

自身免疫性脑炎的昨天、今天与明天

陈晟 周勤明 倪优 刘军

【摘要】 自身免疫性脑炎是一大类免疫介导的炎症性脑病,近年越来越受到关注。随着神经科学的发展,自身免疫性脑炎抗体谱逐渐扩大,同时不断丰富对其病因、发病机制和治疗的认知。尽管其背后仍存在诸多未知,但相关研究为未来攻克自身免疫性脑炎的难题提供了基础。

【关键词】 脑炎; 自身免疫疾病; 自身抗体; 综述

Yesterday, today and tomorrow of autoimmune encephalitis

CHEN Sheng, ZHOU Qin-ming, NI You, LIU Jun

Department of Neurology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

Corresponding author: LIU Jun (Email: lj11128@rjh.com.cn)

【Abstract】 Autoimmune encephalitis (AE) is a category of immune-mediated encephalitis, which attracts more and more attention recently. With the development of neuroscience, the antibody spectrum of AE is expanded gradually, and the knowledge of its etiology, pathogenesis and treatment is enriched. Although there are many unknowns, the results of these studies will shed new light to our hope that AE can be successfully treated in the future.

【Key words】 Encephalitis; Autoimmune diseases; Autoantibodies; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81671241).

Conflicts of interest: none declared

自身免疫性脑炎(AE)泛指一大类免疫系统针对中枢神经系统抗原产生反应而导致的炎症性脑病^[1]。自身免疫性脑炎的研究历史最早可追溯到 Corsellis 等^[2]于 1968 年提出的“边缘性脑炎(LE)”概念,他认为该病最常见的原因是肿瘤,患者多预后不良。此后数十年,位于细胞内的肿瘤神经元抗原、细胞表面的突触受体相关抗原陆续被发现,打破了先前认为的边缘性脑炎一定与肿瘤相关的观念^[3]。有相当一部分自身免疫性脑炎不伴发肿瘤,对静脉注射免疫球蛋白、血浆置换、激素等免疫治疗具有良好的效果。不可否认的是,随着神经科学尤其是影像学、蛋白质组学等诊断技术的不断发展,自身免疫性脑炎无论从病因、发病机制、种类和治疗方法等方面均取得了长足进步,成为神经病学最具研究价值和治疗潜力的可治性疾病之一。自

身免疫性脑炎的未来“豁然开朗”。

一、自身免疫性脑炎的昨天:对自身抗体和临床表型的“初步认知”

抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)脑炎是近年新认识的一种自身免疫性脑炎,是最早被发现和认识、也是目前研究最为透彻的自身免疫性脑炎,临床表现以精神行为异常、进行性认知功能障碍、口面部和肢体异常运动、自主神经功能障碍等非特异性症状为主。该病是快速进展性痴呆和急性运动障碍的重要原因之一^[4]。2005 年, Vitaliani 等^[5]最早报告 4 例自身免疫性脑炎病例,其共同特征是女性、严重精神症状、进行性认知功能障碍和中枢性低通气,而且 4 例患者均存在畸胎瘤,故称为畸胎瘤相关性脑炎。2008 年, Dalmau 等^[6]确定此类患者均表达抗海马神经元胞膜表面 NMDAR 之 NR1/NR2 功能阈抗体,进而提出“抗 NMDAR 脑炎”的概念。该病被认为是儿童边缘性脑炎最常见的原因之一,发病率超过单纯疱疹病毒性脑炎(HSE),位居边缘性脑炎病因之首^[7],因此,边缘性脑炎最初被认为是自身免疫性脑炎最重要的临床表现。绝大部分抗

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2020.01.002

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81671241)

