

• 病例报告 •

急诊 7 例自身免疫性脑炎病例分析并文献复习

夏红霞¹ 杨卫泽¹ 魏捷¹

[关键词] 自身免疫性脑炎;抗 NMDA 受体脑炎;诊断;免疫治疗

doi:10.13201/j.issn.1009-5981.2019.07.018

[中图分类号] R512.3 [文献标志码] D

Autoimmune encephalitis associated with anti-neuronal antibodies: case analysis in emergency department and literature review

Summary To explore the characteristics of clinical presentation, diagnosis, treatment and outcome of autoimmune encephalitis(AE) according to the latest international clinical guideline. The clinical data of 7 patients with AE were retrospectively analyzed. The mean age at onset was 33.14 ± 5.47 . Among these patients, 4 of them were defined to have anti-N-methyl-D-aspartate receptor(NMDAR) encephalitis, while 2 of them probably got autoimmune encephalitis, the other 1 was possible to have autoimmune encephalitis. All the patients presented cognitive and memory dysfunction and psychological symptoms. 4 of them had a seizure and involuntary movement. 3 of them showed abnormal EEG and MRI signal, but none had abnormal CT signal. 5 of them were accepted immunotherapy in 10 days from onset and had a good prognosis, a short period of hospitalization. Testing for autoimmune disease related antibodies in blood and cerebrospinal fluid is necessary in order to avoid misdiagnosis. The earlier the patients diagnosed AE were accepted immunotherapy according to the latest clinical guideline, the better the outcome of these patients.

Key words autoimmune encephalitis; anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis; diagnosis; immunotherapy

自身免疫性脑炎(autoimmune encephalitis, AE)是一组以癫痫发作、精神行为异常和认知功能减退为特点的疾病,泛指一大类由自身免疫反应引起的中枢神经系统炎症性疾病^[1]。自身免疫性脑炎不是脑炎的罕见原因,英国和美国通过多中心前瞻性研究发现,在脑炎中该病的发病率分别为 21%与 41%^[2-3]。以往的自身免疫性脑炎诊断多依赖于自身免疫性脑炎相关抗体的监测,但是,由于一部分自身免疫性脑炎患者可为自身免疫性脑炎抗体阴性或在疾病一发作时不能检测自身抗体或检测自身抗体需较长时间等待,因此,过度依赖自身免疫性脑炎抗体检测的精确诊断可能会导致患者诊断和治疗延迟甚至误诊。在认识该病之前,多数被误诊为“病毒性脑炎”或“原发性精神障碍”等疾病。2016 年 4 月,《Lancet Neurol》上发表了有 9 个国家 24 家单位 28 位神经免疫学和神经病学专家共同撰写的自身免疫性脑炎的临床诊断指南,文章中,Graus 等^[1]详细介绍了自身免疫性脑炎新的

临床诊断标准。现就我院急诊科 EICU 近一年收治的自身免疫性脑炎患者的临床资料进行总结,希望对临床医师认识这一组中枢神经系统常见炎症性疾病有一定帮助。

1 病例资料

收集 2016-10—2018-03 期间在我院急诊 EICU 诊断为自身免疫性脑炎的 7 例患者,男 6 例,女 1 例;年龄 15~59 岁,平均(33.14 ± 5.47)岁。分析所有患者临床表现特点,包括起病年龄、既往史、首发症状、是否出现前驱症状、精神异常、癫痫发作、意识障碍、认知障碍、运动障碍、中枢性低通气状态、自主神经功能紊乱等症状,治疗方案等资料,以及实验室检查、头部 CT、头部 MRI、脑电图、脑脊液常规及生化抗体检测,观察患者治疗和预后情况。所有患者血和脑脊液自身免疫性脑炎抗体检测由武汉康圣达医学检验所完成。

2 结果

7 例患者诊断为 AE,其中 4 例确诊抗 NMDA 受体脑炎,1 例拟诊抗 NMDA 受体脑炎,1 例拟诊 AE,1 例可能 AE。患者呈急性或亚急性起病,3 例有周身乏力、睡眠障碍的前驱症状;4 例以精神行

¹ 武汉大学人民医院东院急诊科(武汉,430223)
通信作者:魏捷,E-mail:weijie998@sohu.com

为异常起病,2 例以高级智能减退和记忆力下降起病;1 例以抽搐起病。所有患者均出现认知功能障碍和精神症状,包括:记忆力下降、计算能力下降、高级智能减退、焦虑抑郁、性格改变、易激惹等。整个病程中,出现癫痫发作的患者共有 4 例,发作形式包括复杂部分性发作、肌阵挛、全面强直-阵挛发

