



电子、语音版

·临床研究·

消化科首诊的抗SOX1抗体阳性副肿瘤性边缘叶脑炎1例

王翠云¹, 武力勇², 张德全¹, 叶红²

1. 菏泽市中医医院, 山东 菏泽 274000

2. 首都医科大学宣武医院, 北京 100032

摘要:副肿瘤性边缘叶脑炎常表现为认知障碍、精神行为异常、癫痫发作等症状, 临床表现复杂多变, 部分患者首诊于非神经科室。该文报道1例首诊于消化科的抗SOX1抗体阳性副肿瘤性边缘叶脑炎患者, 并复习相关文献, 分析临床及影像学特点, 提高对抗SOX1抗体阳性副肿瘤性边缘叶脑炎的认识, 尽早识别, 以改善患者预后。

关键词:边缘系统脑炎; 抗SOX1抗体; 神经系统副肿瘤综合征

中图分类号: R741

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2025.04.006

Paraneoplastic limbic encephalitis with positive anti-SOX1 antibody initially presenting to the department of gastroenterology: a case report

WANG Cuiyun¹, WU Liyong², ZHANG Dequan¹, YE Hong²

1. Heze Hospital of Traditional Chinese Medicine, Heze, Shandong 274000, China

2. Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100032, China

Corresponding author: YE Hong, Email: yehongs2004188@sina.com

Abstract: Paraneoplastic limbic encephalitis often manifests as cognitive impairment, psychiatric-behavioral abnormalities, and seizures, with complex and diverse clinical manifestations, and some patients attend non-neurological departments at the first consultation. This article reports a case of paraneoplastic limbic encephalitis with positive anti-SOX1 antibody initially presenting to the department of gastroenterology, and a literature review was also performed to analyze its clinical and imaging features, enhance the awareness of paraneoplastic limbic encephalitis with positive anti-SOX1 antibody, facilitate early identification, and thus improve the prognosis of patients.

Keywords: limbic encephalitis; anti-SOX1 antibody; paraneoplastic neurological syndrome

神经系统副肿瘤综合征(paraneoplastic neurological syndrome, PNS)是指排除肿瘤对神经组织的直接浸润或压迫、转移、感染等引起的损害, 通过神经递质或免疫介导炎症反应对远隔部位神经系统产生损害的一类综合征, 常伴随肿瘤发生或者先于肿瘤临床表现出现^[1]。其中副肿瘤性边缘叶脑炎(paraneoplastic limbic encephalitis, PLE)是一种罕见的PNS。现报道1例首诊于消化科的抗Y染色体性别决定区相关框基因1(sex-determining region Y related HMG box gene 1, SOX1)抗体阳性PLE患者, 以期提高对PLE共病的认识, 以便尽早诊

断, 及时治疗, 提高患者生活质量。

1 临床资料

患者, 男性, 57岁, 主因“头昏、恶心呕吐、进食差45 d, 睡眠增多、记忆力下降、性格改变30 d”于首都医科大学宣武医院神经内科住院。

患者于2023年9月27日无诱因感持续性头昏, 无视物旋转、视物成双, 伴有恶心、呕吐, 每日数次, 进食差。外院胃镜检查示: 食管裂孔疝、萎缩性胃炎伴充血、胃溃疡。病理活检示: 胃窦溃疡、活动性炎症及慢性炎症、肠化(+)。诊断为消化性溃疡, 遂予对症治疗, 治疗后头昏、

收稿日期: 2024-11-17; 修回日期: 2025-08-12

作者简介: 王翠云(1990—), 女, 硕士研究生, 主治医师, 主要从事脑血管病、头痛、神经感染性疾病等的研究。Email: 351695696@qq.com。

通信作者: 叶红(1979—), 博士, 副主任医师, 主要从事头痛、神经感染性疾病、神经重症等疾病的研究。Email: yehongs2004188@sina.com。

