

重视儿童重症自身免疫性脑炎的诊断与治疗

张育才, 崔云

上海交通大学附属儿童医院重症医学科, 200062

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2021.06.001

自身免疫性脑炎 (autoimmune encephalitis, AE) 是指一类由自身免疫抗体介导引起急性或亚急性发作的神经精神症状的脑部炎症性疾病。典型临床表现包括认知功能倒退、运动与行为异常和癫痫发作等^[1]。自身抗体介导的 AE 可以发生于任何年龄阶段, 但部分类型 AE 主要发生于儿童及青少年, 部分儿童因严重癫痫持续状态、颅高压增高综合征和呼吸衰竭 [也称中枢性低通气 (central hypoventilation)] 等危及生命^[2-4]。AE 的临床症状与脑部感染、代谢性疾病和精神疾病等存在不同程度的相似, 其中一些诱因也相似, 但其致病机制和结果却不同。儿童的免疫功能处于发育成熟阶段, 诊断 AE 仍然是一项具有挑战性的工作^[2]。

1 AE 相关的自身免疫抗体

已知与 AE 相关的自身免疫抗体有近 30 种, 主要分以下三类: (1) 细胞内抗原抗体; (2) 细胞表面抗原抗体; (3) 细胞外突触抗原抗体^[5]。不同抗体导致的 AE 好发的年龄阶段不同。在已知自身抗体中, 与儿童 AE 相关最常见的是 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR), 其次是髓鞘少突胶质糖蛋白 (myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG) 和谷氨酸脱羧酶 65 (glutamic acid decarboxylase 65, GAD65) 等^[6-8]。其他包括 Hu 抗体、抗富亮氨酸胶质瘤失活蛋白 1 抗体相关脑炎 (leucine-rich glioma-inactivated protein 1, LGI1)、代谢型谷氨酸受体 (mGluR)、突触蛋白 -3a、 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑-丙酸受体 (α amino 3hydroxy 5methyl 4isoxazolepropionic acid receptor, AMPAR)、二肽基肽酶样蛋白 (DPPX)、抗 γ -氨基丁酸 A/B 型受体 (Anti-gamma-aminobutyric acid type A/B receptor, GABA-A/B) 等等。随着自身抗体发现的增多, 发现多种抗体合并存在的 AE, 称为抗体质量叠综合征 (overlapping syndrome), 包括抗 NMDAR 抗体、MOG 抗体和抗 GABABR 抗体同时

存在等, 其中抗 NMDAR 抗体与 MOG 抗体质量叠综合征多见于儿童。

当前对 AE 的认识仍存在局限性, 检测手段也不够完善。因此, 并非所有具有临床表型的儿童 AE 都能对应一个已知的自身抗体。但可以预见 AE 的自身免疫抗体的发现将会越来越多。

2 临床流行病学资料

尚无确切的 AE 临床流行病学资料发表。人群所有类型脑炎年发病率约为 (5~8)/10 万, 其中 40%~50% 的病例仍然无法确定其病因。自 20 世纪 80 年代开始对细胞内神经元抗原抗体相关的副肿瘤神经综合征 (paraneoplastic neurologic syndrome) 的研究, 为随后对 AE 的认识与研究提供了宝贵的信息。一项基于人群的前瞻性多中心研究发现, AE 是脑炎的第三大最常见原因, 位列病毒感染脑炎和急性播散性脑脊髓炎 (acute disseminated encephalomyelitis, ADEM) 之后^[7]。美国加州一个单中心流行病学调查发现, 抗 NMDAR 脑炎约为单纯疱疹病毒、水痘-带状疱疹病毒或西尼罗河病毒所致脑炎的 4 倍, 其中 65% 发生于 18 岁以下年龄段^[9]。Prüss 等^[10] 回顾总结观察到抗 NMDAR 脑炎约占 ICU 住院人数的 1%。Chen 等^[11] 报告儿童重症医学 (pediatric intensive care unit, PICU) 最常见的 AE 也是抗 NMDAR 脑炎。以上数据提示, 在没有特定感染性疾病流行条件下, AE 可能是儿童最常见的无菌性脑炎。及时诊断重症 AE 并给予合适的医疗干预, 已成为 PICU 的重要工作。

AE 可因感染、疫苗接种、肿瘤等原因触发, 其中病毒感染后继发 AE 需要重视。单纯疱疹病毒脑炎触发抗 NMDAR 脑炎是目前报道最多的一种继发 AE。最近西班牙一项多中心研究发现 27% 的单纯疱疹病毒脑炎患者发生了 AE^[12]。发病机制可能是病毒蛋白序列激发的免疫抗体, 与 NMDAR 结构类似的抗原决定簇发生反应, 另一机制可能是

单纯疱疹病毒感染后导致脑边缘叶严重的炎性反应,并常常伴有组织坏死。边缘叶因为具有丰富的 NMDAR,组织坏死导致 NMDAR 抗原决定簇暴露,启动自身免疫反应^[13]。这种病毒感染后高 AE 的发生率提醒儿童神经科和 PICU 医师,需要对诊断的病毒性脑炎,特别是单纯疱疹病毒脑炎患儿,评估进行 AE 相关抗体检测的必要性。

