

# 抗二肽基肽酶样蛋白-6 抗体脑炎

周勤明 蔡勇 倪优 孟环宇 石红琴 陈生弟 陈晟

**【摘要】** 目的 总结抗二肽基肽酶样蛋白-6(DPPX)抗体脑炎之临床特征。方法与结果 36 岁男性抗 DPPX 抗体脑炎患者临床表现为肌阵挛、进行性记忆力减退、呼吸困难和腹泻,实验室检查血清 DPPX 抗体阳性,<sup>18</sup>F-FDG PET 提示双侧颞叶代谢减低。为进一步了解疾病特征,文献检索获得 7 篇国外文献计 36 例病例,经分析显示抗 DPPX 抗体脑炎以男性、中年好发,慢性病程;肌阵挛、震颤、认知功能障碍、自主神经功能失调、小脑或脑干损害及体重下降等为其主要症状与体征,可合并 B 细胞淋巴瘤;脑脊液或血清 DPPX 抗体呈阳性;无特异性影像学表现;治疗原则以免疫调节治疗为主,预后良好。结论 抗 DPPX 抗体脑炎临床罕见,症状复杂多样,早期诊断与鉴别诊断困难,早期予免疫调节治疗预后良好。

**【关键词】** 脑炎; 自身免疫疾病; 钾通道,电压门控; 血清学; 脑脊髓液; 正电子发射断层显像术

## Analysis on clinical characteristics of anti-DPPX encephalitis

ZHOU Qin-ming<sup>1</sup>, CAI Yong<sup>2</sup>, NI You<sup>1</sup>, MENG Huan-yu<sup>1</sup>, SHI Hong-qin<sup>1</sup>, CHEN Sheng-di<sup>1</sup>, CHEN Sheng<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

<sup>2</sup>Department of Neurology, Binhai People's Hospital, Yancheng 224500, Jiangsu, China

ZHOU Qin-ming and CAI Yong contributed equally to the article

Corresponding authors: CHEN Sheng (Email: mztes@163.com); CHEN Sheng-di (Email: ruijincsd@126.com)

**【Abstract】 Objective** To summarize the clinical features of anti-dipeptidyl-peptidase-like protein-6 (DPPX) encephalitis. **Methods and Results** We presented a 36-year-old male patient with anti-DPPX encephalitis who developed with myoclonus, progressive memory loss, dyspnea and diarrhea. Antibody against DPPX was positive in his serum. <sup>18</sup>F-fluoro-2-deoxy-D-glucose (<sup>18</sup>F-FDG) PET imaging indicated the hypometabolism in the bilateral temporal lobes. Then we reviewed the literatures about anti-DPPX encephalitis. A total of 7 articles with 36 cases were enrolled. We found that anti-DPPX encephalitis was common in male middle-aged patients with a chronic disease course. The clinical features of anti-DPPX encephalitis were myoclonus, tremor, cognitive dysfunction, automatic dysfunction, injury of brain stem or cerebellum and body weight loss. A small group of patients had underlying B cell neoplasms. DPPX antibody could be detected in the cerebrospinal fluid and serum of anti-DPPX encephalitis patients. The neuro-imaging often showed non-specific changes. The immunotherapy was effective in treating anti-DPPX encephalitis. It had a good prognosis. **Conclusions** Anti-DPPX encephalitis is rare, and it has complicated clinical manifestations. There are difficulties in the early and differential diagnosis. But it is usually responsive to the immunotherapy.

**【Key words】** Encephalitis; Autoimmune diseases; Potassium channels, voltage-gated; Serology; Cerebrospinal fluid; Positron-emission tomography

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

**Conflicts of interest:** none declared

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2020.10.004

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内科(周勤明,倪优,孟环宇,石红琴,陈生弟,陈晟); 224500 江苏省盐城市滨海县人民医院神经内科(蔡勇)