恶心减轻。2023年10月11日出现睡眠增多、近记忆力下降,胡言乱语,视幻觉,多疑,无原因哭泣,症状进行性加重,不能进食。2023年10月13日颅脑磁共振成像检查示:右侧颞叶异常信号(图1)。2023年10月18日颅脑磁共振成像增强检查示:右侧海马异常信号,炎症性病变可能性大(图2)。2023年10月21日进行腰椎穿刺示:压力100 mmH₂O(1 mmH₂O=0.009 8 kPa),白细胞10×10⁶/L,单个核细胞100%,蛋白0.51 g/L,糖和氯含量正常,涂片找细菌、真菌、抗酸杆菌阴性,细菌、真菌培养阴性。脑脊液自身免疫性脑炎相关的特异性抗体46项检查示:SOX1-IgG(+)。血液自身免疫性脑炎相关的特异性抗体46项检查示:SOX1-IgG(+)。动态脑电图示:背景混有多量低幅慢波。正电子发射计算机断层成像检查示:①纵隔(胸腺区、4R、7区)、右肺门多发氟代脱氧葡萄糖高代谢淋巴结,考虑炎症反应,不排除淋巴瘤;②右肺上叶尖段纵隔胸膜下小结节,氟代脱氧葡萄糖代谢无升高,考虑为良性;③左肺上叶尖后段、右肺上叶尖段、下叶外基底段钙化灶(图3);④脑实质形态、密度未见异常,未见明确氟代脱氧葡萄糖代谢异常区。

给予甲泼尼龙冲击治疗,每日1 g,3 d后减为每日500 mg。患者进食好转,幻觉减轻,但记忆力下降、情绪改变无明显缓解。

既往史:冠心病、冠状动脉支架术后3年。

入院体格检查:神志清楚,反应迟钝,语速慢,近记忆力下降,计算力、理解力正常,定向力正常。双侧瞳孔直径左侧4 mm,右侧2 mm,对光反射灵敏,双眼活动各方向到位,右视有细小水平性眼震。双侧面部纹对称,伸舌居中,咽反射存在。四肢肌力、肌张力正常,双上肢腱反射(++),双下肢腱反射(+),双侧病理征(-),双侧掌颌反射阳性,深浅感觉粗测未见异常,双侧指鼻试验及跟-膝-胫试验稳准。颈无抵抗,Kerning征(-)。

