

# 自身免疫性胶质纤维酸性蛋白星形细胞病一例

黄刚 王燕梅 谢旭芳

【关键词】 自身免疫疾病； 神经胶质原纤维酸性蛋白质； 磁共振成像； 免疫球蛋白 G； 病例报告

【Key words】 Autoimmune diseases； Glial fibrillary acidic protein； Magnetic resonance imaging； Immunoglobulin G； Case reports

## Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytosis: one case report

HUANG Gang, WANG Yan-mei, XIE Xu-fang

Department of Neurology, Jiangxi Province People's Hospital, Nanchang 330006, Jiangxi, China

Corresponding author: XIE Xu-fang (Email: xufxie@163.com)

Conflicts of interest: none declared

患者 男性, 38 岁。因右侧嘴角麻木 6 个月, 右侧肢体麻木、轻度无力 9 天、头痛 2 天, 于 2018 年 10 月 4 日入院, 患者 2018 年 4 月无明显诱因出现右侧嘴角麻木, 无头晕、头痛, 无肢体活动障碍及麻木等症状与体征, 至当地中医诊所就诊, 经中医理疗(具体方案不详)症状无改善, 并逐渐进展至右侧面部麻木, 再次至当地医院就诊, 经头部 CT 检查提示双侧侧脑室旁低密度影, 考虑脑梗死, 予以口服阿司匹林 100 mg/d、阿托伐他汀 20 mg/d 等药物治疗, 症状逐渐好转, 仅遗留右侧嘴角轻度麻木。2018 年 9 月 25 日无明显诱因出现右侧肢体麻木、轻度无力, 但穿衣、持物不受影响, 伴持续性头晕, 无视物旋转、发热、头痛、口齿不清、吞咽困难和行走不稳等症状, 2018 年 10 月 2 日于活动时出现头痛, 以头顶部胀痛为主, 精神反应及运动反应稍差。为求进一步诊断与治疗至我院就诊, 门诊以“脱髓鞘性脑病”收入院。自患病以来精神稍差, 饮食、睡眠、大小便均正常, 体重未减轻。既往身体健康, 否认有结缔组织病、多发性硬化、高血压、糖尿病病史, 否认家族遗传性疾病病史。

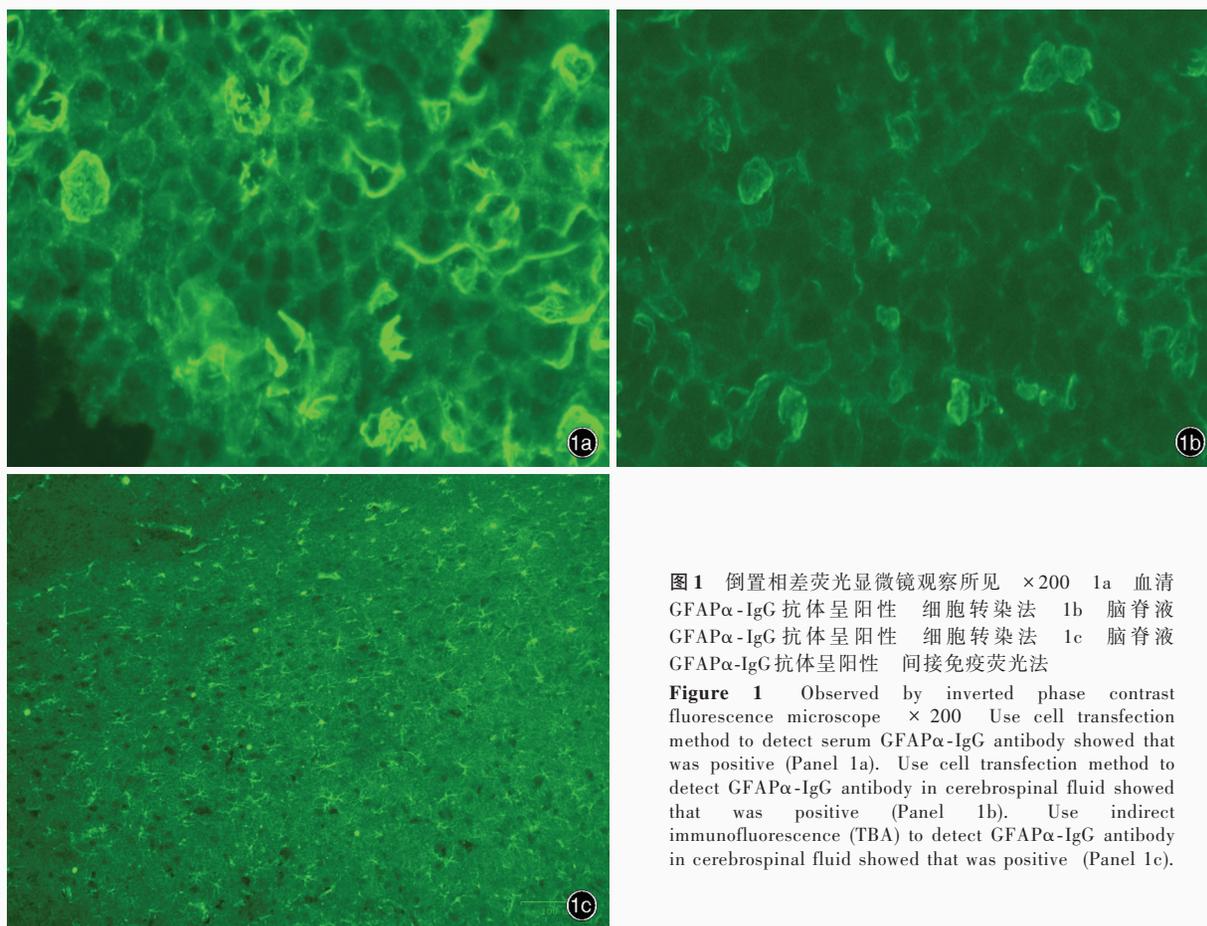
诊断与治疗过程 入院后体格检查: 神志清楚, 语言流利, 右侧鼻唇沟变浅, 伸舌右偏, 颈部柔软; 右侧肢体肌力 5 级, 右侧肢体肌张力稍高; 右侧

