

抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白免疫球蛋白 G 抗体相关疾病合并抗体重叠综合征临床特点分析

秦晶晶 王梦涵 周晨光 杜娟 李明月 王建平

【摘要】 目的 总结抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白免疫球蛋白 G 抗体相关疾病(MOGAD)合并抗体重叠综合征的临床特点。方法与结果 纳入 2016 年 4 月至 2021 年 4 月郑州大学第一附属医院和郑州大学第五附属医院收治的 10 例 MOGAD 合并抗体重叠综合征患者,其中 7 例合并 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)-IgG 阳性、2 例合并接触蛋白相关蛋白-2(CASPR2)-IgG 阳性、1 例合并胶质纤维酸性蛋白(GFAP)-IgG;男女比例为 1:2.33,平均发病年龄 20.70 岁;5 例有前驱感染史;首发症状以头痛、发热最常见;入院时平均扩展残疾状态量表(EDSS)评分为 2.40 分。5 例颅内压升高,8 例脑脊液白细胞计数增加,无一例合并肿瘤。9 例头部 MRI 异常,可同时累及幕上和幕下,以皮质下白质、脑干、丘脑、小脑常见;增强扫描可见点片状、结节状强化,部分伴脑膜线样强化;6 例脊柱 MRI 异常,尤以颈胸髓常见,表现为长节段脊髓损伤;2 例累及视神经。经免疫调节治疗后部分或完全缓解,出院时 EDSS 评分下降 1~3.50 分,平均随访 12.80 个月,3 例复发,再次经免疫调节治疗反应良好。结论 MOGAD 合并抗体重叠综合征可同时或先后检出髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(MOG)-IgG 与其他类型自身免疫抗体,但可仅表现为其中一种疾病症状,对免疫调节治疗反应良好。

【关键词】 髓鞘少突胶质细胞糖蛋白; 抗体; N-甲基天冬氨酸; 神经胶质原纤维酸性蛋白质; 接触蛋白类

Clinical characteristics of patients with anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein-IgG associated disorders complicated with antibody overlap syndrome

QIN Jing-jing¹, WANG Meng-han², ZHOU Chen-guang¹, DU Juan¹, LI Ming-yue¹, WANG Jian-ping¹

¹Department of Neurology, The Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan, China

²Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan, China

QIN Jing-jing and WANG Meng-han contributed equally to the article

Corresponding author: WANG Jian-ping (Email: wjpwy666@126.com)

【Abstract】 **Objective** To summarize the clinical characteristics of anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein-IgG associated disorders (MOGAD) complicated with antibody overlap syndrome. **Methods and Results** Ten patients with MOGAD complicated with antibody overlap syndrome treated in the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University and the Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University from April 2016 to April 2021 were included, including 7 patients with N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR)-IgG positive, 2 patients with contactin-associated protein 2 (CASPR2)-IgG positive and one patient with glial fibrillary acidic protein (GFAP)-IgG. The ratio of male to female was 1 : 2.33, and the average age of onset was 20.70 years old. Five cases had a history of precursor infection. Headache and fever were the most common initial symptoms. The average Expanded Disability Status Scale (EDSS) score at admission was 2.40. Intracranial pressure (ICP) increased in 5 cases, white blood cell count in cerebrospinal fluid (CSF)

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2022.06.013

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81771247)

作者单位:450052 郑州大学第五附属医院神经内科(秦晶晶,周晨光,杜娟,李明月,王建平);450052 郑州大学第一附属医院神经内科(王梦涵)

秦晶晶与王梦涵对本文有同等贡献

通讯作者:王建平,Email:wjpwy666@126.com

increased in 8 cases, and there was no tumor. Head MRI abnormalities in 9 cases, involving both supratentorial and infratentorial, were common in subcortical white matter, brainstem, thalamus and cerebellum. Enhancement scan showed patchy and nodular enhancement, with some linear enhancement of meninges. Spine MRI abnormalities were found in 6 cases, especially in cervical and thoracic spinal cord, which showed long segment spinal cord injury. Optic nerve was involved in 2 cases. Partial or complete remission was achieved after immunomodulatory treatment. The EDSS score decreased by 1-3.50 at discharge. The average follow-up was 12.80 months. Three cases recurred and responded well after immunomodulatory treatment again. **Conclusions** MOGAD complicated with antibody overlap syndrome can detect MOG-IgG and other types of autoimmune antibodies at the same time or successively, but it can only show the symptoms of one of the diseases. It has a good response to immunomodulatory treatment, and immunomodulatory treatment is still effective after recurrence.

