

应重视无菌性脑膜炎及抗体阴性的自身免疫性脑膜炎的诊断

王佳伟 曹阳月

【摘要】 随着对自身免疫相关脑膜脑炎的认识和诊断技术的提高,其诊断与治疗水平显著提高,然而对于未找到明确病原体且自身免疫抗体呈阴性的患者,常过度诊断为抗体阴性的自身免疫性脑炎,忽视无菌性脑膜炎的诊断,延误治疗。本文从不同视角对无菌性脑膜炎与抗体阴性的自身免疫性脑膜炎的发病机制、临床症状、诊断与治疗、预后等方面进行阐述,以期提高临床鉴别诊断能力。

【关键词】 脑膜炎, 无菌性; 脑膜炎; 自身免疫疾病; 诊断, 鉴别; 综述

Challenge of the diagnosis of aseptic meningitis and antibody negative autoimmune meningitis

WANG Jia-wei^{1,2}, CAO Yang-yue¹

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

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

【Abstract】 In recent years, with the improvement of the understanding and diagnosis of autoimmune-associated meningoencephalitis, the diagnosis and treatment of the disease has been significantly improved. However, for patients who have not found a clear pathogen and have negative autoimmune antibodies, they are often overdiagnosed as autoimmune encephalitis with negative antibodies, while diagnosis of aseptic meningitis is neglected which causes a delay of treatment. This article discusses pathogenesis, clinical symptoms, diagnostic techniques and prognosis of aseptic meningitis and antibody negative autoimmune encephalitis from different perspectives, in order to improve the clinical differential diagnosis ability.

【Key words】 Meningitis, aseptic; Meningitis; Autoimmune diseases; Diagnosis, differential; Review

This study was supported by National Program on Key Research and Development Research Project (No. 2016YFC0904502), the National Natural Science Foundation of China (No. 81771313), the National Natural Science Foundation for Young Scientists of China (No. 81301029), Beijing Municipal Natural Science Foundation (No. 7192040), Beijing Science and Technology Project Characteristics of the Capital Project (No. Z171100001017039), Key Projects of Capital Medical Development (No. 2014-1-1101, 2020-2-2056), and Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University Key Medical Development Plan (No. trzdyxzy201704).

Conflicts of interest: none declared

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2021.05.001

基金项目:国家重点研发计划项目(项目编号:2016YFC0904502);国家自然科学基金资助项目(项目编号:81771313);国家自然科学基金青年科学基金资助项目(项目编号:81301029);北京市自然科学基金资助项目(项目编号:7192040);北京市科技计划课题“首都特色”项目(项目编号:Z171100001017039);首都卫生发展科研专项项目(项目编号:2014-1-1101);首都卫生发展科研专项项目(项目编号:首发2020-2-2056);首都医科大学附属北京同仁医院“重点医学发展计划”专项项目(项目编号:trzdyxzy201704)

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、曹阳月),中心实验室(王佳伟)

通讯作者:王佳伟,Email:wangjwcq@163.com

脑膜炎系指软脑膜弥漫性炎症性改变,临床表现为发热、头痛、呕吐、嗜睡、颈项强直和癫痫发作等症状,具有较高的病残率和病死率^[1]。由于临床表现无特异性且实验室诊断敏感性较低,部分患者可能延误诊治,导致预后欠佳。因此,早期明确诊断和及时治疗是降低脑膜炎病死率、减少神经系统后遗症的最重要手段^[2]。临床常见的脑膜炎包括结核性脑膜炎(TBM)、病毒性脑膜炎(VM)、隐球菌性脑膜炎(CM)、细菌性脑膜炎(BM)、寄生虫性脑膜炎和无菌性脑膜炎等^[3]。既往由于缺乏对自身免疫相关脑膜炎的认识和诊断技术的局限,多误诊为无菌性脑膜炎。近年来随着抗体诊断技术的进步,自身免疫性脑膜炎的诊断与治疗水平明显提高,但是对于未找到明确病原体且自身免疫抗体呈阴性的患者,临床通常诊断为抗体阴性的自身免疫性脑膜炎,激素、静脉注射免疫球蛋白(IVIg)、免疫抑制剂等治疗效果欠佳,忽视无菌性脑膜炎的诊断,延误治疗。本文拟从不同视角对无菌性脑膜炎与抗体阴性的自身免疫性脑膜炎进行阐述,以期提高临床鉴别诊断能力。

