

感染相关的抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎的临床特点分析^{*}

华中科技大学同济医学院附属同济医院 朱纪玲 黄梁江 郑彩凤 宋建新 张苏明 邢铭友^{*}, 武汉 430030

摘要 目的:总结感染后出现的抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)脑炎的临床特点。方法:收集 5 例感染后出现的抗 NMDAR 脑炎患者临床病历资料,并检索感染性因素相关的 NMDAR 脑炎的文献资料,分析此类疾病的临床特点。结果:5 例(男 4,女 1)呼吸道感染后出现的抗 NMDAR 脑炎患者,平均年龄 23.4 岁,所有患者均未发现肿瘤,3 例合并其他自身免疫性抗体。感染至发病的时间(5.2 ± 2.8)d。主要症状包括发热、精神行为异常、癫痫发作、小便障碍,平均确诊时间达(40.6 ± 25.4)d。血清和脑脊液的 NMDAR 抗体滴度均达到(++)。脑脊液检查以轻度细胞数升高和/或蛋白升高为主,有 4 例出现头颅磁共振及脑电图检查异常,2 例进重症监护病房。经过免疫治疗后,有 3 例预后良好,2 例预后一般。5 例患者病程中均出现反复发作,2 年内总复发次数达 11 次。结论:感染因素可以诱发抗 NMDA 抗体脑炎,其多在感染后 1 周内发病。主要症状仍以发热、精神行为异常为主,容易误诊为病毒性脑炎,脑脊液 NMDAR 抗体检测有助于明确诊断,免疫治疗后复发率高、预后欠佳。

关键词 脑炎; 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体; 呼吸道感染; 免疫治疗; 临床特点

中图分类号 R512.3 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20180103

Clinical characteristics of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis after infection ZHU Ji-ling, HUANG Liang-jiang, ZHENG Cai-feng, SONG Jian-xin, ZHANG Su-ming, XING Ming-you^{*}. Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Abstract Objective: To summarize the clinical characteristics of anti-NMDA receptor (anti-NMDAR) encephalitis induced by infection. Methods: The clinical data and treatment process of 5 cases of anti-NMDAR encephalitis induced by infection were collected and analyzed retrospectively. The literatures about infection-related NMDAR encephalitis were reviewed. The clinical characteristics of NMDAR encephalitis induced by infection were analyzed. Results: Five cases (4 males and one female) of NMDAR encephalitis after pulmonary infection were treated, with an average age of 23.4 years. Tumors were not found in all patients after screening, and the duration from the infection to onset was (5.2 ± 2.8) days. Main symptoms included fever, psychiatric disorder, seizures, urinate disturbance. The average diagnosis time was (40.6 ± 25.4) days. The titer of NMDAR antibody in serum and cerebrospinal fluid reached (++) . Cerebrospinal fluid examination revealed mild increases in cells and (or) proteins. Four cases had abnormal head MRI scanning and EEG examination. Two cases were treated in ICU. Three patients had good recovery, while rest two patients recovered poorly after immunotherapy. Five cases had repeated onset during the disease duration, and total number of relapse was 11 times within 2 years. Conclusion: Infection could induce anti-NMDA receptor encephalitis, mostly within 1 week after infection. The main clinical manifestations were fever and psychiatric disorder, while the symptoms were serious and early diagnosis was difficult. It is easy to misdiagnose as viral encephalitis. The antibody examination in cerebrospinal fluid is vital to diagnosis. The prognosis is relatively poor and there is high recurrence rate after the immune treatment.

Key words Encephalitis; N-methyl-D-aspartate receptor antibodies; Respiratory infection; Immunotherapy; Clinical characteristics

自身免疫性脑炎是近年来发现的一种新的脑炎亚型,其中以抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)脑炎最为常见,其具有起病凶险、对免疫治疗效果好的特点^[1]。既往研究认为:抗 NMDAR 脑炎的发生主要与肿瘤(尤其是畸胎瘤)有关^[2]。本文分析 5

例感染后抗 NMDAR 脑炎的临床特点,报道如下。

资料与方法

一般资料 2014 年 1 月~2017 年 6 月武汉同济医院共收治 5 例有前驱呼吸道感染病史及病原学培养结果的抗 NMDAR 脑炎患者,所有病例的血清和脑脊液 NMDAR 抗体检测为阳性,符合最新的抗 NMDAR 脑炎诊断标准^[3]。

