

doi:10.3969/j.issn.1000-3606.2021.04.011

# 急性播散性脑脊髓炎合并抗接触蛋白关联蛋白 2 抗体自身免疫性脑炎 1 例报告

徐 敏<sup>1,2</sup> 汤继宏<sup>1</sup> 张兵兵<sup>1</sup> 王曼丽<sup>1</sup> 邵艺华<sup>1</sup> 徐巧岚<sup>2</sup>

1. 苏州大学附属儿童医院神经内科 (江苏苏州 215025); 2. 盐城市第三人民医院儿科 (江苏盐城 224001)

**摘要:** **目的** 探讨急性播散性脑脊髓炎 (ADEM) 合并抗接触蛋白关联蛋白 2 (Caspr2) 抗体自身免疫性脑炎的临床特征。**方法** 回顾分析 1 例 ADEM 合并抗 Caspr2 抗体自身免疫性脑炎患儿的临床资料。**结果** 患儿, 女性, 7 岁 10 月龄, 因发热伴精神差入院, 病程中相继出现癫痫发作、嗜睡、昏迷、认知功能损害、精神性格改变、失眠、神经性疼痛等。头颅磁共振 (MRI) 表现为 T2WI、FLAIR 序列双侧大脑半球内多发散在斑片状高信号影。病程第 4 天患儿脑脊液 Caspr2 抗体阴性, 病程第 21 天复查脑脊液 Caspr2 抗体转为阳性, 诊断为 ADEM 合并抗 Caspr2 抗体自身免疫性脑炎。给予糖皮质激素和免疫球蛋白冲击治疗, 并加用血浆置换, 患儿临床及头颅 MRI 恢复良好。**结论** ADEM 合并抗 Caspr2 抗体自身免疫性脑炎罕见, 及时完善血液和脑脊液自身免疫性脑炎相关抗体、头颅 MRI 等相关辅助检查有利于及时诊治, 改善预后。

**关键词:** 急性播散性脑脊髓炎; 自身免疫性脑炎; 抗接触蛋白关联蛋白 2 抗体; 临床特征; 儿童

**Acute disseminated encephalomyelitis with anti-contactin-associated protein-like 2 antibody associated autoimmune encephalitis: a case report** XU Min<sup>1,2</sup>, TANG Jihong<sup>1</sup>, ZHANG Bingbing<sup>1</sup>, WANG Manli<sup>1</sup>, SHAO Yihua<sup>1</sup>, XU Qiaolan<sup>2</sup> (1.Neurology Department, Children's Hospital Affiliated to Soochow University, Suzhou 215025, Jiangsu, China; 2.Department of Pediatrics, The Third People's Hospital of Yancheng, Yancheng 224001, Jiangsu, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the clinical characteristics of acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) with anti-contactin-associated protein-like 2 (Caspr2) antibody associated autoimmune encephalitis. **Methods** The clinical data of ADEM complicated with anti-Caspr2 antibody associated autoimmune encephalitis in a child were analyzed retrospectively. **Results** A 7-year- and 10-month-old girl was admitted to hospital due to fever and mental distress. During the course of the disease, she developed clinical symptoms including seizures, lethargy, coma, cognitive impairment, mental personality changes, insomnia, and neuropathic pain and so on. Cranial magnetic resonance imaging (MRI) showed patchy-like high-signal shadows in bilateral cerebral hemispheres with T2WI and FLAIR sequences. On the 4th day of the disease course, the cerebrospinal fluid Caspr2 antibody was negative, and the cerebrospinal fluid Caspr2 antibody turned positive on the 21st day of the disease course, and ADEM complicated with anti-Caspr2 antibody associated autoimmune encephalitis was diagnosed. The clinical symptoms and cranial MRI of the children recovered well after the treatment with glucocorticoid and immunoglobulin plus plasmapheresis. **Conclusions** ADEM complicated with anti-Caspr2 antibody associated autoimmune encephalitis is rare. Prompt completion of blood and cerebrospinal fluid autoimmune encephalitis-related antibody examinations, head MRI and other related auxiliary examinations are conducive to timely diagnosis and treatment and improvement of prognosis.

