

# 儿童抗-N-甲基-D-天门冬氨酸受体脑炎合并横纹肌溶解症 1 例<sup>\*</sup>

郑克哲<sup>\*\*</sup>, 艾 戎<sup>\*\*\*</sup>, 成善青, 刘维亮, 钱 娜, 田 宜

(贵州医科大学附属医院 儿科, 贵州 贵阳 550004)

〔关键词〕 N-甲基-D-天门冬氨酸受体; 脑炎; 横纹肌溶解症; 儿童

〔中图分类号〕 R725.1; R685.5 〔文献标识码〕 B 〔文章编号〕 1000-2707(2017)08-0991-02

DOI: 10.19367/j.cnki.1000-2707.2017.08.028

抗 N-甲基-D-天门冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR) 脑炎以精神症状、癫痫发作、意识障碍、不自主运动增多等为主要表现, 是一种与免疫相关的脑炎<sup>[1]</sup>。近几年发生在成人的抗 NMDAR 脑炎报道较多, 发生在儿童的报道较少, 现报道 1 例儿童抗 NMDAR 脑炎合并横纹肌溶解症。

## 1 临床资料

女性患儿, 12 岁, 因“发热、烦躁 1<sup>+</sup>周, 意识不清 3 d”入院。患儿于 1<sup>+</sup>周前无明显诱因出现发热、烦躁、入睡困难, 伴语无伦次、胡言乱语; 3 d 前出现反复抽搐, 为强直阵挛发作, 持续 3~20 min 不等, 就诊于外院检查脑脊液常规、生化、腺苷脱氨酶无异常, 头颅 CT 检查显示右侧颞叶、枕叶可疑低密度影, 肌酶、肝酶增高, 诊断“颅内感染”, 予“抗感染、降颅压”等治疗, 病情无好转, 后转诊我院。查体: 体温 37.5℃, 浅昏迷, 双瞳等圆等大, 光反射迟钝, 颈亢(+), 心肺腹检查无特殊, 肢端冰凉, 毛细血管充盈时间约 5 s, 肌张力阵发性增高, 布氏征(-)、克氏征(-)、巴氏征(-)。入院诊断: (1) 病毒性脑炎(重症)? (2) 多器官功能障碍综合征。给予大剂量甲泼尼龙琥珀酸钠(甲泼尼龙)联合静脉应用免疫球蛋白(IVIG)治疗, 并给予抗感染、降颅压、镇静止惊等治疗, 病情加重。患儿出现排洗肉水样尿, 并表现不自主四肢抖动、张口

吐舌、角弓反张, 肌酶、肝酶进行性增高, 肌酸激酶(CK) > 168 850 U/L, 肌酸激酶同工酶(CK-MB) 5 212.3 U/L, 谷丙转氨酶(ALT) 825 U/L, 谷草转氨酶(AST) 4 236 U/L, 考虑“合并横纹肌溶解症”, 给予血液透析、血浆置换治疗后尿色转清, 肌酶、肝酶逐渐恢复正常; 抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)、抗核抗体(ANA)无异常, 肺炎支原体抗体、结核杆菌抗体、EBV(EB 病毒)抗体、TORCH(弓形虫、其他病原微生物、风疹病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒)抗体无异常; 脑电图示慢波增多, 头颅 MRI 无异常。经全院会诊后考虑“自身免疫性脑炎”, 查癌抗原 125、癌胚抗原、甲胎蛋白无异常。将患者的脑脊液送北京协和医院检查证实 NMDAR 抗体(NMDAR-Ab)阳性, 血清 NMDAR-Ab 阴性, 确诊“抗 NMDAR 脑炎”。再次行 IVIG 及甲泼尼龙冲击治疗, 此后续用泼尼松, 神经营养药物、高压氧治疗, 病情逐渐好转, 住院 66 d。出院时无抽搐、肢体抖动、张口吐舌等症状, 神志清楚, 生活自理, 肌力、肌张力正常。出院后继续予泼尼松治疗(6 月内减停), 持续康复治疗, 定期随访。病程 4 月时复查脑脊液 NMDAR-Ab(+), 血清 NMDAR-Ab(-), 头颅 MRI(-)、胸腹部 CT(-)。

## 2 讨论

抗 NMDAR 脑炎发病机制尚不明确, 可能是自

<sup>\*</sup> [基金项目] 贵州省省长基金临床应用课题专项研究(2012118)

<sup>\*\*</sup> 贵州医科大学 2014 级儿科学硕士研究生

<sup>\*\*\*</sup> 通信作者 E-mail: airong068@126. Com

网络出版时间: 2017-8-17 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20170817.1033.027.html>