^{*}基金项目:国家自然科学基金资助项目(No:81771272)

^{*}通信作者:邢铭友, E-mail: xingmingyou@126.com

方法 收集所有患者的临床资料,自身免疫性抗体检测采用间接免疫荧光法,免疫荧光试剂盒购自欧蒙公司。并跟踪随访患者病情和预后,并记录复发次数。预后采用 mRS 评分,将 mRS ≤ 2 分定义为预后良好。总结感染相关的抗 NMDAR 脑炎的发病特点。

结 果

一般情况 5 例患者中男性 4 例,女性 1 例,平均年龄 23.4 岁。感染的病原体有铜绿假单胞菌、单纯疱疹病毒、Epstein-Barr 病毒等,感染至发病平均时间为(5.2 $\pm$ 2.8)d。主要症状为发热、精神行为异常、癫痫发作等,见表 1。

脑脊液检查 所有患者均进行腰穿脑脊液化验,脑脊液炎症反应轻,以轻度细胞数升高和/或蛋白升高为主。糖及氯化物均在正常范围内。IgM 轻度升高,而 IgG 正常,见表 2。

头颅影像学 5 例患者中 4 例出现头部 MRI 异常。其中:1 例表现为脑膜强化,1 例表现为右侧额

顶叶小结节样强化灶,伴有脑膜少许强化,1 例为右侧颞枕叶、右侧岛叶、右侧丘脑、双侧额顶叶软化灶伴胶质增生,还有 1 例表现为四脑室旁及右侧丘脑异常信号,见图 1。

合并症及并发症 所有患者经过筛查均未发现肿瘤。有 3 例合并其他自身抗体阳性,包括:甲状腺球蛋白抗体、抗干燥综合征抗原 A(SS-A)抗体、抗核抗体、抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(MOG)抗体。1 例出现低钠、低氯血症,2 例进入重症监护病房。

治疗方式及预后特点 在常规抗感染的基础上,均进行了不同强度的免疫治疗。主要是激素治疗,部分患者联用静脉免疫球蛋白或免疫抑制剂(硫唑嘌呤)。所有患者免疫治疗后症状均有好转,尤其以精神症状及癫痫发作恢复最快,认知功能及植物神经功能恢复相对较慢。坚持随访 24 个月后,有 3 例恢复良好,2 例遗留后遗症。病例 2 长期服激素后出现股骨头坏死,给予手术治疗。所有患者均呈现反复发作的病程特点,随访期间总复发次数达 11 次。

