

# Ovarian Immature Teratoma Complicated with Anti-NMDA Receptor Encephalitis: A Case Report

Fumin Zheng<sup>1</sup>, Ying Zhan<sup>2</sup>, Dehua Ma<sup>2</sup>, Yan Wang<sup>2</sup>, Shuzhen Dai<sup>2</sup>, Yuchao Diao<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Qingdao University, Qingdao Shandong

<sup>2</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong  
Email: zhengfuminzfm@126.com, diaoyuchao1987@163.com

Received: May 25<sup>th</sup>, 2020; accepted: Jun. 11<sup>th</sup>, 2020; published: Jun. 18<sup>th</sup>, 2020

## Abstract

**Objective:** To study the diagnosis and treatment of ovarian immature teratoma with anti-NMDA receptor encephalitis. **Methods:** A case of ovarian immature teratoma complicated with anti-NMDA receptor encephalitis was retrospectively analyzed, the common causes and clinical manifestations of anti-NMDA receptor encephalitis were analyzed, and the experience and strategies in the diagnosis and treatment of ovarian immature teratoma complicated with anti-NMDA receptor encephalitis were summarized. **Results:** The quality of life of the patients with ovarian immature teratoma complicated with anti-NMDA receptor encephalitis was significantly improved after surgical treatment. **Conclusion:** We should pay more attention to the role of ovarian immature teratoma in anti-NMDA receptor encephalitis and avoid misdiagnosis.

## Keywords

Immature Teratoma of Ovary, Anti-NMDA Receptor Encephalitis

# 卵巢未成熟畸胎瘤合并抗NMDA受体脑炎1例

郑富民<sup>1</sup>, 詹瑛<sup>2</sup>, 马德花<sup>2</sup>, 王妍<sup>2</sup>, 戴淑真<sup>2</sup>, 刁玉超<sup>2</sup>

<sup>1</sup>青岛大学, 山东 青岛

<sup>2</sup>青岛大学附属医院妇产科, 山东 青岛

Email: zhengfuminzfm@126.com, diaoyuchao1987@163.com

收稿日期: 2020年5月25日; 录用日期: 2020年6月11日; 发布日期: 2020年6月18日

## 摘要

目的：通过病例报道认识卵巢未成熟畸胎瘤合并抗NMDA受体脑炎病例的诊断治疗策略。方法：回顾分析1例卵巢未成熟畸胎瘤合并抗NMDA受体脑炎病例，分析抗NMDA受体脑炎常见病因及临床表现，总结在卵巢未成熟畸胎瘤合并抗NMDA受体脑炎诊疗流程中的经验和策略。结果：明确诊断的卵巢未成熟畸胎瘤合并抗NMDA受体脑炎患者，手术治疗后，患者生活质量明显改善。结论：我们应更加重视卵巢未成熟畸胎瘤在抗NMDA受体脑炎中的作用，避免误诊。

## 关键词

卵巢未成熟畸胎瘤，抗NMDA受体脑炎

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

抗 N-甲基-D-天门冬氨酸(NMDA)受体脑炎是近年来新认识的一种自身免疫性脑炎，于 2007 年由 Dalmau 等[1]首次报道，是自身免疫性脑炎中最常见的类型。它发病的主要机制是各种原因导致的机体产生抗 NMDA 受体抗体，脑脊液中的抗 NMDA 受体抗体与神经元细胞膜表面的 NMDA 受体相结合，从而引起一系列临床症状。文献报道[2]，抗 NMDA 受体脑炎中约 30%~40%的病人合并肿瘤，多数为良性畸胎瘤，但仍然有大约 5%的病人合并恶性肿瘤，对于合并恶性肿瘤的病人来说，合并恶性畸胎瘤者预后好，而合并其他恶性肿瘤者往往预后较差[3]。因此，对于病症复杂的病人，要坚持批判性思维，追根溯源，刨根问底[4]。本文通过分析 1 例卵巢未成熟畸胎瘤合并抗 NMDA 受体脑炎病例，总结诊疗过程中的经验，为后期抗 NMDA 受体脑炎诊断提供参考。该病例报道已经过患者知情同意，并符合伦理学要求。

