

诊疗经验

以癫痫伴横纹肌溶解为首发表现的
自身免疫性脑炎 1 例

宋玲莉¹ 苗原溢²

威海市立医院 ¹ 急诊科;² 肾内科, 山东威海 264200

关键词 横纹肌溶解; 癫痫; 肌酸激酶; 自身免疫性脑炎; 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体
中图分类号 R512.3 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20240318

横纹肌溶解综合征是由肌肉组织分解和坏死产生的细胞内容物释放到血液中引起,当血清肌酸激酶(creatine kinase,CK)水平 >1 000 U/L 或至少为正常值上限的 5 倍时可确诊^[1]。大多数横纹肌溶解症患者预后良好,但仍有 7% ~ 10% 的患者存在急性肾损伤并危及生命^[2]。横纹肌溶解综合征的病因有多种,如挤压伤或癫痫发作后状态、外科手术 后创伤或超常规的强体力活动,以及病理性运动机能亢进等^[3]。自身免疫性脑炎(autoimmune encephalitis,AE)是一类由自身免疫机制介导的脑炎,为一组非传染性的免疫介导的脑实质炎症性疾病,常累及皮质或深灰质,伴累及或不累及白质、脑膜或脊髓^[4,5]。本文现报道 1 例以癫痫伴横纹肌溶解为首发症状的 AE,为临床提供一定诊疗思路。

患者女,34 岁,因“发作性头晕伴意识丧失 4 d”于 2021 年 11 月 26 日收住威海市立医院急诊科。患者于 4 d 前自觉头晕伴周身乏力,19:00 由家人陪同于当地诊所就诊时,突发意识丧失倒地,面色略青紫,无肢体抽搐和口吐白沫,无大小便失禁,急呼 120 至现场,给患者建立静脉通路时烦躁不安,四肢挣扎,数分钟后患者神志转清,但自觉胸闷不适,为进一步治疗来我院急诊就诊。既往体健。查体:生命体征平稳,一般情况可,心肺腹部查体未见异常。神志清楚,精神可,语言清晰。视力、视野大致正常,双侧瞳孔等大等圆,对光反射存在,双眼球活动正常,额纹、鼻唇沟对称,伸舌居中。双上肢肌力 5 级,左下肢肌力 5 - 级,右下肢肌力 5 级。双侧指鼻、跟膝胫试验稳准,双侧感觉对称,双侧反射对称,左侧病理征阴性,右侧巴氏征、查多克征阳性。颈软,脑膜刺激征阴性。辅助检查:2021 年 11 月 23 日心电图示窦性心律,T 波改变;抗核抗体谱、风湿类及凝血功能均正常;血电解质:钾 2.78 mmol/L,钠 118 mmol/L,氯 85 mmol/L、二氧化碳结合力 15 mmol/L、谷草转氨酶 323 U/L、CK 23 943 U/L;心脏彩超:平静状态下未见明显节段性左室壁运动异常,二、三尖瓣轻度返流;头颅 CT:未见明显异常。初步诊断:①癫痫;②横纹肌溶解综合征;③急性肝功能损伤;④电解质紊乱(低钾、低钠及低氯血症);⑤代谢性酸中毒。给予碱化尿液、补液利

