

复发性抗 MOG 抗体相关性视神经炎-脑脊髓炎一例

沙晶 艾山江·玉素甫江 玛依努尔·买买提 李红燕

【关键词】髓鞘少突胶质细胞糖蛋白；视神经炎；脑脊髓炎；病例报告

【Key words】Myelin-oligodendrocyte glycoprotein; Optic neuritis; Encephalomyelitis; Case reports

Recurrent myelin oligodendrocyte glycoprotein-IgG-associated optic neuritis-encephalomyelitis: one case report

SHA Jing, Aishanjiang Yusufujiang, Mayinuer Maimaiti, LI Hong-yan

Department of Neurology, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830000, Xinjiang, China

Corresponding author: LI Hong-yan (Email: lhyxy@vip.163.com)

Conflicts of interest: none declared

患者 男性,36 岁。因视力下降 3 月余,头痛、发热伴“胡言乱语”1 周,于 2016 年 10 月 23 日首次入院。患者于 2016 年 7 月即入院前 3 个月无明显诱因突发右眼视力减退,发作过程中伴右侧眼球转动时疼痛,但无复视、视野缺损、眼动障碍,无左眼视力减退,无头痛、头晕、呃逆,无肢体麻木无力等不适,当地医院诊断为“右眼视神经炎”;先予以地塞米松 15 mg/d 静脉滴注(具体疗程不详),再改为甲泼尼龙 24 mg/d 口服,序贯减量(每 3 天减 4 mg 直至 4 mg/d 维持),约治疗 1 周视力恢复正常。当甲泼尼龙剂量减至 4 mg/d 时再次出现右眼视力下降,遂于 2016 年 7 月 20 日首次至我院眼科门诊就诊,诊断仍为“右眼视神经炎”,治疗药物为甲泼尼龙 40 mg 右眼球后注射,醋酸泼尼松 70 mg 口服。因右眼视力始终无改善,于 2016 年 8 月再次就医,外院腰椎穿刺脑脊液检查外观无色、清亮,压力 180 mm H₂O(1 mm H₂O = 9.81 × 10⁻³ kPa, 80 ~ 180 mm H₂O),常规、生化、寡克隆区带和 24 小时鞘内合成率均于正常参考值范围,脑脊液和血清水通道蛋白 4(AQP4)-IgG、髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(MOG)-IgG 均呈阴性,血清髓鞘碱性蛋白(MBP)-IgG 9.18 μg/L (< 2.50 μg/L);眼眶 MRI 显示右侧视神经眶内段和管内段变细, T₂WI 呈高信号;视觉诱发电位(VEP)右侧 P100 潜伏期明显

延长,仍诊断为“右眼视神经炎”。予以甲泼尼龙 1000 mg/d 静脉滴注,冲击治疗 3 天后改为甲泼尼龙 56 mg/d 口服,7 天后序贯减量,每周减 8 mg,拟减至 24 mg 后改为每周减 4 mg,逐渐减量至停药,根据原定治疗方案糖皮质激素需治疗 2 个月(2016 年 10 月底停药),出院前右眼视力恢复至 0.2。2016 年 10 月甲泼尼龙剂量减至 16 mg/d 时,出现头痛、发热,体温最高时可达 39 °C,病程中伴谵妄、对答不切题、呓语等精神异常,当地医院脑脊液检测外观无色、清亮,白细胞计数 220 × 10⁶/L [(0 ~ 8) × 10⁶/L],各项生化指标均于正常值范围,临床诊断为“病毒性脑炎”,予头孢曲松抗感染联合阿昔洛韦抗病毒,以及甘露醇脱水降低颅内压(具体剂量不详),体温虽有所下降,但仍有明显的精神异常、恶心呕吐等症状,为明确诊断于 2016 年 10 月 23 日转入我院。患者既往健康状况可,否认肺结核、肝炎等病史,长期居住新疆维吾尔自治区奎屯市,个体经商者,否认接种疫苗、放射物质及有毒物质接触史,家族中否认类似疾病遗传史。入院后体格检查:体温 38.4 °C,神志清楚,情绪烦躁,颈部略抵抗。入院次日(10 月 24 日)右眼视力检查仅眼前指动感,经眼科会诊仍考虑“右眼视神经炎”。入院后实验室检查:血清 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)抗体呈弱阳性,MOG 抗体 1 : 32;脑脊液 NMDAR 抗体阴性,MOG 抗体 1 : 3.20;血清和脑脊液 AQP4 和 MBP 抗体均呈阴性。头部 MRI 显示,双侧侧脑室不对称,FLAIR 成像脑干可疑不均匀信号,增强后病灶未见明显强化(图 1);视神经