一、无菌性脑膜炎

无菌性脑膜炎包括病毒性感染、非病毒性感染、非感染性无菌性脑膜炎、慢性脑膜炎、复发性脑膜炎和嗜酸性粒细胞性脑膜炎等。中枢神经系统感染性疾病的常规病原微生物检测方法主要是脑脊液涂片、培养和生化检查,但是由于部分患者在病程早期应用抗菌药物,导致临床表现特异性较低、脑脊液指标改变不明显、病原学培养阳性率较低,从而使临床诊断难度增加。目前针对隐球菌以及部分引起脑膜炎的细菌和病毒,已有特异性较高的诊断技术,例如,荚膜抗原检测提高了隐球菌病的诊断效能, GeneXpert 系统提高了结核性脑膜炎的诊断效能,但仍有漏诊病例。近年来,相继有学者采用免疫层析法(ICA)、聚合酶链反应(PCR)、宏基因组第二代测序技术(mNGS)等新方法诊断特殊类型脑膜炎,并取得可喜进步^[4];此外,新发病毒性脑膜炎(EVE)的明确诊断,除依靠脑脊液第二代测序技术(NGS)外,还应结合病理学检查以及蛋白质组学和基因组学的研究方法^[5]。如果通过上述检测方法仍无法检出明确病原体,应考虑疾病存在非感染性过程、慢性脑膜炎、复发性脑膜炎和嗜酸性粒细胞性脑膜炎等的可能。非感染性原因包括药物过敏、全身性疾病如系统性红斑狼疮(SLE)及其他胶原

管病、化学因素、肿瘤、原发性或转移性脑膜炎等,以及主要累及中枢神经系统的免疫炎症反应。

无菌性脑膜炎的原因多样且隐匿,因此在临床病史采集上应更加细致谨慎,须考虑流行病学、症状持续时间、药物应用史、免疫状况、生活状况、籍贯、疫苗接种史和旅居史等多种因素。大多数非感染性无菌性脑膜炎患者的脑脊液以单核细胞为主;脑脊液葡萄糖水平降低是少数患者的特征性改变,提示恶病质或结节病。药物致无菌性脑膜炎患者的脑脊液通常以中性粒细胞为主,偶有单核细胞或嗜酸性粒细胞占优势;各种引起无菌性脑膜炎的药物中尤以非甾体抗炎药(NSAID)最为常见。系统性红斑狼疮致无菌性脑膜炎患者的脑脊液主要表现为淋巴细胞或中性粒细胞计数增加(有时数千个每微升),而脑脊液葡萄糖水平通常于正常值范围。