3 儿童 AE 与成人 AE 临床表现不同

2014 年成立的国际自身免疫性脑炎联盟(AE alliance.org),发布的 AE 诊断指标包括:(1)亚急性(<3 个月)发作的影响劳动能力的记忆缺陷、意识状态改变或精神症状;(2)至少具备以下症状中 1 项:新的中枢神经系统定位症状;不伴基础疾病新发生癫痫发作;脑脊液白细胞增多;和(或)提示脑炎的磁共振(MRI)特征;(3)排除其他原因。特定的神经系统综合征包括边缘性脑炎,抗 NMDAR 脑炎和自身抗体阴性 AE^[8]。这些标准不一定适合儿童 AE,因为儿童劳动记忆缺陷很难界定,儿童颞叶癫痫发作和认知迟钝常见。

认识儿童与成人 AE 的差异对及时诊断和治疗有利。与成人患者相比,儿童 AE 起病相对较快出现神经精神症状,约 50% 患儿出现发热等感染症状^[1,14]。儿童 AE 神经系统常见表现包括意识改变或错乱、嗜睡、运动障碍和惊厥等。但在缺少自身免疫抗体证据的条件下,儿童 AE 的早期诊断比成人困难得多。儿童神经元回路的进化,神经受体的密度和髓鞘化过程不完整。因此,儿童 AE 经常是多灶性神经精神症状,而不是孤立的表现^[2]。例如,成人抗 NMDAR 脑炎主要表现为记忆缺陷、精神异常和中枢性低通气综合征,儿童抗 NMDAR 脑炎更有可能表现为运动异常、易激惹、失眠、癫痫发作、言语缺陷、共济失调和(或)偏瘫等^[15-17]。AE 脑电图表现为癫痫样放电或脑病波形,成人 AE 经常表现为颞叶脑电图改变,但儿童常表现为弥漫性脑电波异常。

儿童 AE 也需要与以下神经系统免疫性疾病进行鉴别,包括急性播散性脑脊髓炎、视神经脊髓炎、吉兰-巴雷综合征、多发性硬化症等。目前这类疾病多归类于脱髓鞘疾病。

4 儿童重症 AE 的诊断

诊断 AE 是基于与疾病一致的病史、症状、体

征和支持性诊断指标的组合,其中包括但不依赖自身免疫抗体的测试结果^[2,5]。支持性辅助诊断指标应该包括神经影像学、脑电图、脑脊液和合适的血清学标志物检测。但当前国内只有少数医院能开展自身免疫抗体检测,这对及时准确诊断带来很多困难。

癫痫持续状态或难治性癫痫持续状态(refractory status epilepticus, RSE)是 AE 入住 PICU 最常见的原因。临床表现上对表现为癫痫发作伴有共济失调、运动障碍或者偏瘫的儿童,应及时完成脑脊液和影像学检查。抗 NMDAR 脑炎头颅 MRI 常显示病变位于颞叶、额叶、海马、大脑/小脑皮质、基底节、脑干等部位,其中 80% 的病灶出现在颞叶和前额叶^[1,2]。脑电图表现为慢波节律,呈现广泛性或局限性慢波等^[2]。特别对于学龄期或少年期儿童出现严重神经系统症状前,合并精神行为异常、性格改变、幻听幻视、剧烈头痛等情况时,需要及时完成 AE 的相关辅助检查。

5 重症 AE 的治疗难点

虽然已有成人 AE 治疗的建议或专家共识发表,但至今没有明确儿童重症 AE 治疗策略可询。重症 AE 基本监护和治疗至少应该包括以下方面^[18]:免疫治疗、继发癫痫及癫痫综合征的治疗和器官功能监护与支持。

(1)免疫治疗:一线免疫治疗包括类固醇激素、静脉丙球、治疗性血浆置换(TPE)等。比较认可的是高剂量甲基泼尼松龙[30 mg/(kg·h),最大不超过 1 g/d,连续 3~5 d 后减量为 1~2 mg/(kg·d)维持约 12 周],或联用 IVIG 2 g/kg(分 2~5 d)。有条件时可以联合 TPE,每日或隔日 1 次,连续数次症状改善后延长间隔时间(一般需要 3~5 次)^[5]。对于经一线治疗 10 日左右未见改善的患者,宜调整治疗方案,例如采用利妥昔单抗和环磷酰胺等,部分难治或重症患者采用氨甲喋呤鞘内注射有效^[20-21]。上海交通大学附属儿童医院观察到采用 TPE 的患儿可以显著减少糖皮质激素的用量。同时观察到对于 CD19⁺持续增高,或 >50% 患者,一线免疫治疗效果欠佳。

对重症患者及时采用免疫治疗能改善预后已形成共识。但当前免疫治疗面临的最大困惑是:究竟什么时候开始使用利妥昔单抗尚不清楚^[5]。因此,期待更多临床治疗性研究结果形成合适的方案。