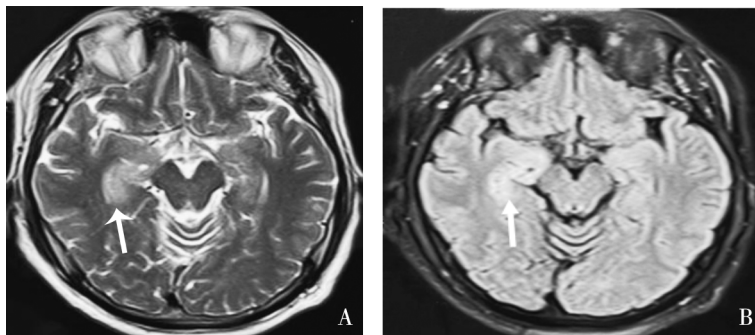
入院后复查腰椎穿刺(2023年11月7日):脑脊液压

力145 mmH₂O,白细胞11×10⁶/L,单个核细胞100%。脑脊液生化、涂片、墨汁染色均未见异常。血清和脑脊液PNS抗体谱:SOX1(+)。脑脊液流式细胞学示:T淋巴细胞占淋巴细胞的86.6%,B淋巴细胞占脑脊液淋巴细胞的9.10%,Kappa/Lambda为2.08,CD3⁺CD4⁺细胞占77.4%,CD3⁺CD8⁺细胞占17.8%,CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺为4.25,CD3⁺CD56⁺细胞占淋巴细胞0.07%。细胞因子12项检查:白细胞介素-8为130.04 pg/mL(正常值<62 pg/mL),其余正常。血清和脑脊液自身免疫性脑炎相关的特异性抗体谱、脱髓鞘抗体谱均未见异常。复查血常规:白细胞计数15.14×10⁹/L,C反应蛋白16 mg/L。复查血生化:谷丙转氨酶57 IU/L,γ-谷氨酰转肽酶149 IU/L。肿瘤标志物:神经元特异性烯醇化酶33.80 ng/mL,肿瘤相关抗原19~9 104.00 IU/mL,肿瘤相关抗原72-4:38.0 IU/mL。2023年11月8日复查颅脑磁共振成像增强示:双侧海马长T2信号范围较前缩小,T2液体抑制反转恢复序列高信号较前减低,未见异常强化(图4)。肺部计算机断层成像增强示:右肺上叶结节,部分陈旧性病变,纵隔内散在增大淋巴结。

入院诊断为PLE(抗SOX1抗体);肿瘤待查;冠状动脉支架术后。

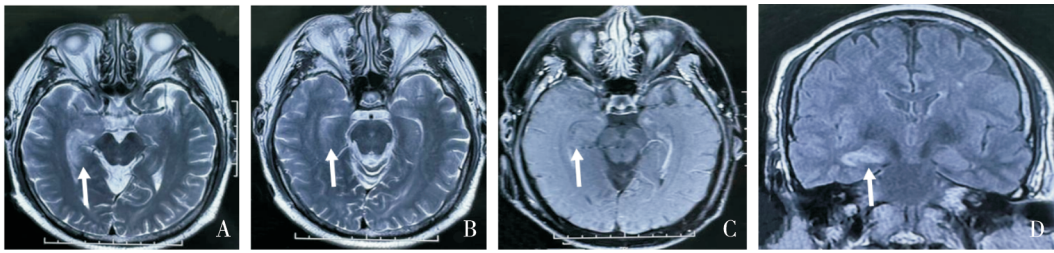
给予丙种球蛋白(每日0.4 g/kg,连续使用5 d)治疗,后改为醋酸泼尼松(每日1次,60 mg)口服,逐渐减量。

患者在丙种球蛋白输注第3天感觉情绪异常较前改善,输注第5天精神状态恢复至病前水平,近期记忆力仍稍差。出院时结合患者院前相关检查结果及入院后脑脊液+血清抗SOX-1抗体阳性,脑磁共振成像增强示右侧海马异常信号,患者临床表现为边缘叶受损,综合考虑后出院诊断为PNS(抗SOX-1抗体)。患者至外院进行肺结节穿刺活检,病理检查证实为小细胞肺癌(图5)。口服靶向药物盐酸安罗替尼胶囊。出院后3个月回访,患者记忆力基本恢复,时有易流泪表现,无幻觉。



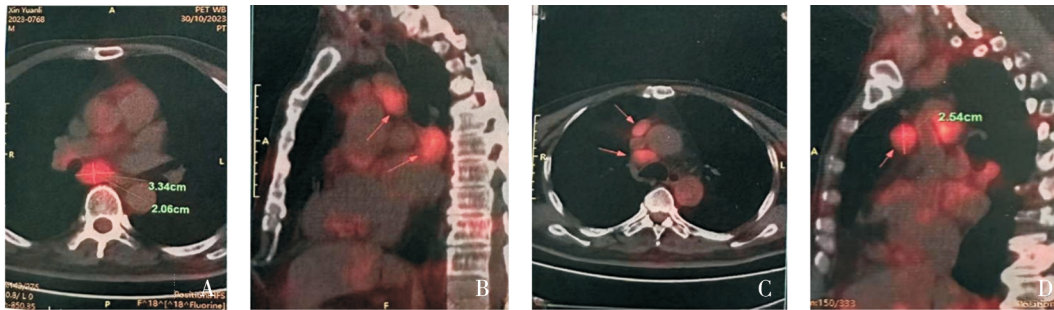
A:右侧海马T2高信号(白色箭头);B:右侧海马T2液体抑制反转恢复序列高信号(白色箭头)。

