

# 成人病毒性脑炎后自身免疫性脑炎的临床特点

付子焱<sup>1</sup> 任海涛<sup>1</sup> 薛岚平<sup>2</sup> 田亚楠<sup>3</sup> 范思远<sup>1</sup> 赵燕环<sup>1</sup> 林楠<sup>1</sup> 尹翱翔<sup>1</sup>  
姜南<sup>1</sup> 彭斌<sup>1</sup> 崔丽英<sup>1</sup> 关鸿志<sup>1</sup>

<sup>1</sup>中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院神经科,北京 100730;<sup>2</sup>山西白求恩医院神经内科,太原 030032;<sup>3</sup>衡水市人民医院神经内科,衡水 053000

通信作者:关鸿志,Email:guanhz@263.net

**【摘要】目的** 探讨成人病毒性脑炎后自身免疫性脑炎(PVEAE)的临床特点。**方法** 回顾性收集2014年11月至2019年10月在北京协和医院神经科收治的10例PVEAE患者资料,分析症状学、脑脊液学、免疫学、神经影像学等特点及治疗方案。**结果** 男5例,女5例,年龄44(18,66)岁。9例两次脑炎发作间隔37(24,60)d,1例无明显间隔。病毒性脑炎峰期改良Rankin评分(mRS)4.5(4.0,5.0)分,恢复期mRS 2.0(1.0,3.0)分。自身免疫性脑炎(AE)峰期mRS 4.0(3.0,5.0)分。AE期症状包括:精神行为异常10例(10/10),记忆力下降10例(10/10),运动障碍5例(5/10),自主神经功能障碍5例(5/10),言语障碍4例(4/10),癫痫发作2例(2/10),意识水平下降2例(2/10),症状数4(2,6)个/例。AE期,脑脊液抗N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)抗体阳性率为8/10,血清抗体阳性率为2/10。神经影像学显示AE期8例病灶范围增大,1例病灶缩小,1例无明显变化。AE期10例均给予一线治疗,2例加用长程免疫治疗,9例患者病情明显缓解,mRS为2.0(1.0,4.0)分,随诊mRS为1.0(0,2.0)分。**结论** PVEAE可呈典型双峰脑炎表型、假单峰表型或单峰表型,在AE阶段脑脊液抗体由阴转阳。需重视该病的识别与诊断,确诊后积极免疫治疗。

**【关键词】** 脑炎; 抗N-甲基-D-天冬氨酸受体抗体; 病毒; 单纯疱疹病毒

**基金项目:**国家重点研发计划(2016YFC0901500);首都临床特色应用研究与推广项目(Z161100000516094)

DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20200115-00095

## Clinical features of adult patients with post-viral-encephalitis autoimmune encephalitis

Fu Ziyao<sup>1</sup>, Ren Haitao<sup>1</sup>, Xue Lanping<sup>2</sup>, Tian Yanan<sup>3</sup>, Fan Siyuan<sup>1</sup>, Zhao Yanhuan<sup>1</sup>, Lin Nan<sup>1</sup>, Yin Hexiang<sup>1</sup>, Jiang Nan<sup>1</sup>, Peng Bin<sup>1</sup>, Cui Liying<sup>1</sup>, Guan Hongzhi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; <sup>2</sup>Department of Neurology, Shanxi Bethune Hospital, Taiyuan 030032, China; <sup>3</sup>Department of Neurology, Hengshui People's Hospital, Hengshui 053000, China

Corresponding author: Guan Hongzhi, Email: guanhz@263.net

**【Abstract】 Objective** To explore the clinical features of post-viral-encephalitis autoimmune encephalitis (PVEAE). **Methods** Ten cases of PVEAE, who were hospitalized in the Neurology Department of Peking Union Medical College Hospital (PUMCH) between November 2014 and October 2019, were retrospectively reviewed. Clinical manifestation, immunology, neuroradiology, treatment and outcomes were analyzed. **Results** There were 5 males and 5 females, with a median age of 44 (18, 66) years. Of 9 cases, the median interval between the two onsets of encephalitis was 37 (24, 60) days, and there was no obvious interval in case 7. In viral encephalitis phase, the peak modified Rankin scale (mRS) was 4.5 (4.0, 5.0) and the remission mRS was 2.0 (1.0, 3.0). In autoimmune encephalitis (AE) phase, the peak mRS was 4.0 (3.0, 5.0). Symptoms of AE included mental and behavioral abnormalities (10/10), amnesia (10/10), motor disorders (5/10), autonomic dysfunction (5/10), speech disorders (4/10), seizures (2/10) and consciousness disturbance (2/10). On average, each case presented with 4 (2, 6) symptoms. In AE phase, the positive rate of anti-N-methyl-D-aspartate (anti-NMDA) receptor antibody in cerebrospinal fluid (CSF) was 80% (8/10), while in serum it was only 20% (2/10). Neuroimaging showed that in AE phase, the lesions expanded in 8 cases, remained unchanged in 1 case and shrank in 1 case. In AE phase, 10 cases received first line treatments, and 2 cases accepted long-course immunotherapy. After treatment, symptoms of 9 cases were