作和癫痫持续状态,均对癫痫药物疗效欠佳。4 例患者出现异常运动症状,为四肢和面部不自主运动。2 例患者出现心慌多汗等自主神经功能紊乱症状。1 例患者出现低钠血症。所有患者资料见表 1。

表 1 7 例自身免疫性脑炎患者的临床资料

项目	患者 1	患者 2	患者 3	患者 4	患者 5	患者 6	患者 7
年龄/岁	15	43	22	59	34	27	32
性别	男	男	男	女	男	男	男
首发症状	精神异常	精神异常	精神异常	智能减退	精神异常	抽搐	记忆力减退
精神行为异常	有	有	有	有	有	有	有
癫痫发作	有	有	无	无	有	有	无
认知障碍	有	有	无	有	有	有	有
不自主运动	有	有	有	无	有	无	无
自主神经功能障碍	无	无	有	有	无	无	无
通气障碍	无	无	无	无	无	无	无
头颅 CT	未见明显异常	未见明显异常	未见明显异常	未见明显异常	未见明显异常	未见明显异常	未见明显异常
头颅 MRI	未见明显异常	双侧额部、蛛网膜下腔稍宽	右侧额叶、双侧基底节区异常信号	未见明显异常	未见明显异常	未见明显异常	脑干延髓右侧份见片状扩散信号
脑电图	未见明显异常	未见明显异常	未见明显异常	广泛慢波节律及活动	未见明显异常	广泛连续性慢波活动	幅慢节律
脑脊液常规	细胞数增多	细胞数增多	细胞数增多	细胞数增多	未见异常	细胞数增多	细胞数增多
血自身免疫性脑炎抗体	抗 NMDAR 抗体阳性	抗 NMDAR 抗体阳性	阴性	阴性	未查	抗 NMDAR 抗体阳性	抗 NMDAR 抗体阳性
CSF 自身免疫性脑炎抗体	抗 NMDAR 抗体阳性	抗 NMDAR 抗体阳性	阴性	阴性	未查	抗 NMDAR 抗体阳性	抗 NMDAR 抗体阳性
诊断	确诊	确诊	拟诊	拟诊	可能	确诊	确诊

影像学检查:所有患者至少接受一次头颅 CT 和头颅 MRI 检查:所有患者头颅 CT 未见明显异常;其中仅有 3 例患者提示 MRI 阳性表现。病灶分布区域多为额叶、颞叶。脑电图:所有患者在急性期接受了至少一次常规 EEG 或者视频 EEG 监测,部分患者于恢复期复查 EEG。其中 1 例患者提示背景节律未见枕区优势节律,连续性慢波活动,睁眼节律抑制不完全,发作间期未见明显异常波;1 例发作期间全导多量中高幅多形性慢波发放;1 例背景节律不规则,右侧波幅低于左侧(表 1)。

脑脊液与血清检测:脑脊液常规检测提示 4 例

患者腰穿压力升高,4 例患者出现有核细胞计数增加,均以淋巴细胞增多为主,5 例提示蛋白定量浓度升高。6 例患者血和脑脊液标本送检武汉康圣达医学检验所行自身免疫性脑炎相关抗体检测,其中有 4 例血清及脑脊液抗 NMDAR 抗体阳性,2 例抗体阴性,1 例患者拒绝送检(表 1)。

诊断:2016 年国际临床诊断指南将 AE 分为 3 个层次:即可能(possible)、拟诊(probably)、确诊(definite);前二者主要依据临床表现、影像学检查及排除诊断,而确诊需要抗体监测结果^[1]。根据 2016 年自身免疫性脑炎国际诊断指南,本文患者中 4 例确诊抗 NMDAR 受体脑炎,1 例拟诊抗

NMDAR 受体脑炎,1 例拟诊自身免疫性脑炎,1 例可能自身免疫性脑炎。

治疗方案:所有患者接受免疫治疗,其中 3 例患者免疫球蛋白治疗,1 例患者激素治疗,1 例患者免疫球蛋白加激素治疗,2 例患者免疫球蛋白加激素治疗后行血浆置换,所有患者治疗后均好转

出院。

免疫治疗距离发病时间和住院时间:5 例患者从发病 6~8 d 接受免疫治疗[平均时间(7.00±0.31)d],住院时间 8~14 d[(平均住院时间(10.60±1.07)d];2 例患者在发病 16~19 d 后接受免疫治疗,住院时间达 75~79 d(表 2)。