肢体浅感觉减退, 左侧均正常; 双侧共济运动均正常, 双侧肢体腱反射正常, 病理征阴性。实验室检查: 血常规、肿瘤标志物筛查、风湿四项[抗溶血性链球菌素 O (ASO)、类风湿因子 (RF)、C-反应蛋白 (CRP)、红细胞沉降率 (ESR)]、可提取性核抗原 (ENA) 抗体谱检测无明显异常; 血清胶质纤维酸性蛋白  $\alpha$  亚基 (GFAP $\alpha$ -IgG) 抗体检测[细胞转染法(美国 MyBiotec 公司中国代理商提供的间接免疫荧光试剂盒)]呈阳性(图 1a), 水通道蛋白 4 (AQP4)-IgG 抗体、髓鞘少突胶质细胞糖蛋白 (MOG)-IgG 抗体、自身免疫性脑炎抗体呈阴性。腰椎穿刺脑脊液检查(2018 年 10 月 6 日)压力 80 mm H<sub>2</sub>O (1 mm H<sub>2</sub>O = 9.81  $\times$  10<sup>-3</sup> kPa, 80 ~ 180 mm H<sub>2</sub>O), 白细胞计数 50  $\times$  10<sup>6</sup>/L [(0 ~ 10)  $\times$  10<sup>6</sup>/L]、淋巴细胞 0.90、单核细胞 0.10, 蛋白定量 553 mg/L (200 ~ 400 mg/L), 病毒、真菌、细菌聚合酶链反应 (PCR) 及培养均无异常所见, 细胞转染法检测 GFAP $\alpha$ -IgG 抗体阳性(图 1b, 1c), AQP4-IgG 抗体和 MOG-IgG 抗体阴性, 自身免疫性脑炎抗体阴性。MRI 检查: 左侧侧脑室旁及脑桥可见稍长 T<sub>1</sub>、长 T<sub>2</sub> 及 FLAIR 成像高信号, DWI 正常, 增强扫描脑桥病灶部分强化, 可见垂直于第四脑室的线样增强(图 2); 肺部 CT 及腹部彩超均未见异常。心电图呈现弥漫性中高波幅慢波。由于经济原因拒绝行全身 PET/CT 检查。结合临床表现及各项检查结果, 临床诊断为自身免疫性胶质纤维酸性蛋白星形细胞病, 予以甲泼尼龙 1 g/d ( $\times$  5 d) 静脉注射, 5 天后改为醋酸泼尼松 60 mg/d 口服。治疗后右侧肢体

