

儿童抗 N-甲基-D 天冬氨酸受体脑炎 4 例并文献复习

郭 虎,陆海英*,梁 超,何 燕,李 杨,卢孝鹏,郑 帆

(南京医科大学附属南京儿童医院神经内科,江苏 南京 210008)

[摘要] 目的:探讨儿童抗 N-甲基-D 天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor,NMDAR)脑炎的临床特征、免疫学检查及预后。方法:回顾性分析 4 例抗 NMDA 受体脑炎的临床资料、影像学资料、实验室资料,并复习相关文献。结果:儿童抗 NMDAR 脑炎首发神经系统表现主要为精神行为及语言异常、抽搐或运动障碍;血清及脑脊液抗 NMDAR 抗体是确诊的关键,头颅磁共振成像(magnetic resonance imaging,MRI)及脑电图无特异性改变;糖皮质激素和静脉免疫球蛋白是治疗的常用药物。结论:具有精神症状、运动障碍、语言障碍、抽搐等表现者应注意抗 NMDAR 脑炎,血清及脑脊液抗 NMDAR 抗体检查可明确诊断,糖皮质激素和静脉免疫球蛋白治疗有助于改善预后,患儿大多可显著恢复。

[关键词] N-甲基-D 天冬氨酸受体;脑炎;儿童

[中图分类号] R725.9

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2015)09-1333-04

doi:10.7655/NYDXBNS20150934

抗 N-甲基-D 天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor,NMDAR)脑炎是近年发现的一种抗 NMDAR 抗体介导的边缘性脑炎,2007 年 Dalmau 首先在有精神症状、记忆障碍并伴有卵巢畸胎瘤的女性患者血清及脑脊液中检测到抗 NMDAR 抗体,国内首先报道 1 例 22 岁伴有卵巢畸胎瘤的抗 NMDAR 脑炎的患者,此后该病逐渐被国内认识。本病临床表现多样,容易误诊,延误治疗可致严重的神经、心理功能损害。本研究回顾性分析南京医科大学附属南京儿童医院 2013 年 4 月—2015 年 3 月诊治的 4 例抗 NMDAR 脑炎的临床资料,并结合文献,以提高对该病的认识。

1 病例资料

例 1,男,1 岁 4 个月,因“呕吐半天,抽搐 1 次”于 2013 年 4 月 20 日入院。呕吐胃内物 2 次,抽搐为全身性强直阵挛发作,持续 30 min,在外应用苯巴比妥钠(剂量不详)抽搐止,病程中无发热、无头痛、无精神行为异常。入院查体:神志清,精神萎,双侧瞳孔等大等圆,对光反射存在,眼球活动自如,咽反射存在,心肺腹未见异常,四肢活动正常,肌力、肌张力正常,脑膜刺激征、病理征阴性。入院后检查,脑脊液白细胞 $38 \times 10^6/L$,单个核细胞 97.4%,多核细胞 3.6%,蛋白、糖、氯化物正常,细菌培养阴性。血常

规、血生化、头颅 MRI 未见异常,心电图、胸片正常,脑电图示背景弥漫性 θ 波和 δ 波,右侧额区 δ 波持续,考虑病毒性脑炎,予以更昔洛韦治疗 1 周,再次抽搐,表现同前,持续约 2 min 止,加奥卡西平,此后每日频繁抽搐,并伴有阵发哭闹不安,查脑电图示背景慢化,多灶棘慢波。加用托吡酯,仍抽搐,应用咪达唑仑维持 2 d,未再抽搐,替换为氯硝西洋口服,患儿仍有阵发性哭闹,并出现肢体扭动,做鬼脸,神情淡漠,不能言语,再发抽搐,加用左乙拉西坦,停用奥卡西平,仍有上述表现。查血清抗 NMDAR 抗体 1:100、脑脊液抗 NMDAR 抗体 1:10,予静脉免疫球蛋白 $1 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,共 2 d,甲泼尼龙 $20 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 连用 3 d 后,口服泼尼松 $2 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 共 4 d,共 3 个疗程后口服泼尼松,并在 3 个月内逐渐减停,患儿未再抽搐,烦躁减轻,肢体扭动消失,停用托吡酯、氯硝西洋,继续口服左乙拉西坦,期间复查头颅 MRI 提示脑萎缩改变,脊髓 MRI 未见异常,脑电图背景活动减慢,胸腹部电子计算机断层扫描(computed tomography,CT)未见异常。随访 18 个月未再发作,左乙拉西坦减量中,复查头颅 MRI 正常,脑电图正常,未再抽搐,运动正常,遗留语言障碍,仅能说爸妈等单字,时有冲动行为。

