

文章编号:1003-2754(2019)07-0664-02 中图分类号:R512.3

以单侧肢体无力起病的不典型抗 NMDA 受体脑炎 1 例报告

张欣, 赵丹阳, 林卫红

关键词: 抗 NMDA 受体脑炎; 肢体无力; 脑电图

Key words: Anti - NMDA receptor encephalitis; Limb weakness; Electroencephalogram

抗 NMDA 受体脑炎 (Anti-NMDA receptor encephalitis) 是与抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (NMDA 受体) 抗体相关的自身免疫性脑炎^[1], 于 2007 年被 Dalmau 等首次报道^[2], 随着对该病认识的深入, 临床发现率逐渐增多, 但对于具有不典型临床表现的病例仍易漏诊误诊, 现报道 1 例以单侧肢体无力起病, 早期抗体检测阴性的不典型抗 NMDA 受体脑炎患者, 旨在加强临床对该类患者的早期认识, 以免延误病情, 影响患者预后。

1 病例资料

患者, 男, 17 岁, 因“右下肢无力 1 d, 发作性抽搐 8 h”于 2018 年 4 月 12 日收入我院 NCU 病房。患者于入院前 1 d 突发右下肢无力, 走路不稳, 右脚有拖地感, 未在意, 入院前 8 h 出现抽搐发作, 当天共发作 4 次, 表现为双上肢抖动, 双下肢屈曲, 双眼上翻, 牙关紧闭, 于发病前 10⁺ d 感冒病史, 无发热, 本次发病前有情绪诱因 (被母亲责骂)。查体: 神志清楚, 认知功能及脑神经检查未见异常, 右下肢肌力 4 级, 无项强, 无病理征, 余查体未见明显异常。头部 MRI、头部 MR 增强 (见图 1) 及头部 MRV 检查均未见明显异常, 24 h 脑电图背景以低波幅快节律为主兼有双额、双颞尖波、尖慢波、尖化慢波 (见图 2A), 腰穿压力 240 mmHg, 常规、生化及 IgG 正常, 脑脊液及血 NMDA-R-Ab 阴性, 给予抗癫痫、抗病毒等处理后, 癫痫发作频率较前减少, 于 2018 年 4 月 24 日出院, 出院后次日因出现幻觉及胡言乱语等症状再次入院, 入院后患者明显精神症状, 查体不配合, 并出现频繁抽搐, MMSE 评分 26 分, 复查脑电图监测到频繁的临床及脑电发作, 发作表现为右上肢屈曲外展、头略向左倾斜, 随即四肢抖动, 同期 EEG 示中央-中线区 (Cz) 低波幅快活动, 波及右侧顶、枕区→波幅增高、频率变慢, 演变为尖化慢波及 θ 节律, 波及额、中央区, 全程持续约 30~50 s 电压下降 (见图 2B), 监测过程中频繁发作, 考虑为局灶发作持续状态给予对症处理, 复查腰穿压力正常, 白细胞 35 × 10⁶/L, 余正常 (本次未送检自身免疫抗体检测)。后因患者症状逐渐加重, 考虑不排除自身免疫性脑炎, 在发病 25 d 时给予 500 mg 甲强龙冲击治疗, 发病 31 d 后第 3 次复查腰穿压力正常, 白细胞 32 × 10⁶/L, 脑脊液及血 NMDA-R-Ab 阳性, 给予患者免疫球蛋白 5 d、替麦考酚酯胶囊 500 mg, Bid, 发病 33 d 后复查 24 h 脑电图全导兼有大量低波幅 β 波活动; 发作间期双侧额区可见刷状波 (见图 2C), 患者精神症状加重且抽搐频繁转入 NCU 治疗, 于发病 34 d 复查头部 MRI 仍未见明显异常 (见图 3), 肺部 CT、腹部 CT 及肿瘤标志物未见明显异常, 发病 54 d 复查脑电图全导兼有大量低波幅 β 波活动 (见图 2D); 发作间期末监测到典型痫样