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2021.11.015

作者单位: 330006 南昌, 江西省人民医院神经内科

通讯作者: 谢旭芳, Email: xufxie@163.com



**图 1** 倒置相差荧光显微镜观察所见 ×200 1a 血清 GFAP $\alpha$ -IgG 抗体呈阳性 细胞转染法 1b 脑脊液 GFAP $\alpha$ -IgG 抗体呈阳性 细胞转染法 1c 脑脊液 GFAP $\alpha$ -IgG 抗体呈阳性 间接免疫荧光法

**Figure 1** Observed by inverted phase contrast fluorescence microscope ×200 Use cell transfection method to detect serum GFAP $\alpha$ -IgG antibody showed that was positive (Panel 1a). Use cell transfection method to detect GFAP $\alpha$ -IgG antibody in cerebrospinal fluid showed that was positive (Panel 1b). Use indirect immunofluorescence (TBA) to detect GFAP $\alpha$ -IgG antibody in cerebrospinal fluid showed that was positive (Panel 1c).

无力症状逐渐改善,麻木症状有所减轻,复查脑脊液(2018年10月19日)压力、常规以及各项生化指标均恢复正常;血清和脑脊液 GFAP $\alpha$ -IgG 抗体、AQP4-IgG 抗体和 MOG-IgG 抗体均呈阴性。MRI 检查显示,脑桥病灶明显缩小,增强后病灶无明显强化且线性增强消退(图 3)。患者共住院 20 天,于 2018 年 10 月 23 日出院,出院时右侧肢体无力及麻木症状已明显改善,右侧嘴角轻度麻木。出院后继续口服醋酸泼尼松(60 mg/d),并遵医嘱每 14 天药量减 5 mg,至 2018 年 12 月 31 日电话随访时自述 3 天前(2018 年 12 月 28 日)于当地医院行肿瘤标志物筛查未发现肿瘤,目前无任何不适,继续服用醋酸泼尼松并已减至 10 mg/d 维持治疗。

## 讨 论

自身免疫性胶质纤维酸性蛋白星形细胞病是由 Fang 等<sup>[1]</sup>于 2016 年首次报告,Flanagan 等<sup>[2]</sup>于 2017 年确定靶向星形胶质细胞的 GFAP 抗体是该病

的特异性生物学标志物。约 66% 患者发病前可有类似流感样前驱症状<sup>[2-6]</sup>,典型表现为亚急性脑膜炎、脑炎或脊髓炎,或三者任意组合,可反复发作,以亚急性头痛症状最典型<sup>[2,6]</sup>,其他症状和体征包括脊髓病、视力模糊、震颤、共济失调、自主神经系统失衡、精神障碍或进行性认知功能障碍,与 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)脑炎不同,较少伴癫痫发作<sup>[1,3]</sup>。本文患者表现为反复发作病程,两次发病均无感染前驱症状,首次发病类似脑梗死,当地医院予以脑梗死相关治疗,症状有所好转,第二次发病与初次发病症状相似仍以突发性右侧肢体麻木、乏力症状出现,数日后方才出现头痛、反应稍迟钝等脑炎相关症状,上述临床表现与文献报道不尽一致<sup>[1-3,7]</sup>。

本文患者复发后腰椎穿刺脑脊液检查发现脑脊液表现为蛋白定量、白细胞计数(以淋巴细胞增多为主)轻度升高炎症反应。有研究表明,自身免疫性胶质纤维酸性蛋白星形细胞病患者脑脊液