【Key words】 Myelin - oligodendrocyte glycoprotein; Antibodies; N - methylaspartate; Glial fibrillary acidic protein; Contactins

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81771247).

Conflicts of interest: none declared

抗体检测技术的进步极大地扩展对自身免疫介导的中枢神经系统疾病的认识,诸如抗水通道蛋白 4(AQP4)、髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(MOG)、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)和 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)抗体等新的致病性自身抗体的发现,使得中枢神经系统自身免疫性疾病实体越来越多。抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白免疫球蛋白 G 抗体相关疾病(MOGAD)是新近认识的自身免疫介导的中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病,是不同于多发性硬化(MS)和视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSDs)的独立疾病实体^[1-3]。MOGAD 临床表现多样,从主要发生于儿童的急性播散性脑脊髓炎(ADEM)到成人视神经炎或脊髓炎、脑干脑炎、脑炎伴癫痫。近年国内外有 MOGAD 患者其他类型自身免疫抗体如接触蛋白相关蛋白-2(CASPR2)-IgG、NMDAR-IgG、GFAP-IgG 阳性的报道,并将此类疾病称为 MOGAD 合并抗体重叠综合征,其潜在发病机制目前尚不清楚^[4-7]。本研究回顾分析 MOGAD 合并抗体重叠综合征的临床特点,以期提高临床对疾病的认识,为早期制定自身免疫抗体筛查、诊断、治疗策略提供指导。

临床资料

一、病例选择标准

1. 纳入标准 (1)MOGAD 的诊断参照《抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白免疫球蛋白 G 抗体相关疾病诊断和治疗中国专家共识》^[8]的标准。(2)具有完善的血清学和脑脊液检测资料,且其他自身免疫抗体[如 AQP4-IgG、GFAP-IgG、自身免疫性脑炎(AE)相

关抗体等]呈阳性。(3)临床资料完整。

2. 排除标准 (1)单纯 MOG-IgG 阳性。(2)其他自身免疫抗体均呈阴性。(3)临床资料不完整。

二、临床特点

选择 2016 年 4 月至 2021 年 4 月在郑州大学第一附属医院和郑州大学第五附属医院神经内科住院治疗的 10 例 MOGAD 合并抗体重叠综合征患者,男性 3 例,女性 7 例;发病年龄 3~49 岁,平均为 20.70 岁,其中儿童 5 例、成人 5 例;病程 3~35 个月,平均 12.90 个月;入院时扩展残疾状态量表(EDSS)评分为 1~4 分,平均为 2.40 分;5 例有前驱感染史,其中上呼吸道感染 4 例(例 1、例 2、例 3、例 10),腹泻表现的肠道感染 1 例(例 9);3 例(例 3、例 5、例 10)既往有脑炎病史。临床症状为头痛 6 例(例 2、例 3、例 5、例 6、例 7、例 10)、发热 5 例(例 1、例 2、例 6、例 7、例 8)、视力下降 4 例(例 1、例 2、例 8、例 10)、癫痫发作 3 例(例 2、例 7、例 8)、记忆力下降/反应迟钝 3 例(例 2、例 3、例 8)、恶心呕吐 2 例(例 6、例 9)、精神行为异常 2 例(例 3、例 8)、肢体感觉异常 2 例(例 7、例 8)、肢体无力 2 例(例 7、例 10)、复视 2 例(例 4、例 10)、意识障碍 1 例(例 2)、吞咽困难 1 例(例 2)、视野缺损 1 例(例 2)、皮肤瘙痒 1 例(例 1)。10 例 MOGAD 合并抗体重叠综合征患者的临床资料参见表 1,2。

