



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.05.021

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.05.021

# · 病例报告 ·

## 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎一例

李耀鹏 赵鑫 朱晓临

[关键词] 病毒性脑炎; 抗 N-甲基-D 天冬氨酸受体脑炎

患者,女,25 岁,以“发热 3 天,加重伴意识障碍 9 小时”于 2018 年 8 月 15 日为代诉入院。患者 3 天前无明显诱因出现发热,体温最高达 39.0℃,于当地医院就诊,给予抗生素静脉滴注,疗效欠佳,9 小时前出现意识障碍,胡言乱语,答非所问,为求进一步治疗来我院急诊就诊并收住院治疗。入院体格检查:体温 38.1℃,意识模糊,答非所问,体格检查欠合作,四肢肌张力增高,余无明显阳性体征。2018 年 8 月 17 日头颅 MRI 检查提示双侧额叶、岛叶、海马、额叶 T2 加权像(WI)、磁共振成像液体衰减反转回复序列(FLAIR)见斑点状、斑片状高信号病灶,见图 1。脑脊液、血清单纯疱疹病毒(HSV)-1-IgM 抗体阳性(1:91),脑脊液 HSV-1-DNA(+),脑脊液二代测序发现 HSV-1 型病毒,其他改良抗酸染色、结合抗原、阿里新兰染色、墨汁染色均(-),余脑脊液检查结果见表 1。初步诊断:单纯疱疹病毒性脑脑炎(HSE)。给予阿昔洛韦抗病毒及对症治疗 4 天后,患者体温逐渐降至正常,症状逐渐好转,神志清楚,语言表达清楚,问答切题,四肢肌张力基本正常,记忆力略减退,简易智力状态检查量表(MMSE)评分 27 分。继续应用阿昔洛韦抗病毒治疗 15 天后,患者出现行为异常,冲动易怒,随地小便,行为幼稚,伴发热,

体温达 37.9℃。体格检查:神志清楚,意识淡漠,定向力、计算力、记忆力减退,MMSE 评分不配合,四肢肌张力略高,双下肢腱反射(+++),余未见异常。于 2018 年 9 月 6 日复查脑脊液结果见表 1。胸部 CT、腹部、妇科、泌尿系及肿瘤标志物检查结果均未见异常。暂给予甲强龙 500 mg 每日 1 次静脉滴注冲击、脱水降颅压及奥氮平 5 mg 每日 1 次口服,治疗 3 天后患者精神异常仍无明显好转,于 2018 年 9 月 9 日再次行腰椎穿刺术,并对脑脊液进行检查结果见表 1。最终诊断:HSE 继发抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)脑炎。继续给予甲强龙 500 mg 每日 1 次静脉点滴冲击,并按序减量治疗,期间联合应用丙种球蛋白,患者症状逐渐好转,病情稳定后于 2018 年 9 月 21 日出院。出院时患者情感幼稚,记忆力差,MMSE 评分 27 分。院外继续给予泼尼松 60 mg 每日 1 次口服,并逐渐减量。出院 1 个月后门随访,患者情感略幼稚,MMSE 评分 30 分,于 2018 年 10 月 21 日复查头颅 MRI 示:双侧额叶、岛叶、额叶及左侧海马 T2WI、FLAIR 见斑点状、斑片状高信号病灶,左侧岛叶、海马部分萎缩,双测额叶、岛叶、额叶及左侧海马部分病灶较 2018 年 8 月 17 日缩小,见图 2。出院 3 个月后门随访,患者基本恢复