图1 颅脑磁共振成像(2023年10月13日)



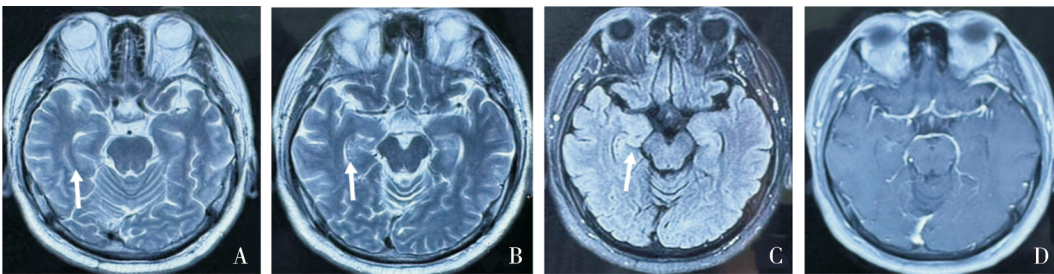
A、B:右侧海马T2高信号(白色箭头);C:右侧海马T2液体抑制反转恢复序列高信号(白色箭头);D:左侧海马异常强化(白色箭头)。

图2 颅脑磁共振成像+增强(2023年10月18日)



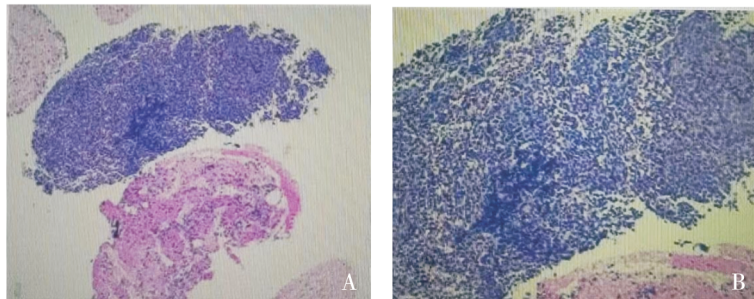
A:肿大淋巴结,代谢增高;B:纵隔4R、7区肿大淋巴结,代谢增高(红色箭头);C:纵隔7区、右侧肺门肿大淋巴结,代谢升高(红色箭头);D:最大淋巴结位于7区(红色箭头)。

图3 正电子发射计算机断层成像(2023年10月21日)



A、B:右侧海马T2高信号范围较2023年10月13日缩小(白色箭头);C:右侧海马T2液体抑制反转恢复序列高信号减低(白色箭头);D:未见明显强化。

图4 颅脑磁共振成像+增强(2023年11月8日)



A、B:淋巴细胞背景中混杂红细胞,其间可见散在及簇状分布异型细胞,细胞核大深染,胞质稀少;A:放大10倍;B:放大20倍。

图5 肺结节穿刺活检病理检查考虑为小细胞肺癌(苏木精-伊红染色)

2 讨论

1968年,Corsellis等^[2]首次提出边缘系统脑炎(limbic encephalitis, LE)的概念。该疾病选择性影响颅脑边缘系统结构,包括海马、下丘脑和杏仁核,常表现出急性或亚急性加重的神经功能损害,可出现记忆力下降或精神症状,此类表现综合称为LE。据目前研究,LE的病因包括病毒性、免疫介导性、肿瘤相关性等。Corsellis等^[2]在支气管肺癌患者的脑干、小脑或脊髓的组织学检查中,发现不仅有神经元丢失、胶质增生等退行性病变,还有血管周围膨出和胶质结节形成,由此提出PLE的概念。PLE的临床表现以近记忆力下降、精神行为异常和癫痫发作为特点。邸明一等^[3]发表的15例小细胞肺癌合并PLE病例分析中,癫痫发作11例(73.33%),短期记忆力丧失13例(86.67%),精神异常7例(46.67%)。

