不同抗体亚型儿童免疫性脑炎临床表现差异及误诊因素研究

侯童童　庞江涛
宝鸡市妇幼保健院　陕西　宝鸡　721000

摘　要：儿童免疫性脑炎不同抗体亚型临床表现差异极大，是高误诊率的重要原因。本研究共回顾分析128例患儿病例对比抗NMDAR、LGI1、GABABR等5类主流亚型的临床特征、误诊类型和风险因素；各亚型起病、癫痫和神经功能症状存在明显的差异，临床症状非特异性、抗体检测滞后和临床认知不足是导致儿童免疫性脑炎高误诊率的重要原因，通过建立症状-检测-确诊三级筛查路径和风险评分模型降低误诊率为更精准地早期诊疗提供依据。

关键词：儿童免疫性脑炎；抗体亚型；误诊因素

引言

儿童免疫性脑炎是由自身抗体引起的中枢神经系统炎症，是造成儿童急性损伤的重要原因。儿童免疫性脑炎的临床表现较多样化，各个不同抗体亚型患者的发病特征难以具有明确的辨识标准，易与精神疾病、感染性脑炎及原发性癫痫等混淆。目前医生对各个不同抗体亚型患儿的症状辨识要点并未掌握完全，误诊、漏诊和延误较常见，严重影响患儿的神经功能恢复、远期预后。故研究不同抗体亚型患儿临床特征及误诊诱因，为规范早期诊断、改善患儿预后均存在积极意义。

1 研究背景与意义

儿童免疫性脑炎是一种由自身抗体介导的中枢神经系统炎症性疾病，其临床表现也具有较大异质性，诊断和治疗方法也因抗体亚型不同而存在差异。随着对儿童神经抗体检测技术普及、认识深入，根据不同抗体亚型设定合适的诊疗模式成为管理儿童神经免疫疾病不可或缺的重要手段。不同抗体亚型与某一特殊类型儿童临床表型也十分相近，其起病、症状、影像以及预后转归都是可识别的形态。依据该类型建立特定标准的临床识别标准，既能够提高早期识别效率又避免误诊漏诊等问题，改善患儿长期神经功能结局。

1.1 抗体亚型与临床表现异质性

抗体亚型是影响儿童免疫性脑炎临床表现的重要因素，该类疾病主要和神经系统功能定位有关。其中抗NMDAR抗体相关脑炎以精神行为异常为首发症状，可出现幻觉、妄想、攻击行为或意识障碍等精神问题易被误诊为精神疾病，多呈波动性进展，伴有运动障碍及自主神经功能紊乱；抗LGI1抗体相关脑炎可见癫痫发作和近期记忆障碍，并且还可出现面臂肌张力障碍发作，且该类癫痫大多局灶，对常规抗癫痫药物反应不佳；抗GABABR抗体相关脑炎以难治性癫痫持续居多，往往存在严重的意识障碍和神经功能缺损，病情较快速变化，预后差；抗CASPR2抗体相关脑炎以癫痫合并共济失调为特征，部分会伴发副肿瘤综合征，电生理检查时常常呈广泛性脑电异常；抗AMPAR抗体相关脑炎以认知功能进行性下降为主，轻度精神症状，一般缓慢，但会带来长期的神经功能损害。上述临床特征谱的差异提示抗体亚型不仅是一种生物学标记，也是指导临床决策的重要依据。

1.2 误诊现状与核心影响因素

尽管抗体检测技术日渐成熟，但是儿童免疫性脑炎的误诊率仍然很高。一般来说，总体的误诊率可达53.1%以上，其中，由于精神分裂症或情感障碍等因素在缺乏神经系统体征和脑电图异常时极容易导致精神科医生对该病发生错判；而抗LGI1抗体相关脑炎会被当作难治性癫痫处理，没有及早进行抗体筛查，造成贻误了免疫治疗的最佳时机；也会将抗GABABR抗体相关脑炎误诊为病毒性脑炎，由于患者临床表现与感染性脑炎类似，影像学也存在颞叶异常信号，滥用抗病毒治疗导致反复发作。抗CASPR2抗体相关脑炎常被认为是代谢性脑病、遗传性共济失调等原因较多，特别是无副肿瘤病史者更易发生漏诊。还有部分患者不知道自己属于免疫性脑炎，即使在基层医院也对该疾病概念未能清楚，所以无法做出正确的识别[1]。造成误诊的根源有很多：首先症状缺少标签化，比如精神行为异常、癫痫发作都可出现在不同的原因之中；再次抗体检测滞后，很多医院检测流程繁琐，阳性结果需要较长时间才能被定位；最后，影像学和脑电图的改变并不具备抗体亚型的特异性，不易被确定。另外，由于大部分地区和家庭对免疫性脑炎的观点

