

• 短篇 •

伴小细胞肺癌的抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎 1 例报道

齐俊丽 马弯弯 富奇志 曲丹丹

【中图分类号】 R512.3 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2019)04-0469-02
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2019.04.023

自身免疫性脑炎(autoimmune encephalitis, AE)泛指一类由自身免疫机制介导的脑炎,其中以抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)脑炎最常见,约占 AE 患者的 80%。抗 NMDAR 脑炎可合并潜在的肿瘤,其中以卵巢畸胎瘤最常见,合并小细胞肺癌者少见,现报道 1 例如下:

1 临床资料

1.1 发病情况 患者,女,34 岁,农民,以“突发头痛、头晕 7 d,幻听、幻视 3 d,发作性四肢抽搐 4 h”于 2018 年 4 月 11 日入院。患者入院 7 d 前无明显诱因出现头痛、头晕,未诊治;3 d 前出现幻听、幻视,伴胡言乱语,未诊治;4 h 前患者无明显诱因突然出现四肢抽搐,抽搐时双上肢不自主抽动,双下肢伸直,伴口吐白沫、意识丧失、小便失禁,上述症状持续约 5 min 后自行缓解,1 h 后再次出现上述症状,为求诊治来本院急诊科,给予“地西洋注射液 10 mg 静脉注射及苯巴比妥钠注射液 0.1 g 肌肉注射”,急诊行头颅 CT 未见明显异常,以“抽搐查因”收入重症内科。既往身体健康,无烟酒不良嗜好,月经生育史无特殊,否认特殊家族史。

1.2 体格检查 体温 36.6℃,脉搏 87 次/min,呼吸 19 次/min,血压 120/74 mmHg,内科查体:双肺呼吸音低,余内科查体未见明显异常。神经内科查体:患者意识模糊,查体不合作,双侧瞳孔等大等圆,直径 2.0 mm,对光反射灵敏,双侧额纹对称,双侧鼻唇沟对称,口角无偏斜,四肢可见自主活动,四肢肌张力稍增高,四肢腱反射正常,双下肢病理征阴性,颈抵抗,颈胸 3 横指,布氏征、克氏征阴性,余查体不合作。

1.3 辅助检查 肝肾功能、电解质、血常规、血沉、免疫组合未见异常,甲状腺功能检测:FT3 降低,sTSH、FT4 正常,抗核抗体检查:Ro/SS-A(60Kd)(+),Ro/SS-B(52Kd)(+),余均正常。胸片、头颅磁共振(T2、FLAIR、DWI、MRV)未见明显异常。脑脊液及血清自身免疫抗体检测(河南省医药科学研究院神经免疫学研究室):脑脊液抗 NMDAR 抗体阳性,抗 AMPA1、AMPA2、GABA_B受体抗体和抗 CASPR2、LGI1 抗体均为阴性;血清中抗 NMDAR 抗体及抗 AMPA1、AMPA2、GABA_B受体抗体和抗 CASPR2、LGI1 抗体检测均为阴

性。由于部分抗 NMDAR 脑炎合并潜在的肿瘤,同时进行相关肿瘤检查:血清肿瘤标志物(CEA、CA125、AFP)正常。卵巢彩超示左侧卵巢囊肿。胸部 CT 平扫发现左肺下叶占位病变(图 1),行胸部 CT 增强扫描示左肺下叶占位性病变,考虑恶性可能(图 1)。肺占位局部穿刺活检免疫组化示 CgA(+),CK(+),Syn(+),TTF-1(+),Ki67 约 60%,P40、CD3、CD20 均为阴性,提示低分化小细胞肺癌(图 2)。住院期间 3 次行腰椎穿刺脑脊液检查的动态变化见表 1。

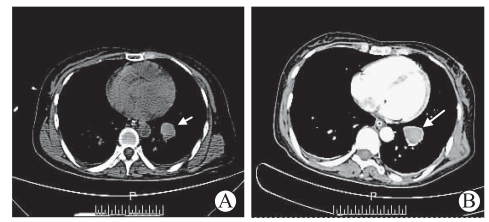


图 1 A 为胸部 CT 平扫左肺下叶前基底段见大小约 2.9 cm×2.5 cm 圆形结节影,边界尚光整;B 为胸部 CT 增强扫描见左肺类圆形软组织密度肿块影,边界尚清,内部密度尚均匀,增强后动脉期可见明显均匀性强化

