

自身免疫性脑炎诊疗的规范化与个体化

关鸿志¹ 崔丽英^{1,2}

¹中国医学科学院北京协和医院神经科 100730; ²中国医学科学院神经科学中心, 北京 100730

通信作者: 崔丽英, Email: pumhcui@sina.com

【摘要】 规范化与个体化是自身免疫性脑炎诊疗的两个重要方面。《中国自身免疫性脑炎诊治专家共识》是规范化诊疗的重要参考, 个体化方案的制定主要根据自身免疫性脑炎的具体类型和个体免疫指标的动态变化等, 越来越多的临床研究结果正在为更新治疗方案积累证据。

【关键词】 自身免疫; 脑炎; 诊断; 治疗结果

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2020.01.002

Standardization and individualization of diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis

Guan Hongzhi¹, Cui Liying^{1,2}

¹Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; ²Center for Neuroscience, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: Cui Liying, Email: pumhcui@sina.com

【Abstract】 Standardization and individualization are two important aspects in the diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis. The Chinese expert consensus on the diagnosis and management of autoimmune encephalitis (2017) is the major reference for neurological practice in China, while individualization of treatment is mainly based on the specific types of autoimmune encephalitis and the dynamic observation of clinical response and immune parameters. The results of recent clinical research provide evidence for new treatment strategy.

【Key words】 Autoimmunity; Encephalitis; Diagnosis; Treatment outcome

Conflicts of interest: None declared

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2020.01.002

2007 年抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (NMDAR) 脑炎的发现翻开了自身免疫性脑炎临床与科研全新的一页, 在其后 10 余年中, 自身免疫性脑炎的诊疗取得了长足进步。2017 年, 由中华医学会神经病学分会发布的《中国自身免疫性脑炎诊治专家共识》(以下简称《共识》)^[1], 为我国自身免疫性脑炎规范化诊疗提供了重要参考。2018 年, 国家卫生健康委员会等 5 个部门联合制定了《第一批罕见病目录》, 自身免疫性脑炎被列入其中; 2019 年, 国家卫生健康委员会委托罕见病诊疗与保障专家委员会办公室牵头编写的《中国罕见病诊疗指南(2019 版)》发布, 为包括自身免疫性脑炎在内的罕见病提供了诊断标准与治疗规范。随着诊治病例增多, 神经科医生积累了更多临床经验; 同时自身免疫性脑炎的研究论文也日益增多。新的研究成果与临床经验为探索新方案与治疗个体化提供了参考。在诊治自身免疫性脑炎的过程中, 规范化与个体化二者是相辅相成、需要并重的两个方面。

一、自身免疫性脑炎诊断的规范化

(一) 依据《共识》规范诊断

《共识》提供了自身免疫性脑炎诊断标准, 可以作为适用于各种抗体相关自身免疫性脑炎的“一般性诊断标准”。《共识》同时提供了“可能的自身免疫性脑炎”的诊断标准, 推荐了根据 *Lancet Neurology* (2016 年) 诊断标准调整的抗 NMDAR 脑炎确诊标准^[2]。《共识》建议的这些诊断标准适用于绝大多数自身免疫性脑炎患者临床情况, 建议我国神经科医生在医疗实践中依据这些标准进行诊断。

Lancet Neurology (2016 年) 自身免疫性脑炎诊断建议提出了“自身免疫性边缘性脑炎的确诊标准”, 但并未提出“自身免疫性脑炎的确诊标准”; 该建议还提出了“抗体阴性的自身免疫性边缘性脑炎”的概念及诊断标准^[2]。但为避免过度诊断, 《共识》没有采用该标准。所谓“抗体阴性的自身免疫性边缘性脑炎”, 相当于《共识》中的“可能的自身免疫性脑炎”。因此我国医师可以参考《共识》, 采用“可能的自身免疫性脑炎”或“自身免疫性脑炎可能性大”的疾病诊断用语, 并可根据《共识》提供的治疗建议, 对可能的自身免疫性脑炎患者, 酌情试用一线免疫治疗药物。

(二) 临床诊断用语的规范化

在自身免疫性脑炎诊断中,如果某种抗体致病性已明确——既是致病因子又是诊断标志物,则可直接将该脑炎命名为“抗某(抗原)脑炎”。如抗 NMDAR 脑炎、抗富亮氨酸胶质瘤失活蛋白 1(LG11) 脑炎等。如抗体致病性尚未确定,但具有诊断意义或明确的临床相关性,则可命名为“抗某(抗原)抗体相关脑炎”,如抗 Hu 抗体相关脑炎。如果在现阶段,某种抗体致病性和临床相关性均不能确诊,则应退而称其为“抗某(抗原)抗体阳性的脑炎”。