周勤明与蔡勇对本文有同等贡献

通讯作者:陈晟,Email:mztes@163.com;陈生弟,Email:ruijincsd@126.com

自身免疫性脑炎(AE)泛指一类由自身免疫系统所介导的,于机体内形成攻击神经元胞膜、胞内蛋白质或突触抗原的抗体而诱发的体液免疫反应性脑炎。抗二肽基肽酶样蛋白-6(DPPX)抗体脑炎属于自身免疫性脑炎的一种,是临床罕见的中枢神经系统炎症性疾病,由 Boronat 等<sup>[1]</sup>于 2013 年首次报告。DPPX 抗体为细胞表面抗原相关抗体,可引起脑炎综合征、自主神经功能障碍和神经系统兴奋性表现(癫痫发作、肌阵挛和兴奋躁动)<sup>[2-3]</sup>。目前诊断抗 DPPX 抗体脑炎主要依据脑脊液或血清中是否存在 DPPX 抗体,缺乏特异性的影像学或电生理检测手段,故早期鉴别诊断仍有一定困难;治疗方法则以糖皮质激素、静脉注射免疫球蛋白、环磷酰胺、利妥昔单抗和硫唑嘌呤等免疫调节药物为主,大多数患者预后良好,但也有部分症状较为严重者在药物减量过程中复发<sup>[4]</sup>。本文拟对上海交通大学医学院附属瑞金医院神经科 2019 年诊断与治疗的 1 例抗 DPPX 抗体脑炎患者的临床经过进行回顾,同时结合文献报道的 36 例既往病例,对该病的发病机制、临床表现、实验室和影像学特点、治疗及预后进行总结分析,以提高临床医师对该病的认识。

### 病例资料

患者 男性,36 岁。主因进行性记忆力减退、双上肢乏力、抖动 1 年,呼吸困难 6 个月,于 2019 年 10 月 31 日入院。患者 9 岁时因火车碾压行双下肢截肢术,1 年前无明显诱因出现记忆力减退,同时伴有双上肢及双下肢残端乏力。随病情进展,记忆力下降及双上肢乏力症状逐渐加重,并伴随出现双下肢残端肌肉紧张感,发病以来无明显精神症状、行为异常或情绪改变。发病初期(发病 1 个月时)曾出现四肢(双上肢和双下肢残肢)发作性抖动,发作过程中无明显意识丧失,无口吐白沫、双眼上翻和牙关紧闭等症状。当地医院头部 MRI 检查未见明显异常,颈椎 MRI 显示 C<sub>5-6</sub>椎间盘突出、椎管狭窄,未给出明确诊断,予甲钴胺 0.50 mg/次(3 次/d)口服营养神经治疗 3 个月,症状无明显改善且呈加重趋势。入院前 6 个月,逐渐出现呼吸困难,夜间常因胸闷、憋喘而难以入睡。为求进一步诊断与治疗至我院就诊,门诊拟诊“肌张力障碍”,予以氯硝西泮 0.50 mg/次(3 次/d)口服,5 天后自觉双下肢肌肉紧张感略有缓解,其余症状如前,遂以“肌张力障碍”原因待查收入院。患者自发病以来精神尚可,食纳

可,睡眠欠佳,大便次数增多(由原来的每日 1 次增至每日 5 次),体重无明显变化。

既往史、个人史及家族史 9 岁时因火车碾压行双下肢截肢术,术中曾输血(具体输入量不详),目前双侧大腿为残根;糖尿病史 2 年,未曾接受规律治疗。无烟酒嗜好,无毒物接触史,无疫区、疫水接触史,无食物、药物过敏史。适龄结婚,育有一女,初中文化程度,无明显家族遗传性疾病病史。

体格检查 患者体温 37.9 °C,心率 74 次/min,呼吸 17 次/min,血压 114/70 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa)。一般内科检查除双肺呼吸音稍粗,多汗,余无异常。神经系统查体:神志清楚,言语不清,定向力可,简易智能状态检查量表(MMSE)评分 22 分;双侧瞳孔等大、等圆,直径 3 mm,对光反射灵敏,双眼左视时可见短暂性粗大眼震;伸舌居中;颈软,颈项肌力 5 级;双上肢肌力 5 级,双上肢肌张力齿轮样增高,双手平举可见阵挛动作,双侧肱二头肌腱反射和肱三头肌腱反射呈阳性,双侧桡骨膜反射强阳性,双侧掌颞反射阳性,双侧 Hoffmann 征阴性,躯干及上肢感觉检查正常,双侧指鼻试验稳准。因双下肢缺失而无法完成查体,但下肢残端可见阵挛动作。