放电及局灶性慢活动, 患者一般状态明显好转, 出院 6 m 后随访, 基本恢复正常, MMSE 评分 29 分。

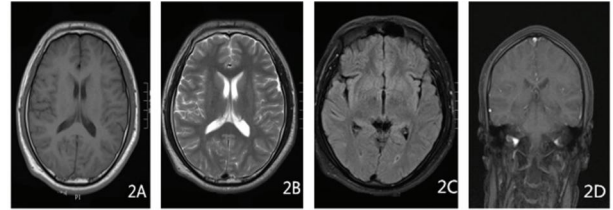


图 1 头部 MRI (2018 年 4 月 17 日): 未见明显异常

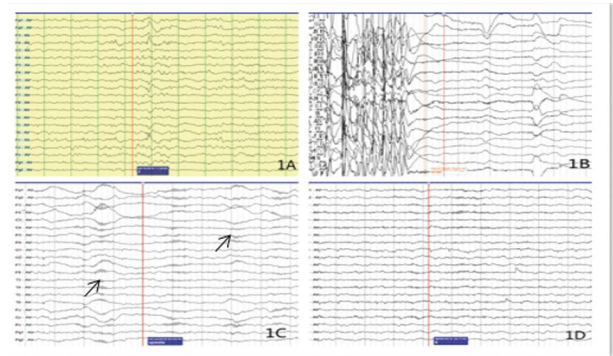


图 2 入院时 24 h EEG 示背景以低波幅快节律为主兼有双额、双颞尖波、尖慢波、尖化慢波 (A)、发病后 18 d 的 24 h EEG 示中央-中线区 (Cz) 低波幅快活动, 波及右侧顶、枕区→波幅增高、频率变慢, 演变为尖化慢波及 θ 节律, 波及额、中央区, 全程持续约 30~50 s 电压下降 (B)、发病后 33 d 24 h EEG 示全导兼有大量低波幅 β 波活动; 发作间期双侧额区可见刷状波 (C)、发病后 54 d 复查 24 h EEG 示全导兼有大量低波幅 β 波活动 (D)

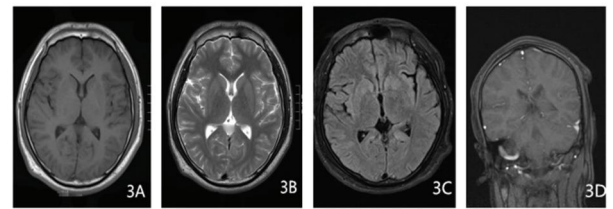


图 3 复查头部 MRI (2018 年 5 月 16 日): 未见明显异常

收稿日期: 2019-05-10; 修订日期: 2019-06-19

作者单位: (吉林大学白求恩第一医院神经内科, 吉林 长春 130021)

通讯作者: 林卫红, E-mail: Linweihong321@126.com

2 讨论

NMDA受体是一类主要表达于人体大脑边缘系统的配体门控型谷氨酸受体,是异四聚体离子型受体,由2个GluN1亚单位和2个GluN2或GluN3亚单位组成,主要分布于海马、前脑及边缘系统^[3]。抗NMDA受体脑炎80%的患者为女性,其中52%女性患者伴有肿瘤,多为畸胎瘤,也可与病毒感染、自身免疫性疾病等有关^[1]。典型抗NMDA受体脑炎病程分5期:前驱期、精神症状期、无反应期、运动过多期、缓解恢复期。主要表现为精神异常、痫性发作、意识障碍、中枢性通气不足、言语障碍、运动障碍以及自主神经功能紊乱等^[4]。抗NMDA受体脑炎的诊断需结合病史、临床表现、脑电图及脑脊液检查等,其中脑脊液中检出NMDA受体的抗体可明确诊断,症状更严重且伴有恶性肿瘤患者的抗体滴度更高,女性患者的抗体滴度更高^[5],90%的患者出现脑电图异常,通常表现为非特异性减慢,刷状波是NMDA受体脑炎较特异表现^[1,6]。2018年Gillinder通过Meta分析发现刷状波的出现预示着疾病较重及预后较差^[7],影像学检查对抗NMDA受体脑炎诊断价值不大,50%~70%呈正常表现^[1]。一线治疗包括静脉滴注甲强龙、免疫球蛋白或血浆置换,二线治疗包括利妥昔单抗和环磷酰胺。75%的患者神经功能恢复至基线水平,脑脊液及血清的抗体滴度可用来评估恢复水平,10%~29%的患者出现复发,85%的患者会持续多年记忆力、注意力及执行力缺陷^[8]。

