

卵巢畸胎瘤合并自身免疫性脑炎救治 1 例报道

李美玉¹ 郑寰宇² 邓彩凤¹ 褚丽娜²

(1 华北理工大学研究生院 河北唐山 06300; 2.唐山工人医院 河北唐山 063000)

摘要: 目的: 卵巢畸胎瘤合并自身免疫性脑炎是以精神神经为首表现的疾病, 妇科方面的症状容易被忽略。方法: 通过对国内外现有的文献详细地回顾复习并通过本院收治的 1 例严重案例的临床资料来全面阐述。结果: 本报道患者出现了癫痫大发作、神志不清伴四肢僵硬等症状, 予以免疫治疗后行卵巢畸胎瘤切除术, 术后继续免疫治疗, 患者整体恢复良好。结论: 卵巢畸胎瘤合并抗 NMDA 脑炎如无手术禁忌症应尽早完成手术治疗, 术后患者意识障碍、精神行为异常等症状有很大改善, 结合免疫疗法多数患者有良好预后。

关键词: 自身免疫性脑炎 卵巢畸胎瘤

引言: 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (NMDAR) 脑炎是自身免疫性疾病的一种, 目前对于该病的报道逐渐增多, 但对于其发病机制尚未完全阐明。抗 NMDAR 脑炎以精神、神经类症状为首表现, 病情严重, 与卵巢畸胎瘤有其相关性。近年来, 神经科及妇产科对该疾病逐渐重视起来, 但目前国内仅有几篇相关病例报道。本文关于我院收治的畸胎瘤合并抗 NMDAR 脑炎患者的相关治疗过程, 结合相关文献, 分析畸胎瘤与抗 NMDAR 脑炎的治疗方法。

一、病例摘要

患者, 女, 35 岁, 主因“被人发现神志不清伴抽搐 1 天”于 2021 年 12 月 19 日入院。患者 12 月 18 日睡眠时被其丈夫发现神志不清伴四肢僵硬, 双眼凝视, 当时伴呕吐, 呕吐物为胃内容物。入院前 8 小时患者出现癫痫大发作, 予以经口气管插管接呼吸机辅助呼吸。患者入院后呈深昏迷状态, 格拉斯评分 5 分, 双侧瞳孔正大等圆, 对光反射灵敏。血、尿常规、离子、肝功能、肾功能、血气分析未见明显异常。头颅 CT 及磁共振检查未见异常; 脑组织切片 TBA 检测: 疑似阳性。自身免疫性脑炎 20 项 (血、脑脊液): 阴性; 腹部 CT: 左附件区存在畸胎瘤可能; 妇科超声: 左侧附件囊性非均质包块 (考虑畸胎瘤可能)。结合脑组织切片 TBA 检测疑似阳性, 考虑自身免疫性脑炎可能, 予丙种球蛋白 1.5g 静点连续 5 天, 甲泼尼龙琥珀酸钠 500mg 开始冲击, 请北京协和医院医生会诊, 考虑卵巢畸胎瘤合并自身免疫性脑炎, 建议完成卵巢占位性病变的手术。请妇科会诊, 评估患者处于深昏迷状态, 结合病情决定于 2022 年 1 月 28 日行腹腔镜探查+诊治术, 手术探查发现: 子宫正常大小, 左侧卵巢稍增大, 大小约 4cm × 3cm × 3cm, 呈囊性, 与周围组织无黏连; 右侧卵巢稍增大, 大小约 4cm × 3cm × 2cm, 呈蓝紫色。先行左侧卵巢囊肿剥除术, 术中快速冰冻病理提示: (左卵巢) 囊性成熟畸胎瘤, 术中一般情况可, 出血少。术后病理结果回报: (左卵巢) 囊性成熟畸胎瘤; (右卵巢) 滤泡囊肿, 部分囊壁见含铁血黄素沉淀, 考虑伴子宫内膜异位囊肿。术后继续予以丙种球蛋白 1.5g 静点连续 5 天, 甲泼尼龙琥珀酸钠 500mg 冲击治疗, 逐渐减量, 后予甲泼尼龙片 48mg 胃管内注入 1/日以调解免疫治疗, 又加用吗替麦考酚酯 0.5g 胃管内注入 2/日免疫治疗, 随之激素逐渐减量, 吗替麦考酚酯 0.75g 胃管内注入 3/日。经上述治疗后, 患者病情平稳, 无抽搐及不自主运动, 时有情绪激动、叫喊, 但能理解他人讲话完成部分指令。出院后随访至 2022 年 5 月, 患者整体恢复良好, 远期记忆力逐渐恢复正常, 近期记忆力下降, 情绪反应易激动; 四肢肌张力正常, 肌力四级, 腱反射正常, 大拇指活动轻度受限, 小腿轻微萎缩, 可借助工具自行站立、坐起。复查脑 CT: 未见明显异常。