辅助检查 实验室检查:血尿便常规、肝肾功能、心肌酶谱和血清电解质检查各项指标均于正常水平,空腹血糖 11.13 mmol/L(3.90~6.10 mmol/L)。肿瘤标志物筛查游离/总前列腺特异性抗原、游离前列腺特异性抗原、总前列腺特异性抗原、甲胎蛋白、神经元特异性烯醇化酶、糖类抗原 125、糖类抗原 153、糖类抗原 199、糖类抗原 724、癌胚抗原、细胞角蛋白 19 均于正常值范围。血清抗核抗体(ANA)阳性,主要核型为胞质纤维型,主要核型强度为 1:80;风湿病相关抗体均阴性。血清 DPPX-IgG 阳性(1:100),1 周后复查仍呈阳性(图 1)。动脉血气分析显示,氧分压 9.26 kPa(10.67~13.33 kPa),二氧化碳分压 6.37 kPa(4.67~6.00 kPa)。腰椎穿刺脑脊液外观呈无色透明、清亮,压力 180 mm H<sub>2</sub>O(1 cm H<sub>2</sub>O = 0.098 kPa, 80~180 mm H<sub>2</sub>O),红细胞呈阴性,有核细胞计数为 2 × 10<sup>6</sup>/L,蛋白定量为 520.17 mg/L(<500 mg/L),葡萄糖 8.50 mmol/L(3.90~6.10 mmol/L),氯化物 127 mmol/L(96~108 mmol/L);脑脊液涂片未见细菌、真菌或新型隐球菌生长,细菌和真菌培养未见菌落;脑脊液 DPPX-IgG 阴性。影像学检查:头部 MRI 未见明显异常;<sup>18</sup>F-FDG PET 显示大脑各

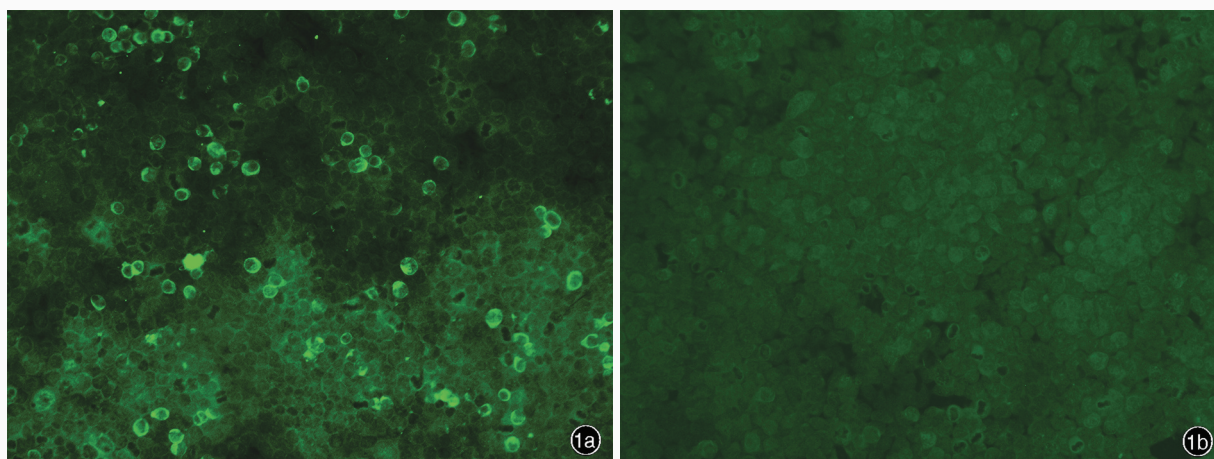


图 1 倒置荧光显微镜观察显示,转染 DPPX 质粒后的 HEK293 细胞与血清标本的结合反应 1a 血清 DPPX-IgG 阳性(1:100) 1b 血清 DPPX-IgG 阴性(对照)

**Figure 1** The binding reaction of DPPX transfected HEK293 cells and patients' serum with inverted fluorescence microscope. The anti-DPPX positive reaction (titer 1:100, Panel 1a). The anti-DPPX negative reaction (control, Panel 1b).