**Key words:** acute disseminated encephalomyelitis; autoimmune encephalitis; anti-Caspr2 antibody; clinical characteristic; child

基金项目: 苏州市科技计划 (民生科技) 项目 (No.SS201866); 江苏省卫生健康委科研课题面上项目 (No.H2018010); 苏州市儿童免疫性疾病诊治重点实验室项目 (No.SZS201808)

通信作者: 汤继宏 电子信箱: tjhzsh@126.com

急性播散性脑脊髓炎 (acute disseminated encephalomyelitis, ADEM) 是免疫介导的中枢神经系统脱髓鞘疾病, 诊断主要依靠临床表现和神经影像学检查<sup>[1]</sup>。自身免疫性脑炎是免疫介导的与神经元细胞表面或突触蛋白抗体相关的脑炎, 其中抗接触蛋白关联蛋白2 (contactin-associated protein-2, Caspr2) 抗体自身免疫性脑炎 (简称抗 Caspr2 抗体脑炎) 临床罕见, 是以自身免疫反应所形成的以 Caspr2 抗体为主的抗神经元表面抗原抗体所导致的病变。ADEM 合并抗 Caspr2 抗体脑炎国内未见类似报道。现回顾分析苏州大学附属儿童医院收治的1例 ADEM 合并抗 Caspr2 抗体脑炎患儿的临床资料, 以期对儿童中枢神经系统免疫性疾病的诊断治疗及预后判断提供借鉴。

## 1 临床资料

患儿, 女性, 7岁10个月, 因发热3天伴精神差收治于苏州大学附属儿童医院。患儿入院前3天无诱因出现发热, 热峰39℃, 热型不规则, 伴精神差, 诉疲劳、头晕, 少动少语, 纳差。门诊予抗病毒及布洛芬退热等治疗, 效果欠佳。患儿系G1P1, 足月顺产, 出生体重4 000 g, 无产伤窒息史; 生长发育无异常, 既往体健, 个人史及家族史无特殊; 近段时间无疫苗接种史。入院体格检查: 体温38℃, 生命体征稳定, 神志清, 精神萎靡, 颅神经检查未见明显异常, 颈软, 对答尚切题, 面色稍苍白, 咽部充血, 口唇无发绀; 两肺呼吸音清, 心律齐, 腹平软, 肝脾无肿大, 四肢肌力、肌张力无异常, 四肢末梢暖, 深浅反射及共济运动检查未见异常, 双侧巴氏征阴性。实验室检查: 外周血白细胞  $16.39 \times 10^9/L$ , 中性粒细胞93.5%, 淋巴细胞3.3%, 超敏C反应蛋白34.98 mg/L; 血肺炎支原体IgM阳性; 血气分析、肝肾功能、电解质、肌钙蛋白、肌酸肌酶、肌酸激酶同工酶、降钙素原、血沉、血氨、凝血酶原时间、凝血酶时间、铁蛋白、自身抗体初筛、抗链球菌溶血素O、类风湿因子、呼吸道病原体抗体检测、呼吸道病原体五联检测、甲乙流行性感冒病毒抗体检测、EB病毒相关抗体、新冠病毒抗体和新冠病毒核酸检测、双份血培养等未见异常。头颅CT、胸部和腹部CT未见异常。

入院后行腰穿脑脊液检查, 脑脊液清亮, 白细胞数  $76 \times 10^6/L$ , 生化无异常, 细菌培养和中枢脱髓鞘抗体均阴性; 血清、脑脊液自身免疫性脑炎相关抗体均阴性。患儿腰穿后1小时突然出现抽搐1次, 表现为全面性强直-阵挛发作, 予地西泮静注后缓解。入院第2天, 患儿意识障碍逐渐加重, 进入昏睡状态, 伴

