

阿尔茨海默病

自身免疫性脑炎相关的快速进展性痴呆诊治进展

谢心怡,王 刚,任汝静

(上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科、上海交通大学医学院神经病学研究所,上海 200025)

【摘要】自身免疫性脑炎(autoimmune encephalitis, AE)是快速进展性痴呆的重要可治性病因,早期诊断及治疗是改善预后的关键。本文主要从流行病学、发病机制、诊治方面对 AE 导致的快速进展性痴呆进行总结。

【关键词】自身免疫性脑炎;快速进展性痴呆;致病机制;诊疗

【中图分类号】R749.1+5

【文献标志码】A

【收稿日期】2018-12-17

Research advances in diagnosis and treatment of rapidly progressive dementia associated with autoimmune encephalitis

Xie Xinyi, Wang Gang, Ren rujing

(Department of Neurology & Neuroscience Institute,

Rui Jin Hospital Shanghai Jiao Tong University School of Medicine)

【Abstract】Autoimmune encephalitis(AE) is an important curable cause of rapidly progressive dementia, and early diagnosis and treatment of AE is the key to the improvement of prognosis. This article reviews rapidly progressive dementia associated with AE from the aspects of epidemiology, pathogenesis, and diagnosis and treatment.

【Key words】autoimmune encephalitis; rapidly progressive dementia; pathogenesis; diagnosis and treatment

快速进展性痴呆(rapidly progressive dementia, RPD)目前尚未有明确的定义,但通常认为痴呆多数于数周至数月,一般不超过 1~2 年达到严重程度^[1]。引起快速进展性痴呆的病因很多,其中可逆性(可治性)病因包括感染性、中毒代谢性、自身免疫性等,其中以认知障碍为主要表现的自身免疫性脑炎(autoimmune encephalitis, AE)是可治性 RPD 的重要病因。本文主要从流行病学、发病机制、诊治方面对 AE 导致的快速进展性痴呆进行一系统综述。

1 流行病学

RPD在一般人群的发病率和患病率尚不清楚,关于 RPD 病因的回顾性分析结果差别甚大, Geschwind 等^[2]认为自身免疫性疾病是仅次于 Creutzfeldt-Jakob 病(Creutzfeldt-Jakob

disease, CJD)、其他神经变性疾病的第三位病因;印度 1 项 8 年的临床回顾性分析显示自身免疫性疾病是 RPD 的第二位病因,仅次于感染性病因^[3]。AE 是机体对神经元抗原成分产生异常免疫反应所致的大脑神经系统炎性疾病,临床表现以急性或亚急性的认知功能减退、癫痫发作、精神神经症状为特点。AE 可见于各个年龄阶段的患者,多数患者在 50 岁之前起病,患者平均年龄小于神经变性疾病患者^[4]。不同抗体导致的自身免疫性脑炎患者平均年龄差异较大,如抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-Methyl-D-Aspartic Acid Receptor, NMDAR)抗体脑炎多见于年轻女性,但极端年龄患者同样有报道^[5]。总体上说女性在自身免疫性脑炎所致的 RPD 患者中占多数,但有报道显示,抗电压门控钾离子通道(Voltage-gated potassium channel, VGKC)抗体相关的自身免疫性脑炎患者中男性占多数(68.8%),尤其是临床表现有低钠血症和癫痫的男性 RPD 患者应考虑这一诊断^[6]。抗 NMDAR 抗体脑炎和抗 LGI1(富亮氨酸胶质瘤失活 1 蛋白, LGI1)脑炎是常见的 AE 类型^[7],且有报道称抗 NMDAR 抗体脑炎是脑炎的第一位病因^[8]。抗 LGI1 脑炎与特定的 HLA(人类白细胞抗原, HLA)亚型有相关性^[7-8],而 NMDAR 抗体脑炎与 HLA 亚型无明显相关。自身免疫性脑炎进展较快,多有明显的认知功能减退,而抗 IgLON5(IgLON 家族蛋白 5 抗体)脑炎除外。该病起病缓慢,

作者介绍:谢心怡, Email: Xiexy0619@163.com,

研究方向:神经变性疾病。

通信作者:任汝静, Email: doctoren2001@126.com。

基金项目:国家自然科学基金面上资助项目(编号:81671043);上海市教育委员会高峰-高原项目-研究型医师计划资助项目(编号:20172001);上海市转化医学协同创新中心合作研究资助项目(编号:TM201704)。

