

抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎临床分析

石中南,金波*,郑帆

(南京医科大学附属儿童医院神经内科,江苏 南京 210008)

[摘要] 目的:探讨抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(抗 NMDAR)脑炎患儿临床表现及预后。方法:回顾分析本院 2013—2015 年 9 例确诊为抗 NMDAR 脑炎患儿的临床资料。结果:9 例均有语言障碍,8 例病程中有精神症状,7 例出现癫痫样发作,脑脊液及血清抗 NMDAR 抗体均不同程度阳性;多数患儿预后良好。结论:对于以精神症状或癫痫样发作首发的病例需考虑抗 NMDAR 脑炎可能,完善抗 NMDAR 脑炎相关抗体检测可助诊断。早期进行免疫治疗对于逆转抗 NMDAR 脑炎病情尤为重要,多数患儿经积极免疫治疗后预后良好。

[关键词] 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎;免疫性脑炎;癫痫样发作;语言障碍;精神异常

[中图分类号] R729

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2016)12-1538-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20161237

抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)脑炎是免疫性脑炎的一种,2007 年由 Dalmau 首次报道,最早发现于合并卵巢畸胎瘤的女性患者。研究显示,儿童及男性患者亦可发病但较少合并肿瘤^[1]。本病临床表现多样,早期容易误诊为原发性精神障碍及病毒性脑炎而延误治疗,并可导致严重的神经心理损害。本研究对 9 例抗 NMDAR 脑炎患儿临床资料进行分析,以达到早期诊断及治疗的目的。

1 对象和方法

1.1 对象

收集本院确诊为抗 NMDAR 脑炎患儿临床资料 9 例,其中女 6 例,男 3 例,年龄 1 岁 4 个月~10 岁 4 个月,平均年龄 5 岁 7 个月。就诊时病程最短 1 d,最长 5 个月,平均病程 15 d。其中 1 例有“癫痫”家族史(舅舅有癫痫病史),1 例 3 年前有“病毒性脑炎”史,其余 7 例既往史及家族史无特殊。

1.2 方法

相关检查:包括脑脊液常规检查、脑脊液生化、脑脊液及血清 NMDAR 抗体(送检武汉康圣环球公司,采用间接免疫荧光法检测)、血清病毒抗体 DNA 及抗体检测、视频脑电图、头颅 MRI、免疫功能及自身抗体全套、胸腹部 CT 或腹部 B 超等。

诊断标准:抗 NMDAR 脑炎目前无统一标准,多

数学者认为,依靠典型的临床表现(原因不明的精神行为异常、痫性发作、意识障碍、记忆丧失、运动异常,甚至出现中枢性通气不足,尤其伴卵巢畸胎瘤者),血清和(或)脑脊液抗 NMDAR 抗体阳性即可确诊为抗 NMDAR 脑炎^[2],其中脑脊液抗体比血清抗体更有意义,并可在免疫治疗后用于评估病情^[3]。

2 结果

2.1 临床表现

9 例患儿 8 例急性起病,1 例亚急性起病,5 例患儿病初有发热、头痛、呕吐等非特异性前驱症状,6 例以癫痫样发作首发,2 例以精神障碍首发,1 例以语言障碍首发并合并中枢性面瘫。所有患儿均有不同程度语言障碍(表现为重复性语言、言语减少甚至缄默、无主动语言、构词困难、构音不清等)。8 例患儿病程中出现精神症状(表现为阵发性哭闹、烦躁、胡言乱语等)。7 例患儿出现癫痫样发作,其中 2 例应用多种抗癫痫药物后癫痫样发作得以控制,另外 5 例单一药物即控制。6 例出现不同程度意识水平下降。4 例出现肢体运动障碍,其中 2 例有肌力肌张力下降。3 例出现记忆力下降。5 例患儿睡眠减少或睡眠不安、说梦话。2 例合并自主神经功能异常,表现为阵发性腹痛、多汗、流涎、面色潮红。1 例存在进食困难,病情进展期需鼻饲(表 1)。

2.2 辅助检查

9 例患儿中 8 例脑脊液细胞数轻度增高,淋巴

[基金项目] 南京市卫生局课题(YKK14121)

