

以脑桥和小脑受累为主的自身免疫性脑炎一例

于淼淼 孙林林 吕龙龙 孙宁宁

【关键词】 脑炎； 免疫系统疾病； 神经系统疾病； 脑桥； 小脑； 病例报告

【Key words】 Encephalitis; Immune system diseases; Nervous system diseases; Pons; Cerebellum; Case reports

Autoimmune encephalitis presenting with pons and cerebellum involved: one case report

YU Miao-miao, SUN Lin-lin, LÜ Long-long, SUN Ning-ning

Department of Neurology, The First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, Jilin, China

Corresponding author: YU Miao-miao (Email: yummfighting@163.com)

Conflicts of interest: none declared

患者 女性, 29 岁。因发作性抽搐 20 余天, 于 2018 年 11 月 2 日入院。患者入院前 20 天无明显诱因出现头晕, 以及肢体麻木、抽搐, 抽搐过程中双眼向右凝视、四肢屈曲僵硬, 发作时伴意识障碍, 约持续 10 分钟, 即刻送至当地医院急诊, 予地西洋 10 mg 静脉注射后症状缓解。患者意识恢复后不能忆及发作过程, 病程中伴头痛、视物模糊、语言笨拙、反应迟钝、表情淡漠、饮水呛咳, 有时行为幼稚, 并间断出现发作性头部抖动和四肢不自主舞蹈样动作, 每次持续数分钟, 每日发作 20~30 次。经追问病史获知, 患者于发病前 10 余天有发热、腹泻现象。当地医院住院期间曾行腰椎穿刺脑脊液检查(2018 年 10 月 15 日), 外观澄清、透明, 压力仅为 50 mm H₂O (1 mm H₂O = 9.81 × 10⁻³ kPa, 80~180 mm H₂O), 白细胞计数为 12 × 10⁶/L [(0~5) × 10⁶/L], 蛋白定量为 890 mg/L (150~450 mg/L), IgG 为 92.30 mg/L (10~40 mg/L); 脑脊液真菌、细菌、结核分枝杆菌、隐球菌涂片和培养均呈阴性, 脱落细胞未见明显异常; 脑脊液和血清自身免疫性脑炎相关抗体均呈阴性; 血清肿瘤标志物糖类抗原 50 (CA50) 22.49 U/ml (0~20 U/ml)。脑电图(10 月 16 日)监测到一次临床发

作。头部 MRI 检查(10 月 17 日)显示, 双侧小脑半球、桥臂和小脑蚓部 T₂WI 呈高信号, FLAIR 成像高信号, DWI 稍高信号, ADC 稍低信号, 不排除炎症(图 1)。胸部 CT 可见左肺下叶小结节, 考虑炎症性改变。腹部超声未见明显异常。临床诊断为脑炎(性质待查)。采取抗病毒为主辅以免疫调节治疗, 予喷昔洛韦 0.325 g/d 静脉注射 12 天, 静脉注射免疫球蛋白 0.40 g/(kg·d) 连续 7 天联合甲泼尼龙 80 mg/d 连续 4 天, 以及其他对症支持治疗。一周后症状有所缓解, 复查 MRI(10 月 22 日)显示, 双侧小脑和小脑蚓部病变范围略有缩小, 双侧桥臂病灶消失, 余未见明显异常(图 2)。共住院 14 天, 出院后因自行停用激素头部抖动和四肢不自主舞蹈样动作较前发作频繁, 每日发作 50~60 次, 同时出现反应迟钝、表情淡漠、吟诗样语言、交流困难等症状与体征, 为求进一步诊断与治疗至我院就诊。