二、抗体介导的脑膜炎

自身免疫性脑膜炎泛指一类自身免疫机制介导的脑炎并累及脑膜。临床常见的自身免疫性脑膜炎抗体包括细胞表面抗体,例如 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)、富亮氨酸胶质瘤失活蛋白(LGII)、 γ -氨基丁酸 A 型和 B 型受体(GABA_AR 和 GABA_BR)、 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体(AMPA)、接触蛋白相关蛋白-2(CASPR2)、调节亚单位二肽基肽酶样蛋白(DPPX)、IgLON5、甘氨酸受体(GlyR)、代谢型谷氨酸受体 5 型(mGluR5)、多巴胺 D2 受体(D2R)及突触蛋白-3 α 抗体;细胞内抗体,如 Hu、Ma2、谷氨酸脱羧酶(GAD)、CV2 抗体^[6];神经胶质细胞抗体,如水通道蛋白 4(AQP4)、髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(MOG)^[7]和胶质纤维酸性蛋白(GFAP)抗体等。近年来,MOG、GFAP 和 IgG4 等抗体介导的脑膜炎日益受到关注。(1)MOG 抗体介导的脑膜炎:MOG 是特异性表达于少突胶质细胞的髓鞘糖蛋白,位于中枢神经系统髓鞘最外层,既往认为 MOG 抗体与多发性硬化(MS)相关,目前发现其与视神经炎、脊髓炎、脑干脑炎、脑膜炎相关,但与经典的多发性硬化或视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSDs)不同^[8]。MOG 抗体相关脑膜炎表现为局灶性脑部定位症状、意识障碍、认知功能障碍、行为改变、癫痫发作,伴随脑膜炎症状;部分以癫痫发作首发或出现在病程中。约 12% 的 MOG 抗体相关疾病(MOGAD)患者表现为不同程度的软脑膜受累症状,例如头痛、恶心呕吐、脑膜刺激征等,此类患者常伴随颅内压升高、脑脊液白细胞计数增加(>

100 × 10⁶/L)和蛋白定量升高,早期易误诊为颅内感染,脑电图可呈慢波表现^[9],糖皮质激素、静脉注射免疫球蛋白、血浆置换(PE)和免疫抑制剂有效,疾病修正治疗(DMT)效果欠佳。(2)GFAP抗体介导的脑膜炎:GFAP相关自身免疫性疾病最为常见的是急性脑膜脑炎,伴或不伴脊髓受累,主要表现为意识改变、癫痫发作、精神异常或头痛,亦可见中枢神经系统和全身同时存在自身免疫性疾病,免疫治疗通常有效^[10]。(3)IgG4介导的脑膜炎:IgG4相关疾病(IgG4-RD)是一种累及多脏器的纤维母细胞炎症性病变,累及硬脑膜时可诱发IgG4相关肥厚性硬脑膜炎,并认为其是特发性肥厚性脑膜炎(IHP)的原因之一,首选糖皮质激素治疗,复发时可增加免疫抑制剂^[11]。

病原体与自身免疫抗体之间亦存有关联,例如,MOG和GFAP抗体介导的脑膜炎与病毒感染后引发的自身免疫反应相关;抗N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎可能是由于非特异性B淋巴细胞激活或分子模拟参与,病毒感染与NMDAR交叉反应所致^[12],涉及的病原体包括单纯疱疹病毒(HSV)、水痘-带状疱疹病毒(VZV)、日本乙型脑炎病毒、流感病毒、EB病毒、隐球菌等^[13];近年有结核性脑膜炎合并抗N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎的个案报道,但其发生机制尚不清楚。

脑膜脑炎还存在多种抗体叠加的情况,临床表现为叠加综合征,例如,部分MOGAD患者合并NMDAR抗体阳性,此类患者需结合临床病史和影像学检查以明确该抗体是致病性标志物还是伴随抗体。因此尚待开发多种诊断技术进行个体化精准诊治。

三、抗体阴性的自身免疫性脑膜炎

抗体阴性的自身免疫性脑膜炎具有自身免疫性脑膜炎的临床表现,免疫治疗有一定疗效,但自身免疫抗体呈阴性。究其原因,疾病早期抗原暴露有限,抗体滴度较低,难以检出,建议病程不同时期复查抗体;药物治疗的干扰;检测方法的局限性,如细胞免疫荧光法(CBA)敏感性和特异性均较高,但仅可行单一靶抗原检测,导致其他抗体漏检。针对上述原因,组织免疫荧光法(TBA)可提供更多的抗体信息,有助于发现新的抗体;如果临床表现疑似副肿瘤综合征(PNS)或肿瘤,应进一步行副肿瘤神经抗体检测^[14],建议同时送检血清和脑脊液,以免延误治疗。因此,对于抗体阴性的自身免疫性脑膜