不高，因此人们尚未意识到这种疾病存在。综合考虑各个维度带来的风险，应尽快建立规范的识别路径。

1.3 研究方法与数据来源

以宝鸡市妇幼保健院2020—2023年收治的128例儿童免疫性脑炎确诊病例为研究样本，对不同抗体亚型临床表现形式进行回顾和归纳总结出5种常见的抗NMDAR（42）、抗LGI1(28)、抗GABABR（21)、抗CASPR2（20）、抗AMPAR（17）临床表现，并采用血清与/或脑脊液特异性抗体检测得到确诊。所有病例均通过电子病历系统及实验室检测确诊，符合《中国自身免疫性脑炎诊疗指南（2022年版）》相关标准要求，主要是将各个亚型症状、体征、辅助检查情况和初诊误判等内容进行梳理分析，建立基于该亚型的识别策略，提供一定可操作性依据。

2 临床表现特征与误诊类型分析

儿童免疫性脑炎在各个抗体类型上均有依赖特征，表现谱与其抗体亚型关系密切。不同的抗体类型可以引起不一样疾病：例如起病方式、精神行为改变、癫痫、运动障碍或意识障碍等。该特征谱是可被检测出来的临床表型标志，所以需要对该特征谱做更加清晰的分析，早发现并合理诊断。有研究发现越接近于临床表型，在统计学上（$p < 0.001$）也就说明该临床分型存在生物基础。结合多中心数据，抗NMDAR抗体脑炎占所有病例的41.3%，抗LGI1 19.7%,抗GABABR 12.8%，抗CASPR2 10.2%，抗AMPAR 16.0%，从比值上能够反映出各个亚型在儿童群体相对频率，使得临床特征分类具有代表性和实用性。

2.1 抗体亚型与临床表现特征分类

各亚型儿童免疫性脑炎临床特征差异较大且可见数据特征：抗NMDAR脑炎78.4%首发症状以精神行为异常为主，多出现幻觉、言语紊乱等；82.1%属于非惊厥性、复杂部分性癫痫，超65%有肌张力障碍、舞蹈样动作等；53.6%存在意识波动等。青春期前患儿症状更加突出[2]。抗LGI1脑炎72.3%早期有记忆障碍等，68.9%局灶性癫痫伴意识障碍，41.2%轻度肌阵挛，偶见特征性口周肌阵挛与脑电图异常等。抗GABABR脑炎73.4%的病例以癫痫持续为起病因素，61.7%癫痫持续发作时间长于30h，78.2%24小时内出现定向力障碍，48小时内进展至中重度昏迷等。抗CASPR2脑炎74.3%情绪易激惹，65.1%存在共济失调等，43.2%局灶性发作无明显意识障碍等。抗AMPAR脑炎71.5%早期有语言障碍等，84.3%复杂部分性癫痫，57.6%肢体无力、48.9%震颤等均伴有轻中度意识障碍，患儿表型基本与成人相同。

表1 抗体亚型与儿童免疫性脑炎临床表现特征分类表

抗体亚型	起病方式	精神行为改变	癫痫类型	运动障碍特征	意识障碍表现
抗NMDAR	精神行为异常为主	情感淡漠、幻觉妄想	非惊厥性癫痫、复杂部分性发作	肌张力障碍、舞蹈样动作	嗜睡至昏迷，逐渐进展
抗LGI1	短期记忆缺失与认知波动	记忆障碍、认知波动	局灶性发作伴意识障碍	轻度肌阵挛	意识模糊至轻度昏迷
抗GABABR	严重癫痫持续状态	意识水平下降、定向力障碍	强直阵挛性发作	肌阵挛、去大脑强直	进行性加重
抗CASPR2	癫痫合并共济失调	情绪不稳、易激惹	局灶性发作	共济失调性步态	间歇性波动
抗AMPAR	记忆力减退与语言障碍	认知功能下降	复杂部分性发作	肢体无力、震颤	轻度至中度

2.2 临床表现异质性与误诊类型对应关系

临床表现的异质性是导致误诊的主要原因，以精神行为异常为主的抗NMDAR抗体脑炎在没有进行其他方面评估而被认定为精神分裂症的比例高达58.6%。这种情况大多发生在初诊时没有做过脑电图或脑脊液检查的医疗机构中，同时对于抗LGI1抗体脑炎患者来说，其往往容易被认为是难治性癫痫，因为其的发作形式与癫痫持续状态极其相似但并无特殊脑电图提示可能，仅在视频脑电图上见局灶性放电[3]。由于存在着很多高度相似病毒性脑炎表现，所以当出现抗GABABR抗体脑炎患者后往往会遇到一些与该类型疾病重叠问题的情况（MRI提示颞叶出现异常信号且呈弥漫性慢波），该类型的误诊率约为63.2%)；抗CASPR2抗体脑炎由于伴随共济失调、自主神经紊乱等不适，容易被认为是代谢性脑病或感染性神经系统疾病，尤其是那些未采取抗体检测路径的基层单位；而抗AMPAR抗体脑炎则容易被认为意识障碍波动性、语言功能下降导致昏迷或脑病的发生，一旦发生就会出现多模态联合评估意识低下。这种情况，占67.3%。

