

病例报告

## 幼儿抗 N- 甲基 -D- 天冬氨酸受体脑炎 1 例报道

吴革菲 毛冰 胡家胜 刘智胜

(武汉儿童医院神经内科, 湖北 武汉 430016)

患儿, 女, 2岁8个月, 因无故哭闹伴言语减少10余天入院。患儿于10余天前出现阵发性无故异常哭闹, 发脾气, 纳差, 有时将手放入口鼻中。有时在地上打滚, 可持续约半小时, 不易安抚, 缓解后患儿思睡, 每日发作2~3次。伴发与人交流减少, 反应减低, 语言减少, 仅能说简单词句。语速正常, 无答非所问。病初未予特殊处理, 语言减少渐加重, 甚至不说话。病程中患儿无发热, 无咳嗽喘气, 无抽搐发作, 无明显意识障碍, 无皮疹, 无呕吐。病前两周有上呼吸道感染史。既往体健, 无特殊疾病史, 无肝炎、结核、疫区疫水接触史。无毒物及放射性物质接触史。无外伤史及药物过敏史。患儿系第1胎第1产, 足月剖腹产出生, 出生时无窒息史。生长发育史正常。预防接种按时完成。

入院体查: 神志清楚, 精神一般, 反应较同龄儿稍差, 与人无眼神交流, 双侧瞳孔等大等圆, 直径3 mm, 对光反射存在, 心肺听诊无异常, 腹平软, 肝脾肋下未触及。颅神经正常, 四肢肌力肌张力正常, 双侧膝腱、跟腱反射对称引出, 无踝阵挛, 巴氏征阴性。

入院后考虑诊断为“病毒性脑炎, 急性播散性脑脊髓炎?”, 给予抗感染和抗病毒治疗, 并完善辅助检查。血常规无异常, CRP及血沉正常, 甲状旁腺素、甲状腺素功能正常, 血糖、血氨正常, 尿常规正常, 肝肾功能、电解质钠、钾、氯、钙正常, 血培养阴性, EBV-IgG抗体阴性, 呼吸道病原支原体、呼吸道合胞病毒、流感病毒、副流感病毒阴性。血脂检查: 甘油三脂1.73 mmol/L、总胆固醇6.35 mmol/L、高密度脂蛋白1.49 mmol/L、低密度脂蛋白4.2 mmol/L, 均在正常范围内。血乳

酸、丙酮酸正常。心电图示窦性不齐, ST段轻度改变。颅脑MRI扫描未见明显异常。脑电图检查示背景波为较弥漫性混合慢波。病程第18天腰穿脑脊液检查: 无色清亮, 细胞数 $7 \times 10^6/L$ , 蛋白0.17 g/L, 葡萄糖2.84 mmol/L, 氯化物118.6 mmol/L, 提示脑脊液常规生化均正常, 脑脊液细菌学培养阴性, 于病程第18天患儿出现吞咽困难, 时有流涎, 仅能喝牛奶, 声嘶, 手不自主搓纸样动作。伴有睡眠增加, 嗜睡, 睡眠不安, 睡眠中时有翻身。于病程第19天给予丙种球蛋白冲击治疗两天后, 患儿开始说简单的话, 如“爷爷”“要尿尿”等, 但说话不清楚, 反应慢, 面部无表情, 有时无意识缓慢点头。病程第22天晚上患儿哭闹明显, 此后患儿哭闹较前稍有好转, 但再次出现不语, 常刻板地把手放鼻子里后再放进嘴里。于病程第30天复查脑脊液常规示细胞数 $8 \times 10^6/L$ , 生化检查正常, 脑脊液寡克隆区带阳性。考虑自身免疫性脑炎可能性大, 行血和脑脊液抗 N- 甲基 -D- 天冬氨酸受体 (NMDAR) 抗体检测均为阳性。血氨基酸、尿有机酸及脂肪酸代谢病等筛查均无异常。行胸腹部CT扫描示右肾小结石, 胸腹部未见明显占位性病变。查甲胎蛋白、癌胚蛋白、 $\beta$ -HCG人绒毛膜促性腺激素均阴性。脑脊液人绒毛膜促性腺激素亦阴性。诊断为NMDAR脑炎。病程第30天给予甲基强的松龙250 mg冲击治疗(每周连用3 d, 共3周)。在激素治疗期间患儿出现消化道出血, 给予洗胃、凝血酶原、奥美拉唑、静脉营养等处理, 患儿出血控制。于病程第54天再次给予丙种球蛋白冲击治疗2 d。于病程第59天患儿好转出院。出院时患儿精神好转, 进食可, 无呛咳, 异常行为和刻板动作消失, 与人有少许交流, 能认识父

