

抗NMDA受体脑炎合并阵发性交感神经过度兴奋综合征患者的临床特点分析

Clinical characteristics of patients with anti-NMDA receptor encephalitis and paroxysmal sympathetic hyperexcitation syndrome

杨慧, 刘青丽, 邢槐杰, 胡胜, 游咏, 陈斌
(海南医科大学第二附属医院神经内科, 海口 570311)

摘要 本文报道4例初诊为癫痫持续状态的抗NMDA受体脑炎合并阵发性交感神经过度兴奋综合征的患者, 通过分析其临床表现、诊断过程、治疗策略和预后, 探讨罕见疾病易被忽视的发作特点, 以期提高该病的临床诊断率, 避免误诊和漏诊。

关键词 抗NMDA受体脑炎; 阵发性交感神经过度兴奋综合征; 癫痫

中图分类号 R742.9 文献标志码 A 文章编号 0258-4646(2025)02-0171-03

网络出版地址 <https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20250115.1143.026>

DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2025.02.014

抗N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体脑炎是一种罕见的自身免疫性疾病, 与靶向NMDA受体谷氨酸 n1亚单位的抗体有关^[1]。流行病学研究^[2]显示, 该病年发病率为1.5/1 000 000, 对患者的神经和精神造成的损害极其严重; 而合并阵发性交感神经过度兴奋综合征(paroxysmal sympathetic hyperactivity, PSH)的抗NMDA受体脑炎更为罕见。PSH是一种以交感神经系统过度激活为特征的自主神经功能失调综合征, 主要临床表现为高血压、心动过速、呼吸急促、出汗、高热和肌张力障碍。其中, 肌张力障碍是最严重也是最少见的症状, 很多临床医生对合并PSH的抗NMDA受体脑炎的临床特点认识不足, 易发生误诊和漏诊。而当PSH患者表现出类似癫痫持续状态的发作特征时, 更容易被混淆为抗NMDA受体脑炎癫痫。本文总结了4例最初误诊为癫痫持续状态的抗NMDA受体脑炎合并PSH病例, 分析其临床特征, 以期为临床实践提供有价值的参考。

1 临床资料

选取2022年2月至2023年12月经海南医科大学

第二附属医院诊断和治疗的4例合并PSH的抗NMDA受体脑炎患者。其中, 女3例, 男1例, 平均年龄(30.75 ± 13.15)岁。4例患者均因精神异常、胡言乱语于外院初诊为精神分裂症, 入住精神病医院。后因出现高热, 且伴有反复四肢强直抽搐(表现为双手屈曲, 双腿伸直, 四肢僵硬), 以颅内感染、癫痫持续状态收入我院神经内科重症病房。入院查体4例患者病理征均为阴性, 四肢肌张力增高明显, 其中2例患者脑膜刺激征阳性。

入院后给予患者咪达唑仑、丙泊酚和丙戊酸钠静脉泵注抗癫痫治疗, 但患者仍然反复出现四肢强直抽搐。4例患者都表现出行为异常和认知功能障碍, 2例患者语言功能障碍, 3例患者意识模糊, 这些都是抗NMDA受体脑炎的核心症状。3例患者血压增高, 4例患者心率增快、呼吸过速、出汗增多并发热, 而4例患者在四肢强直抽搐发作时并未昏迷, 考虑患者并非癫痫持续状态而是表现为肌张力障碍的交感神经兴奋症状。4例患者临床特征量表(Clinical Feature Scale, CFS)评分中位数为12(11~13); 诊断可能性评估工具(Diagnosis Likelihood Tool, DLT)评分中位数为7(6~8), 阵发性交感神经过度兴奋评估量表(PSH-AM)评分中位数19(18~20), 因此考虑4例患者均为PSH发作。

对患者行脑脊液自身免疫性脑炎检测, 发现抗NMDA抗体阳性。病例1的抗体滴度为1 : 32, 病例2

基金项目: 国家自然科学基金(82260226)

作者简介: 杨慧(1998-), 女, 医师, 硕士。

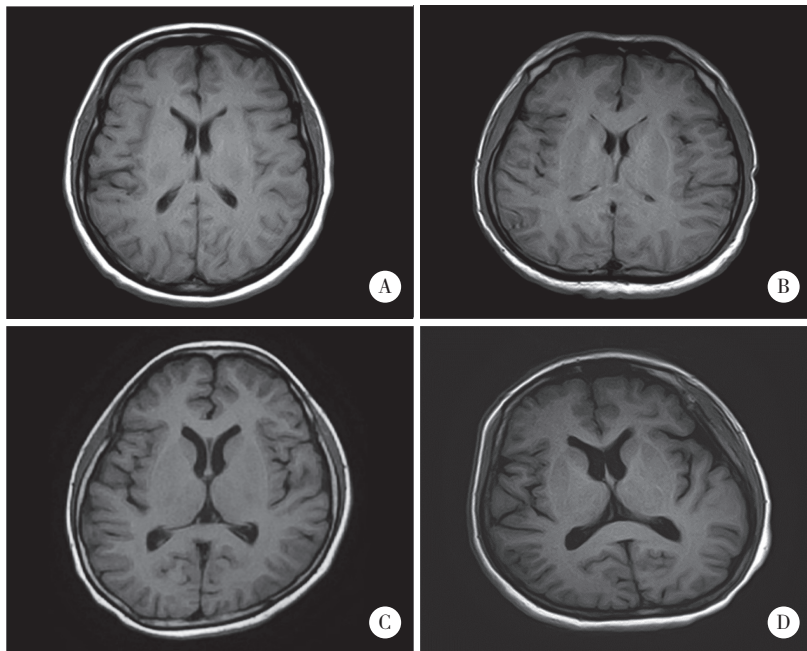
通信作者: 陈斌, E-mail: chenbin0325@hainmc.edu.cn

