

## 以睡眠增多为首表现的抗NMDA受体脑炎一例并文献复习

陈晶贞 郑维红 朱仁敬

361004 厦门大学附属中山医院(福建医科大学教学医院)神经内科

通信作者:朱仁敬, Email: zhurenjing@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.11.019

【关键词】 抗NMDA受体脑炎; 睡眠增多

基金项目:福建省自然科学基金青年项目(2013D016)

**Anti-N-methyl-aspartate receptor encephalitis onset with excessive daytime sleepiness: A case report** Chen Jingzhen, Zheng Weihong, Zhu Renjing

Neurology Department, Zhongshan Hospital Affiliated to Xiamen University (Teaching Hospital of Fujian Medical University), Xiamen 361004, China

Corresponding author: Zhu Renjing, Email: zhurenjing@163.com

【Key words】 Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis; Excessive daytime sleepiness

Fund program: Fujian Natural Science Foundation Youth Project (2013D016)

抗N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDA)受体脑炎是一种免疫介导的中枢神经系统炎性疾病,最早由Dalmau和Bataller<sup>[1]</sup>详细描述。2007年至今,国内外共有超过600例患者最终确诊为抗NMDA受体脑炎,但罕见以睡眠增多为首发症状的病例报道。本文报道1例抗NMDA受体脑炎的不典型起病症状及临床诊治过程,复习国内外文献,丰富抗NMDA受体脑炎的前驱症状谱,同时讨论可能的病理生理机制,现报道如下。

**临床资料** 患者男,58岁,以“思睡3个月”为主诉于2016年7月13日入院。患者3个月前无明显诱因出现睡眠增多,夜间睡眠可达10 h左右,白天仍表现为极度思睡,有时与人说话即可入睡,偶有睡前有幻听,自诉听见“耳边有人窃窃私语”。近3个月出现过两次大笑后四肢无力,未跌倒,数秒钟后可恢复。自觉日间注意力难以集中,易忘事,无猝倒,无睡眠瘫痪或睡眠中肢体乱动,无肢体抽搐,无言语不清、肢体麻木等不适。体格检查:体温36.56℃,脉搏68次/min,呼吸20次/min,血压127/79 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。神清语明,查体合作。神经系统查体未见明显异常。心肺听诊未见明显异常。辅助检查:腰椎穿刺检查示脑脊液压

力210 mmH<sub>2</sub>O(1 mmH<sub>2</sub>O=0.009 8 kPa)。脑脊液常规检查示白细胞数计数 $11 \times 10^6/L$ ,单个核细胞比值90.90%,多个核细胞比值9.10%。脑脊液生化示蛋白551.0 mg/L,糖、氯化物正常。脑脊液液体细胞学示免疫球蛋白A 7.1 mg/L,免疫球蛋白G 88.3 mg/L。抗酸杆菌阴性,隐球菌阴性,梅毒螺旋体特异性抗体及甲苯胺红凝集试验均阴性。血常规、大小便常规、生化、C-反应蛋白、血沉、甲状腺功能、肿瘤全套、风湿免疫全套、胸部CT、消化及泌尿系统彩超均未见明显异常。头颅MRI弥散加权成像(DWI)见双侧额叶多发散在小片状高信号(图1)。脑电图检查提示各导低波幅慢波活动稍增多,枕区 $\alpha$ 节律减少,为轻度异常脑电图。行多导睡眠监测(PSG)发现:入睡潜伏期为4 min,快速眼球运动(rapid eyes movement, REM)潜伏期为48 min,均缩短;入睡后觉醒总时间为2 h,次数为29次,睡眠连续性差,睡眠效率降低;总睡眠时间为6.3 h。其睡眠结构:N1期睡眠比例增多,N2期及REM期睡眠比例减少,未进入N3期睡眠。整夜睡眠中未见病理意义异常呼吸事件,心电图及腿动事件均无异常。日间多次睡眠潜伏期测量试验(multiple sleep latency test, MSLT):平均睡眠潜伏期5 min,明显缩短,5次小睡