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2020.10.006

作者单位:830000 乌鲁木齐,新疆维吾尔自治区人民医院神经内科

通讯作者:李红燕,Email:lhyxy@vip.163.com

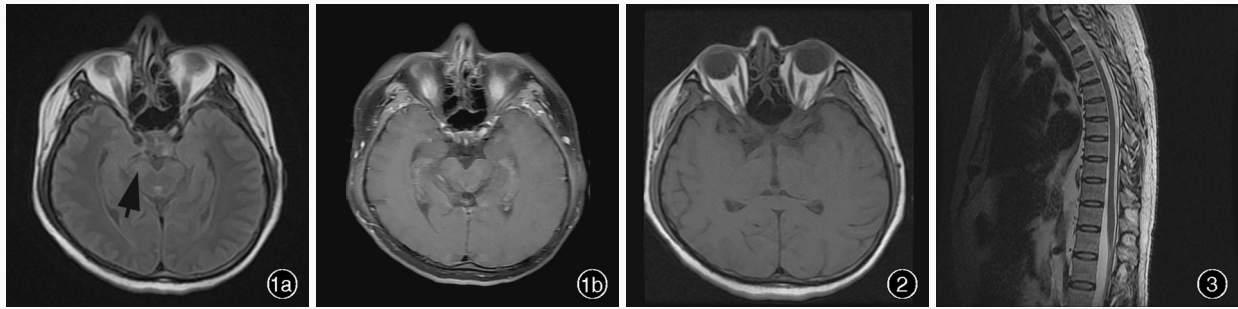


图 1 首次入院时头部 MRI 检查所见 1a 横断面 FLAIR 成像, 双侧侧脑室不对称, 脑干可疑不均匀异常略高信号影(箭头所示) 1b 横断面增强 T₁WI 未见明显异常强化 **图 2** 首次入院时视神经横断面 T₁WI 未见明显异常 **图 3** 首次入院时全脊椎矢状位 T₂WI 未见明显异常

Figure 1 Head MRI findings on the first time in hospital Axial FLAIR showed asymmetry in bilateral lateral ventricles and suspicious inhomogeneous high signals in brainstem (arrow indicates, Panel 1a). Axial enhanced T₁WI showed no obvious abnormal enhancement (Panel 1b). **Figure 2** Optic nerve axial T₁WI on the first time in hospital showed no significant abnormality. **Figure 3** Spine sagittal T₂WI on the first time in hospital showed no significant abnormality.

