



抗微管相关蛋白1B抗体阳性相关神经系统副肿瘤综合征1例报告

张玲, 贾佳, 史妍慧, 赵轶, 邱炜斌, 范薇

引用本文:

张玲, 贾佳, 史妍慧, 等. 抗微管相关蛋白1B抗体阳性相关神经系统副肿瘤综合征1例报告[J]. 中国临床医学, 2024, 31(3): 514-516.

Zhang L, Jia J, Shi Y H, et al. Paraneoplastic neurological syndrome related to positive anti-MAP1B antibody: a case report[J]. Chin J Clin Med, 2024, 31(3): 514-516.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2024.20240459>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

神经系统症状为首表现的血栓性血小板减少性紫癜1例报告

Thrombotic thrombocytopenic purpura with neurological symptoms as the first manifestation :a case report and literature review
中国临床医学. 2019, 26(4): 662-666 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190156>

以认知障碍为首表现的隐球菌性脑膜炎1例报告

Cryptococcal meningitis with cognitive impairment as the initial manifestation: a case report
中国临床医学. 2017, 24(5): 828-830 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20170388>

抗GPC3/CD3双特异性重链抗体的制备及其抗肝癌作用评价

Preparation of anti-GPC3/CD3 bispecific heavy chain antibody and evaluation of its anti-liver cancer effect
中国临床医学. 2021, 28(3): 416-421 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20210990>

抗PD-1/PD-L1抗体临床治疗不良反应研究进展

Research progress on adverse events in clinical treatment of anti-PD-1/PD-L1 antibodies
中国临床医学. 2018, 25(4): 625-631 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180320>

肝细胞核因子1B体外抑制前列腺癌细胞的增殖和迁移

Hepatocyte nuclear factor 1B suppresses the proliferation and migration of prostate cancer cells in vitro
中国临床医学. 2017, 24(2): 171-175 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20170208>

DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2024.20240459

· 病例报告 ·

抗微管相关蛋白 1B 抗体阳性相关神经系统副肿瘤综合征 1 例报告

张玲¹, 贾佳¹, 史妍慧¹, 赵轶¹, 邱炜斌¹, 范薇^{2*}

1. 上海市徐汇区中心医院, 复旦大学附属中山医院徐汇医院神经内科, 上海 200237

2. 复旦大学附属中山医院神经内科, 上海 200032

[关键词] 微管相关蛋白 1B; 神经系统副肿瘤; 抗浦肯野细胞抗体 2 型

[中图分类号] R 739.4 [文献标志码] B

Paraneoplastic neurological syndrome related to positive anti-MAP1B antibody: a case report

ZHANG Ling¹, JIA Jia¹, SHI Yanhui¹, ZHAO Yi¹, QIU Weibin¹, FAN Wei^{2*}

1. Department of Neurology, Shanghai Xuhui Central Hospital (Zhongshan-Xuhui Hospital), Fudan University, Shanghai 200237, China

2. Department of Neurology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Key Words] microtubule associated protein 1B; paraneoplastic neurological syndrome; Purkinje cell antibody type 2

神经系统副肿瘤综合征 (paraneoplastic neurological syndrome, PNS) 是癌症的远隔效应, 可影响神经系统的各个部分, 发病通常由免疫机制介导。随着抗体生物标志物的发现不断增多, PNS 的发现率也逐渐升高, 每 300 例癌症患者中有 1 例为 PNS^[1]。2021 年 7 月, 国际专家组^[2]提出了 PNS 最新诊断标准及新的诊断评分系统, 重新定义 PNS 常见临床表现, 并将其分为高风险表型、中风险表型; 同时对抗体进行危险分层, 将抗微管相关蛋白 1B (microtubule associated protein 1B, MAP1B) 抗体作为“高风险抗体”, 认为其与肿瘤发生有强相关性。但是, 目前抗 MAP1B 抗体引起 PNS 的病例报道及相关研究尚较少。现报告 1 例 MAP1B 抗体相关 PNS 病例。

1 诊治经过

患者, 女性, 71 岁, 因“反应迟钝 2 d”于 2023 年 3 月 7 日入院。患者 3 月 5 日中午无明显诱因出现反应迟钝, 当时尚可与家属简单对答, 无肢体抽搐及二便失禁, 症状持续无缓解。3 月 6 日中午就诊于外院急诊科, 血液学检查未见异常, 头颅 CT 示多发腔隙性脑梗死, 胸部 CT 示两肺炎症改变 (左肺为著), 头颅 MRI 示右侧侧脑室前角旁-