例 2,男,3 岁,因“烦躁不安 1 周,加重 4 d”于 2014 年 11 月 19 日入院。患儿 1 周前无诱因出现烦躁不安、多动、易激惹、睡眠差,4 d 前加重,病程中无抽搐、无发热、无腹泻。病前 2 周曾有发热史。查

[基金项目] 南京市科技发展计划基金(201402021)

*通信作者(Corresponding author),E-mail:hylunj@163.com

体:神志清,烦躁不安。心肺腹未见异常。四肢活动正常,肌力、肌张力正常,病理征及脑膜刺激征阴性。血常规、心电图、胸片、头颅 CT 未见异常,脑电图背景活动慢,额区显著,以 δ 波为主。入院后考虑病毒性脑炎,免疫性脑炎可能。给予阿昔洛韦、苯巴比妥钠、甘露醇等治疗,并完善血液、脑脊液等检查:肝肾功能、电解质正常;脑脊液白细胞 $40 \times 10^6/L$,单个核细胞 100%,糖、蛋白、氯化物正常;头颅 MRI 平扫未见异常;心脏 B 超、腹部 B 超未见异常;甲状腺功能、肺炎支原体抗体、细胞免疫、体液免疫、自身抗体、降钙素原正常;经治疗后仍烦躁不安,应用静脉免疫球蛋白 $1 g/(kg \cdot d)$,共 2 d。患儿白天多动,易激惹,有攻击行为,夜间睡眠不安、说梦话,查血清抗 NMDAR 抗体 1:320、脑脊液抗 NMDAR 抗体 1:30,予甲泼尼龙 $20 mg/(kg \cdot d)$ 连用 3 d 后,口服泼尼松 $2 mg/(kg \cdot d)$ 共 4 d,共 3 个疗程,患儿烦躁减轻并逐渐消失,复查头颅 MRI 轻微脑萎缩改变,血清抗 NMDAR 抗体 1:10,脑脊液抗 NMDAR 抗体 1:3.2,较前滴度下降,脑脊液常规生化正常,出院后口服泼尼松,随访 3 个月已明显恢复,反应及语言较病前稍差。

例 3,女,5 岁 7 个月,因“口齿不清 3 周”于 2014 年 9 月 5 日入院。3 周前无诱因出现口齿不清,表现为语速减慢,构音不清,无发热、无头痛、无呕吐、无视物模糊、无四肢乏力、无抽搐,无饮水呛咳,无吞咽困难,有一过性右上肢无力伴嘴角流涎,病前 1 周有呼吸道感染病史。当地医院予“头孢西丁、热毒宁、利巴韦林、甲钴胺”等治疗,患儿仍有口齿不清,入本院治疗。查体:神志清,精神反应可,双侧瞳孔等大等圆,对光反射存在,眼球活动自如,咽反射存在,心肺腹未见异常,四肢活动正常,肌力、肌张力正常,脑膜刺激征、病理征阴性。头颅及脊髓 MRI 未见异常,脑电图背景活动慢,弥漫性 θ 波,腹部 B 超、心电图、胸片正常;脑脊液白细胞 $23 \times 10^6/L$,单个核细胞 100%,蛋白、糖、氯化物正常。细胞免疫、体液免疫正常范围。予以热毒宁、甲钴胺、地塞米松等治疗,患儿口齿不清稍好转,查血清抗 NMDAR 抗体 1:100、脑脊液抗 NMDAR 抗体 1:10,予以甲泼尼龙 $20 mg/(kg \cdot d)$ 连用 3 d 后口服泼尼松 $1.5 mg/(kg \cdot d)$ 并逐渐减量,随访 3 个月患儿逐渐恢复正常,吐字较病前稍欠清。

