

论著·临床研究

伴或不伴头颅磁共振异常的抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎患儿的对比研究

张建昭¹ 陈倩¹ 郑萍¹ 谢丽娜¹ 仪晓立¹ 任海涛² 杨健¹

(1. 首都儿科研究所附属儿童医院神经内科, 北京 100020;
2. 中国医学科学院北京协和医院神经内科, 北京 100730)

【摘要】目的 对头颅MRI异常或正常的抗N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)脑炎患儿进行对比研究。**方法** 回顾性分析33例抗NMDAR脑炎患儿的临床特点, 并比较头颅MRI异常或正常患儿之间的临床特点及预后差异。**结果** 33例患儿发生率前5位的首发症状依次为癫痫发作(61%)、不自主运动(61%)、语言障碍(54%)、精神行为异常(52%)和意识障碍(30%)。所有患儿的脑脊液抗NMDAR抗体均阳性, 29例(88%)血清抗体阳性。脑脊液白细胞升高的15例(46%), 3例(9%)蛋白升高, 寡克隆阳性29例(88%)。脑电图异常(癫痫波或慢波或合并存在)患儿26例(79%)。仅1例发生呼吸衰竭。1例在随诊过程中发现蝶鞍区生殖细胞瘤。33例患儿中头颅MRI异常的13例(39%): T1WI表现为低信号或等信号、T2WI及T2-FLAIR表现为高信号, 病变部位包括颞叶(38%)、额叶(23%)、基底节(23%)、顶叶(15%)、枕叶(15%)、脑干(15%)、丘脑和小脑(各8%), 其中以灰质病变为主者5例(38%)、白质病变为主者8例(62%), 2例患儿存在脑膜强化。头颅MRI异常患儿的前驱感染比例、意识障碍发生率、病情反复的几率、Glasgow严重评分、脑脊液白细胞升高发生率、二线治疗的应用率均高于头颅MRI正常的患儿, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 头颅MRI异常的抗NMDAR脑炎患儿具有某些临床特点, 这些特点对于病情的判断和诊疗措施的选择具有一定的指导意义。 [中国当代儿科杂志, 2018, 20(1): 48-51]

【关键词】 头颅磁共振; N-甲基-D-天冬氨酸受体; 脑炎; 儿童

A comparative analysis of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis with or without abnormal findings on cranial magnetic resonance imaging

ZHANG Jian-Zhao, CHEN Qian, ZHENG Ping, XIE Li-Na, YI Xiao-Li, REN Hai-Tao, YANG Jian. Children's Hospital Affiliated to Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China (Yang J, Email: yangjian1306@sina.com)

Abstract: Objective To investigate the clinical features of children with anti-N-methyl-D-aspartate receptor (anti-NMDAR) encephalitis with normal or abnormal cranial magnetic resonance imaging (MRI) findings via a comparative analysis. **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of 33 children with anti-NMDAR encephalitis. The clinical features and prognosis were compared between the children with normal and abnormal cranial MRI findings. **Results** In the 33 children with anti-NMDAR encephalitis, the most common initial symptoms were seizures (61%) and involuntary movement (61%), followed by language disorder (54%), mental and behavioral abnormalities (52%), and disturbance of consciousness (30%). All children had positive anti-NMDAR antibody in the cerebrospinal fluid, and 29 children (88%) had positive serum antibody. Of all the children, 15 (46%) had increased leukocytes in the cerebrospinal fluid, 3 (9%) had an increase in protein, and 29 (88%) had positive oligoclonal band; 26 children (79%) had electroencephalographic abnormalities (epileptic wave, slow wave, or a combination of these two types of waves). One child experienced respiratory failure. One child was found to have germinoma in the sellar region during follow-up. Of all the 33 children, 13 (39%) had abnormal cranial MRI findings, with hypointensity or isointensity on T1WI and hyperintensity on T2WI and T2-FLAIR; 2 children had dural enhancement. As for the location of lesion, 5 children (38%) had lesions in the temporal lobe, 3 (23%) in the frontal lobe, 3 (23%) in the basal