obviously relieved. The mRS for short-term and long-term outcomes was 2.0 (1.0, 4.0) and 1.0 (0, 2.0), respectively. **Conclusions** PVEAE might present with either typical biphasic course or monophasic / pseudo-monophasic course. In AE phase, anti-NMDA receptor antibody turned positive in most cases. Much importance should be attached to the recognition and diagnosis of PVEAE and treat it actively thereafter.

**【Key words】** Encephalitis; Anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibody; Virus; Herpes simplex virus

**Fund program:** National Key Research and Development Program of China (2016YFC0901500); Beijing Municipal Science and Technology Foundation (Z161100000516094)

DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20200115-00095

病毒感染作为自身免疫性脑炎(AE)的主要诱因备受关注。病毒性脑炎是AE的诱因之一。2018年 Armangue 等<sup>[1]</sup>研究发现单纯疱疹病毒脑炎(HSE)后继发抗N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)脑炎等类型AE的发病率为27%。目前国内缺少成人病毒性脑炎后AE(PVEAE)的病例组报道,本研究回顾性分析10例成人PVEAE的临床特点,以提供PVEAE的诊治经验与建议。

## 对象与方法

### 一、对象

2014年11月至2019年10月北京协和医院收治的脑炎病例。入组标准:AE符合《中国自身免疫性脑炎诊治专家共识》<sup>[2]</sup>的AE确诊标准和(或)Gruas 等<sup>[3]</sup>的自身免疫性边缘性脑炎标准。病毒性脑炎的诊断标准:流行性乙型脑炎确诊主要依据为血清或者脑脊液(CSF)抗流行性乙型脑炎病毒IgM阳性。HSE确诊主要依据为CSF单纯疱疹病毒1型(HSV-1)DNA,或者CSF HSV-1-IgM阳性,或者HSV-1-IgG阳性并在恢复期滴度升高。所有的患者或其监护人签署知情同意书(北京协和医院伦理委员会的伦理审核编号:JS-891)。

### 二、方法

本研究为横断面研究,采用北京协和医院《脑炎与副肿瘤综合征登记项目》流程对患者进行评估、登记<sup>[4]</sup>。(1)症状学:主要症状包括:精神行为异常、记忆力下降、语言障碍/缄默、癫痫发作、运动障碍、意识水平下降、自主神经功能障碍、中枢性低通气,改良 Rankin 评分(mRS);(2)病程特点:记录病情演变的重要时间节点、达峰时间;(3)常规性实验室化验检查;(4)脑脊液学与AE抗体谱检测等;(5)神经影像学;(6)肿瘤学;(7)治疗:包括一线免疫治疗、二线免疫治疗和长期免疫治疗<sup>[2]</sup>。统计学处理采用 Microsoft Excel 2016 进行统计分析。偏态分布的计量资料采用  $[M(Q_1, Q_3)]$  进行统计描

述;计数资料用绝对值比表示。

## 结 果

### 一、PVEAE 患者的症状学

1. 一般资料:共10例,年龄44(18,66)岁,其中HSE患者9例,年龄为23~66岁,流行性乙型脑炎患者1例,18岁。男女比为1:1。既往史:除病例2既往有子宫肌瘤病史,其余病例均无肿瘤病史。全部病例均未合并畸胎瘤等AE相关肿瘤。

2. 症状:均急性起病。病毒性脑炎期与AE期的间隔时间:9例为37(24,60)d,1例(病例7)的两次脑炎发作之间无明显间隔。病毒性脑炎期的症状:发热9例,精神行为异常8例(8/10),记忆力下降4例(4/10),运动障碍1例(1/10),自主神经功能障碍1例(1/10,一过性低血压),言语障碍3例(3/10),癫痫发作4例(4/10),意识水平下降4例(4/10),中枢性低通气0例,病毒性脑炎期症状数(除发热外)为2.5(1.0, 4.0)个/例。AE期的症状:精神行为异常10例(10/10),记忆力下降10例(10/10),运动障碍5例(5/10),自主神经功能障碍5例(5/10),言语障碍4例(4/10),癫痫发作2例(2/10),意识水平下降2例(2/10),中枢性低通气0例,AE期症状数4(2,6)个/例。

