

DOI:10.16781/j.0258-879x.2021.09.1067

• 短篇论著 •

## 单纯疱疹病毒脑炎继发抗 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体脑炎患儿 3 例临床分析

张慧琼, 张宇昕, 胡燕, 郑贵浪, 郭予雄, 翟琼香\*

广东省人民医院(广东省医学科学院)儿科, 广州 510080

**[摘要]** **目的** 分析儿童单纯疱疹病毒脑炎继发抗 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体(NMDAR)脑炎的临床特点、治疗及转归情况。**方法** 收集我科收治的3例单纯疱疹病毒脑炎继发抗NMDAR脑炎患儿临床资料,其中男2例、女1例,年龄分别为1岁9个月、10岁和4岁。**结果** 3例患儿均表现为抽搐起病,伴意识改变、行为异常,脑脊液单纯疱疹病毒I型均为阳性。3例患儿予抗病毒及对症处理后病情均有好转,但分别于病程1周至1个月后病情再次加重,脑脊液NMDAR抗体均呈阳性。经积极对症治疗后,2例患儿恢复较好,1例放弃治疗后死亡。**结论** 单纯疱疹病毒脑炎可发展至抗NMDAR脑炎,动态检测NMDAR抗体有助于早期识别单纯疱疹病毒脑炎后自身免疫性脑炎的发生,从而进行早期干预。

**[关键词]** 单纯疱疹脑炎; 抗 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体脑炎; 临床特点; 治疗; 预后

**[中图分类号]** R 725.123.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2021)09-1067-05

### Herpes simplex virus encephalitis-induced anti-*N*-methyl-*D*-aspartate receptor encephalitis in children: a clinical analysis of 3 cases

ZHANG Hui-qiong, ZHANG Yu-xin, HU Yan, ZHENG Gui-lang, GUO Yu-xiong, ZHAI Qiong-xiang\*

Department of Paediatrics, Guangdong Provincial People's Hospital (Guangdong Academy of Medical Sciences), Guangzhou 510080, Guangdong, China

**[Abstract]** **Objective** To investigate the clinical characteristics, treatment and outcomes of herpes simplex virus encephalitis-induced anti-*N*-methyl-*D*-aspartate receptor (anti-NMDAR) encephalitis in children. **Methods** The clinical data of 3 children with herpes simplex virus encephalitis-induced anti-NMDAR encephalitis treated in our department were collected, including 2 males and 1 female, aged 21 months, 10 years and 4 years, respectively. **Results** All the 3 children began with convulsion, accompanied by altered consciousness and abnormal behavior. Herpes simplex virus type I in cerebrospinal fluid was tested positive in all 3 cases. After antiviral and symptomatic treatment, the condition of 3 children was improved, but was aggravated again after 1 week to 1 month, with positive cerebrospinal fluid anti-NMDAR antibodies. After active symptomatic treatment, 2 children recovered well, and 1 gave up treatment and died. **Conclusion** Herpes simplex virus encephalitis can develop anti-NMDAR encephalitis. Dynamic detection of anti-NMDAR antibody is helpful to early identify the occurrence of autoimmune encephalitis after herpes simplex virus encephalitis, so as to intervene early.

**[Key words]** herpes simplex encephalitis; anti-*N*-methyl-*D*-aspartate receptor encephalitis; clinical characteristics; treatment; prognosis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2021, 42(9): 1067-1071]

抗 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体(*N*-methyl-*D*-aspartate receptor, NMDAR)脑炎是细胞表面抗原抗体相关脑炎,临床主要表现为精神症状、意识水平降低、惊厥发作、运动障碍和自主神经功能紊乱等。该病病因未明,有研究发现前期病毒感染与NMDAR抗体产生有关<sup>[1]</sup>。本研究对3例单纯疱疹

病毒脑炎继发抗NMDAR脑炎患儿的临床资料进行回顾性分析,旨在为临床诊治提供一定的依据。

### 1 资料和方法

病例1,男,1岁9个月,因“发热、抽搐7d”于2018年3月12日入院。患儿表现为中高热,抽

[收稿日期] 2020-05-19 [接受日期] 2020-12-18

[作者简介] 张慧琼,硕士,副主任医师. E-mail: zhq379@163.com

\*通信作者( Corresponding author). Tel: 020-83827812-76221, E-mail: zhaiqiongxiang@sina.com