## 2. 临床资料

患者女性，17 岁。因“发热 1 月，精神状态异常 7 天，盆腔包块 5 天”于 2018 年 6 月 25 日初次入院。患者既往体健，月经规律。患者入院前 1 个月出现类似“感冒”症状，体温 37℃左右，曾反复用药治疗，效果不佳；入院前 1 周突发意识不清，躁动不安，丧失自主交流能力，大、小便不能控制，于精神病院就诊，诊断为“癔症”，应用“奥氮平”等药物治疗，烦躁等症状控制可，其余较差；入院前 5 天至我院神经内科就诊，拟诊为“病毒性脑炎”，完善颅脑核磁、脑脊液常规、脑电图及脑脊液自身免疫性脑炎抗体筛查，同时用药治疗，效果不佳。于我院神经内科就诊及治疗期间，神经内科医生发现患者腹部膨隆，考虑可能存在肿瘤。查体：体温 37.8℃，其余生命体征正常。腹部查体：下腹部可触及直径约 20 cm 包块，活动度好，无压痛。辅助检查：颅脑 MR 及脑脊液常规检测未见明显异常，妇科彩超(见图 1)提示：盆、腹腔内见囊实性包块，估测大小约 23 cm × 20 cm，至脐上 2 cm，内见乳头状及斑片状高回声，CDFI：实性部分见点状血流信号。腹部及盆腔 CT 检查(见图 2)提示：卵巢占位性病变，考虑卵巢肿瘤可能性大。脑脊液自身免疫性脑炎抗体筛查(见图 3)示：抗 N-甲基-D-

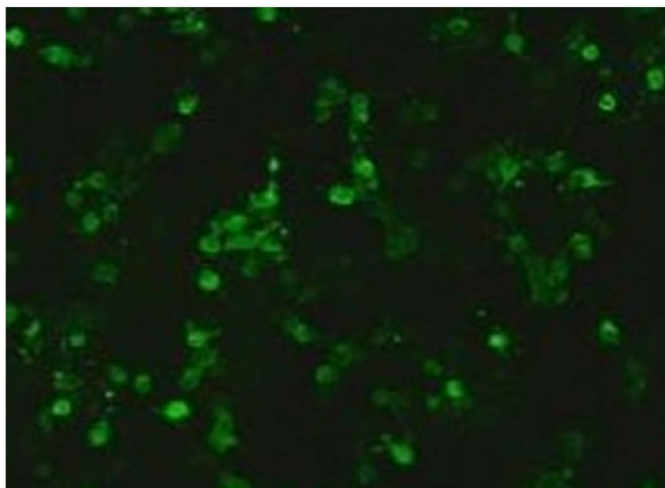
天门冬氨酸(NMDA)受体抗体 IgG 阳性(1:32)。肿瘤标记物筛查异常者有: AFP: 20.13 ng/ml, CA125: 96.8 U/ml, CA19-9: 51.74 U/ml。初步诊断: 1) 盆腔包块性质待诊; 2) 抗 NMDA 受体脑炎。患者入院病情逐渐加重, 生活不能自理且反复发作癫痫。于 2018 年 6 月 28 日行剖腹探查术, 术中见(见图 4): 盆、腹腔内见巨大肿物, 直径约 20 cm, 呈多房, 内见淡黄色液体、毛发及骨性成分。左侧输卵管拉长, 左盆腔内见淡黄色液体约 100 ml。术后于神经内科(自 2018 年 6 月 29 日开始)进行激素冲击及丙种球蛋白治疗, 患者病情逐渐好转, 体温恢复正常, 神志清楚, 可简单交流, 大、小便可自理。激素减量并改口服维持治疗。术后石蜡病理示: (左侧卵巢肿瘤)未成熟型畸胎瘤(G2 级), 2 号切片免疫组化示: p53 (-), IDH1 (-), ATRX (+), Ki-67 (+, 1%); 9 号切片免疫组化示: NSE 部分(+), Syn 部分(+), CKpan 部分(+), Ki-67 热点区(+, 10%)。遂于 2018 年 7 月中旬至 2018 年 11 月中旬, 患者于我科共完成 BEP 方案化疗 6 个疗程, 患者自 2018 年 8 月开始回到课堂继续学习。同年 12 月停用相关药物治疗。患者定期检查, 随访至投稿日, 患者精神状况良好, 学习生活正常, 各项检查指标均在正常范围内。