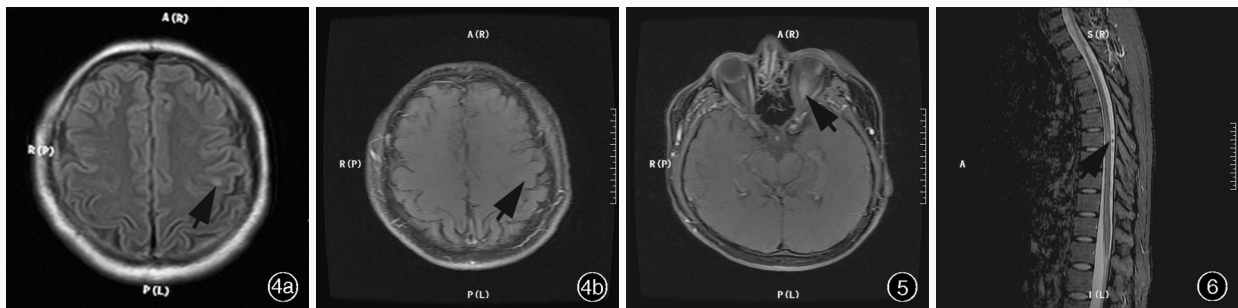


图 4 再次入院时头部 MRI 检查所见 4a 横断面 FLAIR 成像, 左侧额顶交界区皮质下可见小斑片状异常高信号影(箭头所示) 4b 横断面增强 T₁WI, 病灶呈轻度强化(箭头所示) **图 5** 再次入院时视神经横断面增强 T₁WI 显示, 左侧视神经略增粗, 呈明显强化(箭头所示) **图 6** 再次入院时全脊椎矢状位增强 T₂WI 显示, 下胸髓内条片状稍高信号影(箭头所示)

Figure 4 Head MRI findings on the second time in hospital Axial FLAIR showed a small patchy abnormal signal in left frontoparietal cortex on the left side of skull (arrow indicates, Panel 4a). Axial enhanced T₁WI showed slightly enhancement (arrow indicates, Panel 4b). **Figure 5** Optic nerve axial enhanced T₁WI on the second time in hospital showed slightly thickened with obvious enhancement (arrow indicates). **Figure 6** Spine sagittal enhanced T₂WI on the second time in hospital showed slightly hyperintensity in lower thoracic spinal cord (arrow indicates).

(图 2) 和全脊椎(图 3) MRI 无异常所见。临床诊断: 抗 MOG 抗体相关性视神经炎-脑脊髓炎, 治疗方案以调节免疫反应、抑制炎症为主。静脉注射免疫球蛋白 0.40 mg/(kg·d) 连续 5 天, 同时辅以醋酸泼尼松 60 mg/d 口服并序贯减量(每周减 10mg, 减至 30mg/d 每 2 周减 5 mg, 直至 10 mg/d 维持), 以及免疫抑制剂吗替麦考酚酯 1000 mg/d; 治疗约 1 个月后, 患者右眼视力恢复至 0.2, 其余头痛、发热、谵妄等症状明显好转, 共住院 30 天。出院后自行停用吗替麦考酚酯(具体时间不详), 出院 1 年时(2017 年 11 月 19 日) 醋酸泼尼松剂量减至 5 mg/d, 逐渐出现腰部“火烧”般疼痛感, 发病约 1 周时(11 月 27 日) 自觉双下肢麻木、无力、小便费力, 1 天后(11 月 28 日) 即出现左眼视力减退, 伴左侧眼球转动时疼痛, 于 2017 年 11 月 28 日再次入院。入院后体格检查: 左眼视力 0.5、右眼 0.2, 无复视、视野缺损、眼动障碍; 肋弓至腹股沟

触觉和针刺觉过敏, 双下肢腱反射活跃。实验室检查: 血清 MOG 抗体 1:32、NMDAR 抗体阴性; 因患者拒绝行腰椎穿刺, 故二次入院未获得脑脊液相关实验室数据。视觉诱发电位检查, 右侧 P100 潜伏期延长、左侧正常; 右侧 N70、P100、N145 分化较差, 重复性尚可, 左侧分化和重复性尚可。头部 MRI 显示, 左侧顶叶皮质下小斑片状异常信号影, 增强扫描呈轻度强化(图 4); 视神经 MRI 可见左侧视神经略增厚, 增强后呈明显强化(图 5); 全脊椎 MRI 检查, 胸髓内呈条片状稍长 T₂ 信号, 增强扫描呈小斑片强化(图 6)。临床诊断仍维持抗 MOG 抗体相关性视神经炎-脑脊髓炎诊断, 治疗原则同前。静脉注射免疫球蛋白 0.40 mg/(kg·d) 连续 5 天, 静脉滴注甲泼尼龙 1000 mg/d 冲击并序贯减量, 每 3 天剂量减半(静脉 500 mg/d 维持 3 天、250 mg/d 维持 3 天、120 mg/d 维持 3 天, 遂改为口服 48 mg/d 出院, 每 7 天减量 8 mg,