搐发作,病程中出现摔倒,行头颅CT检查示右额叶出血,2018年3月5日在外院予头孢曲松抗感染、奥司他韦抗病毒、甘露醇降颅内压、水合氯醛镇静等对症治疗后,仍有反复发热及抽搐。入院体格检查:体温 $37.3\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,脉搏 $127\text{ min}^{-1}$ ,呼吸频率 $26\text{ min}^{-1}$ ,血压 $95/55\text{ mmHg}$ ( $1\text{ mmHg}=0.133\text{ kPa}$ ),体重 $11\text{ kg}$ ,嗜睡;双侧瞳孔等大、等圆,直径约 $4\text{ mm}$ ,对光反射灵敏;咽部稍充血,颈软,右侧肢体肌力IV级,左侧肢体肌力III级,右侧肢体肌张力稍增高;腹壁反射未引出,布鲁津斯基征、克尼格征、巴宾斯基征均阴性。入院诊断:(1)病毒性脑炎;(2)颅内出血。脑脊液压力增高,脑脊液常规、生化检查均未见异常,脑脊液PCR检测示单纯疱疹病毒I型阳性。脑脊液、血清自身免疫性脑炎、脱髓疾病相关指标检测均阴性。动态脑电图检查示异常儿童脑电图,弥漫性慢波,多灶性尖慢波发放,监测到4次右侧脑区起始局灶性发作。头颅MRI平扫+增强+弥散加权成像

(diffusion-weighted image, DWI)示双侧额颞叶、岛叶、枕叶及顶叶异常信号,符合脑炎改变;右侧额顶叶交界区异常信号,考虑血管畸形并出血(图1A~1D)。诊断为单纯疱疹病毒脑炎,予甘油果糖、呋塞米降颅内压,甲泼尼龙抗炎、阿昔洛韦抗病毒治疗后,患儿病情好转,神志转清,肌力、肌张力好转,能独坐、自主进食。发病后28d患儿再次出现抽搐,并逐渐昏迷。再次送检脑脊液自身免疫性脑炎相关指标检测示NMDAR抗体阳性,血清自身免疫性脑炎相关指标检测结果为阴性。复查头颅MRI平扫+增强+DWI示双侧顶叶和右侧枕颞叶病灶较前软化伴胶质增生;右侧顶颞叶部分病灶较前进展;岛叶及丘脑病灶大致同前;双侧顶叶异常强化同前(图1E~1H)。确诊为单纯疱疹病毒脑炎继发抗NMDAR脑炎。予血浆置换、甲泼尼龙 $20\text{ mg/kg}$ 冲击治疗并序贯减量至泼尼松维持抗炎治疗、人Ig $2\text{ g/kg}$ 静脉冲击治疗及降颅内压等对症支持治疗后,患儿病情缓解。随访1年患儿恢复良好。

