

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.06.003

抗 NMDAR 脑炎专题

## 抗 N-甲基-D-天门冬氨酸受体脑炎的临床表现

姜玉武 季涛云

(北京大学第一医院儿科, 北京 100034)

**[摘要]** 抗 N-甲基-D-天门冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR) 脑炎是儿科最常见的一种具有独特临床表现的免疫性脑炎。该文对典型和不典型抗 NMDAR 脑炎的临床表现及儿童抗 NMDAR 脑炎临床表现的独特之处等进行了综述, 以提高儿科医生对此症的认识及诊治水平。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16(6): 575-577]

**[关键词]** 抗 N-甲基-D-天门冬氨酸受体脑炎; 临床表现; 儿童

### Clinical presentations of pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis

JIANG Yu-Wu, JI Tao-Yun. Department of Pediatrics, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China (Email: jiangyw@263.net)

**Abstract:** Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis is one of the most common autoimmune encephalitis in children with characterized clinical features. Here we review clinical presentations of typical and atypical anti-NMDAR encephalitis and characteristics of clinical presentations of pediatric anti-NMDAR encephalitis.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(6): 575-577]

**Key words:** Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis; Clinical presentation; Child

抗 N-甲基-D-天门冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR) 脑炎是儿科最常见的一种具有独特临床表现的免疫性脑炎。2005年, Vitaliani 等<sup>[1]</sup>首先报道了4例具有记忆障碍、精神异常伴有畸胎瘤的女性患者, 提出可能是一种新的副肿瘤综合征。Dalmau 等<sup>[2]</sup>于2007年在8例类似患者的脑脊液中发现抗 NMDAR 抗体, 正式提出了抗 NMDAR 脑炎的诊断。一项多中心研究发现, 在所有脑炎中抗 NMDAR 脑炎占4%, 在免疫介导的中枢神经系统炎症中排第二位, 仅次于急性播散性脑脊髓炎<sup>[3]</sup>。我国儿童病例报道较少<sup>[4-5]</sup>。近期研究表明, 早期诊断、早期治疗能够明显改善预后, 熟悉此症的临床表现, 才能尽早做出正确的诊断, 及时开始积极的治疗。本文就有关此症临床表现的最新国内外文献综述如下。

### 1 典型抗 NMDAR 脑炎的临床表现及分期

抗 NMDAR 脑炎典型的临床表现包括三大症候群: 精神症状、抽搐及运动障碍, 其中精神症状尤为突出。有学者根据病程发展顺序, 将抗 NMDAR 脑炎分为5期<sup>[6]</sup>。(1)前驱期: 约48~86%患者有前驱症状, 如头痛、发热、恶心、呕吐、腹泻及上呼吸道感染的症状等, 儿童发生的比率较成人低, 可能与患者年龄小, 不能准确表达有关<sup>[7-8]</sup>; (2)精神症状期: 前驱期后数天至2周出现精神症状, 表现为焦虑、烦躁、害怕、妄想、易激惹、失眠、幻听、幻视等。儿童常表现为脾气暴躁、易激惹、睡眠障碍等症状, 常被家长忽视, 往往在出现其他症状如惊厥、运动障碍、言语减少、进食困难、缄默、怪异行为等后就诊<sup>[6,9]</sup>; (3)无反应期: 随着疾病的进展, 患者会逐渐出现意识水平下降, 对刺激反应减弱, 不说话或喃喃自语

[收稿日期] 2014-05-19

[作者简介] 姜玉武, 男, 博士, 教授。

无意义的语言,亦可与紧张、焦虑状态交替出现;

(4)不随意运动期:突出的表现为锥体外系症状,口面部运动障碍(oro-facial dyskinesias)最常见,如舔唇、咀嚼样动作、做鬼脸、可导致唇舌咬伤或牙齿脱落的强迫性张口闭口等;其他如手足徐动、肌张力不全等;(5)逐渐恢复期:此期通常持续时间长,部分患者会遗留后遗症。以上各期之间无严格分界。病程中常伴有以下症状:

(1)抽搐发作:可出现在病程的任何时期,表现为强直-阵挛发作、部分运动性发作或复杂部分性发作,严重者可出现惊厥持续状态;(2)自主神经功能紊乱:高热、心动过速或心率减慢、血压异常、中枢性低通气、多涎、尿失禁、性功能障碍等,文献报道在成人发生率较高,在儿童中发生率低<sup>[8]</sup>。

国际上最大的多中心随访研究表明,典型的抗NMDAR脑炎常常呈一种综合征样表现<sup>[9]</sup>。如果把抗NMDAR脑炎的临床症状体征归类为8种,包括认知/精神行为障碍、记忆缺陷、语言障碍、意识障碍、运动障碍(不自主运动)、癫痫发作以及其他症状。88%的患者在起病1个月之内会出现上述症状中的至少4种症状,其中认知/精神行为障碍、运动障碍(不自主运动)、癫痫发作最常见。