炎,应该警惕其他无菌性脑膜炎的可能,避免过度诊断。

由于基于病原体和抗体的病因诊断对脑膜炎预后至关重要,因此,临床医师在诊断与治疗过程中要注意发现病因端倪、抽丝剥茧,不断提高对脑膜炎病因和发病机制的认识,才能洞窥疾病全貌,尽早诊断、及时治疗。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015[J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16:877-897.
- [2] Dorsett M, Liang SY. Diagnosis and treatment of central nervous system infections in the emergency department [J]. *Emerg Med Clin North Am*, 2016, 34:917-942.
- [3] Khatib U, van de Beek D, Lees JA, Brouwer MC. Adults with suspected central nervous system infection: a prospective study of diagnostic accuracy[J]. *J Infect*, 2017, 74:1-9.
- [4] Xu HD, Diao HM, Zhu XL, Geng DQ, Wang H. Etiological and clinical characteristics of acute meningitis [J]. *Zhonghua Yi Yuan Gan Ran Xue Za Zhi*, 2021, 31:1102-1106.[许海东, 刁红梅, 朱晓莉, 耿德勤, 王皓. 急性脑膜炎病原学及临床特征[J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31:1102-1106.]
- [5] Guan HZ, Li W, Guo SG, Zhu Y, Wang JW. The challenge of identification and diagnosis of emerging viral encephalitis [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2020, 100:1921-1924.[关鸿志, 李玮, 郭守刚, 朱沂, 王佳伟. 重视新发病毒性脑炎的识别与诊断[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100:1921-1924.]
- [6] Neurology Society of 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.]
- [7] Wang JW, Liu L. Hot issues and challenges of autoimmune encephalitis [J]. *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[J]. *中华神经科杂志*, 2016, 49:4-7.]
- [8] Zhao C, Li ZY. Research progress of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody related diseases [J]. *Zhongguo Shen Jing Mian Yi Xue He Shen Jing Bing Xue Za Zhi*, 2021, 28:71-74.[赵聪, 李柱一. 髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体相关疾病研究进展[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2021, 28:71-74.]
- [9] Neuroimmunity Branch of Chinese Society of Immunology. Chinese experts consensus on the diagnosis and treatment of diseases related to anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein immunoglobulin G antibodies [J]. *Zhongguo Shen Jing Mian Yi Xue He Shen Jing Bing Xue Za Zhi*, 2020, 27:86-95.[中国免疫学会神经免疫分会. 抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白免疫球蛋白G抗体相关疾病诊断和治疗中国专家共识[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2020, 27:86-95.]
- [10] Iorio R, Damato V, Evoli A, Gessi M, Gaudino S, Di Lazzaro V, Spagni G, Sluijs JA, Hol EM. Clinical and immunological characteristics of the spectrum of GFAP autoimmunity: a case series of 22 patients [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018, 89:138-146.
- [11] De Virgilio A, de Vincentis M, Inghilleri M, Fabrini G, Conte M, Gallo A, Rizzo MI, Greco A. Idiopathic hypertrophic

- pachymeningitis: an autoimmune IgG4 - related disease [J]. Immunol Res, 2017, 65:386-394.
- [12] 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.
- [13] Armanque T, Spatola M, Vlagea A, Mattozzi S, Cárceles-Cordon M, Martinez-Heras E, Llufrui S, Muchart J, Erro ME, Abraira 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] Rössling R, Prüss H. SOP: antibody - associated autoimmune encephalitis[J]. Neurol Res Pract, 2020, 2:1.

