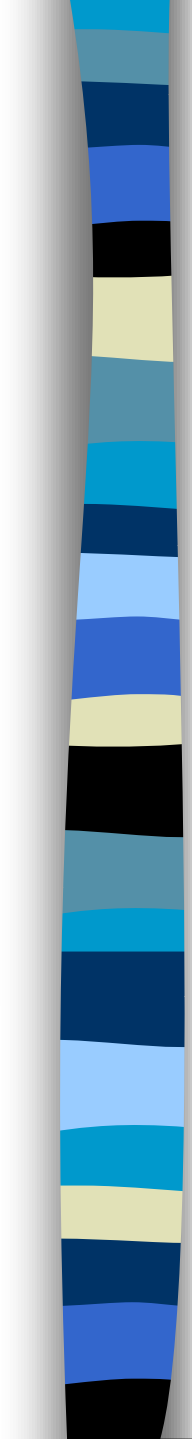




《自身免疫性脑炎中国专家共识》解读

- 
- 2007年之后，以抗N-甲基-D-天冬氨酸受体为代表的被发现，一系列抗神经元细胞表面或者突触蛋白(neuronal cell-surface or synaptic protein)的自身抗体被陆续发现。
 - 经典的副肿瘤性边缘性脑炎，其自身抗体针对神经元细胞内抗原，主要介导细胞免疫反应，常引起不可逆的神经元损害。
 - 广义而言，急性播散性脑脊髓炎(acute disseminated encephalomyelitis, ADEM)与Bickerstaff脑干脑炎(Bickerstaff's brainstem encephalitis)也属于AE的范畴。



边缘性脑炎(limbic encephalitis)

边缘性脑炎（limbic encephalitis, LE）
系指可累及海马、杏仁核、岛叶及扣带回皮质等边缘结构，急性或亚急性起病，临床以近记忆缺失、精神行为异常和癫痫发作等为特点的中枢神经系统（CNS）炎性疾病。

LE的临床类型

病毒感染性LE

(limbic encephalitis caused by virus infection)

自身抗体介导性LE

(autoantibody-mediated limbic encephalitis AMLE)

自身免疫疾病伴随的LE

(limbic encephalitis with autoimmune disease)



病毒感染性LE

- 单纯疱疹病毒感染最多见
- 免疫功能正常的病毒感染性LE中HSV-1占10%
- 临床表现与其他LE类似
- CSF HSV PCR可以确诊
- 及时应用阿昔洛韦可以降低死亡率

2 AMLE

抗细胞内抗体相关的LE

抗Hu抗体相关的LE

抗Ma2抗体相关的LE

抗脑衰蛋白反应调节蛋白-5
(CV2/CRMP5)抗体相关的LE

抗Ri抗体相关的LE

抗两性蛋白抗体相关的LE

抗细胞表面抗体相关的LE

抗电压门控性钾通道(VGKC)复
合体抗体相关的LE

抗N-甲基-D-天冬氨酸受体
(NMDAR)抗体相关的LE

抗 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异唑
丙酸受体(AMPA)抗体相关的
LE

抗 γ -氨基丁酸受体(GABAR)
抗体相关的LE



自身免疫疾病伴随的LE

部分原因不明的LE患者体内可检测到血清甲状腺抗体，其中一半以上的患者同时存在VGKC或NMDA受体抗体

部分自身免疫性疾病如干燥综合症、SLE患者体内自身抗体与抗神经元抗体共存现象

对伴有其他自身抗体的LE患者需进一步筛查体内潜在的肿瘤及抗神经元抗体

自身免疫性脑炎现代概念与分类

王得新, 刘 磊

文章编号:1005-2194(2012)11-0824-02 中图分类号:R512.3 文献标志码:A

提要:脑炎是神经内科常见急症之一。早期诊断并予以适当的治疗至关重要。自身免疫性脑炎(AE)泛指一大类由于免疫系统针对中枢神经系统抗原产生反应而导致的疾病,并且逐渐被认为是非感染因素所致可逆性脑炎的重要原因。根据病因学及治疗方法,AE可大致分为特异性抗原(抗体)相关性AE以及非特异性抗原(或抗体)相关性AE。了解有关AE的知识,对发现新疾病及加深对现有中枢神经系统疾病免疫病理机制的理解有重要意义。

