

自身免疫性脑炎患者¹⁸F-FDG PET/CT 影像学特征

付畅¹ 轩昂¹ 高永举¹ 史大鹏² 尤阳¹ 徐俊玲¹

¹郑州大学人民医院、河南省人民医院核医学科 450003; ²郑州大学人民医院、河南省人民医院放射科 450003

通信作者:徐俊玲, Email: zzdxyjmyhyxk@163.com

【摘要】 目的 研究自身免疫性脑炎(AE)患者脑部¹⁸F-脱氧葡萄糖(FDG)PET/CT影像学特征,探讨PET/CT在AE早期诊断中的应用价值。方法 收集2012年3月至2017年12月16例(男11例,女5例,年龄11~68岁)未经免疫治疗的脑脊液或(和)血清自身免疫抗体阳性的AE患者资料,分析患者¹⁸F-FDG PET/CT、MRI的影像及临床特征。结果 16例AE患者中有9例抗N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)抗体脑炎、7例边缘性脑炎(LE),LE组中抗γ-氨基丁酸B型受体(GABA_BR)抗体脑炎3例、抗富亮氨酸胶质瘤失活蛋白1(LG11)抗体脑炎2例、抗Hu抗体脑炎1例、抗Yo抗体脑炎1例。15例显示脑内散在的¹⁸F-FDG代谢增高或减低灶,阳性率为15/16;其中抗NMDAR抗体脑炎表现为散在的额叶、颞叶、顶叶等高代谢灶及枕叶低代谢灶,LE表现为颞叶、海马等边缘系统的高代谢灶,同期CT密度均未见异常。MRI示部分患者T₂、T₂液体衰减反转恢复序列(FLAIR)、弥散加权成像(DWI)呈稍高信号,阳性率为7/16。结论 不同类型的AE患者脑PET/CT影像特征不同。¹⁸F-FDG PET/CT对AE患者的早期诊断阳性率高。

【关键词】 脑炎;自身免疫疾病;正电子发射断层显像术;体层摄影术,X线计算机;脱氧葡萄糖
DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.03.004

Imaging features of ¹⁸F-FDG PET/CT in patients with autoimmune encephalitis

Fu Chang¹, Xuan Ang¹, Gao Yongju¹, Shi Dapeng², You Yang¹, Xu Junling¹

¹Department of Nuclear Medicine, People's Hospital of Zhengzhou University, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, China; ²Department of Radiology, People's Hospital of Zhengzhou University, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, China

Corresponding author: Xu Junling, Email: zzdxyjmyhyxk@163.com

【Abstract】 Objective To study the imaging features of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose(FDG) PET/CT in patients with autoimmune encephalitis (AE) and evaluate the value of PET/CT on early diagnosis of AE. **Methods** Sixteen patients with AE (11 males, 5 females, age: 11–68 years) between March 2012 and December 2017 were included. Patients had positive antibodies in cerebrospinal fluid or (and) serum without immunity therapy. The imaging (¹⁸F-FDG PET/CT, MRI) and clinical data were analyzed. **Results** Nine patients suffered from anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis and other 7 patients had limbic encephalitis (LE), which including 2 cases of anti-leucine-rich glioma inactivated 1(LG11) encephalitis, 3 cases of anti-γ-aminobutyric acid-B receptor(GABA_BR) encephalitis, 1 case of anti-Hu encephalitis and 1 case of anti-Yo encephalitis. Fifteen patients showed scattered hypermetabolism or hypometabolism in the brain on PET/CT imaging, and the positive rate was 15/16. Among those patients with anti-NMDAR encephalitis, hypermetabolism in frontotemporal parietal lobes and hypometabolism in occipital lobe were shown; hypermetabolism in limbic systems including temporal lobe and hippocampus were shown in LE. No abnormal CT density was found at the same phase. Slightly higher signals on T₂, fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) and diffusion weighted imaging (DWI) were detected in some patients, and the positive rate was 7/16. **Conclusions** Patients with AE of different types have different characteristics on ¹⁸F-FDG PET/CT. ¹⁸F-FDG PET/CT has high positive rate for early diagnosis of AE.