既往史、个人史和家族史 患者剖宫产和子宫肌瘤术后 2 个月, 余无特殊。

诊断与治疗经过 入院后体格检查: 神志清楚, 神情淡漠, 构音障碍, 重复性吟诗样语言; 双侧瞳孔等大、等圆, 直径约 3 mm, 对光反射灵敏, 各向眼动查体不配合; 四肢肌力 4 级、肌张力降低, 腱反射对称引出, 深浅感觉和共济运动查体不配合, 双侧 Babinski 征、Chaddock 征、Kernig 征阴性, 脑膜刺激征阴性。实验室检查: 血液生化、凝血功能、C-反应蛋白(CRP)、真菌 β-D-葡聚糖均于正常值范围。腰椎穿刺脑脊液检查(2018 年 11 月 2 日)外观澄清、透明, 压力 100 mm H₂O, 白细胞计数 6 × 10⁶/L, IgG

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2020.10.007

作者单位: 130021 长春, 吉林大学第一医院神经内科[于淼淼(现在北京积水潭医院重症医学科, 邮政编码: 100035)、孙林林(现在江苏省徐州市中心医院肾内科, 邮政编码: 221009)、吕龙龙(现在河北省潍坊市市中医院脊柱科, 邮政编码: 261000)、孙宁宁(现在山东省临沂市人民医院神经内科, 邮政编码: 276000)]

通讯作者: 于淼淼, Email: yummfighting@163.com

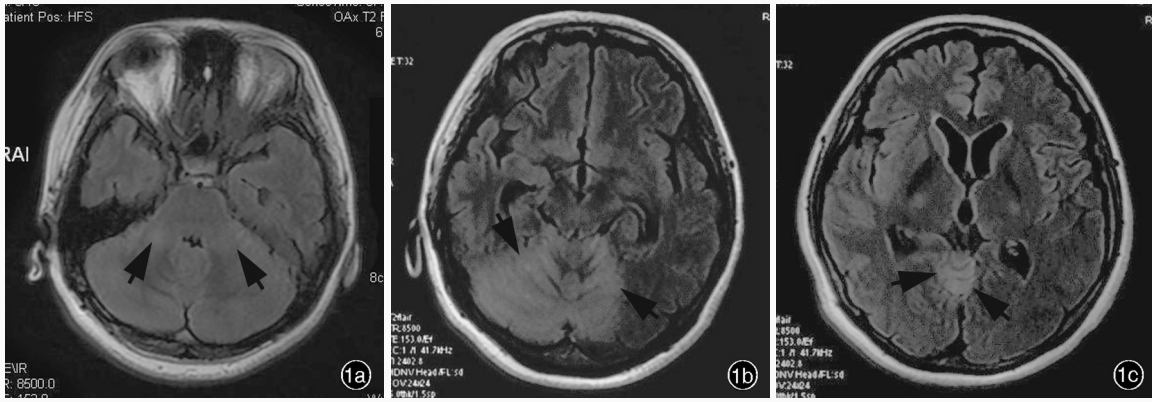


图1 外院横断面FLAIR成像所见(2018年10月17日) 1a 双侧桥臂高信号影(箭头所示) 1b 双侧小脑半球高信号影(箭头所示) 1c 小脑上蚓部高信号影(箭头所示)

Figure 1 Axial FLAIR findings on October 17, 2018 showed hyperintensity in bilateral pontibrachium (arrows indicate, Panel 1a), bilateral cerebellar hemisphere (arrows indicate, Panel 1b) and vermis (arrows indicate, Panel 1c).