**Figure 1.** Preoperative gynaecological ultrasound image  
**图 1.** 术前妇科彩超图像



**Figure 2.** Preoperative pelvic CT images (The arrow shows the site of ovarian mass)  
**图 2.** 术前盆腔 CT 图像(箭头所示为卵巢占位病变部位)



**Figure 3.** Preoperative screening of antibody against cerebrospinal fluid autoimmune encephalitis (Anti-NMDA type antibody IgG 1:32)

**图 3.** 术前脑脊液自身免疫性脑炎抗体筛查(抗 NMDA 型抗体 IgG 1:32)



**Figure 4.** Intraoperative exploration of the tumor

**图 4.** 术中探查所示肿瘤情况

### 3. 讨论

抗 N-甲基-D-天门冬氨酸(NMDA)受体脑炎是近年来新认识的一种自身免疫性脑炎,于 2007 年由 Dalmau 等[1]首次报道,是自身免疫性脑炎中最常见的类型。它发病的主要机制是各种原因导致的机体产生抗 NMDA 受体抗体,脑脊液中的抗 NMDA 受体抗体与神经元细胞膜表面的 NMDA 受体相结合,从而引起一系列临床症状。导致这种自身免疫性脑炎的启动因素尚不明确,可能与肿瘤、感染、遗传因素、创伤以及其他未知因素等有关[5]。文献报道[2],抗 NMDA 受体脑炎中约 30%~40%的病人合并肿瘤,多数为良性畸胎瘤,但仍然有大约 5%的病人合并恶性肿瘤。然而,对于合并恶性肿瘤的病人,合并恶性畸胎瘤者预后好,合并其他恶性肿瘤者往往预后较差[3]。在年轻女性患者中,认为肿瘤尤其是畸胎瘤仍是其主要病因及诱发因素。本例患者在术后切除卵巢肿瘤后病情迅速缓解。

该病的临床表现多样且易于与病毒性脑炎、精神疾病、癫痫等疾病相混淆。有时同时合并畸胎瘤或其他肿瘤,所以,认识该病的临床表现及特征对于精神科、神经科、急诊科、妇科及肿瘤科医生快速、

准确地诊断及及时治疗至关重要。该病的临床表现主要有 8 大症候群[6]: 精神行为异常、癫痫、运动功能障碍、记忆障碍、语言障碍、意识水平下降、自主神经功能障碍、中央通气功能障碍。本例中患者具备以上 6 个症候群。

近期,关于抗 NMDA 受体脑炎的诊断标准由 Graus 等制定[7],此诊断标准建立在临床表现、相应的实验室检查并排除其他疾病的基础上,此三项标准必须同时具备才能够诊断。关于诊断标准中的临床表现:必须在 3 个月内出现 4 个临床症候群及以上或出现 3 个临床症候群同时存在畸胎瘤。关于诊断标准中的实验室检查:脑电图及脑脊液异常。对于抗 NMDA 受体脑炎的诊断,患者脑脊液中抗 NMDA 受体抗体检测的敏感性和特异性都是极高的,但是血液中抗 NMDA 受体抗体可以阳性也可以阴性[8]。本例患者脑脊液中抗 NMDA 受体抗体滴度为 1:32,故考虑为抗 NMDA 受体脑炎。

对于卵巢未成熟型畸胎瘤,无特异性肿瘤标记物。神经元特异性烯醇化酶(NSE)特异性定位于神经和神经内分泌细胞,而未成熟畸胎瘤所含的未分化组织中以神经组织最为常见。本例患者术后病理提示肿瘤内见大量神经胶质成分,免疫组化:NSE 部分(+)。患者术前未行血清 NSE 的检测,术后检测时均在正常范围内。那么对于卵巢未成熟畸胎瘤合并抗 NMDA 受体脑炎患者,NSE 的检查可否作为一个肿瘤标记物呢? Baozhu Liu 等[9]的研究表明,抗 NMDA 受体脑炎患者脑脊液中的 NSE 水平会升高,且可能与预后相关。但是至今,尚无血清 NSE 水平与此类疾病关系的报道。

