

抗 NMDAR 脑炎专题

儿童抗 N- 甲基 -D- 天门冬氨酸受体脑炎的 诊断与鉴别诊断

王华

(中国医科大学附属盛京医院小儿神经内科, 辽宁 沈阳 110004)

[摘要] 自身免疫性脑炎相对少见, 且临床表现多种多样, 很难在疾病早期给予确诊。因此, 儿科临床医生应该熟悉自身免疫性脑炎的临床症状、体征、辅助检查特点、影像学改变、免疫学特征以及鉴别诊断要点。为正确诊断抗 N- 甲基 -D- 天门冬氨酸受体 (NMDAR) 脑炎, 患儿应该进行包括寡克隆带检测的脑脊液检查、头颅磁共振扫描以及普通脑电图和 / 或 24 h 视频脑电图检查。对于早期出现精神症状和癫痫发作的患儿尤其注意进行血液和脑脊液中抗 NMDAR 抗体测定。脑电图出现 “ δ 刷” 时对该病临床诊断有帮助。脑脊液 NMDAR 抗体阳性是诊断该病的金标准。抗 NMDAR 脑炎的鉴别诊断非常宽泛, 儿童患者应该主要与单纯疱疹病毒性脑炎、其他自身免疫性脑炎及精神病相鉴别。 [中国当代儿科杂志, 2014, 16 (6): 578-583]

[关键词] 抗 N- 甲基 -D- 天门冬氨酸受体脑炎; 诊断; 鉴别诊断; 儿童

Diagnosis and differential diagnosis of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in children

WANG Hua. Division of Pediatric Neurology, Department of Pediatrics, Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang 110004, China (Email: wangh1@sj-hospital.org)

Abstract: Autoimmune encephalitis is rare and has various clinical manifestations, which may hamper the correct diagnosis. Therefore, the pediatrician should be familiar with the clinical symptoms, signs, laboratory features, neuroimaging changes, immunological characteristics, and differential diagnosis of this disease. In order to correctly diagnose anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis, cerebrospinal fluid (CSF) examinations including detection of oligoclonal bands, brain MRI scanning, and routine EEG and/or 24 hours video EEG should be performed in children. For highly suspected cases, particularly children presenting with psychiatric symptoms and epileptic seizures, examinations should be done to detect anti-NMDAR antibodies (Abs) in serum and CSF. A notable feature in children is the EEG pattern named “extreme delta brush”, which may help confirm the clinical diagnosis. Anti-NMDAR Abs in CSF is the diagnostic “gold-standard” for this disease. The differential diagnosis of anti-NMDAR encephalitis is broad. In pediatric patients, the differential diagnosis should be made mainly with herpes simplex virus encephalitis, other autoimmune encephalitis, and psychosis. [Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(6): 578-583]

Key words: Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis; Diagnosis; Differential diagnosis; ChildInt eos

自身免疫性脑炎是一组可能由某些自身抗体、活性细胞或者相关因子与中枢神经系统神经元表面的蛋白等相互作用而导致的疾病。目前已知的自身免疫性脑炎包括: (1) 特异性抗体相关脑炎: ① 明确的抗体相关脑炎: 如副肿瘤综合征、抗 Hu 抗体、抗 CV2 抗体、抗 VGKC 抗体、抗 Ri 抗体、抗 Zic4 抗体、抗 amphiphysin 抗

体、抗 AMPA 受体抗体、抗 Ma2 抗体以及抗 N-甲基 -D- 天门冬氨酸受体 (NMDAR) 脑炎等。此类患者的特点即血浆和脑脊液中存在以上相应抗体并导致神经功能的异常, 这些特异性抗体也可由某些相对特定的肿瘤组织表达。但对于儿童患者来说仅少数合并肿瘤发生, 而大多数为各种原因导致的自身免疫性脑炎; ② 非副肿瘤性的自