[收稿日期] 2017-10-06; [接受日期] 2017-12-06

[作者简介] 张建昭, 男, 硕士, 主治医师。

[通信作者] 杨健, 男, 主任医师。

ganglia, 2 (15%) in the parietal lobe, 2 (15%) in the occipital lobe, 2 (15%) in the brainstem, 1 (8%) in the thalamus, and 1 (8%) in the cerebellum. Among the 13 children with abnormal cranial MRI findings, 5 (38%) had lesions mainly in the grey matter and 8 (62%) had lesions mainly in the white matter. Compared with the children with normal cranial MRI findings, the children with abnormal cranial MRI findings had significantly higher proportion of children with prodromal infection, incidence rate of disturbance of consciousness, probability of recurrence, Glasgow score, incidence rate of increased leukocytes in the cerebrospinal fluid, and application rate of second-line treatment ($P<0.05$). **Conclusions** Children with anti-NMDAR encephalitis and abnormal cranial MRI findings have certain clinical features, which may provide guidance for the evaluation of disease conditions and the selection of diagnostic and treatment measures.

[Chin J Contemp Pediatr, 2018, 20(1): 48-51]

Key words: Cranial magnetic resonance imaging; N-methyl-D-aspartate receptor; Encephalitis; Child

抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR) 脑炎于 2007 年由 Dalmau 等^[1]首次报道。2011 年 Dalmau 等^[2]指出, 约 55% 抗 NMDAR 脑炎存在头颅 MRI 异常, 病灶位于颞叶、海马、胼胝体、大脑/小脑皮质、额叶底部、基底节、脑干等部位, 其中 80% 的病灶在颞叶和前额叶。2013 年 Titulaer 等^[3]报道的抗 NMDAR 脑炎患者头颅 MRI 异常比例为 33%。目前关于抗 NMDAR 脑炎患儿头颅 MRI 的研究主要集中在颅内病灶的分布方面, 缺乏对头颅 MRI 异常或正常的抗 NMDAR 脑炎患儿临床特点的比较分析。本研究通过回顾性分析, 观察头颅 MRI 异常或正常的抗 NMDAR 脑炎患儿在临床特点及预后方面的差异, 以期对临床有一定的指导作用。

1 资料与方法

1.1 研究对象

以 2012 年 1 月至 2016 年 1 月首都儿科研究所附属儿童医院收治的 33 例抗 NMDAR 脑炎患儿 (脑脊液抗 NMDAR-IgG 抗体阳性) 为研究对象, 其中男性 16 例 (48%)、女性 17 例 (52%), 年龄 2~16 岁、平均 8 ± 4 岁。急性或亚急性起病 (病程 <3 个月) 的抗 NMDAR 脑炎诊断参照文献^[1], 下述主要症状中至少符合 4 条: (1) 精神行为异常或认知障碍, (2) 语言障碍, (3) 抽搐, (4) 运动障碍或姿势异常, (5) 意识障碍, (6) 自主神经功能障碍或中枢性低通气; 下列检查中至少符合 1 项并除外其他疾病: (1) 脑电图异常 (局部或弥漫性慢波、癫痫波或极端 δ 刷), (2) 脑脊液白细胞升高或寡克隆阳性, 脑脊液抗 NMDAR-IgG 抗体阳性。患儿均进行血清或脑脊液相关病原学检查 (包括单纯疱疹病毒 I 型和 II 型、ECHO 病毒、COX 病毒、EB 病毒、肺炎支原体、

EV71 病毒以及脑脊液细菌培养、脑脊液墨汁染色、脑脊液抗酸染色)。病情严重程度采用 Glasgow 评分。后遗症严重程度评估分为严重后遗症和轻度后遗症^[4-5], 严重后遗症包括意识障碍、双侧听力丧失、运动障碍、癫痫、视力障碍、脑积水; 轻度后遗症包括行为问题、学习困难、单侧听力丧失、肌张力低下、复视。