三、实验室检查

1. 血清学检查 有 8 例患者行结缔组织病相关抗体、甲状腺抗体及其功能检测,1 例(例 2)抗核抗体(ANA)呈弱阳性,滴度为 1:160(<1:160),抗甲状腺过氧化物酶(TPO)和甲状腺球蛋白(TG)抗体升

表1 10例MOGAD合并抗体重叠综合征患者的临床特点及治疗转归

Table 1. Clinical characteristics and treatment of 10 patients with MOGAD complicated with antibody overlap syndrome

序号	性别	发病年龄(岁)	病程(月)	首发症状	临床表现	治疗	EDSS评分(分)		复发
							入院	出院	
1	女性	3	4	发热	视力下降、皮肤瘙痒	甲泼尼龙	1.50	0.00	有
2	男性	9	5	头痛、发热	意识障碍、吞咽困难、反应迟钝、癫痫发作、视力下降、视野缺损	IVIg+甲泼尼龙	4.00	1.50	无
3	女性	49	35	头痛	记忆力下降、精神行为异常	甲泼尼龙	2.00	1.00	无
4	女性	7	3	复视	无其他症状	IVIg+甲泼尼龙	3.00	1.00	无
5	男性	7	17	头痛	无其他症状	甲泼尼龙	1.00	0.00	有
6	女性	15	5	发热、头痛	头晕、恶心、呕吐	IVIg	1.00	0.00	有
7	女性	24	9	肢体感觉异常	发热、头痛、癫痫发作、肢体无力	甲泼尼龙	2.50	1.00	无
8	女性	26	14	发热、癫痫发作	视力下降、记忆力下降、反应迟钝、精神行为异常、肢体感觉异常	IVIg+甲泼尼龙+吗替麦考酚酯	3.50	1.50	无
9	女性	31	24	头晕	恶心、呕吐	甲泼尼龙	2.00	0.00	无
10	女性	36	13	视力下降	头痛、复视、肢体无力	甲泼尼龙+硫唑嘌呤	3.50	0.00	无

IVIg, intravenous immunoglobulin, 静脉注射免疫球蛋白

表2 10例MOGAD合并抗体重叠综合征患者的实验室和影像学检查

Table 2. Laboratory examination and imaging data of 10 patients with MOGAD complicated with antibody overlap syndrome