随着副肿瘤抗体谱的扩展和检测技术的提高,临床中发现的副肿瘤抗体已达10余种。文献报道,发现与PLE相关的抗体有抗SOX1抗体、抗Yo抗体、抗Hu抗体、抗Zic4抗体、抗Ma-2抗体等,以上副肿瘤抗体大部分亦与小细胞肺癌相关。其中SOX1蛋白是一种具有保守DNA结合蛋白的发育转录因子,该蛋白在成人小脑的贝格曼胶质细胞中优先表达,属于细胞内抗原,在中枢神经系统发育中发挥重要作用^[4]。近年研究发现,SOX1也表达于多种神经内分泌肿瘤中^[5]。Graus等^[6]在小细胞肺癌相关的PNS患者血清中发现了能特异结合小脑浦肯野细胞层贝格曼星形胶质细胞核的自身抗体,将其命名为抗胶质细胞核抗体,随后的研究发现,SOX1为抗胶质细胞核抗体相应的抗原。Sabater等^[5]在小细胞肺癌存在的情况下研究发现,SOX1抗体的产生是由于对细胞膜离子通道的自身免疫反应增强。SOX1编码的蛋白质参与小细胞肺癌的发展,在肿瘤组织中的表达下调,表明发病机制可能与SOX-1基因启动子的异常甲基化密切相关^[4]。SOX1抗体的免疫机制及损伤通路涉及分子模拟、抗体直接作用、补体激活与神经炎症、B细胞和T细胞介导的自身免疫反应^[7-8]。肿瘤异常表达SOX1蛋白,免疫系统将其识别为外来抗原而产生抗体。由于SOX1在神经组织中也有表达,抗体可能交叉攻击神经元,导致自身免疫性损伤。另外,抗SOX1抗体可能直接结合神经元,激活相关补体,形成膜攻击复合物,导致神经元溶解,且可释放活性氧和一氧化氮,加重氧化应激损伤,T细胞可能被激活,攻击表达SOX1的神经细胞,导致炎症和神经退行性病变,且T细胞可促进炎症细胞因子释放,加剧神经炎症和血脑屏障破坏。

Titulaer等^[9]用血清抗SOX1抗体筛查小细胞肺癌,结果显示43%的小细胞肺癌患者血清抗SOX1抗体阳性。Vural等^[10]研究发现,22%~32%的小细胞肺癌患者抗

SOX1抗体阳性。本研究的患者血及脑脊液抗SOX1抗体阳性,神经元特异性烯醇化酶升高,正电子发射断层成像、磁共振成像及胸部计算机断层成像发现,支气管肺门淋巴结增大及高代谢,高度怀疑相关肿瘤为肺癌,最终经肺占位活检证实为小细胞肺癌。在血清或脑脊液中检测相关抗体可以为寻找潜在肿瘤提供指导。

除了LE外,抗SOX1抗体阳性PNS还可表现为副肿瘤性小脑变性^[11-13]、副肿瘤性脊髓病^[14]、副肿瘤性周围神经病^[15-16]、兰伯特-伊顿综合征^[13]等。抗SOX1抗体合并其他副肿瘤相关抗体阳性的患者亦有报道。陈姗姗等^[17]曾报道1例肺部转移瘤的PLE患者,该患者抗SOX1抗体合并抗Hu抗体阳性。既往报道,抗Hu抗体和抗SOX1抗体最常见于小细胞肺癌^[18]。国外亦有多例副肿瘤抗体阳性的病例报道^[19]。目前,多抗体阳性的机制仍不明确。

