

成人重症自身免疫性脑炎的临床特点及治疗*

高晗清, 方 琪, 段晓宇, 朱珏华, 薛 群**

(苏州大学附属第一医院 神经内科, 江苏 苏州 215006)

[摘要] 目的: 探讨重症自身免疫性脑炎患者临床特点、辅助检查、免疫治疗及转归。方法: 分析 14 例重症自身免疫性脑炎患者的临床特征、脑脊液检查、影像学表现、脑电图特征以及免疫治疗方案和转归。结果: 14 例患者平均发病年龄 35 岁, 主要表现为认知功能减退(14 例)、意识障碍(12 例)、严重精神症状(8 例)、自主神经功能障碍(6 例)、癫痫持续状态(5 例)、呼吸衰竭(5 例), 13 例患者首次脑电图(EEG)异常, 4 例患者头颅核磁共振(MRI)检查示颞叶、顶叶或海马异常信号; 全部患者均接受免疫治疗, 12 例患者症状改善, 2 例死亡。结论: 成人重症自身免疫性脑炎表现主要以认知功能减退、意识障碍为主, 大多首次可检出 EEG 异常; 大部分患者免疫治疗效果良好。

[关键词] 脑炎; 自身免疫性疾病; 免疫治疗; 癫痫持续状态; 临床特点

[中图分类号] R593.2; R741 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2017)12-1418-05

DOI:10.19367/j.cnki.1000-2707.2017.12.012

Clinical Characteristics and Therapy Strategy of Severe Autoimmune Encephalitis in Adults

GAO Hanqing, FANG Qi, DUAN Xiaoyu, ZHU Juehua, XUE Qun

(Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, Jiangsu, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical manifestations, auxiliary examinations, immunotherapy and prognosis of patients with severe autoimmune encephalitis. **Methods:** A total of 14 hospitalized cases with severe autoimmune encephalitis were retrospectively analyzed. Clinical manifestations, cerebrospinal fluid examinations, imaging, electroencephalogram, immunotherapy and prognosis were recorded. **Results:** Fourteen patients were 35 years old in average. The mainly clinical characteristics were cognitive decrease (in 14 cases), disturbance of consciousness (in 12 cases), severe mental disorder (in 8 cases), autonomic nerve dysfunction (in 6 cases), status epilepticus (in 5 cases) and respiratory failure (in 5 cases). The first EEG was abnormal in 13 patients. The brain MRI indicated abnormal signals in temporal lobe, parietal lobe or hippocampus in 4 patients. All patients were treated with immune therapy. 12 patients well responded to immune therapy, and 2 patients died. **Conclusions:** Severe autoimmune encephalitis in adults may mainly present cognitive decrease, disturbance of consciousness, the first EEG of most patients was abnormal. Most patients with severe autoimmune encephalitis treated with active immune therapy can get good prognosis.

[Key words] encephalitis; autoimmune diseases; immunotherapy; status epilepticus; clinical features

2007 年 Dalmau 等首次报道了抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)脑炎以后, 人们便开启了对

自身免疫性脑炎的认识之路^[1]。自身免疫性脑炎患者可呈急性或亚急性起病, 以快速进展的精神行

*[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金项目(81601011)

**通信作者 E-mail: doctor_158@126.com

网络出版时间: 2017-12-18 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20171218.2311.027.html>

为异常、认知障碍、癫痫发作为突出表现,重症患者比例较高,常出现难治性癫痫,严重精神症状,意识障碍,易并发呼吸衰竭需要气道保护甚至气管插管^[2]。自身免疫性脑炎的临床表现及实验室检查结果复杂多样,易延误诊断及治疗。目前国内外对重症自身免疫性脑炎的报道不多,人们对该病的认识尚不足,本研究回顾性分析了 14 例确诊重症自身免疫性脑炎患者,将其临床特点、辅助检查、免疫治疗方案及转归进行归纳分析,为临床诊疗提供参考及依据。