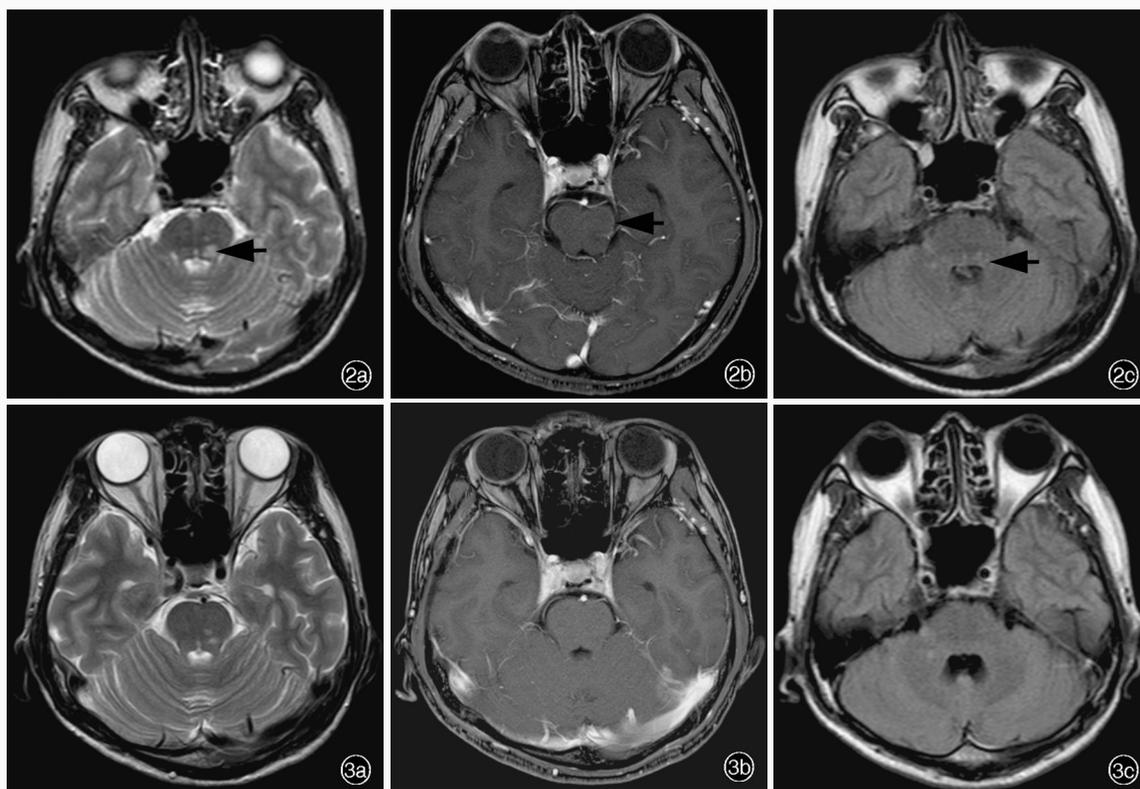


图2 治疗前头部MRI检查所见 2a 横断面T<sub>2</sub>WI显示脑桥病灶呈高信号(箭头所示) 2b 横断面增强T<sub>1</sub>WI显示,脑桥病灶呈斑片样轻度强化,左侧缘呈线样强化(箭头所示) 2c 横断面增强FLAIR成像显示,脑桥病灶呈垂直于第四脑室的线样高信号(箭头所示) 图3 治疗后头部MRI检查所见 3a 横断面T<sub>2</sub>WI显示脑桥病灶缩小,部分病灶完全消退 3b 横断面增强T<sub>1</sub>WI显示脑桥病灶无明显强化 3c 横断面增强FLAIR成像显示,脑桥背侧线样垂直高信号消失

**Figure 2** Head MRI findings before treatment Axial T<sub>2</sub>WI showed hyperintensity in the pons lesions (arrow indicates, Panel 2a). Axial enhancement T<sub>1</sub>WI showed that the lesion was patchy mild enhancement and linear enhancement at the left margin (arrow indicates, Panel 2b). Axial enhanced FLAIR showed the pons had a line-like hyperintensity shadow perpendicular to the fourth ventricle (arrow indicates, Panel 2c). **Figure 3** Head MRI findings after treatment Axial T<sub>2</sub>WI showed that the pons lesions reduced and some lesions subsided (Panel 3a). Axial enhanced T<sub>1</sub>WI showed no obvious abnormal enhancement was observed in the focal area (Panel 3b). Axial enhanced FLAIR showed the linear vertical hyperintensity of dorsal pontine disappeared (Panel 3c).