表 2 患者治疗情况及转归

患者	免疫治疗距离发病时间/d	治疗方案	住院时间/d	转归
患者 1	16	免疫球蛋白加激素加血浆置换	79	好转
患者 2	20	免疫球蛋白加激素加血浆置换	75	好转
患者 3	8	免疫球蛋白	9	好转
患者 4	6	免疫球蛋白	10	好转
患者 5	7	免疫球蛋白	8	好转
患者 6	7	免疫球蛋白加激素	14	好转
患者 7	7	激素	12	好转

3 讨论

2016 年前,在自身免疫性脑炎的诊断和治疗中,自身免疫性脑炎相关抗体和患者免疫治疗效果是临床诊断自身免疫性脑炎的决定因素^[4],然而,过度依赖自身抗体检测会导致自身免疫性脑炎患者诊断和治疗的延误。一部分患者以癫痫为首发症状,对抗癫痫药物反应差,不易及时获取脑脊液;同时,大部分医院的自身免疫性脑炎抗体检测依赖于医院外的实验室,在时间上和费用上都对诊断和治疗造成困难;还有文献报道^[5],AE 患者发病第 6 天血清抗 NMDAR 抗体阴性,脑脊液抗 NMDAR 抗体弱阳性,10 d 后复查血清和脑脊液抗 NMDAR 抗体均为阳性。我们推测,在 AE 的不同疾病阶段抗体检测可能存在假阴性,那么对于一部分抗体阴性的患者并不能排除 AE;而且,目前检测技术有限,时间成本大,如湖北地区仅能检测 6 种抗体,需耗时一周出具报告,都为 AE 的诊断带来了困难^[6-7]。随着神经免疫学的发展和深入认识,可能由更多类型的抗体被发现,甚至有学者提出“颅内有多少受体,就有多少种自身免疫性脑炎”的假说。而且,脑炎病因复杂、临床表现多样,病情变化快,这也给 AE 的及时诊断治疗增加了难度^[8-9]。因此,对自身免疫性脑炎的诊断迫切需要建立新的诊断标准。

2016 年《Lancet Neurol》发表的临床诊断指南提供了基于相对特异临床表现以及多项实验室检查的诊断标准和排除标准^[1]。新标准首次将自身免疫性脑炎的诊断分为确诊,拟诊和可能三级。其

中,确诊自身免疫性脑炎一般需要抗体检测为阳性,但自身免疫性边缘性脑炎不依赖于自身抗体也可确诊;而拟诊和可能的自身免疫性脑炎则不依赖于抗体检测。Li 等^[10]将该诊断标准应用于中国的 95 例 AE 患者并进行回顾性分析,新的诊断标准更益于早期识别可能的 AE。本文有 2 例患者自身免疫性脑炎抗体检测均为阴性,根据新的诊断指南,可分别拟诊为抗 NMDAR 抗体脑炎和自身免疫性脑炎,另外 1 例诊断可能自身免疫性脑炎,3 例患者均尽早给予了免疫球蛋白治疗,疗效良好,均好转出院,随访 5 个月未复发。新的诊断标准中,除了特异性症状,还有磁共振、脑电图和脑脊液的诊断条件,以及排除标准,因此,临床上应尽快获得实验室检查、磁共振、脑电图和脑脊液结果,为诊断提供依据。

2017 年,中国专家提出中国自身免疫性脑炎诊治专家共识,共识中指出经典的副肿瘤性边缘性脑炎的自身抗体针对细胞内抗原,主要介导细胞免疫反应,引起不可逆的神经元损害,如 Hu、Ma2、Ri 等抗原^[11]。共识中对 AE 的诊断主要分为一般流程与各自诊断标准,不同类型 AE 的临床特点、诊断要点与相关疾病鉴别。其中诊断标准中包括可能的 AE 和确诊的 AE。

目前临床上没有明确治疗 AE 的共识,AE 的治疗依据和预后主要来源于对抗 NMDAR 抗体脑炎的治疗研究^[12]。一线免疫治疗包括糖皮质激素、静注免疫球蛋白、血浆置换及以上方法的联合治疗,二线免疫治疗包括利妥昔单抗和环磷酰胺免