减至 24 mg 时门诊随访减量),吗替麦考酚酯初始剂量 500 mg/d,治疗 1~2 周逐渐增至 1000 mg/d,约治疗 20 天后左眼视力恢复正常,其余症状与体征亦明显好转,共住院 21 天。出院后遵医嘱继续服用甲泼尼龙,序贯减量至 24 mg 时每 2 周减 4 mg,减至 8 mg 长期维持治疗;以及吗替麦考酚酯 1000 mg/d。随访至今,未再出现视力下降及肢体无力症状。

讨 论

MOG 蛋白是一种表达于髓鞘外膜的糖蛋白,仅表达于中枢神经系统如脑、视神经和脊髓^[1]。既往认为,抗 MOG 抗体相关疾病类似于视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSDs),临床表现为反复发作性视神经炎和脊髓炎^[2]。大多数学者认为,抗 MOG 抗体相关疾病是一种独立疾病,在免疫病理学上与经典的多发性硬化(MS)和 AQP4-IgG 阳性的视神经脊髓炎谱系疾病不同,称为抗 MOG 抗体相关性脑脊髓炎(MOG-EM)^[3]。儿童 MOG-EM 主要表现为急性播散性脑脊髓炎(ADEM),成人则呈现复发性视神经炎、双侧视神经炎、急性横贯性脊髓炎(ATM)、皮质脑炎甚至脑干脑炎等^[4]。

随着实验室技术的发展,尤其是细胞免疫荧光法(CBA)的日益成熟,可在中枢神经系统特发性炎症脱髓鞘疾病(IIDDs)的不同类型中检测到构象敏感性 MOG 抗体,临床表型部分重叠视神经脊髓炎谱系疾病或急性播散性脑脊髓炎^[3]。MOG 蛋白仅表达于中枢神经系统少突胶质细胞质膜,位于髓鞘最表面。2017 年,Ogawa 等^[5]报告抗 MOG 抗体相关疾病可以脑炎发病,但并未阐明 MOG 抗体与脑炎之间的关系。本文患者以视神经炎发病,第 2 次发作时仍以视神经炎为主要表现,但实验室和影像学检查均不支持中枢神经系统脱髓鞘疾病的诊断;第 3 次发作时则以脑炎为首发症状,由于脑炎无法单一以脱髓鞘疾病解释,当时临床诊断困难,后续视神经炎再度发作方才提供了脱髓鞘疾病的证据,且在这个时间点同时检测到血清 MOG 和 NMDAR 抗体;第 4 次发作时主要表现为脊髓炎和视神经炎,复查血清 NMDAR 抗体已转阴,但血清 MOG 抗体仍呈阳性,因此笔者认为,本文病例由于某些自身免疫机制攻击 MOG 蛋白导致反复视神经炎,随后在后两次发作中(脑炎、视神经炎和脊髓炎)进展为典型的 MOG 抗体介导的脱髓鞘疾病(抗 MOG 抗体相关性视神经炎-脑脊髓炎),至此,抗 MOG 抗体相关性视