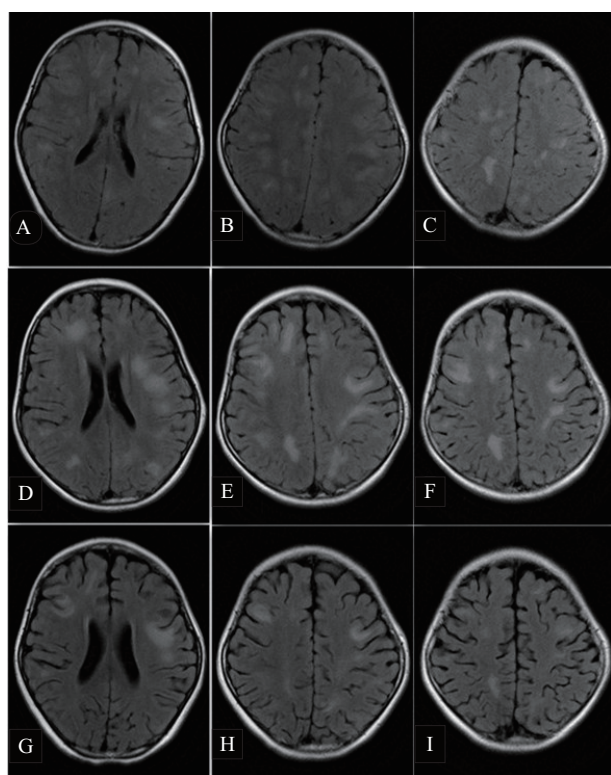
有躁动, 不自主口角流涎, 二便障碍, Glasgow评分6分; 四肢肌力下降, 左侧肢体肌力约1级, 右侧肢体肌力约3级, 颈稍强直, 双侧巴氏征阳性, 双侧踝阵挛阴性。头部磁共振成像 (MRI) 可见双侧额、颞、顶、枕区和半卵圆中心白质区及皮质下白质区多发斑片状等T1长T2信号影, Flair呈高信号影 (图1A、B、C); 头颅磁共振血管成像未见明显异常。根据头颅MRI及临床表现诊断为ADEM。给予静脉甲基泼尼松龙 [20 mg/(kg·d), 3天后减至10 mg/(kg·d), 再3天后减至5 mg/(kg·d) 治疗3天后停用] 和丙种球蛋白 (总量2 g/kg, 分3天用) 冲击治疗, 同时予降颅内压、抗感染、营养神经、维持水电解平衡等治疗。

入院第12天, 患儿仍昏睡, 时有烦躁不安, 反复口角流涎, 四肢肌力低下, Glasgow评分9分, 考虑甲基泼尼松龙和丙种球蛋白冲击治疗效果欠佳, 加用血浆置换治疗, 每天1次, 共4次。入院第16天, 患儿意识障碍好转, 处于嗜睡状态, 发热好转, 可自行睁眼, 偶能回答, 吞咽困难和口角流涎逐渐好转, 左侧肢体肌力亦较前好转, 达3级, 同时全脊椎MRI检查未见明显异常。

入院第18天患儿Glasgow评分15分, 神志清楚, 检查不合作, 时有持续尖叫或乱喊乱叫, 易激惹, 有时自诉肢体疼痛明显, 具体部位说不清, 可自行进食, 四肢肌力恢复到4级, 膝反射活跃, 双侧巴氏征、克氏征阴性。晚上不能入睡, 严重失眠, 予镇静后尚能稍微入睡。复查脑脊液示白细胞数  $26 \times 10^6/L$ , 生化无异常, 脑脊液抗 Caspr2 抗体阳性1:10; 血清抗 Caspr2 抗体阴性。复查头部MRI示双侧大脑半球白质区及皮质下白质区多发斑片状异常信号影较前增多 (图1D、E、F)。脑电图示双侧大脑半球基本波变慢, 未见典型尖波、棘波及其复合波发放。临床诊断为ADEM合并抗 Caspr2 抗体自身免疫性脑炎。给予第2次静脉甲基泼尼松龙和丙种球蛋白冲击治疗 (用法同上) 和对症支持处理等。

入院第25天, 患儿精神较前明显好转, 偶有烦躁, 能够正确应答, 无嗜睡、入睡困难、尖叫、易激惹、肢体疼痛等表现, 四肢肌力恢复正常。复查头颅MRI示双侧脑内多发斑片状异常信号较前明显减少 (图1G、H、I)。继续予激素减量、营养神经等治疗1周, 患儿精神、反应正常, 睡眠、饮食正常, 病情明显好转, 予以出院。出院后1个月神经内科门诊随访, 患儿一般情况好, 运动、语言、认知未见异常, 神经系统检查正常, 继续泼尼松减量及维生素等药物巩固治疗。