表现为慢性进行性发展过程,1 项回顾性临床分析显示,22 位患者中仅有一位存在认知功能下降^[9]。

目前尚未有对 AE 患者具体认知损害特点的临床研究,临床可通过认知筛查量表来评估患者的认知损害方面及严重程度,如画钟试验、简易认知量表(Mini-cog)、简易智能状态检查(mini-mental status examination,MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment,MoCA)、圣路易斯大学精神状态量表(St.Louis University mental state,SLUMS)、简易心智状态调查表(short portable mental status questionnaire,SPMSQ)等^[10]。

2 自身抗体与认知障碍发生机制

AE 的分类方法多样,可根据病理学及影像学受累部位不同分类,也可根据有无相关特异性自身抗原抗体进行分类。AE 导致认知障碍的机制尚未完全清晰,目前研究表明,不同自身抗体的致病机制有所差别。近年来,自身免疫性脑炎相关抗体越来越多的被发现,大致可分为以下两类^[11]。

一类是抗神经细胞内抗原抗体,如抗 Hu 抗体(ANNA-1)、抗 Ri 抗体(ANNA-2)、抗 ANNA-3 抗体、抗 Yo 抗体(PCA-1)、抗 PCA-2 抗体、抗 CRMP-5 抗体、抗谷氨酸脱羧酶 65 (GAD-65)抗体、抗胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein,GFAP)抗体、抗 Ma2 抗体(PMNA-2)等,与肿瘤有高度的相关性,最常见的肿瘤类型为小细胞肺癌、乳腺癌、卵巢癌、胸腺肿瘤等。研究认为这些抗体并不直接致病,可能与细胞免疫相关。支持证据如下:存在抗 Hu 抗体、抗 Yo 抗体患者的血或脑脊液中发现 Hu、Yo 特异性 CD8⁺T 细胞;患者中枢神经系统存在广泛的 T 细胞浸润;体液免疫治疗效果不佳^[12]。认知水平下降主要与抗 Hu 抗体、抗 CRMP-5 抗体、抗 SOX1 抗体相关,其余抗神经细胞内抗原抗体通常引起小脑变性症状^[11]。

另一类是抗神经元表面抗体,如抗 NMDAR 抗体、抗 AMPAR (α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噻唑丙酸受体, AMPAR)抗体、抗 GABA (γ -氨基丁酸, GABA)受体抗体、抗 LGI1 抗体和抗 Caspr2 抗体(抗电压门控钾通道 VGKC 抗体的靶抗原实际是 LGI1 和 Caspr2 抗原)、抗甘氨酸(Gly)受体抗体、抗 IgLon5 抗体、抗 mGluR5(促代谢型谷氨酸受体 5 抗体, mGluR5)抗体、抗 DPPX (dipeptidyl-peptidase-like protein 6, DPPX)抗体等。这类抗体相关的自身免疫性脑炎也可伴发肿瘤,抗 NMDAR 抗体脑炎常见卵巢畸胎瘤,抗 LGI1、抗 CASPR2、抗 Gly 受体抗体脑炎常合并胸腺瘤,抗 AMPAR 抗体脑炎可以合并肺部、乳腺或胸腺肿瘤,抗 GABA 受体抗体脑炎常见小细胞肺癌且患者以老年人为主^[13],抗 mGluR5 脑炎患者可合并霍奇金淋巴瘤^[14]。致病机制尚未完全清楚,但目前研究认为这些抗体通过直接的抗原抗体反应干扰突触功能相关的蛋白质,导致神经递质或受体异常而致病。NMDA 受体和 AMPA 受体均属于离子型谷氨酸受体,抗 NMDA 受体抗体作用于 NMDA 受体后导致受体内化,受体数量减少或缺失, NMDA 受体所介导的突触功能降低,谷氨酸水平增高,可能导致细胞内钙超载,损伤神经元^[15];抗 AMPA 受体抗体作用机制类似,也是通过受体内化致病; mGluR5 属代谢型谷氨酸受体,实验表明相应抗体可致细胞膜表面 mGluR5 水平下降,作用机制类似^[14];电生理实验表明抗 LGI1 抗体除了能影响 VGKC,也能影响 AMPA 受体介导的突触传递^[16],神经元兴奋性增高,谷氨酸释放增加导致神经元损伤;抗 Gly、抗 GABA 受体抗体通过损伤抑制性传导通路而致病; DPPX 是钾离子通道的辅助亚单位,相应自身抗体能导致 DPPX 及钾离子通道下调,从而引起神经元兴奋性增高^[17]。各种自身抗体和临床症状之间的联系尚未完全清楚。其中抗 NMDA 受体抗体、抗 AMPA 受体抗体、抗 GABAB 受体抗体、抗 LGI1 抗体、抗 Gly 受体抗体通常与认知水平下降相关,影像学研究证实上述抗体可致内侧颞叶包括海马区结构、代谢异常^[18]。