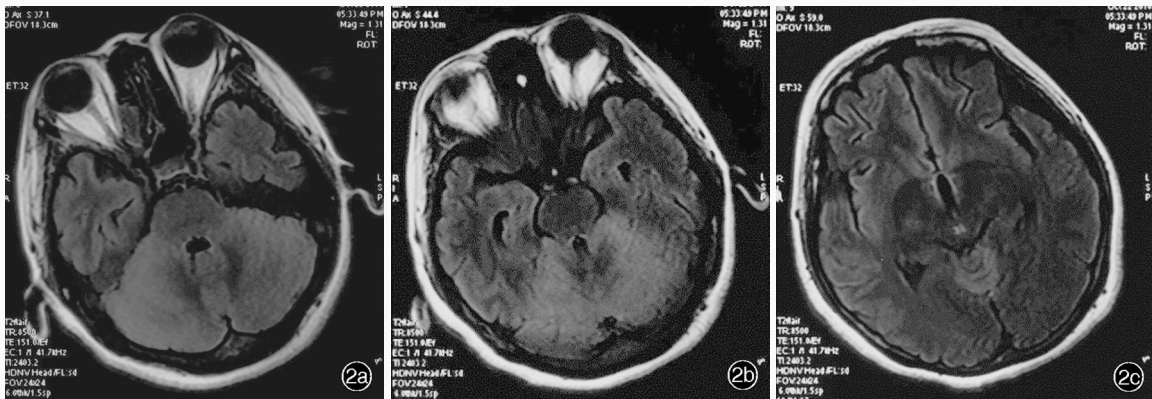


图2 首次住院甲泼尼龙联合免疫球蛋白治疗后1周横断面FLAIR成像所见(2018年10月22日) 2a 双侧桥臂高信号影消失 2b 双侧小脑半球高信号影缩小 2c 小脑上蚓部高信号影缩小

Figure 2 Axial FLAIR findings on October 22, 2018 after the treatment of methylprednisolone (80 mg/d) combining with IVIg showed hyperintensity in bilateral pontibrachium (Panel 2a), bilateral cerebellar hemisphere (Panel 2b) and vermis (Panel 2c) decreased.

水平 39.30 mg/L; 血清和脑脊液水通道蛋白 4 (AQP4)-IgG、GQ1b 抗体和副肿瘤相关抗体均呈阴性。临床考虑自身免疫性脑炎可能。予甲泼尼龙 1000 mg/d 静脉注射冲击治疗 3 天后减至 500 mg/d 静脉注射 3 天,再改为甲泼尼龙 80 mg/d 口服,联合静脉注射免疫球蛋白 0.40 g/(kg·d) 连续 5 天,以及对症支持治疗,症状较前好转,查体配合,虽仍有间断性重复语言,但可与他人正常交流,双眼外展受限,躯干和四肢共济失调,双手指鼻试验和跟-膝-胫试验欠稳准,反击征阳性,可于搀扶下行走,睡眠欠佳。复查 MRI(11月9日)未见明显异常(图3)。复查 1 小时脑电图(11月15日)显示,背景 α 节律减少,慢波散发,兼有低波幅混合频率;双侧颞区稍少量间断性、不规则、中低波幅尖样波散发。调整甲泼尼龙剂量为 80 mg/d 口服并每周减量 4 mg。患者共

住院 26 天,出院后继续服用甲泼尼龙。出院后 2 个月随访时,精神症状消失,无重复性语言,可独立缓慢行走,查体双手指鼻试验和跟-膝-胫试验仍欠稳准但较前明显好转,继续服用甲泼尼龙 10 mg/d 并逐渐减停。出院后 6 个月随访时,无精神症状,语言较发病前稍笨拙,可与他人正常交流,可独立行走但较缓慢,双手指鼻试验和跟-膝-胫试验稳准,基本恢复正常生活活动能力。

讨 论

自身免疫性脑炎(AE)是机体对大脑神经元表面、突触及内部抗原产生自身抗体所引起的非感染性炎症,主要临床症状包括精神行为异常、认知功能障碍、癫痫发作、记忆力减退、运动障碍等,病变主要累及双侧或单侧颞叶、海马,小脑和脑干较少受

