

对 *Lancet Neurol* 发表的自身免疫性脑炎 诊断路径的思考

王佳伟 李琳

【关键词】 脑炎； 自身免疫疾病； 综述

【Key words】 Encephalitis; Autoimmune diseases; Review

Discussion on "A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis" published in *Lancet Neurol*

WANG Jia-wei^{1,2}, LI Lin¹

¹Department of Neurology, ²Medical Research Center, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China

Corresponding author: WANG Jia-wei (Email: wangjwcq@163.com)

临床发生的脑实质炎症反应致脑炎是神经科常见疾病之一,其致病因素可以分为感染性因素和非感染性因素两大类^[1],在非感染性因素中,自身免疫性脑炎占据重要位置。随着抗细胞内抗原抗体和抗细胞表面抗原抗体的发现,临床明确诊断的自身免疫性脑炎病例数逐渐增加,目前,临床医师对此类疾病的诊断主要依靠自身抗体检测和试验性免疫调节治疗^[2],故在很大程度上限制了早期治疗方案的选择。由于早期免疫调节治疗可以显著改善自身免疫性脑炎患者预后,且不同类型自身免疫性脑炎治疗方案有所不同,如抗 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体脑炎患者需强化免疫抑制治疗,抗富亮氨酸胶质瘤失活基因 1(LG11)抗体脑炎患者对激素反应良好,因此,疾病早期诊断至关重要。2016 年 2 月,发表于 *Lancet Neurol* 的自身免疫性脑炎诊断路径指南^[3](以下简称指南)为自身免疫性脑炎的早期诊断提供了循证医学证据。

指南纳入的疾病仅限边缘性脑炎(LE)、抗 NMDA 受体脑炎、Bickerstaff 脑干脑炎、急性播散性脑脊髓炎(ADEM)和桥本脑病(HE)共 5 种疾病,均表现为急性或亚急性发病,临床特征相似,当怀疑为可能的(possible)自身免疫性脑炎时应根据指南

建议的诊断路径进行逐步判断。

诊断可能的自身免疫性脑炎须合理排除其他可能病因,鉴别要点应特别关注 FLAIR 成像是否存在内侧颞叶受累、脑脊液白细胞计数和特征性临床表现,并根据诊断试验进行鉴别。然而在实际工作中,有些疾病由于临床表现不典型或目前国内缺乏相关检测方法而难以排除,如病毒性脑炎等^[4-6],此时能否继续按照指南建议的诊断路径尚待进一步验证。自身免疫性脑炎应注意与 Morvan 综合征、原发性中枢神经系统血管炎(PACNS)、Rasmussen 脑炎(RE)和其他自身免疫性癫痫综合征相鉴别。上述疾病多累及中枢神经系统,临床表现为意识障碍、幻觉、认知功能障碍、癫痫发作等脑病症状。其中, Morvan 综合征患者血清中可检出抗接触蛋白相关蛋白-2(Caspr2)抗体^[7],提示上述疾病可能与自身免疫性脑炎具有相关性。但是,这些疾病均有区别于自身免疫性脑炎的特征性表现: Morvan 综合征多为慢性病程,可同时累及周围神经系统^[8-9];原发性中枢神经系统血管炎可出现局灶性神经功能缺损症状,头部 MRI 显示多发性病灶,实验室检查血清炎性标志物阳性; Rasmussen 脑炎和其他自身免疫性癫痫综合征以癫痫发作为主要临床表现,神经功能减退一般继发于反复癫痫发作^[10]。

关于边缘性脑炎的影像学特点,指南强调,双侧颞叶受累是确诊的(definite)自身免疫性边缘性脑炎诊断的必要条件之一,但是并不意味着要否认单侧颞叶受累或影像学表现正常的边缘性脑炎的存在

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2016.08.001

作者单位: 100730 首都医科大学附属北京同仁医院神经内科
(王佳伟、李琳), 中心实验室(王佳伟)

通讯作者: 王佳伟 (Email: wangjwcq@163.com)