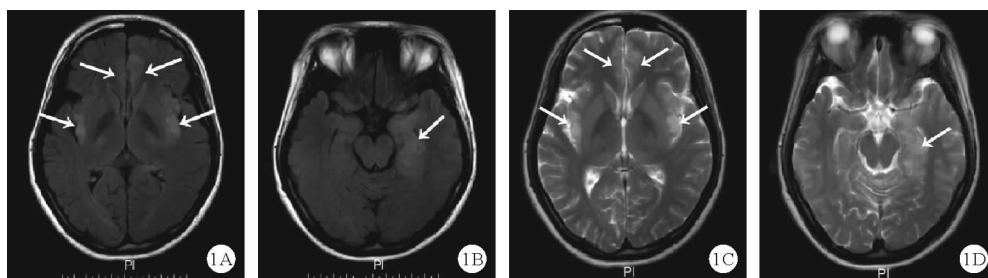


图 1 患者 2018 年 8 月 17 日头颅 MRI 检查结果(A:FLAIR 提示双侧额叶、额叶及岛叶可见斑点状、斑片状高信号病灶;B:FLAIR 提示左侧海马斑片状高信号病灶;C:T2WI 提示双侧额叶、额叶及岛叶可见斑片状高信号病灶;D:T2WI 提示左侧海马斑片状高信号病灶;如箭头所示)

表 1 不同时间患者脑脊液检查结果

日期	外观	压力 (mmH <sub>2</sub> O)	WBC 计数 (×10 <sup>6</sup> /L)	蛋白 (mg/L)	葡萄糖 (mmol/L)	氯化物 (mmol/L)	身免疫性 脑炎抗体
2018 年 8 月 17 日	无色透明	240	46.00	159.00	3.42	121.00	阴性
2018 年 9 月 6 日	无色透明	270	40.00	590.00	4.43	127.00	阴性
2018 年 9 月 9 日	无色透明	210	20.00	610.00	5.35	118.00	NMDAR 阳性(1:100)

作者单位:471003 河南洛阳,河南科技大学第三附属医院神经内科

通讯作者:朱晓临,E-mail:hkdsfy@126.com

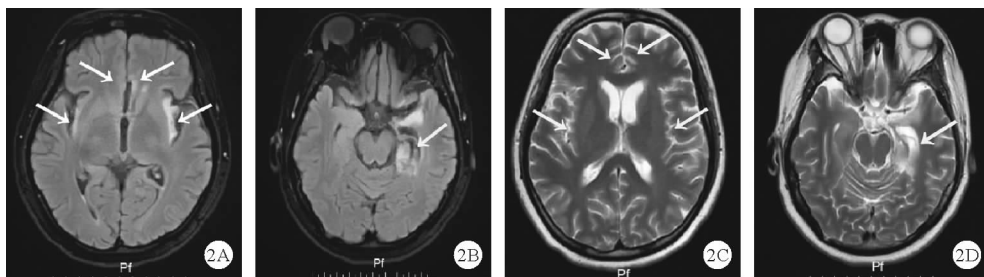


图2 患者2018年10月21日头颅MRI检查结果(A:FLAIR提示双侧额叶、颞叶及岛叶额叶见斑点状、斑片状高信号病灶,左侧岛叶部分萎缩;B:FLAIR提示左侧海马斑片状高信号,海马部分萎缩;C:T2WI提示双侧额叶、颞叶及岛叶额叶见斑点状、斑片状高信号病灶,左侧岛叶部分萎缩;D:T2WI提示左侧海马斑片状高信号,海马部分萎缩;如箭头所示)

正常。出院6个月后门诊随访,患者未复查头颅MRI,于2019年2月23日行头颅CT检查示:双侧额叶、岛叶、左侧海马仍可见斑点状、斑片状低密度影,左侧岛叶、海马部分萎缩,与2018年8月17日头颅MRI检查结果比较,双侧额叶、岛叶及左侧海马病灶明显减少,双侧额叶、岛叶及左侧海马部分病灶消失,见图3。其后患者返校工作,未诉行为等异常。

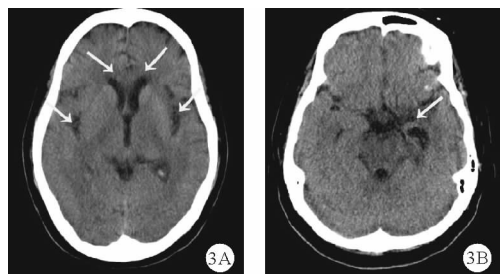


图3 患者2019年2月23日头颅CT检查结果(A:双侧额叶、颞叶及岛叶可见低密度影;B:左侧海马及岛叶可见低密度影,部分萎缩;如箭头所示)