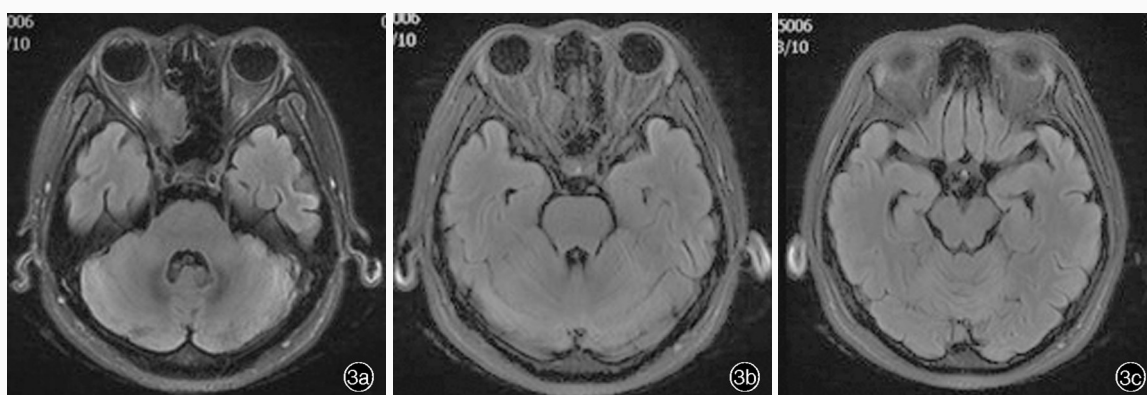


图3 二次甲泼尼龙联合免疫球蛋白治疗后1周横断面FLAIR成像所见(2018年11月9日) 3a 双侧桥臂高信号影消失 3b 双侧小脑半球高信号影消失 3c 小脑上蚓部高信号影消失

Figure 3 Axial FLAIR findings on November 9, 2018 after the treatment of methylprednisolone pulse therapy (1000 mg/d) combining with IVIg showed hyperintensity in bilateral pontibrachium (Panel 3a), bilateral cerebellar hemisphere (Panel 3b) and vermis (Panel 3c) disappeared.

累。本文患者为临床少见的以脑桥和小脑受累为主的自身免疫性脑炎病例。

随着临床检测技术的进步,新的自身免疫相关抗体被不断发现,自身免疫性脑炎逐渐被临床医师所认识。国内一项针对4106例不明原因脑炎的研究显示,12.93%(531/4106)患者脑脊液自身免疫相关抗体呈阳性,其中抗N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)脑炎是主要类型,NMDAR抗体阳性比例占79.66%(423/531)^[1]。自身免疫性脑炎根据抗原部位可以分为抗细胞内抗原(如Hu、Yo、Ri等)相关自身免疫性脑炎、抗细胞膜表面抗原或抗突触抗原[如NMDAR、富亮氨酸胶质瘤失活基因1(LGI1)、接触蛋白相关蛋白-2(CASPR2)、 γ -氨基丁酸B型受体(GABA_BR)]相关自身免疫性脑炎,以及抗体阴性的自身免疫性脑炎(未检测出已知的自身抗体)^[2]。不同亚型的自身免疫性脑炎存在重叠的临床症状,如癫痫发作、精神症状、认知功能障碍等,但各亚型又有其自身特点,例如,抗细胞膜表面抗原相关自身免疫性脑炎中的抗NMDAR脑炎早期表现为发热、头痛等病毒性脑炎症状,随后可出现精神症状、记忆力减退,随着病情进展,再逐渐出现言语障碍、运动障碍、癫痫发作,甚至自主神经功能紊乱,导致体温升高、血压波动、心律失常等危重症事件,约有1/3的患者合并肿瘤^[3];抗细胞内抗原相关自身免疫性脑炎中的抗谷氨酸脱羧酶65(GAD65)脑炎,通常不合并肿瘤,主要表现为边缘系统相关症状、癫痫发作、小脑共济失调等,同时,GAD65抗体还是僵人综合征的常见抗体^[3-4]。MRI改变无特异性,最常见边