在^[11-12],而是当自身抗体检测结果未知时,将自身免疫性边缘性脑炎的诊断标准严格化可以排除同样累及边缘系统的疾病,如病毒性脑炎、胶质瘤、癫痫等,避免过度诊断。

此外,指南将抗NMDA受体脑炎单独列出^[13],并且首次提出详细的临床诊断和确定诊断标准。根据6项主要临床症状(即行为异常或认知功能障碍、言语功能障碍、癫痫发作、运动障碍或僵直/姿势异常、意识障碍、自主神经功能障碍或中枢性低通气)^[3,14-15]和脑电图或实验室检查结果即可诊断可能的抗NMDA受体脑炎,为尚无自身抗体检测条件的医院提供早期诊断与治疗的机会;而确定诊断仍须脑脊液抗体检测阳性(若只有血清学检测结果,则需其他检测方法加以验证)。

研究显示,原发性获得性脱髓鞘疾病的发病机制多涉及自身免疫反应^[16-18],急性播散性脑脊髓炎作为中枢神经系统脱髓鞘疾病的一种类型,其发病机制同样涉及自身免疫性病理生理学过程^[19]。尽管目前急性播散性脑脊髓炎尚无特异性血清学或脑脊液标志物,但约50%的儿童患者早期可检出抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(MOG)抗体,确定诊断须排除抗水通道蛋白4(AQP4)抗体[即视神经脊髓炎(NMO)特异性抗体NMO-IgG]和抗NMDA受体抗体的存在,深层次揭示了抗神经元表面抗体与星形胶质细胞和少突胶质细胞表面抗原抗体相关疾病密切相关。

指南建议的急性播散性脑脊髓炎诊断标准与2013年国际儿科多发性硬化研究小组(IPMSSG)提出的儿童急性播散性脑脊髓炎诊断标准^[20]无明显变化,但Koelman等^[21]研究显示,单相型病程的急性播散性脑脊髓炎患儿与成年患者在临床表现上存有差异,故该诊断标准不完全适用于成年患者,尚待制定出以年龄为特异性指标的诊断标准。此外,急性播散性脑脊髓炎的多相型发病形式已见诸文献报道^[22],指南建议的急性播散性脑脊髓炎诊断标准并不能根据首次发病表现区别单相型与多相型脱髓鞘疾病,关于急性播散性脑脊髓炎与多发性硬化(MS)和其他多相型脱髓鞘疾病的鉴别诊断尚待进一步研究。

指南将Bickerstaff脑干脑炎和桥本脑病纳入其中,扩大了自身免疫性脑炎的范畴。并非所有的Bickerstaff脑干脑炎患者均可见脑干病灶和抗GQ1b抗体阳性,为诊断带来一定困难。目前,关于桥本

脑病是一种独立疾病还是自身免疫性甲状腺疾病伴随的中枢神经系统症状仍存争议^[23],因此,将其纳入自身免疫性脑炎是否恰当有待探讨。

目前常用的自身抗体检测方法包括免疫荧光细胞染色(CBA)、脑组织免疫组织化学染色、培养的啮齿动物单个海马神经元免疫细胞化学染色(仅适用于动物实验)等^[3]。国内的实验室检查主要采用CBA法,该项技术可以检测目前已知的多种自身抗体[如抗NMDA受体抗体,抗LGI1抗体,抗Caspr2抗体,抗 γ -氨基丁酸B型受体(GABA_BR)抗体,抗MOG抗体,抗DPPX抗体,NMO-IgG,抗Hu、Yo、Ri抗体等],是较为公认的检测方法。然而,临床工作中可以发现许多患者符合自身抗体阴性的自身免疫性脑炎的诊断标准,这可能是由于目前所能检测的抗体种类有限或检测结果存在假阴性。指南还建议,将自身抗体阴性的自身免疫性脑炎患者血液和脑脊液标本送至实验室进行新型抗体筛查,若免疫组织化学染色呈阳性,即使不能确定是何种抗体,仍高度提示自身免疫性脑炎的可能。

