

抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎一例

陈莹 周赛君 杨学志 张旭

【关键词】 脑炎; 受体, N-甲基-D-天冬氨酸; 病例报告

【Key words】 Encephalitis; Receptors, N-methyl-D-aspartate; Case reports

Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: one case report

CHEN Ying, ZHOU Sai-jun, YANG Xue-zhi, ZHANG Xu

Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, Zhejiang, China

Corresponding author: ZHANG Xu (Email: drzhangxu@live.cn)

患者 女性, 25 岁。主因抽搐、发热伴意识障碍 16 d, 于 2015 年 7 月 25 日入院。患者入院前 20 d 旅游归来先后出现亢奋、言语增多, 以及抑郁症状和悲观情绪, 伴呕吐、睡眠障碍和小便失禁; 睡眠中偶有抽搐发作(牙关紧闭、面色青紫、口吐白沫), 持续约 5 min, 并出现发热(37.8 °C)、意识模糊等症状, 当地医院具体诊断与治疗过程不详。此后发生 1 次抽搐发作伴有记忆力减退, 入院前 2 周再次发作伴意识丧失, 遂至当地医院就诊。当地医院入院时体格检查: 体温 38.4 °C, 呈昏迷状态, 可见口周不自主运动, 颈部柔软, Kernig 征阳性; 实验室检查: 腰椎穿刺脑脊液外观清亮, 压力 140 mm H₂O (1 mm H₂O = 9.81 × 10⁻³ kPa, 80 ~ 180 mm H₂O), 白细胞计数 20 × 10⁶/L [(0 ~ 4) × 10⁶/L]、淋巴细胞比例 0.98, 蛋白定量 < 0.10 g/L (0.12 ~ 0.60 g/L)、葡萄糖 3.78 mmol/L (2.20 ~ 3.90 mmol/L)、氯化物水平 131 mmol/L (120 ~ 130 mmol/L); 辅助检查: 头部 MRI 未见明显异常。脑电图(EEG)呈异常电活动, 背景慢波略增多。临床考虑为“病毒性脑膜炎”, 予头孢曲松钠(罗氏芬) 2 g/d 和阿昔洛韦 0.50 g (3 次/d) 静脉滴注以抗感染和降低颅内压; 甲泼尼龙 40 mg/d 静脉滴注, 3 d 后剂量减至 20 mg/d, 连续治疗 8 d, 并经静脉注射免疫球蛋白(20 g/d) 治疗 3 d。经上述治疗后体温有所下降, 但意识状态仍未恢复, 为求进一步诊断与治疗, 遂至我院就诊, 以“病毒性脑炎”收入神经重症监护