A、B、C为入院时轴位Flair像，双侧额、颞、顶、枕区及半卵圆中心白质区及皮质下白质区多发性高信号；D、E、F为入院18天轴位Flair像，双侧额、颞、顶、枕区及半卵圆中心多发性病灶较前增大、增多；G、H、I为入院25天轴位Flair像，相同部位多发性病灶较前明显减少

图1 患儿头颅MRI表现

## 2 讨论

ADEM是中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病，广泛累及大脑和脊髓灰、白质多个部位，常与感染、免疫接种有关，多见于儿童和青少年。ADEM临床以急性脑病伴多灶性神经功能障碍为特征，病初常有发热、头痛、头晕、呕吐等非特异性症状，随着病情的进展逐渐出现神经系统症状，如椎体束征、肢体瘫痪、共济失调、颅神经损害、癫痫发作、精神性格改变等<sup>[2]</sup>。ADEM临床表现复杂多样且轻重不一，与炎症脱髓鞘累及的部位有关<sup>[3]</sup>。ADEM缺乏特异性实验室指标，头颅及脊髓MRI对于诊断具有重要意义，T2WI和FLAIR序列表现为多病灶、双侧不对称、边界不清楚的高信号。国际儿童多发性硬化研究小组于2007年提出儿童ADEM诊断标准<sup>[4]</sup>，并于2013年更新，主要包括：①临床表现，首次中枢神经系统脱髓鞘疾病的多灶性临床发作，不能通过发热、全身疾病或发作后症状解释的脑病，发病后3个月或以上无新的临床和MRI表现；②神经影像学表现，脑部MRI显示弥漫性、边界不清、较大(1~2 cm)的白质病变。本例患儿病初表现为发热、头晕、疲劳、精神差，随后逐渐出

现癫痫发作、肢体瘫痪、意识障碍、精神性格改变等脑病症状，入院初脑脊液检查示白细胞轻度增高，头颅MRI表现为T2WI、FLAIR序列双侧大脑半球白质及皮质下白质多发散在斑片状高信号影，激素、IVIG等免疫治疗后病情逐渐好转，可诊断为ADEM。本例患儿出院时临床表现明显好转，头颅MRI复查脑内多发性病灶较前明显减少，需要后期监测病灶是否反复或出现新的病灶，远期随访对临床具有重要指导意义。

Caspr2是轴突蛋白家超族中的一种细胞黏附分子，在中枢和外周神经系统的髓鞘轴突上表达，能促进钾离子通道在轴突近结侧区聚集及发育，从而有助于轴突的形成并保持其稳定性<sup>[5]</sup>。Caspr2抗体可能通过破坏轴突钾电流而导致中枢和外周神经病变<sup>[6]</sup>。抗Caspr2抗体脑炎多见于老年男性，儿童病例报道比较罕见，呈急性、亚急性或慢性起病，有7项主要临床症状：边缘系统症状(癫痫发作、认知损害等)、小脑性共济失调、周围神经过度兴奋症状(肌肉抽搐、痉挛、束颤等)、自主神经损害、失眠、神经性疼痛、体质量减轻等<sup>[5]</sup>。文献报道，77%的抗Caspr2抗体脑炎患者会出现上述症状中的3项或以上，61%出现4项或以上，而抗NMDA及抗LGI1脑炎患者有4种以上症状的分别为2%和17%，提示上述7项症状可作为抗Caspr2抗体脑炎诊断依据<sup>[7]</sup>。抗Caspr2抗体脑炎患者血清和/或脑脊液Caspr2抗体阳性，多数研究显示血清Caspr2抗体测定比脑脊液敏感，因为66%以上患者在外周产生抗体，因此脑脊液阴性不能排除诊断<sup>[7]</sup>。25%的患者脑脊液有异常，表现为细胞数和/或蛋白水平轻度增高，可出现寡克隆区带，但特异性不高<sup>[5]</sup>。抗Caspr2抗体脑炎头颅MRI通常正常，30%患者可显示颞叶和海马T2、FLAIR高信号，甚至皮质萎缩，与抗Caspr2抗体脑炎的记忆障碍和/或颞叶癫痫发作等常见表现相符<sup>[8-9]</sup>。脑电图检查一般无特异性，部分可发现有癫痫样波<sup>[8]</sup>。参考中国自身免疫性脑炎诊治专家共识(2017)<sup>[10]</sup>，本例患儿有癫痫发作、自主神经损害(不自主口角流涎，二便障碍)、失眠、神经性疼痛等抗Caspr2抗体脑炎7项主要临床症状中的4项，此外，还有精神症状，如持续尖叫或乱喊乱叫、易激惹等，结合第1次脑脊液Caspr2抗体阴性，第2次复查脑脊液Caspr2抗体转为阳性，诊断患儿伴有抗Caspr2抗体脑炎。本例患儿复查脑脊液Caspr2抗体滴度(1:10)较低，可能与复查Caspr2抗体前多种免疫治疗有关，尤其2次血清Caspr2抗体均阴性可能与患儿多次血浆置换有关。有研究报道，Caspr2抗体相