检查以炎症性改变为主,约88%患者呈现以淋巴细胞为主的白细胞计数升高(中位数78个/ $\mu$ l),83%患者蛋白定量升高(中位数800 mg/L)甚至高于1000 mg/L,50%患者寡克隆区带呈阳性反应<sup>[7-9]</sup>。由于该病的临床表现和脑脊液改变易被误诊为脑炎,约27%患者在发病最初诊断为颅内感染<sup>[5,8]</sup>。

本文患者MRI检查显示,左侧侧脑室旁及脑桥T<sub>2</sub>WI、FLAIR成像高信号,增强后脑桥病灶部分强化并呈线性增强,与文献报道一致。据文献统计,头部MRI表现异常在自身免疫性胶质纤维酸性蛋白星形细胞病中的出现率约为70%<sup>[2-3,6]</sup>,大多呈现非特异性表现,以弥漫性脑室周围T<sub>2</sub>WI高信号、DWI正常为主要特征,可累及脑膜、基底节、脑干或小脑等部位;但约有50%患者表现为垂直并向脑室延伸

的血管样线性强化病灶<sup>[3,6]</sup>,小脑也可出现类似增强影像学表现<sup>[2]</sup>,血管周围炎性细胞浸润可能是这种MRI异常的病理学基础,其他少见增强表现还有软脑膜强化、脑回样强化、室管膜强化。另外,脊髓受累者大多数表现为纵向广泛病变,以中心灰质受累为主,可出现点状或斑片状强化病灶或中央管样强化<sup>[2,9-11]</sup>。MRI和PET检查均显示,该病病变不仅涉及脑白质,而且还可以累及皮质和皮质下灰质核团<sup>[12]</sup>。

GFAP星形胶质细胞中的GFAP-IgG自身抗体是最近被定义的自身免疫性胶质纤维酸性蛋白星形细胞病的特异性生物学标志物,已经临床研究和动物实验所证实<sup>[13-15]</sup>。该抗体在血清和脑脊液中检出率不尽一致,脑脊液检出率明显高于血清<sup>[2]</sup>,尽

管如此,该病的发病机制目前仍未阐明,可与其他自身免疫性疾病尤其是风湿病、内分泌疾病或视神经脊髓炎谱系疾病共存<sup>[1-2,9,16-17]</sup>,故重叠的自身抗体在胶质纤维酸性蛋白星形细胞病中较常见,可高达40%<sup>[18]</sup>,包括AQP4-IgG、MOG-IgG、NMDAR-IgG或其他神经元抗体,其中以NMDAR-IgG和AQP4-IgG抗体常见。小样本研究结果表明,有无重叠综合征的患者之间临床表现和MRI特征比较差异无统计学意义<sup>[1,18]</sup>。本文患者血清和脑脊液GFAP-IgG抗体均呈阳性,确定未合并AQP4-IgG、MOG-IgG、NMDAR-IgG抗体,经激素治疗后GFAP-IgG抗体转为阴性,与文献报道结果相一致<sup>[2]</sup>。另外,有学者发现,34%~38%的GFAP-IgG抗体阳性患者具有罹患肿瘤倾向,约66%患者于发病后两年内可检出肿瘤<sup>[1-2]</sup>,以卵巢畸胎瘤好发,抗体滴度与疾病严重程度或潜在恶性肿瘤的存在无关。本文患者首次发病及2个月的随访中,肿瘤标志物筛查未发现罹患肿瘤的证据,可能由于时间较短(发病至检查仅8个月),故仍需密切随访。

本文患者确诊后采取激素冲击治疗,病情快速改善,包括症状缓解、病灶缩小、强化病灶消失、GFAP-IgG转阴,经小剂量激素维持治疗2个月未再复发。由此可见,激素治疗对自身免疫性胶质纤维酸性蛋白星形细胞病有效,尤以皮质类固醇疗效最佳<sup>[2]</sup>,而血浆置换(PE)和静脉注射免疫球蛋白(IVIg)较少用于急性期病例,上述治疗方法可使大多数患者的临床症状得以改善(症状缓解、病灶强化程度减弱、GFAP-IgG免疫反应强度降低)<sup>[5-6,19]</sup>。但该病极易复发,尤其发病后1~2年激素减量过程中容易复发<sup>[19-20]</sup>,表现为MRI病灶再次强化、脑脊液白细胞计数增高,因此对于此类患者的后期治疗应考虑长期应用免疫抑制剂。本文患者于病程中出现复发,予激素冲击治疗后减量维持治疗2个月未再复发。

综上所述,遇到不明原因的脑炎或脑脊髓炎,特别是MRI显示线性血管周围强化影像者应考虑自身免疫性胶质纤维酸性蛋白星形细胞病的可能,建议行脑脊液或血清GFAP抗体检测,以明确诊断,同时还应注意与炎性脱髓鞘疾病、颅内血管炎或肿瘤等疾病相鉴别,并定期行全身肿瘤标志物筛查,急性期治疗以大剂量激素冲击治疗为主,后期建议长期应用免疫抑制剂治疗。