随着对抗NMDA受体脑炎逐渐认识及抗体检测水平的进步,临床检出率逐渐增高,但该患者从入院至明确诊断仍花费31d,其几处不典型之处增加临床诊断难度,现总结分析如下:(1)大部分抗NMDA受体脑炎患者早期多表现为精神及认知障碍,但该患者以右下肢无力起病,有明确的情绪诱因,且病初家属对抽搐表现描述不清,故在入院时怀疑心因性发作可能。但2015年北京宣武医院对33例患者进行研究分析,发现9%的患者头部MRI有额叶高信号,部分可出现运动功能障碍^[9],分析原因可能为患者病毒感染后,体内通过分子模拟机制诱发抗NMDA受体的自身抗体的形成,继而通过自身免疫反应损伤额叶皮质^[1,10]。因此,该病早期表现形式多样,不典型的起病形式值得临床医生学习和识别。(2)该病诊断主要依靠脑脊液抗体检出,但患者早期脑脊液NMDA受体阴性使得临床医生诊断困难。近期研究表明,抗体水平会随病程变化而变化,症状更严重且伴有恶性肿瘤患者的抗体滴度更高,男性患者的抗体滴度较女性患者低^[1,5,11],因此,阴性结果并不能完全排除诊断,应动态复查。(3)大部分抗NMDA受体脑炎患者脑电多表现为非特异性减慢,但该患者表现为背景以快波为主兼有慢波,并未引起临床注意,实际2018年Jeannin通过回顾24例患者的脑电图发现71%的患者出现14~20Hz β 波(EBA),58%的患者出现

刷状波(EDB),50%的患者出现广泛的 δ 波(GRDA),按时间顺序排列:先出现EBA(10d),后出现EDB(16.5d),最后出现GRDA(21.5d)^[12],2019年Freund等研究发现25%~50%的患者出现 β 波^[13],因此,脑电图对抗NMDA受体脑炎的早期评估、预后判断及诊断治疗有重要价值。

结合该病例我们得到的启示:抗NMDA受体脑炎起病形式多样,病程进展快,病死率高,早期诊断治疗尤为重要,因此,临床医生应熟悉和掌握抗NMDA受体脑炎的各种早期表现,应动态监测脑电图及血、脑脊液自身抗体检测,早期启动免疫治疗,以改善患者预后。

[参考文献]

- [1] Venkatesan A, Adatia K. Anti-NMDA-Receptor Encephalitis: From Bench to Clinic[J]. ACS Chem Neurosci, 2017, 8(12):2586-2595.
- [2] Dalmau J, Tüzün E, Wu HY. Paraneoplastic Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis Associated with Ovarian Teratoma[J]. Ann Neurol, 2007, 61:25-36.
- [3] Masdeu JC, Dalmau J, Berman KF. NMDA Receptor Internalization by Autoantibodies; A Reversible Mechanism Underlying Psychosis[J]. Trends Neurosci, 2016, 39(5):300-310.
- [4] Liu CY, Zhu J, Zheng XY, et al. Anti-N-Methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis: A Severe, Potentially Reversible Autoimmune Encephalitis[J]. Mediators Inflamm, 2017, 2017:1-14.
- [5] 李少平, 张霖, 邓一伦, 等. 抗N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎29例误诊分析[J]. 临床神经病学杂志, 2018, 31(2):140-142.
- [6] 马美刚, 吴原, 陈志颖. 抗N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎12例临床和EEG分析[J]. 临床神经病学杂志, 2018, 31(2):137-139.
- [7] Gillinder L, Warren N, Hartel G, et al. EEG findings in NMDA encephalitis-A systematic review[J]. Seizure, 2019, 65:20-24.
- [8] Titulaer MJ, McCracken L, Gabioudo L, 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.
- [9] Huang X, Fan C, Wu J, et al. Clinical analysis on anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis cases; Chinese experience[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(10):18927-18935.
- [10] Kayser MS, Dalmau J. Anti-NMDA receptor encephalitis, autoimmunity, and psychosis[J]. Schizophr Res, 2016, 176(1):36-40.
- [11] Tanguturi YC, Cundiff AW, Fuchs C. Anti-N-Methyl d-Aspartate Receptor Encephalitis and Electroconvulsive Therapy; Literature Review and Future Directions[J]. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am, 2019, 28(1):79-89.
- [12] Jeannin-Mayer S, André-Obadia N, Rosenberg S, et al. EEG analysis in anti-NMDA receptor encephalitis: Description of typical patterns[J]. Clin Neurophysiol, 2019, 130(2):289-296.
- [13] Freund B, Ritzl EK. A review of EEG in anti-NMDA receptor encephalitis[J]. J Neuroimmunol, 2019, 332:64-68.