叶、双侧基底节区、丘脑、小脑及脑干形态、信号无明显异常,各脑室、脑池、脑沟、脑裂未见增宽、扩张,双侧颞叶代谢降低(图 2)。胸部 CT 显示右肺中叶结节,两侧胸膜增厚。肺功能检查呈中度限制性通气功能障碍。脑电图检查未发现异常脑电活动。根据以上检查结果,最终诊断为自身免疫性脑炎(抗 DPPX 抗体脑炎)。

**治疗与随访** 由于受经济条件所限,患者拒绝接受糖皮质激素和静脉注射免疫球蛋白,住院 8 天后自动出院。出院后 3 个月电话随访,家属诉其四肢发作性抖动症状进一步加重,并开始出现饮水呛咳及吞咽困难。

## 讨 论

为进一步了解抗 DPPX 抗体脑炎之临床特征,我们分别以“anti - DPPX encephalitis”、“DPPX antibody”、“autoimmune encephalitis”和“二肽基肽酶样蛋白-6”、“自身免疫性脑炎”等关键词作为中英文检索词(“OR”为检索策略),计算机检索 2010 年 1 月 1 日至 2020 年 1 月 1 日美国国立医学图书馆生物学信息检索系统(PubMed),以及中国知网中国知识基础设施工程(CNKI)和万方数据库中有关抗 DPPX 抗体脑炎的临床研究和病例报告。根据本文病例及文献检索所获得的病例资料,对抗 DPPX 抗体脑炎社会人口学(性别、年龄、来自国家或地区)、临床表现(神经系统表现、神经系统以外表现)、实验室、影像学、治疗及预后特点进行归纳总结。

经检索共获得相关文献 7 篇计 40 例患者,其中 1 篇为本团队 2020 年首次在国内报道的 1 例病例,其余均为国外报道病例,剔除信息不完整病例,最终选择 36 例患者进行分析,结合本文病例共 37 例抗 DPPX 抗体脑炎病例<sup>[1-8]</sup>。男性 25 例,女性 12 例;年龄信息完整者 17 例,年龄 13 ~ 69 岁,平均为(54.82 ± 11.43)岁;发病至峰值时间 1 ~ 54 个月,中位时间 8 个月;随访 0 ~ 72 个月,中位时间 12 个月;报道国家分别为德国、西班牙、斯洛文尼亚和中国(表 1)。所分析的病例中 8.11%(3/37)合并肿瘤,包括胃肠滤泡性淋巴瘤(1 例)、慢性淋巴细胞性白血病(1 例)和套细胞淋巴瘤(1 例)<sup>[2,5]</sup>;脑脊液检查指标异常者占 76.92%(20/26),分别表现为细胞总数增多[38.46%(10/26)]、蛋白定量升高[23.08%(6/26)]、IgG 指数增高[15.38%(4/26)];头部 MRI 检查异常率为 34.48%(10/29),但不具特异性,仅部分病例呈现白质区域或皮质下呈散在分布的 T<sub>2</sub>/FLAIR 成像异常信号或陈旧性梗死灶<sup>[1-2,5,8]</sup>,本团队既往报道的 1 例患者<sup>18</sup>F-FDG PET 显示双侧颞叶、丘脑代谢降低<sup>[8]</sup>,本文病例亦呈现双侧颞叶代谢降低征象(表 2)。37 例患者中治疗信息完整者 28 例,大多采取免疫调节(糖皮质激素冲击治疗或静脉注射免疫球蛋白)或以免疫抑制剂为主的治疗原则,其中甲泼尼龙 1000 mg/d 冲击治疗者占 78.57%(22/28)、甲泼尼龙 500 mg/d 冲击治疗占 3.57%(1/28)、静脉注射免疫球蛋白占 60.71%(17/28)、利妥昔单抗治疗占 50%(14/28)、血浆置换疗法占 35.71%(10/28)、环磷酰胺

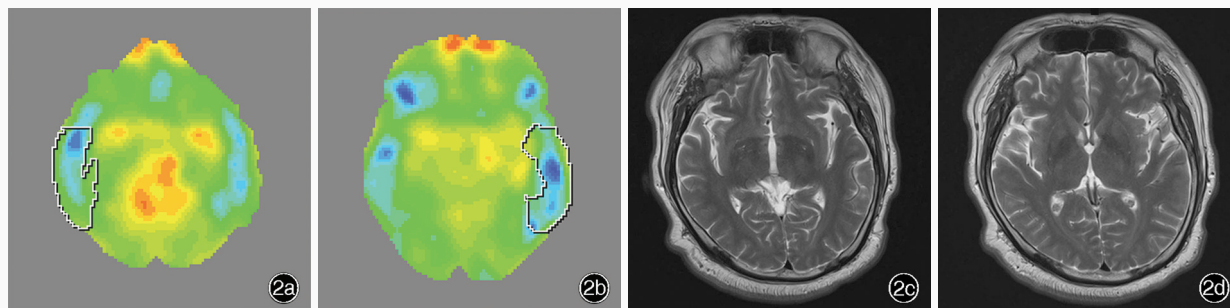


图2 头部<sup>18</sup>F-FDG PET检查所见 2a 右侧颞叶代谢降低(白色圆圈所示) 2b 左侧颞叶代谢降低(白色圆圈所示) 2c,2d 横断面T<sub>2</sub>WI未见明显异常信号