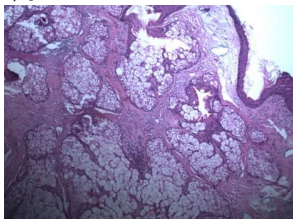


图 1: (左卵巢) 囊性成熟畸胎瘤

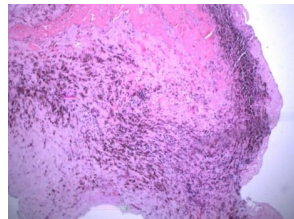


图 2: (右卵巢) 滤泡囊肿, 伴子宫内膜异位囊肿

二、讨论

卵巢畸胎瘤与自身免疫性脑炎的联系: 自身免疫性脑炎是机体

免疫系统对神经抗原成分产生异常免疫反应所致的中枢神经系统炎性疾病^[1]。其中 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (NMDAR) 脑炎是自身免疫性脑炎中最常见的类型, 症状也最为严重。卵巢畸胎瘤瘤体中多含有毛发、牙齿、皮肤、神经组织等, 是女性中常见的一种卵巢肿瘤, 但卵巢畸胎瘤合并抗 NMDA 受体脑炎者却十分罕见。直到 2007 年自身免疫性脑炎和卵巢畸胎瘤的关系才被首次报道, 并揭示了在患有 NMDA 受体脑炎的青年女性患者中, 最常见的合并肿瘤类型是畸胎瘤^[2,3]。

卵巢畸胎瘤合并抗 NMDA 受体脑炎发病机制: 目前普遍认为抗 NMDAR 受体脑炎是一种抗 NMDA 受体抗体介导免疫反应的自身免疫性脑炎, 主要发生于海马、杏仁核等神经中枢^[4], 产生神经精神系统症状。抗 NMDAR 受体抗体存在导致 NMDA 受体复合物参与的细胞间信号传导和神经系统兴奋性的抑制或过度激活, 进而引起运动障碍或癫痫发作等^[5]。很多研究发现在卵巢畸胎瘤的病例中引起了相应的精神行为的异常的主要原因, 是该瘤体存在异位过表达的 NMDA 受体^[6], 在具备了一定条件后, 促使机体生成抗 NMDA 受体抗体, 与神经细胞种的 NMDA 受体结合形成复合物, 导致中枢系统的 NMDA 受体缺失。早期这种炎性反应对神经元结构和功能的损害是可逆的, 但若未及时治疗, 持续的炎性反应可造成不可逆的病理损害^[7]。

临床诊断: 卵巢畸胎瘤患者无明显临床症状, 常在体检中发现, 根据患者的症状体征以及相应的检查做出初步诊断。抗 NMDAR 脑炎患者大部分可出现头痛、发烧、恶心等前驱症状, 并在短期内进展为精神行为异常等症状, 如: 焦虑、失眠、狂躁、偏执、癫痫发作、意识障碍、运动障碍及自主神经紊乱等^[8,9], 结合脑脊液及血清检查可进一步诊断。卵巢畸胎瘤合并抗 NMDAR 脑炎患者常以脑炎症状入院, 结合妇科彩超检查确定与畸胎瘤的关系。患者入院前 8 小时患者出现癫痫大发作、神志不清伴四肢僵硬, 处于深昏迷状态, 格拉斯评分 5 分, 头颅 CT 及磁共振检查未见异常; 脑组织切片 TBA 检测: 疑似阳性。自身免疫性脑炎 20 项 (血、脑脊液): 阴性; 考虑患者为自身免疫性脑炎; 进一步行腹部 CT: 左附件区存在畸胎瘤可能; 完善妇科超声: 左侧附件囊性非均质包块 (考虑畸胎瘤可能), 考虑患者为卵巢畸胎瘤合并抗 NMDAR 脑炎且伴有意识障碍。