例 4,女,2 岁 7 个月,因“间断发热伴精神异常 10 d”于 2015 年 2 月 17 日入院。患儿 10 d 前抽搐 1 次,表现为双眼凝视、意识丧失、牙关紧闭,约 1 min

左右缓解,并呕吐数次胃内容物,量不多,其后开始发热 $39^\circ C$,当地查头颅 CT 未见异常,予头孢地嗪、利巴韦林等治疗 4 d,仍发热,并出现四肢舞动、哭闹、精神行为异常,家长带患儿回家未予治疗,3 d 前再次抽搐,表现同前,精神行为异常加重,近 2 d 患儿出现口齿不清,来本院就诊。查体:体温 $38.5^\circ C$,神志模糊,精神反应差,双侧瞳孔等大等圆,对光反射较弱,咽充血,咽反射存在,心肺腹未见异常,四肢活动正常,肌力、肌张力正常,病理征及脑膜刺激征阴性。头颅 CT 未见异常,脑电图背景活动慢,额区著,以 δ 波为主。入院后血生化正常;脑脊液白细胞 $50 \times 10^6/L$,单个核细胞 100%,葡萄糖、蛋白、氯离子正常;心电图、胸片未见异常;头颅 MRI 脑沟略深,腹部 CT 未见异常,肺炎支原体抗体、细胞免疫、体液免疫、自身抗体、降钙素原正常范围;流感、副流感、腺病毒、巨细胞病毒、EB 病毒、单纯疱疹病毒、呼吸道合胞病毒抗体均阴性,考虑病毒性脑炎,免疫性脑炎不排除,给予阿昔洛韦、苯巴比妥钠、甘露醇等治疗 1 周,仍有发热、意识不清、四肢舞动、烦躁不安,时有抽搐,咪达唑仑维持止惊,丙戊酸钠抗痫,查血清抗 NMDAR 抗体 1:100、脑脊液抗 NMDAR 抗体 1:10,予以静脉免疫球蛋白 $1 g/(kg \cdot d)$,共 2 d,甲泼尼龙 $20 mg/(kg \cdot d)$ 连用 3 d 后,口服泼尼松 $2 mg/(kg \cdot d)$ 共 4 d,共 3 个疗程,患儿抽搐控制,未再发热,但仍口齿不清、阵发烦躁不安,继续口服泼尼松并康复治疗,随访 1 个月烦躁不安已明显缓解,口齿不清仍较明显。

2 讨论

2005 年首先发现伴有畸胎瘤的年轻女性脑炎患者海马神经元细胞膜表达一种不明抗原,并认为可能是一种新的边缘叶副肿瘤性脑炎。2007 年在患者脑脊液中查到抗 NMDAR 抗体,从而确立了抗 NMDAR 脑炎的诊断。2008 年将抗 NMDAR 脑炎临床分为 5 期:类似感冒症状的前驱期、情绪及精神行为异常的精神病期(可伴有抽搐)、激惹与反应低下交替的无反应期、口面部及肢体运动障碍的不随意运动期、逐渐好转的恢复期,对于临床认识抗 NMDAR 脑炎起了重要作用。由于前驱期容易被忽视,多以精神行为异常、抽搐或口面部及肢体运动障碍就诊。既往多为伴有畸胎瘤的女性成人患者的报道,2011 年 Maramattom 等^[1]报道 203 例脑炎患儿中,1%为抗 NMDAR 脑炎,提示应重视儿童抗 NMDAR 脑炎的诊断与治疗。