缘系统T₂WI和FLAIR成像呈高信号,但某些特殊抗体阳性的自身免疫性脑炎可累及纹状体、间脑和后脑,较为少见^[5]。

自身免疫性脑炎对免疫治疗反应较好,早期治疗可有效改善患者预后^[6-7],一线药物包括糖皮质激素、静脉注射免疫球蛋白、血浆置换疗法等,二线药物包括免疫抑制剂,如利妥昔单抗等^[8-9],推荐糖皮质激素联合静脉注射免疫球蛋白^[9]。关于糖皮质激素的剂量,有学者认为重症患者可予大剂量糖皮质激素冲击治疗^[9];2017年《中国自身免疫性脑炎诊治专家共识》^[10]指出,糖皮质激素一般为大剂量冲击治疗,对于复发和难治性病例可采取吗替麦考酚酯行长程免疫治疗。

自身免疫性脑炎由于临床表现、影像学 and 脑电图无特异性,早期诊断较为困难。自身免疫相关抗体检测虽可作为确诊条件,但检测时间较长,且疾病早期可能呈阴性,以及有相当比例(约50%)的患者自身免疫性相关抗体始终呈阴性^[4,11],因此,明确诊断不能完全依赖自身免疫性相关抗体检测^[12]。有研究显示,自身免疫性相关抗体阴性和阳性的自身免疫性脑炎患者,临床表现无明显差异^[13]。因此,对于自身免疫性相关抗体阴性的患者,诊断与鉴别诊断尤为困难。Jiang等^[14]发现,相较于脑脊液单核细胞、寡克隆区带和MRI等传统指标,脑脊液白细胞介素-21(IL-21)和趋化因子-10(IP-10)对病毒性脑炎与自身免疫性脑炎的鉴别诊断更具优势。Culler等^[15]认为,血清抗核抗体和甲状腺抗体对自身免疫性脑炎的诊断有提示作用。Aydos等^[16]

的研究显示,自身免疫性脑炎患者¹⁸F-FDG PET 显示的高代谢或低代谢,可能成为诊断自身免疫性脑炎的参考指标。2016 年 *Lancet Neurol* 发表的《自身免疫性脑炎诊断指南》分为可能的(possible)、拟诊的(probable)和确诊的(definite)自身免疫性脑炎,其中,诊断可能的自身免疫性脑炎需要同时满足以下 3 项条件:(1)亚急性发病、3 个月内快速进展的记忆障碍(近事遗忘)、精神改变和精神症状。(2)具备以下 4 项中至少 1 项,①中枢神经系统新发局灶性病变。②无法解释的癫痫发作。③脑脊液白细胞计数增多($>5 \times 10^6/L$)。④头部 MRI 提示炎症性改变。(3)排除其他可能病因^[4]。

本文患者为青年女性,急性发病,以癫痫发作为首发症状,病程中逐渐出现构音障碍、精神行为异常、小脑共济失调等且共济失调症状明显;头部 MRI 提示双侧小脑半球、桥臂和小脑蚓部 T₂WI 高信号、FLAIR 成像高信号、DWI 稍高信号、ADC 稍低信号;脑脊液白细胞计数 $8 \times 10^6/L$,血清和脑脊液自身免疫性相关抗体均呈阴性,符合可能的自身免疫性脑炎诊断标准,经甲泼尼龙联合静脉注射免疫球蛋白治疗后症状好转,复查 MRI 提示病灶缩小,但在激素减停过程中自行停药导致病情复发加重,结合临床症状与体征、实验室检查、MRI 和脑电图,以及免疫治疗有效,临床诊断为自身免疫性脑炎,再次予甲泼尼龙联合静脉注射免疫球蛋白治疗,病情明显好转,复查 MRI 提示病灶消失,恢复生活自理能力,仅遗留轻度语言障碍,表现为语言欠流利。本文患者颅内病灶的部位并非自身免疫性脑炎的好发部位,以共济失调为主的临床症状与体征不同于常见自身免疫性脑炎,且血清和脑脊液自身免疫性相关抗体特别是 AQP4-IgG 和 GQ1b 抗体均呈阴性,给诊断带来一定困难。患者血清和脑脊液 GQ1b 抗体阴性,排除脑干脑炎;发病前有发热、腹泻史,但血清电解质测定无异常,排除低渗性脑病;患者现为产后 2 个月,但妊娠期不存在严重基础病,如恶性高血压、妊娠子痫等,不考虑可逆性后部白质脑病综合征(PRES);甲状腺功能试验正常,甲状腺抗体呈阴性,且既往无甲状腺疾病病史,不考虑桥本脑病(HE);血清抗核抗体、抗中性粒细胞胞质抗体均于正常值范围,且无其他系统性免疫性疾病症状与体征,排除风湿免疫系统疾病累及中枢神经系统;既往无药物应用史,不考虑中毒性脑病。排除上述疾病后则首先考虑自身免疫性脑炎可能,经甲泼尼龙联合静