小细胞肺癌相关的LE特征性血清副肿瘤抗体包括Anti-Hu(ANNA-1)、Anti-Ri(ANNA-2)、Anti-CV2/CRMP5、SOX1等。本例患者起病时表现为消化道症状,逐渐进展出现LE相关临床表现,符合副肿瘤综合征特征。邸明一等^[3]报道的北京协和医院1980年1月至2017年5月收治的15例小细胞肺癌合并PLE患者中,脑脊液抗Hu(+)6例,其中4例同时有血抗Hu阳性,3例脑脊液GABA-R-Ab(+),同时血GABA-R-Ab(+),4例血抗Hu阳性,5例血GABA-R-Ab(+)。查阅国内文献报道的抗SOX1抗体PLE。姚本海等^[20]报道的2例患者均以精神行为异常起病,陈姗姗等^[17]报道的肾盂癌根治术后抗Hu、SOX1抗体双阳性副肿瘤性脑炎,以行为异常伴记忆力减退为主诉,抗体与临床表现的关系不确定。

抗SOX1抗体阳性PLE由于病例数少,治疗上缺乏大宗研究,病例系列研究、病例报告文献中采用的治疗原则主要有两方面,一方面积极治疗原发病,另一方面为免疫治疗,其中免疫治疗方案包括^[21]:甲泼尼龙联合丙种球蛋白^[14]、丙种球蛋白单药治疗^[22]、甲泼尼龙联合血浆置换^[23]、甲泼尼龙冲击治疗^[24],以上的治疗方案中激素治疗为重要的一环,但是激素有使肿瘤加重的风险,应告知家属。针对细胞内抗原的抗体介导的PNS多属于T细胞免疫介导性,预后不良。急性期治疗后,部分患者需要免疫维持治疗,可选择环磷酰胺、吗替麦考酚酯或者硫唑嘌呤,但这些药物虽然可稳定PNS,但是对肿瘤生长有潜在促进作用,治疗时应权衡利弊。以上所报道病例,经免疫治疗后近记忆力减退和(或)精神症状/癫痫发作均有改善,其中1例男性患者症状好转后因高龄合并肿瘤多发转移死亡;1例老年女性患者因病情危重经血浆置换联合甲泼尼龙冲击治疗后,症状好转出院;另外2例患者分别经丙种球蛋白和大剂量甲泼尼龙冲击治疗后好转出院。因个案报道较少,尚无法统计可能与预后相关的因素。Gong等^[22]指出,PLE的治疗包括从循环中去除抗体(丙种