(收稿日期:2021-05-12)

(本文编辑:彭一帆)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(一)

- γ-氨基丁酸 A 型受体
γ-aminobutyric acid A receptor(GABA_AR)
- γ-氨基丁酸 B 型受体
γ-aminobutyric acid B receptor(GABA_BR)
- α-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体
α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid receptor(AMPA)
- 变异型克-雅病
variant Creutzfeldt-Jakob disease(vCJD)
- 表观扩散系数 apparent diffusion coefficient(ADC)
- Kuru 病 Kuru disease(KD)
- EB 病毒编码的小 mRNA
Epstein-Barr virus encoded small RNA(EBER)
- 病毒性脑膜炎 viral meningitis(VM)
- 不宁腿综合征 restless legs syndrome(RLS)
- 部分各向异性 fractional anisotropy(FA)
- 查尔森合并症指数 Charlson Comorbidity Index(CCI)
- 重组人粒细胞集落刺激因子
recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF)
- 创伤后成长 posttraumatic growth(PTG)
- 创伤后成长评定量表
Posttraumatic Growth Inventory(PTGI)
- 创伤后应激障碍 posttraumatic stress disorder(PTSD)
- 代谢型谷氨酸受体 5 型
metabotropic glutamate receptor type 5(mGluR5)
- 单纯疱疹病毒 herpes simplex virus(HSV)
- 单纯疱疹病毒性脑炎 herpes simplex encephalitis(HSE)
- 单核苷酸多态性 single nucleotide polymorphism(SNP)
- 胆碱 choline(Cho)
- 蛋白酶抑制剂 protease inhibitors(Pis)
- 低密度脂蛋白胆固醇
low-density lipoprotein cholesterol(LDL-C)
- 第二代测序技术 next-generation sequencing(NGS)
- 电视胸腔镜 video-assisted thoracoscopic surgery(VATS)
- β-淀粉样蛋白 β-amyloid protein(Aβ)
- 多巴胺 D2 受体 dopamine D2 receptor(D2R)
- 多导睡眠图 polysomnography(PSG)
- 多发性肌炎 polymyositis(PM)
- 多发性硬化 multiple sclerosis(MS)
- 多药耐药结核病 multidrug-resistant tuberculosis(MDR-TB)
- 多药耐药性 multidrug resistanc(MDR)
- 额叶功能评价量表 Frontal Assessment Battery(FAB)
- C-反应蛋白 C-reactive protein(CRP)
- 非典型畸胎样/横纹肌样肿瘤
atypical teratoid/rhabdoid tumor(AT/RT)
- 非核苷类逆转录酶抑制剂
non-nucleotide reverse transcriptase inhibitors(NNRTIs)
- 非快速眼动睡眠期 non-rapid eye movement(NREM)
- 非小细胞肺癌 non-small cell lung cancer(NSCLC)
- 非运动症状量表 Non-Motor Symptoms Scale(NMSS)
- 非甾体抗炎药 non-steroid anti-inflammatory drug(NSAID)
- 肥厚性硬脑膜炎 hypertrophic pachymeningitis(HP)
- 辅助 T 细胞 T help cell(Th)
- 副肿瘤综合征 paraneoplastic syndrome(PNS)
- 富亮氨酸胶质瘤失活基因 1
leucine-richglioma-inactivated 1(LGI1)
- 甘氨酸受体 glycine receptor(GlyR)
- 高碘酸-雪夫 periodic acid-Schiff(PAS)
- 谷氨酸脱羧酶 glutamic acid decarboxylase(GAD)
- 国际脑炎联盟 International Encephalitis Consortium(IEC)
- 汉密尔顿焦虑量表 Hamilton Anxiety Rating Scale(HAMA)
- 汉密尔顿抑郁量表
Hamilton Depression Rating Scale(HAMD)
- 核苷类逆转录酶抑制剂
nucleotide reverse transcriptase inhibitors(NRTIs)
- 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3
nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3(NLRP3)
- 核酸扩增试验 nucleic acid amplification test(NAAT)
- 核因子-κB nuclear factor-κB(NF-κB)