1.2 头颅磁共振扫描

应用美国 GE 公司 1.5T 磁共振扫描仪对所有患儿行 MRI 常规序列 (包括 T1WI、T2WI、T2-FLAIR、DWI 及钆喷酸葡胺增强扫描) 检查。

1.3 血清及脑脊液抗 NMDAR-IgG 抗体检测

应用德国欧蒙间接免疫荧光染色试剂盒检测血清及脑脊液抗 NMDAR 抗体 (中国医学科学院北京协和医院进行检测)。

1.4 治疗

参照文献^[2]对患儿予以一线或者二线免疫治疗。一线免疫治疗包括糖皮质激素冲击治疗 (甲泼尼龙每日 15~20 mg/kg、静脉滴注 3 d, 然后口服醋酸泼尼松: 每日 2 mg/kg $\times$ 4 d, 疗效好可连续治疗 3 轮), 静脉注射人免疫球蛋白 (每日 0.4 g/kg, 连用 5 d) 及血浆置换, 伴肿瘤者同时予肿瘤切除。二线治疗: 利妥昔单抗 (375 mg/m², 静脉滴注, 每周 1 次, 连用 4 周), 或者环磷酰胺 (每日 500~750 mg/m², 每个月 1 次, 连续 6 次后改为每 3 个月一次连用 3 次, 以后半年 1 次, 累积总量需达 3600 mg/m²)。

1.5 统计学分析

应用 SPSS 19.0 软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 统计学比较采用独立样本 t 检验; 计数资料采用百分比表示, 统计学比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 抗 NMDAR 脑炎的临床特点

33 例抗 NMDAR 脑炎患儿发生率从高到低的首发症状为：癫痫发作 20 例（61%）、不自主运动 20 例（61%）、语言障碍 18 例（54%）、精神行为异常 17 例（52%）、意识障碍 10 例（30%）、记忆力下降 8 例（24%）、瘫痪 5 例（15%）、中枢性通气障碍 1 例（3%）。脑脊液抗 NMDAR 抗体阳性 33 例（100%），血清抗 NMDAR 抗体阳性的 29 例（88%）。脑脊液白细胞升高的 15 例（46%）、脑脊液蛋白升高 3 例（9%）、脑脊液寡克隆阳性 29 例（88%），脑脊液糖和氯化物均正常。血清病原学方面：COX 病毒阳性 3 例、肺炎支原体抗体阳性 3 例、ECHO 病毒阳性 2 例、甲型流感病毒阳性 2 例、乙型流感病毒阳性 1 例、EB 病毒阳性 1 例。脑脊液相关病原学检查未见异常。26 例（79%）患儿的脑电图异常（癫痫波或慢波或合并存在）。33 例中仅 1 例发生呼吸衰竭，1 例在随诊过程中发现蝶鞍区生殖细胞瘤。

2.2 头颅 MRI 表现

33 例患儿中头颅 MRI 异常 13 例（39%），表现为 T1WI 低信号或等信号，同时 T2WI 及 FLAIR 表现为高信号，2 例存在脑膜强化。病变的部位包括颞叶 5 例（38%），额叶 3 例（23%），基底节 3 例（23%），顶叶 2 例（15%），枕叶 2 例（15%），脑干 2 例（15%），丘脑 1 例（8%），小脑 1 例（8%）。其中白质病变为主者 8 例（62%），灰质病变为主者 5 例（38%）。部分病例头颅 MRI 表现见图 1。

2.3 头颅 MRI 异常或者正常的抗 NMDAR 脑炎患儿临床特点比较

头颅 MRI 异常患儿的前驱感染比例、意识障碍发生率、病情反复的几率、Glasgow 严重评分、脑脊液白细胞升高发生几率、二线治疗的应用率均高于头颅 MRI 正常患儿（ $P<0.05$ ）。见表 1。