## 讨论

HSE是由HSV直接感染中枢神经系统引起的脑炎,是最常见的病毒性脑炎,表现为发热、认知及行为异常、意识障碍等。目前HSE的诊断主要依赖特征性临床表现和相关实验室检查。该患者早期血液和脑脊液检查结果提示疱疹病毒抗体和脑脊液HSV-DNA阳性及脑脊液二代测序发现HSV-1型病毒,证据充分,HSE诊断成立。抗NMDAR脑炎由Dalmau等<sup>[1]</sup>于2007年首次报道,是一种自身免疫性脑炎,其主要临床表现为精神异常、认知功能减退、癫痫发作、记忆力下降及自主神经障碍等,也可继发于病毒性脑炎等中枢神经系统(CNS)感染之后。本例患者为25岁青年女性,入院后第19天再次出现精神行为异常,相继发现脑脊液抗NMDAR抗体阳性,结合其主要临床表现为精神行为异常,符合HSE继发抗NMDAR脑炎诊断。如今越来越多的研究证明了自身免疫性脑炎与HSE相关,Schleede等<sup>[2]</sup>在对HSE的治疗中发现即使在整个疗程中应用阿昔洛韦抗病毒治疗,部分患者仍出现精神行为异常,又一次提出了病毒性脑炎可继发自身免疫性脑炎的可能。2012年Pruss等<sup>[3]</sup>在44例HSE患者血清或脑脊液中发现13例患者抗NMDAR抗体阳性,证实HSE后可继发抗NMDAR脑炎。另有研究报道,在HSE继发抗NMDAR脑炎的患者中,在HSE阶段的临床表现以

癫痫多见,其次为异常运动,而抗NMDAR脑炎阶段的临床表现成人以精神症状多见,儿童以异常运动多见,且成人的预后优于儿童<sup>[4-5]</sup>,与本病例的特点相符。目前,抗NMDAR脑炎并不少见,多发生于儿童和青年女性,抗NMDAR脑炎的青年女性患者也常伴卵巢畸胎瘤<sup>[6]</sup>,因此,抗NMDAR脑炎患者应完善妇科超声等相关检查,但本病例为青年女性,完善妇科相关检查未发现肿瘤,似乎与既往研究结果不相符。追溯抗NMDAR脑炎的病因,目前认为感染和自身免疫是CNS炎症性疾病最主要的两类病因<sup>[7]</sup>。感染会引起机体的免疫应答以对抗病原体,但免疫系统也可能由此被过度地激活、泛化,可引发针对自身神经细胞的免疫反应与攻击。始于外周的感染可以启动针对CNS的自身免疫反应,如很多抗NMDAR脑炎患者在前驱期有上呼吸道感染等病史;而始于CNS的感染,尤其是病毒感染也可诱发自身免疫性脑炎,与该病例起病特点相吻合。病毒性脑炎继发自身免疫性脑炎的病例报道越来越多,如何阻止病毒性脑炎进入自身免疫性脑炎阶段值得进一步探讨。

综上,当HSE患者出现新的或复发性神经症状时,如精神症状、癫痫等,应高度怀疑感染后自身免疫性脑炎,多次检测自身免疫性抗体的意义重大,行脑脊液或血清免疫抗体检测不可或缺,否则容易误诊。

## 参考文献

- [1] Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibody [J]. Lancet Neurol, 2008, 7(12): 1091-1098.
- [2] Schleede L, Bueter W, Baumgartner-Sigl S, et al. Pediatric herpes simplex virus encephalitis: a retrospective multicenter experience [J]. Child Neurol, 2013, 28(3): 321-331.
- [3] Pruss H, Finke C, Holtje M, et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in herpes simplex encephalitis [J]. Ann Neurol, 2012, 72(9): 901-912.
- [4] 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.
- [5] Hacohen 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.
- [6] Lefoll J, Pelletier A. Psychiatric symptoms of paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A case report [J]. Encephale, 2010, 36(2): 166-171.
- [7] Morris NA, Kaplan TB, Linnoila J, et al. HSV encephalitis-induced anti-NMDAR encephalitis in a 67-year-old woman: report of a case and review of the literature [J]. J Neurovirol, 2016, 22(1): 33-37.

(收稿日期:2019-09-05)

(本文编辑:周三凤)