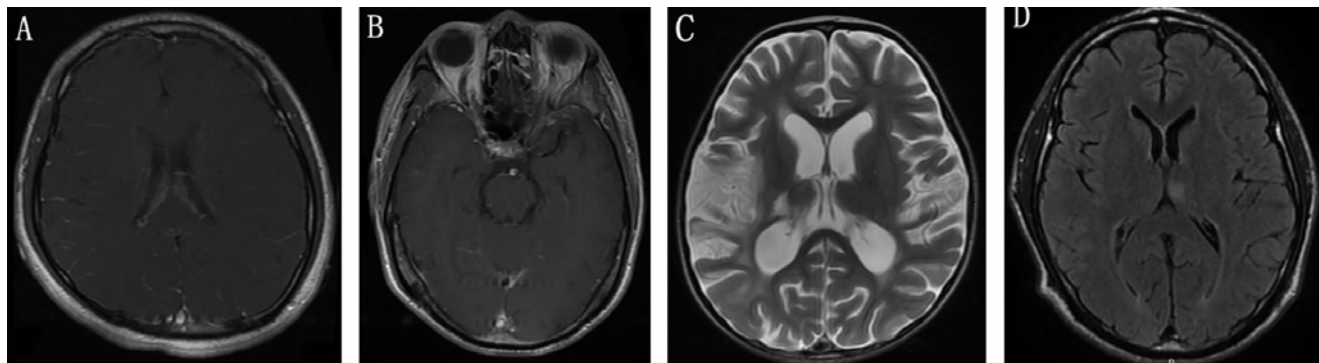
表 1 5 例患者的临床资料汇总

	病例 1	病例 2	病例 3	病例 4	病例 5
性别	男	男	女	男	男
年龄(Y)	16	42	22	3	34
感染至发病(d)	4	5	3	4	10
感染病原体	铜绿假单胞菌	单纯疱疹病毒	不明	单纯疱疹病毒	Epstein-Barr 病毒
主要症状	发热、精神行为异常、癫痫发作、伴小便障碍	发热、精神行为异常、认知下降、肢体运动障碍	发热、精神行为异常、癫痫发作、伴小便障碍	发热、癫痫发作、伴言语不清、吞咽不良	发热、头晕、伴视力下降
脑膜刺激征	阳性	阳性	阳性	阳性	阴性
头颅 MRI	轻度脑膜强化,余未见明显异常	右侧额顶叶小结节样强化灶,伴有脑膜少许强化	未见明显异常	右侧颞枕叶、右侧岛叶、右侧丘脑、双侧额顶叶软化灶伴胶质增生	四脑室旁及右侧丘脑异常信号,考虑炎症脱髓鞘病变可能
脑电图	慢波	慢波	慢波及尖波	尖波	正常
发病至确诊(d)	18	50	21	80	34
进 ICU	是	否	是	否	否
伴发肿瘤	无	无	无	无	无
血清 NMDAR 抗体滴度	1:100(+++)	1:10(+)	1:100(+++)	1:32(+++)	1:10(+)
脑脊液 NMDAR 抗体滴度	1:32(+++)	1:32(+++)	1:10(+++)	1:3.2(+)	1:3.2(+)
合并其他自身抗体	甲状腺球蛋白抗体阳性;SSA 抗体阳性	无	抗核抗体阳性	无	抗 MOG 抗体阳性
低钠低氯血症	无	无	有	无	无
免疫治疗方式	激素 + IVIg	激素冲击	激素冲击 + 硫唑嘌呤	激素冲击 + IVIg	激素冲击 + IVIg
发作次数	2	2	2	3	2
预后	一般	良好	良好	一般	良好

注:①感染病原体主要根据血培养结果确定;②NMDAR,N-甲基-D-天冬氨酸受体;③IVIg,静脉注射免疫球蛋白

表 2 5 例患者的脑脊液检查结果

	病例 1	病例 2	病例 3	病例 4	病例 5	正常值
总蛋白 (mg/L)	254.0	355.0	180.0	276.0	460.0	150.0 ~ 450.0
有核细胞数 ($\times 10^6/L$)	1.0	8.0	10.0	2.0	45.0	0 ~ 8×10^6
葡萄糖 (mmol/L)	4.11	3.86	3.29	4.11	3.12	2.22 ~ 3.89
Cl ⁻ (mmol/L)	127.4	130.2	125.4	123.1	126.2	120.0 ~ 132.0
IgG (mg/L)	55.9	29.8	15.2	48.2	41.2	0 ~ 2.0
IgM (mg/L)	1.5	0.6	0.3	0.9	0.6	0 ~ 2.0
IgA (mg/L)	2.0	3.5	1.5	0.5	3.8	4.8 ~ 58.6



A: 脑膜强化, 余未见明显异常 (病例一); B: 右侧额顶叶小结节样强化灶, 伴有脑膜少许强化 (病例二); C: 右侧颞枕叶、右侧岛叶、右侧丘脑、双侧额顶叶软化灶伴胶质增生 (病例四); D: 四脑室旁及右侧丘脑异常信号, 考虑炎症性脱髓鞘病变可能 (病例五)

图 1 头颅 MRI 影像学结果

讨论

抗 NMDAR 脑炎是自身免疫性脑炎, 其发病机制与肿瘤有明确的相关性, 早期研究发现: 大多数抗 NMDAR 脑炎患者都合并有畸胎瘤^[2]。但近年来发现不伴有肿瘤的抗 NMDAR 脑炎病例不断增多, 尤其是在亚洲, 肿瘤的发生率更低^[9]。在非肿瘤性的抗 NMDAR 脑炎中, 感染因素是一个潜在的致病因素。既往有报道发现单纯疱疹病毒感染后可患抗 NMDAR 脑炎^[10~12]。本研究收集的 5 例患者在起病前均有明确的咳嗽、咳痰、发热、流涕等呼吸道感染症状, 后出现精神异常、癫痫等脑部症状, 查血清及脑脊液 NMDAR 抗体阳性, 符合抗 NMDAR 脑炎的临床诊断标准。