指南以传统的神经科临床评估和标准的诊断性检测方法作为基础,通过合理的鉴别诊断达到对自身免疫性脑炎早期分级诊断的目的,并可快速进行临床治疗。然而,任何新指南的提出均需临床实践的验证,指南中尚有一些问题值得探讨:(1)指南提出的诊断标准可能存在疾病涵盖范围过大的问题。(2)由于我国存在实验室检测技术和大规模随访研究等方面的不足,因此,指南提出的诊断路径是否适用于我国尚待进一步临床实践的验证。

参 考 文 献

- [1] Wang JW, Liu L. Hot issues and challenges of autoimmune encephalitis. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2016, 49:4-7. [王佳伟, 刘磊. 自身免疫性脑炎的热点问题及其面临的挑战. *中华神经科杂志*, 2016, 49:4-7.]
- [2] Zuliani L, Graus F, Giometto B, Bien C, Vincent A. Central nervous system neuronal surface antibody associated syndromes: review and guidelines for recognition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012, 83:638-645.
- [3] Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, Cortese I, Dale RC, Gelfand JM, Geschwind M, Glaser CA, Honnorat J, Höftberger R, Iizuka T, Irani SR, Lancaster E, Leypoldt F, Prüss H, Rae-Grant A, Reindl M, Rosenfeld MR, Rostósy K, Saiz A, Venkatesan A, Vincent A, Wandinger KP, Waters P, Dalmau J. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*, 2016, 15:391-404.
- [4] Leypoldt F, Titulaer MJ, Aguilar E, Walther J, Bönstrup M, Havemeister S, Teegen B, Lütgehetmann M, Rosenkranz M, Magnus T, Dalmau J. Herpes simplex virus-1 encephalitis can