【Key words】 Encephalitis; Autoimmune diseases; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Deoxyglucose

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.03.004

自身免疫性脑炎(autoimmune encephalitis, AE)指一大类针对中枢神经系统产生的自身免疫性抗体

介导的脑炎。其临床和实验室检查不具特征性,而头颅MRI对AE病变的检测阳性率仅为23%~

50%^[1-2], 早期极易被漏诊或误诊, 严重影响患者预后。研究认为¹⁸F-脱氧葡萄糖 (fluorodeoxyglucose, FDG) PET/CT 可灵敏显示 AE 各期脑代谢改变, 对早期诊断和治疗监测具有重要价值^[3]。但目前国内外有关 AE 的¹⁸F-FDG PET/CT 研究多为个案报道。本研究回顾性分析 16 例 AE 患者的临床及¹⁸F-FDG PET/CT 检查资料, 研究脑葡萄糖代谢改变特点, 以提高 AE 的早期诊断率。

资料与方法

1. 研究对象。收集 2012 年 3 月至 2017 年 12 月在本院行¹⁸F-FDG PET/CT 检查后经临床及实验室检查确诊为 AE 的 16 例患者, 未经免疫治疗, 距发病均在 2 个月之内。16 例中男 11 例, 女 5 例, 年龄 11~68 岁。有 2 例伴小细胞肺癌(病理证实), 1 例可疑伴前列腺癌, 16 例均为右利手。所有患者在 PET/CT 检查前均接受 MRI 检查, 扫描序列包括 T₁、T₂、T₂ 液体衰减反转恢复序列 (fluid-attenuated inversion recovery, FLAIR)、弥散加权成像 (diffusion weighted imaging, DWI)、T₁ 增强。研究符合《赫尔辛基宣言》的原则。

AE 诊断标准为:(1) 急性或亚急性起病, 临床表现包括精神症状、癫痫发作、记忆减退、意识水平障碍、不自主运动及自主神经功能损害等;(2) 1 个或多个辅助检查发现异常 (脑脊液异常, 神经或电生理异常) 或者合并相关肿瘤;(3) 血清和 (或) 者脑脊液相关自身免疫抗体阳性;(4) 合理排除其他病因^[4]。根据患者抗体检查结果以及《中国自身免疫性脑炎诊治专家共识》^[4] 将患者分为抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR) 抗体脑炎组和边缘性脑炎 (limbic encephalitis, LE) 组, LE 组包括抗 γ -氨基丁酸 B 型受体 (γ -aminobutyric acid-B receptor, GABA_BR)、富亮氨酸胶质瘤失活蛋白 1 (leucine-rich glioma inactivated 1, LGI1)、Hu、Yo 等相关抗体脑炎。

2. ¹⁸F-FDG 图像采集。显像设备为美国 GE Discovery™ VCT PET/CT 仪,¹⁸F-FDG 由医用回旋加速器 GE Minitrace 和 FDG (由北京派特生物技术有限公司提供) 自动合成装置合成, 放化纯 >95%。检查前患者禁食 6 h 以上, 指尖采血验血糖, 血糖水平 < 11.1 mmol/L; 具有精神症状的患者在检查前停用抗精神类药物至少 12 h。静脉给药, 剂量为按患者体质量 5.55 MBq/kg。注射后患者在避光、安静、温度适宜环境下闭目休息 40~50 min 后进行显像; 显像时将患者头部固定, 应用三维模式采集, 先进行 CT

采集, 后进行 PET 采集, 采用头部加体部的全身采集模式。

3. 图像分析。采用美国 GE AW4.5 工作站分析图像。由 2 位 PET/CT 中心医师结合临床资料及其他检查结果, 采用视觉判断及半定量分析相结合的方法独立阅片。PET/CT 阳性病灶诊断标准: 连续在 2 个平面上出现明确的高或低代谢区为异常, 相应区域与周围对比放射性增高或降低 15%。