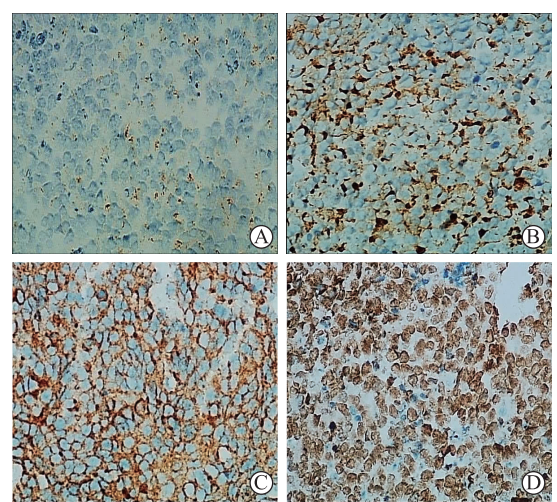


图 2 免疫组化检测 CgA,CK, Syn, TTF-1 在低分化肺小细胞癌组织中的表达水平(×20 倍) A 为 CgA 在低分化肺小细胞癌中阳性表达水平;B 为 ×20 倍 CK 在低分化肺小细胞癌中阳性表达水平;C 为 Syn 在低分化肺小细胞癌中阳性表达水平;D 为 TTF-1 在低分化肺小细胞癌中阳性表达水平

作者单位:471003 洛阳,河南科技大学临床医学院、河南科技大学第一附属医院[齐俊丽 马弯弯 富奇志(通信作者) 曲丹丹]

表 1 脑脊液检查

时间	脑脊液压力 (mmH ₂ O)	白细胞数 (×10 ⁶ /L)	淋巴细胞 比例(%)	葡萄糖 (mmol/L)	氯化物 (mmol/L)	蛋白(g/L)
2018 年 4 月 11 日	320	6	86	3.55	126	0.42
2018 年 4 月 25 日	380	8	96	4.84	136	0.14
2018 年 5 月 16 日	180	5	—	3.59	123	0.10

1.4 诊断、治疗及随访 患者入院后给予经验性的抗病毒治疗及脱水降颅内压、抗癫痫等对症治疗,当日行腰椎穿刺术,次日脑脊液及血清自身免疫抗体检测显示脑脊液抗 NMDAR 抗体阳性,血清抗 NMDAR 抗体阴性,结合患者临床表现确诊为抗 NMDAR 脑炎,给予甲泼尼龙琥珀酸钠(500 mg/d,10 d)联合静脉点滴免疫球蛋白(IVIG 0.4 g·kg⁻¹·d⁻¹,5 d)治疗,激素逐渐减量,治疗过程中患者相继出现言语障碍、中枢性低通气、缄默、口面部不自主运动、涎液增多等临床表现,给予气管插管、呼吸机辅助呼吸等对症治疗;5 月 17 日患者肢体抽搐停止、意识状态好转,可自主睁眼;6 月 3 日可简单对答、遵嘱活动肢体;6 月 8 日可下床行走;6 月 5 日患者行肺占位病变穿刺活检,6 月 12 日病理检查提示小细胞肺癌,转肿瘤科治疗。目前已给予 EP(依托泊苷+顺铂)化疗 6 周期,随访:肿瘤病灶几乎消失,MRS 评分 3 分(记忆力稍减退、右下肢轻瘫)。

2 讨论

2007 年 Dalmau 等人首次描述了抗 NMDAR 脑炎,国内于 2010 年报道了首例抗 NMDAR 脑炎病例。近年来,随着抗 NMDAR 脑炎报道的增多,人们对它有了越来越多的认识。