- trigger anti - NMDA receptor encephalitis: case report. *Neurology*, 2013, 81:1637-1639.
- [5] Aslanzadeh J, Garner JG, Feder HM, Ryan RW. Use of polymerase chain reaction for laboratory diagnosis of herpes simplex virus encephalitis. *Ann Clin Lab Sci*, 1993, 23:196-202.
- [6] Solomon T, Hart IJ, Beeching NJ. Viral encephalitis: a clinician's guide. *Pract Neurol*, 2007, 7:288-305.
- [7] Irani SR, Pettingill P, Kleopa KA, Schiza N, Waters P, Mazia C, Zuliani L, Watanabe O, Lang B, Buckley C, Vincent A. Morvan syndrome: clinical and serological observations in 29 cases. *Ann Neurol*, 2012, 72:241-255.
- [8] Abou-Zeid E, Boursoulian LJ, Metzger WS, Gundogdu B. Morvan syndrome: a case report and review of the literature. *J Clin Neuromuscul Dis*, 2012, 13:214-227.
- [9] Provini F, Marconi S, Amadori M, Guaraldi P, Pierangeli G, Cortelli P, Lugaresi E, Montagna P, Tinuper P. Morvan chorea and agrypnia excitata: when video-polysomnographic recording guides the diagnosis. *Sleep Med*, 2011, 12:1041-1043.
- [10] Varadkar S, Bien CG, Kruse CA, Jensen FE, Bauer J, Pardo CA, Vincent A, Mathern GW, Cross JH. Rasmussen's encephalitis: clinical features, pathobiology, and treatment advances. *Lancet Neurol*, 2014, 13:195-205.
- [11] Song ZH, Liu L, Wang JW. Clinical study on antibody - associated limbic encephalitis. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2013, 13:5-11.[宋兆慧, 刘磊, 王佳伟. 新型边缘性脑炎的临床思考. *中国现代神经疾病杂志*, 2013, 13:5-11.]
- [12] Wang JW. Research progress of limbic encephalitis. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2014, 14:843-844.[王佳伟. 边缘性脑炎研究进展. *中国现代神经疾病杂志*, 2014, 14:843-844.]
- [13] Chen XJ, Deng B. Clinical diagnostic criteria for autoimmune encephalitis and its implication on treatment. *Zhongguo Lin Chuang Shen Jing Ke Xue*, 2016, 24:336-340.[陈向军, 邓波. 自身免疫性脑炎的诊断标准及其临床指导意义. *中国临床神经科学*, 2016, 24:336-340.]
- [14] Guan HZ, Kong WZ, Peng B, Huang Y, Lu Q, Yuan J, Liu Q, Shen H, Ren HT, Zhu YC, Sun DW, Cui LY. Clinical analysis of relapsing anti - N - methyl - D - aspartate receptor encephalitis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2015, 95:996-999.[关鸿志, 孔维泽, 彭斌, 黄颜, 卢强, 袁晶, 柳青, 沈航, 任海涛, 朱以诚, 孙大为, 崔丽英. 复发性抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎临床分析. *中华医学杂志*, 2015, 95:996-999.]
- [15] Wang JW. Update in the research of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2014, 14:658-659.[王佳伟. 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎研究现状. *中国现代神经疾病杂志*, 2014, 14:658-659.]
- [16] Holmøy T. The immunology of multiple sclerosis: disease mechanisms and therapeutic targets. *Minerva Med*, 2008, 99:119-140.
- [17] Jasiak - Zatonska M, Kalinowska - Lyszczarz A, Michalak S, Kozubski W. The immunology of neuromyelitis optica: current knowledge, clinical implications, controversies and future perspectives. *Int J Mol Sci*, 2016, 17:273.
- [18] Hardy TA, Miller DH. Baló's concentric sclerosis. *Lancet Neurol*, 2014, 13:740-746.
- [19] Noorbakhsh F, Johnson RT, Emery D, Power C. Acute disseminated encephalomyelitis: clinical and pathogenesis features. *Neurol Clin*, 2008, 26:759-780.
- [20] Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Chitnis T, Dale RC, Ghezzi A, Hintzen R, Kornberg A, Pohl D, Rostasy K, Tenenbaum S, Wassmer E; International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler*, 2013, 19:1261-1267.
- [21] Koelman DL, Chahin S, Mar SS, Venkatesan A, Hoganson GM, Yeshokumar AK, Barreras P, Majmudar B, Klein JP, Chitnis T, Benkeser DC, Carone M, Mateen FJ. Acute disseminated encephalomyelitis in 228 patients: a retrospective, multicenter US study. *Neurology*, 2016, 86:2085-2093.
- [22] Tenenbaum S, Chamoles N, Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term follow-up study of 84 pediatric patients. *Neurology*, 2002, 59:1224-1231.
- [23] Zhang Y, Wang DM, Wang HH, Pan SY. Research progress of Hashimoto's encephalopathy. *Zhongguo Mian Yi Xue Za Zhi*, 2016, 32:752-756.[章娅, 王冬梅, 汪浩, 潘速跃. 桥本脑病的研究进展. *中国免疫学杂志*, 2016, 32:752-756.]

(收稿日期:2016-07-07)

欢迎订阅 2016 年《中国现代神经疾病杂志》

《中国现代神经疾病杂志》为国家卫生和计划生育委员会主管、中国医师协会主办的神经病学类专业期刊。办刊宗旨为:理论与实践相结合、普及与提高相结合,充分反映我国神经内外科临床科研工作重大进展,促进国内外学术交流。所设栏目包括述评、专论、论著、临床病理报告、应用神经解剖学、神经影像学、循证神经病学、流行病学调查研究、基础研究、临床研究、综述、临床医学图像、病例报告、临床病理(例)讨论、新技术新方法等。

《中国现代神经疾病杂志》为国家科技部中国科技论文统计源期刊,国内外公开发行。中国标准连续出版物号:ISSN 1672-6731;CN 12-1363/R。国际大 16 开型,彩色插图,48 页,月刊,每月 25 日出版。每期定价 15 元,全年 12 册共计 180 元。2016 年仍由邮政局发行,邮发代号:6-182。请向全国各地邮政局订阅,亦可直接向编辑部订阅(免邮寄费)。

编辑部地址:天津市津南区吉兆路 6 号天津市环湖医院 A 座二楼西区,邮政编码:300350。

联系电话:(022)59065611,59065612;传真:(022)59065631。网址:www.xdjb.org(中文),www.cjcn.org(英文)。