随着抗体检测技术的提升与临床研究的深入,目前对所谓“抗体阴性的自身免疫性脑炎”又有了进一步细分的趋势,例如将“抗体未明的自身免疫性脑炎”与“抗体阴性的自身免疫性脑炎”进行区分。采用基于组织的间接免疫荧光方法,如果患者血清或者脑脊液呈现抗神经元细胞表面蛋白抗体的荧光形式——在大鼠海马组织切片神经毡上呈现细密荧光,但不能确定其靶抗原者,可称为“抗体未明的自身免疫性脑炎”^[3],也有学者称其为神经毡抗体(neuropil antibodies)^[4];而基于组织和基于细胞的间接免疫荧光检测均阴性者,被称为“抗体阴性的自身免疫性脑炎”。这一动向值得关注,如果基于动物神经组织切片的组织法能够标准化并广泛应用,则将有更多“抗体未明的自身免疫性脑炎”病例从“抗体阴性的自身免疫性脑炎”病例中被区分出来。但在现阶段,这两个名称尚不适合作为临上的诊断用语,而是主要用于科研中。

二、自身免疫性脑炎治疗的规范化

免疫治疗应参考《共识》推荐的方案^[1],药物剂量与疗程需要规范、合理,以实现国内神经科在自身免疫性脑炎治疗上达到一定的均质性。一线免疫治疗包括糖皮质激素、静脉注射免疫球蛋白(IVIG)与血浆置换。除非患者存在禁忌证或者临床慎用的情况,否则建议糖皮质激素与 IVIG 联合使用;对于重症患者,建议对糖皮质激素采用大剂量冲击方案。IVIG 可以采用单轮或者重复使用,每轮应足量,按 2 g/kg,分 3~5 d 静脉滴注。在口服激素序贯治疗阶段,建议采用标准的剂量(例如泼尼松 1 mg·kg⁻¹·d⁻¹)与疗程,如果患者体重为 60 kg,则予以泼尼松 60 mg/d(12 片/d),每 2 周减 1 片,恰好可在半年左右减停,这样可以覆盖大多数抗 NMDAR 脑炎患者的自然病程。在激素减量过程中需要定期随诊,关注病情波动和复发风险。

少数抗 NMDAR 脑炎病例继发于单纯疱疹病

毒性脑炎,表现为前、后两个临床阶段的“双峰脑炎”。在抗 NMDAR 脑炎阶段,除非脑脊液单纯疱疹病毒核酸检测依然阳性(极罕见),否则在继发自身免疫性脑炎阶段,不建议抗病毒治疗;另外如果采用阿昔洛韦联合 IVIG 的经验性治疗——通常用于病因未明的脑炎,需要关注患者的肾功能情况。

在对症治疗方面,自身免疫性脑炎患者通常对抗癫痫治疗及抗精神病药物不敏感,癫痫与精神症状控制主要取决于免疫治疗效果,因此《共识》和相关国际共识,都未能明确推荐药物对症治疗方案。如果需要联合使用多种药物控制癫痫、精神症状和自主运动等,使用药物种类不宜过多,以减少多种药物联合使用的不良反应风险;同时对于相对安全的药物,如氯硝西泮等,应足量使用。

三、自身免疫性脑炎诊疗的个体化

(一) 根据自身免疫性脑炎的类型确定个体化方案

不同抗体介导的自身免疫性脑炎都有其特定的临床表型和病程规律,因此个体化方案的制定应当根据自身免疫性脑炎的具体类型。例如抗 NMDAR 脑炎重症比例较高,重症患者平均重症监护病房治疗周期可达 6 周左右^[5]。根据中国学者已经发表的一些单中心队列研究,例如 Zhang 等^[6]的 111 例队列和 Xu 等^[7]的 220 例队列,国内抗 NMDAR 抗体脑炎的免疫治疗多偏重一线免疫治疗方案^[8],而重症患者采用以多轮 IVIG 为基础的强化的一线免疫治疗方案,效果良好^[5,7]。部分难治型抗 NMDAR 抗体脑炎患者的脑脊液抗体滴度持续高滴度,一线联合二线免疫治疗效果仍欠佳,可采用鞘内注射甲氨蝶呤联合地塞米松,以抑制其鞘内抗体合成,降低脑脊液抗体滴度^[9]。

对于具有慢性化趋势或者长期预后不佳的类型,有必要更积极采用长程免疫方案。例如抗 IgLON 家族蛋白 5(IgLON5)脑病和某些抗 LG11 脑炎病例具有慢性化的病程特点。抗 IgLON5 脑病是目前已知的唯一一种由抗神经元抗体介导的 tau 蛋白病,其病理特征提示该病兼具慢性神经免疫病和神经变性病特点。另外,新近的长期预后研究结果说明:抗谷氨酸脱羧酶(GAD)抗体相关癫痫与抗 GAD 抗体相关边缘性脑炎的长期预后不佳,常遗留有癫痫发作、智能减退,这两个表型临床转归近似,且抗 GAD 抗体相关癫痫多数符合边缘性脑炎的诊断标准,因此两个表型有必要合并。对于以上几种自身免疫性脑炎,应采取积极的长程免疫治

疗,以期覆盖其慢性病程,改善长期预后^[10]。

(二)利妥昔单抗(RTX)方案的探索

在自身免疫性脑炎二线治疗方面,中国学者对低剂量或者减量 RTX 治疗方案进行了探索。Wang 等^[11]采用的低剂量方案为:100 mg,每周 1 次,连续使用 4 周左右;Deng 等^[12]采用减量 2 日疗法:首日 100 mg,次日 500 mg。以上方案均初步观察到良好效果。这些方案考虑到了安全性、患者经济负担和医疗资源等因素,是对二线免疫治疗方案重要探索,在进一步研究和验证后,有望成为重要替代方案,为更新自身免疫性脑炎治疗共识提供依据。