尿、保肝保肾、维持电解质等相关资料,CK 逐渐好转,见图 1。

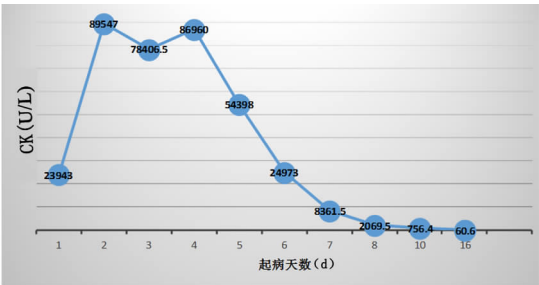


图 1 患者 CK 随发病时间的变化趋势

患者于 2021 年 11 月 24 日在外院查白细胞计数(WBC) $11.11 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比 84.1%,血红蛋白 128 g/L,血小板计数 $261 \times 10^9/L$,C 反应蛋白(CRP 快检) 2.8 mg/L,钠 138.6 mmol/L,氯 103.7 mmol/L,钾 4.07 mmol/L,钙 2.04 mmol/L,肌酐 54.3 $\mu\text{mol/L}$;肌钙蛋白 I 0.33 ng/mL,肌酸激酶同工酶 671.7 U/L,CK 78 406.5 U/L;2021 年 11 月 26 日 CRP(快检) 1.1 mg/L,降钙素原 0.04 ng/mL,谷丙转氨酶 331 U/L,谷草转氨酶 990.3 U/L,肌酸激酶同工酶 850.1 U/L,CK 86 960 U/L;乳酸脱氢酶 2 353.4 U/L;入院次日复查 WBC $7.34 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比 71%,血红蛋白 119 g/L,血小板计数 $263 \times 10^9/L$,CRP(快检) 1.07 mg/L,血沉 16 mm/h;钾 3.83 mmol/L,钠 140.1 mmol/L,氯 102.9 mmol/L,谷丙转氨酶 235.5 U/L,谷草转氨酶 613.9 U/L,CK 54 398 U/L,乳酸脱氢酶 1371.2 U/L,脑电图示中度异常脑电图,睡眠期左侧前、下颞区为主棘波、尖波发放,清醒期双侧颞区、前头部为主慢波发放,颞侧著,见图 2、3;11 月 28 日行颅脑磁共振成像:脑实质内未见明显异常信号灶,各脑室池大小、形态未见明显异常,双侧小脑半球脑沟略增宽,中线结构居中,副鼻窦粘膜可见 T2WI 高信号影。颅内各大动脉形态、走行、血流信号未见明显异常,未见明显局限性增粗或变细,诸动脉分支未见明显增多或减少。

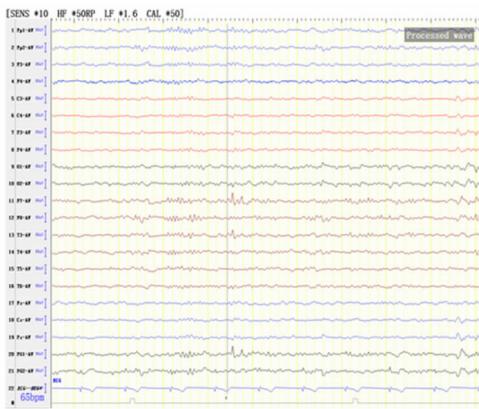


图2 2021 年 11 月 27 日脑电图(异常脑电图,左侧前、下颞区为主棘波、尖波发放,癫痫样的放电)

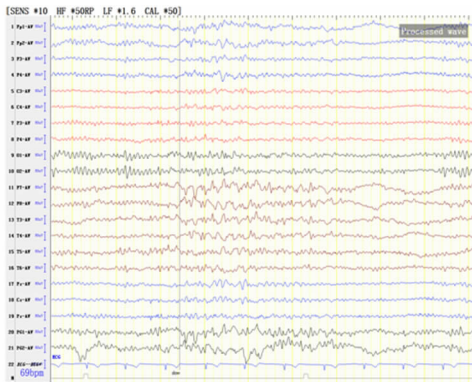


图3 2021 年 11 月 27 日脑电图(双侧颞区、前头部为主的慢波发放,脑功能的状态比较差)