治疗: 卵巢畸胎瘤合并抗 NMDAR 脑炎的治疗方案包括手术治疗和免疫治疗, 其中肿瘤切除和免疫治疗联合的方法在临床治疗中多被采用, 免疫治疗包括一线免疫治疗 (糖皮质激素、免疫球蛋白、血浆置换) 和二线免疫治疗 (利妥昔单抗、环磷酰胺、麦考酚酯、甲氨蝶呤等)。研究表明对于抗 NMDAR 脑炎并发畸胎瘤患者尽早的进行手术治疗, 并联合一线免疫治疗。对于合并畸胎瘤没有得到及时诊断并手术的患者, 通常需要进行附加的二线免疫治疗^[10]。但在目前研究中, 免疫治疗方法采取单药还是联合用药有待进一步研究^[11]。该患者诊断为自身免疫性脑炎术前采取免疫治疗 (丙种球蛋白 1.5g 连续使用 5 天, 甲泼尼龙琥珀酸钠 500mg 冲击), 完善腹部 CT 及妇科彩超后, 请妇科医师评估手术风险并进行手术, 手术治疗后患者病情改善, 病理结果与术前诊断一致, 术后继续采取一二线免疫联合治疗 (甲泼尼龙琥珀酸钠+丙种球蛋白+吗替麦考酚酯)。经上述治疗后, 患者病情平稳, 无抽搐及不自主运动发作, 现预后良好。

综上所述: 卵巢畸胎瘤合并抗 NMDAR 脑炎临床诊断及发病机制尚待进一步探索, 以精神行为异常为首表现伴有意识障碍等的女性自身免疫性脑炎患者, 可进一步完善妇科彩、盆腔 CT 等检查,

确定有无合并卵巢畸胎瘤,合并卵巢畸胎瘤的患者如无手术禁忌症应尽早完成手术治疗,术后患者意识障碍、精神行为异常等症状有很大改善,结合免疫疗法多数患者有良好预后。

参考文献:

[1]邵龙,王威,郑娜,蒋胶胶,张家堂.自身免疫性脑炎治疗进展[J].解放军医学杂志,2017,42(04):347-353.

[2]Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2007;61(1):25-36. doi:10.1002/ana.21050

[3]Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016;15(4):391-404. doi:10.1016/S1474-4422(15)00401-9

[4]Dutta A, Krieger J, Lee JY, Garcia-Nafria J, Greger IH, Bahar I. Cooperative Dynamics of Intact AMPA and NMDA Glutamate Receptors: Similarities and Subfamily-Specific Differences. *Structure*. 2015;23(9):1692-1704. doi:10.1016/j.str.2015.07.002

[5]Mangler M, Trebesch de Perez I, Teegen B, et al. Seroprevalence of anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in women with ovarian teratoma. *J Neurol*. 2013;260(11):2831-2835. doi:10.1007/s00415-013-7074-0

[6]王观凤,郑丽娇,黄洁,彭冬先.NMDA受体在抗NMDA受体脑炎患者卵巢畸胎瘤组织中的表达特点及意义[J].实用医学杂志,2019,35(09):1458-1461.

[7]Bravo-Oro A, Acosta-Yebra D, Grimaldo-Zapata IP,

Reyes-Vaca G. Atrofia cortical reversible secundaria a encefalitis por anticuerpos antirreceptor de NMDA [Reversible cortical atrophy secondary to anti-NMDA receptor antibody encephalitis]. *Rev Neurol*. 2015;60(10):447-452.

[8]Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol*. 2011;10(1):63-74. doi:10.1016/S1474-4422(10)70253-2

[9]Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol*. 2011;10(1):63-74. doi:10.1016/S1474-4422(10)70253-2

[10]Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol*. 2011;10(1):63-74. doi:10.1016/S1474-4422(10)70253-2

[11]Zhang L, Wu MQ, Hao ZL, et al. Clinical characteristics, treatments, and outcomes of patients with anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: A systematic review of reported cases. *Epilepsy Behav*. 2017;68:57-65. doi:10.1016/j.yebeh.2016.12.019

作者简介:李美玉,性别:女,民族:满族,出生年月:1996年10月,籍贯:辽宁省葫芦岛市,学历:研究生在读,专业:妇产科学。