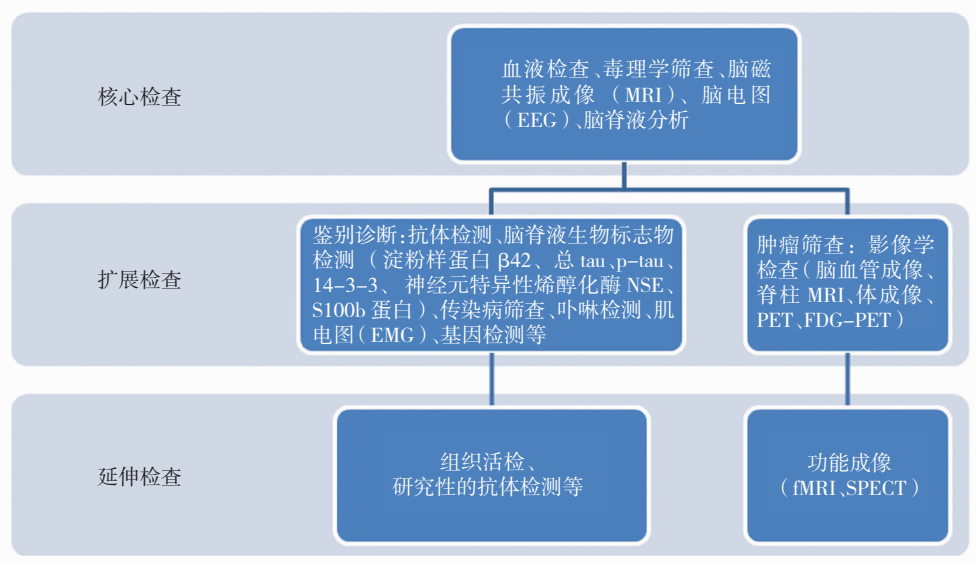


图 1 三级检查方案^[4](在原图基础上修改)

3 诊 断

自身免疫性脑炎所致的 RPD 进展迅速,早期诊断是关键。对于 RPD 患者来说,尚未有明确的诊断标准,由于可导致 RPD 的病因很多,明确的诊断对于治疗方法的选择很重要,所以需要全面的、系统的临床评估及诊断方法。在详细的病史采集、全身体格检查和神经学检查基础上,现公认推荐三级检查方案(图 1)^[4]。该方案分为核心检查、扩展检查、延伸检查,能优先诊断可逆性 RPD 病因。所有 RPD 患者都应进行核心检查,扩展检查主要用于排查肿瘤及鉴别诊断,在诊断不明确及资源许可的条件下可进行延伸检查进一步查明病因。

临床上对于急性或亚急性的认知功能减退,伴有癫痫和精神神经症状的患者,如脑脊液分析显示细胞数增高且以淋巴细胞为主、蛋白浓度升高、OB 试验阳性,应高度怀疑自身免疫性脑炎。典型影像学表现为海马、杏仁体受累(MRI 上显示 T2 高信号),但影像学检查未有发现并不能排除 AE 诊断。脑电图检查多为异常,通常表现为非特异性慢波。某些特征性临床表现可能提示 AE 的类型:如抗 NMDAR 抗体脑炎患者通常发病 2 周内会有精神症状和人格改变出现,可合并多种异常运动,包括舞蹈症、刻板症等,EEG 可出现特异性 δ 波,广泛分布于各脑区^[4,19];抗 LGI1 抗体脑炎可发生于各个年龄段,但较常见于 60 岁左右的男性,通常表现为边缘性脑炎,常伴发面-臂肌张力障碍(facial-brachial dystonia, FBDS, 是一种短暂、抽筋样、高度刻板样的肌张力障碍,最常影响手臂和同侧面部)发作、失眠、低钠血症、空间定向力障碍等^[20];抗 Caspr2 抗体脑炎临床表现与抗 LGI1 抗体脑炎不同,边缘性脑炎较少见,但常表现为末梢神经过度兴奋综合征,如莫氏综合征;若合并新发病的 I 型糖尿病可能与抗 GAD-65 脑炎相关;肌阵挛、谵妄、胃肠道过度兴奋可能提示抗 DPPX 脑炎^[21]。