*通信作者(Corresponding author),E-mail: 13182852157@163.com

表 1 本组患儿临床表现

| 编号 | 性别 | 年龄 | 病程(d) | 首发症状 | 主要临床表现 | | | | | | | | |
|----|----|--------|-------|-------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|-----------|--------------|
| | | | | | 精神 症状 | 意识 障碍 | 语言 障碍 | 记忆 障碍 | 运动 障碍 | 睡眠 障碍 | 肌张力 障碍 | 癫痫样 发作 | 自主神经 功能异常 |
| 1 | 女 | 2岁8个月 | 30 | 癫痫样发作 | 有 | 有 | 有 | 无 | 有 | 有 | 有 | 有 | 无 |
| 2 | 女 | 10岁4个月 | 150 | 癫痫样发作 | 有 | 有 | 有 | 无 | 有 | 无 | 无 | 有 | 无 |
| 3 | 女 | 9岁2个月 | 15 | 癫痫样发作 | 有 | 无 | 有 | 有 | 无 | 有 | 有 | 有 | 有 |
| 4 | 女 | 8岁9个月 | 15 | 精神症状 | 有 | 有 | 有 | 有 | 有 | 无 | 无 | 有 | 无 |
| 5 | 男 | 6岁 | 7 | 癫痫样发作 | 有 | 无 | 有 | 有 | 无 | 无 | 无 | 有 | 有 |
| 6 | 男 | 1岁4个月 | 1 | 癫痫样发作 | 有 | 有 | 有 | 无 | 有 | 有 | 无 | 有 | 无 |
| 7 | 男 | 3岁 | 7 | 精神症状 | 有 | 有 | 有 | 无 | 无 | 有 | 无 | 无 | 无 |
| 8 | 女 | 5岁7个月 | 21 | 语言障碍 | 无 | 无 | 有 | 无 | 无 | 无 | 无 | 无 | 无 |
| 9 | 女 | 2岁7个月 | 10 | 癫痫样发作 | 有 | 有 | 有 | 无 | 无 | 有 | 无 | 有 | 无 |

细胞为主,生化无异常,呈病毒性脑炎样脑脊液改变,另外 1 例脑脊液细胞数及生化均无异常。9 例血清及脑脊液 NMDAR 抗体均阳性,免疫功能及自身抗体未见异常。病程较长的 2 例头颅 MRI 异常,其中 1 例见双侧脑室饱满,脑沟加深,另 1 例见基底节区、脑干、额颞顶叶灰白质及左侧小脑白质广泛异常信号,T1 低信号,T2 及 FLAIR 高信号。8 例患儿脑电图有不同程度背景慢化或背景活动减慢,其中病程较长的 2 例在慢波基础上见尖慢波、尖波、棘慢波阵发,1 例脑电图正常。所有患儿血清病毒抗体及 DNA 检测均阴性,腹部 B 超或胸腹部 CT 均未发现占位性病变。

2.3 治疗及预后

抗 NMDAR 脑炎治疗目前无统一标准,多数文献支持一线免疫治疗(包括糖皮质激素、丙种球蛋白、血浆置换),二线免疫治疗(免疫抑制剂,包括环磷酰胺,儿童亦有应用利妥昔单抗的报道^[4])及肿瘤切除(合并肿瘤患者)^[5-7]。对于一线免疫治疗无效者,应早期应用二线免疫治疗。有研究认为,中枢神经病毒感染可能是抗 NMDAR 脑炎的病因之一^[8-9],本研究为回顾性分析,9 例患儿均未发现实体瘤,所有患儿早期均使用阿昔洛韦抗病毒及地塞米松抗炎治疗,有抽搐发作者给予抗癫痫药物控制抽搐发作,5 例应用奥卡西平,其中 2 例与其他抗癫痫药物联合用药,另外 2 例予丙戊酸钠口服,早期抗病毒及对症治疗效果不佳。9 例患儿均于入院 2 周内应用大剂量甲强龙(20 mg/kg,3 个疗程)及丙种球蛋白(2 g/kg,1~2 个疗程)免疫治疗,并于出院后继续口服强的松免疫序贯治疗 3~9 个月,6 例患儿住院期间临床表现已明显好转,精神症状消失,抽搐控制,部分遗留轻微计算能力差、反应差等症状,3 例患儿目前语言障碍仍较明显。

3 讨论

近年来,随着对抗 NMDAR 脑炎认识的增加,临床上确诊的病例并不少见,因其早期症状无明显特异性,极易被误诊为病毒性脑炎或原发性精神障碍。对于急性或亚急性起病,临床表现为精神行为异常、语言、睡眠、运动障碍及频繁的抽搐、自主神经功能紊乱、通气障碍等时需考虑抗 NMDAR 脑炎的可能。儿童抗 NMDAR 脑炎患肿瘤者较少,首发症状常为语言障碍、癫痫样发作和精神行为异常,而自主神经功能紊乱和通气障碍少见^[10]。本研究中患儿多数于病程早期出现癫痫样发作、精神行为异常,伴不同程度语言障碍、记忆障碍、睡眠障碍及运动异常等,1 例患儿病程中仅表现为语言障碍,而仅 2 例病程中出现自主神经功能紊乱,与文献报道相符。

患者血液和脑脊液中均检测到 NMDAR 抗体可作为诊断标准,本文 9 例患儿脑脊液及血清中均检测出抗 NMDAR 抗体,病程早期脑脊液中抗体水平呈强阳性,治疗后部分患儿复查显示抗体滴度迅速下降。有研究显示,合并肿瘤者抗体滴度较高^[11]。有学者发现,经治疗后部分患儿已完全康复,但血清及脑脊液仍可检测到抗 NMDAR 抗体,说明免疫激活在体内持续存在,需要长期随访^[12]。

