

· 病例报告 ·

## 单纯疱疹病毒脑炎继发抗-N-甲基-D天门冬氨酸受体脑炎1例

石中南, 郑 炯\*

南京医科大学附属儿童医院神经内科, 江苏 南京 210008

[关键词] 单纯疱疹病毒脑炎; 抗N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎; 单纯疱疹病毒

[中图分类号] R512.3

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2019)08-1245-03

doi:10.7655/NYDXBNS20190830

### 1 临床资料

患儿,男,5岁4个月。2018年5月3日因“发热1 d余,抽搐3次”入院。患儿入院前1 d余无明显诱因下出现呕吐,为胃内容物,非喷射性,面色差,遂至当地诊所,予四磨汤及吗丁啉口服治疗。夜间睡前诉头晕,后出现发热,家长自述为低热,未测体温,再次出现呕吐,且突发抽搐一次,初为双眼凝视、流涎,四肢软,呼之不应,后渐出现四肢硬,牙关紧闭。急至当地医院予“苯巴比妥钠肌注镇静及吸氧”处理后缓解,缓解后入睡。抽搐时体温不详。当地收住入院后完善脑脊液及头颅CT检查均未见异常,予“头孢替安及单磷酸阿糖腺苷”抗感染及“甘露醇”减轻脑细胞水肿。入院前1 d夜间抽搐1次,持续2~3 min后缓解,入院当天再次出现抽搐1次,表现为双眼上翻、凝视,眨眼、呼之不应,牙关紧闭伴四肢强直、时有抖动,急予“苯巴比妥钠及地西洋”止痉,持续十几分钟后缓解。患儿病程中易入睡,脾气较前暴躁。无咳嗽,有诉腹痛,发作间歇期精神一般,大小便外观无明显异常。既往史、家族史无特殊。入院查体:体温:38.6℃,心率:137次/min,呼吸:30次/min,体重:18 kg。神志清,精神反应一般,颈部略抵抗。双侧膝反射、跟腱反射活跃。双侧克氏征、布氏征阴性,左侧巴氏征阳性,右侧阴性。余查体(-)。入院第2天行腰椎穿刺检查示脑脊液常规:潘氏试验:阴性;白细胞数40个/ $\mu\text{L}$ ,单个核

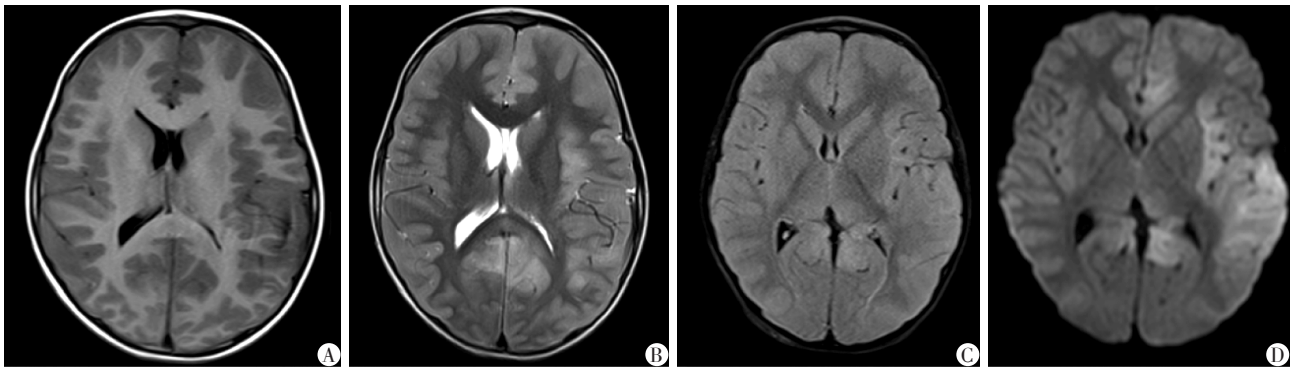
细胞百分比:84.0%;多个核细胞百分比:16.0%。脑脊液生化:蛋白:0.20 g/L,腺苷脱氨酶:1.2 U/L,葡萄糖:4.42 mmol/L,氯:101 mmol/L,乳酸脱氢酶:42 U/L。脑脊液-细菌培养与药敏:未培养出真菌、嗜血及细菌;脑脊液柯萨奇病毒A组16型(CA16)-RNA:阴性;肠道病毒71型(EV71)-RNA:阴性;单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV)-DNA:阳性( $2.62 \times 10^3$ )拷贝;血清及脑脊液抗N-甲基-D-天门冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)抗体阴性, Hu、Ma2、CV2/CRMPs等其他自身免疫性相关脑炎抗体(-)。血尿代谢筛查:(-)。头颅MRI示:①左侧大脑半球及右侧扣带回、顶枕叶、胼胝体见稍长T2信号,DWI见弥散障碍,考虑急性病变弥漫性脑肿胀,脑炎可能;②左侧额顶叶近中线区局部脑回稍紊乱;③左侧颞顶叶脑表面见一支异常血管影,动静脉异常交通血管或变异可能(图1)。