结 果

1. 临床表现及脑 MRI 表现。16 例 AE 患者中抗 NMDAR 抗体脑炎组 9 例; LE 组 7 例, 其中抗 GABA_BR 抗体阳性 3 例, 抗 LGI1 抗体阳性 2 例, 抗 Hu 抗体阳性 1 例, 抗 Yo 抗体阳性 1 例。临床表现主要为不同程度的精神异常、认知障碍、癫痫发作、意识障碍、不自主运动及自主神经功能损害等, 其中 2 例抗 NMDAR 抗体脑炎患者伴发热前驱症状。1 例抗 GABA_BR 抗体脑炎患者和 1 例抗 Hu 抗体脑炎患者经病理证实分别伴左下肺小细胞肺癌及左上肺小细胞肺癌。1 例抗 LGI1 抗体脑炎患者 PET 及 MRI 均提示可疑前列腺癌, 但未取得病理结果。

头颅 MRI 示 16 例中 7 例脑内信号异常, 阳性率 7/16。其中抗 NMDAR 脑炎组 3 例, 阳性率 3/9, 病变主要累及额颞叶皮质, 呈点片状、脑回样异常信号; LE 组 4 例, 阳性率 4/7, 病变主要累及海马、颞叶等边缘系统脑区, 海马的异常信号呈弥漫性改变。异常信号的改变主要为 T₂ 及 FLAIR、DWI 稍高信号, 增强扫描未见明显强化。9 例 MRI 为正常或呈伴少量脑白质脱髓鞘或腔隙性脑梗死灶等老年性脑改变。

2. PET/CT 检查结果。15 例 AE 患者 PET 图像有脑代谢异常改变, 呈弥漫性代谢增高或减低, 阳性率 15/16, 同期 CT 均未见密度的异常改变。9 例抗 NMDAR 脑炎患者中 7 例额叶、颞叶、顶叶、扣带回、海马、小脑代谢增高, 1 例双侧枕叶代谢减低, 1 例脑内无异常代谢。7 例 LE 患者主要表现为边缘系统脑区代谢增高, 其中 2 例抗 LGI1 抗体脑炎表现为海马代谢增高, 3 例抗 GABA_BR 抗体脑炎表现为海马和颞叶代谢增高, 1 例抗 Yo 抗体脑炎患者表现为右侧大脑半球皮质代谢增高, 1 例抗 Hu 抗体脑炎患者表现为左侧海马代谢增高。部分典型病例显像图见图 1, 2。