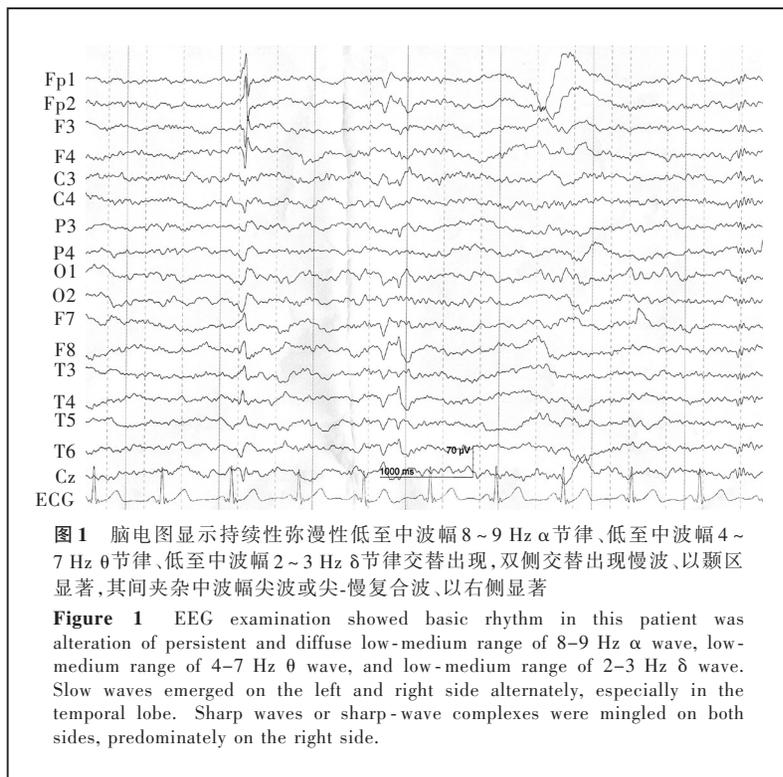
病房。

诊断与治疗经过 入院后体格检查: 神志不清, 可见口周不自主运动, 颈部柔软, Kernig 征阳性。实验室检查: 血尿便常规、肝肾功能试验、血清电解质均于正常水平, 血清抗心磷脂抗体(AGA)和柯萨奇病毒 IgM 阴性、IgG 阳性。免疫球蛋白 IgG 26.30 g/L (7.51 ~ 15.60 g/L), 其余免疫球蛋白及补体均于正常值范围。入院第 3 天复查脑脊液, 外观清亮, 压力 120 mm H₂O, 白细胞计数 5 × 10⁶/L, 蛋白定量 0.27 g/L、葡萄糖 4.90 mmol/L、氯化物 124 mmol/L; 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)抗体滴度 1 : 32 (正常为阴性)。动脉血气分析 pH 值 7.41, 二氧化碳分压(PaCO₂) 47.80 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa, 32 ~ 45 mm Hg)、氧分压(PaO₂) 104.60 mm Hg (80 ~ 100 mm Hg), HCO₃⁻ 27.70 mmol/L (22 ~ 29 mmol/L)。血清抗甲状腺球蛋白(TG)抗体水平为 21.90 IU/ml (0 ~ 4 IU/ml)、抗甲状腺过氧化物酶(TPO)抗体 14.30 IU/ml (0 ~ 9 IU/ml)、甲状腺球蛋白水平 0.36 × 10⁻³ g/L [(1.15 ~ 131.00) × 10⁻³ g/L], 甲状腺功能试验各项指标均于正常水平。血清神经元特异性烯醇化酶(NSE) 17.90 × 10⁻³ g/L [(0 ~ 15) × 10⁻³ g/L]。肿瘤标志物筛查糖类抗原 125(CA125) 43.90 U/ml (0 ~ 35 U/ml), CA19-9、癌胚抗原(CEA)、甲胎蛋白(AFP)均于正常值范围。血清抗 NMDAR 抗体滴度 1 : 100 (正常为阴性)。头部 CT 检查未见异常; 胸部 CT 显示双肺少量胸腔积液, 伴双下肺部分膨胀不全。头部 MRI 检查未见明显异常。妇科 B 超显示子宫偏小, 左侧卵巢囊肿。脑电图呈中度弥漫性改变, 双侧额区和颞区痫样放电(图 1)。临床诊断为

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2015.12.012

作者单位: 325000 温州医科大学附属第一医院神经内科

通讯作者: 张旭 (Email: drzhangxu@live.cn)



抗 NMDAR 脑炎, 予地塞米松 20 mg/d 静脉滴注, 连续治疗 7 d 剂量减至 10 mg/d; 静脉注射免疫球蛋白 20 g/d ($\times 5$ d); 同时辅助地西洋 2.50 mg (3 次/d) 口服镇静, 以及左乙拉西坦 (开浦兰) 1 g (2 次/d) 和卡马西平 (得理多) 0.20 g (3 次/d) 口服控制癫痫发作, 磷霉素钠 (复美欣) 8 g (2 次/d) 联合头孢哌酮钠舒巴坦钠 (舒普深) 2 g (3 次/d) 静脉滴注抗感染治疗。治疗 20 d 后可自主发声; 1 个月后意识清醒, 但情绪仍不稳定、易激惹、有自残倾向, 虽可正确对答但时间定向力障碍, 对发病过程无记忆; 2 个月后烦躁症状有所好转。共住院治疗 50 d (神经重症监护病房住院 31 d) 出院, 时间定向力恢复至正常, 生活可自理, 仅行为略显幼稚, 目前仍在随访中。