[收稿日期] 2014-03-27; [接受日期] 2014-05-05

[作者简介] 王华, 女, 博士, 教授。

身免疫性脑炎：如抗钾离子通道抗体相关脑炎、Hashimoto 脑病、抗谷氨酸脱羧酶（GAD）抗体相关的综合征、干燥相关性脑病及狼疮脑病。

（2）非特异性抗体相关脑炎：如白塞脑病、结节病相关的脑病、原发性中枢神经系统血管炎性脑病。（3）自身抗体介导的炎性脱髓鞘性中枢神经系统疾病，以多发性硬化为代表疾病^[1]。近年来，随着研究的不断进展，许多中枢神经系统疾病与自身抗体的相关性逐渐明确。早期诊断自身免疫性脑炎，启动免疫相关治疗对于改善预后十分重要。现就抗 NMDAR 脑炎的诊断和鉴别诊断介绍如下。

1 诊断及诊断指标的变迁

抗 NMDAR 脑炎的发病与抗 NMDAR NH1、NH2B 抗体的产生有关。由于 NMDAR 在前脑中优势表达，患者临床均表现出精神及行为异常。迄今病因尚未明确。

2005 年人们发现患有卵巢畸胎瘤的年轻妇女，会出现不明原因的精神症状伴随痫性发作、记忆丧失、意识水平下降、运动障碍，甚至出现中枢性通气不足，脑脊液和 / 或血清抗 NMDAR 抗体阳性，因此，认为本病是一种可以治疗的副肿瘤性疾病。2007 年 Dalmau 等首先报道在这种与副肿瘤相关的脑炎的血清及脑脊液中发现了抗 NMDAR 抗体，才将其定义为一种新型脑炎。

随着人们对本病临床观察和实验研究的进一步深入，发现本病不仅发生在年轻女性，其他年龄、性别、无肿瘤者、成年男性和儿童及青少年均可发病，且随着人们对疾病认识的提高，发病者逐渐增多。因此，诊断标准更为细化，建议：年龄 <50 岁尤其儿童、青少年及女性患者出现急性精神行为异常、姿势、动作异常（主要是口面部和四肢的异常运动）、癫痫、自主神经功能紊乱、通气障碍时需要考虑本病。MRI 正常或在大脑皮质、小脑或颞叶内侧出现短暂异常高信号影，同时排除其他病毒性、自身免疫相关性、代谢性、中毒性和其他类型副肿瘤性边缘叶脑炎（如 AMPA 受体抗体脑炎、GABA 受体抗体脑炎），血清和脑脊液中检测到抗 NMDAR 抗体可以确诊^[2]。

迄今为止，国内外尚没有抗 NMDAR 脑炎的统一诊断标准。目前诊断主要依靠：（1）临床表现：

急性精神行为异常和癫痫症状出现较早；（2）伴发卵巢畸胎瘤（并非必要条件）；（3）排除其他病毒性、自身免疫相关性、代谢性、中毒性和其他类型副肿瘤性边缘叶脑炎；（4）脑脊液和 / 或血清中检测出抗 NMDAR 抗体；（5）对糖皮质激素及免疫抑制剂治疗效果较好。

2 诊断难点

自身免疫性脑炎相对少见，而自身免疫性脑炎种类繁多，其临床表现千奇百态，针对患儿不常见的首发症状很难在疾病早期就确定抗 NMDAR 脑炎的诊断。

抗 NMDAR 脑炎最初多在患有畸胎瘤年轻女性伴有严重的脑病症状所定义的，后来发现儿童、男性及不伴有肿瘤的人也可患此病，因此，对于高度怀疑抗 NMDAR 脑炎的患儿都应全身仔细排查肿瘤存在的可能性，不仅增加确诊抗 NMDAR 脑炎的可能性，同时迅速切除肿瘤和免疫疗法可使患儿具有良好的预后。所以在确诊抗 NMDAR 脑炎的同时或之后排查肿瘤对抗 NMDAR 脑炎的诊断有帮助。目前，肿瘤排查的时间及随访时程仍是医生们未来努力探索的课题之一。

抗 NMDAR 抗体检测在全国范围内仅几家医院可以进行，大多数患儿由于没有抗体检测依据而不能得到确诊。另外，在疾病的初期由于机体尚未产生抗体或由于抗体水平低、检测方法的灵敏度差及判读人员专业水平等问题，抗 NMDAR 抗体检测可能是阴性，对于临床高度怀疑病人应在疾病不同时期反复进行抗体测定。