讨 论

AE 按介导免疫机制的抗体分为抗细胞表面抗

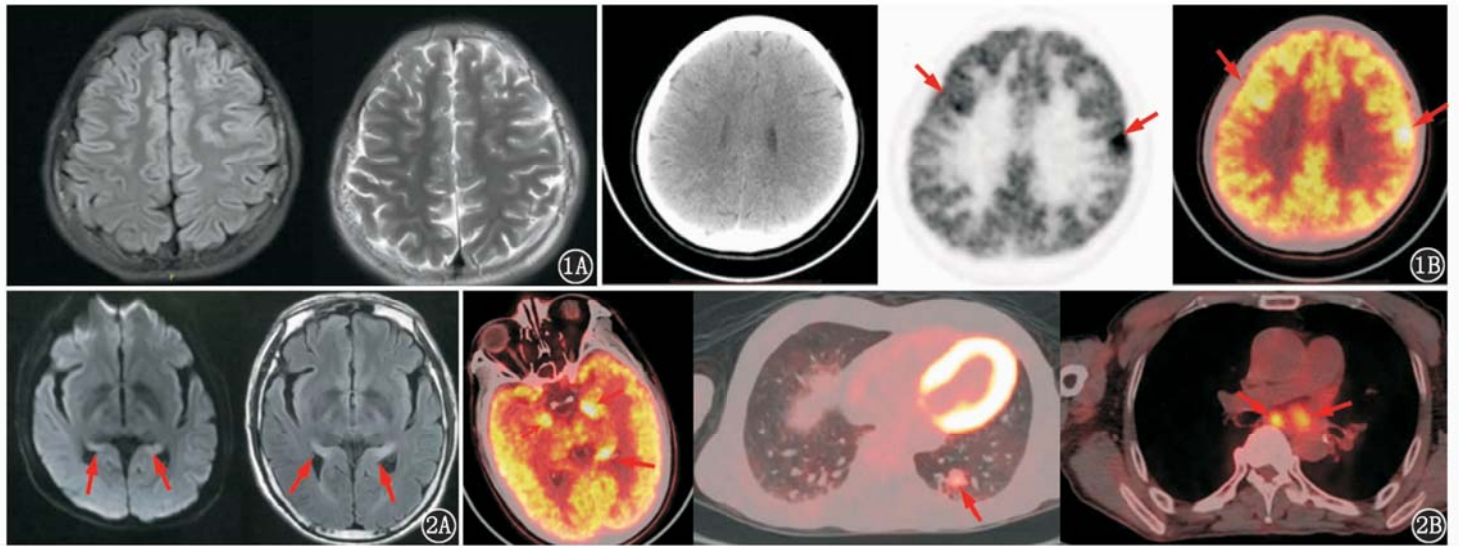


图 1 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)抗体脑炎患者(女,11 岁)影像学检查图。1A.头颅 MRI 未见明显异常;1B.头颅 PET/CT 示双侧额叶异常高代谢灶(红箭头示) 图 2 抗 γ -氨基丁酸 B 型受体(GABA_BR)抗体脑炎患者(男,64 岁)影像学检查图(红箭头示病灶)。2A.头颅 MRI 示双侧海马在弥散加权成像(DWI)和液体衰减反转恢复序列(FLAIR)可见稍高信号;2B.头颅 PET/CT 示双侧海马可见高代谢灶(左图),体部 PET/CT 示左肺下叶可见高代谢结节(中图;病理检查结果为小细胞肺癌),纵隔可见高代谢肿大淋巴结(右图)

原抗体脑炎和抗细胞内抗原抗体脑炎。抗细胞表面抗原抗体脑炎较为常见,其中抗 NMDAR 抗体脑炎最多,约占 AE 的 80%^[5],其次为抗 LGI1 和抗 GABA_BR 抗体脑炎。抗细胞内抗原抗体脑炎包含抗 Hu、Ma2、谷氨酸脱羧酶(glutamic acid decarboxylase, GAD)、Yo 等多种,以抗 Hu 抗体脑炎多见。本研究仅收集到抗 Hu 和 Yo 抗体患者各 1 例。根据不同的抗神经元抗体和相应的临床综合征,AE 可分为抗 NMDAR 抗体脑炎、LE 和其他 AE 综合征 3 种。抗 NMDAR 抗体脑炎女性多于男性,且部分合并卵巢畸胎瘤;男性患者伴肿瘤者少见^[5-6]。本研究相关病例均未发现合并肿瘤。抗 NMDAR 抗体脑炎临床症状多样,其中自主功能障碍(不明原因的心律失常、低血压、通气过低等)及不自主运动(肢体震颤、舞蹈样动作等)较为常见^[6],本研究抗 NMDAR 抗体脑炎患者均有不同程度的上述症状。本研究纳入的 LE 患者主要症状包括癫痫发作、记忆力下降、精神行为异常等。约 5%~10%的抗 LGI1 抗体脑炎患者合并胸腺瘤,50%的抗 GABA_BR 抗体脑炎患者合并小细胞肺癌^[4,7]。本研究中有 1 例抗 GABA_BR 抗体脑炎和 1 例抗 Hu 抗体脑炎患者合并小细胞肺癌。AE 的临床症状不具有特征性,不足以成为 AE 早期诊断的依据。

