

• 案例讨论 •

# 抗 NMDA 受体脑炎误诊为急性而短暂的精神病性障碍 1 例

薛坤喜,李庆伟,杜宝国,万 静,黄彩英\*

(中山市第三人民医院,广东 中山 528451)

\*通信作者:黄彩英,E-mail:532772847@qq.com)

【关键词】 抗 NMDA 受体脑炎;急性而短暂的精神病性障碍;误诊

中图分类号:R742.9

文献标识码:B

doi:10.11886/j.issn.1007-3256.2018.05.020

## 1 病 例

2017 年 1 月 19 日-25 日(家属提供病史):患者,女性,18 岁,未婚,实习学生。2017 年 1 月 19 日出现打喷嚏等不适,感觉疲倦,自服“三九感冒冲剂”2 天,尚能坚持在公司实习。但上班时经常发呆、少语、精神疲劳,工作能力下降、不会操作电脑,无法进行日常工作。1 月 22 日患者精神疲劳加重、讲话声音很小,自述很累,想和妈妈一起睡;多疑,认为在公司上班不安全,感觉被监视、上班路上被跟踪;情绪不稳定、易哭泣,自述被上级主管批评很委屈、上班不开心、想辞职,但又担心对不起对自己很好的同事。1 月 23 日早上总是打瞌睡,记忆力明显下降,反复问:“今天我上什么班?我有没有洗澡?我是怎么回家的?坐什么车回家的?”等。上班时不知如何乘坐公交车,上车后提前两个站下车,找不到去公司的路,后给同事打电话,同事让其坐出租车到公司。中午独自哭泣,进食少。24 日与 25 日表现同 23 日,对于近几日发生的事均不能完整回忆。

2017 年 1 月 25 日(精神专科医院门诊病历记载):患者因“语少,行为异常 4 天”由母亲陪同首次就诊。据同事反映,1 月 22 日患者在单位被领导批评,回家后语少、哭泣、渐问话不答、行动缓慢、拒绝吃饭、长时间呆卫生间(30 min)。今日少量进食,家人陪诊。一般情况:饮食差,生活能力差。社会功能:学习、人际关系及工作能力均受损。月经史:月经周期不规律。查体未见明显异常。精神检查:意识清、接触不合作、言语减少、表情茫然、内心体验不暴露、行动缓慢、记忆力与智能正常、自知力不全。辅助检查:未做。初步诊断:急性而短暂的精神病性障碍。处理意见:给予利培酮片(维思通,1 mg/片,西安杨森制药有限公司)1 mg bid,盐酸舍曲林分散

片(唯他停,50 mg/片,浙江京新药业股份有限公司)50 mg qd,茴拉西坦分散片(顺坦,0.1 g/片,西安海欣制药有限公司)0.2 g bid,奥沙西洋片(优菲,15 mg/片,北京益民药业有限公司)15 mg qn 治疗。服药后患者疲劳感明显、睡眠时间长、活动少、进食量少、每日呕吐 1~2 次。

2017 年 1 月 27 日-30 日(家属提供病史):患者因症状改善不明显、进食量少、时有呕吐,于当地综合医院内科就诊,具体诊断不详,给予营养脑神经、护胃及其他对症支持治疗,症状无明显改善,医生建议转精神专科医院治疗。

2017 年 1 月 31 日-2 月 4 日(精神专科医院住院病历记载):患者因“疲倦、情绪不稳定、疑害,记忆力下降 10 天”入院。既往史:否认重大躯体疾病、头部外伤史或癫痫发作史。个人史:病前性格外向、开朗;无精神活性物质使用史。月经史:初潮年龄 15 岁,经期 5~7 天,量中;月经周期不规律,15~16 岁时,1 次/3 个月;17~18 岁时,1 次/1~3 个月。家族史:家族成员无精神疾病史。入院查体:体温 36.7℃,脉搏 60 次/min,呼吸 20 次/min,血压 107/63 mmHg,心肺听诊未见异常,生理反射存在,病理反射未引出。精神检查:意识清,精神疲劳,由家人背入诊室,接触被动,定向力完整;否认存在幻听或幻视,思维联想速度偏慢,语速慢、语音低,有时仅以点头或摇头表示;存在被害妄想,自述在单位及去单位的路途中不安全,感觉有人跟踪和监视她;情感反应平淡,未见明显高涨或低落;注意力尚集中,记忆力与智能检查欠配合;意志活动明显减退,日常生活需母亲照料,无法正常工作;无自知力,对自己的病情缺乏认识,无主动求治意愿。根据病史、精神检查、辅助检查及《国际疾病分类(第 10 版)》(International Classification of Diseases, tenth edition,