利益冲突 无

## 参 考 文 献

- [1] Fang B, McKeon A, Hinson SR, Kryzer TJ, Pittock SJ, Aksamit AJ, Lennon VA. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy: a novel meningoencephalomyelitis [J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73:1297-1307.
- [2] Flanagan EP, Hinson SR, Lennon VA, Fang B, Aksamit AJ, Morris PP, Basal E, Honorat JA, Alfugham NB, Linnoila JJ, Weinschenker BG, Pittock SJ, McKeon A. Glial fibrillary acidic protein immunoglobulin G as biomarker of autoimmune astrocytopathy: analysis of 102 patients [J]. *Ann Neurol*, 2017, 81:298-309.
- [3] Kunchok A, Zekeridou A, McKeon A. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy [J]. *Curr Opin Neurol*, 2019, 32:452-458.
- [4] Kimura A, Takekoshi A, Yoshikura N, Hayashi Y, Shimohata T. Clinical characteristics of autoimmune GFAP astrocytopathy [J]. *J Neuroimmunol*, 2019, 332:91-98.
- [5] Li J, Xu Y, Ren H, Zhu Y, Peng B, Cui L. Autoimmune GFAP astrocytopathy after viral encephalitis: a case report [J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2018, 21:84-87.
- [6] Long Y, Liang J, Xu H, Huang Q, Yang J, Gao C, Qiu W, Lin S, Chen X. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy in Chinese patients: a retrospective study [J]. *Eur J Neurol*, 2018, 25:477-483.
- [7] Diao DW, Fang BY, Qi XK. A novel meningoencephalomyelitis: autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy [J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2017, 50:399-400. [刁东卫, 方伯言, 戚晓昆. 一种新的脑膜脑脊髓炎: 自身免疫性胶质纤维酸性蛋白星形胶质细胞病 [J]. *中华神经科杂志*, 2017, 50:399-400.]
- [8] Iorio R, Damato V, Evoli A, Gessi M, Gaudino S, Di Lazzaro V, Spagni G, Sluijs JA, Hol EM. Clinical and immunological characteristics of the spectrum of GFAP autoimmunity: a case series of 22 patients [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018, 89:138-146.
- [9] Zarkali A, Cousins O, Athauda D, Moses S, Moran N, Harikrishnan S. Glial fibrillary acidic protein antibody-positive meningoencephalomyelitis [J]. *Pract Neurol*, 2018, 18:315-319.
- [10] Xu HM, Huang QM, Xiao XY, Liu TN, Chen BK, Yang HC, Liu S, Yang J, Huang L, Long YM, Gao C. Magnetic resonance imaging of the spinal cord and clinical characteristics in patients with autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy [J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2019, 52:92-97. [徐辉明, 黄清梅, 肖小玉, 刘天妮, 陈百铿, 杨华才, 刘思, 杨洁, 黄莉, 龙友明, 高聪. 自身免疫性胶质纤维酸性蛋白星形细胞病患者脊髓磁共振成像及临床特征分析 [J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52:92-97.]
- [11] Chen BK, Liu S, Xu HM, Huang QM, Gao C, Qiu W, Long YM. Anti-GFAP encephalomyelitis with eosinophilia: a case report [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2019, 99:549-550. [陈百铿, 刘思, 徐辉明, 黄清梅, 高聪, 邱伟, 龙友明. 伴嗜酸性粒细胞增多的GFAP星形细胞病一例 [J]. *中华医学杂志*, 2019, 99:549-550.]
- [12] Shan F, Long Y, Qiu W. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy: a review of the literature [J]. *Front Immunol*, 2018, 9:2802.
- [13] Shu Y, Long Y, Chang Y, Li R, Sun X, Wang Y, Huang Y, Li J, Chen J, Yang Y, Lu Z, Hu X, Kermod AG, Qiu W. Brain immunohistopathology in a patient with autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy [J]. *Neuroimmunomodulation*, 2018, 25:1-6.