收稿日期: 2024-08-14

网络出版时间: 2025-01-15 17:43:21

的抗体滴度为1 : 100,病例3的抗体滴度为1 : 30,病例4的抗体滴度为1 : 10。3例患者脑电图提示广泛持续性慢活动,1例患者脑电图提示弥漫性慢活

动。所有患者的头颅磁共振未发现明显异常(图1)。综合患者临床症状、体征、实验室检查和影像学检查结果,4例患者均诊断为抗NMDA受体脑炎合并PSH。



A, 病例1; B, 病例2; C, 病例3; D, 病例4.

图1 患者头颅磁共振成像结果

给予艾司洛尔或普萘洛尔治疗后,患者PSH-AM评分降低,临床症状好转,未再次出现四肢强直抽搐。经过血浆置换、激素冲击治疗后,3例患者NMDA抗体滴度转阴,出院时可独立缓慢行走,能理解他人言语,并表达简单句子;1例患者抗体滴度下降,出院时偶有强直发作,但频率及强度较前明显下降。

半年后随访,1例患者完全恢复,无任何后遗症;2例患者能够独立完成诸如穿衣、洗漱、进食等日常生活活动,无需他人辅助,与人交流无障碍;1例患者虽然复查结果显示滴度尚未转阴,但基本无强直发作,仅在劳累或情绪激动时出现轻微的肌肉紧张,但很快自行缓解,生活也基本自理。

本研究已获得海南医科大学第二附属医院伦理委员会批准,所有参与者签署了知情同意书。

2 讨论

抗NMDA受体脑炎通常发生于年轻成人和儿童^[1],其核心症状包括精神症状或认知障碍、癫痫

发作、言语功能障碍、运动障碍、意识障碍、自主神经功能障碍或中枢性通气不足^[2]。精神症状是抗NMDA受体脑炎的突出表现,患者可能会出现焦虑、激越、行为怪异、幻觉、妄想、思维紊乱、精神病性症状等。极少数情况下该病为单一症状(如表现为孤立的精神病性症状),精神病性症状可以是复发的唯一表现^[3-4];大多数患者最初都被误诊为精神病而送入精神病院,直到患者逐渐出现癫痫发作、意识障碍等复杂神经系统症状才进行进一步诊治。对111例成年抗NMDA受体脑炎患者的回顾性研究^[5]表明,以精神症状起病者达65例(59%),其中视听觉幻觉26例(40%)、抑郁15例(23%)、躁狂5例(8%)、急性分裂情感发作15例(23%)、饮食失调或成瘾4例(6%),提示精神症状复杂且无特异性。

癫痫发作在抗NMDA受体脑炎中较为常见,尤其是儿童和年轻男性,且发作形式多样。而PSH是抗NMDA受体脑炎中少见的并发症,若将PSH发作误认作癫痫持续状态并予以抗癫痫治疗,PSH便会变得难以控制并持续进展,从而影响神经功能恢复,

而且PSH是抗NMDA受体脑炎不良预后的独立危险因素^[6-7]。本组4例患者呈现出持续性类似全面强直阵挛发作的症状,故而被判定为癫痫持续状态。然而,多种抗癫痫药物联合使用均无效果,之后发现患者发作期间意识尚存,查体时病理征呈阴性,并且还出现了PSH的其他相关表现,考虑患者在脑炎的基础上并发了PSH。

PSH是一种较为少见的自主神经功能失调综合征,被定义为严重脑损伤后交感神经活动和运动(姿势)活动阵发性短暂增加的综合征。其确切机制尚未完全明确,但普遍认为是由中枢神经系统损伤后自主神经系统失调引起^[8]。虽然PSH多见于创伤性脑损伤或缺氧性脑损伤后,但近年来也有少数研究^[9]指出,抗NMDA受体脑炎患者可能出现PSH。这一并发症的发生可能与中枢自主神经网络的广泛受累有关。JAFARI等^[10]报道了创伤性脑损伤后发生PSH的患者,强调了中枢神经系统损伤后自主神经功能失调的可能性。