身抗体作用于多种神经元上的 NMDAR, 导致多巴胺、谷氨酸等神经递质调节紊乱, 产生神经精神症状和运动障碍<sup>[2]</sup>。抗 NMDAR 脑炎多为亚急性起病, 病前常有发热、头痛、乏力、呕吐、腹泻等呼吸或消化系统症状。临床表现有精神症状(焦虑、烦躁、失眠、异常行为、幻觉等)、运动障碍(不自主运动增多, 口咽面部运动障碍最常见)及癫痫发作<sup>[3-4]</sup>。有学者将本病分为前驱感染期、精神症状期、无反应期、运动亢进期及恢复期。儿童常以精神症状、癫痫发作、不自主运动起病, 很少合并肿瘤<sup>[5]</sup>。常规血清学检查、脑脊液、脑电图、B 超、胸腹部 CT、头颅 MRI 等检查可有异常, 但无特异性<sup>[6-7]</sup>。易被误诊为病毒性脑炎、癫痫、精神疾病、狂犬病、中毒等。目前该病尚无统一的诊断标准, 但如脑脊液和(或)血清 NMDAR-Ab 阳性可确诊。脑脊液 NMDAR-Ab 阳性率较高患儿临床以免疫治疗为主, 合并肿瘤者行手术切除<sup>[8]</sup>。免疫治疗分为一线治疗及二线治疗: 一线治疗为糖皮质激素、IVIG、血浆置换。糖皮质激素及 IVIG 联合冲击治疗效果不好时予血浆置换治疗。大多数患者对一线治疗反应良好; 如治疗 10 d 后病情无好转即可考虑二线治疗, 给予利妥昔单抗( $375\text{ mg/m}^2$ , 每周 1 次连用 4 周), 可同时联用环磷酰胺(首剂  $750\text{ mg/m}^2$ ), 此后每月使用环磷酰胺。由于近 20% 的患儿会出现复发, 故首次免疫治疗后, 即使症状好转、脑脊液及血清抗体滴度下降, 也应至少再给予 1 年免疫治疗方可考虑停药<sup>[9]</sup>。其它治疗包括防治癫痫、改善通气、康复训练等<sup>[10-11]</sup>。本病例为学龄期女性儿童, 有发热等前驱感染症状, 以烦躁、胡言乱语等精神症状起病, 后出现抽搐、意识障碍、不自主运动、角弓反张等, 符合本病的临床特点, 通过脑脊液及血清抗体检查得以确诊。经 IVIG 联合甲泼尼龙冲击治疗后病情逐渐痊愈。

儿童抗 NMDAR 脑炎的临床特点有别于成人: 儿童很少合并肿瘤疾病, 起病多以精神症状为主, 容易被家长忽视, 早期容易误诊为病毒性脑炎、精神疾病、癫痫等疾病, 治疗不及时容易遗留后遗症。对于无癫痫、精神疾病的儿童, 出现不明原因的精神行为异常、癫痫发作、不自主运动时, 需警惕抗 NMDAR 脑炎可能, 应尽早送检脑脊液和(或)血清检测自身免疫抗体。黄适存等<sup>[12]</sup>提出“脑电图“ $\delta$  刷”有诊断意义。对于疑诊病例, 暂无条件确诊时, 应早期给予大剂量 IVIG 联合甲泼尼龙冲击治疗。本病例早期未能确诊, 但早期积极的免疫治疗

及对症治疗为后续控制病情、改善预后奠定了基础。抗 NMDAR 脑炎的远期预后与病因有关。本病例现为初中三年级学生, 成绩中等, 性格较前内向, 其余无明显异常。随访 3 年无复发。远期预后尚待进一步随访。

### 3 参考文献

- [1] Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of antibodies [J]. *Lancet Neurol*, 2008(7):1091-1098.
- [2] Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies [J]. *Lancet Neurol*, 2008(12):1091-1098.
- [3] Lizuka T, Sakai F. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal [J]. *Neurology*, 2008(2):504-511.
- [4] Sansing LH, Tuzun E. A patient with encephalitis associated with NMDA receptor antibodies [J]. *Nat Clin Pract Neurol*, 2007(3):291-296.
- [5] Florance NR, Davis RL, Lam C, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in children and adolescents [J]. *Ann Neurol*, 2009(1):11-18.
- [6] Pruss H, Dalmau J, Harms L, et al. Retrospective analysis of NMDA receptor antibodies in encephalitis of unknown origin [J]. *Neurology*, 2011(19):1735-1739.
- [7] Dalmau J, Tuzun E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma [J]. *Ann Neurol*, 2007(1):25-36.
- [8] 李翔, 陈向军. 抗 N-甲基-D-天门冬氨酸受体脑炎患者临床特点分析 [J]. *中华神经科杂志*, 2012(5):307-311.
- [9] Ikeguchi R, Shibuya K, Akiyama S, et al. Rituximab used successfully in the treatment of anti-NMDA receptor encephalitis [J]. *Intern Med*, 2012(12):1585-1589.
- [10] Sansing LH, Tuzun E, Kom MW, et al. A patient with encephalitis associated with NMDA receptor antibodies [J]. *Nat Clin Pract Neurol*, 2007(5):291-296.
- [11] Dalmau J, Lancaster EM. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis [J]. *Lancet Neurol*, 2011(1):63-74.
- [12] 黄适存, 胡小伟, 董万利, 等. 脑电图表现为  $\delta$  刷的抗 N-甲基-D-天门冬氨酸受体脑炎 1 例 [J]. *中华神经科杂志*, 2015(5):412-413.

(2017-03-05 收稿, 2017-05-02 修回)

编辑: 周凌