

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230187

• 病例报告 •

畸胎瘤相关抗 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体脑炎 1 例报告

谢毅¹, 赵莉^{2*}, 吴海波³, 肖佳乐¹

1. 海军军医大学(第二军医大学)海军特色医学中心肝胆外科, 上海 200052

2. 海军军医大学(第二军医大学)海军特色医学中心普外科, 上海 200052

3. 海军军医大学(第二军医大学)海军特色医学中心胸心外科, 上海 200052

[关键词] 抗 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体脑炎; 畸胎瘤; 腹部肿瘤; 癫痫[引用本文] 谢毅, 赵莉, 吴海波, 等. 畸胎瘤相关抗 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体脑炎 1 例报告[J]. 海军军医大学学报, 2024, 45(6): 784-786. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230187.

Teratoma-related anti-*N*-methyl-*D*-aspartate receptor encephalitis: a case report

XIE Yi¹, ZHAO Li^{2*}, WU Haibo³, XIAO Jiale¹

1. Department of Hepatobiliary Surgery, Naval Medical Center, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200052, China

2. Department of General Surgery, Naval Medical Center, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200052, China

3. Department of Cardiothoracic Surgery, Naval Medical Center, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200052, China

[Key words] anti-*N*-methyl-*D*-aspartate receptor encephalitis; teratoma; abdominal tumor; epilepsy[Citation] XIE Y, ZHAO L, WU H, et al. Teratoma-related anti-*N*-methyl-*D*-aspartate receptor encephalitis: a case report[J]. Acad J Naval Med Univ, 2024, 45(6): 784-786. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230187.

1 病例资料 患者女, 54岁, 汉族, 已婚, 因“发现腹部包块6年”于2023年1月21日收入海军军医大学(第二军医大学)海军特色医学中心治疗。患者述6年间腹部包块进行性增大, 1周前当地医院查腹部超声提示腹腔巨大囊性包块。患者8年前开始出现睡眠障碍, 伴情绪低落, 不愿意与他人交流, 间断性发脾气, 易激惹, 口舌不自觉发出奇怪声响, 在当地中医院进行中药调理, 效果不明显。此后出现头痛头晕, 记忆力下降, 夜间出现间歇性意识丧失、双眼向上凝视、四肢抽搐、口吐白沫等症状, 一般发作3~4 min后逐渐好转。否认发作期间大小便失禁、舌咬伤。在当地综合医院神经内科及精神科多次就诊, 查头颅CT、脑电图(非发病期间)均未见特殊征象及异常, 诊断为“癫痫病”, 给予口服丙戊酸钠缓释片(每日2片)、苯巴比妥片(60 mg, 每晚1次)。至今上述症状仍时有发作(最多每周发作1次), 伴有

记忆力下降, 时常放空、恍惚, 有自言自语等表现。患者既往体健, 否认头部外伤史, 否认其他慢性疾病史, 否认传染病史, 曾足月顺产1女, 37岁时放置节育环, 否认妇科相关手术史。配偶身体健康, 患者直系亲属3代内没有传染性、遗传性疾病史。

入院后体格检查: 神智清楚, 精神好, 智力、理解力正常, 共济运动准确, 生理反射正常, 病理反射未引出。心肺检查无异常, 腹部稍隆起, 中腹部可触及巨大肿块, 上下径约30 cm, 质地坚硬、边界清晰、活动度良好。腹部超声检查(2023-01-22)提示中腹部巨大囊性占位, 性质待定, 卵巢来源不排除; 右侧卵巢体积增大、回声紊乱。腹部增强CT检查(2023-01-23)示中下腹巨大囊实性占位, 倾向卵巢来源可能, 囊性畸胎瘤待排(图1)。头颅3T MRI检查(2023-01-23)示两侧额叶少量缺血灶。实验室检查结果示甲胎蛋白10.80 ng/mL, 癌胚抗原5.45 ng/mL。

[收稿日期] 2023-04-10

[接受日期] 2023-08-25

[作者简介] 谢毅, 硕士, 主治医师. E-mail: nicolas20461102@sina.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81815284, E-mail: 903411099@qq.com