序号	MOG-IgG*		重叠抗体*		MRI检查
	血清	CSF	血清	CSF	
1	+	+	GFAP-IgG(+)	GFAP-IgG(-)	皮质下白质、胼胝体压部、脑桥后部、小脑半球多发斑片状长T ₁ 、长T ₂ 异常信号影, FLAIR成像高信号; C ₄ ~T ₈ 水平T ₂ WI抑脂成像高信号
2	1:100	1:10	CASPR2-IgG(+)	CASPR2-IgG(-)	双侧大脑半球皮质及皮质下白质、双侧丘脑、双侧基底节区、双侧海马、脑桥多发斑片状稍长T ₂ 信号影, FLAIR成像高信号; C ₄₋₆ 水平T ₂ WI抑脂成像呈淡薄小片状高信号
3	+	-	CASPR2-IgG(+)	CASPR2-IgG(-)	皮质下白质、左侧丘脑、延髓、右侧小脑半球多发斑片状长T ₁ 、长T ₂ 信号影, FLAIR成像高信号, 增强可见斑片状或线样强化; T ₂ WI抑脂成像可见C ₅₋₆ 、T ₂₋₃ 、T ₇₋₈ 条片状高信号
4	1:32	1:10	NMDAR-IgG(-)	NMDAR-IgG(1:1)	皮质下白质、半卵圆中心、基底节区、胼胝体、海马、左侧小脑、桥臂多发片状、点片状长T ₁ 、长T ₂ 信号影, FLAIR成像高信号; T ₂ WI抑脂成像可见C ₃ ~T ₂ 、T ₆₋₈ 条状高信号
5	1:32	-	NMDAR-IgG(-)	NMDAR-IgG(1:10)	皮质下白质、双侧侧脑室旁、双侧丘脑、胼胝体多发斑片状长T ₁ 、长T ₂ 信号, FLAIR成像高信号
6	1:320	1:10	NMDAR-IgG(-)	NMDAR-IgG(1:1)	近皮质、皮质下白质、侧脑室旁、小脑齿状核片状长T ₁ 、长T ₂ 信号, FLAIR成像高信号, 增强可见斑片状、结节状强化, 脑膜线样强化; T ₂ WI抑脂成像可见C ₄₋₇ 线状高信号, 增强可见斑片状强化、脊膜线样强化
7	+	+	NMDAR-IgG(-)	NMDAR-IgG(1:1)	皮质下白质、右侧侧脑室旁、基底节区、丘脑、内囊、大脑脚不规则片状稍长T ₁ 、长T ₂ 信号, FLAIR成像呈高信号, 增强可见斑片状、条片状强化, 脑膜线样强化
8	+	+	NMDAR-IgG(+)	NMDAR-IgG(+)	左侧额颞叶脑回肿胀, 呈长T ₂ 信号, FLAIR成像呈高信号, 增强可见脑膜线样强化; C ₅ ~T ₁₀ 呈条片状T ₁ 高信号, 增强可见脊膜线样强化; 右眼视神经稍增粗, 片絮状压脂稍高信号, 增强可见片絮样强化
9	+	-	NMDAR-IgG(-)	NMDAR-IgG(1:2)	皮质下白质、右侧侧脑室后角旁、胼胝体见点片状、斑片状稍长T ₁ 、长T ₂ 信号, FLAIR成像高信号, 增强可见斑片状强化, 脑膜线样强化
10	+	-	NMDAR-IgG(-)	NMDAR-IgG(1:1)	右眼视神经走行稍迂曲, 增强可见下直肌、内直肌明显强化

*In the process of data collection, some patients did not report antibody titer during antibody testing, so positive or negative expression was used, 部分患者未测定抗体滴度, 故仅以阳性或阴性表示。+, positive, 阳性; -, negative, 阴性。MOG, myelin oligodendrocyte glycoprotein, 髓鞘少突胶质细胞糖蛋白; CSF, cerebrospinal fluid, 脑脊液; GFAP, glial fibrillary acidic protein, 胶质纤维酸性蛋白; CASPR2, contactin-associated protein 2, 接触蛋白相关蛋白-2; NMDAR, N-methyl-D-aspartate receptor, N-甲基-D-天冬氨酸受体

高, 分别为45.80 U/ml(0~34 U/ml)和210 U/ml(0~115 U/ml); 1例(例3)促甲状腺激素(TSH)轻度升高, 为7.79 μU/ml(0.56~5.91 μU/ml)。6例患者行肿瘤标志物筛查, 1例(例4)糖类抗原19-9(CA19-9)和1例(例6)CA72-4轻度升高, 分别为56.30 U/ml(0.01~37 U/ml)和12.78 U/ml(0~6.90 U/ml)。6例

患者行血清病毒学检测, 5例出现异常, EB病毒(EBV)-IgG阳性4例(例1、例4、例5、例7), 巨细胞病毒(CMV)-IgG阳性4例(例4、例5、例6、例7), 麻疹病毒-IgG阳性3例(例1、例6、例7), 单纯疱疹病毒(HSV)-IgG阳性1例(例6), 柯萨奇病毒(CV)-IgG阳性1例(例7), 鼻病毒(RV)-IgG阳性1例(例1),