脉注射免疫球蛋白治疗患者临床症状与体征改善、影像学病灶缩小,提示即使临床发现影像学改变并非自身免疫性脑炎常见部位、血清和脑脊液自身免疫性相关抗体呈阴性,但临床症状与体征相符,也应首先考虑可能的自身免疫性脑炎的诊断,及时予以免疫治疗,从而有效改善患者病情和预后。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Guan HZ, Ren HT, Cui LY. Autoimmune encephalitis: an expanding frontier of neuroimmunology[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2016, 129:1122-1127.
- [2] Leypoldt F, Armangue T, Dalmau J. Autoimmune encephalopathies[J]. *Ann NY Acad Sci*, 2015, 1338:94-114.
- [3] Hermetter C, Fazekas F, Hochmeister S. Systematic review: syndromes, early diagnosis, and treatment in autoimmune encephalitis[J]. *Front Neurol*, 2018, 9:706.
- [4] 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.
- [5] Kelly PB, 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.
- [6] Dubey D, Sawhney A, Greenberg B, Lowden A, Warnack W, Khemani P, Stuve O, Vernino S. The spectrum of autoimmune encephalopathies[J]. *J Neuroimmunol*, 2015, 287:93-97.
- [7] McKeon A. The importance of early and sustained treatment of a common autoimmune encephalitis [J]. *Lancet Neurology*, 2013, 12:123-125.
- [8] Sun MJ, Ma LH, Du ZH, Ma YM, Wang MX. Research process of autoimmune encephalitis [J]. *Zhong Feng Yu Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2019, 36:274-279. [孙梦娇, 马莉花, 杜转环, 马玉梅, 王满侠. 自身免疫性脑炎研究新进展[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2019, 36:274-279.]
- [9] Guan HZ, Cui LY. Standardization and individualization of diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis [J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2020, 53:5-7. [关鸿志, 崔丽英. 自身免疫性脑炎诊疗的规范化与个体化[J]. *中华神经科杂志*, 2020, 53:5-7.]
- [10] Neurology Branch, Chinese Medical Association. Expert consensus on diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis in China [J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2017, 50:91-98. [中华医学会神经病学分会. 中国自身免疫性脑炎诊治专家共识[J]. *中华神经科杂志*, 2017, 50:91-98.]
- [11] Lee SK, Lee ST. The laboratory diagnosis of autoimmune encephalitis[J]. *J Epilepsy Res*, 2016, 6:45-50.
- [12] Chen XJ, Zheng B. Clinical diagnostic criteria for autoimmune encephalitis and its implication on treatment[J]. *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[J]. *中国临床神经科学*, 2016, 24:336-340.]
- [13] Pradhan S, Das A, Das A, Mulmuley M. Antibody negative autoimmune encephalitis: does it differ from definite one [J]? *Ann Indian Acad Neurol*, 2019, 22:401-408.