1 对象与方法

1.1 对象

收集 2013 年 4 月~2016 年 10 月神经内科收治的重症自身免疫性脑炎患者 14 例,其中男性 5 例,女性 9 例,平均年龄 35 岁。纳入标准:(1)符合自身免疫性脑炎诊断,急性或亚急性起病,临床表现为认知功能减退、精神症状和人格改变、癫痫发作,脑脊液细胞数增多和/或脑电图表现为颞叶痫性放电或慢波,如血及脑脊液自身免疫性脑炎抗体阳性可直接诊断为自身免疫性脑炎;(2)患者具有严重神经功能损害表现,改良 Rankin 评分(mRS)4~5 分。排除病毒性脑炎、肿瘤、中毒、血管炎、神经梅毒等。

1.2 资料收集

收集入选患者临床资料,记录一般信息(年龄、性别、联系方式)、入院时 mRS 评分、起病时间、首发症状、临床表现、既往免疫性疾病及肿瘤病史,辅助检查包括血及脑脊液自身免疫性脑炎抗体结果、脑电图、脑脊液检查、头颅磁共振、腹盆腔 B 超或 CT 检查。

1.3 治疗方案

所有患者均给予免疫治疗,记录每位患者的治疗起始时间、具体方案及疗效。一线方案包括激素、静脉注射丙种球蛋白[0.4g/(kg·d),共 5 d]、血浆置换。二线方案为免疫抑制剂,包括环磷酰胺、利妥昔单抗、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤+地塞米松鞘内注射。由于就诊初期诊断尚未明确,所有患者开始时均予抗病毒治疗,确诊后停用。

1.4 随访

采取门诊复诊的方式进行随访观察,对在外地或不方便复诊的病人采用电话随访,记录随访时间,使用 mRS 评分评估患者出院后神经功能恢复情况。

2 结果

2.1 临床特征

本研究纳 14 例患者年龄为 16~70 岁,平均 35 岁,其中男性 5 例(35.7%),女性 9 例(64.3%),入院时 mRS 评分均为 5 分;首发症状表现为头痛 8 例(57.1%),发热 8 例(57.1%),认知功能减退 14 例(100%),精神行为异常 12 例(85.7%),癫痫发作 10 例(71.4%);其他症状包括一侧肢体无力 1 例(7.1%)、眩晕耳鸣 1 例(7.1%)、腹痛 1 例(7.1%),病程中出现癫痫持续状态 5 例(35.7%)、严重精神症状 8 例(57.1%)、意识障碍 12 例(85.7%)、呼吸衰竭 5 例(35.7%),血压心率不稳 1 例(7.1%),颅内压增高 7 例(50%),自主神经功能障碍 6 例(42.9%)。1 例患者于发病 1 月前因卵巢畸胎瘤破裂行腹腔镜下囊肿剥离术。1 例患者既往有干燥综合征病史。

2.2 辅助检查

14 例患者均进行了血及脑脊液自身免疫性脑炎抗体检测、磁共振、腰穿、脑电图及腹盆腔 CT 或 B 超检查。自身免疫性脑炎抗体检测抗 NMDAR 抗体阳性 7 例(50%),抗 amphiphysin 抗体阳性 1 例(7.1%),抗 GABABR 抗体阳性 1 例(7.1%),抗体阴性者 5 例(35.7%)。入院首次脑电图检查异常者 13 例(92.9%),表现为弥漫性慢波 5 例,额颞区中-高幅慢波 8 例,癫痫波 2 例,可见 δ 刷 1 例;腰穿脑脊液异常 12 例(85.7%),包括压力增高 7 例,细胞数增高 11 例,蛋白增高 3 例,糖及氯化物含量正常。14 例患者均进行了头颅磁共振检查,其中 8 例包含了增强扫描,发现异常信号者 4 例(28.6%),病灶累及颞叶、顶叶及海马,2 例可见有强化效应。腹盆腔 CT 或 B 超显示 1 例患者为畸胎瘤术后表现,余患者未发现异常征象;另有 7 例患者进行肿瘤全套筛查,3 例行 PET-CT 检查,均未发现明显异常。见表 1。