### 二、实验室检查结果

1. CSF 动态变化:病毒性脑炎峰期,CSF 白细胞数为  $[41(10, 335)] \times 10^6/L$ , 蛋白  $0.50(0.21, 1.78)g/L$ 。AE 峰期,CSF 白细胞数为  $[9.5(0, 36.0)] \times 10^6/L$ , 蛋白  $0.62(0.39, 0.97)g/L$ , 葡萄糖  $3.95(2.73, 6.50)mmol/L$ , 氯化物  $123.5(121, 125)mmol/L$ , CSF 特异性寡克隆区带(SOB)阳性者9例,余1例无数据。CSF 抗NMDAR 抗体阳性8例,余2例阴性;血清抗NMDAR 抗体阳性3例,余7例阴性。其他类型抗神经元抗体检测均阴性。AE 相关抗体谱中的其他抗体均阴性。

2. 周围血 T、B 淋巴细胞亚群动态变化:病例5在AE期及恢复期持续监测周围血 T、B 淋巴细胞

亚群计数。AE 初期: B 细胞  $315 \times 10^6/L$ ,  $CD3^+T$  细胞  $1\ 845 \times 10^6/L$ ,  $CD4^+T$  细胞  $714 \times 10^6/L$ ,  $CD8^+T$  细胞  $926 \times 10^6/L$ ; AE 峰期: B 细胞  $1\ 102 \times 10^6/L$ ,  $CD3^+T$  细胞  $3\ 795 \times 10^6/L$ ,  $CD4^+T$  细胞  $1\ 585 \times 10^6/L$ ,  $CD8^+T$  细胞  $1\ 876 \times 10^6/L$ ; AE 恢复期: B 细胞  $282 \times 10^6/L$ ,  $CD3^+T$  细胞  $1\ 855 \times 10^6/L$ ,  $CD4^+T$  细胞  $795 \times 10^6/L$ ,  $CD8^+T$  细胞  $809 \times 10^6/L$ 。可观察到免疫细胞在 AE 期上升达到峰值, 而后回落的趋势。

3. 神经影像学: 病毒性脑炎期头 MRI 异常信号范围累及颞叶、额叶、岛叶、扣带回, AE 期病变范围较前扩大者 8 例, 较前无明显变化者 1 例, 较前缩小者 1 例(图 1)。

### 三、诊断、治疗和预后

诊断: 8 例诊断为 HSE 后抗 NMDAR 脑炎, 1 例诊断为 HSE 后可能的 AE, 1 例诊断为流行性乙型脑炎后可能的 AE。全部患者接受了一线免疫治疗, 其中 10 例糖皮质激素, 其中 2 例接受静脉甲泼尼龙冲击治疗, 9 例采用静脉注射免疫球蛋白(IVIg), 2 例接受吗替麦考酚酯的长程免疫治疗。转归: 治疗后 9 例症状短期内缓解, 所有患者长期症状均缓解。病程中 mRS 动态变化: 病毒性脑炎峰期 4.5(4.0, 5.0)分, 病毒性脑炎恢复期 2.0(1.0, 3.0)分; AE 峰期 4.0(3.0, 5.0)分, AE 短期恢复 2.0(1.0, 4.0)分, AE 长期恢复 1.0(0, 1.0)分。所有患者在随访期间无复发。

## 讨 论

抗 NMDAR 脑炎是一种以神经精神症状伴 CSF 抗 NMDA 受体 GluN1 亚单位抗体阳性为特征的免疫性疾病<sup>[5]</sup>。畸胎瘤是常见诱因, 但中国人群该比例偏低<sup>[6-7]</sup>。女性患者合并卵巢畸胎瘤的比例为 29.4%<sup>[6]</sup>, 而男性患者合并肿瘤者极罕见<sup>[8]</sup>。感染为抗 NMDAR 脑炎的诱因之一, 26%~70% 的抗

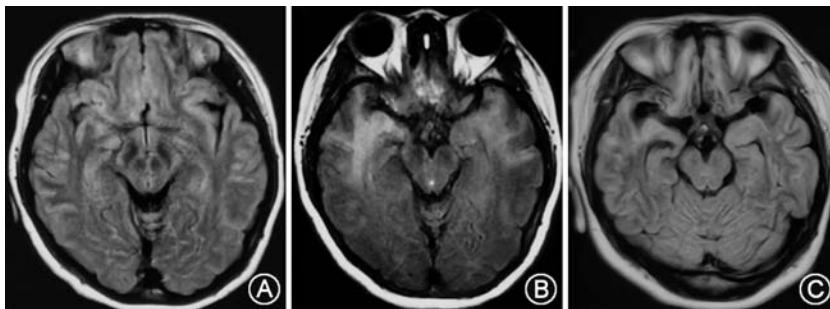


图1 病例5(女, 25岁)的头 MRI 轴位 FLAIR 像 A: 病程第 3 天 HSE 期; B: 病程第 54 天 AE 期; C: 病程第 210 天恢复期