11 月 28 日给患者行腰椎穿刺术,测初压为 180 mmH₂O,脑脊液常规:无色、透明,白细胞计数 2×10^6 /mL,脑脊液免疫球蛋白 G(IgG) 23.7 mg/L;总蛋白 243.1 mg/L,葡萄糖 3.7 mmol/L,腺苷脱氨酶 7.1 U/L,氯 126.4 mmol/L;潘迪氏实验阴性;(脑脊液)聚合酶链反应(polymerase chain reaction,PCR)检测 结核杆菌 <25 拷贝,肠道病毒通用型阴性,肠道病毒 71 型阴性,柯萨奇病毒 A16 型阴性,单纯疱疹 I 型 DNA 检测阴性,单纯疱疹 II 型 DNA 检测阴性,巨细胞病毒 DNA < 10^3 拷贝/mL,肺炎链球菌阴性,金黄色葡萄球菌阴性,耐甲氧西林葡萄球菌阴性,鲍曼不动杆菌阴性,嗜麦芽窄食单胞菌阴性,大肠埃希氏菌阴性,流感嗜血杆菌阴性,铜绿假单胞菌阴性,肺炎克雷伯杆菌阴性,嗜肺军团菌阴性,结核分枝杆菌复合群阴性,肺炎支原体阴性,肺炎衣原体阴性,柯萨奇 A10 阴性,柯萨奇 A6 阴性。(脑脊液)癌胚抗原 <0.2 ng/L,神经元特异性烯醇化物 9.3 ng/mL,铁蛋白 4.3 ng/mL,脑脊液涂片查真菌:阴性,查隐球菌:阴性,查抗酸杆菌:阴性。11 月 30 日复查谷丙转氨酶 137.1 U/L,谷草转氨酶 71 U/L,CK 2069.5 U/L,乳酸脱氢酶 290.7 U/L,肌酸激酶同工酶 36.6 U/L,肌钙蛋白 I 0 ng/mL;(脑脊液)梅毒螺旋体抗体(凝集法):阴性。12 月 2 日(血)AE 抗体:抗谷氨酸受体 NMDA 型、AMPA1 型、AMPA2 型抗体 IgG 阴性,抗

富亮氨酸胶质瘤失活蛋白 1、抗接触蛋白关联蛋白 2、抗 r-氨基丁酸 B 型受体抗体 IgG 均阴性。脑脊液 AE 抗体:抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor,NMDAR)抗体 IgG 阳性(+)1:1,抗谷氨酸受体 AMPA1 型、AMPA2 型抗体 IgG 阴性,抗富亮氨酸胶质瘤失活蛋白 1、抗接触蛋白关联蛋白 2、抗 r-氨基丁酸 B 型受体抗体 IgG 均阴性。(血清)脑脊液寡克隆电泳分析阴性,脑脊液 IgG 测定 25.3 mg/L,血清 IgG 测定 11.19 g/L,血液寡克隆电泳分析阴性,血清和脑脊液均未见寡克隆区带。脑脊液细菌培养鉴定加药敏:经 5 d 需氧培养,无细菌生长。彩超检查:双侧卵巢大小正常,膀胱、子宫及周围显示部分未见明显异常。

患者病因诊断为 AE,转入神经内科完善简明精神状态量表(mini-mental state examination,MMSE)28 分、蒙特利尔认知评估量表(montreal cognitive assessment,MOCA)24 分,存在轻度认知功能减退,予静脉注射甲泼尼龙琥珀酸钠 500 mg $\times$ 3 d,240 mg $\times$ 3 d,120 mg $\times$ 3 d,改为口服醋酸泼尼松片 60 mg/d 维持 2 周,之后每 2 周减 1 片,口服激素总疗程维持 6 个月,同时应用丙戊酸钠每次 0.5 g,2 次/d,抗癫痫发作等治疗,定期复查丙戊酸浓度。2021 年 12 月 8 日复查钾 4.8 mmol/L,钠 142.4 mmol/L,氯 100.3 mmol/L,肌酐、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、CK、肌酸激酶同工酶、CRP 等均是正常值;脑脊液真菌培养未生长。2021 年 12 月 13 日好转出院。随访 5 个多月患者无不适,未再发作癫痫,2022 年 5 月 16 日复查;脑脊液常规:无色、透明,WBC 2×10^6 /L,潘迪氏实验阴性;脑脊液 IgG 20.4 mg/L;新型隐球菌荚膜抗原测定阴性;复查血清、脑脊液 AE 相关抗体 6 项(NMDA 型、AMPA1 型、AMPA2 型、LGII、GABAB、CASPR2)均阴性;血清、脑脊液抗髓鞘少突胶质细胞抗体:阴性。2022 年 5 月 20 日脑电图:轻度异常脑电图,清醒期双侧前头部、颞区为主或广泛性慢波,见图 4。MMSE 29 分、MOCA 27 分。