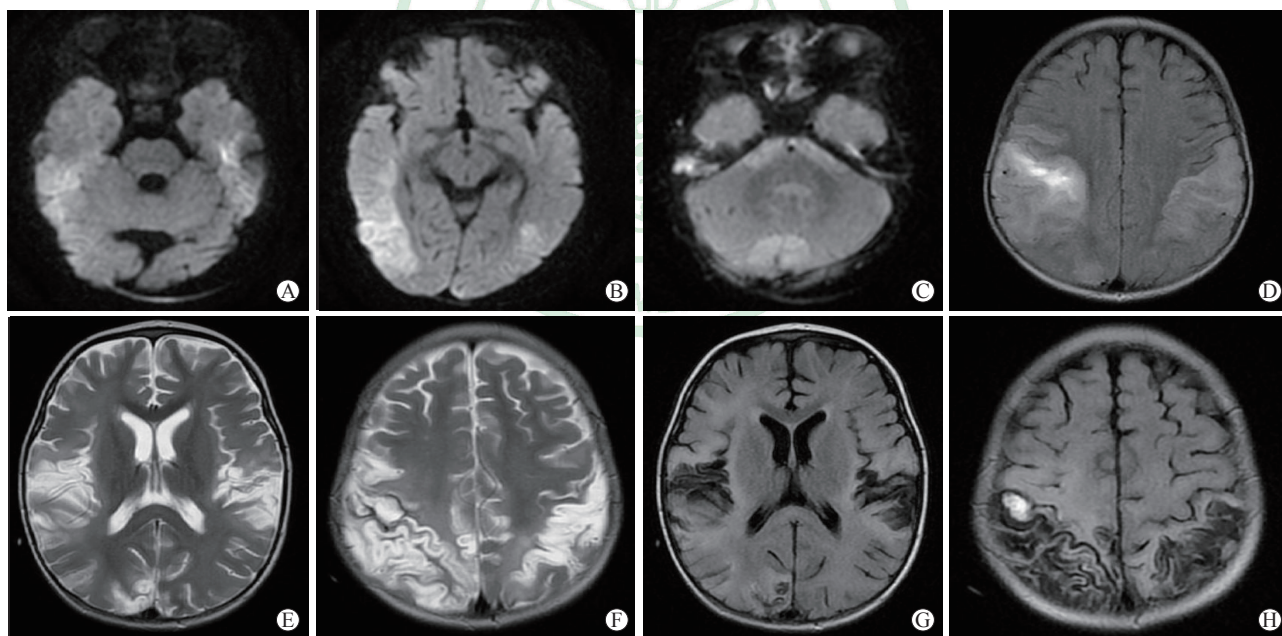


图1 病例1入院时(A~D)及再次发病后(E~H)头颅MRI表现

A:头颅弥散加权成像示双顶叶、颞叶病灶软化伴胶质增生;B:头颅弥散加权成像示右侧顶颞叶部分病灶进展;C:头颅T1加权像示枕叶病灶软化伴胶质增生;D:头颅T1加权像示双侧顶叶异常强化;E:头颅T2加权像示双顶叶、颞叶病灶较前软化伴胶质增生;F:头颅T2加权像示双枕叶、颞叶病灶较前软化伴胶质增生,右侧顶颞叶部分病灶较前进展;G:头颅T1加权像示双侧颞叶病灶较前软化;H:头颅T1加权像示双枕叶、颞叶病灶软化伴胶质增生. MRI:磁共振成像.

病例2,男,10岁,因“左侧肢体无力、抽搐1d”于2019年10月18日入院。患儿无明显诱因出现左侧肢体乏力,随后出现跌倒,头部着地、呼之不应、口唇发绀、口吐白沫,双手握拳、四

肢抽搐,伴小便失禁,予地西泮 $10\text{ mg}$ 静脉推注后抽搐停止;送至外院急查头颅CT未见异常,予低流量吸氧、心电监护及对症治疗,其后再次出现反复抽搐,予地西泮 $10\text{ mg}$ 静脉推注、咪达唑仑

1  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$  维持, 无抽搐再发, 清醒后自诉疲倦、乏力。入院体格检查: 体温  $36.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 脉搏  $98\text{ min}^{-1}$ , 呼吸频率  $20\text{ min}^{-1}$ , 体重  $53\text{ kg}$ , 神志清楚; 双侧瞳孔等大、等圆, 对光反射灵敏; 颈软, 无抵抗; 四肢肌力、肌张力正常; 双膝反射亢进, 双侧巴宾斯基征阴性, 双侧克尼格征阴性, 指鼻试验、跟-膝-胫试验阴性, 闭目难立征阴性。入院后完善相关辅助检查, 脑脊液压力  $1.86\text{ kPa}$  (正常参考值为  $0.78\sim 1.76\text{ kPa}$ )。脑脊液常规、生化检查均未见异常。脑电图检查示轻度异常。头颅MRI+磁共振波谱 (magnetic resonance spectroscopy, MRS) 检

查示左侧筛窦炎, 余未见明显异常 (图2); 头颅MRS未见明确异常。脑脊液检查结果示NMDAR抗体阳性 (1:1) 和单纯疱疹病毒I型阳性, 诊断为单纯疱疹病毒脑炎继发抗NMDAR脑炎, 予甘露醇降颅内压、左乙拉西坦抗癫痫、人Ig  $2\text{ g/kg}$  静脉滴注、阿昔洛韦抗病毒治疗。1周后患儿渐出现言语不清、感觉异常、情绪敏感易激动等症状, 予甲泼尼龙  $20\text{ mg/kg}$  冲击治疗并序贯减量至泼尼松  $60\text{ mg}$  口服。患儿病情稳定好转, 予带药出院。随访半年患儿无抽搐、意识障碍、精神行为异常, 可正常上学。

