

单纯疱疹病毒性脑炎继发抗 NMDAR 脑炎 1 例报道并文献复习

赵宛玉 杜敢琴 张在行

【中图分类号】 R742 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2019)01-0116-02
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2019.01.030

抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)脑炎是由 NMDAR 抗体介导的自身免疫性脑炎,以癫痫发作、精神行为异常和认知功能减退为临床特点,病因不清。有学者发现前期病毒感染与抗 NMDAR 抗体产生有关,但文献报道较少,本研究将收治的 1 例诊断明确的单纯疱疹病毒性脑炎继发抗 NMDAR 脑炎进行报道,具有一定的临床参考价值。

1 临床资料

患者,男,27 岁,以“发热、头痛 7 d,加重伴呕吐 3 d”为主诉入院,入院前 7 d 无明显诱因出现发热,体温高达 39.5℃,伴头痛,当地治疗,效果欠佳;3 d 前头痛加剧伴呕吐,体温达 38.5℃,来本院按“上呼吸道感染”给予“克林霉素”治疗 3 d,体温仍波动在 38.5℃,头痛稍缓解,头颅 MRI 显示右侧额颞叶、海马、岛叶、基底节病变伴病变区软脑膜异常(图 1)。腰椎穿刺:脑脊液呈淡红色,压力 270 mmH₂O (1 mmH₂O = 0.009 8 kPa),蛋白 120.00 mg/dL,糖、氯化物正常。脑脊液细胞学:白细胞 250/mm³,红细胞 16260/mm³。血清电化学发光免疫测定(ECLIA):HSV IgM 抗体(+),按“单纯疱疹病毒性脑炎(herpes simplex virus encephalitis, HSE)”予以阿昔洛韦等对症治疗,3 d 后体温恢复正常,继续抗病毒治疗 21 d 治愈出院。

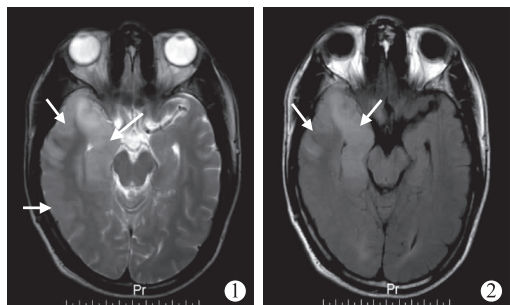


图 1 头颅 MRI(2017 年 2 月 23 日)显示右侧额颞叶、海马、岛叶、基底节 T₂WI、FLAIR 高信号(箭头所示)

出院 22 d 后患者出现冲动易怒、静坐不能、语言增多、部分内容凌乱、注意力涣散、表情减少、记忆力下降、行为异

常(频繁吐口水、惊恐、幻觉、白天紧闭家门、关窗帘、开灯、情感幼稚、依赖父母),当地按“精神病”给予利培酮、丁螺环酮、丙戊酸镁、奥氮平等药物治疗,疗效欠佳,再次至本科就诊,头颅 MRI 显示“右侧颞下皮质白质高信号,右侧颞、岛、海马部分萎缩”(图 2)。神经系统查体:神志清楚,淡漠迟钝,易激惹,定向力、计算力正常,近记忆力减退(MMSE 评分 25 分),右侧肢体肌张力增高,右侧肢体腱反射(+++),双足 Babinski 征(-),脑膜刺激征(-),余无异常。入院后继续阿昔洛韦等治疗 1 周,疗效欠佳。复查头颅 MRI 显示“右侧颞下皮质白质高信号,右侧颞、岛、海马部分萎缩(图 3)”,腰椎穿刺:脑脊液无色透明,压力 130 mmH₂O,蛋白 10 mg/dL,糖、氯化物正常。脑脊液细胞学:白细胞 12/mm³,红细胞 2/mm³。脑脊液、血清抗 NMDAR 抗体(++),肿瘤标志物阴性。胸部 CT、腹部彩超、泌尿系彩超均无异常发现。诊断考虑为“抗 NMDAR 脑炎”予以免疫球蛋白、激素冲击+续贯治疗后症状好转,复查血清、脑脊液抗 NMDAR 抗体转阴,好转出院。出院时患者仍表情刻板,情感幼稚,余无异常。院外继续口服激素 55 mg,每 2 周减 5 mg。