ICD-10) 诊断标准, 初步诊断为“急性而短暂的精神病性障碍-急性精神分裂症样精神病性障碍”。入院后完善相关检查, 血常规示: 白细胞  $6.99 \times 10^9/L$ , 中性粒细胞  $3.96 \times 10^9/L$ , 红细胞  $4.71 \times 10^{12}/L$ , 血红蛋白  $145 \text{ g/L}$ , 血小板  $229 \times 10^9/L$ 。C-反应蛋白  $0.60 \text{ mg/L}$ 。生化全套示肝肾功、心功、生化及代谢指标正常。甲状腺功能示: 促甲状腺激素 (TSH)  $2.22 \text{ uIU/mL}$ , 游离三碘甲状腺原氨酸 (FT3)  $5.09 \text{ pmol/L}$ , 游离甲状腺素 (FT4)  $8.75 \text{ pmol/L}$ 。性激素示: 催乳素  $47.56 \text{ ng/mL}$  (升高); 雌二醇  $96.00 \text{ pg/mL}$ , 睾酮  $0.50 \text{ ng/mL}$ 。心电图示窦性心律不齐。给予利培酮口服液 (维思通,  $1 \text{ mg/mL}$ , 西安杨森制药有限公司)  $1 \text{ mL bid}$  治疗 4 天, 症状无明显改善, 意识呈波动状态, 时而清醒, 时而嗜睡, 多数时间处于睡眠状态, 接触被动, 主动言语缺乏, 语少, 时而发呆, 不言语; 进食少, 疲劳, 无力, 记忆力明显下降, 表现为时而认识家人, 时而不认识, 不会使用手机和照顾自己, 任何事情都显得被动, 个人生活需母亲协助料理。脑电图示中度异常范围 (背景脑电呈慢化表现, 广泛性慢节律为主)。蝶骨电极 (-)。头颅磁共振成像 (MRI) 检查不配合。治疗效果差, 记忆力等认知功能持续下降, 甚至出现意识障碍, 与急性而短暂的精神病性障碍的常见临床表现和治疗效果不符; 同时, 抗精神病药物剂量不大, 与患者出现的困倦等不良反应不符; 结合脑电图中度异常, 考虑存在脑器质性精神障碍, 建议到综合医院神经内科就诊。患者于 2 月 4 日出院, 出院诊断: ①脑损害和功能紊乱以及躯体疾病引起的未特定的精神障碍? ②急性而短暂的精神病性障碍-急性精神分裂症样精神障碍。

2017 年 2 月 4 日-3 月 6 日 (某三甲综合医院神经内科病历记载): 患者因“头痛、情绪及行为异常 13 天”入院。住院初期疲劳症状有所缓解, 言语增多, 睡眠时间减少, 对近日发生的事能部分回忆。查体示生命体征平稳; 神志清, 持续发“啊”音, 构音清; 视力、视野、眼球运动检查不合作, 双侧瞳孔等大等圆, 直径  $3 \text{ mm}$ , 对光反射灵敏; 双侧额纹正常, 双侧鼻唇沟对称, 双侧软腭运动及咽反射不合作, 伸舌不合作, 四肢活动自如, 肌张力正常, 共济运动不合作, 深浅感觉检查不合作, 四肢腱反射正常, 病理反射未引出, 颈无抵抗, 脑膜刺激征 (-)。辅助检查: 头颅 MRI 增强检查未见明显异常。自身免疫性脑炎检测 (包括 NMDAR、AMPA1、AMPA2、LGII、CASPR2、GABABR) 阴性。1 周后患者症状、体征仍持续进展, 表现为烦躁不安、时而大声叫喊, 易激惹;

腱反射亢进、踝阵挛 (+)、右侧巴氏征 (+)。腰穿示白细胞  $13 \times 10^6/L$ , 潘氏试验 (+), 生化指标正常。抗 NMDA 受体血清  $1:10$  (+), 脑脊液  $1:3.2$  (+)。考虑诊断: “抗 NMDA 受体脑炎”, 给予大剂量激素冲击, 疗效欠佳, 病情转为缄默、木僵状态。2 月 17 日开始加用丙种球蛋白冲击。期间复查抗甲状腺球蛋白抗体 (A-TG)  $398.4 \text{ U/mL}$ , 抗甲状腺过氧化酶抗体 (A-TPO)  $>1300 \text{ U/mL}$  (升高); TSH  $1.198 \text{ uIU/mL}$ , FT3  $1.97 \text{ pmol/L}$  (降低), FT4  $9.63 \text{ pmol/L}$  (降低)。甲状腺 CT 示双侧甲状腺密度降低, 未见肿大, 请内分泌科会诊, 考虑: ①桥本氏甲状腺炎? ②低 T3 低 T4 综合征。建议定期复查甲功及甲状腺自身抗体, 目前无需特殊处理。经上述治疗后患者病情开始好转, 可小声对答, 但仍拒食、四肢乱动、动作增多、每日呕吐  $1 \sim 2$  次。后查盆腔 CT 示左侧卵巢畸胎瘤, 约  $27 \text{ mm} \times 25 \text{ mm}$ ; 右侧卵巢畸胎瘤, 约  $45 \text{ mm} \times 38 \text{ mm}$ 。2 月 26 日转入妇科, 2 月 27 日全麻下行腹腔镜下双侧卵巢瘤剔除与肠粘连松解术; 术后病理检查 (左、右侧卵巢) 示囊性成熟性畸胎瘤。术后一般情况稳定后, 于 3 月 2 日转回神经内科。患者病情逐渐好转, 疲劳减轻, 对答主动, 食欲明显改善, 无头晕头痛呕吐, 步态稍欠稳。查体示神志清, 对答基本切题; 无眼震, 双侧瞳孔等大, 直径  $3 \text{ mm}$ , 对光反射灵敏; 双侧额纹正常, 双侧鼻唇沟对称, 伸舌居中, 上肢及左下肢肌力 5 级, 右下肢肌力 5-级, 上肢腱反射活跃, 下肢亢进, 踝阵挛基本消失。病理征未引出。颈无抵抗, 脑膜刺激征 (-)。患者于 2017 年 3 月 6 日出院, 出院诊断: ①抗 NMDA 受体脑炎; ②双侧卵巢囊性成熟性畸胎瘤。