表 1 14 例成人重症自身免疫性脑炎辅助检查结果

Tab. 1 Auxiliary examination results of 14 adults with severe autoimmune encephalitis

编号	脑脊液			磁共振	脑电图	腹盆腔 CT 或 B 超	抗体
	压力 (mmH ₂ O)	细胞数 (×10 ⁶ /L)	蛋白 (g/L)				
1	155	55	0.25	正常	弥漫性慢波	正常	抗 NMDAR 抗体(+)
2	170	12	0.17	正常	正常	畸胎瘤 术后	抗 NMDAR 抗体(+)
3	200	32	0.26	正常	弥漫性慢波左颞、额部 及中央区可及 δ 刷	正常	抗 NMDAR 抗体(+)
4	260	47	0.68	双侧颞叶内侧 异常信号,有强化	弥漫性慢波	正常	抗 NMDAR 抗体(+)
5	110	14	0.19	正常	二半球以前颞为主 可及中高幅慢波	正常	抗 NMDAR 抗体(+)
6	270	4	0.30	正常	弥漫性慢波,额颞区 可及散在尖慢波	正常	抗 NMDAR 抗体(+)
7	210	10	0.46	正常	二半球以额颞为主 可及中幅慢波	正常	抗 NMDAR 抗体(+)
8	165	0	0.18	正常	二半球以额颞为主 可及中高幅慢波	正常	抗 amphiphysin 抗体(+)
9	180	8	0.381	左海马异常信号	二半球以左颞为主 可及高幅慢波	正常	抗 GABABR 抗体(+)
10	150	13	0.72	正常	二半球以额颞为主 可及中高幅慢波	正常	阴性
11	205	146	0.25	正常	及痫样放电 二半球以额颞为主 可及中高幅慢波	正常	阴性
12	210	18	0.17	右侧颞顶叶 异常信号	二半球以右颞为主 可及中高幅慢波	正常	阴性
13	225	55	0.37	正常	弥漫性慢波	正常	阴性
14	90	113	0.43	双侧颞叶及海马 异常信号,有强化	二半球以颞区为主 可及中高幅慢波	正常	阴性

2.3 免疫治疗及转归

所有患者在明确诊断后均接受免疫治疗(见表 2),自症状出现至免疫治疗开始时间平均 25.6 (3 ~ 120) d。在一线治疗中,皮质类固醇激素使用 14 例(100%),其中大剂量冲击疗法(甲强龙 500 mg及以上)12 例(85.7%),静脉丙种球蛋白治疗[0.4 g/(kg·d),共 5 d]14 例(100%),血浆置换 5 例(35.7%)。由于难以获取血浆及患者经济因素等原因,起始治疗时并未将血浆置换作为首选疗法,5 例患者均在接受大剂量甲强龙冲击及丙球治疗效果不佳后采用血浆置换治疗,平均置换血浆 4.2 次,其中 4 例患者在置换后症状均得到了明显缓解。5 例(35.7%)患者接受了一种或两种二线治疗,其中环磷酰胺 4 例(28.6%),甲氨蝶呤及地塞米松鞘内注射 1 例(7.1%),利妥昔单抗 1 例

(7.1%),硫唑嘌呤 1 例(7.1%)。12 例(85.7%)患者经过免疫治疗后症状得到改善,2 例(14.3%)患者死亡,1 例是住院期间死亡,1 例为出院 2 月后死亡。平均随访时间为 9 (2 ~ 12) 个月,随访时 mRS 评分平均 2.8 分,0 ~ 2 分 6 例(42.9%),3 ~ 5 分 6 例(42.9%),6 分 2 例(14.3%)。

3 讨论

近十余年来,人们对自身免疫性脑炎的认识不断深入,自身抗体介导的中枢神经系统疾病已成为临床神经学研究热点之一。在临床工作中,自身免疫性脑炎的诊断主要依赖于自身抗体检测阳性以及对免疫治疗的良好反应性^[3]。然而,过分依赖特异性抗体检测使那些抗体阴性患者的诊断遇

表 2 14 例成人重症自身免疫性脑炎免疫治疗方案及转归

Tab. 2 Immunotherapy scheme and prognosis of 14 adults with severe autoimmune encephalitis