Figure 2 Head <sup>18</sup>F-FDG PET imaging findings Hypometabolism in the right temporal lobe (white circle indicates, Panel 2a). Hypometabolism in the left temporal lobe (white circle indicates, Panel 2b). Axial T<sub>2</sub>WI showed no significant changes (Panel 2c, 2d).

占 32.14% (9/28)、硫唑嘌呤占 7.14% (2/28)。随访和预后信息齐全者约为 91.89% (34/37), 其中治疗后病情完全缓解或明显改善者各占 32.35% (11/34), 症状改善者可遗留失眠、轻度震颤或共济失调等症状; 治疗后病情无改善甚至恶化者占 35.29% (12/34), 其中 2 例死亡。对 1 例死亡病例进行尸检, 发现其小脑、杏仁核、扣带回和颞顶枕叶皮质组织中神经元丢失呈片状、不规则分布, 并伴有反应性星形胶质细胞增生、小胶质细胞活化, 或脑实质内呈散在分布的 CD8<sup>+</sup>T 细胞及部分 CD4<sup>+</sup>T 细胞, 小脑皮质局灶性浦肯野细胞丢失, 颗粒细胞层可见孤立轴突膨出, 顶部浦肯野细胞分支节段性减少<sup>[4]</sup>。

DPPX 是电压门控性 α 型 Kv4.2 钾通道复合体的调节亚单位, 在神经元树突和胞体中表达, 具有增强 Kv4.2 钾通道的功能。Kv4.2 是中枢和周围神经系统瞬时电流抑制的主要通道, 而这些电流可以调节动作电位向神经元树突的反向传播<sup>[9-10]</sup>, 由于 Kv4.2 钾通道在中枢神经系统分布广泛, 因此 DPPX 抗体对中枢神经系统的影响具有多重性, 其临床表现亦呈多样性。

DPPX 抗体是导致脑炎的关键因素, 研究显示, 在 IgG 抗体的交联内化作用下, DPPX 抗体可使神经元表面的 DPPX 蛋白密度和 Kv4.2 蛋白表达水平降低<sup>[5]</sup>。DPPX 抗体本身并无致 Kv4.2 蛋白内化作用, 但当其与 DPPX 蛋白相互作用时即可使 Kv4.2 蛋白表达水平下降, 剔除 DPPX 抗体后, 神经元表面的 DPPX 蛋白表达则逐渐恢复至正常水平, 提示 DPPX 抗体具有可逆性<sup>[11-12]</sup>。