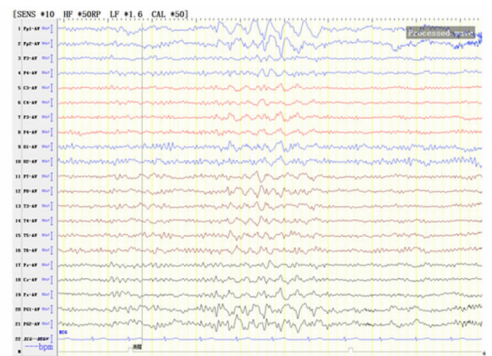


图4 2022 年 05 月 20 日脑电图

讨论 目前最新的 AE 诊断标准^[6]:①急性或亚急性起病,病程在 3 个月内,常表现为精神行为异常、意识障碍、近记忆力障碍、癫痫发作。②辅助检查:下列辅助检查至少有 1 个阳性发现。1)脑脊液异常:脑脊液常规中 WBC $>5 \times 10^6$ /L;脑脊液细胞学显示淋巴细胞性炎症;或者脑脊液寡克隆带阳性。2)影像学表现:头颅磁共振成像示脑炎改

变,多累及边缘系统(一侧或双侧 T2 或者 FLAR 异常信号),或者符合脱髓鞘或炎症改变,累及其他区域的 T2 或者 FLAIR 异常信号(注意排除脑卒中等疾病);3)脑电图异常改变:局灶性癫痫或癫痫样放电,或者弥漫或多灶性分布的慢波节律。③抗神经元抗体检测阳性:如 NMDAR 抗体阳性、抗富亮氨酸胶质瘤失活 1 蛋白抗体阳性、抗 γ -氨基丁酸 B 型受体抗体阳性等。确诊需要综合患者的临床症状、脑脊液表现、影像学表现、脑电图及抗神经元抗体检查等结果,其中相关抗神经元抗体阳性为最重要的确诊依据;检出血清或脑脊液中抗 NMDAR 的 GluN1(也称 NR1)亚基的 IgG 抗体,可确诊抗 NMDAR 脑炎。

抗 NMDAR 脑炎有多种临床症状,致病抗体滴度与初始病情严重程度有关^[7],患者脑电图表现为癫痫活动相对少见,研究显示 23 例成人患者中 7 例有独特脑电图表现,称为极度 δ 刷状波,与病程较长有关^[8]。多中心观察发现与青少年、儿童比较,女性患者常表现为异常动作和癫痫发作,青少年、儿童有异常行为更常见,其次是失眠、语言障碍,自主神经不稳定^[9,10]。

本病例为青年女性患者,起病急,症状发展迅速,短时间内达到高峰。主要表现为意识异常等症状态征,在接受激素治疗后上述症状基本得到缓解。结合患者病史及辅助检查可基本排除肿瘤、中毒、感染及神经系统遗传疾病,且脑脊液抗 NMDA 抗体 IgG 阳性,辅以脑电图异常,诊断为抗 NMDA 抗体相关性脑炎成立。患者 CK 升高,心电图有动态改变后 ST 段逐渐恢复正常,见图 5~7,冠状动脉 CT 造影检查未见明显异常,AE 伴发心电图改变尚未报道,该患者心电图的动态改变推测与电解质紊乱有关或存在心肌一过性缺血。同时意识到患者最初有脑电图异常,虽伴有磁共振成像轻度异常,但缺乏相应异常病因,有磁共振成像变化不是诊断 AE 的依据^[11],该患者最重要的是在脑脊液中发现抗 NMDA 型抗体,是诊断的有力证据。