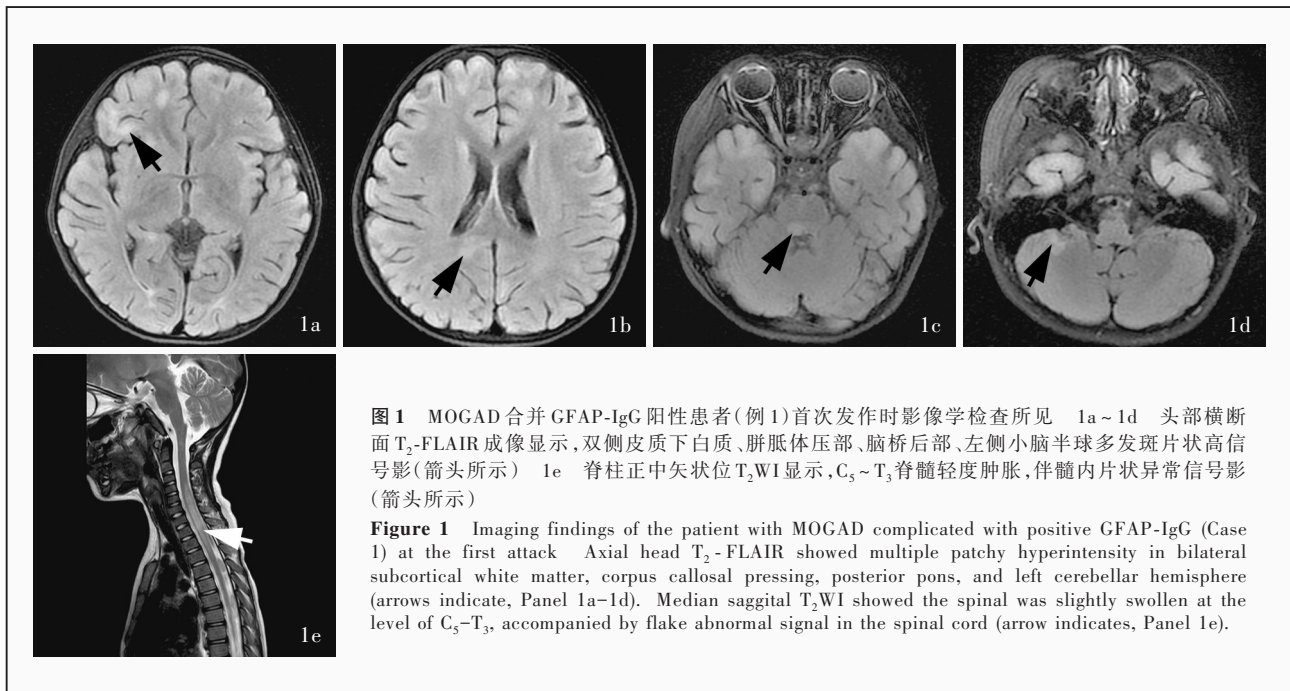


图1 MOGAD合并GFAP-IgG阳性患者(例1)首次发作时影像学检查所见 1a~1d 头部横断面T₂-FLAIR成像显示,双侧皮质下白质、胼胝体压部、脑桥后部、左侧小脑半球多发斑片状高信号影(箭头所示) 1e 脊柱正中矢状位T₂WI显示,C₅~T₃脊髓轻度肿胀,伴髓内片状异常信号影(箭头所示)

Figure 1 Imaging findings of the patient with MOGAD complicated with positive GFAP-IgG (Case 1) at the first attack Axial head T₂-FLAIR showed multiple patchy hyperintensity in bilateral subcortical white matter, corpus callosum pressing, posterior pons, and left cerebellar hemisphere (arrows indicate, Panel 1a-1d). Median saggittal T₂WI showed the spinal was slightly swollen at the level of C₅-T₃, accompanied by flake abnormal signal in the spinal cord (arrow indicates, Panel 1e).