讨 论

抗 NMDAR 脑炎是近年发现并描述的伴明显精神症状的自身免疫性脑炎^[1]。2005 年, Vitaliani 研究团队发现一种新的边缘性脑炎, 均为伴良性畸胎瘤的年轻女性患者, 其体内存在主要表达于海马神经元胞膜的不明抗原^[2-3]; 2007 年, Dalmau 等^[4]在此类患者海马和前额叶神经元胞膜检出抗 NMDAR 抗体, 由此提出“抗 NMDAR 脑炎”的概念。目前尚未获得抗 NMDAR 脑炎确切发病率的流行病学证据, 迄今全球约报道 500 余例病例^[5-7], 临床表现均以抽

搐发作、易激惹、口面部不自主运动, 伴发热、中枢性低通气为主, 因此需进入重症监护病房行气管插管呼吸机辅助通气。

抗 NMDAR 脑炎病程可分为早期、中期和晚期, 特征性表现为^[6]: (1) 非特异性前驱症状。急性发病前数周, 约有 86% 的患者表现有头痛、低热、病毒感染样症状 (呼吸道或胃肠道症状)。(2) 明显的精神症状和认知功能障碍。(3) 运动障碍。除典型的癫痫发作外, 运动障碍为主要症状, 尤以口面部不自主运动 (扮鬼脸、口角发出声响) 常见, 易误诊为癫痫发作。(4) 自主神经功能紊乱。自主神经功能紊乱、低通气、心律失常需重症监护治疗, 该例患者发病前期表现有亢奋、抑郁等精神症状, 随着病程进展, 逐渐出现癫痫持续状态

(SE)、中枢性低通气、口面部不自主运动, 并伴血压升高、心率增快等自主神经功能紊乱症状, 为典型的抗 NMDAR 脑炎表现。该病影像学表现不典型, 仅有 50% 的患者出现海马、小脑或大脑皮质、边缘系统、基底节、脑干, 甚至脊髓 T₂WI 或 FLAIR 成像高信号, 伴病灶或脑膜轻度强化^[8]。大多数患者脑电图异常, 呈非特异性慢波伴样放电, 以紧张为主要症状的患者脑电图以 δ/θ 波波幅上缓慢的连续性和节律性活动占优势^[9], 该例患者脑电图显示额区和颞区痫样放电, 但这种异常脑电活动与口面部不自主运动无关。有研究显示, 大多数患者可于血液或脑脊液中检出鞘内合成的抗 NMDAR 抗体^[8-10]。女性患者合并畸胎瘤或各种副肿瘤有助于明确诊断, 但合并畸胎瘤所占比例较低, Irani 等^[11]报告的 31 例女性抗 NMDAR 脑炎患者中仅 8 例发现畸胎瘤, Wang 等^[12]报告的发病率更低, 仅为 6.98% (3/43)。

抗 NMDAR 脑炎诊断主要依赖于典型临床表现, 以及血清和脑脊液抗 NMDAR 抗体阳性, 年轻女性合并畸胎瘤患者亦有助于诊断, 肢体和口面部不自主运动可能误诊为癫痫发作。该例患者临床表现为意识障碍、癫痫发作、口面部不自主运动, 血清和脑脊液抗 NMDAR 抗体阳性, 基本可以排除其他原因引起的脑炎。一线免疫治疗: 包括大剂量甲泼尼龙 (1 g/d $\times 5$ d) 冲击治疗、静脉注射免疫球蛋白

