(6): e1088.
 - 35 Dalakas MC, Rakocevic G, Dambrosia JM, et al. A double-blind placebo-controlled study of rituximab in patients with stiff person syndrome [J]. *Ann Neurol*, 2017, 82(2): 271-277.
 - 36 Chuquisana O, Strippel C, Tröschner AM, et al. Complement activation contributes to GAD antibody-associated encephalitis [J]. *Acta Neuropathol*, 2022, 144(2): 381-383.

(2023-3-23 收稿)