神经炎-脑脊髓炎诊断明确,但抗 NMDAR 脑炎的诊断存有争议。由于患者血清 NMDAR 抗体仅呈弱阳性,且 MOG 抗体自身也可进展为皮质脑炎^[6],因此,以 MOG 抗体解释患者第 3 次发作更为合理。然而,如何解释患者血清 NMDAR 抗体呈弱阳性?复旦大学华山医院曾报告 1 例血清 MOG 抗体重叠脑脊液 NMDAR 抗体的病例^[7],考虑到少突胶质细胞表达 NMDAR,因此推测靶向髓鞘的免疫攻击可能同时攻击 NMDAR 是合理的^[8]。值得注意的是,虽然本文患者第 3 次发作时血清 NMDAR 和 MOG 抗体均呈阳性,但并未表现出与自身免疫性脑炎相关的典型症状(如癫痫发作)。2019 年,中南大学湘雅医院曾报告 4 例血清和脑脊液 NMDAR 和 MOG 抗体重叠病例,并认为是由于自身免疫过程中免疫细胞错误攻击位于同一位置的 NMDAR 和 MOG 蛋白,并在脑脊液和血清中产生 NMDAR 和 MOG 抗体^[9],这些自身免疫相关抗体最终导致疾病的发生。然而迄今,自身免疫性脑炎和脱髓鞘疾病的共病率仍不清楚。血清多种自身免疫相关抗体阳性也可归因于皮质类固醇等药物引发的免疫重建^[10]。激素减量或停用免疫疗法后,免疫系统将从免疫抑制中恢复并自我重建,从而导致免疫细胞攻击自身抗原并导致中枢神经系统炎症反应。总之,本文患者血清 NMDAR 抗体弱阳性可能仅是单纯的抗体叠加,此类患者在诊断与治疗过程中,还应结合临床表现、综合全身情况,进行有针对性的辅助检查和适当的免疫治疗^[11]。

目前尚无统一的 MOG-EM 治疗标准,急性发作期的治疗可参考 AQP4-IgG 阳性视神经脊髓炎谱系疾病,采用大剂量皮质类固醇激素、静脉注射免疫球蛋白或血浆置换疗法。大多数患者可接受大剂量甲泼尼龙静脉滴注冲击治疗,再改为泼尼松口服并序贯减量,部分患者还可以联合静脉注射免疫球蛋白或血浆置换疗法^[6]。大多数患者激素联合免疫治疗后完全可以康复,少数遗留神经功能缺损和影像学改变^[12]。应注意的是,本文患者第 2 和第 3 次发作均为皮质类固醇激素减量过程中出现的复发症状,也说明 MOG-EM 是皮质类固醇反应性疾病,快速减停皮质类固醇激素可以迅速复发。因此建议,皮质类固醇激素缓慢减量并密切监测^[13]。然而,MOG-EM 是否应用免疫抑制剂仍不清楚。有学者认为,疾病发生的最初几个月复发风险最高,建议首次发作 6 个月内予以低剂量皮质类固醇激素;

6 个月后复查血清 MOG 抗体,呈阴性则停用皮质类固醇激素^[14]。亦有学者认为,对于将皮质类固醇激素、静脉注射免疫球蛋白和血浆置换疗法联合治疗作为一线方案的 MOG-EM 患者,应采取长期免疫抑制剂治疗^[15]。究竟何种患者需行长期免疫抑制治疗?目前仍缺乏统一认识,尚待大样本临床试验进一步研究。