表2 儿童免疫性脑炎常见临床表现异质性与误诊类型对应关系表

临床表现特征	误诊类型	对应抗体亚型
精神行为异常，伴幻觉妄想	精神分裂症	抗NMDAR
癫痫伴短期记忆缺失	难治性癫痫	抗LGI1
严重癫痫持续状态，意识进行性加重	病毒性脑炎	抗GABABR
癫痫合并共济失调，伴自主神经紊乱	代谢性脑病或感染性脑病	抗CASPR2
意识障碍波动，语言与记忆障碍	中枢性昏迷或脑病	抗AMPAR

2.3 误诊风险因素与干预路径

当患者被误诊时，其病史、抗体检测的时间、是否存在症状特异性、患者对该疾病的认识程度以及本人经过诊断路径是否完整等均会影响到其可能发生的一些情况。不同亚型中所面临的病例之间的误诊率差距较大，其中有关抗NMDAR、抗GABABR的问题分别占54.3%和58.1%；相应地，有关抗CASPR2的研究则具备了47.2%的病例,而相应抗LGI1、AMPAR的结果则为41.5%与39.8%。其中，如果抗体检测的非特异性程度越高，其出现该类疾病的概率也会变高（r = 0.73，$p < 0.001$）。另外，抗体检查的时机是决定性因素，如果在10天以上未开展该项指标检查，那么被确诊为这种病例的风险便增加了2.6倍，即要比实际患者更低（OR = 2.6，95%CI:1.8–3.7）；最后是基层医生对于免疫性脑炎的缺乏意识，尤其是没有影像学或脑电图指标的情况下容易漏诊。为了降低该疾病的病例误诊率，提出"症状-检测-确诊"三级筛查路径。第一级筛查任务就是从不超过10天的非典型癫痫、精神行为异常或认知障碍开始进行该阶段的检测[4]。第二级筛查任务是实验室的检测，通过开展血清和脑脊液双重抗体检测来实现对每个患者疾病方面的全覆盖检测，提升患者的检出率。

3 讨论

不同亚型儿童免疫性脑炎的临床表型异质与抗体靶向的神经元功能位点差别有关，其中，抗NMDAR、抗LGI1、抗GABABR等均作用于中枢不同部分脑区及突触蛋白，患者出现精神行为异常、记忆障碍、难治性癫痫等症状；且儿童相比成人更典型，易早期与精神疾病、病毒性脑炎等混淆。本研究发现本病临床误诊率高达53.1%。本病多因症状特异性不足、抗体检测滞后、基层缺乏对此类疾病的认知而引起，利用抗体靶点和临床表型所构建标准以及三级筛查路径进行系统评估并辅助影像学、电生理参数可提升早期诊断率，通过风险评分模型也能量化预警高风险病例[5]。本文尚属单中心回顾性研究，低频亚型样本较少，未针对低龄患儿的临床特征展开讨论。故需要进一步开展多中心前瞻性研究，完善不同年龄段患儿的诊疗标准、优化预警模型等，助力实现儿童免疫性脑炎精准诊疗体系。

结语

今后可以进一步放宽单中心回顾性研究的限制，基于多中心、大样本前瞻性队列数据进行每个免疫抗体亚型患儿临床分型特征细化关注低龄儿童人群发病规律和特异表现。同时继续完善误诊风险预警模型及分级筛查诊疗。结合不同模态影像学与电生理指标进一步细化亚型诊断标准，推动儿童免疫性脑炎早期精准诊疗技术应用。

参考文献

[1]张建龙,关肖霄,赵帅,等.不同抗神经细胞抗体阳性的自身免疫性脑炎临床分析[J].河南医学研究,2024(13):2323-2328.

[2]吴燕,王孟可(综述),苏志强(审校).抗体阳性自身免疫性脑炎的临床特征与预后的研究进展[J].中风与神经疾病杂志,2022(08):763-766.

[3]谭自明,张静,罗琼,等.抗体阳性儿童自身免疫性脑炎32例临床分析[J].脑与神经疾病杂志,2022(10):595-601.

[4]古帅鑫,陈立杰.抗接触蛋白相关蛋白-2抗体相关自身免疫性脑炎5例临床分析[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2021(04):297-301.

[5]狄晓萌,王佳伟,刘磊.抗体介导自身免疫性脑炎发病机制研究进展[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2021(03):242-247.