腺病毒(ADV)-IgG阳性1例(例4),支原体感染1例(例4)。10例患者血清寡克隆区带均呈阴性。

2. 脑脊液检查 患者均于发病4~30 d内行腰椎穿刺脑脊液检查,有7例检测颅内压,5例升高,为190~320 mm H₂O(1 mm H₂O = 9.81 × 10⁻³ kPa, 80~180 mm H₂O); 8例白细胞计数升高,为(14~180) × 10⁶/L[(0~5) × 10⁶/L],以淋巴细胞、单核细胞比例升高为主,部分可见中性粒细胞,葡萄糖和氯化物均于正常值范围;1例(例7)蛋白定量轻度升高,为614.10 mg/L(0~450 mg/L)。10例均检测寡克隆区带,3例(例4、例8、例10)呈阳性。8例患者行脑脊液病毒学检测,仅1例(例7)EBV-IgG阳性。

3. 自身免疫抗体检查 10例患者中6例(例1、例2、例4、例6、例7、例8)血清和脑脊液MOG-IgG均呈阳性,4例(例3、例5、例9、例10)仅血清MOG-IgG呈阳性;4例测定抗体滴度,为1:10~1:320。1例(例1)合并血清GFAP-IgG阳性;2例(例2、例3)合并血清CASPR2-IgG阳性;1例(例8)合并血清和脑脊液NMDAR-IgG阳性,6例(例4、例5、例6、例7、例9、例10)仅合并脑脊液NMDAR-IgG阳性(表2)。

四、影像学及电生理学检查

1. MRI检查 10例患者均行头部MRI检查,有9例出现颅内病灶,累及皮质/近皮质占3/9、皮质下白质占8/9、小脑占4/9、侧脑室旁占4/9、丘脑占4/9、胼胝体占4/9、基底节区占3/9、海马占2/9、脑桥占2/

9、延髓占1/9、大脑脚占1/9、桥臂占1/9、半卵圆中心占1/9、内囊占1/9,呈片状、斑点状或斑片状分布,边界欠清晰,FLAIR成像呈高信号;有7例行头部MRI增强扫描,5例(例3、例6、例7、例8、例9)呈斑片状、结节状强化,其中4例(例6、例7、例8、例9)伴脑膜线样强化。本组有8例患者行脊柱MRI检查,6例(例1、例2、例3、例4、例6、例8)可见脊髓病变,主要位于脊髓中央,呈条状或条片状,T₂WI呈异常高信号,长度累及3~13个脊髓节段,颈髓受累2例(例2、例6)、颈髓和胸髓同时受累4例(例1、例3、例4、例8,图1);其中4例行脊柱MRI增强扫描,1例(例6)脊髓呈斑片状不均匀强化,2例(例6、例8)伴脊膜线样强化。本组有7例患者行眼部MRI检查,1例(例8)表现为单侧视神经眼内段增粗、肿胀,长度超过全长1/2,未累及视交叉,伴眶内软组织高信号,增强扫描可见视神经片絮样强化(图2);1例(例10)仅可见右眼下直肌和内直肌明显强化征象(表2)。

2. 电生理学检查 5例行视觉诱发电位(VEP)检测,3例(例5、例8、例9)表现为病变侧P100潜伏期延长、波幅下降、波形不良;4例(例4、例7、例9、例10)行脑干听觉诱发电位(BAEP)检测,均未见明显异常;2例(例6、例7)行脑电图(EEG)检查,均未见明显异常。