关疾病患者肿瘤的发病率从0到32%，其中胸腺瘤最常见<sup>[8]</sup>。本例患儿经胸部和腹部CT排除胸腹部肿瘤。根据患儿入院早期临床表现及头颅MRI典型多发性白质脱髓鞘病变，而抗Caspr2抗体脑炎头颅MRI通常正常或30%患者可显示颞叶病灶<sup>[8,9]</sup>，故临床首先考虑ADEM，予首次激素和IVIG冲击治疗后，病情改善不明显，相继出现精神症状、自主神经损害（不自主口角流涎，二便障碍）、严重失眠、神经性疼痛等自身免疫性脑炎的症状，结合Caspr2抗体检查，临床诊断ADEM合并抗Caspr2抗体脑炎。目前国内尚无类似报道。考虑ADEM和抗Caspr2抗体脑炎均为中枢神经系统免疫性疾病，所以在临床表现上可有重叠部分，存在共病现象。

综上，目前对于ADEM和抗Caspr2抗体脑炎两种疾病的治疗尚无统一多样本中心研究，但一线治疗都涉及糖皮质激素、IVIG及血浆置换等<sup>[11]</sup>。本例患儿采用如上一线治疗，临床及头颅MRI恢复良好。ADEM伴抗Caspr2抗体脑炎临床罕见，及时识别这类免疫相关性疾病很重要，早期治疗可以改善预后、加快恢复并降低复发风险。

#### 参考文献：

- [1] Cole J, Evans E, Mwangi M, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in children: an updated review based on current diagnostic criteria [J]. *Pediatr Neurol*, 2019, 100(7): 26-34.
- [2] Shah S, Shah D, Skeen MB. Recurrent disseminated encephalomyelitis: a case report and literature review [J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2018, 26(9): 86-89.
- [3] de Bruijn MAAM, Bruijstens AL, Bastiaansen AEM, et al. Pediatric autoimmune encephalitis: recognition and diagnosis [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020, 7(3): 1-10.
- [4] Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions [J]. *Mult Scler*, 2013, 19(10): 1261-1267.
- [5] van Sonderen A, Petit-Pedrol M, Dalmau J, et al. The value of LGI1, Caspr2 and voltage-gated potassium channel antibodies in encephalitis [J]. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13(5): 290-301.
- [6] Querol L, Devaux J, Rojas-Garcia R, et al. Autoantibodies in chronic inflammatory neuropathies: diagnostic and therapeutic implications [J]. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13(9): 533-547.
- [7] Blinder T, Lewerenz J. Cerebrospinal fluid findings in patients with autoimmune encephalitis-a systematic analysis [J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 804-838.
- [8] Nosadini M, Toldo I, Tascini B, et al. LGI1 and CASPR2 autoimmunity in children: systematic literature review and report of a young girl with Morvan syndrome [J]. *J Neuroimmunol*, 2019, 335: 577008.
- [9] Sunwoo JS, Lee ST, Byun JI, et al. Clinical manifestations of patients with CASPR2 antibodies [J]. *J Neuroimmunol*, 2015, 281: 17-22.
- [10] 关鸿志, 王佳伟. 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.
- [11] Matricardi S, Farell G, Savasta S, et al. Understanding childhood neuroimmune diseases of the central nervous System [J]. *Front Pediatr*, 2019, 7: 511.

(收稿日期: 2020-09-02)

(本文编辑: 梁 华)