不同病程患者神经电生理检查改变不同，少数正常；脑电图多数背景节律呈慢波状态；部分可出现局灶性异常或癫痫样放电以及只有在病程晚期出现的“ δ 刷”特征脑电图改变。因此，脑电图检查仅仅发现脑功能异常，只有在“ δ 刷”特征性脑电图改变出现后可能抗 NMDAR 脑炎的提示会大一些，当然这与脑电图判读人员的专业水平以及临床医生是否知晓“ δ 刷”特征的意义有很大关系。

早期症状识别很重要。抗 NMDAR 脑炎儿童早期多表现为精神行为异常、言语减少、惊厥发作、肢体异常运动及自主神经功能障碍等，与儿科常

见的感染性疾病引起的脑炎多无太大区别。当初始治疗无效,病情进一步加重以及反复惊厥发作时应考虑到本病可能性。文献报道,儿童各种脑炎中免疫机制所致脑炎占20%,抗NMDAR脑炎占4%^[3],无论抗体检测是何种病因,在疾病早期进行免疫治疗对改善预后十分重要。

抗NMDA受体脑炎的诊断目前尚无统一诊断标准。临床主要依据是特征性临床表现、头颅MRI改变、脑电图表现、脑脊液和/或血清中检测到高度特异性抗NMDAR抗体以及对免疫疗法有效反应。由于临床表现不特异,头颅MRI改变无典型改变,所以本病的早期诊断往往很难,误诊率高。现在全国范围内能够检测抗NMDAR抗体的医疗机构很少,致使大多数病例的诊断往往是回顾性的。临床最常见的情况是对于伴有异常神经系统症状而诊断不清的,给予丙种球蛋白和糖皮质激素治疗,虽然这种治疗存在盲目性,但也确实有部分病例受益。

文献报道10%~30%的单纯疱疹病毒感染性脑炎的患儿可产生抗NMDAR抗体,40%抗NMDAR脑炎患儿有急性肺炎支原体感染的血清学依据^[4],提示感染可诱发针对NMDAR产生的免疫反应。但两者的鉴别在于抗NMDAR脑炎异常的临床特征持续时间很长,呈双相性;脑脊液病毒或支原体抗体阴性;头颅MRI无新的异常病灶;更昔洛韦等抗病毒治疗及阿奇霉素抗支原体治疗无效而免疫抑制剂环磷酰胺及利普妥治疗有效,提示患儿在前驱感染的前提下可能又患有抗NMDAR脑炎。

儿童抗NMDAR脑炎与成人有一定差别:儿童患肿瘤者较少;首发症状常为言行异常、癫痫发作和异常运动,而自主神经功能紊乱和低通气少见。有时可见到本病的轻型或不完全型,以孤立的精神症状、癫痫发作或肌张力障碍为主,临床症状中神经系统症状比精神症状多且明显;症状持续时间长而单一病程者少见;且多数患儿对所有的一般治疗都有一定反应。因此,儿童抗NMDAR脑炎更容易误诊,早期诊断十分困难。

3 抗NMDAR抗体检测

3.1 间接免疫荧光法

间接免疫荧光法(IIF)目前是国内外实验室

检测NMDAR抗体最原始和最基础的检测手段。方法:以鼠或人原代培养的海马神经细胞或成年小脑冰冻切片为抗原基质,与病人稀释后的血清进行抗原抗体结合反应,使用荧光素标记的抗IgG标记NMDAR-IgG,通过荧光显微镜进行检测。其检测结果是针对整个细胞核、细胞浆、细胞骨架以及细胞周期等抗原成分的总抗体进行判断。结果判读:标准荧光显微镜下观察荧光染色情况,若无荧光染色则为阴性,若荧光较强,但不能清晰区分荧光模型则可判为结果可疑;若有荧光染色并可辨荧光类型则判为阳性,阳性血清通过一定滴度系统检测测得患者抗体的最终滴度。但该方法的缺点是对实验室阅片人员的经验水平、设备要求比较高;操作自动化程度低、标准化较难;不利于检测的标准化及质量控制;本方法特异性低,常用于病人的筛查^[3]。

3.2 基于细胞的分析

组织培养细胞(HEK239)转染由人工合成的NR1亚基或NR1-NR2复合体的cDNA,同源蛋白质被过度表达。以稳定表达NR1亚基或NR1-NR2复合体的细胞株作为底物进行下一步实验。