抗NMDAR脑炎是一种神经系统急重症,校正后病死率约7%,但是,如果早期积极治疗,则预后较好<sup>[9]</sup>。抗NMDAR脑炎的治疗主要是免疫治疗,同时应该积极寻找、监视肿瘤,如果发现肿瘤,则应尽早切除肿瘤,否则免疫治疗难以取得好的效果。一线治疗包括单独或者联合应用糖皮质激素、静脉用丙种球蛋白(IVIG)及血浆置换,53%患者经过一线治疗,在治疗4周内开始好转;一线治疗失败接受二线治疗者预后明显好于未用二线治疗者,二线治疗包括利妥昔单抗及环磷酰胺。在病后18个月内,如果积极治疗,仍可以不断改善,提示对于此症一定不要轻言放弃,即使治疗较晚,也有可能治愈。病后2年内,78.6%患者恢复达到良好,恢复时间的中位数为6个月(2~12月);在病后2年时,81%预后良好。提示预后良好的指标主要是早期治疗以及病程中未转入ICU,儿童患者与成人预后指标一致;12%的病人在2年内可以有1次或者多次反复,但是复发者中67%比第一次轻<sup>[9]</sup>。

## 2 儿童抗NMDAR脑炎临床表现的独特之处

儿科抗NMDAR脑炎的临床表现总体上类似于成人,但是也存在一些独特之处。

### 2.1 首发症状

认知/精神行为障碍和癫痫发作、运动障碍(不自主运动)是最常见的首发症状,但是不同年龄的发生率不同,65%成人患者以认知/精神行为障碍起病,而12岁以下的儿童,50%以癫痫发作或者运动障碍(不自主运动)起病,青少年则介于其中<sup>[9]</sup>。

### 2.2 累积出现的症状

在抗NMDAR脑炎起病后1个月时可能出现的主要症状包括:认知/精神行为障碍、记忆缺陷、语言障碍、意识障碍、运动障碍(不自主运动)、癫痫发作、小脑共济失调、中枢性低通气、自主神经症状、偏瘫等。成人患者中记忆缺陷和中枢性低通气更常见,而在18岁以下,越小的患儿,其运动障碍(不自主运动)、言语缺陷、共济失调以及偏瘫的发生率越高<sup>[9]</sup>。

### 2.3 肿瘤发生率

国际多中心研究显示,儿童抗NMDAR脑炎肿瘤发生率远低于成年人,12岁以下儿童,仅6%的女童合并肿瘤;未发现18岁以下男性患者合并肿瘤<sup>[9]</sup>。

## 3 不典型抗NMDAR脑炎的表现

上述临床表现都是相对典型的抗NMDAR脑炎,实际上,随着研究深入,目前发现越来越多的不典型抗NMDAR脑炎。

抗NMDAR脑炎与病毒性脑炎的关系,目前已有一些报道,并逐渐受到重视,涉及单纯疱疹病毒、流感病毒、EB病毒等<sup>[6,8,10-17]</sup>。单纯疱疹病毒(Herpes simplex virus encephalitis, HSV)脑炎是临床最常见,也常常是最严重的脑炎。HSV脑炎后神经系统复发常常发生在HSV脑炎给予抗病毒治疗数周后,有2种可能性:(1)一种真正的HSV脑炎复发,脑脊液中HSV脑炎的PCR阳性,脑MRI出现新的坏死灶,对于无环鸟苷治疗有效;(2)一种免疫介导的病理过程,脑脊液中HSV脑炎的PCR阴性,脑MRI没有出现新的坏死灶,对

无环鸟苷治疗无效<sup>[13-14]</sup>。已有一些病例报道,证实这种 HSV 脑炎后复发的免疫性病理过程可能是与 NMDAR 抗体相关的,而且可能对糖皮质激素治疗有效<sup>[15-16]</sup>。关于 HSV 脑炎复发的临床表现, Hacoheh 等<sup>[17]</sup>报道,舞蹈手足徐动最常见,也有表现为认知功能倒退的。这些患儿经过免疫治疗都取得了良好的效果,其中 1 例开始免疫治疗的时间甚至在复发后 10 年,提示 HSV 脑炎后出现的神经系统症状复发或者功能倒退,尤其是儿童表现为舞蹈手足徐动者,抗 NMDAR 脑炎是常见原因,如果给予针对性免疫治疗可能获得良好效果。最近,有学者提出任何急性进展性不明原因的脑病,尤其是伴有脑脊液白细胞增加(其他常规病原学检查阴性)及多灶性神经系统症状者,都应该考虑免疫介导的脑炎可能性<sup>[18]</sup>。