AE 患者的脑 MRI 表现多样,可累及海马、额叶、颞叶、顶叶、枕叶、基底节及小脑皮质等,部分可累及白质,T₁ 呈稍低信号,T₂ 及 FLAIR 呈稍高信号,DWI 弥散受限,增强无强化,信号改变多较轻微,以 FLAIR 显示病灶最明显^[8]。AE 患者同期的 PET 及 MRI 检查结果常常不匹配^[9],本研究亦表

明同期脑 PET/CT 有异常改变的患者 MRI 可完全正常,脑 MRI 正常亦不能完全除外 AE,且脑代谢异常范围较 MRI 更广泛。有研究指出仅 23%~50%的 AE 在 MRI 上有阳性表现^[3],本研究中 MRI 的阳性率为 7/16。

本研究 16 例 AE 患者中 15 例脑 PET/CT 有异常代谢改变,且改变程度显著。其中抗 NMDAR 抗体脑炎常表现为弥漫性脑炎改变,病灶脑区较广泛且散在。研究报道抗 NMDAR 抗体脑炎患者可伴额、颞叶及基底节的代谢增高,以及枕叶代谢的减低^[10-11]。本研究中患者主要表现为额叶、颞叶、顶叶代谢增高,有 1 例小脑及脑桥亦代谢增高,1 例患者表现为双侧枕叶的代谢减低,未见基底节代谢增高病例。抗 LGI1、抗 GABA_BR 和抗 Hu 抗体脑炎主要累及海马及颞叶等边缘系统脑区,表现为代谢增高,累及海马病灶较局限,且代谢浓聚程度较高,患者也主要表现出 LE 症状,以癫痫发作为主。以往关于这 3 种抗体相关脑炎的 PET 研究较少,多为病例报道,患者表现为基底节、海马、内侧颞叶、扣带回的代谢增高^[12-14]。抗 Yo 抗体脑炎常累及小脑,表现为小脑共济失调。有研究报道 3 例行 PET 检查的抗 Yo 抗体阳性患者中 2 例脑部代谢未见明显异常,1 例小脑不均匀代谢减低^[15]。本研究入组的 1 例抗 Yo 抗体脑炎患者表现为癫痫、头痛,并无小脑症状,PET 图像表现为右侧大脑半球皮质的代谢增高,与其症状相符,这与以往研究并不相同,可能与患者处于发病急性期有关。本研究有 3 例 LE 在体部 PET 显像中被发现可疑恶性肿瘤病灶,其中 2 例经病理检查