基于细胞的分析(cell-based assay, CBA)是通过使用稳定表达人NMDAR蛋白的细胞作为底物,进行细胞间接免疫荧光检测,以检测抗NMDAR抗体是否存在。该方法的特异性和敏感性均高于IIF,原因可能在于CBA法通过构建稳定表达人NMDAR亚基的细胞株做为反应底物,消除了种属之间的差异,提高了抗体检测的敏感性^[5]。然而本方法容易受到实验条件的限制,尽管如此,目前已经被广泛应用。

3.3 酶联免疫吸附法

人类胚胎肾细胞(HEK)裂解物生态型的表达NR1或NR1-NR2的异聚体,这种含NMDAR的肽可以用来进行酶联免疫吸附试验^[6]。

3.4 线性免疫印迹法

线性免疫印迹法(LIA)常用于其他疾病的抗体测定,但不适合NMDAR抗体测定,原因与NR1亚基的细胞外N末端抗原决定簇的结构有关。

3.5 血清或脑脊液抗NMDAR抗体检测

目前,虽然检测NMDAR抗体的方法很多,但以通过重组转染细胞系表达NMDAR亚基检测抗NMDAR抗体具有极高的敏感性。抗NMDAR脑

炎患者血清和脑脊液中抗 NMDAR IgG 滴度增高,伴肿瘤者 NMDA 受体抗体滴度较无肿瘤者更高,且症状严重程度与抗体滴度相关。一般症状改善后患者脑脊液和血清抗体滴度随之降低,而症状未改善者将持续增高。诊断延误、病程较长或症状持续的患者血清抗体可能阴性,但脑脊液滴度可持续升高^[7]。因此,脑脊液抗 NMDAR 抗体检测阳性是诊断本病的金标准。

4 其他辅助检查及其特征

4.1 脑脊液常规检查

80% 患者在疾病发生早期即可出现脑脊液改变,其余大部分患者在疾病发展过程中也会出现异常,超过 90% 的患者表现为淋巴细胞中等程度增加,33% 存在蛋白轻度增高,25%~60% 患者出现寡克隆带(OCB)^[8]。

4.2 脑脊液寡克隆带检测

正常情况下脑脊液电泳谱上 γ -球蛋白形成一个区带,而在自身免疫性疾病患者则发现两条以上分开的、不均匀的区带,命名为 OCB。OCB 是 IgG 鞘内合成的重要定性指标,对判定 IgG 鞘内合成具有重要价值。OCB 阳性反映该类患者在中枢神经系统内 IgG 在质上发生改变,比 IgG 量的增加发生早,若排除其他神经系统疾病后,本项检查是一项敏感的指标,反映了患者发病机制中有免疫功能的异常,OCB 对早期诊断是一项非常有价值的方法。

据报道,抗 NMDAR 脑炎脑脊液 OCB 的阳性率在 30%~75% 左右,其原因与病人入组条件不同、病程长短不同、病情轻重、是否反复发作等诸因素有关。过去因检测方法不敏感,需将 15~20 mL 的脑脊液加以浓缩,不仅所需标本量大,浓缩过程耗时长,浓缩前后均需测定 IgG 水平,步骤繁琐而且会影响检测结果。多年来国内外实验室所采用的检测方法无统一标准,诊断敏感性 & 特异性均较低,缺乏 IgG 特异性,因此不支持再用。1984 年 Olsson 等采用琼脂糖等电聚焦(IEF)、双抗体过氧化物酶标记、亲和素生物素放大技术检测脑脊液中 OCB,用非浓缩脑脊液仅需加样 5 μ L,并加标准化对照血清,其诊断敏感性可达 88%,特异性约 82%,受到广泛应用。最近,国外学者采用