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院神经科

通讯作者:刘军,Email:lj11128@rjh.com.cn

NMDAR 脑炎患者均表现为快速进展的认知功能障碍和精神行为异常;随着病例数的不断增加,一些特定类型的急性运动障碍也与自身免疫性脑炎密不可分,例如急性口面部运动障碍(oral facial dyskinesia),是抗 NMDAR 脑炎的特征性临床表现,同时可伴有严重肌张力障碍、刻板行为等症状与体征^[6];急性边缘性脑炎叠加面-臂肌张力障碍发作(FBDS),是抗富亮氨酸胶质瘤失活基因 1(LGI1)脑炎的特征性表现^[8];僵人综合征(SPS)、僵肢综合征(SLS)、抗甘氨酸受体(GlyR)抗体阳性伴强直和肌阵挛的进展性脑脊髓炎(PERM),其临床表型与抗谷氨酸脱羧酶(GAD)、Amphiphysin、调节亚单位二肽基肽酶样蛋白(DPPX)、GlyR 抗体密切相关^[8]。睡眠障碍也是自身免疫性脑炎的重要临床表型,如表现为 Morvan 综合征的抗接触蛋白相关蛋白-2(CASPR2)脑炎等^[9]。因此,建立自身抗体和临床表型是认识自身抗体的第一步,亦是进一步开展自身抗体致病性研究的基础和前提。

二、自身免疫性脑炎的今天:不断拓宽的自身抗体谱

2019 年, Mandel-Brehm 等^[10]在 *N Engl J Med* 发表一组全新的自身免疫性脑炎抗体——精原细胞瘤相关副肿瘤性脑炎中的抗 Kelch 样蛋白 11 (KLHL11) 抗体,抗 KLHL11 脑炎患者的临床特点是脑干脑炎和共济失调、抗 Ma2 抗体阴性、免疫治疗有效, KLHL11 是参与泛素化的 E3 泛素连接酶复合体成员,与副肿瘤性小脑变性抗 Yo 抗体介导的神经损伤相似, KLHL11-IgG 可以作为细胞毒性 T 细胞替代标志物,介导 T 细胞受体(TCR)识别 KLHL11 肽的损伤。抗 DPPX 脑炎也是新近发现的较罕见的自身免疫性脑炎,由 Boronat 等^[11]于 2013 年率先报告。DPPX 是一种钾通道 Kv4.2 亚单位调节蛋白,可以增强 Kv4.2 通道功能,后者广泛分布于中枢神经系统神经元胞体和树突中,因此抗 DPPX 脑炎可引发多种神经系统异常,主要表现为中枢神经系统过度兴奋,如躁动、认知功能障碍、精神异常、肌阵挛、震颤、癫痫发作和睡眠障碍等;此外, DPPX 还分布于肠道神经节中,部分患者表现有腹痛、腹泻等症状,此亦是抗 DPPX 脑炎的特征^[11]。抗 KLHL11 和 DPPX 抗体仅是近年发现的诸多自身免疫性脑炎相关抗体中的个别典型,但却揭示了不断拓宽的自身抗体谱;此外,双抗体、三抗体,甚至多抗体的所谓“叠加现象”屡见不鲜。目前,临床最常见的是抗 NMDAR

抗体合并抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(MOG)和水通道蛋白 4(AQP4)抗体,提示自身免疫性脑炎患者体内免疫网络的复杂性^[12]。我们在临床实践中常遇到所谓“抗体阴性”的自身免疫性脑炎病例,符合抗体阴性自身免疫性脑炎的诊断标准^[1],对于此类患者,更应完善新抗体筛查技术,力争能够找到国人特异性自身抗体。

三、自身免疫性脑炎的明天:聚焦机制、诊疗的“攻坚战”

1. 自身免疫性脑炎的病因研究 多种类型的自身免疫性脑炎可合并肿瘤,如抗 NMDAR 脑炎合并畸胎瘤、抗 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噻唑丙酸受体(AMPA)脑炎合并小细胞肺癌等。感染诱发的自身免疫性脑炎是目前研究的热点。经研究证实,病毒感染是诱发抗 NMDAR 脑炎的机制,目前报道涉及的病原体包括单纯疱疹病毒(HSV)、水痘-带状疱疹病毒(VZV)、流感病毒、EB 病毒、隐球菌等^[13],其中单纯疱疹病毒感染所致单纯疱疹病毒性脑炎与抗 NMDAR 脑炎关系最为密切,这可能是由于病毒感染后神经元破坏、神经元表面抗原暴露、机体免疫耐受被打破,引发自身免疫反应;也可能是非特异性 B 细胞激活或分子模拟参与,这是由于单纯疱疹病毒与 NMDAR 具有共同的抗原表位,推测病毒感染致 B 细胞激活并产生病毒抗体,与 NMDAR 发生交叉反应,从而导致抗 NMDAR 脑炎的发生^[14]。单纯疱疹病毒性脑炎发病后 1~2 个月常继发抗 NMDAR 脑炎,运动障碍是非常重要的临床特征。其他自身免疫性脑炎也可能与潜在感染有关, Magira 等^[15]报告 1 例布氏杆菌感染所诱发的抗 GlyR 抗体阳性的 PERM 病例。因此,针对感染引起的自身免疫性脑炎机制的研究是未来自身免疫性脑炎领域的热点之一。