抗 DPPX 抗体脑炎临床表现复杂多样。(1) 典型症状: 以震颤、肌阵挛、自主神经功能障碍, 伴记忆

力减退、认知功能障碍、腹泻及体重减轻最为常见, 其他症状包括肌强直、共济失调、惊恐发作、癫痫发作、睡眠障碍等<sup>[13]</sup>; 部分患者尚可出现直立性低血压、尿失禁、室性心动过速、非特异性感觉障碍等伴随症状<sup>[5]</sup>。本文患者存在明确的肌阵挛、进行性认知功能障碍、腹泻、睡眠障碍等, 与文献所报道的症状与体征基本一致<sup>[5-8]</sup>。(2) 肠道症状: 腹泻是抗 DPPX 抗体脑炎中枢神经系统以外的常见症状, 一般见于前驱期, 这是由于 DPPX 蛋白在肠肌间神经丛的表达变化所致。有研究显示, 豚鼠或人肠黏膜下肌间神经丛与抗 DPPX 抗体脑炎患者血清共同孵育后, 其神经元放电活动即显著增强, 其病理学机制可能是 DPPX 抗体与抗原靶向结合, 对胃肠道 DPPX/Kv4.2 复合物通道产生调节作用, 从而诱导肠神经元兴奋性增加、胃肠道功能亢进, 引起腹泻及体重下降<sup>[6]</sup>。然而, 并非所有患者病程中都会出现腹泻症状, 部分患者可以表现为胃肠动力低下症状如便秘, 一般发生在疾病的慢性阶段<sup>[6]</sup>。本文患者自发病以来大便次数明显增加, 由原来的 1 次/d 增至 5 次/d, 由于其体重尚在正常范围内, 故腹泻症状仅提示肠道自主神经轻度受累。(3) 伴强直和肌阵挛的进展性脑脊髓炎 (PERM): 为抗 DPPX 抗体脑炎的少见表现, 是僵人综合征谱系疾病, 临床较为罕见, 以对称性肌强直和肌肉僵硬为特点, 尤其是轴性及肢体近端肌肉受累明显, 可伴有惊恐发作、肌阵挛、脑干症状、认知功能障碍或癫痫发作<sup>[14-15]</sup>。尽管 PERM 的主要致病抗体为谷氨酸脱羧酶 (GAD) 抗体或甘氨酸受体抗体等, 但也有文献报道, DPPX 抗体亦可诱发 PERM<sup>[16-17]</sup>。本文患者存在明显的肌阵挛表现, 且颈部肌张力和双上肢肌张力均显著增

**表 1** 36 例抗 DPPX 抗体脑炎患者的文献来源

**Table 1.** Review of 36 patients with anti - DPPX encephalitis in literatures

文献来源	发表时间	例数	来自国家
Boronat, et al <sup>[1]</sup>	2013	3	西班牙
Tobin, et al <sup>[2]</sup>	2014	20	德国
Stokin, et al <sup>[4]</sup>	2015	1	斯洛文尼亚
Hara, et al <sup>[5]</sup>	2017	9	西班牙
Piepgas, et al <sup>[6]</sup>	2015	1	德国
Stoeck, et al <sup>[7]</sup>	2015	1	德国
Zhou, et al <sup>[8]</sup>	2020	1	中国

**表 2** 抗 DPPX 抗体脑炎患者的临床特征

**Table 2.** Clinical data of patients with anti - DPPX encephalitis

观察指标	例	百分率 (%)	观察指标	例	百分率 (%)
性别(n=37)			小脑或脑干损害症状	15	40.54
男性	25	67.57	精神症状(n=37)		
女性	12	32.43	幻觉	16	43.24
来自国家(n=37)			过度惊骇	15	40.54
德国	22	59.46	情绪改变或抑郁	10	27.03
西班牙	12	32.43	性格改变	3	8.11
斯洛文尼亚	1	2.70	其他系统症状(n=37)		
中国	2	5.41	体重减轻	25	67.57
神经系统症状(n=37)			吞咽困难	6	16.22
认知功能障碍	21	56.76	呼吸困难	1	2.70
神经兴奋性增高症状			伴发肿瘤(n=37)	3	8.11
癫痫发作	6	16.22	影像学检查(n=29)		
震颤	25	67.57	正常	19	65.52
肌阵挛	19	51.35	脑白质病变	9	31.03
肌强直	11	29.73	颞叶萎缩	1	3.45
自主神经损害			脑脊液检查(n=26)		
尿失禁	2	5.41	细胞总数增多	10	38.46
腹泻	20	54.05	蛋白定量增高	6	23.08
便秘	3	8.11	IgG 指数增高	4	15.38
室性心动过速	3	8.11			
直立性低血压	2	5.41			
睡眠障碍	17	45.95			

高,但无明显惊恐发作等精神症状。(4)合并肿瘤:以 B 细胞淋巴瘤多见,包括胃肠滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病或套细胞淋巴瘤<sup>[2,5,18]</sup>,本文病例入院后肿瘤标志物筛查各项指标均于正常值范围,目前仍在随访中。(5)呼吸困难:该患者病程中曾出现呼吸困难,这一症状在以往报道中鲜有提及。由于患者入院后经胸部 CT 排除肺部疾病所致通气障碍,故诊断考虑限制性通气障碍,提示其通气异常

可能源于神经系统。由上述表现可见,抗 DPPX 抗体脑炎患者的临床表现十分复杂,个体差异较大,缺乏典型特征,目前对该病尚缺乏深入的了解,需更为长期、更大样本的临床研究进一步了解其发病特点及病理生理学机制。