关键词:脑炎;自身免疫性脑炎

The modern concept and classification of autoimmune encephalitis. WANG De-xin, LIU Lei. Department of Neurology, Beijing Friendship Hospital, Capital University of Medical Science, Beijing 100050, China

Summary:Encephalitis is one of the common emergencies of neurology. The early diagnosis and the appropriate treatment are very important. Autoimmune encephalitis (AE) refers to a major category of diseases resulting from a reaction of the immune system against antigens of central nervous system and has been gradually considered as an important non-specific factor to cause reversible encephalitis. According to the differences in etiology and therapy, AE may be divided into specific antigen (or antibody) associated AE and non-specific antigen (antibody) associated AE. Knowing more about AE is of major significance in finding new diseases and deepening the understanding of immune pathological mechanism of central nerve system.

Keywords:encephalitis; autoimmune encephalitis



特异性抗原抗体相关性AE

中枢神经系统副肿瘤综合征

抗Hu抗体相关脑炎
抗Yo抗体相关脑炎
抗Ri抗体相关脑炎
抗NMDA受体脑炎
抗AMPA受体脑炎
抗GABA_B受体脑炎
抗LGI1受体脑炎
.....

非中枢神经系统副肿瘤综合征

桥本脑病
狼疮脑病
抗NMO-IgG相关脑病
干燥综合症相关脑炎

非特异性抗原抗体相关性AE

神经系统结节病
白塞氏病
ADEM
原发性中枢神经系统血管炎

本共识主要对抗神经元细胞表面或者突触蛋白抗体相关的AE予以讨论。

分类	抗原	抗原位置	脑炎综合征	肿瘤的比例	主要肿瘤类型
抗细胞内抗原抗体	Hu	神经元细胞核	边缘性脑炎	>95%	小细胞肺癌
	Ma2	神经元细胞核仁	边缘性脑炎	>95%	精原细胞瘤
	GAD	神经元胞质	边缘性脑炎	25%	胸腺瘤、小细胞肺癌
	两性蛋白	神经元胞质	边缘性脑炎	46-79%	小细胞肺癌、乳腺癌
	CV2	少突胶质细胞胞质	边缘性脑炎	86.5%	小细胞肺癌、乳腺癌
抗细胞表面抗原抗体	NMDAR	神经元细胞膜	抗 NMDAR 脑炎	因性别、年龄而异	卵巢畸胎瘤
	LG11	神经元细胞膜	边缘性脑炎	5-10%	胸腺瘤
	GABA _β R	神经元细胞膜	边缘性脑炎	50%	小细胞肺癌
	AMPA	神经元细胞膜	边缘性脑炎	65%	胸腺瘤、小细胞肺癌
	CASPR2	神经元细胞膜	Morvan's syndrome、边缘性脑炎	20-50%	胸腺瘤
	DPPX	神经元细胞膜	脑炎、多伴有腹泻	<10%	胸腺瘤
	IgLON5	神经元细胞膜	脑病合并睡眠障碍	-	-
	GlyR	神经元细胞膜	PERM	<10%	胸腺瘤
	GABA _A R	神经元细胞膜	脑炎	<5%	胸腺瘤
	mGluR5	神经元细胞膜	脑炎	70%	霍奇金淋巴瘤
	D2R	神经元细胞膜	基底节脑炎	-	-
	突触蛋白-3α	神经元细胞膜	脑炎	-	-
	MOG	少突胶质细胞膜	ADEM	-	-
	AQP4	星形胶质细胞膜	间脑炎	-	-
	GQ1b	轴索细胞膜	Bickerstaff 脑干脑炎	-	-