基底节区亚急性腔隙性梗死灶, 予氯吡格雷抗血小板、阿托伐他汀稳定斑块等治疗。

患者既往肺腺癌病史, 2012 年行左肺下叶切除及纵隔淋巴结清扫, 术后进行化疗; 2017 年因胸膜转移行吉非替尼治疗; 2022 年 8 月因骨转移行安罗替尼靶向治疗。入院查体: 神志欠清, 自主睁眼, 无言语, 查体欠配合; 双眼疑似右向凝视, 双侧瞳孔直径 3 mm、对光反射灵敏; 双侧额纹、鼻唇沟对称; 四肢可见自主活动, 肌张力正常, 双上肢腱反射阳性、双下肢腱反射未引出, 左侧 Babinski 征阳性、右侧 Babinski 征阴性, 脑膜刺激征阴性。肝肾功能、糖化血红蛋白、心肌酶、血沉正常, 抗核抗体 (antinuclear antibody, ANA) 正常, 梅毒抗体、HIV 抗体阴性; 血小板 ($113 \times 10^9/L$) 降低, 血钠 (133.6 mmol/L) 降低, 总胆固醇 (6.55 mmol/L)、低密度脂蛋白胆固醇 (3.78 mmol/L)、空腹葡萄糖 (7.14 mmol/L) 升高, D-二聚体 (2.31 mg/L) 升高, 促甲状腺激素 ($16.52 \text{ } \mu\text{U/mL}$) 升高; 癌胚抗原 (5.6 ng/mL)、糖类抗原 125 (79 U/mL)、糖类抗原 15-3 (41.9 U/mL)、糖类抗原 19-9 (71.9 U/mL)、细胞角蛋白 19 片段 (7.03 ng/mL)、糖类抗原 242 (52.4

[收稿日期] 2024-04-28 [接受日期] 2024-05-17

[基金项目] 上海市徐汇区医学科研课题 (SHXH202234)。Supported by Medical Research Project of Xuhui District, Shanghai (SHXH202234)。

[作者简介] 张玲, 硕士, 住院医师。E-mail: dr_zhangling@163.com

*通信作者 (Corresponding author)。Tel: 021-64041990, E-mail: fan.wei@zs-hospital.sh.cn

U/mL)、糖类抗原 50 (52.7 U/mL) 升高。头颅 MRI 增强检查 (2023-03-10) 示, 右侧侧脑室前角周亚急性腔隙性脑梗死, 轻度脑白质变性, 增强扫描未见明显强化 (图 1)。腰椎穿刺脑脊液 (CSF) 检查: 压力 150 mmH₂O, 细胞学正常, 微量总蛋白升高 (1.4 g/L), 葡萄糖和氯化物正常, 自身免疫性脑炎抗体均阴性。丙二醛检测试剂盒 [基于组织底物的实验 (tissue-based assay, TBA) 比色法] 检测显示脑组织切片疑似阳性, 小脑和海马区域有荧光信号 (图 2), 经基于细胞底物的实验

(cell-based assay, CBA) 拓展筛查抗体谱, 发现抗 MAP1B 抗体弱阳性 (滴度 1 : 30)。

根据患者临床表现 (急性起病的认知功能障碍及住院期间出现精神症状) 及既往肺癌病史, 结合头颅增强 MRI 表现及血清 MAP1B 抗体弱阳性, 首先考虑 PNS, 予以丙种球蛋白 20 g 静脉滴注, 每日 1 次, 连续 5 d。治疗后患者认知功能障碍明显好转, 出院后未再出现神经系统病变表现。随访过程中, 患者出现急性冠脉综合征、充血性心衰、重症肺炎, 于 2023 年 5 月 5 日救治无效死亡。

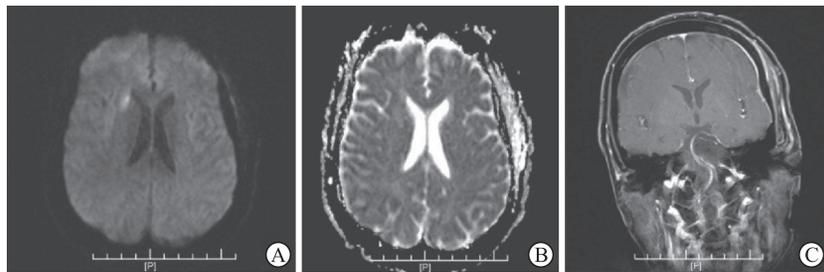


图 1 患者头颅 MRI 图像

Figure 1 Head MRI images of the patient

The patient was female, 71 years old. A, B: DWI and ADC sequences show subacute lacunar cerebral infarction around the anterior horn of the right lateral ventricle; C: enhanced lesion is not found in MRI enhancement sequence.