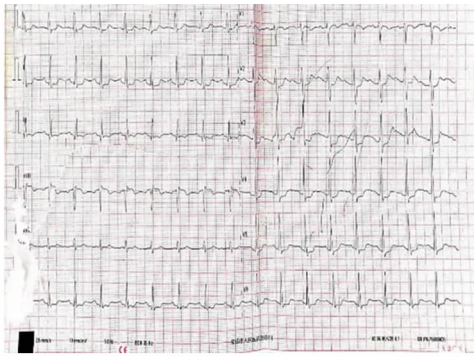


图 5 2021 年 11 月 22 日 19:26 心电图(ST 段明显下移)

有研究表明横纹肌溶解综合征是抗 NMDAR 脑炎一种常见的并发症,在接受多巴胺受体抑制剂免疫治疗后发生率增加^[12]。抗 NMDAR 脑炎的横纹肌溶解机制不确定,可能与运动有关,本文报道的 AE 患者发病时精神异常、烦躁不安、四肢挣扎,推测此癫痫状态引起肌肉损伤,而表现为横纹肌溶解。对于以癫痫伴横纹肌溶解为首发症状的 AE 患者经常

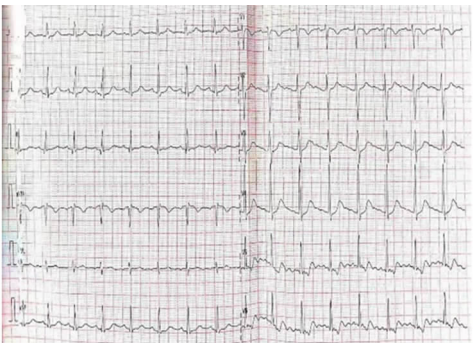


图 6 2021 年 11 月 22 日 20:31 心电图(ST 段逐渐回到基线)

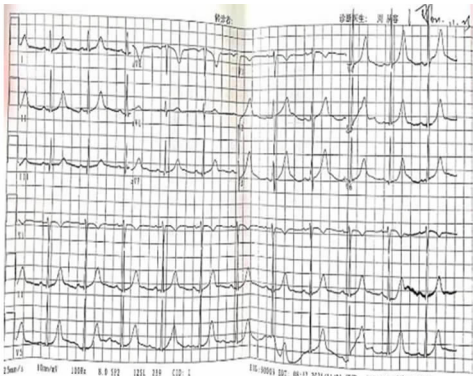


图 7 2021 年 11 月 23 日 08:25 心电图

被误诊为感染、创伤等。这类患者常在检查原因不明、治疗无效或病情进展出现明显症状才被诊断 AE,但已错过最佳治疗时间,对患者预后可能会造成影响。正如梅毒可有脑炎的表现^[13],抗谷氨酸脱羧酶 65 抗体脑炎也有潜在的内分泌腺体的变化^[14],很多症状只是表象,需要进一步探究背后的病因。早期发现、合理检查、尽早明确诊断和及时有效治疗最大程度改善预后。本病例显示 AE 患者可以有突然急性发作的神经症状,表现为认知障碍和癫痫,可能导致横纹肌溶解,本病例有助于了解横纹肌溶解的病因,及时诊断和治疗直接影响患者的预后。

参考文献

1 Aalborg C, Rød-Larsen C, Leiro I, et al. An increase in the number of admitted patients with exercise-induced rhabdomyolysis [J]. Tidsskr Nor Laegeforen, 2016, 136: 1532-1536.