2. 自身免疫性脑炎发病机制的研究 自身免疫性脑炎与基因的关联性成为近年研究的热点。Mueller 等^[16]对 96 例抗 NMDAR 脑炎、54 例抗 LGI1 脑炎和 1194 例正常对照者进行全基因组关联研究(GWAS),发现抗 LGI1 脑炎患者具有主要组织相容性复合物 II (MHC II) 等位基因 *DRB1*07 01*、*DQA1*02 01* 和其他基因组介导的强遗传倾向,而抗 NMDAR 脑炎患者未见全基因组的显著关联性,仅与 MHC I 等位基因 *B*07 02* 存在较弱的关联性。国内 Shu 等^[17]报告了人类白细胞抗原(HLA)组织相容性位点与抗 NMDAR 脑炎之间潜在关联性的研究结

果,发现 HLA II 等位基因 *DRB1*16:02* 与抗 NMDAR 脑炎相关:HLA 位点与抗 NMDAR 脑炎易感性和临床特征相关,并且主要发生于非肿瘤性抗 NMDAR 脑炎患者。非肿瘤性抗 LGI1 脑炎与 HLA-DR7 和 HLA-DRB4 存在显著相关性,而肿瘤性抗 LGI1 脑炎则未见与 HLA 的明显关联性^[18]。然而,上述研究存一定局限性,主要是病例数较少,有待更大样本量的队列研究加以验证。自身抗体介导神经功能损害机制的研究进展亦十分迅猛。关于抗 NMDAR 脑炎分子机制的研究,已证实通过单分子显微镜技术可以确定突触 NMDAR 定位的缺失,抗 NMDAR 抗体通过干扰 NMDAR 与促红细胞生成素产生的肝细胞 B2 受体(EphB2)的相互作用而影响突触功能,是较为关键的致病机制^[19]。如果预先采用 EphB2 受体配体进行预处理,可以部分改善抗 NMDAR 抗体对小鼠模型记忆和行为的致病作用,这可能成为未来靶向治疗的方向^[19]。在 Peer 等^[20]的临床研究中,采用结构性 MRI 和静息态 fMRI 观察抗 NMDAR 脑炎患者脑网络连接变化,尽管部分患者的结构性 MRI 不能发现结构变化,但其 fMRI 可见包括海马功能连接损害、内侧颞叶脑默认网络(DMN)分离、额颞叶联络损害等多种模式。包括抗 NMDAR 抗体在内的大多数针对中枢神经系统自身抗体的致病机制研究均已证实是抗体介导的受体交联和内化,进而影响细胞电流。亦有研究显示,抗 GlyR 抗体破坏甘氨酸能神经递质传递,其致病机制还包括对 GlyR 的直接拮抗作用^[21]。自身免疫性脑炎的抗体谱十分宽广,对于这些不同抗体致病机制的探索将成为未来神经科学研究的重要部分。

3. 自身免疫性脑炎影像学 and 电生理学研究 由于自身免疫性脑炎临床表现的多样性和复杂性,除血清和脑脊液检出阳性抗体外,神经影像学 and 神经电生理学检查对疾病的诊断也具有十分重要的临床意义。自身免疫性脑炎的影像学异常多发生于边缘系统,特别是内侧颞叶,亦可出现间脑、纹状体和皮质等不同部位异常,目前尚无统一的特征性表现^[22]。例如,抗 NMDAR 脑炎患者的 MRI 多无明显异常,可表现为内侧颞叶和额叶 T₂-FLAIR 成像高信号,亦可见软脑膜强化征象^[23],但大多数患者¹⁸F-脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG)PET 异常,表现为额叶和颞叶代谢增高,以及顶叶和枕叶代谢降低^[24];抗 DPPX 脑炎患者常规 MRI 亦无明显异常,但¹⁸F-FDG PET 显示双侧颞叶和丘脑代谢降低^[25]。由此可见,¹⁸F-FDG