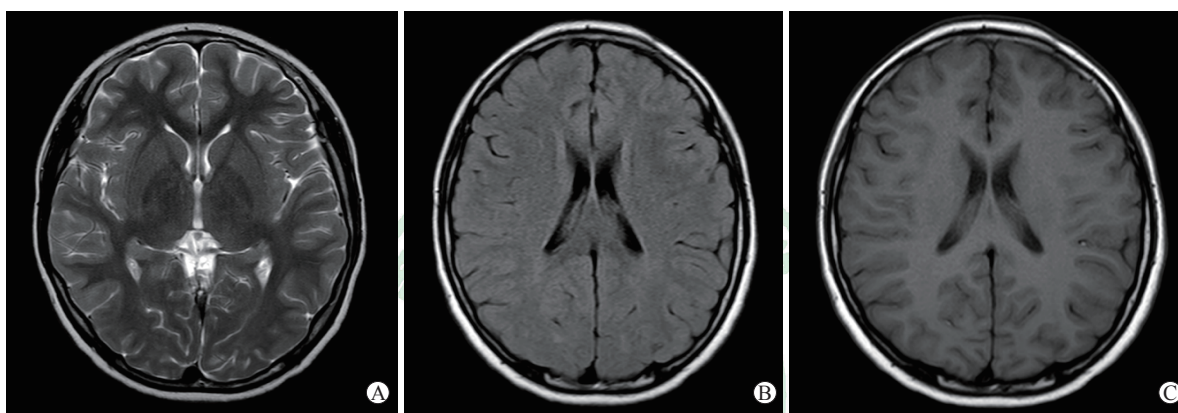


图2 病例2入院时头颅MRI表现

A: 头颅T2加权像未见异常; B: 头颅液体衰减反转恢复序列成像未见异常; C: 头颅T1加权像未见异常. MRI: 磁共振成像.

病例3, 女, 4岁, 因“发热、抽搐3d, 神志不清1d”于2017年7月10日入院。患儿为中低热, 伴抽搐1次, 后出现喷射性呕吐。入院体格检查: 体温  $39\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 脉搏  $135\text{ min}^{-1}$ , 呼吸频率  $20\text{ min}^{-1}$ , 血压  $120/75\text{ mmHg}$ , 体重  $27\text{ kg}$ ; 昏迷状, 格拉斯哥昏迷评分为  $2+1+5=8$  分; 双侧瞳孔等大、等圆, 直径为  $3\text{ mm}$ , 对光反射灵敏; 颈抵抗阳性, 四肢肌张力高; 双侧巴宾斯基征阳性。脑脊液生化检查示葡萄糖  $4.76\text{ mmol/L}$ , 氯化物  $101.0\text{ mmol/L}$ , 微量蛋白  $252\text{ mg/L}$ ; 脑脊液常规检查示潘氏球蛋白定性试验阴性, 白细胞计数  $86.00\times 10^6/\text{L}$ , 多核细胞占比  $0.29$ 。头颅MRI检查示左侧大脑半球及双侧基底节区灰质核团弥漫性异常改变 (图3A、3B), 考虑病毒性脑炎可能性大。脑脊液检查结果示单纯疱疹病毒I型阳性。患儿入院后抽搐频繁, 予呼吸机辅助呼吸, 阿昔洛韦抗病毒, 甘露醇、甘油果糖、呋塞米等脱水, 维持内环境稳定, 人Ig ( $10\text{ g}$ , 每天1次,