2 Cabral B, Edding SN, Portocarrero JP, et al. Rhabdomyolysis [J]. Dis Mon, 2020, 66(8): 101015.

3 Qi X, Ming T, Xia J, et al. Application of ultrasonography in the diagnosis of rhabdomyolysis-science direct [J]. Ultrasound Med Biol, 2021, 47(12): 3349-3355.

4 Gaus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis [J]. Lancet Neurol, 2016, 15(4): 391-404.

5 Dalmau J, Graus F. Antibody-mediated encephalitis [J]. N Engl J Med, 2018, 378(9): 840-851.

6 中华医学会神经病学分会. 中国自身免疫性脑炎诊治专家共识 [J]. 中华神经科杂志, 2017, 50(2): 91-98.

常见原因解释,继而在骨髓中发现噬血细胞以及 NK 细胞活性、sCD25 等特异指标,才明确 HPS 的诊断^[1]。

肝功能异常是 HPS 的诊断线索,但目前通用的 HPS 诊断标准,仅将甘油三脂升高和纤维蛋白原减少纳入诊断标准^[2],而 2009 年美国血液学会建议将肝损伤纳入 HPS 的诊断标准,但未明确具体指标^[3]。HPS 患者肝功能损害主要表现为肝酶伴胆红素升高,尤其是直接胆红素,但是单纯的胆红素升高不多见^[4,5]。本例患者几天内,胆红素快速升高而无肝酶异常,明确 HPS 后给予激素治疗,胆红素迅速恢复正常,提示胆红素升高可能与 HPS 相关。探究可能原因:首先,患者短期内血红蛋白迅速下降,其代谢产物胆红素不能及时代谢,造成淤胆;其次,噬血细胞因子风暴导致“胆酶分离”的肝衰表现。目前普遍认为胆红素升高是 HPS 的预后不良因素,包括感染相关的 HPS^[6,7]。但从患者治疗后 3 个月的随访情况看,目前患者病情无反复,血常规、胆红素等指标恢复良好,耐受 2 次手术。本研究认为患者单纯胆红素升高,胆红素代谢不畅是主要原因。

肿瘤和感染是继发性 HPS 的常见原因,患者 1 年前诊断华氏巨球蛋白血症,属惰性 B 细胞淋巴瘤范畴,经 1 年布鲁顿激酶抑制剂伊布替尼靶向治疗,患者免疫功能低下可能是引起肛周感染的原因之一。

非 EB 病毒相关的感染性 HPS,诊断标准^[8]较严苛:符合 HPS 的基础上,需排除遗传、肿瘤等病因,还要明确病原菌,排除 EB 病毒感染,通过血液或组织核酸检测、血清学检测、质谱分析等方法明确是病原体感染且临床多学科判定该病原体是诱导 HPS 的唯一致病因素^[7]。本例患者多次血培养阴性,2 次肛周分泌物培养均为嗜麦芽黄单胞菌,患者一直使用对此菌敏感的亚胺培南西司他丁钠,肛周感染没有扩散。白细胞正常后,局部脓肿形成,抗感染治疗有效;综合考虑认为此菌是患者 HPS 致病菌。脓毒血症患者也会出现血清铁蛋白、sCD25 升高及 NK 细胞活性减低,包括噬血现象也非 HPS 特有;但脓毒血症患者严重的血三系减低少见,主要临床表现是组织灌注不足、内环境紊乱及多脏器损害^[9]。此外,细胞因子的检测对于鉴别继发 HPS 也有帮助^[10]。