PSH的临床症状缺乏特异性,早期诊断、早期治疗对改善预后具有重要意义。有研究^[11-12]表明,PSH早期诊断及治疗可以减少患者住院时间及医疗费用,减少不必要的检查并改善预后。目前,静脉麻醉剂、 β 肾上腺素能阻滞剂、 α_2 -激动剂和苯二氮卓类药物常用于PSH患者的治疗。这些药物对PSH的具体作用机制尚不明确,也没有一种药物普遍有效。在实际临床治疗中,大多数患者通常需要联合使用多种药物^[13-15]。本组4例患者早期给予血浆置换或激素冲击的同时,持续咪达唑仑泵入、丙泊酚镇静以及丙戊酸钠抗癫痫治疗,症状反复发作。当考虑患者合并了PSH的发作后,给予普萘洛尔或艾司洛尔联合地西洋等苯二氮卓类药物,症状快速缓解。

综上所述,本组4例患者是以肌强直为主要症状的抗NMDA受体脑炎合并PSH,临床上较为罕见,常被误诊为癫痫,为疾病的早期诊断带来困难。早期识别和综合治疗可以有效缓解症状,减少并发症的发生,改善患者的预后。

参考文献:

[1] 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.
- [2] DALMAU J, ARMANGUÉ T, PLANAGUMÀ J, et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18 (11) : 1045-1057. DOI: 10.1016/S1474-4422 (19) 30244-3.
- [3] KAYSER MS, TITULAER MJ, GRESA-ARRIBAS N, et al. Frequency and characteristics of isolated psychiatric episodes in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis [J]. *JAMA Neurol*, 2013, 70 (9) : 1133-1139. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.3216.
- [4] GUASP M, GINÉ-SERVÉN E, MAUDES E, et al. Clinical, neuro-immunologic, and CSF investigations in first episode psychosis [J]. *Neurology*, 2021, 97 (1) : e61-e75. DOI: 10.1212/WNL.00000000000012191.
- [5] LEJUSTE F, THOMAS L, PICARD G, et al. Neuroleptic intolerance in patients with anti-NMDAR encephalitis [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2016, 3 (5) : e280. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000280.
- [6] LIU X, YAN B, WANG R, et al. Seizure outcomes in patients with anti-NMDAR encephalitis: a follow-up study [J]. *Epilepsia*, 2017, 58 (12) : 2104-2111. DOI: 10.1111/epi.13929.
- [7] QU XP, VIDAURRE J, PENG XL, et al. Seizure characteristics, outcome, and risk of epilepsy in pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis [J]. *Pediatr Neurol*, 2020, 105 : 35-40. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.11.011.
- [8] BAGULEY IJ, PERKES IE, FERNANDEZ-ORTEGA JF, et al. Paroxysmal sympathetic hyperactivity after acquired brain injury: consensus on conceptual definition, nomenclature, and diagnostic criteria [J]. *J Neurotrauma*, 2014, 31 (17) : 1515-1520. DOI: 10.1089/neu.2013.3301.
- [9] 邓晓江, 林鑫, 李妙丹, 等. 抗NMDAR脑炎致阵发性交感神经过度兴奋综合征1例及文献复习 [J]. *疑难病杂志*, 2021, 20 (8) : 840-841. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.08.019.
- [10] JAFARI AA, SHAH M, MIRMOEENI S, et al. Paroxysmal sympathetic hyperactivity during traumatic brain injury [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2022, 212 : 107081. DOI: 10.1016/j.clineuro.2021.107081.
- [11] TOTIKOV A, BOLTZMANN M, SCHMIDT SB, et al. Influence of paroxysmal sympathetic hyperactivity (PSH) on the functional outcome of neurological early rehabilitation patients: a case control study [J]. *BMC Neurol*, 2019, 19 (1) : 162. DOI: 10.1186/s12883-019-1399-y.
- [12] WANG DM, SU S, TAN MQ, et al. Paroxysmal sympathetic hyperactivity in severe anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a single center retrospective observational study [J]. *Front Immunol*, 2021, 12 : 665183. DOI: 10.3389/fimmu.2021.665183.
- [13] CHEN ZY, ZHANG Y, WU XW, et al. Characteristics and outcomes of paroxysmal sympathetic hyperactivity in anti-NMDAR encephalitis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13 : 858450. DOI: 10.3389/fimmu.2022.858450.
- [14] MEYFROIDT G, BAGULEY IJ, MENON DK. Paroxysmal sympathetic hyperactivity: the storm after acute brain injury [J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16 (9) : 721-729. DOI: 10.1016/S1474-4422 (17) 30259-4.
- [15] SEERY N, BUTZKUEVEN H, O'BRIEN TJ, et al. Contemporary advances in anti-NMDAR antibody (Ab)-mediated encephalitis [J]. *Autoimmun Rev*, 2022, 21 (4) : 103057. DOI: 10.1016/j.autrev.2022.103057.