球蛋白、血浆置换)和减少治疗性抗体的产生(大量糖皮质激素、肿瘤放疗和化疗)。积极治疗原发性肿瘤可以进一步防止副肿瘤抗体对神经系统的损害,这是PNS治疗的基础。

综上,随着对PNS研究的深入,因病就诊的患者症状复杂多变,因其可先于肿瘤的发现而出现症状,对该类疾病的识别和治疗需要重视。

参 考 文 献

- [1] SEKIGUCHI K, SUZUKI S. III. Paraneoplastic neurological syndrome[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2021, 48(6): 777-781.
- [2] CORSELLIS JA, GOLDBERG GJ, NORTON AR. "Limbic encephalitis" and its association with carcinoma[J]. Brain, 1968, 91(3): 481-496.
- [3] 邸明一,张力. 小细胞肺癌合并副肿瘤性边缘叶脑炎病例分析[J]. 中国肺癌杂志, 2019, 22(3): 132-136.
- [4] SUN X, TAN JP, SUN H, et al. Anti - SOX1 antibodies in paraneoplastic neurological syndrome[J]. J Clin Neurol, 2020, 16(4): 530-546.
- [5] SABATER L, HÖFTBERGER R, BORONAT A, et al. Antibody repertoire in paraneoplastic cerebellar degeneration and small cell lung cancer[J]. PLoS One, 2013, 8(3): e60438.
- [6] GRAUS F, VINCENT A, POZO-ROSICH P, et al. Anti -glial nuclear antibody: marker of lung cancer-related paraneoplastic neurological syndromes[J]. J Neuroimmunol, 2005, 165(1/2): 166-171.
- [7] HÖFTBERGER R, ROSENFELD MR, DALMAU J. Update on neurological paraneoplastic syndromes[J]. Curr Opin Oncol, 2015, 27(6): 489-495.
- [8] DALMAU J, ROSENFELD MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS[J]. Lancet Neurol, 2008, 7(4): 327-340.
- [9] TITULAER MJ, KLOOSTER R, POTMAN M, et al. SOX antibodies in small - cell lung cancer and Lambert - Eaton myasthenic syndrome: frequency and relation with survival[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(26): 4260-4267.
- [10] VURAL B, CHEN LC, SAIP P, et al. Frequency of SOX group B (SOX1, 2, 3) and ZIC2 antibodies in Turkish patients with small cell lung carcinoma and their correlation with clinical parameters[J]. Cancer, 2005, 103(12): 2575-2583.
- [11] 刘静,樊春秋,刘爱华,等. 抗SOX1抗体阳性副肿瘤性小脑变性一例[J]. 脑与神经疾病杂志, 2022, 30(9): 558-563.
- [12] 金梦华,白树风,翟明明,等. 抗SOX1抗体阳性副肿瘤性小脑变性1例并文献复习[J]. 中风与神经疾病杂志, 2019, 36(7): 651-653.
- [13] WADA S, KAMEI M, UEHARA N, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration and Lambert - Eaton myasthenic syndrome with SOX - 1 antibodies[J]. Intern Med, 2021, 60(10): 1607-1610.
- [14] 杨正芳,张忠敏,向修志,等. 抗SOX-1抗体阳性副肿瘤性脊髓病一例[J]. 脑与神经疾病杂志, 2023, 31(5): 286-289.
- [15] 吕孟澄,蔡星星,章悦,等. Sox1抗体阳性的副肿瘤性周围神经病一例[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2022, 29(4): 337-338.
- [16] 李婧,黄燕兰,黎入炎,等. SOX1抗体阳性副肿瘤性周围神经病变1例[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2022, 48(4): 225-227.
- [17] 陈姗姗,许雯雯,宋钰,等. 肾盂癌根治术后抗Hu、SOX1抗体双阳性副肿瘤性脑炎一例[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2022, 29(1): 74-76.
- [18] KAO YC, LIN MI, WENG WC, et al. Neuropsychiatric disorders due to limbic encephalitis: immunologic aspect[J]. Int J Mol Sci, 2020, 22(1): 389.
- [19] FUKUDA TG, ROSÁRIO MSDO, BRANCO RCC, et al. Multiple paraneoplastic antibodies (anti-SOX1, anti-Hu, and anti - Amphiphysin) detected in a patient with limbic encephalitis and small cell lung cancer[J]. Neurol India, 2017, 65(5): 1127-1128.
- [20] 姚本海,郑前敏,周庆,等. 抗SOX1抗体脑炎2例报道并文献复习[J]. 贵州医药, 2022, 46(7): 1123-1124.
- [21] FUKUDA TG, DO ROSÁRIO MS, BRANCO RCC, et al. Multiple paraneoplastic antibodies (anti-SOX1, anti-Hu, and anti-Amphiphysin) detected in a patient with limbic encephalitis and small cell lung cancer[J]. Neurol India, 2017, 65(5): 1127-1128.
- [22] GONG SZ, HAN Y, HE EL, et al. Coexistence of anti-SOX1 and anti - GABAB receptor antibodies with paraneoplastic limbic encephalitis presenting with seizures and memory impairment in small cell lung cancer: a case report[J]. Front Immunol, 2022, 13: 955170.
- [23] 李潇,张艳华. Atezolizumab致小细胞肺癌患者SOX1抗体阳性副肿瘤性脑炎并相关神经系统不良事件文献分析[J]. 中国新药杂志, 2023, 32(12): 1269-1274.
- [24] YOSHINO T, YAMAMOTO R, HOSHINA Y, et al. Anti-SOX-1 antibody - positive paraneoplastic limbic encephalitis diagnosed during small cell lung cancer treatment[J]. Cureus, 2023, 15(7): e42763.

责任编辑:龚学民