儿童患者多数不伴肿瘤,有研究报道 90% 抗 NMDAR 脑炎患儿未发现卵巢或其他部位实体瘤^[1,7],而且有学者认为年龄越小合并肿瘤的机会越低^[13],但有可能若干年后会发生肿瘤性疾病^[1]。本研究中 9 例患儿均未发现实体瘤,后期需进一步随访。

本文 9 例患儿入院时病程 1~150 d 不等,其中 2 例病程较长患儿合并脑电图及头颅影像学检查异常,并在治疗之后有所好转,而另外 7 例病程较短患儿头颅 MRI 表现阴性,脑电图均显示背景活动减

慢或慢波活动。研究发现,病程初期 MRI 多无明显变化,与患儿突出的临床表现不符,本组 1 例合并中枢性面瘫,但头颅 MRI 检查未见异常,均提示病程早期,抗 NMDAR 脑炎主要导致中枢神经系统功能改变。但随着病程的延长,MRI 出现阳性表现,多为非特异性的海马、额叶和岛叶皮质信号增高^[1],与抗体滴度及患儿预后无明显相关性^[13],因此常规 MRI 检查在抗 NMDAR 脑炎的诊断、疗效和预后判断中的价值不大。抗 NMDAR 脑炎早期以脑功能受累为主,影像学检查可能无明显异常,在无条件行相关抗体检测的情况下可协助鉴别病毒性脑炎。

抗 NMDAR 脑炎大多预后良好^[1],早期诊断及治疗极为重要,及早进行免疫治疗后病情多可好转^[14],本研究中 9 例患儿均采用一线免疫治疗,包括大剂量甲强龙及丙种球蛋白冲击治疗,因患儿从临床症状缓解到完全康复常需数月或数年之久,故患者在病情稳定后仍需激素或免疫抑制剂治疗以防复发^[15],本研究中患儿于一线免疫治疗有效后序贯以强的松口服。多数患儿预后良好,少数患儿遗留计算能力差、反应差、语言障碍等边缘系统受损症状。

抗 NMDAR 脑炎是自身免疫性脑炎的一种类型,对于以精神症状或癫痫样发作首发的其他临床表现类似病毒性脑炎及脑脊液呈病毒性脑炎样改变的患儿,或较早出现精神行为异常、认知障碍、癫痫样发作、中枢性通气障碍或自主神经功能紊乱等表现者需考虑该诊断,通过血清及脑脊液相关抗体检测阳性可助鉴别病毒性脑炎,另外,抗 NMDAR 脑炎早期以脑功能受累为主,影像学检查可能无明显异常,亦可协助鉴别。早期诊断及治疗对于逆转抗 NMDAR 脑炎病情尤为重要,多数患儿经积极免疫治疗后预后良好。

[参考文献]

- [1] Dalmau J, Lancaster E, Martinez E, et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis [J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(1): 63-74
- [2] 刘美云, 谢琰臣, 李继梅. 抗 NMDA 受体脑炎[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2010, 17(6): 449-451
- [3] Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study [J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(2): 167-177
- [4] Suthar R, Saini AG, Sankhyani N. Childhood anti-NMDA receptor encephalitis [J]. *Ind J Pediatr*, 2016, 83(7): 1-6
- [5] Kakuda W, Thijs VN, Lansberg MG. Clinical importance of microbleeds in patients receiving IV thrombolysis [J]. *Neurology*, 2005, 65(8): 1175-1178
- [6] Fiehler J, Albers GW, Boulanger JM, et al. Bleeding risk analysis in stroke imaging before thrombolysis (BRASIL): pooled analysis of T2*-weighted magnetic resonance imaging data from 570 patients [J]. *Stroke*, 2007, 38(10): 2738-2744
- [7] Irani SR, Bera K, Waters P, et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in herpes simplex encephalitis: temporal progression of clinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disease [J]. *Brain*, 2010, 133(6): 1655-1667
- [8] Prtljs H, Finke C, Hötje M, et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in herpes simplex encephalitis [J]. *Ann Neurol*, 2012, 72(6): 902-911
- [9] Armangue T, Leypoldt F, Malaga I, et al. Herpes simplex virus encephalitis is a trigger of brain autoimmunity [J]. *Ann Neurol*, 2014, 75(2): 317-323
- [10] 王华. 儿童抗 N-甲基-D-天门冬氨酸受体脑炎的诊断与鉴别诊断 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2014, 16(6): 578-583
- [11] Nasky KM, Knittel DR, Manos GH. Psychosis associated with anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies [J]. *CNS Spectr*, 2008, 13(8): 699-703
- [12] 郭虎, 陆海英, 梁超, 等. 儿童抗 N-甲基-D-天门冬氨酸受体脑炎 4 例并文献复习 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2015, 35(9): 1333-1336
- [13] Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies [J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7(12): 1091-1098
- [14] Hau L, Csábi G, Tényi T. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis—guideline to the challenges of diagnosis and therapy [J]. *Psychiatria Hungarica*, 2015, 30(4): 402-408
- [15] Florance NR, Davis RL, Lain C, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents [J]. *Ann Neurol*, 2009, 66(1): 11-18

[收稿日期] 2016-03-13