如前所述,抗 NMDAR 脑炎绝大多数表现为综合征样表现,但是少数病例也可以表现为单一症状,例如共济失调(成人)<sup>[19]</sup>、广泛性脊髓炎(成人)<sup>[20]</sup>、幼儿孤独症样倒退(autistic regression)<sup>[21]</sup>等。因此,临床上出现原因不明、常规治疗效果不佳,考虑自身免疫因素所致的神经系统功能障碍,都应该考虑到抗 NMDAR 脑炎可能性,并进行 NMDAR 抗体检测。

总之,虽然抗 NMDAR 脑炎已经越来越为广大儿科神经医生所知晓,但是其临床诊治仍然存在一些困难,尤其是病程早期以及临床表现不典型的病例。熟悉此脑炎的常见临床表现,保持高度的警惕性,及时发现疑似病例,并进行脑脊液抗 NMDAR 抗体检测,才能尽早确诊本病,早期给予积极持续有效的治疗,从而最终获得良好的预后。

#### [参 考 文 献]

- [1] Vitaliani R, Mason W, Ances B, et al. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma[J]. *Ann Neurol*, 2005, 58(4): 594-604.
- [2] Dalmau J, Tüzün 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.
- [3] Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2010, 10(12): 835-844.
- [4] 王晓慧, 方方, 丁昌红, 等. 儿童抗-N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎七例[J]. *中华儿科杂志*, 2012, 50(12): 885-889.
- [5] 张欣, 熊晖, 季涛云, 等. 儿童抗-N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎 1 例[J]. *实用儿科临床杂志*, 2012, 27(24): 1903.
- [6] Dalmau J, Lancaster E, Martinez HE, et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis[J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(1): 63-74.
- [7] Armangue T, Titulaer MJ, Malaga I, et al. Pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis-clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients[J]. *J Pediatr*, 2013, 162(4): 850-856.
- [8] Florance NR, Davis RL, Lam C, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents[J]. *Ann Neurol*, 2009; 66(1): 11-18.
- [9] Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for longterm outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(2): 157-165.
- [10] Gable 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): 1421-1429.
- [11] Baltagi SA, Shoykhet M, Felmet K, et al. Neurological sequelae of 2009 influenza A (H1N1) in children: a case series observed during a pandemic[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2010, 11(2): 179-184.
- [12] Xu CL, Liu L, Zhao WQ, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis with serum anti-thyroid antibodies and IgM antibodies against Epstein-Barr virus viral capsid antigen: a case report and one year follow-up[J]. *BMC Neurol*, 2011, 11: 149.
- [13] De Tiège X, Rozenberg F, Portes Des V, et al. Herpes simplex encephalitis relapses in children: differentiation of two neurologic entities[J]. *Neurology*, 2003, 61(2): 241-243.
- [14] Skoldenberg B, Aurelius E, Hjalmarsen A, et al. Incidence and pathogenesis of clinical relapse after herpes simplex encephalitis in adults[J]. *J Neurol*, 2006, 253(2): 163-170.
- [15] Pr ü ss H, Finke C, Holtje M, et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in herpes simplex encephalitis[J]. *Ann Neurol*, 2012, 72(6): 902-911.
- [16] Leypoldt F, Titulaer MJ, Aguilar E, et al. Herpes simplex virus-1 encephalitis can trigger anti-NMDA receptor encephalitis: case report[J]. *Neurology*, 2013, 81(18): 1637-1639.
- [17] Hacoheh Y, Deiva K, Pettingill P, et al. N-Methyl-D-aspartate receptor antibodies in post-herpes simplex virus encephalitis neurological relapse[J]. *Mov Disord*, 2014, 29(1): 90-96.
- [18] Armangue T, Leypoldt F, Dalmau J. Autoimmune encephalitis as differential diagnosis of infectious encephalitis[J]. *Curr Opin Neurol*, 2014, 27(3): 361-368.
- [19] Aguiar de Sousa D, Lobo PP, Caldas AC, et al. Pure ataxia associated with N-methyl-D-aspartate receptor antibodies[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20 (14): 568-569.
- [20] Outteryck O, Baille G, Hodel J, et al. Extensive myelitis associated with anti-NMDA receptor antibodies[J]. *BMC Neurol*, 2013, 13: 211.
- [21] Scott O, Richer L, Forbes K, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor encephalitis: an unusual cause of autistic regression in a toddler[J]. *J Child Neurol*, 2014, 29(5): 691-694.

(本文编辑: 邓芳明)