IEF 结合免疫印迹法,其检测敏感性 >95%,特异性 >86%,是临床诊断最有意义的辅助检查,并为神经影像学检查所不可替代。

Malter 等^[9]对病程平均 6 个月(1~168 个月)伴有反复癫痫发作的患者脑脊液检测发现 50% 的病人脑脊液存在 OCB,结合其他已经发表 22 篇有关抗 NMDAR 脑炎的文献,结果显示:脑脊液细胞数超过 5 个/ μ L 者占 72%;蛋白升高 >500 mg/L 者占 29.7%;OCB 阳性者占 70%,可见 OCB 测定主要是证实患者脑内有抗体形成,提示脑内发生了原发性病理改变的过程。而脑脊液正常并不排除诊断。因此,对于高度怀疑抗 NMDAR 脑炎的患儿主要进行脑脊液中抗 NMDAR 抗体测定才能给明确诊断。

据国外学者报道,NMDAR 脑炎的 OCB 阳性率多在 90%~95% 左右,日本为 54%,印度为 30.5%,香港为 40%。东方患者的 OCB 阳性率明显低于西方,可能与免疫遗传学背景不同、检测方法各异、临床病程不同等诸因素有关。目前,我国用琼脂糖 IEF 结合免疫印迹法检测 OCB 的实验室为数很少,难以确定我国患者 OCB 阳性率。

4.3 脑电图

超过 90% 患者脑电图表现异常,通常为频发慢波,可合并痫样放电。当患者出现肌张力增高时,脑电图会出现连续、有节律的 δ 波和 θ 波;当患者昏迷而脑电图显示有节律的 δ 活动时,则表明患者处于一种非惊厥性癫痫持续状态。最新一项对 23 例成人抗 NMDAR 脑炎患者平均 7 d(1~23 d)的持续脑电图监测,结果发现,7 例脑电图出现极度的 δ 刷形波,且与住院时间长短呈正相关,建议出现极度的 δ 刷形波时应考虑到抗 NMDAR 脑炎的可能^[10]。对大多数患者而言,脑电图检查无特异性,全程视频脑电图检查对于明确抽搐发作的诊断和合理治疗必不可少。

4.4 头颅 MRI

抗 NMDAR 脑炎患者头部 MRI 表现无特异性,近半数 MRI 检查正常,约 55% 的患者水抑制序列(FLATR)或 T2 信号增强,主要出现在颞叶中部、额叶岛回及海马,少数见于胼胝体、小脑、脑干等部位,脊髓罕见。部分患者可出现大脑皮质、脑膜表面或基底节轻度或暂时性强化。CT 扫描和超声检查一般用于排除机体内部肿瘤,多数患者

可发现卵巢畸胎瘤。

4.5 脑区代谢检测

目前,关于¹⁸F-脱氧葡萄糖正电子发射型断层摄影术(¹⁸F-FDG PET)在抗NMDAR脑炎诊断中应用的文献报道逐渐增多。通过对6名患者的动态观察,结果显示:急性期双侧额叶、颞叶呈高代谢状态,而双枕叶则低代谢状态。恢复期后者上述改变随之相应减轻,甚至恢复正常。PET的改变推测与脑内葡萄糖代谢相关,而这一现象的动态变化与疾病轻重程度呈正相关,部分患者经临床治愈后其皮质代谢亦恢复正常,提示PET的恢复期改变可预测病人的预后^[11]。此外,磁共振波谱(MRS)、SPECT等检查也可见抗NMDAR脑炎患者皮质或皮质下异常信号。

4.6 脑活检

缺乏特异性,包括血管周围B细胞为主的袖套样分布,脑实质少量T细胞浸润或小神经胶质细胞的激活。尸检还可见到浆细胞,而嗜神经细胞结节罕见。

4.7 血液免疫学检测

部分患者血液化验发现感染证据,而脑脊液则不然。是否伴有肿瘤与年龄、性别和种族背景相关。越年轻,伴肿瘤可能性越小。18岁以上女性患者卵巢畸胎瘤的几率与最初报道的59%相近,而黑人女性可能更高,18岁以上男性仅为5%。卵巢畸胎瘤外的其他肿瘤少见^[12],且尚不清楚其是否与本病相关。女性患者应常规筛查卵巢畸胎瘤。即使病情恢复者仍应每2年进行一次卵巢畸胎瘤的筛查。由于自身免疫性疾病种类繁多,免疫指标检测必不可少。