肿瘤合并抗 NMDA 受体脑炎患者的治疗,除了神经内科对于抗 NMDA 受体脑炎的标准免疫治疗外,合并肿瘤者,尽早地切除肿瘤有利于患者的康复。戴毅[10]等人发现,卵巢畸胎瘤的切除与抗 NMDA 脑炎的复发率降低明显相关。Dalmau [11]等报道,大约 75%的抗 NMDA 受体脑炎病人都能够完全康复或仅遗留很少的功能障碍,但是其余病人病情加重或死亡。未成熟型畸胎瘤分级为 G1 者术后无需补充化疗,其余均应补充 BEP 方案的化疗。虽然未成熟畸胎瘤为恶性肿瘤,但是研究发现,与合并成熟型畸胎瘤的患者相比,二者预后无显著差别[3]。也有文献报道[12],在治疗后随访过程中症状复发再发现畸胎瘤者,手术切除利于病情恢复;也有些病人,免疫治疗效果不佳,会从切除外观正常的卵巢而获益。

综上所述,女性畸胎瘤合并抗 NMDA 受体脑炎已不再是一种罕见的疾病,但未成熟畸胎瘤合并抗 NMDA 受体脑炎相对少见,尽早的识别该病,积极的妇科手术和规范的免疫治疗是疾病治愈的关键。本病虽然危重,但却是一种可以治愈的疾病,治疗后仍有复发的可能,建议密切随诊至少 2 年以上。

## 参考文献

- [1] Dalmau, J., Tüzün, E., Wu, H.Y., *et al.* (2007) Paraneoplastic Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis Associated with Ovarian Teratoma. *Annals of Neurology*, **61**, 25-36. <https://doi.org/10.1002/ana.21050>
- [2] Titulaer, M.J., McCracken, L., Gabilondo, I., *et al.* (2013) Treatment and Prognostic Factors for Long-Term Outcome in Patients with Anti-NMDA Receptor Encephalitis: An Observational Cohort Study. *The Lancet Neurology*, **12**, 157-165. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70310-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70310-1)
- [3] Bost, C., Chanson, E., Picard, G., *et al.* (2018) Malignant Tumors in Autoimmune Encephalitis with Anti-NMDA Receptor Antibodies. *Journal of Neurology*, **265**, 2190-2200. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8970-0>
- [4] 李建国, 齐惠军, 郭慧, 申张顺. 正确的诊断源于科学的思维[J]. *医学与哲学*, 2019, 40(24): 19-23.
- [5] 乔娜娜, 孙若鹏. 抗 N-甲基-D-天门冬氨酸受体脑炎的病因学[J]. *中国当代儿科杂志*, 2014, 16(6): 567-570.
- [6] Liu, C.Y., Zhu, J., Zheng, X.Y., *et al.* (2017) Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis: A Severe, Potentially Reversible Autoimmune Encephalitis. *Mediators of Inflammation*, **2017**, Article ID: 6361479. <https://doi.org/10.1155/2017/6361479>
- [7] Graus, F., Titulaer, M.J., Balu, R., *et al.* (2016) A Clinical Approach to Diagnosis of Autoimmune Encephalitis. *The Lancet Neurology*, **15**, 391-404. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00401-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00401-9)
- [8] Gresa-Arribas, N., Titulaer, M.J., Torrents, A., *et al.* (2014) Antibody Titres at Diagnosis and during Follow-Up of Anti-NMDA Receptor Encephalitis: A Retrospective Study. *The Lancet Neurology*, **13**, 167-177. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70282-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70282-5)

- [9] Liu, B., Xie, Z., Liu, G., *et al.* (2018) Elevated Neuron-Specific Enolase and S100 Calcium-Binding Protein B Concentrations in Cerebrospinal Fluid of Patients with Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis. *Clinica Chimica Acta*, **480**, 79-83. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.01.016>
- [10] Dalmau, J., Lancaster, E., Martinez-Hernandez, E., *et al.* (2011) Clinical Experience and Laboratory Investigations in Patients with Anti-NMDAR Encephalitis. *The Lancet Neurology*, **10**, 63-74. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70253-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70253-2)
- [11] Li, S. and Zhao, A. (2015) A Case of Anti-NMDAR Encephalitis Induced by Ovarian Teratoma. *Cell Biochemistry and Biophysics*, **71**, 1011-1014. <https://doi.org/10.1007/s12013-014-0302-0>
- [12] Masghati, S., Nosratian, M. and Dorigo, O. (2014) Anti-N-Methyl-Aspartate Receptor Encephalitis in Identical Twin Sisters: Role for Oophorectomy. *Obstetrics & Gynecology*, **123**, 433-435. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000078>