母,语言增加,走路步态正常。神志清楚,反应可,面部表情较前增加,生命体征平稳,心肺腹无异常,四肢肌张力稍高,肌力正常,腱反射存在,病理征阴性。出院后继续口服泼尼松,移行减量,于激素开始治疗后3个月停药。自起病后5个月时电话随访,患儿语言完全恢复正常,智力水平与同龄儿童无明显差别。目前患儿仍在随访中。

**讨论:** NMDAR 脑炎是2007年认识的一种神经系统免疫性疾病,最初发现于卵巢肿瘤的成年女性患者<sup>[1-5]</sup>,随后临床发现该病也见于不伴肿瘤的成人及儿童,在患者的血和/或脑脊液中存在抗神经元表面抗原 NMDAR 的抗体。

NMDAR 是一种离子型谷氨酸受体,属于突触后膜的阳离子通道,广泛分布于海马、前额皮质,与学习、记忆和精神行为密切相关。该受体的重要作用为调节突触传递、触发突触重塑以及参与学习记忆过程,其功能障碍与脑发育、精神行为异常、药物成瘾、神经退行性变等有关,其在兴奋性毒性过程中也具有重要作用,可因谷氨酸过量释放而过度激活,使细胞膜钙离子通透性增加,细胞内钙离子超载而导致神经元死亡。

抗 NMDAR 脑炎的确切发病率尚不清楚,但随着文献报告的病例数的增加和收集病例时间的缩短<sup>[1,6-7]</sup>,自身免疫性脑炎发病率比人们初期的认识明显提高,德国一项回顾性的分析提示抗 NMDAR 脑炎的发病率在不明原因脑炎中占1%<sup>[8]</sup>,而美国加利福尼亚脑炎中心临床研究结果表明抗 NMDAR 脑炎的发病率是病毒性脑炎的4倍<sup>[9]</sup>。

抗 NMDAR 脑炎临床进程和转归常呈阶段性<sup>[10]</sup>。一部分病人有各种各样的前驱感染症状,包括发热、头痛、上呼吸道感染症状等。此阶段后数天或数周患儿出现精神、行为异常、妄想、幻想,并出现失眠,逐渐进展为意识障碍、癫痫发作、不自主运动,严重者出现昏迷、呼吸和自主神经功能障碍。12岁以下小儿最常见的症状为异常行为、癫痫发作、异常运动,常发脾气、易激惹、攻击行为、性格改变,语言功能异常等<sup>[11]</sup>。回顾本例患儿的病史进展与上述文献<sup>[11]</sup>报道非常相似。本例患儿在上呼吸道感染2周后,以行为异常和语言减少起病,易激惹、不易安抚。与人交流减少,反应减低,出现重复性语言并进而缄默。约2周后患儿出现吞咽困难、流涎等植物神经功能障碍,

并出现手的不自主动作,伴发嗜睡。明确诊断为抗 NMDAR 脑炎后,即给予丙种球蛋白以及甲基强的松龙冲击等免疫治疗,患儿病情逐渐好转。本例患儿症状的好转顺序亦与症状出现的顺序基本一致,首先患儿异常行为逐渐消失,人际交往增加,继而患儿开始讲话,语言逐渐丰富,最后不自主动作消失。

抗 NMDAR 脑炎脑电图异常几乎见于所有患儿,表现为弥散性  $\delta$ 、 $\theta$  频率的慢波背景。影像学检查发现约50%成年患者头部磁共振扫描可发现皮层和皮层下 T2 高信号,另50%患者检查无阳性发现<sup>[1]</sup>。儿童患者的 MRI 异常比率更低,仅31%的患儿有异常 MRI 表现<sup>[12]</sup>。本例患儿头颅 MRI 扫描正常,脑电图表现为背景波为较弥漫性慢波,与文献报道一致。Dalmau 等<sup>[13]</sup>报道大部分抗 NMDAR 脑炎患者脑脊液细胞数增高,蛋白轻度增加,60%的患者特异性寡克隆区带阳性,大部分患者脑脊液抗 NMDAR 抗体阳性。本例患儿与文献报道不同,本例患儿病程中2次脑脊液常规生化检查正常;而且文献报道本病常伴惊厥发作,而本例患儿从无抽搐发作。由此进一步表明,临床抗 NMDA 抗体脑炎表现复杂多样,临床诊疗活动中应提高警惕、拓宽思路,避免误诊和漏诊。