(三)长程免疫治疗方案的个体化

对难治型与复发型病例,建议加用口服免疫抑制剂作为添加治疗(add-on treatment)或预防复发^[5,7]。目前吗替麦考酚酯较常用,在用药期动态监测体液免疫状态有助于个体化调整剂量。为尽快达到免疫抑制效果,对吗替麦考酚酯可采用诱导期与维持期两段剂量方案^[13]:(1)诱导期:2~4 个月左右;起始剂量为 1 g/d,在 2 周内加至 1.5~2.0 g/d,个别可用至 2.5~3.0 g/d,分 2~3 次口服,定期复查血常规、肝肾功能、B 细胞绝对值、血清 IgG 水平等,若临床好转,B 细胞或 IgG 减低,可减量进入维持期。(2)维持期:剂量 0.75~1.50 g/d;分次口服。长程免疫治疗最短周期是每次发作(复发)后 1 年;在维持期结束拟停药前,需进行临床与免疫指标评估,如周围血 B 细胞在减药后升高,需注意复发风险^[13]。

个体化方案的制定需要兼顾患者的学业、工作和生活需求。例如,抗 NMDAR 脑炎多发生于青少年,在制定免疫治疗方案、复诊和调药节点时,要考虑到患者的休学、复学周期,以尽量减少对患者学业的影响。多数抗 NMDAR 脑炎患者神经功能恢复良好,即使遗留轻微的性格改变,通常也不会影响其继续学业或者恢复工作,主管医生需要与精神心理科、康复科和患者家属积极合作,为患者早日回归校园与工作岗位创造条件。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 关鸿志:论文撰写、修改;崔丽英:选题、论文修改

参 考 文 献

[1] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2017.02.004.
Chinese Society of Neurology. Chinese expert consensus on the diagnosis and management of autoimmune encephalitis[J]. Chin J Neurol, 2017, 50(2): 91-98. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2017.02.004.

[2] 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.

[3] Armangue T, Spatola M, Vlaga 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.

[4] Edwin Thanarajah S, Prüss H, Warnke C, et al. Atypical autoimmune encephalitis with neuropil antibodies against a yet unknown epitope[J]. Front Neurol, 2019, 10: 175. DOI: 10.3389/fneur.2019.00175.

[5] 袁晶, 彭斌, 关鸿志, 等. 重症抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎 35 例免疫治疗分析[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(13): 1035-1039. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.13.011.
Yuan J, Peng B, Guan HZ, et al. Immunotherapy strategy for 35 cases of severe anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis[J]. Natl Med J China, 2016, 96(13): 1035-1039. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.13.011.

[6] Zhang Y, Liu G, Jiang M, 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.

[7] Xu X, Lu Q, Huang Y, et al. Anti-NMDAR encephalitis: a single-center, longitudinal study in China[J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2019 Oct 16, 7(1). pii: e633. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000633.

[8] 刘磊, 宋兆慧, 郭晶, 等. 国人 45 例抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎病例分析[J]. 中华神经科杂志, 2014, 47(7): 474-481. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2014.07.009.
Liu L, Song ZH, Guo J, et al. Clinical analysis of 45 Chinese patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis[J]. Chin J Neurol, 2014, 47(7): 474-481. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2014.07.009.

[9] Yang XZ, Zhu HD, Ren HT, et al. Utility and safety of intrathecal methotrexate treatment in severe anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a pilot study[J]. Chin Med J, 2018, 131(2): 156-160. DOI: 10.4103/0366-6999.222327.

[10] Haitao R, Yingmai Y, Yan H, et al. Chorea and parkinsonism associated with autoantibodies to IgLON5 and responsive to immunotherapy[J]. J Neuroimmunol, 2016, 300: 9-10. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2016.09.012.

[11] Wang BJ, Wang CJ, Zeng ZL, et al. Lower dosages of rituximab used successfully in the treatment of anti-NMDA receptor encephalitis without tumour[J]. J Neurosci, 2017, 377: 127-132. DOI: 10.1016/j.jns.2017.04.007.

[12] Deng B, Yu H, Liu X, et al. Reduced dosage rituximab in the treatment of anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: an observation study in Chinese patients[J]. J Neuroimmunol, 2019, 330: 81-86. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2019.02.008.

[13] 关鸿志, 徐晓璐, 朱以诚, 等. 吗替麦考酚酯治疗抗富亮氨酸胶质瘤失活蛋白 1 脑炎的临床与免疫参数观察[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(4): 281-287. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.04.008.
Guan HZ, Xu XL, Zhu YC, et al. Clinical and immunological analysis of mycophenolate mofetil treatment in anti-leucine-rich glioma-inactivated 1 encephalitis[J]. Chin J Neurol, 2018, 51(4): 281-287. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.04.008.

(收稿日期:2019-10-29)

(本文编辑:汪谋岳)