患儿入院后有多次抽搐发作,表现为双眼右斜,右侧肢体抖动,持续20~60 min,意识障碍逐渐加重,出现昏睡,予阿昔洛韦、地塞米松、丙种球蛋白及其他减轻脑水肿、营养补液治疗。病程2周后患儿热退,精神反应好转,抽搐控制,可进行简单对答,思维迟钝,可扶走。复查头颅MRI示:①双侧大脑半球多发异常信号,与前比较T2信号略减低;②左侧颞顶叶脑表面增粗血管影,与前比较无变化;③脊柱、脊髓MRI平扫未见明显异常(图2)。

病程第20天患儿再次发热,且精神欠佳,睡眠多,思维迟钝,与人无语言及眼神交流,次日出现持续右上肢抽动伴口角右侧抽动、定向障碍,有时可遵从简单指令;偶有大笑。复查脑脊液常规:白细胞数30/ $\mu\text{L}$ ,单个核细胞百分比:100.0%;脑脊液生化:蛋

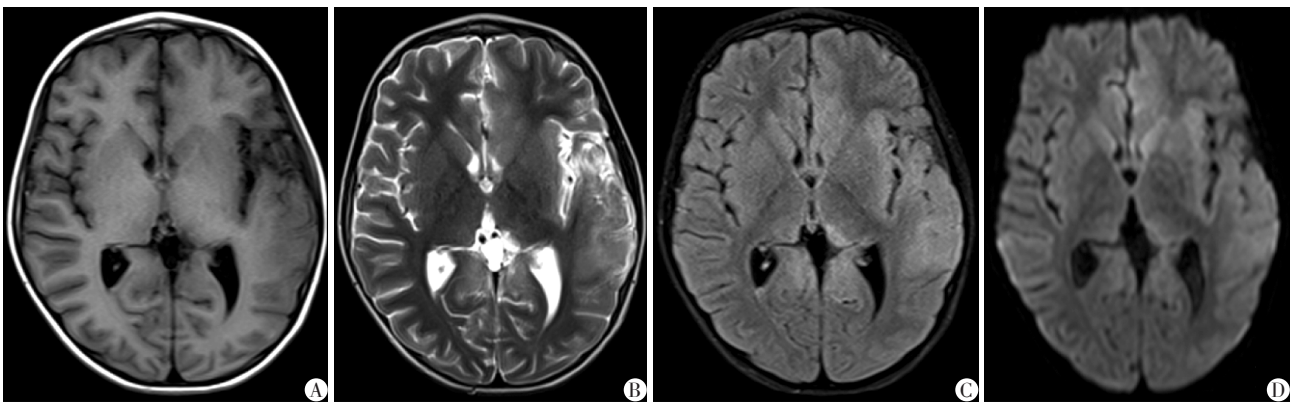
[基金项目] 南京医科大学科研基金(2017NJMU060)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: zhengzheng070@126.com