编号	发病至 免疫治疗 时间(d)	皮质类 固醇激素	丙种球蛋白	血浆置换	其他	疗效	随访时间 (月)	随访时 mRS(分)
1	14	甲强龙冲击	2 疗程	5 次	环磷酰胺,甲氨蝶呤 + 地塞米松鞘内注射	好转	12	2
2	4	甲强龙冲击	1 疗程	3 次		好转	12	1
3	7	地塞米松 甲强龙非冲击	1 疗程	4 次	硫唑嘌呤	好转	12	2
4	45	甲强龙冲击	2 疗程			死亡	2	6
5	30	甲强龙冲击	1 疗程			好转	12	3
6	3	甲强龙冲击	2 疗程	6 次	环磷酰胺 利妥昔单抗	好转	8	0
7	16	地塞米松 甲强龙冲击	2 疗程			好转	12	3
8	7	甲强龙冲击	1 疗程			好转	4	3
9	120	甲强龙冲击	1 疗程			好转	12	3
10	4	地塞米松 甲强龙非冲击	1 疗程	3 次	环磷酰胺	好转	5	2
11	9	甲强龙冲击	2 疗程		环磷酰胺	好转	12	3
12	36	甲强龙冲击	1 疗程			好转	12	2
13	4	甲强龙冲击	1 疗程			好转	8	3
14	60	甲强龙冲击	1 疗程			死亡	3	6

到了极大的困难和挑战,从而限制了该病的早期诊断和治疗,特别是对于重症患者,延迟治疗可能导致死亡率和致残率明显增加。2016 年发表在 *Lancet Neurol* 的自身免疫性脑炎诊断路径^[4],提出了新的“自身免疫性脑炎诊断标准”及“自身抗体阴性但拟诊为自身免疫性脑炎诊断标准”,对可能及拟诊患者自身抗体阳性不再做严格要求,而是关注其特征性临床表现、磁共振上颞叶内侧异常信号、脑脊液白细胞计数及排除其它病因^[5]。本研究根据此路径设计纳入标准,5 例患者血及脑脊液自身抗体阴性,他们均具有典型的起病形式,临床表现,并伴有脑脊液细胞数增多及脑电图上额颞区慢波活动,对抗病毒治疗反应不佳,其中 2 例患者头颅磁共振上可见边缘叶受累,其中 1 例为双侧受累。

自身免疫性脑炎患者临床表现严重,常需要较长时间的住院治疗及重症监护。Titulaer 等^[6]对 495 例抗 NMDAR 脑炎进行统计显示 77% 的患者需进入 ICU 进行治疗。本研究纳入的重症自身免疫性脑炎患者首发症状主要表现为头痛、发热、认知功能减退、精神行为异常、癫痫发作等,因病情严重需入住 ICU 的原因依次为意识障碍(85.7%)、严重精神症状(57.1%)、癫痫持续状态(35.7%)、呼吸衰竭(35.7%),血压心率不稳(7.1%)。

磁共振对于诊断自身免疫性脑炎特异性不佳,但对于抗体阴性患者,双侧颞叶内侧受累对于诊断具有重要意义。文献报道,30%~50% 抗 NMDAR 脑炎患者头颅磁共振可见异常信号^[7],病灶多位于颞叶和前额叶,也可见于胼胝体、小脑、脑干及脊髓等处。Lancaster 等^[8]对 15 例抗 GABABR 脑炎分析显示,约 67% 患者头部磁共振可见颞叶内侧异常信号。本研究中,4 例(28.6%)患者出现磁共振异常信号,病灶累及颞叶、顶叶及海马,低于文献报道,可能与人种不同或样本量较少有关。自身免疫性脑炎患者脑电图多表现弥散性慢波,额颞叶慢波或癫痫样波,少数患者可表现为正常脑电图。Schmitt 等^[9]报道 30% 抗 NMDAR 脑炎可出现特征性“ δ 刷”,表现为慢波的基础上叠加快速 β 波活动,出现 δ 刷的患者往往具有更为严重的临床表现。本研究中 1 例抗 NMDAR 脑炎患者在长程脑电中出现了典型的 δ 刷表现,该患者经治疗后症状好转,3 个月后复查显示脑电图基本正常, δ 刷完全消失。