脑脊液或血浆抗体检测是诊断 AE 的金标准^[22],自身抗体阳性的 AE 不难确诊。脑脊液抗体阳性灵敏度可能高于血浆抗体阳性,提示可能与抗体鞘内合成相关^[23]。值得注意的是,某些患者血浆或脑脊液中可能检测到多种自身抗体,即抗神经细胞内抗原抗体和抗神经元表面抗原抗体同时存在,全面的抗体检测有助于治疗方案的选择和对预后的评估^[24]。但自身抗体检查结果阴性并不能完全排除 AE 诊断,可能是尚未发现的抗体所致,需要结合 MRI、EEG 及其他辅助检查结果确诊。

4 治疗及预后

目前治疗方法包括免疫治疗、对症治疗及针对相关肿瘤的综合治疗,具体不做赘述。免疫治疗分为一线免疫治疗及

二线免疫治疗,首选一线免疫治疗(糖皮质激素、静脉滴注丙种球蛋白、血浆置换)。一线治疗未改善的患者可采用二线免疫治疗(利妥昔单抗、环磷酰胺或其他免疫抑制剂)。

一项回顾性研究发现,部分已恢复的自身免疫性脑炎患者遗留认知损害,主要为视觉空间和执行能力、语言、注意力、延迟回忆方面受到影响。在起病 60 d 内得到治疗、未合并癫痫持续状态的患者在随访中 MoCA 评分较高,预示更好的长期认知功能恢复结局^[25]。抗体类型、治疗时机、病情严重程度是影响预后的重要指标,抗神经元表面抗体致病的患者预后较好^[26],早期治疗及未转入 ICU 也与较好预后相关。关于各型自身免疫脑炎治疗效果及预后的临床资料较少,现有临床研究主要集中在抗 NMDAR 脑炎,结果显示超过半数的抗 NMDAR 脑炎患者仅接受一线免疫治疗和肿瘤切除治疗效果较好,其余患者联合应用二线免疫治疗多数也能取得满意疗效^[27],绝大多数抗 NMDAR 脑炎患者能完全或接近完全恢复^[28-29],复发率为 20%~30%,且在未接受免疫治疗的患者中复发率较高^[29]。

5 小 结

目前国内缺乏对 RPD 多中心大样本临床研究资料,也缺乏对自身免疫性脑炎患者的认知功能评估、抗体种类及预后队列研究。自身免疫性脑炎是 RPD 的重要可治性(可逆性)病因,早期诊断及治疗能使病情好转甚至治愈疾病,恢复认知功能,临床上应重视 AE 的早期诊断。关于 AE 的致病机制尚未完全清楚,相信随着对 AE 免疫机制研究的深入,对临床治疗应当会有新的启发。

参 考 文 献

- [1] Geschwind MD, Haman A, Miller BL. Rapidly progressive dementia [J]. *Neurologic Clinics*, 2007, 25(3): 783-807, vii.
- [2] Geschwind MD. Rapidly progressive dementia[J]. *Continuum: Life-long Learning in Neurology*, 2016, 22(2 Dementia): 510-537.
- [3] Anuja P, Venugopalan V, Darakhshan N, et al. Rapidly progressive dementia: an eight year (2008-2016) retrospective study[J]. *PLoS One*, 2018, 13(1): e0189832.
- [4] Day GS, Tangwai DF. When dementia progresses quickly: a practical approach to the diagnosis and management of rapidly progressive dementia[J]. *Neurodegenerative Disease Management*, 2014, 4(1): 41-56.
- [5] Varley J, Taylor J, Irani SR. Autoantibody-mediated diseases of the CNS: structure, dysfunction and therapy[J]. *Neuropharmacology*, 2018, 132: 71-82.
- [6] Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, et al. Editor's choice: 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.