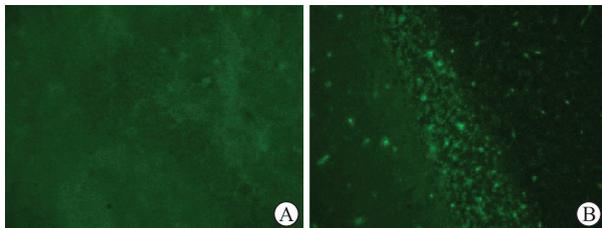


图 2 脑组织切片 TBA 染色

Figure 2 TBA staining of brain tissue slices

The patient was female, 71 years old. Tissue-based assay (TBA) shows suspicious positive using monkey hippocampus (A) and cerebellum (B) as substrate.

2 讨论

神经系统的功能依赖于神经元之间电化学信号的传递, 神经元微管在树突和轴突的形成中发挥重要作用。MAP1B 可调节细胞内微管和肌动蛋白微丝的聚合, 与神经系统发育相关, 在轴突延伸、神经元迁移、轴突导向方面有重要作用^[3-4]。MAP1B 基因缺失的小鼠生长缓慢、视力缺失、运动系统异常^[5]。另有研究^[6]发现, 其可作为信号蛋白参与神经系统正常生理和病理反应。但是,

MAP1B 在神经系统疾病中的研究较少。

Vernino 和 Lennon^[7] 在 10 例神经系统自身免疫性疾病患者中首次发现了新的副肿瘤抗体, 并将其命名为浦肯野细胞抗体 2 型 (Purkinje cell antibody type 2, PCA-2); 10 例患者中, 7 例为经病理证实的小细胞肺癌, 1 例为高度疑似肺癌, 1 例影像表现倾向肺癌。但是, 该研究未确认 PCA-2 抗原为 MAP1B。Gadoth 等^[8] 纳入梅奥医学中心神经免疫学实验室 1993—2016 年检测的 118 例 PCA-2-IgG 血清阳性患者, 96 例有血清或 CSF 标本, 其中 95 例标本抗体与 MAP1B 结合, 证实 MAP1B 为 PCA-2 的自身抗原。MAP1B 也是第 1 个被鉴定为神经自身免疫靶点的微管相关蛋白, 为 PNS 的新靶点。抗 MAP1B 抗体常与其他神经自身抗体共存, 如抗坍塌反应介导蛋白 5 (collapsin response mediator protein 5, CRMP5)、电压门控钙通道 (voltage-gated calcium channel, VGCC)、谷氨酸脱羧酶 65 (glutamic acid decarboxylase 65, GAD65) 抗体, 抗神经元核抗体 1 型 (antineuronal nuclear antibody-1, ANNA-1) 等^[8]。

目前研究^[9] 显示, 抗 MAP1B 抗体相关 PNS

临床表现各异,周围神经病变表现最常见。仅抗MAP1B抗体阳性患者最常见的神经病变表型为多发性神经根神经病(52%),其次为感觉神经元病(28%),多呈对称性起病(63%),病程呈亚急性或慢性;抗MAP1B合并抗ANNA1-IgG或CRMP5-IgG阳性患者的表型为感觉神经元病(33%)、长度依赖性感觉运动性多发性神经病(27%)、多发性神经根神经病(20%),亚急性或慢性进展。不论是否合并其他抗体阳性,50%抗MAP1B抗体阳性的神经病变患者中枢受累,主要表现为小脑或脑干功能障碍、脊髓病、认知障碍、癫痫发作。Gadoth等^[8]也发现,抗MAP1B抗体阳性患者中枢神经系统表现主要为小脑性共济失调、脑病或认知障碍;合并抗CRMP5-IgG阳性的患者易出现视神经或视网膜受累;部分患者表现为舞蹈病。既往临床资料中相关影像学数据较少。半数以上抗MAP1B抗体阳性患者MRI表现为正常或非特异性白质改变,部分患者存在脊髓受累、脑萎缩、视神经受累或颞叶受累^[8]。