2017 年 3 月 7 日至今 (家属提供病史): 患者坚持每月在神经内科门诊随访 (需持续 2 年), 糖皮质激素逐渐减量, 病情尚稳定, 已毕业。但患者记忆力稍差, 表现为记不住细节; 月经周期欠规律,  $1$  次/ $2 \sim 3$  个月, 已在妇科就诊; 体重明显增加。

## 2 讨论

本例患者以疲倦、疑害、易哭泣等精神症状起病, 且思维、情感及行为不协调, 易被误诊为原发性精神障碍<sup>[1-2]</sup>。但患者的注意力、记忆力等认知功能持续下降, 甚至出现意识障碍, 与原发性精神障碍的临床表现不符, 而与抗 NMDA 受体脑炎的表现相似<sup>[3-5]</sup>。患者初期神经系统检查无异常体征, 头颅 MRI 也未见明显异常, 但后期神经系统检查发现阳性病理征, 可能与病变累及额叶、侧脑室、桥脑及小脑有关<sup>[6]</sup>, 提示临床医师要反复对患者进行神

经系统查体以尽早发现阳性体征。本例患者脑电图中度异常,以广泛性慢节律为主,与原发性精神障碍或抗精神病药物所致的镇静作用不符,提示存在脑器质性精神障碍的可能;但脑电图未见异常“δ刷”,而“δ刷”被认为是抗 NMDA 受体脑炎的特征性表现<sup>[7-8]</sup>,导致对正确诊断的延误。同时,患者月经周期不规律,初期未被重视,未及时行 B 超或 CT 检查明确病因,给予相应治疗,导致症状与体征持续进展;而在明确原发病灶,给予手术治疗后,病情迅速缓解,提示对起病于青年期女性的抗 NMDA 受体脑炎,应重视患者月经情况并考虑存在卵巢畸胎瘤的可能,尽早行相关检查以明确原发病灶或请妇科会诊<sup>[9-11]</sup>。在患者出现阳性病理征后,行血清与脑脊液检查发现抗 NMDA 受体抗体阳性,最终确诊为抗 NMDA 受体脑炎<sup>[12]</sup>。

综上所述,对临床上以急性或亚急性起病,迅速出现精神异常,伴记忆力减退、意识水平降低的年轻女性患者,应考虑抗 NMDA 受体脑炎的可能,需尽快完善脑脊液抗 NMDA 受体抗体检测,同时积极寻找原发肿瘤病灶。一旦发现肿瘤,应尽早摘除,早期摘除与临床症状改善、是否存在后遗症关系密切<sup>[13]</sup>。精神专科医院医师对抗 NMDA 受体脑炎识别有限,且对血清与脑脊液抗 NMDA 受体抗体检测要求较高,多数精神专科医院需将标本送至相关的医学检验中心检测,建议对此类患者及时请神经内科会诊,避免误诊误治。

## 参考文献

- [1] 李英梅,王立娜,王永军,等. 边缘性脑炎误诊为急性短暂性精神障碍一例[J]. 中华精神科杂志,2014,47(6):383-384.
- [2] 陈莉,徐兴红,魏晓云. 1例自身免疫性脑炎及与精神障碍的鉴别[J]. 四川精神卫生,2016,29(4):376-377.
- [3] 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.
- [4] 贺菲菲,叶静,董恺,等. 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎患者的临床、磁共振成像和脑脊液特征分析[J]. 中华神经科杂志,2014,47(10):691-694.
- [5] 马联胜,王慧芬. 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎 14 例临床特点分析[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志,2017,24(1):66-67.
- [6] 贾茜,郭冬梅,李小莹,等. 抗 N-甲基-D-天门冬氨酸受体脑炎 57 例临床分析[J]. 神经疾病与精神卫生,2016,16(3):317-319.
- [7] Venkatesan A, Benavides DR. Autoimmune encephalitis and its relation to infection [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2015, 15(3):3.
- [8] Sartori S, Nosadini M, Cesaroni E, et al. Paediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: The first Italian multicenter case series [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2015, 19(4):453-463.
- [9] Day GS, Munoz DG. Fanning the Flames in Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis [J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2015, 34(4):401-402.
- [10] 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.
- [11] 徐文灯,贺菲菲,叶静. 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎 51 例的预后分析[J]. 中华神经科杂志,2017,50(2):99-102.
- [12] Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study [J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(2):167-177.
- [13] 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.

(收稿日期:2017-07-26)

(本文编辑:唐雪莉)