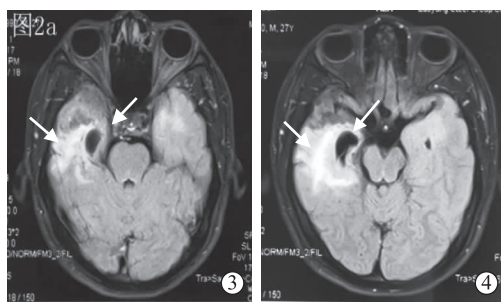


图 2 头颅 MRI(2017 年 4 月 18 日)显示右侧颞下 FLAIR 高信号,右侧颞、岛、海马部分萎缩(箭头所示)

出院后 1 月随访患者表情自如,MMSE 评分 27 分;3 月随访患者情感偏幼稚外,余无异常,MMSE 评分 30 分;6 月随访患者痊愈,激素停用,MMSE 评分 30 分;1 年随访患者已继续工作,MMSE 评分 30 分,复查头颅 MRI 显示“右侧颞下皮质白质高信号,右侧颞、岛、海马部分萎缩(图 4)”。

2 讨论

本例患者为青年男性,急性起病,表现为发热、头痛、恶心、呕吐,头颅 MRI 发现右侧额颞叶、海马、岛叶、基底节病

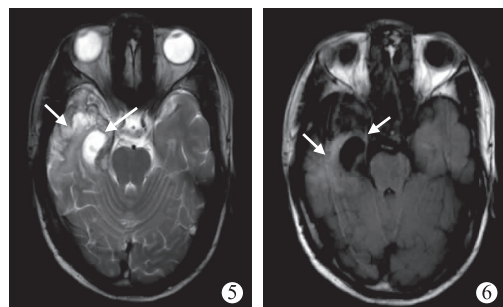


图3 头颅 MRI(2017 年 5 月 17 日)显示右侧颞下 T₂ WI、FLAIR 高信号较前减少,右侧颞、岛、海马部分萎缩(箭头所示)

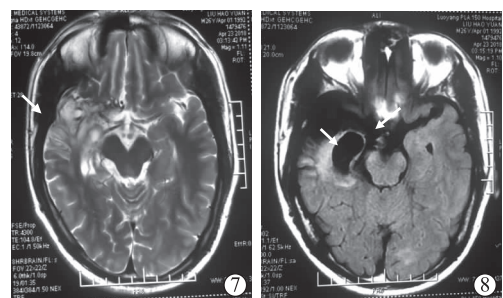


图4 头颅 MRI(出院 1 年)显示右侧颞下 T₂、FLAIR 高信号明显减少,右侧颞、岛、海马部分萎缩(箭头所示)

灶,脑脊液呈淡红色,血清 HSV IgM 抗体(+),因此单纯疱疹病毒性脑炎诊断明确,抗病毒治疗 21 d 痊愈出院。出院 22 d 后患者出现烦躁、恐惧、淡漠、流涎等症状,伴记忆力减退,再次给予抗病毒治疗无效,头颅 MRI 提示原有病灶好转,未出现新发病灶。脑脊液及血清发现抗 NMDAR 抗体(++),改为丙种球蛋白和激素治疗后病情逐渐好转,符合 2016 年 Dalmau 及 Graus 制定的抗 NMDAR 脑炎诊断标准。

抗 NMDAR 脑炎多呈亚急性起病,成人患者中女性多见,达 80%,儿童患者男女比例大致相同,病死率 2.9%~9.5%。2007 年 Dalmau 等阐明该病是抗 NMDAR 自身抗体进入中枢神经系统攻击该受体而产生的神经系统症状。后续研究发现,成人患者中卵巢畸胎瘤是抗 NMDAR 脑炎的主要病因,对于合并卵巢肿瘤的女性患者,立即手术切除肿瘤,加快临床症状好转;对于未发现肿瘤且年龄≥12 岁的女性患者,病后 4 年内每 6~12 月进行 1 次盆腔超声检查。