- [14] Yang X, Huang Q, Yang H, Liu S, Chen B, Liu T, Yang J, Yao H, Lin S, Chen X, Zhuang H, Long Y, Gao C. Astrocytic damage in glial fibrillary acidic protein astrocytopathy during initial attack[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2019, 29:94-99.
- [15] Zekeridou A, McKeon A, Flanagan EP. A path to understanding autoimmune GFAP astrocytopathy[J]. *Eur J Neurol*, 2018, 25: 421-422.
- [16] Ciron J, Sourdrille F, Biotti D, Tchoumi T, Ruiz A, Bernard-Valnet R, Maubeuge N, Marignier R. Area postrema syndrome: another feature of anti-GFAP encephalomyelitis[J]. *Mult Scler*, 2020, 26:253-255.
- [17] Sechi E, Flanagan EP. Area postrema syndrome in autoimmune GFAP astrocytopathy[J]. *Mult Scler*, 2020, 26:255-256.
- [18] Yang X, Xu H, Ding M, Huang Q, Chen B, Yang H, Liu T, Long Y, Gao C. Overlapping autoimmune syndromes in patients with glial fibrillary acidic protein antibodies[J]. *Front Neurol*, 2018, 9:251.
- [19] Yang X, Liang J, Huang Q, Xu H, Gao C, Long Y, Xiao X. Treatment of autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy: follow - up in 7 cases [J]. *Neuroimmunomodulation*, 2017, 24:113-119.
- [20] Dubey D, Hinson SR, Jolliffe EA, Zekeridou A, Flanagan EP, Pittcock SJ, Basal E, Drubach DA, Lachance DH, Lennon VA, McKeon A. Autoimmune GFAP astrocytopathy: prospective evaluation of 90 patients in 1 year[J]. *J Neuroimmunol*, 2018, 321:157-163.

(收稿日期:2021-03-11)

(本文编辑:袁云)

## 《中国现代神经疾病杂志》关于谨防伪造微信采编中心的声明

《中国现代神经疾病杂志》编辑部近期发现伪造本刊微信采编中心的非法行为,微信号 1025282431,昵称麦芽糖,伪造《中国现代神经疾病杂志》采编中心。该微信号以核对作者信息为由,请我刊作者添加其为微信好友,借以窃取相关信息甚至索取审稿费和版面费等,此举对我刊及广大作者、读者造成严重不良影响。

《中国现代神经疾病杂志》特此郑重声明:我刊迄今为止并未建立微信平台的采编中心,作者投稿的唯一途径是登录我刊官方网站 [www.xdjb.org](http://www.xdjb.org),进入“作者在线投稿”界面,按照操作提示提交稿件。稿件经外审通过后,需作者配合修改,达到发表要求后方可待编、排期和刊出,这一过程中编辑部人员与作者之间的联系均采用我刊公共邮箱([xdsjbbzz@263.net.cn](mailto:xdsjbbzz@263.net.cn))和公用电话[(022)59065611,59065612]。

若遇假冒我刊网站、伪造我刊采编中心、中介、代理等不法事件,欢迎广大作者和读者向我刊提供相关线索!对于以我刊名义从事非法活动的个别网站或微信号码,我刊保留通过法律途径解决问题的权利。此声明长期有效,最终解释权归我刊所有。

## 《中国现代神经疾病杂志》关于谨防盗用编辑部名义的声明

近日,有作者举报不法分子盗用《中国现代神经疾病杂志》编辑部名义给作者发送邮件,让作者添加其微信好友,借以窃取相关信息甚至进行钱财诈骗。这种行为严重违反了国家《关于维护互联网安全的决定》等法律法规,严重损害了我刊编辑部和作者的利益。

《中国现代神经疾病杂志》特此郑重声明:我刊迄今不曾以编辑个人名义请求添加作者微信好友,我刊使用网上采编系统进行稿件处理([www.xdjb.org](http://www.xdjb.org)),所有录用和缴费通知均由系统或公共邮箱([xdsjbbzz@263.net.cn](mailto:xdsjbbzz@263.net.cn))发出,请广大作者提高安全意识,以免上当受骗。

若遇假冒我刊网站、盗用编辑部名义、伪造采编中心、中介、代理等不法事件,欢迎广大作者和读者向我刊提供相关线索!对于以我刊名义从事不法活动的个别网站、个人或微信号码,我刊保留通过法律途径解决问题的权利。此声明长期有效,最终解释权归我刊所有。