NMDAR 脑炎患者存在病毒感染样前驱症状或者前驱感染事件<sup>[9]</sup>, 其中 HSE 与 AE 的关系一直受到关注。所谓 HSE 之后“二次脑炎”的报道可追溯到 Wang 等<sup>[10]</sup>在 1994 年的儿童脑炎病例组报告。2012 年 Prüss 等<sup>[11]</sup>证实在 30% 的 HSE 患者病程中可出现抗 NMDAR 抗体由阴转阳的动态变化。2014 年伍斌等<sup>[12]</sup>报道儿童 HSE 后继发抗 NMDAR 脑炎的国内病例。Armangue 等<sup>[1]</sup>的前瞻研究显示: 27% 的 HSE 患者可在起病后 2~16 周(中位 32 d)内继发 AE, 以抗 NMDAR 脑炎为主, 其余包括抗 GABA<sub>A</sub> 受体抗体及未知抗原等抗体<sup>[1, 8]</sup>。在一些 HSE 患者中, 随访期内血清或 CSF 中可检出 AE 抗体, 但临床上无“二次脑炎”的症状, 仅表现为单峰脑炎病程<sup>[1]</sup>。我们推测 AE 期的轻症表现可能顿挫或者自限, 或者被病毒性脑炎的后遗症掩盖。

本组病例多呈现典型的“双峰脑炎”病程, 第一峰是以发热、精神行为异常、癫痫发作为主要症状的病毒性脑炎期, 经抗病毒治疗后症状缓解; 第二峰为 AE 期, 以精神行为异常为最突出的表现, 还包括记忆力下降, 自主神经功能障碍, 运动障碍等。我们的研究提示, 在 AE 期, 患者的脑炎主要症状数多于病毒性脑炎期, 这可能与抗 NMDAR 脑炎弥漫性脑炎的特点有关, 因此, 如果病毒性脑炎患者在高峰期后陆续出现更多样的脑炎症状, 要考虑到继发 AE 的可能性。AE 的症状与年龄相关, 舞蹈手足徐动症为幼儿的特征性临床表现, 而儿童和成人则是以精神行为异常为主<sup>[1, 7, 9, 12-13]</sup>。因此, 幼儿二次 AE 的临床表现更易被识别和诊断。而儿童和成人的第二峰与第一峰在表现上相似, 易误诊为 HSE 复发<sup>[7-8]</sup>。

抗 NMDAR 脑炎期与 HSE 期在时间上可部分重叠, 呈现“假单峰”病程, 如病例 7 在整个病程中精神神经症状持续存在, 无缓解后复发的典型过程, 但其 CSF 的白细胞数量逐渐下降, CSF 的 SOB 由阴转阳, 抗 NMDAR 抗体转为阳性, 头 MRI 所示的额颞岛叶的异常信号区域逐渐泛化, 提示病程由 HSE 向抗 NMDAR 脑炎的进展。“假单峰表型”同样存在于其他报道中<sup>[1]</sup>。可见 HSE 后 AE 的早期鉴别具有一定挑战性, 因此建议对恢复期 HSE 患者密切随访<sup>[8]</sup>。

本病例组 AE 阶段的 CSF 白细胞数较病毒性脑炎期白细胞数下

降,而 AE 期 CSF 抗 NMDAR 抗体转阳,但血清抗 NMDAR 抗体阳性率仅有 2/10。另外,本研究中 CSF 的 SOB 阳性比例 10/10,而在其他抗 NMDAR 脑炎队列中,血清抗体阳性率为 71.4%,CSF 的 SOB 阳性率仅为 16%<sup>[6]</sup>。PVEAE 的这种鞘内体液免疫反应与外周分离的现象提示,PVEAE 的抗神经抗体合成可能在鞘内启动。另外,病例 5 的周围血 T、B 淋巴细胞绝对值在 AE 初期快速上升达峰的现象,提示免疫激活的过程。复发期 CSF 的 SOB 阳性,以及周围血 B 淋巴细胞异常升高,或可作为拟诊 PVEAE 的参考依据,可能对某些抗体阴性病例的诊断具有一定意义。

