

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2015.06.011

神经系统疾病专题·病例讨论

行为异常半月伴睡眠障碍和不自主动作5天

钟敏 胡越 蒋莉

(重庆医科大学附属儿童医院神经内科, 重庆 400014)

病例介绍

患儿女, 2岁3个月, 因行为异常半月、睡眠障碍伴不自主动作5 d入院。入院前半月患儿无诱因出现阵发性烦躁哭闹, 坐立不安, 左上肢屈曲强直, 双下肢反复蹬踏, 伴大喊大叫、胡言乱语, 无双目凝视, 不伴面色及口唇发绀, 无大小便失禁, 持续约半小时后自行缓解, 否认发作后精神萎靡、嗜睡及肢体活动障碍, 发作前无明确先兆症状。每天发作10余次, 白天及夜晚均有发作, 夜间难以入眠。入院5 d前出现反复舔咬唇舌, 偶有阵发性手部不自主动作。病初发作间期精神反应可, 玩耍如常, 渐加重后出现发作间期对外界反应及与人交流减少, 但无嗜睡、昏睡及昏迷等意识水平障碍。病程中无发热, 偶有咳嗽, 伴痰响, 无头痛、呕吐, 无腹痛、腹泻, 无药物、毒物误服史。食欲好, 能自行进食, 大小便正常。近期未外出旅行。出生史、喂养史、生长发育史、预防接种史、既往史及家庭、生活环境史无异常。

入院体查: 体温37.0℃, 呼吸27次/分, 心率110次/分, 体重13 kg, 经皮血氧饱和度(SpO_2) 95%。发育正常, 营养中等, 神志清楚, 面色红润, 无脱水貌。双肺呼吸音对称, 无湿罗音及哮鸣音。心音有力, 节律整齐, 心尖区及心底部未闻及杂音。腹软不胀, 肝脾肋下未扪及; 无腹部包块; 全腹无压痛。神经专科体查: 神清, 步入病房, 步态正常, 无特殊面容, 哭闹不宁, 不能与医生交流, 偶有舔咬唇舌, 手部有少许不自主动作, 全身皮肤无色素脱失斑及牛奶咖啡斑。左右瞳孔均为0.3 cm, 左右侧对光反射灵敏。无颈强直, 左右侧克氏征(-), 左右侧布氏征(-)。左右侧

膝反射(2+)。腹壁反射(+). 四肢肌力正常, 肌张力正常。双侧巴氏征阳性。

辅助检查: (1) 血液检查: 血生化正常。HIV(-), 梅毒血清反应(-)。肠道病毒、EB病毒、单纯疱疹病毒(HSV)抗体(-), HSV-PCR(-)。甲状腺功能全套(-), 甲胎蛋白及绒毛膜促性腺激素(-)。(2) 脑脊液检查: 脑脊液生化及常规未见异常, 抗酸染色、印度墨汁染色(-), 病毒抗体(-), HSV-PCR(-)。脑脊液普通细菌培养和结核杆菌培养均未见异常。(3) 其他: 起病1周头颅MRI平扫未见明显异常。起病15 d脑电图检查示清醒期背景右额颞区2~3 δ 活动, 发作起源为右侧额颞区可能。

病例讨论

谢主治医师: 患儿精神、行为异常症状突出, 幼儿期起病, 无精神类疾病家族史, 脑电图有明显的背景异常, 目前不考虑功能性精神障碍。结合患儿还有语言障碍、运动障碍及痫性发作等多组症状, 无明确的感染中毒症状, 需高度警惕免疫性脑炎的可能, 有必要进一步行抗体筛查助诊。

李副教授: 患儿脑病症状明显, 定位诊断: 精神行为异常、语言障碍、意识障碍、痫性发作、自主运动、双侧巴氏征阳性, 结合脑电图异常结果, 提示患儿有大脑半球、边缘叶脑区及锥体束受累。定性诊断: 器质性疾病如中枢神经系统感染、自身免疫性脑炎、癫痫、脑外伤、脑卒中、脑肿瘤等, 同时还需警惕功能性儿童精神障碍。结合头颅MRI扫描无异常, 可除外脑外伤、卒中、脑肿瘤等, 脑脊液检查未见异常, 不支持化脓性脑膜炎、

[收稿日期] 2014-12-22; [接受日期] 2015-03-11

[作者简介] 钟敏, 男, 博士, 副主任医师。

结核性脑膜炎等,因此,目前考虑:(1)病毒性脑炎;(2)边缘叶脑炎?患儿发病2周,尚在进行性加重当中,还需要警惕自身免疫性脑炎的可能,需进一步行免疫性脑炎抗体检测帮助诊断。