图1 患者腹部CT检查结果

A: 中下腹巨大囊实性占位,倾向卵巢来源可能;B:肿块边缘被骨性组织包围。CT: 计算机断层扫描。

经科室讨论后建议尽快行手术探查切除。2023年1月24日下午与家属及患者本人交代手术风险、手术方式及预后,于2023年1月25日行剖腹探查术。术中见肿瘤位于中腹部,整体游离较好,右侧卵巢附着于瘤体局部(图2A),最终行右侧卵巢畸胎瘤切除术(未切除卵巢)。瘤体长约30 cm,重量约600 g,质地坚硬,表面似有骨骼包裹(图2B)。术后病理结果:囊性畸胎瘤,腔内大多为胚胎型甲状腺及部分骨组织,包膜完整。免疫组织化学染色结果:S-100(-),突触素(-),甲状腺球蛋白(+),CD56(部分+),广谱细胞角蛋白(部分+),甲状腺转录因子1(-),半乳糖凝集素3(少许+),胶质纤维酸性蛋白(-),Ki-67(个别+)。

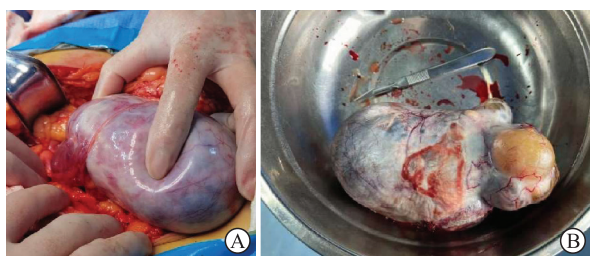


图2 肿瘤术中所见及大体观

A: 腹腔探查见肿瘤自卵巢发出;B: 切下的肿瘤瘤体。

术后患者恢复顺利,自述心情较术前明显好转,不再轻易忘事,睡眠质量明显改善,性情温和,头晕头痛等症状基本消失。查阅相关文献后怀疑此病例可能为女性卵巢畸胎瘤相关抗N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体脑炎,遂取患者脑脊液行抗谷氨酸受体(NMDA型)抗体IgG检测,结果提示阳性(++, 1:10),血清检测则为阴

性,结合患者病史,考虑为抗NMDA受体脑炎。改为免疫治疗(糖皮质激素、丙种球蛋白冲击治疗)及血浆置换治疗(1次),同时停用丙戊酸钠缓释片、苯巴比妥片。患者于2023年2月11日出院,出院时情况稳定,患者出院2个月后随访,无癫痫发作。

2 讨论 抗NMDA受体脑炎曾被认为是一种副肿瘤性边缘系脑炎,是中枢神经系统外肿瘤的远距离效应导致的脑炎,临床表现多为精神行为异常、短时记忆缺失、颞叶癫痫发作等^[1]。2007年Dalmau等^[2]将该病命名为抗NMDA受体脑炎。该病较为罕见,2010年国内首次报道了抗NMDA受体脑炎合并畸胎瘤病例^[3],现已有越来越多文献提到抗NMDA受体脑炎与卵巢畸胎瘤密切相关^[4,5],但其发病机制尚未完全阐明。正常情况下,NMDA受体表达于中枢神经系统细胞膜表面,并在突触重塑、信号传导中发挥作用。研究者认为,卵巢畸胎瘤中的神经组织异位表达NMDA受体,刺激机体产生抗NMDA受体抗体,而该抗体与NMDA受体复合物结合发生的免疫反应是抗NMDA受体脑炎的发病基础^[6]。NMDA受体与抗体结合后导致突触后膜表面NMDA受体可逆性的数量减少及功能减退,并与抗体滴度呈正相关^[7]。本例患者行卵巢畸胎瘤切除术并停止服用丙戊酸钠缓释片、苯巴比妥片等药物2个月后,无癫痫及其他精神症状发作,说明其受体功能逐渐恢复,这可能是病情好转的机制。

抗NMDA受体脑炎的临床表现分5个阶段:前驱期(头痛、发热)、精神异常期(精神症状、痫性发作)、无反应期(运动障碍、昏迷、低通气等)、不随意运动期(肌张力障碍、不随意运动)及恢复期,5个阶段间无明确界限^[4]。患者家属回忆,患者出现头痛头晕、睡眠障碍等症状已有8年,约在出现头痛头晕等症状后1年第1次记录到患者夜间疑似癫痫发作,这基本符合上述的临床表现。该患者8年间于多家医疗机构进行治疗,但效果一直不理想。可见,对于卵巢畸胎瘤相关抗NMDA受体脑炎,疾病初期易被误诊为单纯精神疾病或病毒性脑炎,在无法找到确切病因的情况下易延误治疗,导致病情恶化。有研究发现卵巢畸胎瘤相关抗NMDA受体脑炎头颅MRI检查的阳性率可达到50.9%~65.5%^[5],而本例患者8年前的头颅CT检查、脑电图检查以及此次住院期间的头颅MRI检查均未发现特异性改变。2022年版中国专家共识^[8]认为,卵巢畸胎瘤相关的抗NMDA受