除 HSV-1 以外,流行性乙型脑炎病毒也曾被报道过可诱发 AE<sup>[15-16]</sup>。2001 年 Pradhan 等<sup>[17]</sup>报道 62 例乙脑患者中 6 例出现了双峰脑炎的病程。Ma 等<sup>[18]</sup>报道 63 例乙脑患者中 5 例脑炎复发,其中 3 例 CSF 抗 NMDAR 抗体阳性,乙脑后 AE 常见表现包括手足舞蹈、口角抽动、烦躁、姿势异常、缄默。本研究的病例 10 为乙脑患者,在病程第 32 天出现“二次脑炎”的症状,头 MRI 提示病灶增大,CSF 的 SOB 阳性,免疫治疗后症状缓解,MRI 显示病变缩小,虽然该例 AE 抗体谱检查阴性,但达到《中国自身免疫性脑炎诊治共识》的“可能的 AE”诊断标准。PVEAE 在 AE 阶段的诊断应依据相关共识的诊断标准<sup>[2-3]</sup>,抗神经抗体阴性者也可参考这些标准。

总之,PVEAE 多数呈双峰脑炎的临床表型,少数因 AE 阶段轻症自限或者因缺少缓解间期(谷期)而呈单峰或假单峰表型。在 AE 阶段 CSF 抗神经抗体由阴转阳,并可见 SOB 阳性、周围血 B 淋巴细胞达峰等提示。PVEAE 的免疫治疗以一线方案为主,总体预后良好。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Dalmau J, Armangue T, Planagumà J, et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(11): 1045-1057. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30244-3.
- Xu X, Lu Q, Huang Y, et al. Anti-NMDAR encephalitis: a single-center, longitudinal study in China[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020, 7(1) DOI: 10.1212/NXI.0000000000000633.
- Wang W, Li JM, Hu FY, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: clinical characteristics, predictors of outcome and the knowledge gap in southwest China[J]. *Eur J Neurol*, 2016, 23(3): 621-629. DOI: 10.1111/ene.12911.
- Armangue T, Moris G, Cantarin-Extremera V, et al. Autoimmune post-herpes simplex encephalitis of adults and teenagers[J]. *Neurology*, 2015, 85(20): 1736-1743. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002125.
- Gurrera RJ. Frequency and temporal sequence of clinical features in adults with anti-NMDA receptor encephalitis presenting with psychiatric symptoms[J]. *Psychol Med*, 2019, 49(16): 2709-2716. DOI: 10.1017/S0033291718003665.
- Wang HS, Kuo MF, Huang SC, et al. Choreoathetosis as an initial sign of relapsing of herpes simplex encephalitis[J]. *Pediatr Neurol*, 1994, 11(4): 341-345. DOI: 10.1016/0887-8994(94)90014-0.
- Prüss H, Finke C, Hölte M, et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in herpes simplex encephalitis[J]. *Ann Neurol*, 2012, 72(6): 902-911. DOI: 10.1002/ana.23689.
- 伍斌, 张炜华, 吕俊兰, 等. 继发于单纯疱疹病毒性脑炎的抗-N-甲基-D-天门冬氨酸受体脑炎 4 例病例报告[J]. *中国循证儿科杂志*, 2014, (3): 223-226. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2014.03.016.
- Prüss H. Postviral autoimmune encephalitis: manifestations in children and adults[J]. *Curr Opin Neurol*, 2017, 30(3): 327-333. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000445.
- Desena A, Graves D, Warnack W, et al. Herpes simplex encephalitis as a potential cause of anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibody encephalitis: report of 2 cases[J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71(3): 344-346. DOI: 10.1001/jama.2013.4580.
- Yang M, Xiao N, Chen S, et al. Clinical analysis of psychiatric symptoms of Japanese encephalitis during the convalescent Period: a single center study in Chongqing, China[J]. *Brain Dev*, 2019, 41(7): 614-617. DOI: 10.1016/j.braindev.2019.02.016.
- Tian M, Li J, Lei W, et al. Japanese encephalitis virus-induced anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a case report and review of literature[J]. *Neuropediatrics*, 2019, 50(2): 111-115. DOI: 10.1055/s-0038-1675607.
- Pradhan S, Gupta RK, Singh MB, et al. Biphasic illness pattern due to early relapse in Japanese-B virus encephalitis [J]. *J Neurol Sci*, 2001, 183(1): 13-18. DOI: 10.1016/S0022-510x(00)00453-6.
- Ma J, Han W, Jiang L. Japanese encephalitis-induced anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a hospital-based prospective study[J]. *Brain Dev*, 2020, 42(2): 179-184. DOI: 10.1016/j.braindev.2019.09.003.

(收稿日期: 2020-01-15)

(本文编辑: 朱瑶)