PET 显像对自身免疫性脑炎的早期诊断有一定作用,尤其是对常规 MRI 无异常的患者。由于自身免疫性脑炎常伴发癫痫或潜在癫痫,因此脑电图成为其诊断常用的神经电生理学方法,正常脑电图常提示预后良好^[26]。部分抗 NMDAR 脑炎患者脑电图可见 δ 刷,特别是昏迷患者^[27]。Koch 等^[28]通过建立体外神经网络发现,自身免疫性脑炎患者脑脊液可明显干扰该神经网络的棘波活动,灵敏度达 86%,但其应用于临床仍有一段较长的距离。

4. 自身免疫性脑炎治疗的“攻坚战” 自身免疫性脑炎的治疗极富“挑战”。轻症与重症患者的治疗效果差异较大,重症、难治性、一线治疗失败的自身免疫性脑炎的比例持续升高。一线免疫治疗包括激素、静脉注射免疫球蛋白和(或)血浆置换,但目前一线治疗已无法满足所有的自身免疫性脑炎的治疗需要;二线免疫治疗包括利妥昔单抗(针对 CD20)、环磷酰胺等免疫抑制剂。因此,对于难治性、一二线免疫治疗效果均欠佳的患者,探索新的治疗方法是未来研究的焦点。Lee 等^[29]和 Shin 等^[30]的研究显示,托珠单抗[针对白细胞介素-6(IL-6)]和硼替佐米可能对自身免疫性脑炎有一定的临床改善作用,与利妥昔单抗或不进行后续治疗的患者相比,接受托珠单抗和硼替佐米治疗的患者可长期获益,但上述研究样本量较小,缺乏大规模队列研究,尚待未来更多的实践去探索和证实。

四、小结

自身免疫性脑炎的昨天和今天,是飞速发展的神经免疫亚专科中最重要的部分;新抗体的发现、发病机制的深入探究和治疗方法的演进无一不预示着自身免疫性脑炎明天的“光明”。但我们也不得不认识到疾病的复杂性及免疫治疗背后的隐患,如重症感染、继发性抗体缺陷情况日趋严重。对待自身免疫性脑炎,我们应“谨慎、乐观、坚持”,通过不懈努力,去攻克自身免疫性脑炎的难题。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] 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, Rostásy K, Saiz A, Venkatesan A, Vincent A, Wandinger KP, Waters P, Dalmau J. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15:391-404.
- [2] Corsellis JA, Goldberg GJ, Norton AR. "Limbic encephalitis" and its association with carcinoma[J]. *Brain*, 1968, 91:481-496.