疫抑制剂,对于治疗后临床症状仍未好转的患者(一般是 10~14 d),则需予以二线免疫抑制剂^[13-14]。对于与肿瘤相关的 AE 治疗首要是尽早、尽可能地切除肿瘤,以改善患者预后及降低 AE 的复发率^[15]。同时,根据新的临床诊断标准予以确诊、拟诊和可能的自身免疫性脑炎患者,可尽早实施有效免疫治疗方案,以提高自身免疫性脑炎的治疗效果。研究表明^[1,14],早期免疫治疗与预后密切相关,对本文 7 例中 5 例患者发病 5~8 d[平均(7.00±0.31)d]使用免疫治疗,总住院时间短,仅为 8~16 d[平均住院日(10.60±1.07)d]。而且治疗方案相对单一,其中 3 例使用免疫球蛋白治疗,1 例使用激素治疗,1 例免疫球蛋白加激素治疗,均好转出院;2 例患者在发病 16~19 d 使用免疫治疗,住院时间长达 75~79 d,治疗方案均选用免疫球蛋白加激素加血浆置换。结合文献及本文患者可得出,早期免疫治疗对预后影响至关重要,可明显缩短平均住院时间和住院费用,而且可选择单一免疫治疗方案有效,若免疫治疗开始晚,不但平均住院时间和住院费用明显增加,而且需联合多种免疫治疗方案方可有效。同时笔者认为,免疫球蛋白治疗可作为 AE 治疗的首选方案,可早期使用,不良反应小。本文 6 例患者均使用或联合使用免疫球蛋白治疗,早期治疗效果确切,治疗不良反应少,缺点是价格稍昂贵。由于本文患者数少,仍需大规模患者资料统计分析早期免疫治疗对预后的积极影响,而且免疫治疗干预的时间节点,仍需进一步探讨。

综上所述,本研究虽然样本量少,但临床表现仍具有独特性,对正确认识 AE 这一大类疾病有一定作用。AE 是机体针对神经元抗原的异常免疫性反应所导致的炎症性疾病,以急性或亚急性的精神行为异常、癫痫发作和认知障碍为主要表现。急诊医师遇到急性或亚急性癫痫发作、认知障碍和精神行为异常的患者,一定要想到 AE 的可能,尽快完善头颅 CT、MRI、脑电图及血液、脑脊液自身免疫性脑炎抗体的检测,根据最新 AE 国际临床诊断指南确立诊断,以免漏诊误诊;同时尽早采用免疫治疗方案,缩短病程和平均住院日,使患者最大限度获益。

参考文献

- [1] Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(4): 391-404.
- [2] Guan HZ, Ren HT, Gui LY. Autoimmune encephalitis: an expanding frontier of neuroimmunology[J]. *Chin Med J(Engl)*, 2016, 129(9): 1122-1127.
- [3] Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: A multicentre, population-based prospective study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2010, 10(12): 835-844.
- [4] Quaranta G, Maremmani AG, Perugi G. Anti-AMPA-Receptor encephalitis presenting as a rapid-cycling bipolar disorder in a young woman with Turner syndrome[J]. *Case Rep Psychiatry*, 2015, 2015: 273192.
- [5] 赵伟丽, 林福虹, 尹国明. 8 例自身免疫性脑炎的病例分析并文献复习[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2016, 33(10): 927-931.
- [6] 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(1): 4-7.
- [7] Gough JL, Coebergh J, Chandra B, et al. Electroconvulsive therapy and/or plasmapheresis in autoimmune encephalitis? [J]. *World J Clin Cases*, 2016, 4(8): 223-228.
- [8] Hao Q, Wang D, Guo L, et al. Clinical characterization of autoimmune encephalitis and psychosis[J]. *Compr Psychiatry*, 2017, 74(1): 9-14.
- [9] Nolan B, Plenck K, Carr D. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (anti-NMDR) encephalitis to the emergency department with status epilepticus[J]. *CJEM*, 2014, 16(5): 425-428.
- [10] Li L, Sun L, Du R, et al. Application of the 2016 diagnostic approach for autoimmune encephalitis from *Lancet Neurology* to Chinese patients[J]. *BMC Neurology*, 2017, 17(1): 195.
- [11] 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(2): 91-98.
- [12] Vincent A, Bien CG, Irani SR, et al. Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges[J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(8): 759-772.
- [13] Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(2): 157-165.
- [14] Dutra LA, Abrantes F, Toso FF, et al. Autoimmune encephalitis: a review of diagnosis and treatment[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2018, 76(1): 41-49.
- [15] Ryan N. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor-mediated encephalitis: recent advances in diagnosis and treatment in children [J]. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*, 2016, 46(2): 58-61.

(收稿日期: 2018-08-28)