洪副教授:同意上述分析,补充如下:患儿精神症状明显伴多组症状,尤其需要除外单纯疱疹病毒性脑炎,可再次复查 HSV-PCR 助诊;患儿边缘叶受累表现明显,需要警惕副肿瘤性边缘叶脑炎的可能,可考虑副肿瘤抗体、肿瘤标记物及肿瘤筛查进一步了解有无肿瘤性疾病的可能。

小结

本例患儿入院后考虑诊断:(1)病毒性脑炎;(2)边缘叶脑炎?积极给予单磷酸阿糖腺苷抗病毒、神经节苷酯营养神经等治疗。同时,完善血和脑脊液自身免疫性脑炎抗体6项检测,提示血抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)抗体(+),脑脊液抗 NMDAR 抗体(3+),血和脑脊液其余抗体及副肿瘤标记物均阴性,故确诊抗 NMDAR 脑炎。CT 及 B 超检查未发现肿瘤证据。在使用静脉丙种球蛋白(IVIG) $1\text{ g}/(\text{kg}\cdot\text{d})\times 2\text{ d}$ 和甲基强的松龙 $20\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})\times 3\text{ d}$ 后改为泼尼松 $1.5\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 治疗,患儿病情持续加重。睡眠障碍持续存在,且使用安坦、硝西泮等药物仍不能有效控制不自主动作。不能吞咽进食,需要长时间胃管注食。阵发性的精神行为异常考虑有精神运动性癫痫发作,使用了奥卡西平和德巴金抗癫痫治疗。持续发热20余天但缺乏感染证据、安静时仍多汗明显以及持续大小便功能障碍,考虑有植物神经功能紊乱。病初的自发刻板语言渐渐进展到缄默无语。意识内容障碍和记忆障碍明显。

由于病情未见好转,完善骨髓穿刺、肝炎标志物、结核筛查等除外潜在感染,检测血淋巴细胞分类正常。在病程40d后,使用一剂利妥昔单抗静滴(每次 $375\text{ mg}/\text{m}^2$),用药10d后血淋巴细胞分类 CD19 为 0.04%,故未再次使用利妥昔单抗。用药2周后不自主动作减少、睡眠好转、体温改善,在第66天转入康复科。

在康复科经高压氧、针灸等理疗,患儿病情进一步好转,但仍恢复很慢。使用利妥昔单抗45d后血淋巴细胞分类 CD19 为 0.08%,故未再次使用

此药。于病程3个月时再次予 IVIG $1\text{ g}/(\text{kg}\cdot\text{d})\times 2\text{ d}$ 和糖皮质激素治疗,并继续康复训练,1个月后症状明显改善,于病程第5个月从康复科出院。出院3个月复诊,临床完全恢复,脑电图仍有慢波改变;6个月复诊时脑电图完全正常,所有药物完全停用,未再复发。

患儿在病情极期出现显著脑萎缩,临床病情恢复后头颅 MRI 扫描也显著恢复,提示该脑萎缩并非一定提示预后差,有呈可逆性改变的可能。

本例患儿在治疗中二线免疫调节治疗启动较晚,主要是源于对疾病病程的认识尚不足,同时患儿有反复高热未能除外感染可能。文献报道,经血和脑脊液抗体检查,一旦确诊抗 NMDAR 脑炎就需要考虑急性期免疫调节治疗^[1-5]。一线治疗为 IVIG+ 糖皮质激素或血浆置换+糖皮质激素,有畸胎瘤则需切除。用药10~14d病情无改善者需要考虑二线免疫调节治疗(利妥昔单抗或环磷酰胺)。用药后观察2周左右仍无明显改善者,可考虑再次重复使用一线治疗。病情稳定后的缓解期需要维持治疗以预防复发,无畸胎瘤患者用麦考酚酯或硫唑嘌呤至少1年,对于儿童病人,多数专家选择口服激素维持治疗。

此例患儿诊治时间迁延数月,在确诊抗 NMDAR 脑炎后,给予积极免疫调节治疗后仍持续半年以上才完全恢复,可见对本病的治疗需要长时间坚持^[2-5]。

[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] 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.
- [3] 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.
- [4] 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.e2.
- [5] Mann AP, Grebenciucova E, Lukas RV. Anti-N-methyl-D-aspartate-receptor encephalitis: diagnosis, optimal management, and challenges[J]. Ther Clin Risk Manag, 2014, 10: 517-525.

(本文编辑: 邓芳明)