- [3] Ramanathan S, Al - Diwani A, Waters P, Irani SR. The autoantibody - mediated encephalitides: from clinical observations to molecular pathogenesis [J]. *J Neurol*, 2019. [Epub ahead of print]
- [4] Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, Honig LS, Benseler SM, Kawachi I, Martinez - Hernandez E, Aguilar E, Gresa - Arribas N, Ryan - Florance N, Torrents A, Saiz A, Rosenfeld MR, Balice - Gordon R, Graus F, Dalmau J. Treatment and prognostic factors for long - term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12:157-165.
- [5] Vitaliani R, Mason W, Ances B, Zwerdling T, Jiang Z, Dalmau J. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma[J]. *Ann Neurol*, 2005, 58: 594-604.
- [6] Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, Dessain SK, Rosenfeld MR, Balice - Gordon R, Lynch DR. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies[J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7:1091-1098.
- [7] Ma GM, Chow JS, Taylor GA. Review of paraneoplastic syndromes in children[J]. *Pediatr Radiol*, 2019, 49:534-550.
- [8] Damato V, Balint B, Kienzler AK, Irani SR. The clinical features, underlying immunology, and treatment of autoantibody-mediated movement disorders[J]. *Mov Disord*, 2018, 33:1376-1389.
- [9] Nosadini M, Toldo I, Tascini B, Bien CG, Parmeggiani L, De Gaspari P, Zuliani L, Sartori S. LGI1 and CASPR2 autoimmunity in children: systematic literature review and report of a young girl with Morvan syndrome [J]. *J Neuroimmunol*, 2019, 335:577008.
- [10] Mandel-Brehm C, Dubey D, Kryzer TJ, O'Donovan BD, Tran B, Vazquez SE, Sample HA, Zorn KC, Khan LM, Bledsoe IO, McKeon A, Pleasure SJ, Lennon VA, DeRisi JL, Wilson MR, Pittock SJ. Kelch - like protein 11 antibodies in seminoma-associated paraneoplastic encephalitis[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381:47-54.
- [11] Boronat A, Gelfand JM, Gresa - Arribas N, Jeong HY, Walsh M, Roberts K, Martinez - Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice - Gordon R, Graus F, Rudy B, Dalmau J. Encephalitis and antibodies to dipeptidyl-peptidase-like protein-6, a subunit of Kv4.2 potassium channels[J]. *Ann Neurol*, 2013, 73:120-128.
- [12] Aoe S, Kokudo Y, Takata T, Kobara H, Yamamoto M, Touge T, Deguchi K, Masaki T. Repeated anti - N - methyl - D - aspartate receptor encephalitis coexisting with anti - myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody - associated diseases: a case report[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2019, 35:182-184.
- [13] Armangué T, Spatola M, Vlaga A, Mattozzi S, Cárceles-Cordon M, Martínez-Heras E, Llufríu S, Muchart J, Erro ME, Abaira L, Moris G, Monros-Giménez L, Corral-Corral Í, Montejo C, Toledo M, Bataller L, Secondi G, Ariño H, Martínez - Hernández E, Juan M, Marcos MA, Alsina L, Saiz A, Rosenfeld MR, Graus F, Dalmau J; Spanish Herpes Simplex Encephalitis Study Group. Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospective analysis [J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17:760-772.
- [14] Nosadini M, Mohammad SS, Corazza F, Ruga EM, Kothur K, Perilongo G, Frigo AC, Toldo I, Dale RC, Sartori S. Herpes simplex virus - induced anti - N - methyl - D - aspartate receptor encephalitis: a systematic literature review with analysis of 43 cases[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2017, 59:796-805.
- [15] Magira EE, Alexopoulos H, Charitatos E, Michas D, Dalakas MC. Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus (PERM): brucellosis as a possible triggering factor and long-term follow-up therapy with rituximab [J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2016, 9:69-73.