连续5d) 调节免疫功能, 丙戊酸钠抗惊厥, 以及营养脑神经康复等治疗。患儿病情逐渐好转, 神志转清, 与外界有眼神交流, 左侧肢体不自主运动 (肌力III~IV级), 经口进食少量流质。30d后患儿神志再次模糊, 左侧肢体活动减少, 左侧面肌抽搐。再次行脑脊液检查示NMDAR抗体阳性 (1:32), 血NMDAR抗体阳性 (1:10)。诊断为单纯疱疹病毒脑炎继发抗NMDAR脑炎。复查头颅MRI示左侧大脑半球及双侧基底节区灰质核团弥漫性异常改变, 考虑病毒性脑炎可能性大, 病灶强化程度较前明显降低, 但水肿较前广泛 (图3C、3D)。建议予大剂量糖皮质激素及再次用人Ig冲击治疗, 家属拒绝。故予地塞米松、人Ig治疗, 同时予丙戊酸钠、奥卡西平抗惊厥, 脱水降颅内压, 以及静脉营养等治疗。患儿仍神志模糊, 无自主睁眼, 无肢体活动, 改良格拉斯哥昏迷评分  $4+1+1=6$  分, 家属要求签字自动出院。患儿出院1周后死亡。

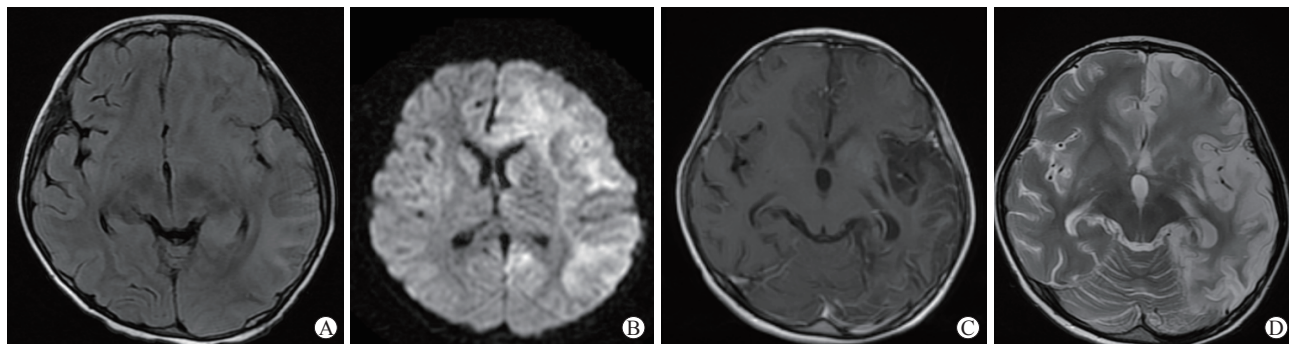


图3 病例3入院时(A、B)及入院治疗1个月后(C、D)头颅MRI表现

A: 头颅T1加权像示左侧颞叶及双侧基底节区灰质核团异常信号; B: 头颅弥散加权成像示左侧大脑半球弥漫性异常改变; C: 头颅T1加权像示左侧大脑半球弥漫性异常改变; D: 头颅T2加权像示左侧大脑半球及双侧基底节区灰质核团弥漫性异常改变。

## 2 结果

3例患儿均表现为抽搐起病,伴意识改变、行为异常,脑脊液单纯疱疹病毒I型阳性。3例患儿予抗病毒及对症处理后病情均有好转,但分别于病程1周至1个月后病情再次加重,脑脊液NMDAR抗体均呈阳性。经积极对症治疗,2例患儿恢复较好,1例放弃治疗后死亡。

## 3 讨论

抗NMDAR脑炎是儿童最常见的自身免疫性脑炎,男女均可发病。单纯疱疹病毒I型脑炎是严重的散发性脑炎最常见原因之一,单纯疱疹病毒脑炎已被证实与NMDAR自身抗体介导的自身免疫性脑炎有关<sup>[2-3]</sup>。Prüss等<sup>[4]</sup>研究发现,44例单纯疱疹病毒脑炎患者中有13例血清和/或脑脊液中检测到NMDAR IgA、IgG或IgM,支持单纯疱疹病毒I型脑炎发病机制中的免疫介导性损伤机制。近期有单纯疱疹病毒脑炎病史的患者一旦出现复发性神经系统症状,应进行脑脊液评估并检测病毒DNA和NMDAR抗体。