A:T1 加权相;B:T2 加权相;C:FLAIR 相;D:DWI 相。

图1 病程第4天头颅MRI示左侧半球额顶颞叶及右侧右侧扣带回、枕叶异常信号



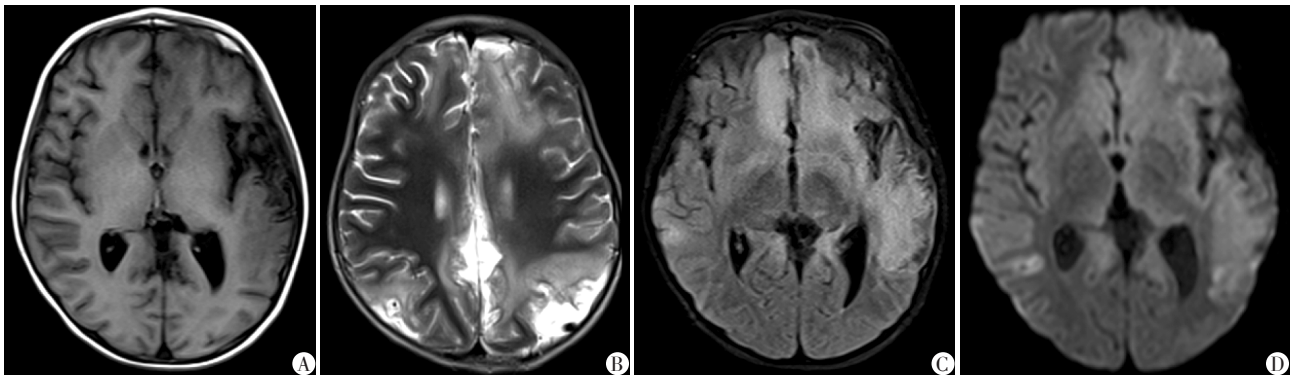
与前比较T2信号略减低。A:T1 加权相;B:T2 加权相;C:FLAIR 相;D:DWI 相。

图2 病程第14天头颅MRI示双侧大脑半球多发异常信号

白:0.48 g/L;腺苷脱氨酶:1.9 U/L;葡萄糖:3.16 mmol/L;氯:113 mmol/L;乳酸脱氢酶:15 U/L;脑脊液 HSV-DNA:阴性。视频脑电图:异常(背景慢化,左侧中央、顶、颞区电压减低;右侧额极、额区不规则慢波发放,其间夹杂尖波;右侧中央、顶区主双(多)相尖波阵发,部分呈类周期发放,睡眠期著;醒睡期频繁左侧中央、顶枕区为主不对称痉挛电或临床发作;频繁右侧中央顶区起始局灶性电或临床发作,两种

发作可连续、交替或同时出现)。头颅MRI:与前比较,现左侧颞叶、两侧顶枕叶及左侧额叶部分皮层脑软化(图3)。脑脊液免疫性脑炎抗体:抗NMDAR抗体++1:10,余阴性;血清免疫性脑炎抗体:抗NMDAR抗体+1:10,余阴性。

治疗上加用丙种球蛋白(2 g/kg)及大剂量甲泼尼龙(20 mg/kg)冲击,并予咪达唑仑、丙戊酸钠控制抽搐发作。患儿精神反应一过性好转后再次加重,



左侧颞叶、两侧顶枕叶及左侧额叶部分皮层脑软化。A:T1 加权相;B:T2 加权相;C:FLAIR 相;D:DWI 相。

图3 病程第26天头颅MRI示双侧大脑半球多发异常信号

仍有频繁抽搐,病程第27天吞咽困难进行性加重、易呛咳,甲泼尼龙冲击第1疗程结束后,患儿已无法自主进食,予鼻饲喂养,家长放弃治疗签字出院,院外继续口服激素、抗癫痫药物等,1个月后电话回访患儿因继发肺部感染死亡。

## 2 讨论

单纯疱疹病毒脑炎(herpes simplex virus encephalitis, HSE)是由HSV直接侵犯中枢神经系统引起的重症脑炎。目前研究已证实阿昔洛韦和更昔洛韦作为治疗HSE的首选药物,早期应用可以有效阻止病情恶化,最大限度地减少后遗症的发生,但即使接受积极治疗的儿童预后仍差,存活患儿仍多遗留严重的神经系统后遗症<sup>[1]</sup>。