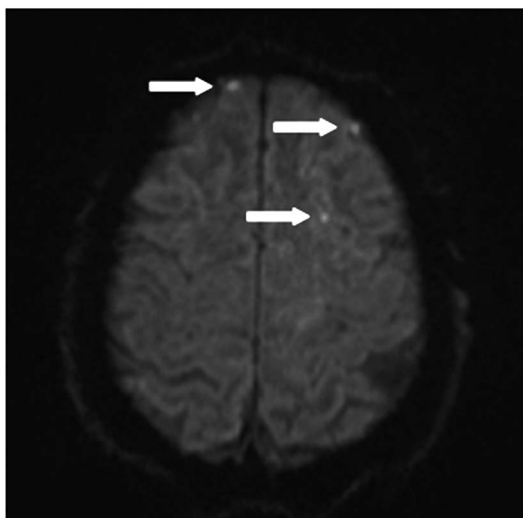


图1 头颅DWI示双侧额叶多发散在小片状高信号

试验中可见2次REM起始睡眠(sleep onset rapid eye movement period, SOREMP)。

虽然患者没有明显猝倒发作,但存在嗜睡、情绪诱发的肌张力减低以及睡前幻听,结合PSG、MSLT检查结果,考虑不伴猝倒型的发作性睡病可能。患者入院第8天出现精神烦躁、反应迟钝,有时胡言乱语、应答不切题,复查脑电图结果同前,考虑精神障碍,给予利培酮、氯丙嗪治疗后烦躁症状有所缓解。再次行腰椎穿刺,脑脊液及血液送至北京欧蒙中国参考实验室检测自身免疫性脑炎抗体组合,结果显示脑脊液抗NMDA受体抗体IgG抗体滴度1:100,呈强阳性,余正常;血清自身免疫性脑炎抗体组合均阴性。修订诊断为抗NMDA受体脑炎。予丙种球蛋白25 g/d冲击治疗5 d后患者未再出现精神症状,日间思睡及睡前幻听等症状均明显缓解。出院后半年随访,患者均无不适主诉,复查PSG提示大致正常多导睡眠图,MSLT显示平均睡眠潜伏期正常为15 min,5次小睡试验均未见SOREMP。

**讨论** 抗NMDA受体脑炎多发于年轻女性,是目前最常见的一种自身免疫性脑炎<sup>[2]</sup>。近来研究发现其发病率甚至超过病毒性脑炎<sup>[3]</sup>。国外文献报道平均发病年龄为23岁,男女比例约为1:10,可伴或不伴远隔器官肿瘤<sup>[4]</sup>。本例患者男性,提示诊断不应受限于性别及年龄。Titulaer等<sup>[5]</sup>发现,12岁以上的女性患者中大约35%发现肿瘤,特别是卵巢畸胎瘤,而在12岁以下女性仅占6%。

NMDA受体是离子型谷氨酸受体的亚型,由NR1、NR2、NR3三种亚基构成,主要在前额叶皮层、海马、杏仁核以及下丘脑表达,参与调节突触传递、

突触重塑。其中NR1亚基是抗NMDA受体脑炎的异常靶点<sup>[4]</sup>。NMDA受体抗原,比如与神经细胞表达的抗原相似的卵巢畸胎瘤的肿瘤抗原,通过激活神经细胞的NMDA受体,启动细胞免疫机制并产生抗NMDA受体抗体<sup>[6]</sup>,但具体的启动及产生过程仍不清楚。抗NMDA受体抗体在中枢神经系统与NR1亚单位的抗原表位接触后,导致NMDA受体加帽、交联与内化增加,使得突触表面NMDA受体密度可逆性降低,引起谷氨酸能神经传导障碍,产生相应的神经精神症状<sup>[7]</sup>。

日本学者报道过3例发作性睡病患者,分别在2~30年后出现精神症状,并检测出抗NMDA受体抗体阳性,最终确诊抗NMDA受体脑炎。这3例患者脑脊液下丘脑分泌素(hypocretin, Hcrt)-1,水平均明显下降<sup>[8]</sup>。已知发作性睡病与脑脊液中Hcrt-1水平降低或缺失有关,研究认为下丘脑的Hcrt细胞缺失存在自身免疫机制<sup>[9]</sup>。本例患者最初诊断考虑不伴猝倒型发作性睡病可能,未用兴奋性及促醒药物,在确诊抗NMDA受体脑炎后行免疫抑制治疗,嗜睡症状明显改善。但是很遗憾本例患者未测其免疫抑制治疗前后的脑脊液Hcrt-1及免疫治疗后的抗NMDA受体抗体水平,且只是个案报道,无法分析抗NMDA受体抗体与Hcrt-1分泌水平的相关性。

抗NMDA受体脑炎临床表现多样,国外文献将其总结为前驱症状、精神症状、认知障碍、运动障碍和自主神经功能障碍<sup>[10-11]</sup>。前驱症状常见低热、头痛或持续数天的类流感症状。国外曾报道1例以神经性厌食症起病,发病两月余后出现精神症状,并诊断为抗NMDA受体脑炎<sup>[12]</sup>。本例患者以睡眠增多起病,发病3个多月后出现明显精神症状。这2例患者的起病症状有别于既往多数病例报道,拓宽了常见抗NMDA受体脑炎的前驱症候群。