单纯疱疹病毒I型脑炎的常见特征为急性发热、头痛、癫痫发作、神经系统定位体征和意识受损<sup>[5]</sup>。本组3例患儿均表现为癫痫发作(抽搐)起病,伴意识改变、行为异常,除病例2无明显发热等感染症状及神经系统定位体征外,余2例患儿均有发热及神经系统定位体征,3例脑脊液单纯疱疹病毒I型均呈阳性,单纯疱疹病毒脑炎诊断明确。3例患者中有2例(病例1、病例3)头颅MRI发现异常,包括额颞区的广泛性脑损伤,为双侧大脑半球病变,且在病例3中累及基底节区。予降颅内压、阿昔洛韦抗病毒及抗炎等对症

处理后病情均有好转,但分别于病程1周至1个月后再加重,出现不同程度的意识改变、精神症状、癫痫发作,脑脊液NMDAR抗体均呈阳性。根据Graus-Dalmau标准<sup>[6]</sup>,确诊抗NMDAR脑炎需要符合以下3个条件。(1)下列6项主要症状中的1项或者多项:①精神行为异常或者认知障碍;②言语障碍;③癫痫发作;④运动障碍或不自主运动;⑤意识水平下降;⑥自主神经功能障碍或者中枢性低通气。(2)NMDAR抗体阳性。(3)排除其他病因。本组3例患儿单纯疱疹病毒脑炎继发抗NMDAR脑炎诊断明确,2例(病例1、病例2)给予甲泼尼龙20 mg/kg冲击及序贯治疗、1例(病例3)予地塞米松治疗,1例(病例1)同时予血浆置换,3例均予人Ig冲击治疗,2例(病例1、病例2)患儿恢复较好,1例(病例3)放弃治疗后死亡。

Hacohen等<sup>[7]</sup>报道20例单纯疱疹病毒脑炎患者中有7例出现神经系统症状复发,其中3例经血清和脑脊液检查证实单纯疱疹病毒脑炎后新出现NMDAR抗体,经免疫治疗后病情得到改善。单纯疱疹病毒感染可能是自身免疫性脑炎促发因素之一,但具体机制尚未明确,可能与病毒感染引起中枢神经系统损伤、导致NMDAR抗原决定簇暴露并释放、启动自身免疫反应有关<sup>[8-9]</sup>。Nosadini等<sup>[10]</sup>总结了43例(儿童31例、成人12例)单纯疱疹病毒脑炎继发抗NMDAR脑炎的患者资料,发现儿童单纯疱疹病毒脑炎发展至抗NMDAR脑炎的潜伏期明显短于成人(中位数分别为24和40.5 d);在单纯疱疹病毒脑炎阶段,临床表现以癫痫多见,其次为异常运动;在抗NMDAR脑炎阶段,儿童患儿与成人患者相比发生运动障碍更多、发生精神症状更少。本组3例患儿在单纯疱疹病毒脑炎阶段均表现为癫痫发作

起病,经抗病毒及对症治疗后病情好转,病程中2例(病例1、病例3)再次出现抽搐、意识改变,1例以精神症状为主,且2例(病例1、病例3)在继发抗NMDAR脑炎阶段复查头颅MRI发现病灶扩散及进展。因此,对于单纯疱疹病毒脑炎后出现长期恶化或复发病状的患者应进行抗NMDAR和其他针对细胞表面/突触抗原的抗体测试,从而早期识别这些免疫反应<sup>[11]</sup>。Prüss等<sup>[4]</sup>在30%(30/100)的单纯疱疹病毒I型脑炎患者的急性期发现了NMDAR抗体,Desena等<sup>[12]</sup>、Gilbert等<sup>[13]</sup>和Mohammad等<sup>[14]</sup>也在单纯疱疹病毒I型脑炎复发患者中发现NMDAR抗体,本组3例患儿于病程1周至1个月发现NMDAR抗体,提示在病程的不同阶段需多次检查脑脊液,早期检出自身免疫性抗体。

单纯疱疹病毒脑炎是一种毁灭性的中枢神经系统感染,早期积极的抗病毒治疗可预防死亡,并减轻脑炎后慢性行为和认知损害的严重程度<sup>[15]</sup>。一旦考虑该病,应尽快开始静脉给予阿昔洛韦进行经验性治疗。本组3例患儿继发抗NMDAR脑炎后,均予人Ig冲击、2例患儿予甲泼尼龙冲击及序贯治疗、1例予地塞米松治疗,1例予血浆置换等一线治疗,后期随访患儿未发现严重的神经系统后遗症,病例3因家属放弃治疗而出院后死亡。