Irani 等^[10]发现发病后 40 d 内启动免疫治疗与预后良好存在相关性。在本研究中,症状出现至免疫治疗开始平均 25.6 d,症状好转率 85.7%,提示早期免疫治疗至关重要,与 Irani 等^[10]研究结果

一致。所有病人都接受了一线甲强龙联合丙种球蛋白治疗,5 例接受了血浆置换,5 例接受了二线治疗。对于重症患者具体采用哪种方案更为有效目前仍无定论。在本研究中,虽然观察到对于已接受大剂量甲强龙冲击及丙种球蛋白治疗后仍有明显精神症状或呼吸衰竭无法脱机的重症患者进行血浆置换可取得较好疗效,但因样本量较小尚需进一步研究来验证。最近,Josephine 等^[11]进行了一项针对 21 例自身免疫性脑炎患者的前瞻性研究来比较静脉丙种球蛋白和血浆置换的疗效及不良反应,结果显示两种治疗均可取得显著的临床改善,且不良反应较少,但血浆置换对针对神经元表面抗体的自身免疫性脑炎更为有效。

自身免疫性脑炎与肿瘤关系密切。Titulaer 等^[12]发现 38% 抗 NMDAR 脑炎患者合并肿瘤,其中 94% 为卵巢畸胎瘤。抗 GABABR 脑炎中约有 50% 伴有肿瘤,多为小细胞肺癌^[8]。乔雷等^[13]对 13 例抗 amphiphysin 抗体阳性患者进行肿瘤筛查,肿瘤检出率为 6/13。本研究中 1 例患者因卵巢畸胎瘤破裂行腹腔镜下囊肿剥离术,1 个月后出现抗 NMDAR 脑炎症状,考虑可能与肿瘤破裂后抗原物质进入体内有关。本研究中肿瘤检出率显著低于上述文献报道,建议对未发现肿瘤的患者进行长期随访观察。

4 参考文献

- [1] Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens-pathogenesis, associated disorders and antibody testing[J]. Nat Rev Neurol, 2012(7):380-390.
- [2] McKeon A. Paraneoplastic and other autoimmune disorders of the central nervous system[J]. Neurohospitalist, 2013(2):53-64.
- [3] Zuliani L, Graus F, Giometto B, et al. Central nervous system neuronal surface antibody associated syndromes: review and guidelines for recognition[J]. Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry, 2012(6):638-645.
- [4] Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis[J]. Lancet Neurology, 2016(4):391-404.
- [5] 王佳伟, 李琳. 对 Lancet Neurol 发表的自身免疫性脑炎诊断路径的思考[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2016(8):469-471.
- [6] Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: all observational cohort study[J]. Lancet Neurol, 2013(2):157-165.
- [7] Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Dalmau J. Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins[J]. Neurology, 2011(2):179-189.
- [8] Lancaster E, Lai M, Peng X, et al. Antibodies to the GABA-B receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterization of the antigen[J]. Lancet Neurol, 2010(1):67-69.
- [9] Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, et al. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis[J]. Neurology, 2012(11):1094-1100.
- [10] Irani SR, Bera K, Waters P, et al. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes[J]. Brain, 2010(6):1655-1667.
- [11] Heine J, Ly LT, Lieker I, et al. Immunoadsorption or plasma exchange in the treatment of autoimmune encephalitis: a pilot study[J]. Neurol, 2016(12):2395-2402.
- [12] Berer K, Mues M, Koutalos M, et al. Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination[J]. Nature, 2011(7374):538-542.
- [13] 乔雷, 关鸿志, 任海涛, 等. 抗 amphiphysin 抗体相关副肿瘤神经综合征临床研究[J]. 中华神经科杂志, 2016(10):769-774.

(2017-10-20 收稿, 2017-12-05 修回)
中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 丁廷森