MOG-EM 是中枢神经系统新型抗体介导的炎性脱髓鞘疾病,临床表现各异。本文患者为 1 例 MOG-EM 病例,临床表现为反复发作的视神经炎、脑炎和脊髓炎,与典型 MOG-EM 不同的是,出现短暂性血清 NMDAR 抗体阳性。目前报道的 MOG-EM 病例数较少,其诊断仍具有挑战性,复发情况仍然未知。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Spadaro M, Winklmeier S, Beltrán E, Macrini C, Häftberger R, Schuh E, Thaler FS, Gerdes LA, Laurent S, Gerhards R, Brändle S, Dornmair K, Breithaupt C, Krumbholz M, Moser M, Krishnamoorthy G, Kamp F, Jenne D, Hohlfeld R, Kümpfel T, Lassmann H, Kawakami N, Meinl E. Pathogenicity of human antibodies against myelin oligodendrocyte glycoprotein[J]. *Ann Neurol*, 2018, 84:315-328.
- [2] Ramanathan S, Dale RC, Brilot F. Anti-MOG antibody: the history, clinical phenotype, and pathogenicity of a serum biomarker for demyelination[J]. *Autoimmun Rev*, 2016, 15:307-324.
- [3] Jarius S, Paul F, Aktas O, Asgari N, Dale RC, de Seze J, Franciotta D, Fujihara K, Jacob A, Kim HJ, Kleiter I, Kümpfel T, Levy M, Palace J, Ruprecht K, Saiz A, Trebst C, Weinshenker BG, Wildemann B. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing [J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15:134.
- [4] Chen L, Chen C, Zhong X, Sun X, Zhu H, Li X, Yang H, Shu Y, Chang Y, Hu X, Lu X, Peng L, Qiu W. Different features between pediatric-onset and adult-onset patients who are seropositive for MOG-IgG: a multicenter study in South China [J]. *J Neuroimmunol*, 2018, 321:83-91.
- [5] Ogawa R, Nakashima I, Takahashi T, Kaneko K, Akaishi T, Takai Y, Sato DK, Nishiyama S, Misu T, Kuroda H, Aoki M, Fujihara K. MOG antibody-positive, benign, unilateral, cerebral cortical encephalitis with epilepsy [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2017, 4:e322.
- [6] Salama S, Khan M, Pardo S, Izbudak I, Levy M. MOG antibody-associated encephalomyelitis/encephalitis [J]. 2019, 25:1427-1433.
- [7] Zhou L, Bao JZ, Li H, Li X, Huang Y, Wang M, Zhao C, Lu J, Lu C, Li Y, Quan C. Cerebral cortical encephalitis followed by recurrent CNS demyelination in a patient with concomitant anti-MOG and anti-NMDA receptor antibodies[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2017, 18:90-92.
- [8] Lipton SA. NMDA receptors, glial cells, and clinical medicine [J]. *Neuron*, 2006, 50:9-11.
- [9] Ren Y, Chen Y, He Q, Wang R, Lu W. Co-occurrence of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis and anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein inflammatory demyelinating diseases: a clinical phenomenon to be taken seriously [J]. *Front Neurol*, 2019, 10:1271.
- [10] Sueki H, Mizukawa Y, Aoyama Y. Immune reconstitution inflammatory syndrome in non-HIV immunosuppressed patients [J]. *J Dermatol*, 2018, 45:3-9.
- [11] Guan HZ, Cui LY. Antibody related central nervous system autoimmune diseases: exploration and challenge [J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2019, 52:81-84. [关鸿志, 崔丽英. 抗体相关的中枢神经系统自身免疫性疾病:探索与挑战[J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52:81-84.]
- [12] Hamid SH, Whittam D, Saviour M, Alorainy A, Mutch K, Linaker S, Solomon T, Bhojak M, Woodhall M, Waters P, Appleton R, Duddy M, Jacob A. Seizures and encephalitis in myelin oligodendrocyte glycoprotein IgG disease vs aquaporin 4 IgG disease [J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75:65-71.
- [13] Chalmoukou K, Alexopoulos H, Akrivou S, Stathopoulos P, Reindl M, Dalakas MC. Anti-MOG antibodies are frequently associated with steroid-sensitive recurrent optic neuritis [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2015, 2:e131.
- [14] Juryńczyk M, Jacob A, Fujihara K, Palace J. Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody-associated disease: practical considerations [J]. *Pract Neurol*, 2019, 19:187-195.
- [15] Reindl M, Waters P. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in neurological disease [J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15: 89-102.

(收稿日期:2020-09-01)

(本文编辑:彭一帆)

下期内容预告 本刊2020年第11期报道专题为神经电生理监测,重点内容包括:术中神经电生理监测现状与进展;重症监护的神经电生理监测;语言功能区定位技术及其在神经外科中的应用;术中皮质脑电图 μ 节律及慢皮质电位定位运动皮质的方法学研究;术中直接电刺激运动诱发电位对脑干运动功能保护作用的初步探讨;全身麻醉下运动诱发电位在邻近运动功能区胶质瘤手术中的预测价值;脊髓海绵状血管瘤畸形术中电生理监测:监测预警标准、敏感性和特异性分析;抽动障碍定量脑电图分析;睡眠相关过度运动性癫痫脑电图和临床特征分析;多支异常肌肉反应在面肌痉挛微血管减压术中的应用