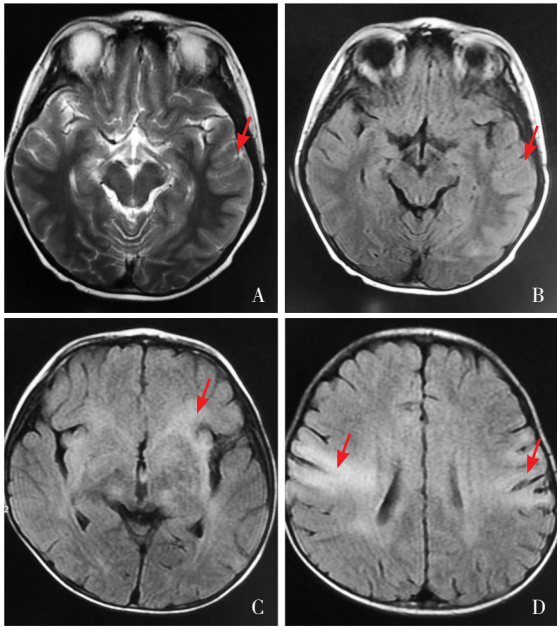


图 1 抗 NMDAR 脑炎患儿头颅 MRI 表现 左侧颞叶局部脑回 T2WI (A) 高信号、T2 FLAIR 像 (B) 高信号。额、顶及颞叶脑回、基底节区 T2 FLAIR 像 (C、D) 高信号，病变部位如箭头所示。

表 1 头颅 MRI 异常或正常的抗 NMDAR 脑炎患儿临床特点分析

临床特点	头颅 MRI 正常 (n=20)	头颅 MRI 异常 (n=13)	$\chi^2(t)$ 值	P 值
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	8 $\pm$ 4	7 $\pm$ 4	(-0.559)	0.694
女性 [例 (%)]	12(60)	5(38)	1.473	0.296
前驱感染 [例 (%)]	5(25)	11(85)	11.211	0.001
临床表现 [例 (%)]				
语言障碍	13(65)	5(38)	2.238	0.148
癫痫发作	12(60)	8(62)	0.008	1.000
癫痫持续状态	5(25)	4(31)	0.002	1.000
不自主运动	12(60)	8(62)	0.001	1.000
意识障碍	3(15)	7(54)	5.629	0.026
精神行为异常	11(55)	6(46)	0.247	0.728
记忆力下降	5(25)	3(23)	0.012	1.000
瘫痪	3(15)	2(15)	0.001	1.000
病情反复	1(5)	5(38)	5.930	0.025
Glasgow 评分 ($\bar{x} \pm s$)	12.5 $\pm$ 1.8	10.6 $\pm$ 2.1	(-2.476)	0.009
抗体滴度 $\geq 1:100$ [例 (%)]	13(65)	12(92)	3.199	0.108
脑脊液异常 [例 (%)]				
脑脊液白细胞升高	6(30)	9(69)	4.891	0.038
脑脊液蛋白升高	2(10)	1(8)	0.051	1.000
脑脊液寡克隆	17(85)	12(92)	0.395	0.263
脑电图异常 [例 (%)]	14(70)	12(92)	2.346	0.202
二线治疗 [例 (%)]	4(20)	10(77)	10.452	0.003
轻度后遗症 [例 (%)]	2(10)	4(31)	2.285	0.182
严重后遗症 [例 (%)]	1(5)	2(15)	1.028	0.547

3 讨论

抗 NMDAR 脑炎是一种抗细胞表面抗原抗体相关的自身免疫性脑炎,自 2010 年中国报道首例抗 NMDAR 脑炎后,陆续有成人和儿童的相关报道^[6-8]。既往研究表明,不是所有的抗 NMDAR 脑炎患者都存在头颅 MRI 的异常。Dalmau 等^[2]报道 55% 抗 NMDAR 脑炎存在头颅 MRI 的异常,病变部位位于颞叶、海马、胼胝体、大脑 / 小脑皮质、额叶底部、基底节、脑干等部位。Titulaer 等^[3]针对 540 例抗 NMDAR 脑炎患者(包括儿童和成人)的一项多中心研究中显示,33% 的患者存在头颅 MRI 异常,其中 80% 的异常信号出现在颞叶和额叶。本研究的研究对象全部为儿童,发现 13 例(39.4%)存在头颅 MRI 的异常,部位以颞叶、额叶和基底节所占比例最高,头颅 MRI 异常的发生率和病变部位与文献报道基本相符。