NMDAR 是中枢神经系统中主要的兴奋性氨基酸受体,以大脑皮质、海马、纹状体、杏仁体密度最高,在学习记忆、突触可塑性、神经退行性变、缺血性神经元坏死、癫痫等多种神经系统病理、生理过程中起重要作用。抗 NMDAR 脑炎是与抗 NMDAR 抗体相关的自身免疫性脑炎,是自身免疫系统对中枢神经系统抗原产生的抗原抗体反应,引起中枢神经系统损害,患儿出现精神行为异常、意识障碍、记忆障碍、语言障碍、癫痫、运动障碍等临床表现,头颅 MRI 无特征性改变,部分患儿可以出现皮层或皮层下 T2 信号异常,几乎所有患儿脑电图均异常,主要表现为背景活动减慢,血清及脑脊液抗 NMDAR 抗体阳性,其中脑脊液抗 NMDAR 抗体阳性与疾病相关性更好^[2]。本文病例首发的神经系统表现分别为精神行为异常、抽搐、语言障碍,并出现异常动作,表明抗 NMDAR 脑炎不一定会按照 Lizuk 等临床分期逐渐出现相关临床表现,这可能与自身免疫系统对海马、额叶、基底节、岛叶、小脑、脑干等中枢神经系统抗原产生抗原抗体反应首先累及的部位不同有关,行为语言异常、抽搐、异常动作常为儿童患者的早期症状^[3]。

本文患儿病初头颅 MRI 无异常改变,后期仅表现为脑萎缩,2 例脊髓 MRI 未见异常,与文献报道的 2/3 患儿头颅 MRI 无异常,且很少累及脊髓相一致^[4],也正如文献报道 MRI 异常与否与临床症状、体征的有无及严重程度无明确关系^[5]。本文患儿脑电图均为背景活动减慢,4 例额区以 δ 波为主,1 例伴有多灶棘慢波,与病毒性脑炎比较并无特异性,也有研究报道少数抗 NMDAR 脑炎患者脑电图呈极度 δ 刷状波,提示预后不良^[6]。血清及脑脊液抗 NMDAR 抗体阳性是确诊依据,本文 4 例均符合诊断。血清抗 NMDAR 抗体受免疫抑制治疗影响,可出现假阴性,对于临床考虑抗 NMDAR 脑炎的患儿尽量同时检测血清及脑脊液抗 NMDAR 抗体,经治疗后检测抗 NMDAR 抗体也能反映治疗效果,本文例 2 在临床好转后,复查血清及脑脊液抗 NMDAR 抗体滴度也随之下降。Dalmau 等^[7]报道肿瘤的发生与年龄、性别有关,年龄越小肿瘤可能性越小,女性肿瘤发生率高于男性,且多为卵巢畸胎瘤,仅 7% 为其他肿瘤。尽管在抗 NMDAR 脑炎患儿中并存肿瘤的几率很小,本文 4 例均小于 6 岁,做了相关检查,未发现肿瘤,进一步证实儿童抗 NMDAR 脑炎很少伴发肿瘤,尤其是小于 6 岁患儿。提示在儿童期诊断抗 NMDAR 脑炎 B 超检查未发现肿瘤而又无提示肿瘤的临床症状、体

征时进行 CT 检查需要充分评估获益与风险。有报道年龄大于 18 岁患者,在抗 NMDAR 脑炎愈后数月以后才发现畸胎瘤,因而对于此类患者需要定期进行肿瘤检测。值得注意的是部分非肿瘤抗 NMDAR 患者血清中可检测到支原体抗体阳性^[8],在单纯疱疹病毒脑炎患者脑脊液中检测到抗 NMDAR 抗体阳性^[9],提示抗 NMDAR 脑炎可能有前驱感染因素,这些因素可能触发了异常的免疫反应。本文 1 例询问到呼吸道感染病史,2 例肺炎支原体抗体阴性,1 例呼吸道病毒、单纯疱疹病毒、EB 病毒检查未见异常,说明这些因素并无特异性。病毒性脑炎也可以出现精神症状、运动障碍和语言障碍,抗 NMDAR 抗体脑炎早期易诊断为病毒性脑炎,尤其是伴有脑脊液细胞数升高时,有报道 80% 抗 NMDAR 脑炎患者可伴有脑脊液细胞数升高,本文 4 例脑脊液细胞数均升高,支持该研究结论,这些都使得早期鉴别诊断更加困难,但病毒性脑炎患儿早期多有发热、头痛、呕吐、脑膜刺激征或病理征以及部分病毒学检查阳性等可以鉴别,对于有精神症状、运动障碍、语言障碍、睡眠障碍、抽搐等表现者,尤其是抽搐呈持续状态对抗癫痫药物不敏感的患儿,如例 1 在明确诊断应用免疫抑制剂前,抗癫痫药物并不能使癫痫发作停止,尽早查血清及脑脊液抗 NMDAR 抗体明确诊断是进一步治疗的关键。同急性播散性脑脊髓炎治疗相似,抗 NMDAR 脑炎一线治疗药物是糖皮质激素和免疫球蛋白^[10],效果不佳者可以选择环磷酰胺,经上述治疗大多数患儿显著恢复,未恢复的患儿在随后的 2 年中也会有进一步的改善,成人还有应用利妥昔单抗有效的报道。尽管部分患儿已完全康复,仍能检测到抗 NMDAR 抗体,说明免疫激活在体内持续存在,需要长时间的随访观察。本文病例经甲泼尼龙和静脉免疫球蛋白治疗后 4 例均好转,其中 3 例明显好转,例 2 在明显恢复后查抗 NMDAR 抗体滴度下降但仍阳性,与上述文献一致。