近年来越来越多研究发现,前期病毒感染与抗 NMDAR 抗体产生有关,2012 年 Prüss 等在确诊为单纯疱疹病毒性脑炎的 44 例患者血清或脑脊液中发现,13 例患者抗 NMDAR 抗体阳性,推测单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV)感染可能与抗 NMDAR 抗体产生有关。Arman-gue 等报道 5 例 HSV IgM 抗体阳性且血清、脑脊液 NMDAR 抗体阴性的 HSE 患者,1~6 周后出现精神行为异常、异常运动、记忆力减退、睡眠障碍等症状,复查血清 NMDAR 抗体转为阳性,再次证明了此推测。

2017 年 Margherita 等总结了 43 例单纯疱疹病毒性脑炎后

继发抗 NMDAR 脑炎的患者,其中儿童 31 例,成人 12 例,发现 HSE 到抗 NMDAR 脑炎的潜伏期成人平均 40.5 d,儿童平均 24 d;继发抗 NMDAR 脑炎的患者在 HSE 阶段的临床表现以癫痫多见,达 70%;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,达 90%,儿童以异常运动多见,达 87%,且成人预后优于儿童。该例患者从 HSE 到抗 NMDAR 脑炎经历 51 d, HSE 阶段表现为发热、头痛,无癫痫发作,颅内病灶以右侧额颞叶、海马、岛叶为主,抗 NMDAR 脑炎阶段以精神症状为主,颅内原有病灶好转伴局部萎缩,免疫治疗 6 月后痊愈。

文献报道,约 90% 的 HSE 患者可出现头颅 MRI 异常改变,以颞叶内侧面及扣带回常见,且不对称,而抗 NMDAR 脑炎约 50% 出现非特异性头颅 MRI 异常,影像学特点及受累部位与 HSE 相似。Margherita 等报道 6 例 HSE 继发抗 NMDAR 脑炎的患者在抗 NMDAR 脑炎阶段头颅 MRI 发现在原病灶部位 T₂ 像强化,经免疫治疗痊愈后随访 3 例,其中 1 例强化消失,2 例仍在。该例患者在 HSE 阶段头颅 MRI 显示右侧额颞叶、海马、岛叶、基底节病灶,且不对称,继发抗 NMDAR 脑炎阶段未出现新发病灶,原有病灶好转,部分萎缩。

单疱病毒性脑炎继发抗 NMDAR 脑炎的发病机制尚不清楚,现存两种学说,一种学说是分子模拟机制,即病毒蛋白序列激发的免疫抗体,错误地与 NMDAR 上结构类似的抗原决定簇发生反应;另一种学说是 HSV 感染后边缘叶出现严重的炎性反应及组织坏死,导致 NMDAR 抗原决定簇暴露、释放,启动自身免疫反应。基于此,目前推荐把边缘系统炎性病变导致的以记忆障碍、精神行为异常和癫痫为主的症状群统称为边缘叶脑炎,按病因分为 3 类:病毒感染性、自身免疫性及自身免疫性疾病伴随的边缘性脑炎综合征。

文献报道,不合并卵巢畸胎瘤的抗 NMDAR 脑炎患者病情恢复相对慢,持续 18 月或更长时间。那么延长抗病毒治疗的疗程是否可以降低 HSV 感染后继发抗 NMDAR 脑炎的风险?指南推荐 HSE 的抗病毒治疗首选阿昔洛韦,建议连续用药 14~21 d;免疫功能受损或年龄<12 岁的儿童患者至少持续用药 21 d。本例患者阿昔洛韦治疗 21 d,症状完全好转。虽然激素治疗 HSE 尚无循证医学证据,但有学者提出 HSE 的发病机制不仅仅是病毒直接侵袭引起的神经细胞功能障碍,还有免疫反应参与引起继发性炎性改变及脑水肿,建议加用激素阻止免疫反应。但有学者提出激素可引起病毒复制及播散,这一理论在动物实验中被推翻。那么早期激素治疗是否可以降低抗 NMDAR 脑炎的风险?据报道有 1 例患者 HSE 阶段应用激素治疗后仍继发抗 NMDAR 脑炎,对于激素治疗的剂量、时机尚需进一步研究。

总之, HSE 的临床症状、病毒载量、抗病毒疗程、激素使用等是否与继发抗 NMDAR 脑炎有关,尚无定论。因此,关注并随访 HSE 患者,及时发现再次出现的精神异常、异常运动等症状,完善 NMDAR 抗体检测,明确诊断,意义重大。

(2018-06-23 收稿)