- [16] Mueller S, Färber A, Prüss H, Melzer N, Golombeck KS, Kämpfel T, Thaler F, Elisak M, Lewerenz J, Kaufmann M, Sühs KW, Ringelstein M, Kellinghaus C, Bien CG, Kraft A, Zettl UK, Ehrlich S, Handreka R, Rostásy K, Then Bergh F, Faiss JH, Lieb W, Franke A, Kuhlenbäumer G, Wandinger KP, Leyboldt F; German Network for Research on Autoimmune Encephalitis (GENERATE). Genetic predisposition in anti-LGI1 and anti-NMDA receptor encephalitis[J]. *Ann Neurol*, 2018, 83: 863-869.
- [17] Shu Y, Qiu W, Zheng J, Sun X, Yin J, Yang X, Yue X, Chen C, Deng Z, Li S, Yang Y, Peng F, Lu Z, Hu X, Petersen F, Yu X. HLA class II allele DRB1*16 02 is associated with anti-NMDAR encephalitis [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2019, 90:652-658.
- [18] Van Sonderen A, Roelen DL, Stoop JA, Verdijk RM, Haasnoot GW, Thijs RD, Wirtz PW, Schreurs MW, Claas FH, Sillevs Smitt PA, Titulaer MJ. Anti - LGI1 encephalitis is strongly associated with HLA - DR7 and HLA - DRB4 [J]. *Ann Neurol*, 2017, 81:193-198.
- [19] Planagumà J, Haselmann H, Mannara F, Petit - Pedrol M, Grünwald B, Aguilar E, Röpke L, Martín - García E, Titulaer MJ, Jercog P, Graus F, Maldonado R, Geis C, Dalmau J. Ephrin-B2 prevents N-methyl-D-aspartate receptor antibody effects on memory and neuroplasticity[J]. *Ann Neurol*, 2016, 80:388-400.
- [20] Peer M, Prüss H, Ben - Dayan I, Paul F, Arzy S, Finke C. Functional connectivity of large-scale brain networks in patients with anti - NMDA receptor encephalitis: an observational study [J]. *Lancet Psychiatry*, 2017, 4:768-774.
- [21] Crisp SJ, Dixon CL, Jacobson L, Chabrol E, Irani SR, Leite MI, Leschziner G, Slaght SJ, Vincent A, Kullmann DM. Glycine receptor autoantibodies disrupt inhibitory neurotransmission[J]. *Brain*, 2019, 142:3398-3410.
- [22] Kelley BP, Patel SC, Marin HL, Corrigan JJ, Mitsias PD, Griffith B. Autoimmune encephalitis: pathophysiology and imaging review of an overlooked diagnosis [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2017, 38:1070-1078.
- [23] Bacchi S, Franke K, Wewegama D, Needham E, Patel S, Menon D. Magnetic resonance imaging and positron emission tomography in anti - NMDA receptor encephalitis: a systematic review[J]. *J Clin Neurosci*, 2018, 52:54-59.
- [24] Wegner F, Wilke F, Raab P, Tayeb SB, Boeck AL, Haense C, Trebst C, Voss E, Schrader C, Logemann F, Ahrens J, Leffler A, Rodriguez - Raecke R, Dengler R, Geworski L, Bengel FM, Berding G, Stangel M, Nabavi E. Anti - leucine rich glioma inactivated 1 protein and anti - N - methyl - D - aspartate receptor encephalitis show distinct patterns of brain glucose metabolism in ¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography [J]. *BMC Neurol*, 2014, 14:136.
- [25] Zhou Q, Zhu X, Meng H, Zhang M, Chen S. Anti-dipeptidyl-peptidase-like protein 6 encephalitis, a rare cause of reversible rapid progressive dementia and insomnia[J]. *J Neuroimmunol*, 2019, 339:577114.
- [26] Lancaster E. The diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis[J]. *J Clin Neurol*, 2016, 12:1-13.
- [27] Castellano J, Glover R, Robinson J. Extreme delta brush in NMDA receptor encephalitis[J]. *Neurohospitalist*, 2017, 7:NP3-4.
- [28] Koch H, Niturad CE, Theiss S, Bien CG, Elger C, Wandinger KP, Vincent A, Malter M, Körtvelyessy P, Lerche H, Dihné M. In vitro neuronal network activity as a new functional diagnostic system to detect effects of cerebrospinal fluid from autoimmune