对于感染相关的 HPS,是否用激素目前尚有争议;尤亚

红等^[7]认为,感染相关的 HPS 一旦确诊,尽早停用激素。而在淋巴瘤相关 HPS 专家共识^[11]中指出:对于淋巴瘤治疗过程中感染诱发的 HPS 可使用激素控制症状。本文认为激素是控制 HPS 的主要药物,在强有力抗感染支持下,早期足量激素的应用,对控制炎性细胞因子风暴、改善脏器功能、抑制单核-巨噬细胞系统的功能,起积极作用。本例患者也证实,相同抗感染方案下,使用激素后,患者血细胞、胆红素在几天内迅速恢复,为患者尽早手术赢得时间。

参考文献

- 1 中国医师学会血液科医师分会,中华医学会儿科学分会血液组,噬血细胞综合征中国专家联盟.中国噬血细胞综合征诊断与治疗指南(2022 年版)[J].中华医学杂志,2022,102(20):1492-1499.
- 2 Henter JI, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Pediatr Blood cancer*, 2007, 48(2):124-131.
- 3 Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2009, 1:127-131.
- 4 唐伟萍,钟楠,陈志未,等.噬血细胞综合征患者肝功能损害的临床特点分析[J].中国实验血液学杂志,2019,27(4):1297-1304.
- 5 赵磊,卢波兰,唐卓,等.61 例噬血细胞综合征临床预后影响因素[J].内科急危重症杂志,2023,29(5):406-408.
- 6 Bubik RJ, Barth DM, Hook C, et al. Clinical outcomes of adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis treated with the HLH-04 protocol: a retrospective analysis[J]. *Leuk lymphoma*, 2020, 61(7):1592-1600.
- 7 尤亚红,王晶石,王昭.非 EB 病毒病原体所致感染相关噬血细胞综合征的临床特征及预后[J].中华血液学杂志,2022,43(2):128-133.
- 8 Griffin G, Shenoi S, Hughes GC. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: an update on pathogenesis diagnosis and therapy[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2020, 34(4):101515.
- 9 张佳慧,崔娜.噬血细胞综合征与脓毒症的鉴别要点[J].临床内科杂志,2022,39(2):84-86.
- 10 刘薇,张梦,徐欣,等.细胞因子对继发性噬血细胞综合征和重型感染合并肝炎具有早期鉴别意义[J].内科急危重症杂志,2022,28(1):24-27,49.
- 11 中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会,中华医学会血液学分会淋巴细胞疾病学组,中国噬血细胞综合征专家联盟.淋巴瘤相关噬血细胞综合征诊治中国专家共识(2022 年版)[J].中华医学杂志,2022,102(24):1794-1801.

(2022-09-14 收稿 2024-01-30 修回)

(上接第 272 页)

- 7 黄梁江,朱纪玲,严雅维,等.自身免疫性脑炎的临床特点与预后分析[J].内科急危重症杂志,2020,26(1):29-33.
- 8 Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, et al. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis[J]. *Neurology*, 2012, 79(11):1094-100.
- 9 Granerod J, Ambrose H, Davies N, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2010, 10(12):835-844.
- 10 Cellucci T, Mater HV, Graus F, et al. Clinical approach to the diagnosis of autoimmune encephalitis in the pediatric patient[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020, 7(2):e663.

- 11 Zhao XH, Yang X, Liu XW, et al. Clinical features and outcomes of Chinese patients with anti- γ -aminobutyric acid B receptor encephalitis[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(1):617-622.
- 12 Lim JA, Lee ST, Kim TJ, et al. Frequent rhabdomyolysis in anti-NMDA receptor encephalitis[J]. *J Neuroimmunol*, 2016, 298:178-180.
- 13 祖丽批亚·艾力,袁玉娟,穆叶赛·尼加提."梅毒性脑炎"病例报道 1 例及文献回顾[J].内科急危重症杂志,2021,27(6):526-528.
- 14 熊震,陈曼,朱舟.抗谷氨酸脱羧酶 65 抗体脑炎及相关自身免疫性多内分泌腺病综合征[J].内科急危重症杂志,2023,29(3):189-192.

(2022-06-28 收稿 2024-02-01 修回)