[14] Jiang JX, Fewings N, Dervish S, Fois AF, Duma SR, Silsby M, Bandodkar S, Ramanathan S, Bleasel A, John B, Brown DA, Lin MW. Novel surrogate markers of CNS inflammation in CSF in the diagnosis of autoimmune encephalitis[J]. Front Neurol, 2020, 10:1390.

[15] Culler G, Bachman E, Van Haerents S. Paraclinical serum markers as aids in the diagnosis of autoimmune encephalitis

[J]. J Neuroimmunol, 2020, 347:577324.

[16] Aydos U, Arhan E, Akdemir ÜÖ, Akbaş Y, Aydın K, Atay LÖ, Serdaroglu A. Utility of brain fluorodeoxyglucose PET in children with possible autoimmune encephalitis[J]. Nucl Med Commun, 2020, 41:800-809.

(收稿日期:2020-09-18)

(本文编辑:彭一帆)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(三)

实验性自身免疫性脑脊髓炎
experimental autoimmune encephalomyelitis(EAE)

视觉诱发电位 visual-evoked potential(VEP)

视神经脊髓炎 neuromyelitis optica(NMO)

视神经脊髓炎谱系疾病
neuromyelitis optica spectrum disorders(NMOSDs)

瘦素 leptin(LP)

树突状细胞 dendritic cells(DC)

双侧视神经炎 bilateral inflammatory optic neuritis(BION)

水平半规管良性阵发性位置性眩晕
horizontal semicircular canal benign paroxysmal positional vertigo(HC-BPPV)

水通道蛋白4 aquaporin 4(AQP4)

丝氨酸/苏氨酸激酶 serine/threonine kinase(AKT)

丝裂原活化蛋白激酶
mitogen-activated protein kinase(MAPK)

髓鞘碱性蛋白 myelin basic protein(MBP)

髓鞘少突胶质细胞糖蛋白
myelin oligodendrocyte glycoprotein(MOG)

糖类抗原 carbohydrate antigen(CA)

糖尿病周围神经病变 diabetic peripheral neuropathy(DPN)

特发性炎性脱髓鞘疾病
idiopathic inflammatory demyelinating diseases(IIDDs)

体重指数 body mass index(BMI)

无特定病原体 specific pathogen free(SPF)

细胞间黏附分子-1
intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1)

细胞黏附分子 cell adhesion molecules(CAMs)

兴趣区 region of interest(ROI)

血管内皮生长因子
vascular endothelial growth factor(VEGF)

血管内皮生长因子受体
vascular endothelial growth factor receptor(VEGFR)

血管细胞黏附分子-1
vascular cell adhesion molecule-1(VCAM-1)

血管性痴呆 vascular dementia(VaD)

血管性认知损害 vascular cognitive impairment(VCI)

血浆置换 plasma exchange(PE)

血小板源性生长因子受体
platelet-derived growth factor receptor(PDGFR)

乙二胺四乙酸 ethylenediaminetetraacetic acid(EDTA)

运动神经传导速度 motor nerve conduction velocity(MNCV)

藻红蛋白 phycoerythrin(PE)

真核翻译起始因子2 α
eukaryotic translation initiation factor 2 α (eIF2 α)

整合应激反应 integrated stress response(ISR)

正性重构 positive remodeling(PR)

直立性低血压 orthostatic hypotension(OH)

中国人脑组织库协作联盟
China Human Brain Banking Consortium(CHBBC)

中国知识基础设施工程
China National Knowledge Infrastructure(CNKI)

肿瘤坏死因子- α tumor necrosis factor- α (TNF- α)

转化生长因子- β 1 transforming growth factor- β 1(TGF- β 1)

转铁蛋白 transferrin(TF)

自身免疫性脑炎 autoimmune encephalitis(AE)

自身免疫性自主神经节病
autoimmune autonomic ganglionopathy(AAG)

总胆固醇 total cholesterol(TC)

最大密度投影 maximum intensity projection(MIP)