在抗 DPPX 抗体脑炎的各项辅助检查中,血清或脑脊液 DPPX 抗体阳性最具诊断价值。尽管本文患者脑脊液 DPPX 抗体为阴性,但血清抗体呈阳性反应,而且其临床特征与抗 DPPX 抗体脑炎表型相符,故最终临床诊断为抗 DPPX 抗体脑炎,这种脑脊液 DPPX 抗体阴性、血清抗体阳性的病例亦曾见诸文献报道<sup>[2,5]</sup>。抗 DPPX 抗体脑炎患者 MRI 多无特异性所见,仅部分患者 T<sub>2</sub>WI 显示非特异性脑室周围高信号病灶、双侧颞叶萎缩或白质病变<sup>[19-20]</sup>。本团队采用<sup>18</sup>F-FDG PET 显像技术对本文病例进行脑组织代谢评估,结果显示双侧颞叶代谢下降(图 2a, 2b),与本团队既往报道的另一例抗 DPPX 抗体脑炎病例双侧颞叶、丘脑代谢降低的影像学特征相似<sup>[8]</sup>,提示<sup>18</sup>F-FDG PET 对明确抗 DPPX 抗体脑炎颅内代谢模式、提高阳性检出率可能有所助益。

抗 DPPX 抗体脑炎的治疗原则以免疫调节治疗为主,一线免疫治疗药物推荐糖皮质激素、静脉注射免疫球蛋白、血浆置换疗法或联合免疫疗法;对一线药物反应欠佳者,可选择利妥昔单抗或环磷酰胺等二线药物;反复发作者,则需长期应用免疫抑制剂,如硫唑嘌呤或麦考酚酯<sup>[7]</sup>。Hara 等<sup>[5]</sup>对 9 例接受免疫调节药物治疗的抗 DPPX 抗体脑炎患者进行随访,中位随访时间 19 个月,经改良 Rankin 量表(mRS)评分,其中 4 例神经功能恢复良好(0~1 分)、3 例轻残(2 分)、1 例无好转(5 分)、1 例死亡。抗 DPPX 抗体脑炎患者临床复发与血清 DPPX 抗体水平有关,主要发生在减停药过程中。2015 年,Stokin 等<sup>[4]</sup>曾报告 1 例泼尼松停药后神经系统症状复发病例,最终死于支气管肺炎。抗 DPPX 抗体脑炎患者在病程中尤其在发病极期即症状最严重阶段,可出现各种严重并发症,如腹泻、室性心律失常、自主神经功能紊乱等,早期鉴别、积极治疗可明显降低治疗过程中的病死率;同时还应加强对 B 细胞淋巴瘤的筛查,共病兼治,改善临床预后。本团队既往报道的抗 DPPX 抗体脑炎患者对免疫调节治疗药物反应良好,治疗 3 个月后 mRS 评分均明显改善,且病情长期稳定<sup>[8]</sup>;本文患者由于经济条件所限,最终放弃治疗。

综上所述,抗 DPPX 抗体脑炎临床罕见,严重影响患者日常生活和活动,甚至可导致死亡。目前对该病的认识仍然不足,缺乏系统而完善的临床研究资料,通过本文病例及文献资料分析,对抗 DPPX 抗体脑炎临床特征的认识具有积极作用。