[0.40 g/(kg·d) × 5 d]或血浆置换(PE)疗法。如果连续治疗 10 天仍未见效果,即应采取二线免疫治疗:成人予利妥昔单抗[375 mg/m²(1 次/周) × 4 次]联合环磷酰胺[750 mg/m²(利妥昔单抗首次应用时),1 次/月]。经上述药物治疗后,有 20%~25% 的患者可复发,尤其是未合并畸胎瘤者,此类患者若因依从性较差等原因停止首次免疫抑制剂治疗,至少应 1 年后再次启动免疫治疗。Titulaer 等^[5]的研究显示,一线药物治疗 4 周后约 53% 的患者症状改善、2 年后达 97%;约 47% 因一线药物治疗无效而改用二线免疫抑制剂(利妥昔单抗和环磷酰胺)治疗的患者,疗效优于继续接受一线药物或未采用二线治疗者。有证据显示,抗 NMDAR 脑炎患者若治疗延迟可能引起海马永久性损伤,但究竟何时为启动治疗的最佳时机,尚待进一步明确^[13]。考虑到免疫抑制剂的不良反应,我们未对该例患者施行二线免疫治疗,经甲泼尼龙冲击治疗和静脉注射免疫球蛋白后,其昏迷状态逐渐恢复至基本可以正常对答。

抗 NMDAR 脑炎是近年发现的特殊自身免疫性脑炎,迄今全球仅报道 500 余例患者^[5-7],临床表现为不典型前驱症状,伴癫痫发作、精神症状和中枢性低通气,病程呈亚急性,前驱症状后常因癫痫持续状态接受抗癫痫药物治疗,但与其他脑炎引起的癫痫发作相比,此类患者预后良好,经及时、合理的治疗可完全恢复,但仍有部分患者复发。

参 考 文 献

- [1] Davison K. Autoimmunity in psychiatry. *Br J Psychiatry*, 2012, 200:353-355.
- [2] Vitaliani R, Mason W, Ances B, Zwerdling T, Jian ZL, Dalmau J. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol*, 2005, 58:594-604.
- [3] Ances BM, Vitaliani R, Taylor RA, Liebeskind DS, Voloschin A, Houghton DJ, Galetta SL, Dichter M, Alavi A, Rosenfeld MR, Dalmau J. Treatment - responsive limbic encephalitis identified by neuropil antibodies: MRI and PET correlates. *Brain*, 2005, 128:1764-1777.
- [4] Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, Baehring JM, Shimazaki H, Koide R, King D, Mason W, Sansing LH, Dichter MA, Rosenfeld MR, Lynch DR. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*, 2007, 61:25-36.
- [5] Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, Honig LS, Benseler SM, Kawachi I, Martinez-Hernandez E, Aguilar E, Gresa-Arribas N, Ryan-Flourance N, Torrents A, Saiz A, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R, Graus F, Dalmau J. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol*, 2013, 12:157-165.
- [6] Maneta E, Garcia G. Psychiatric manifestations of anti-NMDA receptor encephalitis: neurobiological underpinnings and differential diagnostic implications. *Psychosomatics*, 2014, 55:37-44.
- [7] Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice - Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti - NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol*, 2011, 10:63-74.
- [8] Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG. Anti - NMDA - receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*, 2008, 7:1091-1098.
- [9] Florance NR, Davis RL, Lam C, Szperka C, Zhou L, Ahmad S, Campen CJ, Moss H, Peter N, Gleichman AJ, Glaser CA, Lynch DR, Rosenfeld MR, Dalmau J. Anti - N - methyl - D - aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol*, 2009, 66:11-18.
- [10] Prüss H, Dalmau J, Arolt V, Wandinger KP. Anti - NMDA - receptor encephalitis: an interdisciplinary clinical picture. *Nervenarzt*, 2010, 81:396.
- [11] Irani SR, Bera K, Waters P, Zuliani L, Maxwell S, Zandi MS, Friese MA, Galea I, Kullmann DM, Beeson D, Lang B, Bien CG, Vincent A. N - methyl - D - aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non - paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain*, 2010, 133:1655-1667.
- [12] Wang R, Guan HZ, Ren HT, Wang W, Hong Z, Zhou D. CSF findings in patients with anti - N - methyl - D - aspartate receptor - encephalitis. *Seizure*, 2015, 29:137-142.
- [13] Finke C, Kopp UA, Prüss H, Dalmau J, Wandinger KP, Ploner CJ. Cognitive deficits following anti - NMDA receptor encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012, 83:195-198.

(收稿日期:2015-11-01)