5 鉴别诊断

抗NMDAR脑炎近年才逐渐被人们所认识,它是一种跨学科疾病,病情严重,诊断相当困难。抗NMDAR脑炎前驱症状类似病毒感染,有发热、头痛等非特异表现,之后出现以下临床表现:

(1)精神病症状,包括焦虑、躁动、情绪及行为改变、幻觉、妄想或思维混乱;(2)失眠症;(3)记忆力障碍;(4)癫痫样发作;(5)意识障碍;(6)运动障碍,包括颜面部运动异常(表现为强迫闭眼或口周不自主运动)、舞蹈病样手足徐动、

肌张力异常、肌强直等;(7)自主神经功能异常:体温升高、血压不稳定、心动过速、心动过缓,肺换气不足;(8)语言功能障碍。抗NMDAR其临床经历5期,各期表现各异。因此,常需与多种疾病鉴别。

5.1 桥本脑病

抗NMDAR脑炎与桥本脑病的临床症状十分相似。后者伴有甲状腺自身抗体水平升高,甲状腺功能正常或轻度改变,以女性多见,临床表现为痴呆、癫痫发作、肌阵挛、意识障碍、卒中样发作等。MRI检查也可出现单侧或双侧颞叶内侧异常信号。脑电图显示三相波或周期性尖波,但弥漫性慢波也不少见。脑脊液检查可表现为蛋白定量升高。当桥本脑病与抗NMDAR脑炎相混淆时,甲状腺自身抗体滴度显著升高以及抗NMDAR抗体阳性可资鉴别。

5.2 单纯疱疹病毒性脑炎

抗NMDAR脑炎有时可以由病毒感染所诱发。2/3抗NMDAR脑炎病人住院前2周曾有患非特异性病毒感染的前驱感染史。一项新近研究结果显示30%的单纯疱疹病毒感染性脑炎的患儿可产生抗NMDAR抗体,40%抗NMDAR脑炎患儿有急性肺炎支原体感染的血清学依据,提示感染可诱发针对NMDAR产生的免疫反应。单纯疱疹病毒性脑炎患者起病急,常有发热、局灶性神经功能缺损及进行性意识下降,病程中可出现精神行为异常、偏侧或双侧肢体瘫痪、失语、共济失调、癫痫发作等。而少数患者则以精神症状为首发,头部MRI颞叶病变范围更广泛,个别病例可伴发脑白质出血性脱髓鞘性脑炎改变。由于病情进展迅速,神经系统症状宽泛,影像学及脑电图表现也可类似于抗NMDAR脑炎,必要时可行血清和脑脊液特异性抗体检测^[13]。

5.3 其他自身免疫性脑炎

此类疾病中尤其注意与抗 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异唑丙酸受体(AMPA)抗体或抗电压门控性钾离子通道(VGKC)抗体相关性边缘性脑炎(LE)进行鉴别。抗AMPA抗体脑炎患者多伴有系统性肿瘤,包括肺癌、乳腺癌和恶性胸腺瘤等,主要表现为记忆力减退、癫痫发作等;而没有运动障碍、自主神经功能异常及通气不足的表现。抗VGKC抗体脑炎患者也可有颞叶癫痫、

情景记忆损害、精神症状等表现,其MRI检查于T2WI序列可见单侧或双侧颞叶高信号。

5.4 精神疾病

早期抗NMDAR脑炎患者精神症状明显,常被诊断为精神病而收入精神病院。当患儿出现其他神经系统症状时,应尽早考虑到本病的可能。适当的辅助检查有助于二者的鉴别诊断。

5.5 抗精神类药物反应

很多抗NMDAR脑炎患者都使用过抗精神病药物,而当出现强直、自主神经功能紊乱、肌酶升高等症状时,可能被认为是镇静药物恶性综合征。如长期大剂量使用异丙酚可出现横纹肌溶解、代谢性酸中毒、高钾血症、肾功能衰竭、肝大等输注综合征的表现。临床应注意鉴别这种综合征出现的原因。此外,某些药物可阻碍NMDAR的功能,如苯环己哌啶、MK801、氯胺酮等可导致同样的症状,包括精神行为异常、多巴胺能通路受损的相关表现以及自主神经功能障碍等。