利益冲突 无

### 参 考 文 献

- [1] Boronat A, Gelfand JM, Gresaarribas N, Jeong H, Walsh M, Roberts K, Martinezhernandez 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.
- [2] Tobin WO, Lennon VA, Komorowski L, Probst C, Clardy SL, Aksamit AJ, Appendino JP, Lucchinetti CF, Matsumoto JY, Pittock SJ, Sandroni P, Tippmann-Peikert M, Wirrell EC, McKeon A. DPPX potassium channel antibody: frequency, clinical accompaniments, and outcomes in 20 patients [J]. *Neurology*, 2014, 83:1797-1803.
- [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, 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.
- [4] Stokin GB, Popovic M, Gelpi E, Kogoj A, Dalmau J, Graus F. Neuropathologic features of anti-dipeptidyl-peptidase-like protein-6 antibody encephalitis[J]. *Neurology*, 2015, 84:430-432.
- [5] Hara M, Ariño H, Petit-Pedrol M, Sabater L, Titulaer MJ, Martinez-Hernandez E, Schreurs MW, Rosenfeld MR, Graus F, Dalmau J. DPPX antibody-associated encephalitis: main syndrome and antibody effects[J]. *Neurology*, 2017, 88:1340-1348.
- [6] Piegras J, Höltje M, Michel K, Li Q, Otto C, Drenckhahn C, Probst C, Schemann M, Jarius S, Stöcker W, Balint B, Meinck HM, Buchert R, Dalmau J, Ahnert-Hilger G, Ruprecht K. Anti-DPPX encephalitis pathogenic effects of antibodies on gut and brain neurons[J]. *Neurology*, 2015, 85:890-897.
- [7] Stoeck K, Carstens PO, Jarius S, Raddatz D, Stöcker W, Wildemann B, Schmidt J. Prednisolone and azathioprine are effective in DPPX antibody-positive autoimmune encephalitis [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2015, 2:E86.
- [8] 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*, 2020, 339:577114.
- [9] Sun W, Maffie JK, Lin L, Petralia RS, Hoffman DA. DPP6 establishes the A-type K<sup>+</sup> current gradient critical for the regulation of dendritic excitability in CA1 hippocampal neurons [J]. *Neuron*, 2011, 71:1102-1115.
- [10] Clark BD, Kwon E, Maffie J, Jeong HY, Nadal M, Strop P, Rudy B. DPP6 localization in brain supports function as a Kv4 channel associated protein[J]. *Front Mol Neurosci*, 2008, 1:8.
- [11] Kaulin YA, De Santiago-Castillo JA, Rocha CA, Nadal MS, Rudy B, Covarrubias M. The dipeptidyl-peptidase-like-protein DPP6 determines the unitary conductance of neuronal Kv4.2 channels[J]. *J Neurosci*, 2009, 29:3242-3251.
- [12] Foeger NC, Norris AJ, Wren LM, Nerbonne JM. Augmentation of Kv4.2-encoded currents by accessory dipeptidyl peptidase 6 and 10 subunits reflects selective cell surface Kv4.2 protein stabilization[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287:9640-9650.
- [13] Dutra LA, Abrantes F, Toso FF, Pedroso JL, Barsottini OG, Höftberger R. Autoimmune encephalitis: a review of diagnosis and treatment[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2018, 76:41-49.
- [14] Ma QY, Wang JW. The current research status of progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus [J]. *Zhongguo Shen Jing Mian Yi Xue He Shen Jing Bing Xue Za Zhi*, 2016, 23:138-142. [马秋英, 王佳伟. 伴有强直和肌阵挛的进展性脑脊髓炎的研究现状[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2016, 23:138-142.]
- [15] Hutchinson M, Waters P, McHugh JC, Gorman G, O'riordan S, Connolly S, Hager H, Yu P, Becker CM, Vincent A. Progressive encephalomyelitis, rigidity, and myoclonus: a novel glycine receptor antibody[J]. *Neurology*, 2008, 71:1291-1292.
- [16] Balint B, Jarius S, Nagel S, Haberkorn U, Probst C, Blocker I, Bahtz R, Komorowski L, Stocker W, Kastrup A. Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus: a new variant with DPPX antibodies[J]. *Neurology*, 2014, 82:1521-1528.
- [17] Chen S, Zhou QM, Ni Y, Liu J. Yesterday, today and tomorrow of autoimmune encephalitis [J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2020, 20:4-8. [陈晟, 周勤明, 倪优, 刘军. 自身免疫性脑炎的昨天、今天和明天[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2020, 20:4-8.]
- [18] Balint B, Vincent A, Meinck HM, Irani SR, Bhatia KP. Movement disorders with neuronal antibodies: syndromic approach, genetic parallels and pathophysiology [J]. *Brain*, 2018, 141:13-36.
- [19] Heine J, Prüss H, Bartsch T, Ploner CJ, Paul F, Finke C. Imaging of autoimmune encephalitis: relevance for clinical practice and hippocampal function[J]. *Neuroscience*, 2015, 309: 68-83.
- [20] Endres D, Leypoldt F, Bechter K, Hasan A, Steiner J, Domschke K, Wandinger KP, Falkai P, Arolt V, Stich O, Rauer S, Prüss H, van Elst LT. Autoimmune encephalitis as a differential diagnosis of schizophreniform psychosis: clinical symptomatology, pathophysiology, diagnostic approach, and therapeutic considerations [J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2020, 270:803-818.

(收稿日期:2020-09-29)

(本文编辑:彭一帆)