证实为小细胞肺癌,因此全身 PET 显像对于 AE 合并的隐匿性肿瘤的检出也很有意义^[16]。

总之,¹⁸F-FDG PET/CT 对于 AE 的早期诊断阳性率较高,异常代谢改变程度明显,不同类型 AE 显像特征不同,全身显像还可提高 AE 相关肿瘤病变的检出率。本研究尚存不足:病例数较少,也未能收集长期的随访资料以研究 PET/CT 对于 AE 预后的评价,有待进一步完善。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study [J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(2): 157-165. DOI:10.1016/S1474-4422(12)70310-1.
- [2] Heine J, Prüss H, Bartsch T, et al. Imaging of autoimmune encephalitis-relevance for clinical practice and hippocampal function [J]. *Neuroscience*, 2015, 309: 68-83. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.05.037.
- [3] Solnes LB, Jones KM, Rowe SP, et al. Diagnostic value of ¹⁸F-FDG PET/CT versus MRI in the setting of antibody-specific autoimmune encephalitis[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(8): 1307-1313. DOI:10.2967/jnumed.116.184333.
- [4] 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.
Neurology branch of Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis[J]. *Chin J Neurol*, 2017, 50(2): 91-98. DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2017.02.004.
- [5] 任海涛,崔丽英,关鸿志,等.不明病因脑炎中抗 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体脑炎的筛查诊断[J].*中华神经科杂志*, 2014, 47(2): 119-122. DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2014.02.011.
Ren HT, Cui LY, Guan HZ, et al. Screening and diagnosis of anti-*N*-methyl-*D*-aspartate receptor encephalitis in encephalitis of unknown origin[J]. *Chin J Neurol*, 2014, 47(2): 119-122. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2014.02.011.
- [6] Huang X, Fan C, Wu J, et al. Clinical analysis on anti-*N*-methyl-*D*-aspartate receptor encephalitis cases; Chinese experience [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(10): 18927-18935.
- [7] Guan HZ, Ren HT, Yang XZ, et al. Limbic encephalitis associated with anti- γ -aminobutyric acid B receptor antibodies; a case series from China[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128(22): 3023-3028. DOI:10.4103/0366-6999.168989.
- [8] 曹笃,张丽娟,郭秀明,等.自身免疫性脑炎临床表现与 MRI 特征分析[J].*中国神经精神疾病杂志*, 2017, 43(6): 341-345. DOI:10.3969/j.issn.1002-0152.2017.06.005.
Cao D, Zhang LJ, Guo XM, et al. The clinical features and MRI findings of autoimmune encephalitis [J]. *Chin J Nervous Mental Dis*, 2017, 43(6): 341-345. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2017.06.005.
- [9] 张祥,陈向军,李翔,等.抗 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体脑炎患者不同时期的脑 PET-CT 显像[J].*中华神经科杂志*, 2015, 48(2): 84-88. DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.02.002.
Zhang X, Chen XJ, Li X, et al. The 2-^[18F] fluoro-2-deoxy-*D*-glucose PET-CT manifestations of patients with anti-*N*-methyl-*D*-aspartate receptor encephalitis at different stages[J]. *Chin J Neurol*, 2015, 48(2): 84-88. DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.02.002.
- [10] Yuan J, Guan H, Zhou X, et al. Changing brain metabolism patterns in patients with ANMDARE: serial ¹⁸F-FDG PET/CT findings[J]. *Clin Nuclear Med*, 2016, 41(5): 366-370. DOI: 10.1097/RLU.0000000000001164.
- [11] Pillai SC, Gill D, Webster R, et al. Cortical hypometabolism demonstrated by PET in relapsing NMDA receptor encephalitis[J]. *Pediatr Neurol*, 2010, 43(3): 217-220. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2010.04.019.
- [12] Park S, Choi H, Cheon GJ, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT in anti-LGI1 encephalitis: initial and follow-up findings [J]. *Clin Nucl Med*, 2015, 40(2): 156-158. DOI:10.1097/RLU.0000000000000546.
- [13] Ni J, Weng L, Liu M, et al. Small cell lung cancer accompanied by tonsillar metastasis and anti-Hu antibody-associated paraneoplastic neuropathy: a rare case report with long-term survival[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(50): e2291. DOI:10.1097/MD.0000000000002291.
- [14] Su M, Xu D, Tian R. ¹⁸F-FDG PET/CT and MRI findings in a patient with anti-GABA_B receptor encephalitis[J]. *Clin Nucl Med*, 2015, 40(6): 515-517. DOI:10.1097/RLU.0000000000000676.
- [15] 关鸿志,任海涛,彭斌,等.抗 Yo 抗体阳性的副肿瘤性小脑变性分析[J].*中华神经科杂志*, 2015, 48(2): 89-93. DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.02.003.
Guan HZ, Ren HT, Peng B, et al. Anti-Yo antibody-associated paraneoplastic cerebellar degeneration: a report of 6 patients [J]. *Chin J Neurol*, 2015, 48(2): 89-93. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.02.003.
- [16] 耿园园,高硕,谢炳均,等. ¹⁸F-FDG PET/CT 在可疑神经系统副肿瘤综合征中的应用价值[J].*中华核医学杂志*, 2010, 30(3): 163-165. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9780.2010.03.006.
Geng YY, Gao S, Xie BD, et al. Detecting underlying malignancy with ¹⁸F-FDG PET/CT in patients with suspected paraneoplastic neurological syndrome[J]. *Chin J Nucl Med*, 2010, 30(3): 163-165. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9780.2010.03.006.

(收稿日期:2018-07-28)