综上所述,单纯疱疹病毒脑炎可继发抗NMDAR脑炎,对于单纯疱疹病毒脑炎之后出现长期恶化或复发病状的患者应动态检测NMDAR抗体水平,以早期识别自身免疫性脑炎,从而进行早期干预,改善患者预后。

#### [参考文献]

- [1] VENKATESAN A. Advances in infectious encephalitis: etiologies, outcomes, and potential links with anti-NMDAR encephalitis[J]. *Curr Infect Dis Rep*, 2013, 15: 594-599.
- [2] MORRIS N A, KAPLAN T B, LINNOILA J, CHO T. HSV encephalitis-induced anti-NMDAR encephalitis in a 67-year-old woman: report of a case and review of the literature[J]. *J Neurovirology*, 2016, 22: 33-37.
- [3] ELLUL M A, GRIFFITHS M J, IYER A, AVULA S, DEFRES S, BABORIE A, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in a young child with histological evidence on brain biopsy of coexistent herpes simplex virus type 1 infection[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2016, 35: 347-349.
- [4] PRÜSS H, FINKE C, HÖLTJE M, HOFMANN J, KLINGBEIL C, PROBST C, et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in herpes simplex encephalitis[J]. *Ann Neurol*, 2012, 72: 902-911.
- [5] HANLEY D F, JOHNSON R T, WHITLEY R J. Yes, brain biopsy should be a prerequisite for herpes simplex encephalitis treatment[J]. *Arch Neurol*, 1987, 44: 1289-1290.
- [6] GRAUS F, TITULAER M J, BALU R, BENSELER S, BIEN C G, CELLUCCI T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15: 391-404.
- [7] HACOEN Y, DEIVA K, PETTINGILL P, WATERS P, SIDDIQUI A, CHRETIEN P, et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in post-herpes simplex virus encephalitis neurological relapse[J]. *Mov Disord*, 2014, 29: 90-96.
- [8] TITULAER M J, LEYPOLDT F, DALMAU J. Antibodies to N-methyl-D-aspartate and other synaptic receptors in choreoathetosis and relapsing symptoms post-herpes virus encephalitis[J]. *Mov Disord*, 2014, 29: 3-6.
- [9] HÖFTBERGER R, ARMANGUE T, LEYPOLDT F, GRAUS F, DALMAU J. Clinical neuropathology practice guide 4-2013: post-herpes simplex encephalitis: N-methyl-D-aspartate receptor antibodies are part of the problem[J]. *Clin Neuropathol*, 2013, 32: 251-254.
- [10] NOSADINI M, MOHAMMAD S S, CORAZZA F, RUGA E M, KOTHUR K, PERILONGO G, et al. Herpes simplex virus-induced anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a systematic literature review with analysis of 43 cases[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2017, 59: 796-805.
- [11] ARMANGUE T, LEYPOLDT F, MÁLAGA I, RASPALL-CHAURE M, MARTI I, NICHTER C, et al. Herpes simplex virus encephalitis is a trigger of brain autoimmunity[J]. *Ann Neurol*, 2014, 75: 317-323.
- [12] DESENA A, GRAVES D, WARNACK W, GREENBERG B M. Herpes simplex encephalitis as a potential cause of anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibody encephalitis: report of 2 cases[J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71: 344-346.
- [13] GILBERT G J. Herpes simplex virus-1 encephalitis can trigger anti-NMDA receptor encephalitis: case report[J/OL]. *Neurology*, 2014, 82: 2041. DOI: 10.1212/01.wnl.0000450946.75616.32.
- [14] MOHAMMAD S S, SINCLAIR K, PILLAI S, MERHEB V, AUMANN T D, GILL D, et al. Herpes simplex encephalitis relapse with chorea is associated with autoantibodies to N-methyl-D-aspartate receptor or dopamine-2 receptor[J]. *Mov Disord*, 2014, 29: 117-122.
- [15] HART R P, KWENTUS J A, FRAZIER R B, HORMEL T L. Natural history of Klüver-Bucy syndrome after treated herpes encephalitis[J]. *South Med J*, 1986, 79: 1376-1378.

[本文编辑] 孙岩