抗 NMDAR 脑炎是自身免疫性脑炎的一种类型,可以通过核磁共振等检查明确;特异性抗原抗体相关性自身免疫性脑炎,包括抗 NMDAR 脑炎等 19 种,临床表现与抗 NMDAR 脑炎相似,主要通过血清及脑脊液相关抗体鉴别。因此具有精神症状、运动障碍、语言障碍、睡眠障碍、抽搐等两种及以上表现者,而血及脑脊液抗 NMDAR 抗体阴性时要警惕其他自身免疫性脑炎的可能性,如有条件可进一步查相关抗体,在无条件检查时,治疗上也可以考

考虑参照抗 NMDAR 脑炎的治疗策略进行。

[参考文献]

[1] Maramattom BV, Jacob A. N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis; a new addition to the spectrum of autoimmune encephalitis[J]. Ann India Acad Neurol, 2011, 14(3): 153-157

[2] Armangue T, Petit-Pedrol M, Dalmau J, et al. Autoimmune encephalitis in children[J]. J Child Neurol, 2012, 27(11): 1460-1469

[3] 杨爱君, 崔红, 魏田力. 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎[J]. 实用儿科临床杂志, 2011, 26(18): 1449-1451

[4] Dalmau J, Tuzun E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma[J]. Ann Neurol, 2007, 61(1): 25-36

[5] Peery HE, Day GS, Dunn S, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis. The disorder, the diagnosis and immunobiology[J]. Autoimmun Rev, 2012, 11(12): 863-872

[6] Bien CG, Vincent A, Barnett MH, et al. Immunopathology of autoantibody-associated encephalitides: clues for pathogenesis[J]. Brain, 2012, 135(5): 1622-1638

[7] Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis[J]. Lancet Neurol, 2011, 10(1): 63-74

[8] Glabbe MS, Gavali S, Radner A, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: report of ten cases and comparison with viral encephalitis[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2009, 28(12): 421-429

[9] Armangue T, Leypoldt F, Malaga L, et al. Herpes simplex virus encephalitis is a trigger of brain autoimmunity[J]. Ann Neurol, 2014, 75(2): 317-323

[10] 何燕, 郭虎, 金波, 等. 32 例急性播散性脑脊髓炎的临床特征及随访研究[J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2013, 33(7): 983-985

[收稿日期] 2015-03-10

科技出版物中阿拉伯数字的书写规则

1. 为使多位数字便于阅读, 可将数字分成组, 从小数点起, 向左或向右每 3 位分成 1 组, 组间留空隙(约为一个汉字的 1/4), 不得用逗号、圆点或其他方式。
2. 纯小数必须写出小数点前用以定位的“0”。
3. 阿拉伯数字不得与除万、亿及法定计量单位词头外的汉字数字连用。如 453 000 000 可写成 45 300 万或 4.53 亿或 4 亿 5 300 万, 但不能写成 4 亿 5 千 3 百万; 三千元写成 3 000 元或 0.3 万元, 但不能写成 3 千元。
4. 一个用阿拉伯数字书写的数值, 包括小数与百分数, 不能拆开转行。
5. 表示用阿拉伯数字书写的数值范围, 使用波浪号“~”。如 10%~20%, (2~6)×10³ 或 2×10³~6×10³, 30~40 km。

(本刊编辑: 接雅俐)