本病头颅MRI常无特殊改变,约一半患者的MRI在非特异性部位,比如小脑、大脑皮质、海马、岛叶、脑干等区域,见T2加权显像高信号<sup>[4]</sup>。约80%的患者存在脑脊液异常,包括淋巴细胞和蛋白水平轻度升高<sup>[4,13]</sup>。脑电图表现为一侧或双侧慢波活动增多,有癫痫发作的患者可见痫性放电,若出现“δ刷”则高度提示抗NMDA受体脑炎,并提示预后不良<sup>[14]</sup>。本例患者头颅MRI见双侧额叶多发散在小片状DWI高信号,脑电图提示轻度异常脑电图,均为非特异性改变。

血清或者脑脊液抗NMDA受体抗体为阳性即可确诊,Dalmau等<sup>[4]</sup>推荐血清和脑脊液样本同时送

检。一线治疗方案为免疫抑制治疗及肿瘤切除。免疫治疗是使用糖皮质激素大量冲击联合丙种球蛋白静脉用药或血浆置换,效果欠佳或者儿童患者可考虑注射利妥昔单抗或环磷酰胺等免疫抑制治疗<sup>[9]</sup>。

目前国内外报道抗NMDA受体脑炎百余例,罕见以睡眠增多起病的报道。因此,对突发睡眠增多或日间嗜睡的患者病程中伴发精神症状,应考虑到自身免疫性脑炎的可能,尽早诊断治疗以改善预后。抗NMDA受体抗体是否通过下丘脑NMDA受体影响Hcrt-1的分泌,并导致抗NMDA受体脑炎的患者出现中枢性日间过度睡眠,其病理生理机制有待进一步的证实和研究。同时,本例患者的诊治过程提示临床在确诊或疑诊发作性睡病患者中应用免疫抑制治疗的可能。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 病例资料收集及论文撰写为陈晶贞,审校为郑维红,论文修订为朱仁敬

### 参 考 文 献

- [1] Dalmau J, Bataller L. Limbic encephalitis: the new cell membrane antigens and a proposal of clinical-immunological classification with therapeutic implications[J]. *Neurologia*, 2007, 22(8): 526-537. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2007.00968.x.
- [2] Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, 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. DOI: 10.1016/S1473-3099(10)70222-X.
- [3] Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, et al. The frequency of autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the California Encephalitis Project[J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(7): 899-904. DOI: 10.1093/cid/cir1038.
- [4] 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, 7(12): 1091-1098. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70224-2.
- [5] 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. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70310-1.
- [6] Posner JB, Dalmau J. Clinical enigmas of paraneoplastic neurologic disorders[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 1995, 97(1): 61-70. DOI: 10.1016/0303-8467(95)00009-9.
- [7] Tanyi JL, Marsh EB, Dalmau J, et al. Reversible paraneoplastic encephalitis in three patients with ovarian neoplasms[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2012, 91(5): 630-634. DOI: 10.1111/j.1600-0412.2011.01365.x.
- [8] Tsutsui K, Kanbayashi T, Tanaka K, et al. Anti-NMDA-receptor antibody detected in encephalitis, schizophrenia, and narcolepsy with psychotic features [J]. *BMC Psychiatry*, 2012, 12: 37. DOI: 10.1186/1471-244X-12-37.
- [9] Overeem S, Mignot E, van Dijk JG, et al. Narcolepsy: clinical features, new pathophysiologic insights, and future perspectives [J]. *J Clin Neurophysiol*, 2001, 18(2): 78-105. DOI: 10.1097/00004691-200103000-00002.
- [10] 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. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70253-2.
- [11] Barry H, Byrne S, Barrett E, et al. Anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: review of clinical presentation, diagnosis and treatment[J]. *B J Psych Bull*, 2015, 39(1): 19-23. DOI: 10.1192/pb.bp.113.045518.
- [12] Mechelhoff D, van Noort BM, Weschke B, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis presenting as atypical anorexia nervosa: an adolescent case report[J]. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2015, 24(11): 1321-1324. DOI: 10.1007/s00787-015-0682-8.
- [13] Barry H, Hardiman O, Healy DG, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: an important differential diagnosis in psychosis [J]. *Br J Psychiatry*, 2011, 199(6): 508-509. DOI: 10.1192/bjp.bp.111.092197.
- [14] 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): 1094-1100. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182698cd8.

(收稿日期: 2018-08-21)

(本文编辑: 戚红丹)