本例患儿为学龄前期男童,急性起病,临床以高热、频繁抽搐及进行性加重的意识障碍为主要表现,查体可见腱反射活跃、脑膜刺激征及病理征阳性。脑脊液检查见细胞数轻度增高,以单核细胞为主,生化正常,符合病毒性脑炎脑脊液改变,病原学检查示脑脊液HSV-DNA阳性。头颅MRI见额顶颞叶非对称性病变,符合HSE诊断标准<sup>[2]</sup>。患儿在HSV感染恢复期,再次出现发热、癫痫局灶性发作持续状态,同时伴有表情淡漠、语言交流减少、偶有大笑。复查脑脊液及病原学检查HSV阴性,复查头颅MRI提示原有病灶萎缩软化,无新发病灶,不支持病毒性脑炎复发;结合血和脑脊液抗NMDAR抗体阳性,支持HSE后继发抗NMDAR脑炎的诊断。

抗NMDAR脑炎是一种以精神症状、运动障碍、惊厥发作、认知功能损害等为主要表现的中枢神经系统自身免疫性疾病,2007年由Dalmau等<sup>[3]</sup>在成人首先报道,确诊需检测到血和(或)脑脊液抗NMDAR抗体。目前该病发病机制尚不明确,一般认为抗NMDAR脑炎多与肿瘤相关,近年来其与病毒性脑炎的关系也受到关注。Priess等<sup>[4]</sup>研究发现,33%的HSE患者有抗NMDAR抗体。Titulaer等<sup>[5]</sup>对HSV感染初期血清和脑脊液NMDAR抗体阴性的患者进行研究,发现7%的HSE患者出现症状复发且血清NMDAR抗体转为阳性。均提示HSE复发的临床症状与NMDAR抗体间存在联系。国外已有多例HSE继发抗NMDAR脑炎的个案报道<sup>[6-7]</sup>。2016年我国学者通过对16例HSE继发抗NMDAR脑炎的临床特点进行分析,发现所有患儿病情恶化发生于病毒性脑炎后14 d至2个月,且约半数患儿以运动障碍

起病,经免疫治疗后除1例死于中枢性呼吸衰竭外,6个月至3年回访无复发病例<sup>[8]</sup>。

HSE后继发免疫性脑炎的发病机制尚不明确。有学者提出分子拟态机制假说,即病毒蛋白序列激发的免疫抗体,错误地结合了NMDAR上结构类似的抗原决定簇。但迄今未发现HSV和NMDAR间相似的抗原决定簇,此假说尚需进一步研究以明确。另一种学说认为HSV感染后引起边缘结构强烈的炎症反应(常伴有组织坏死),表达NMDAR抗原的部位暴露于免疫系统,破坏中枢神经系统的免疫耐受,引发自身免疫反应<sup>[2]</sup>。目前第二种机制更被接受。

综上所述,对于复发性HSE,尤其是有运动障碍、癫痫持续状态、精神症状的患者,复查脑脊液病原学阴性,应考虑免疫性脑炎(如抗NMDAR脑炎)可能。尽早检测血和脑脊液相关抗体,以便尽早明确诊断,及时予以免疫治疗以改善预后。

## 【参考文献】

- [1] 冯文雅,陈天明,胡 冰,等.儿童单纯疱疹病毒脑炎的临床特征、预后及遗传易感性[J].中华儿科杂志,2015,53(9):701-706
- [2] 吴 江,贾建平,崔丽英.神经病学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2014:195
- [3] Dalmau J, Tazon 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
- [4] Prüss H, Finke C, Holtje M, et al. N-methyl-d-aspartate receptor antibodies in herpes simplex encephalitis [J]. Ann Neurol, 2012, 72:902-911
- [5] Titulaer MJ, Leypoldt F, Dalmau J. Antibodies to N-methyl-D-aspartate and other synaptic receptors in choreoathetosis and relapsing symptoms post-herpes virus encephalitis[J]. Mov Disord, 2014, 29(1):3-6
- [6] Sutcu M, Akturk H, Somer A, et al. Role of autoantibodies to N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor in relapsing herpes simplex encephalitis[J]. J Child Neurol, 2015, 16(1):1-6
- [7] Yushvayev-Cavalier Y, Nichter C, Ramirez-Zamora A. Possible autoimmune association between herpes simplex virus infection and subsequent anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis a pediatric patient with abnormal movements[J]. Pediatr Neurol, 2015, 52(4):454-456
- [8] 王晓慧,张炜华,方 方,等.继发于单纯疱疹病毒性脑炎后的儿童抗N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎16例临床分析[J].中国实用儿科杂志,2016,31(7):542-544

【收稿日期】 2019-02-03