本组 5 例患者, 最小发病年龄 3 岁, 平均年龄 (23.4 ± 15.2) 岁, 男性多见, 表明这一类感染相关的抗 NMDAR 脑炎主要发生在儿童或青年男性中, 这与伴畸胎瘤的抗 NMDAR 脑炎患者多为成年女性明显不同^[13]。磁共振检查异常的比例高, 但病灶多种多样, 缺乏特异性的磁共振表现。本组患者平均确诊时间相对较长, 达到 (40.6 ± 25.4) d。分析可能是由于有呼吸道感染病史, 导致疾病在早期容易被误诊为病毒性脑炎而忽视了自身免疫性抗体的筛查。而此类患者往往对单纯抗感染治疗反应不佳,

且容易反复发作^[14], 需要在早期进行免疫治疗^[15]。本组病例 3 主要为感染后出现精神行为异常、癫痫等症状, 脑脊液未见明显异常, 早期给予抗病毒治疗, 效果不佳。在发病第 21 天时, 查脑脊液 NMDAR 抗体阳性, 遂给予激素冲击 + 免疫抑制剂, 后患者症状明显好转并痊愈, 这与 Morris 等^[6]报道的诊治过程基本符合。有报道指出, 在不伴肿瘤的抗 NMDAR 脑炎患者中, 早期进行积极的免疫治疗与预后良好密切相关^[16]。本组患者在确诊后都给予免疫治疗, 但仅有 3 例恢复良好, 2 例预后差, 整体与文献报道的抗 NMDAR 脑炎恢复率在 80% 以上还有明显差距^[17]。这除了是疾病本身的特点外, 可能与确诊时间长、免疫治疗不及时有关。另外, 虽然在急性期进行积极的免疫治疗可以改善预后, 但免疫治疗的最佳时程目前尚未明确, 且长期使用激素存在一定的副作用。病例 2 患者, 年龄在本组中最大, 在激素冲击治疗后长期口服激素治疗, 后产生股骨头坏死并发症。提醒我们, 对于年龄偏大的患者, 在治疗的同时也要注意激素的副作用。

通过文献检索回顾既往报道的感染后诱发的抗 NMDAR 脑炎的病例, 见表 3, 发现抗 NMDAR 脑炎可由多种类型的病原体感染后诱发, 包括病毒感染 (单纯疱疹病毒^[4~6]、水痘带状疱疹病毒^[18]、HIV 病毒^[7])、细菌感染、支原体感染、寄生虫感染^[8]等。

表 3 既往文献报道感染性因素相关的抗 NMDAR 脑炎病例回顾

文献	病例数	年龄(Y)	感染病原体	感染至发病时间(d)	影像学检查	腰穿结果	合并肿瘤	预后
Pruss (2012) ^[4]	13 例	53.0 ± 14.7	单纯疱疹病毒	7	13 例 MRI 存在异常,以颞叶、海马、额叶病灶为主	平均有核细胞数 237/mm ³ , 平均蛋白量 0.95 g/L, 糖 2.66 mmol/L	无	良好
Leypoldt (2013) ^[5]	1 例	24	单纯疱疹病毒	41	双侧颞叶内侧、额底部异常信号,增强可强化	有核细胞数 24/mm ³ ,蛋白量 0.855 g/L,寡克隆带阳性	无	良好
Morris (2016) ^[6]	1 例	67	单纯疱疹病毒	60	右侧颞叶及岛叶 T2 相异常信号	有核细胞数 10/mm ³ ,蛋白量 1.35 g/L,糖 4.9 mmol/L	无	良好
Patarata (2016) ^[7]	1 例	36	HIV	不详	未见异常	有核细胞数 86/mm ³ ,蛋白量 0.64 g/L,糖 2.5 mmol/L	无	良好
Peng Y (2017) ^[8]	1 例	51	广州管圆线虫	不详	双侧脑白质多发异常信号,考虑脱髓鞘病变	有核细胞数 125/mm ³ ,蛋白量 2.10 g/L,糖 2.66 mmol/L	无	良好
Me (2017)	5 例	23.4 ± 15.2	多种病原体	5.2 ± 2.8	脑叶异常信号,部分伴有脑膜强化	轻度炎性反应;细胞数或蛋白升高;糖正常或轻度升高	无	一般