体脑炎诊断需要综合临床表现、脑脊液检测、神经影像学 and 神经电生理学改变,以神经系统的典型症状伴抗NMDA受体抗体阳性为确诊依据。本例患者是因发现腹腔肿瘤进行性增大而就诊,手术是以腹腔探查、切除肿瘤为目的,在肿瘤切除后才开始针对性的检查诊断,最终根据患者病史、临床症状、影像学表现、手术探查情况及脑脊液检测结果确诊。

抗NMDA受体脑炎的治疗应首选免疫治疗^[9],卵巢畸胎瘤引发的抗NMDA受体脑炎,则根据患者年龄、肿瘤直径等酌情行腹腔镜(或经腹)卵巢畸胎瘤剥除或附件切除^[6,10]。因术前对该疾病缺乏了解,本例患者肿瘤也未对卵巢存在侵犯,因此未行右侧卵巢切除。张璐等^[11]研究认为,卵巢畸胎瘤相关抗NMDA受体脑炎患者具有较高的脑脊液抗体阳性强度,而不合并肿瘤的抗NMDA受体脑炎患者病毒感染样前驱症状及脑脊液淋巴细胞反应比例较高,提示两者存在不同的发病机制。卵巢畸胎瘤相关抗NMDA受体脑炎患者多数症状相对较轻,本例患者精神症状出现8年,较影像学检出卵巢肿瘤早2年,可能是由于发病初期肿瘤组织过小而未被检出。患者病情没有恶化到出现中枢性低通气症状,手术治疗有助于提升预后及防止复发。

综上所述,抗NMDA受体脑炎需引起多学科的关注,提高相关科室医务人员对于该病的了解和认识,做到早发现、早诊断、早治疗。对临床上女性患者出现不明原因的精神症状伴有癫痫发作、记忆力减退或丧失、无法解释的通气不足,同时合并发现卵巢畸胎瘤,应尽快行脑脊液和/或血清抗NMDA受体抗体检查,并尽早行肿瘤切除术。

[参考文献]

- [1] BRIERLEY J B, CORSELLIS J A N, HIERONS R, et al. Subacute encephalitis of later adult life. Mainly affecting the limbic areas[J]. *Brain*, 1960, 83(3): 357-368. DOI: 10.1093/brain/83.3.357.
- [2] DALMAU J, TÜZÜN 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. DOI: 10.1002/ana.21050.
- [3] 许春伶,赵伟秦,李继梅,等.抗*N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体脑炎一例[J].*中华神经科杂志*,2010,43(11):781-783. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2010.11.011.
- [4] 李小毛,蒋慧云,陆正齐,等.卵巢畸胎瘤合并抗*N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体脑炎9例临床分析[J].*新医学*,2017,48(2):118-123. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2017.02.011.
- [5] 罗益贤,胡笑笑,唐广磊,等.卵巢畸胎瘤相关抗NMDAR脑炎的MRI表现及诊断[J].*放射学实践*,2022,37(7):818-823. DOI: 10.13609/j.cnki.1000-0313.2022.07.004.
- [6] 杜雪,杨帆,边策,等.卵巢畸胎瘤致自身免疫性脑炎12例临床分析[J].*实用妇产科杂志*,2018,34(4):302-305.
- [7] 刘娟丽,王莉,杨春晓.抗NMDA受体脑炎新进展[J].*中风与神经疾病杂志*,2012,29(2):190-192. DOI: 10.19845/j.cnki.zfysjbbz.2012.02.035.
- [8] 李善姬,狄文,王登凤,等.卵巢畸胎瘤相关抗*N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体脑炎的临床诊治中国专家共识(2022年版)[J].*中国实用妇科与产科杂志*,2022,38(9):900-906. DOI: 10.19538/j.fk2022090109.
- [9] 刘若雪,韩晓晨,林鑫,等.重症抗*N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体脑炎患者临床特点及预后分析[J].*中国神经免疫学和神经病学杂志*,2023,30(1):19-24. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2023.01.004.
- [10] 马庆亚,李晓冬,张霞,等.卵巢成熟畸胎瘤合并抗NMDAR脑炎及肺炎1例及文献复习[J].*生殖医学杂志*,2023,32(6):945-947. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3845.2023.06.024.
- [11] 张璐,吴润昶,陆瑶,等.卵巢畸胎瘤合并抗*N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体脑炎的临床特点分析[J].*中国临床神经科学*,2019,27(5):516-529.

[本文编辑] 魏学丽