随着对疾病认识的深入,临床上不伴有肿瘤性疾病的抗 NMDAR 脑炎患者<sup>[14-15]</sup>包括儿童<sup>[16]</sup>和男性逐渐增加。本例报道的患儿在进行甲基强的松龙冲击治疗前,也曾进行过全面的肿瘤排查,结果均为阴性。但有些患者在患抗 NMDAR 脑炎若干年后发生肿瘤性疾病,因此应每年排查肿瘤一次<sup>[10]</sup>。

无论成年或儿童抗 NMDAR 脑炎的诊断除依据临床表现外,脑脊液和/或血清抗 NMDA 受体抗体阳性可最终确定诊断。其鉴别诊断包括病毒性脑炎、精神病初期、边缘叶脑炎等。本例患儿在脑脊液和血清抗 NMDA 抗体阳性并排除其他疾病后得以确诊。

目前抗 NMDAR 脑炎的治疗并无标准化的治疗方案。无论成年或儿童,临床实践研究表明免疫抑制治疗和肿瘤切除是确实有效的<sup>[10]</sup>。一线免疫抑制治疗包括皮质激素、静脉用丙种球蛋白和血浆置换。对于一线药物治疗失败的病例可选用利妥昔单抗或环磷酰胺<sup>[17-19]</sup>。本例患儿在上述

一线药物治疗后,也得到了良好转归,无需二线药物治疗。

由上可见,本例患儿以无故哭闹伴言语减少为首表现,不伴有抽搐和昏迷等脑病表现,临床表现特别,且患病年龄小,体现了儿童抗NMDAR脑炎具有与成人不同的临床表现,也体现了儿童抗NMDAR脑炎与成人患者相似的多样性和复杂性。

#### [参 考 文 献]

- [1] 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.
- [2] Taylor RB, Mason W, Kong K, et al. Reversible paraneoplastic encephalomyelitis associated with a benign ovarian teratoma[J]. *Can J Neurol Sci*, 1999, 26(4): 317-320.
- [3] Ances BM, Vitaliani R, Taylor RA, et al. Treatment-responsive limbic encephalitis identified by neurophil antibodies: MRI and PET correlates[J]. *Brain*, 2005, 128(Pt 8): 1764-1777.
- [4] Kataoka H, Dalmau J, Ueno S. Paraneoplastic encephalitis associated with ovarian teratoma and N-methyl-D-aspartate receptor antibodies[J]. *Eur J Neurol*, 2008, 15(1): e5-e6.
- [5] Seki M, Suzuki S, Iizuka T, et al. Neurological response to early removal of ovarian teratoma in anti-NMDAR encephalitis[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79(3): 324-326.
- [6] Graus F, Keime-Guibert F, Rene R, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients[J]. *Brain*, 2001, 124(Pt 6): 1138-1148.
- [7] Irani SR, Alexander S, Waters P, et al. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia[J]. *Brain*, 2010, 133(9): 2734-2748.
- [8] Davies G, Irani SR, Coltart C, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies: a potentially treatable cause of encephalitis in the intensive care unit[J]. *Crit Care Med*, 2010, 38(2): 679-682.
- [9] Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, et al. The frequency of autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the California Encephalitis Project[J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(7): 899-904.
- [10] 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.
- [11] Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(2): 157-165.
- [12] 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.
- [13] Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies[J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7(12): 1091-1098.
- [14] 李翔, 陈向军. 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎患者临床特点分析[J]. *中华神经科杂志*, 2013, 45(5): 307-311.
- [15] 卢强, 关鸿志, 任海涛, 等. 不伴肿瘤的抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎三例分析[J]. *中华神经科杂志*, 2013, 46(5): 315-319.
- [16] 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.
- [17] Luca N, Daengsuwan T, Dalmau J, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a newly recognized inflammatory brain disease in children[J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63(8): 2516-2522.
- [18] Ishiura H, Matsuda S, Higashihara M, et al. Response of anti-NMDA receptor encephalitis without tumor to immunotherapy including rituximab[J]. *Neurology*, 2008, 71(23): 1921-1923.
- [19] Wong-Kisiel LC, Ji T, Renaud DL, et al. Response to immunotherapy in a 20-month-old boy with anti-NMDA receptor encephalitis[J]. *Neurology*, 2010, 74(19): 1550-1551.

( 本文编辑: 邓芳明 )