部分抗 NMDAR 脑炎合并潜在的肿瘤,其中以卵巢畸胎瘤最常见,而合并肺癌者目前为止只有不到 15 例被报道,详细的病例报告只有 3 例。

本研究报道的该例抗 NMDAR 脑炎合并小细胞肺癌的病例,患者前驱症状为头痛、头晕,并有抗 NMDAR 脑炎的特征性临床表现如精神行为异常、癫痫、言语障碍、中枢性低通气、缄默、口面部不自主运动、涎液增多等,抗 NMDAR 脑炎

的 4 个临床阶段(前驱期、精神病/发作期、无反应期、多动期)在该患者病程中均有体现。该患者头颅磁共振检查正常。现有研究表明,抗 NMDAR 脑炎患者的头颅磁共振检查可无明显异常;该患者 3 次脑脊液检查除压力增高及淋巴细胞比例增高外,余未发现明显异常,与现有研究结果相符。治疗上给予一线免疫治疗、对症支持治疗及肿瘤的化疗。结局:患者肿瘤病灶几乎消失,除有记忆力稍减退、左下肢轻瘫外,未遗留其他后遗症。

本研究报道了 1 例临床少见的抗 NMDAR 脑炎合并小细胞肺癌的病例,该病例有几个方面值得关注:(1)临床上遇到抗 NMDAR 脑炎时应排除有无合并潜在的肿瘤,除了行卵巢彩超、盆腔 CT 等排除常见的卵巢畸胎瘤外,还应行胸部 CT、腹部彩超及 CT 等排除其他少见的肿瘤如肺癌、乳腺癌、卵巢癌、胸腺瘤、胰腺癌、睾丸癌等,如发现肿瘤,及时治疗;(2)该患者实验室检查发现甲状腺功能及抗核抗体异常,先前已有研究发现部分抗 NMDAR 脑炎患者存在甲状腺功能、抗甲状腺抗体及抗核抗体异常,这提示可能与自身免疫有关。该患者除甲状腺功能及抗核抗体检查异常外,未发现相关的系统性免疫疾病的其他临床表现,本研究考虑其与抗 NMDAR 受体脑炎引起的免疫功能紊乱有关。

目前已经有研究证实了 NMDA1 受体和 NMDA2 受体在小细胞肺癌中的表达。目前尚不清楚为什么只有部分小细胞肺癌患者出现抗 NMDAR 脑炎,考虑可能与肿瘤中 MHC 分子的表达和个体易感性等因素有关。由于该方面的研究较少,其机制目前并不十分清楚,希望未来有更多的研究以阐明其可能的发病机制。

(2018-12-05 收稿)

(上接第 468 页)

[2] Katsuno M,Banno H,Suzuki K,et al. Molecular pathophysiology and disease-modifying therapies for spinal and bulbar muscular atrophy[J]. Arch Neurol,2012,69(4):436-440.

[3] Hashizume A,Katsuno M,Banno H,et al. Longitudinal changes of outcome measures in spinal and bulbar muscular atrophy[J]. Brain,2012,135(Pt 9):2838-2848.

[4] Atsuta N,Watanabe H,Ito M,et al. Natural history of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA):a study of 223 Japanese patients[J]. Brain,2006,129(Pt 6):1446-1455.

[5] Sperfeld AD,Bretschneider V,Flaith L,et al. MR-pathologic comparison of the upper spinal cord in different motor neuron diseases[J]. Eur Neurol,2005,53(2):74-77.

[6] Fratta P,Nirmalananthan N,Masset L,et al. Correlation of

clinical and molecular features in spinal bulbar muscular atrophy[J]. Neurology,2014,82(23):2077-2084.

[7] Rosenbohm A,Hirsch S,Volk AE,et al. The metabolic and endocrine characteristics in spinal and bulbar muscular atrophy[J]. J Neurol,2018,265(5):1026-1036.

[8] Querin G,Bertolin C,De Re E,et al. Non-neural phenotype of spinal and bulbar muscular atrophy:results from a large cohort of Italian patients[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry,2016,87(8):810-816.

[9] Banno H,Katsuno M,Suzuki K,et al. Phase 2 trial of leuprorelin in patients with spinal and bulbar muscular atrophy[J]. Ann Neurol,2009,65(2):140-150.

(2019-01-15 收稿)