另有研究报道发现,病毒感染后产生 NMDAR 抗体是脑炎预后不佳、病情复发的重要危险因素^[14, 19]。本组有 2 例为单纯疱疹病毒感染后出现的 NMDAR 抗体脑炎,这类患者较 NMDAR 抗体阴性的单纯疱疹病毒脑炎更容易复发,随访期间共复发 5 次。因此,是否合并 NMDAR 抗体与患者的治疗效果及预后密切相关,对于有病毒感染病史或早期诊断病毒性脑炎的患者,绝不能忽视自身免疫性抗体的筛查^[12]。

关于感染后抗 NMDAR 脑炎的发病机制,我们推测是感染后的炎症反应破坏了大脑边缘系统的正常结构及血脑屏障等相关免疫保护机制,从而导致神经元表面的 NMDA 受体抗原决定簇暴露在免疫系统中,诱发了针对神经元 NMDA 受体的异常免疫反应。这一理论得到越来越多的支持^[4, 10, 20],但仍有待进一步的验证。

参考文献

- 王芙蓉. 抗 N-甲基-D 天冬氨酸受体脑炎[J]. 内科急危重症杂志, 2016, 22(3): 167-170.
- Dalmau J, Tuzun E, Wu H Y, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma[J]. Ann Neurol, 2007, 61(1): 25-36.
- Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis[J]. Lancet Neurol, 2016, 15(4): 391-404.
- Pruss H, Finke C, Holtje M, et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in herpes simplex encephalitis[J]. Ann Neurol, 2012, 72(6): 902-911.
- Leypoldt F, Titulaer M J, Aguilar E, et al. Herpes simplex virus-1 encephalitis can trigger anti-NMDA receptor encephalitis: case report[J]. Neurology, 2013, 81(18): 1637-1639.
- 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.
- Patarata E, Bernardino V, Martins A, et al. Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis in HIV Infection[J]. Case Rep Neurol, 2016, 8

- (3): 251-257.
- Peng Y, Liu X, Pan S, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with intracranial angiostrongylus cantonensis infection: a case report[J]. Neurol Sci, 2017, 38(4): 703-706.
- Guan W, Fu Z, Zhang H, et al. Non-tumor-Associated Anti-N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) receptor encephalitis in Chinese girls with positive anti-thyroid antibodies[J]. J Child Neurol, 2015, 30(12): 1582-1585.
- 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.
- Armangue T, Moris G, Cantarin-Extremera V, et al. Autoimmune post-herpes simplex encephalitis of adults and teenagers[J]. Neurology, 2015, 85(20): 1736-1743.
- Schein F, Gagneux-Brunon A, Antoine JC, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis after Herpes simplex virus-associated encephalitis: an emerging disease with diagnosis and therapeutic challenges[J]. Infection, 2017, 45(4): 545-549.
- 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.
- Sutcu M, Akturk H, Somer A, et al. Role of Autoantibodies to N-Methyl-d-Aspartate (NMDA) receptor in relapsing herpes simplex encephalitis: a retrospective, one-center experience[J]. J Child Neurol, 2016, 31(3): 345-350.
- Wickstrom R, Fowler A, Cooray G, et al. Viral triggering of anti-NMDA receptor encephalitis in a child - an important cause for disease relapse[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2014, 18(4): 543-546.
- DeSena AD, Noland DK, Matevosyan K, et al. Intravenous methylprednisolone versus therapeutic plasma exchange for treatment of anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibody encephalitis: A retrospective review[J]. J Clin Apher, 2015, 30(4): 212-216.
- 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.
- Berger B, Pytlík M, Hottenrott T, et al. Absent anti-N-methyl-D-aspartate receptor NR1a antibodies in herpes simplex virus encephalitis and varicella zoster virus infections[J]. Int J Neurosci, 2017, 127(2): 109-117.
- 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.
- Venkatesan A, Benavides DR. Autoimmune encephalitis and its relation to infection[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2015, 15(3): 3.

(2017-10-24 收稿 2017-11-30 修回)