(2)抗癫痫治疗 儿童 AE 患儿中,惊厥和运

动障碍对常规的治疗措施难以奏效。目前尚无 AE 相关癫痫综合征治疗的前瞻性随机对照研究。多数观点控制 AE 患者的惊厥发作,是在免疫治疗基础上应用抗癫痫药物。就控制癫痫发作而言,也可按一线、二线和三线抗癫痫药物顺序应用,恢复期 AE 患者并不需要长期抗癫痫药物。部分 RSE 患儿发生严重惊厥发作导致缺氧和心血管功能不稳定。本文作者临床上对于少数 RSE 的患者,在严密监护和呼吸机支持下,试用丙泊酚或罗库溴胺等药物能协助控制惊厥,防止继发性器官功能损害。

(3) 器官功能的维护 重症 AE 除严重惊厥外,急性颅内压增高、心血管功能紊乱或中枢性低通气综合征等情况出现时,需要及时予以相应器官功能支持。但至今未见较多病例数的系统性报告。特别是如何管理中枢性低通气和 RSE,需要进一步探索。近年来重症神经监护取得了重要发展,不少监护室开展了多模态脑功能监测 (multimodality monitoring, MMM),但各地发展不平衡。

虽然近来对儿童重症 AE 有了一定的认识,部分类型 AE 的诊断治疗积累了一定经验。例如约 80% 抗 NMDAR 脑炎经合适的治疗可以完全康复,但出院时很少有患儿已完全康复。其他抗原引起的 AE 预后也不确定^[18]。仍然需要神经内科、影像科和 PICU 等多学科协助,组织全国性或区域性合作网络,探索适合我国儿童重症 AE 的诊断治疗策略。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Dalmau J, Graus F. Antibody-mediated encephalitis[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(9): 840-851. DOI:10.1056/NEJMr1708712.
- [2] Cellucci T, Van Mater H, Graus F, et al. Clinical approach to the diagnosis of autoimmune encephalitis in the pediatric patient[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020, 7(2). DOI:10.1212/nxi.0000000000000663. DOI:10.1212/nxi.0000000000000663.
- [3] van Mater H. Pediatric inflammatory brain diseases: a diagnostic approach[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2014, 26(5): 553-561. DOI:10.1097/BOR.0000000000000092.
- [4] Zhao B, Nelson DG. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a challenging diagnosis in the emergency department[J]. *Pediatr Emerg Care*, 2019, 35(9): e159-e161. DOI:10.1097/PEC.0000000000001853.
- [5] Dale RC, Gorman MP, Lim M. Autoimmune encephalitis in children: clinical phenomenology, therapeutics, and emerging challenges[J]. *Curr Opin Neurol*, 2017, 30(3): 334-344. DOI:10.1097/WCO.0000000000000443.
- [6] Barbagallo M, Vitaliti G, Pavone P, et al. Pediatric autoimmune encephalitis[J]. *J Pediatr Neurosci*, 2017, 12(2): 130. DOI:10.4103/jpn.jpn_185_16.
- [7] 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. DOI:10.1016/S1473-3099(10)70222-X.
- [8] Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(4): 391-404. DOI:10.1016/S1474-4422(15)00401-9.
- [9] Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, et al. The frequency of autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the California Encephalitis Project[J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(7): 899-904. DOI:10.1093/cid/cir1038.
- [10] Prüss H, Dalmau J, Harms L, et al. Retrospective analysis of NMDA receptor antibodies in encephalitis of unknown origin[J]. *Neurology*, 2010, 75(19): 1735-1739. DOI:10.1212/WNL.0b013e3181fe2a06.
- [11] Chen XP, Li JM, Liu F, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a common cause of encephalitis in the intensive care unit[J]. *Neurol Sci*, 2016, 37(12): 1993-1998. DOI:10.1007/s10072-016-2702-y.
- [12] Armangue T, Spatola M, Vlasea A, et al. 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(9): 760-772. DOI:10.1016/S1474-4422(18)30244-8.
- [14] Cellucci T, Tyrrell PN, Twilt M, et al. Distinct phenotype clusters in childhood inflammatory brain diseases: implications for diagnostic evaluation[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(3): 750-756. DOI:10.1002/art.38274.
- [15] 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. DOI:10.1016/S1474-4422(12)70310-1.
- [16] Zhang Y, Liu G, Jiang MD, et al. Clinical characteristics and prognosis of severe anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis patients[J]. *Neurocrit Care*, 2018, 29(2): 264-272. DOI:10.1007/s12028-018-0536-6.
- [17] Scheer S, John RM. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in children and adolescents[J]. *J Pediatr Health Care*, 2016, 30(4): 347-358. DOI:10.1016/j.pedhc.2015.09.004.
- [18] Brenton JN, Goodkin HP. Antibody-mediated autoimmune encephalitis in childhood[J]. *Pediatr Neurol*, 2016, 60: 13-23. DOI:10.1016/j.pediatrneurol.2016.04.004.

(收稿日期: 2021-04-16)

(本文编辑: 何小军)