自身免疫性脑炎相关的抗神经细胞抗体

1 临床分类

抗NMDAR脑炎

- **AE**的最主要类型，临床表现符合弥漫性脑炎，与典型的边缘性脑炎有所不同。

边缘性脑炎

- 主要症状：精神行为异常，癫痫发作、近记忆力障碍；
- 脑电图与神经影像学符合边缘系统受累；
- 脑脊液提示炎性改变，抗LGI1抗体、抗GABA_BR抗体相关的脑炎符合边缘性脑炎。

其他AE综合征

- **Morvan's syndrome**
- 抗GABA_AR抗体相关脑炎
- 抗多巴胺2型受体（D2R）相关基底节脑炎

2 临床表现

前驱症状与前驱事件

- 抗NMDAR脑炎常见：发热、头痛
- 抗NMDAR脑炎可发生于单纯疱疹病毒性脑炎等CNS病毒感染之后

主要症状

- 精神行为异常、认知障碍、近事记忆力下降
- 癫痫发作
- 言语障碍
- 运动障碍与不自主运动：肢体震颤、角弓反张
- 意识水平下降与昏迷、
- 自主神经功能障碍：窦速、窦缓、中枢性发热等



其他症状

- **睡眠障碍**：可有各种形式，包括、失眠、嗜睡、睡眠觉醒周期紊乱。
- **CNS局灶性损害**：相对少见，包括共济失调、复视、肢体瘫痪。
- **周围神经和神经肌肉接头受累**：抗CASPR2抗体相关的Morvan's syndrome可见神经性肌强直等周围神经兴奋性增高的表现，抗GABA_BR相关边缘性脑炎可见肌无力综合征。

推荐意见

抗神经元表面蛋白抗体相关AE包括抗NMDAR脑炎、边缘性脑炎与其他AE综合症三类

AE合并肿瘤者属于副肿瘤性AE

抗NMDAR脑炎常表现为症状多样且全面的弥漫性脑炎

抗LGI1抗体、抗GABA_BR抗体与抗AMPA受体抗体相关脑炎主要累及边缘系统



3 诊断流程与诊断标准

3.1 AE的诊断流程

AE的诊断首先需要综合分析患者的临床表现、脑脊液检查、神经影像学 and 脑电图等结果，确定其患有脑炎，继而选择AE相关的抗体检测予以诊断。

自身免疫脑炎的临床评估程序

病史

- 性别、年龄、职业、居住地、动物接触史
- 基础疾病、肿瘤病史、手术史、疫苗接触史、免疫状态
- 现病史：起病时间、病程时相特点、主要症状与伴随症状、系统性症状

体征

- 神经科体征：高级神经功能、脑干、小脑、锥体外系体征和脑膜刺激征等局灶性体征、一般内科体征
- 临床评分：改良Rankin评分、格拉斯哥昏迷评分

血液检查

- 血常规、生化、红细胞沉降率、甲状腺功能、抗甲状腺球蛋白抗体、抗甲状腺过氧化物酶抗体、抗核抗体等

X线与超声

- 胸片、胸部CT、盆腔CT和（或）超声、睾丸超声

自身免疫脑炎的临床评估程序

脑电图

- 脑电图（含蝶骨电极、视频脑电图），必要时行同步视频多导睡眠图

神经影像学

- 头MRI（平扫与增强）

PET

- 头与全身PET（必要时）

脑脊液检查

- 压力、细胞计数与细胞学、生化、寡克隆区带；合理的感染病原体检测

抗神经元抗体

- 建议脑脊液与血清同时检测

3.2 AE诊断条件

3.2.1 临床表现：

急性或者亚急性起病(<3个月)，具备以下1个或者多个神经与精神症状或者临床综合征。

边缘系统症状：近事记忆减退、癫痫发作、精神行为异常，3个症状中的1个或者多个。

脑炎综合征：弥漫性或者多灶性脑损害的临床表现。

基底节和(或)间脑/下丘脑受累的临床表现。

精神障碍，且精神心理专科认为不符合非器质疾病。

3.2 AE诊断条件

3.2.2 辅助检查:

具有以下1个或者多个的辅助检查发现，或者合并相关肿瘤。

脑脊液异常：脑脊液白细胞增多($>5 \times 10^6/L$)；或者脑脊液细胞学呈淋巴细胞性炎症；或者脑脊液寡克隆区带阳性。

神经影像学或者电生理异常：MRI边缘系统T2或者FLAIR异常信号，单侧或者双侧，或者其他区域的T2或者FLAIR异常信号(除外非特异性白质改变和卒中)；或者PET边缘系统高代谢改变，或者多发的皮质和(或)基底节的高代谢；或者脑电图异常：局灶性癫痫或者癫痫样放电(位于颞叶或者颞叶以外)，或者弥漫或者多灶分布的慢波节律。

与AE相关的特定类型的肿瘤，例如边缘性脑炎合并小细胞肺癌，抗NMDAR脑炎合并畸胎瘤。

3.2 AE诊断条件

3.2.3 确诊实验：

抗神经元表面抗原的自身抗体阳性。抗体检测主要采用间接免疫荧光法(indirect immunofluorescence assay, IIF)。

CBA：基于细胞底物的实验(cell based assay)，采用表达神经元细胞表面抗原的转染细胞，具有较高的特异度和敏感度。应尽量对患者的配对的脑脊液与血清标本进行检测，脑脊液与血清的起始稀释滴度分别为1：1与1：10

TBA：基于组织底物的实验(tissue based assay)，采用动物的脑组织切片为抗原底物。

3.2.4 合理地排除其他病因

3.3 诊断标准

可能的AE:

符合上述诊断条件中的第1、第2与第4条

确诊的AE:

符合上述诊断条件中的第1~4条。



推荐意见：

AE的诊断需要综合患者的临床表现、脑脊液检查、神经影像学 and 脑电图检查等结果，抗神经元抗体阳性是确诊的主要依据。

4 各型AE的临床特点、诊断要点与鉴别诊断

4.1 抗NMDAR脑炎

4.1.1 临床特点：

儿童、青年多见，女性多于男性。

急性起病，一般在2周至数周内达高峰。

可有发热和头痛等前驱症状。

主要表现为精神行为异常、癫痫发作、近事记忆力下降、言语障碍/缄默、运动障碍/不自主运动，意识水平下降/昏迷、自主神经功能障碍等，自主神经功能障碍包括窦性心动过速、心动过缓、泌涎增多、中枢性低通气低血压和中枢性发热等。

CNS局灶性损害的症状，例如复视、共济失调等。

4.1.2 实验室检查

:

脑脊液检查：腰椎穿刺压力正常或者升高，超过300mmH₂O者少见。脑脊液白细胞数轻度升高或者正常，少数超过100×10⁶/L，脑脊液细胞学多呈淋巴细胞性炎症，偶可见中性粒细胞、浆细胞。脑脊液蛋白轻度升高，OB阳性，抗NMDAR抗体阳性。

头颅MRI：可无明显异常，或者仅有散在的皮质、皮质下点片状FLAIR和T2高信号；部分患者可见边缘系统病灶，病灶分布也可超出边缘系统的范围；少数病例兼有CNS炎性脱髓鞘病的影像学特点，大脑白质或者脑干受累。

PET可见双侧枕叶代谢明显减低，伴额叶与基底节代谢升高。

脑电图：呈弥漫或者多灶的慢波，偶尔可见癫痫波，异常δ刷是该病较特异性的脑电图改变，多见于重症患者。

肿瘤学：卵巢畸胎瘤在青年女性患者中较常见，在重症患者中比例较高，卵巢超声和盆腔CT有助于发现卵巢畸胎瘤，卵巢微小畸胎瘤的影像学检查可以为阴性。男性患者合并肿瘤者罕见。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/728031027123006123>