- [7] Kim TJ, Lee ST, Moon J, et al. Anti-LGI1 encephalitis is associated with unique HLA subtypes[J]. *Annals of Neurology*, 2017, 81(2): 183–192.
- [8] Van SA, Roelen DL, Stoop JA, et al. Anti-LGI1 encephalitis is strongly associated with HLA-DR7 and HLA-DRB4[J]. *Annals of Neurology*, 2016, 81(2): 193.
- [9] Gaig C, Graus F, Compta Y, et al. Clinical manifestations of the anti-IgLON5 disease[J]. *Neurology*, 2017, 88(18): 1736.
- [10] Long JM, Day GS. Autoimmune dementia[J]. *Seminars in Neurology*, 2018, 38(3): 303–315.
- [11] Bradshaw MJ, Linnoila JJ. An overview of autoimmune and paraneoplastic encephalitis[J]. *Seminars in Neurology*, 2018, 38(3): 330–343.
- [12] Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS[J]. *Lancet Neurology*, 2008, 7(4): 327–340.
- [13] Newman MP, Blum S, Wong RCW, et al. Autoimmune encephalitis[J]. *Internal Medicine Journal*, 2016, 46(2): 148–157.
- [14] Spatola M, Sabater L, Planagumà J, et al. Encephalitis with mGluR5 antibodies: symptoms and antibody effects[J]. *Neurology*, 2018, 90(22): e1964–1972.
- [15] Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ, et al. Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis[J]. *Journal of Neuroscience*, 2010, 30(17): 5866–5875.
- [16] Fukata M, Yokoi N, Fukata Y. Neurobiology of autoimmune encephalitis[J]. *Current Opinion in Neurobiology*, 2017, 48: 1.
- [17] Piepgras J, Hölte M, Michel K, et al. Anti-DPPX encephalitis; pathogenic effects of antibodies on gut and brain neurons[J]. *Neurology*, 2015, 85(10): 890–897.
- [18] Heine J, Prüss H, Bartsch T, et al. Imaging of autoimmune encephalitis—relevance for clinical practice and hippocampal function[J]. *Neuroscience*, 2015, 309: 68–83.
- [19] 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, 79(11): 1094–1100.
- [20] Van AS, Thijs RD, Coenders EC, et al. Anti-LGI1 encephalitis: clinical syndrome and long-term follow-up[J]. *Neurology*, 2016, 87(14): 1449.
- [21] Eric Lancaster. The diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis[J]. *Journal of Clinical Neurology* (Seoul, Korea), 2016, 12(1): 1–13.
- [22] Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis[J]. *Lancet Neurology*, 2016, 15(4): 391–404.
- [23] Lee SK, Lee ST. The Laboratory Diagnosis of Autoimmune Encephalitis[J]. *Journal of Epilepsy Research*, 2016, 6(2): 45–50.
- [24] Kim AE, Kang P, Bucelli RC, et al. Autoimmune encephalitis with multiple autoantibodies; a diagnostic and therapeutic challenge[J]. *Neurologist*, 2018, 23(2): 55–59.
- [25] Hébert J, Day GS, Steriade C, et al. Long-term cognitive outcomes in patients with autoimmune encephalitis[J]. *Canadian Journal of Neurological Sciences Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, 2018, 45(5): 540–544.
- [26] Aydin Ç, Çelik SY, İçöz S, et al. Prognostic factors in anti-neuronal antibody positive patients[J]. *Archives of Neuropsychiatry*, 2018, 55(2): 189–194.
- [27] Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) receptor encephalitis: a cohort study[J]. *Lancet Neurology*, 2013, 12(2): 157.
- [28] Zhang L, Wu MQ, Hao ZL, et al. Clinical characteristics, treatments, and outcomes of patients with anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: a systematic review of reported cases[J]. *Epilepsy & Behavior*, 2017, 68: 57.
- [29] Miya K, Takahashi Y, Mori H. Anti-NMDAR autoimmune encephalitis[J]. *Brain & Development*, 2014, 36(8): 645–652.

(责任编辑:冉明会)