5.6 抗谷氨酸脱羧酶抗体相关的综合征

抗谷氨酸脱羧酶(GAD)抗体相关的综合征包括僵人综合征(SPS)、伴有强直和阵挛的脑脊髓炎、共济失调、癫痫等。临床诊断主要依靠血浆或是CSF抗GAD抗体明显升高,阳性率为90%左右。SPS最新诊断标准为2009年的Dalaka诊断标准:躯干肌肉的僵直,胸腹脊旁肌的僵直导致的脊柱前凸,由情绪、噪音和触觉等所诱发的肌肉痛性痉挛,肌电图显示主动肌和拮抗肌持续存在的运动单位电位,血清GAD和amphiphysin抗体阳性,地西泮治疗有效支持诊断。可分为躯干僵直型、肢体僵直型和伴有强直的脑脊髓炎。在疑诊为SPS的患者中出现急性的躯干和肢体肌肉的痛性痉挛,眼震、眼肌麻痹、构音障碍和吞咽困难等脑干功能障碍表现和明显的自主神经功能障碍即为伴有强直的脑脊髓炎型。MRI可以表现为纵贯脊髓和脑干的高信号病灶。甲泼尼龙治疗的戏剧性疗效支持诊断。僵直伴发痛性肌肉痉挛是SPS特征性病变,肌电图显示主动肌和拮抗肌的持续运动单位电位是诊断要点,抗体检测对疾病的诊断也有重要意义,60% GAD抗体阳性,在伴有恶性肿瘤的SPS患者中amphiphysin抗体阳性。

抗NMDAR脑炎作为一种新型的免疫介导的脑炎,发病机制还未完全阐明,诊断和治疗尚处

于积累经验阶段,但由于发现的患者数量逐渐增多及其自身的特点,抗NMDAR脑炎日益受到重视。总之,抗NMDAR脑炎是一种自身免疫性、对治疗有良好反应、且能用血清和(或)脑脊液诊断的疾病,疑诊患者应尽快行抗体检测。

[参考文献]

- [1] Demaerel P, Van Dessel W, Van Paesschen W, et al. Autoimmune-mediated encephalitis[J]. *Neuroradiology*, 2011, 53(11): 837-851.
- [2] Ferioli S, Dalmau J, Kobet CA, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: characteristic behavioral and movement disorder[J]. *Arch Neurol*, 2010, 67(2): 250-251.
- [3] Suh-Lailam BB, Haven TR, Copple SS, et al. Anti-NMDA-receptor antibody encephalitis: performance evaluation and laboratory experience with the anti-NMDA-receptor IgG assay[J]. *Clin Chim Acta*, 2013, 421: 1-6.
- [4] Thomas L, Mailles A, Desestret V, et al. Autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis is a differential diagnosis of infectious encephalitis[J]. *J Infect*, 2014, 68(5): 419-425.
- [5] Shiho Takano S, Takahashi T, Kishi H, et al. Detection of autoantibody against extracellular epitopes of N-methyl-D-aspartate receptor by cell-based assay[J]. *Neurosci Res*, 2011, 71(2): 294-302.
- [6] Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies[J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7(12): 1091-1098.
- [7] Miya K, Takahashi Y, Mori H. Anti-NMDAR autoimmune encephalitis[J]. *Brain Dev*, 2013 doi: 10.1016/j.braindev.2013.10.005. [Epub ahead of print].
- [8] Armangue T, Titulaer MJ, Málaga I, et al. Pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis-clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients[J]. *J Pediatr*, 2013, 162(4): 850-856.
- [9] Malter MP, Elger CE, Surges R. Diagnostic value of CSF findings in antibody-associated limbic and anti-NMDAR-encephalitis[J]. *Seizure*, 2013, 22(1): 136-140.
- [10] 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.
- [11] Leypoldt F, Buchert R, Kleiter I, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in anti-NMDA receptor encephalitis: distinct pattern of disease[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 2012, 83(7): 681-686.
- [12] Dalmau J, Tuzun E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma[J]. *Ann neurology*, 2007, 61(1): 25-36.
- [13] Yau ML, Fung EL. Early consideration of anti-NMDAR encephalitis in unexplained encephalopathy[J]. *Hong Kong Med J*, 2013, 19(4): 362-364.

(本文编辑: 邓芳明)