本例患者入院时以急性认知障碍为主要表现,头颅MRI显示右侧侧脑室前角旁亚急性腔隙性脑梗死。根据影像学所示病灶部位及大小,脑梗死无法完全解释患者的临床表现,诊断较困难;由于患者既往肺恶性肿瘤病史,进一步行血清及脑脊液相关抗体检测,发现血清抗MAP1B抗体阳性。患者临床及MRI表现与既往文献^[8]报道相符,诊断为抗MAP1B抗体相关PNS。在抗MAP1B抗体阳性的PNS患者中,恶性肿瘤的发现率很高,约79%,以肺癌居多,尤其是小细胞肺癌,其发生率为非小细胞肺癌的3倍。

目前,抗MAP1B抗体阳性PNS的临床随访数据较少。部分患者在基础抗癌治疗后出现临床改善,部分患者则在大剂量激素、血清置换、霉酚酸酯和环磷酰胺等免疫治疗后出现临床改善^[9];此外,该研究中2例多灶性神经系统受累患者为难治性。本例患者予丙种球蛋白冲击治疗后,认知功能迅速改善。

综上所述,抗MAP1B抗体阳性相关PNS临床表现多样,对免疫治疗反应,且与小细胞肺癌有一

定相关性。对于临床怀疑PNS的患者,尤其是存在亚急性或慢性多发性神经病,或感觉神经元病合并小脑性共济失调、脑病等中枢受累的患者,建议筛查抗MAP1B抗体。

伦理声明 无。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献 张玲:文献查阅、文章撰写;贾佳:病史收集、临床诊治、文章修改;史妍慧:文章修改;赵轶、邱炜斌:病史收集、临床诊治;范薇:文章指导及审阅。。

参考文献

- [1] GILLIGAN M, MCGUIGAN C, MCKEON A. Paraneoplastic neurologic disorders[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2023, 23(3): 67-82.
- [2] GRAUS F, VOGRIG A, MUÑIZ-CASTRILLO S, et al. Updated diagnostic criteria for paraneoplastic neurologic syndromes[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2021, 8(4): e1014.
- [3] MEIXNER A, HAVERKAMP S, WÄSSLE H, et al. MAP1B is required for axon guidance and is involved in the development of the central and peripheral nervous system[J]. *J Cell Biol*, 2000, 151(6): 1169-1178.
- [4] GONZALEZ-BILLAULT C, AVILA J, CÁCERES A. Evidence for the role of MAP1B in axon formation[J]. *Mol Biol Cell*, 2001, 12(7): 2087-2098.
- [5] EDELMANN W, ZERVAS M, COSTELLO P, et al. Neuronal abnormalities in microtubule-associated protein 1B mutant mice[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93(3): 1270-1275.
- [6] VILLARROEL-CAMPOS D, GONZALEZ-BILLAULT C. The MAP1B case: an old MAP that is new again[J]. *Dev Neurobiol*, 2014, 74(10): 953-971.
- [7] VERNINO S, LENNON V A. New Purkinje cell antibody (PCA-2): marker of lung cancer-related neurological autoimmunity[J]. *Ann Neurol*, 2000, 47(3): 297-305.
- [8] GADOTH A, KRYZER T J, FRYER J, et al. Microtubule-associated protein 1B: Novel paraneoplastic biomarker[J]. *Ann Neurol*, 2017, 81(2): 266-277.
- [9] JITPRAPAIKULSAN J, KLEIN C J, PITTOCK S J, et al. Phenotypic presentations of paraneoplastic neuropathies associated with MAP1B-IgG[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 91(3): 328-330.

[本文编辑] 姬静芳

引用本文

张玲,贾佳,史妍慧,等.抗微管相关蛋白1B相关神经系统副肿瘤综合征1例报告[J].中国临床医学,2024,31(3):514-516.
ZHANG L, JIA J, SHI Y H, et al. Paraneoplastic neurological syndrome related to positive anti-MAP1B antibody: a case report[J]. *Chin J Clin Med*, 2024, 31(3): 514-516.