encephalitis patients[J]. *Sci Rep*, 2019, 9:5591.

[29] Lee WJ, Lee ST, Moon J, Sunwoo JS, Byun JI, Lim JA, Kim TJ, Shin YW, Lee KJ, Jun JS, Lee HS, Kim S, Park KI, Jung KH, Jung KY, Kim M, Lee SK, Chu K. Tocilizumab in autoimmune encephalitis refractory to rituximab: an institutional cohort study

[J]. *Neurotherapeutics*, 2016, 13:824-832.

[30] Shin YW, Lee ST, Kim TJ, Jun JS, Chu K. Bortezomib treatment for severe refractory anti-NMDA receptor encephalitis [J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2018, 5:598-605.

(收稿日期:2020-01-07)

· 临床医学图像 ·

松果体区乳头状肿瘤

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2020.01.011

Papillary tumor of the pineal region

YAN Xiao-ling

Department of Pathology, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300350, China (Email: ll934065@126.com)

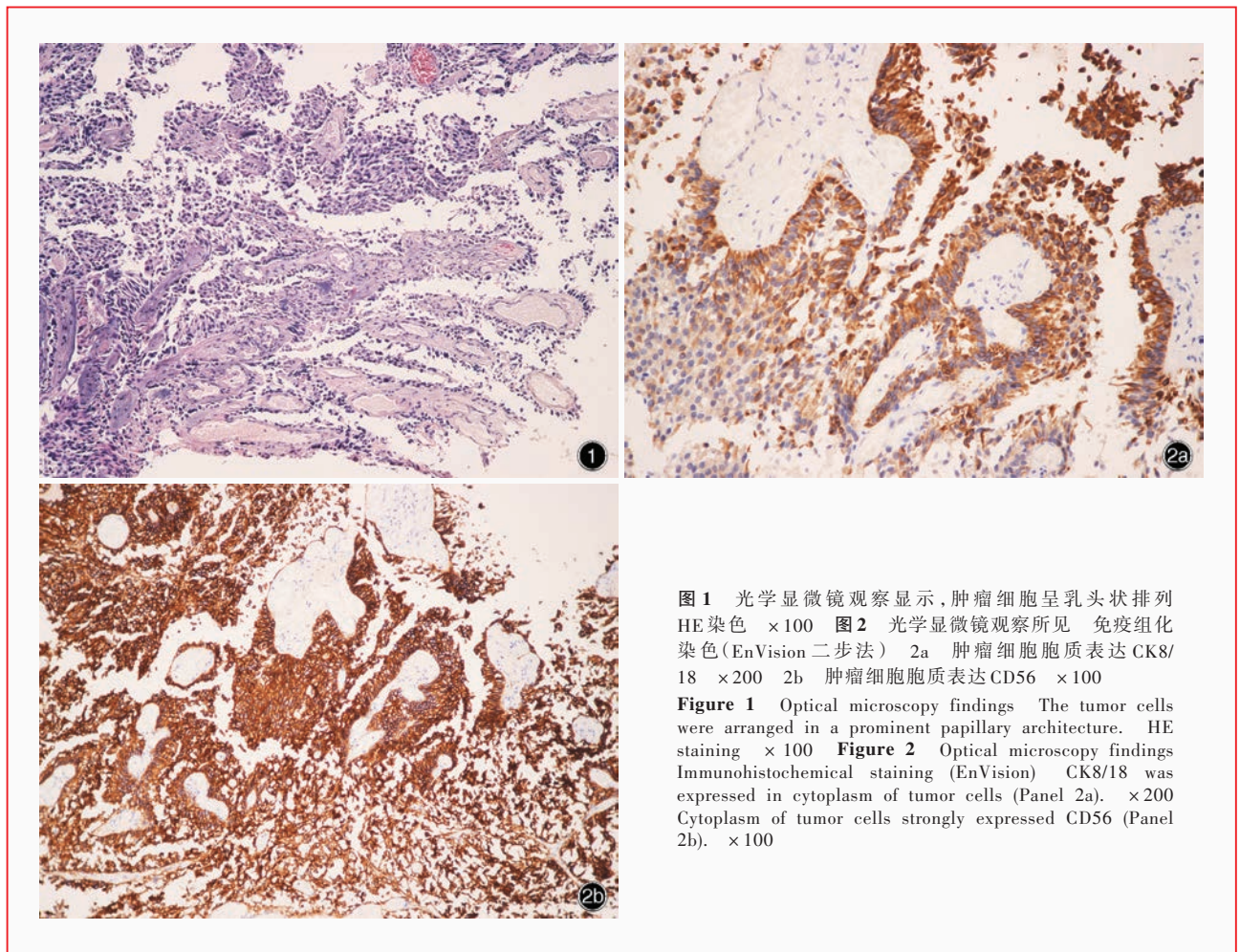


图1 光学显微镜观察显示,肿瘤细胞呈乳头状排列 HE 染色 ×100 图2 光学显微镜观察所见 免疫组化染色(EnVision 二步法) 2a 肿瘤细胞胞质表达 CK8/18 ×200 2b 肿瘤细胞胞质表达 CD56 ×100

Figure 1 Optical microscopy findings The tumor cells were arranged in a prominent papillary architecture. HE staining ×100 Figure 2 Optical microscopy findings Immunohistochemical staining (EnVision) CK8/18 was expressed in cytoplasm of tumor cells (Panel 2a). ×200 Cytoplasm of tumor cells strongly expressed CD56 (Panel 2b). ×100

2016 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类第四版修订版将松果体区乳头状肿瘤定义为位于松果体区的神经上皮肿瘤,由乳头状区域和实性区域组成,肿瘤细胞呈上皮样,表达细胞角蛋白(CK)特别是CK18。松果体区乳头状肿瘤发生于儿童和成人(中位年龄 35 岁)者主要呈 T1WI 高信号,占位效应明显,边界清晰,易复发,脊髓播散罕见。组织学形态可见乳头状区域中肿瘤细胞呈上皮样(图 1),胞核呈圆形或卵圆形,胞质略透明、空泡状、偶呈嗜酸性;实性区域肿瘤细胞弥漫排列,乳头状结构不明显;可见核分裂象和坏死。免疫组化染色,肿瘤细胞胞质表达 CK、CAM5.2、CK8/18(图 2a)、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、S-100 蛋白(S-100)和 CD56(图 2b),不表达广谱神经微丝蛋白。

(天津市环湖医院病理科阎晓玲供稿)