国外报道 48%~86% 的抗 NMDAR 脑炎患儿在发病前 2 周存在前驱感染^[9]。本研究 16 例(48%)患儿存在前驱感染。结果还显示,头颅 MRI 异常患儿的前驱感染所占比例、脑脊液白细胞升高所占比例以及病情反复的发生几率均高于头颅 MRI 正常患儿,提示部分抗 NMDAR 脑炎患儿可能在前趋感染后发生脑炎,继之免疫反应导致抗 NMDAR 抗体产生而加重脑组织损伤。既往报道^[10-12]单纯疱疹病毒脑炎后出现抗 NMDAR 脑炎也支持上述机制。病毒性脑炎多累及灰质,本研究 5 例患儿的头颅 MRI 显示以灰质病变为主,符合病毒性脑炎的影像学特点。因此对于抗 NMDAR 脑炎患儿应注意病原学的检测。另外,头颅 MRI 异常患儿的 Glasgow 严重严重程度评分、二线药物应用比例高于头颅 MRI 正常患儿。提示头颅 MRI 异常的抗 NMDAR 脑炎患儿的病情严重程度较高,可能需要早期应用二线免疫抑制剂。

本研究发生率前三位的首发症状为癫痫发作、不自主运动、语言障碍,与既往文献^[3,13]报道的抗 NMDAR 脑炎儿童患者的临床表现基本相符。抗 NMDAR 脑炎最初是在卵巢畸胎瘤病人中发现的^[1]。抗 NMDAR 脑炎患者合并的肿瘤以卵巢畸胎瘤居多,可能合并的其他肿瘤有小细胞肺癌、乳腺癌、睾丸肿瘤、胰腺神经内分泌癌、淋巴瘤等^[3,14]。因此,抗 NMDAR 脑炎患者需排除合并肿瘤的可能。

本研究 33 例中仅 1 例患儿发现蝶鞍区的生殖细胞瘤,与既往报道不同。

综上所述,头颅 MRI 异常的抗 NMDAR 脑炎患儿存在某些临床特点,这些特点对于病情的判断和诊疗措施的选择具有一定指导意义。

[参 考 文 献]

- [1] 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.
- [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] 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.
- [5] Evans J. Life after encephalitis: a narrative approach[J]. *Brain Inj*, 2017, 31(4): 567.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 任海涛, 崔丽英, 关鸿志, 等. 不明原因脑炎中抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎的筛查诊断[J]. *中华神经科杂志*, 2014, 47(2): 119-122.
- [9] Miya K, Takahashi Y, Mori H. Anti-NMDAR autoimmune encephalitis[J]. *Brain Dev*, 2014, 36(8): 645-652.
- [10] Nosadini M, Mohammad SS, Corazza F, et al. Herpes simplex virus-induced anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a systematic literature review with analysis of 43 cases[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2017, 59(8): 796-805.
- [11] Hacoen 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.
- [12] Galli J, Clardy SL, Piquet AL. NMDAR encephalitis following herpes simplex virus encephalitis[J]. *Curr Infect Dis Rep*, 2017, 19(1): 1.
- [13] 刘磊, 宋兆慧, 郭晶, 等. 国人 45 例抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎病例分析[J]. *中华神经科杂志*, 2014, 47(7): 474-481.
- [14] 关鸿志, 孔维泽, 彭斌, 等. 复发性抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎临床分析[J]. *中华医学杂志*, 2015, 95(13): 996-1001.

(本文编辑: 俞燕)