五、治疗及预后

10例患者急性期均予免疫调节治疗,6例予甲

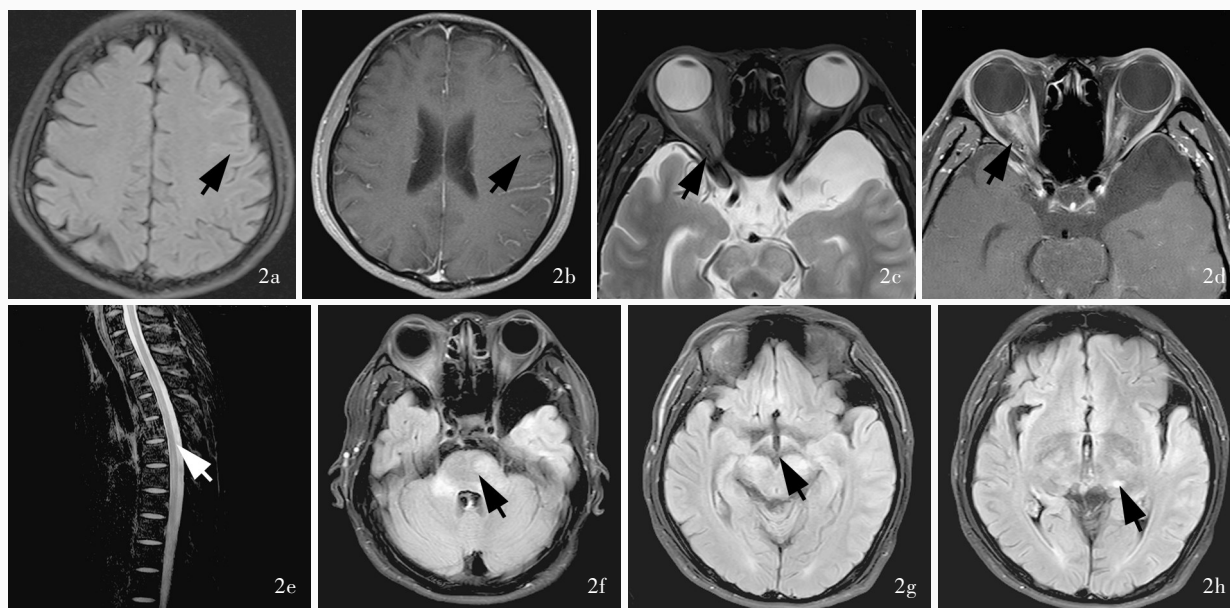


图2 MOGAD合并NMDAR-IgG阳性患者(例8)影像学检查所见 2a 首次发作时头部横断面T₂-FLAIR成像显示,左侧额颞叶脑回肿胀,呈稍高信号(箭头所示) 2b 头部横断面增强T₁WI未见明显强化征象,病变区脑沟内可见线样强化影(箭头所示) 2c 眼部横断面T₂WI可见右侧视神经增粗,呈高信号(箭头所示),周围与脂肪间隙分界模糊 2d 眼部横断面增强T₁WI可见右侧视神经增粗,伴片絮样强化(箭头所示) 2e 脊柱正中矢状位抑脂T₂WI显示,颈髓和胸髓内多发不均匀线片状、斑片状异常高信号影(箭头所示) 2f~2h 发病21 d后头部横断面T₂-FLAIR成像显示,脑桥、桥臂、双侧大脑脚、左侧丘脑多发高信号影(箭头所示)

Figure 2 Imaging findings of the patient with MOGAD complicated with positive NMDAR-IgG (Case 8) Axial head T₂-FLAIR of the first attack showed that the left frontotemporal gyrus was swollen and slightly hyperintensity (arrow indicates, Panel 2a). Axial head enhanced T₁WI showed no obvious enhancement, and linear enhancement shadow was seen in the sulcus of the lesion area (arrow indicates, Panel 2b). Axial eyes T₂WI showed the right optic nerve was thickened, hyperintensity, and the boundary between the surrounding and fat space was blurred (arrow indicates, Panel 2c). Axial eyes enhancement T₁WI showed the right optic nerve was thickened with flocculent enhancement (arrow indicates, Panel 2d). Median sagittal T₂WI showed multiple uneven linear and patchy abnormal high signal shadows in the cervical and thoracic spinal cord (arrow indicates, Panel 2e). Axial head T₂-FLAIR on 21 days after onset showed multiple hyperintensity in pons, pontine arms, bilateral cerebral feet and left thalamus (arrows indicate, Panel 2f-2h).

泼尼龙冲击治疗(200~1000 mg/d),4例予甲泼尼龙冲击治疗联合静脉注射免疫球蛋白[0.40 g/(kg·d), 3~5 d],甲泼尼龙每3~5天序贯减半,减至60 mg改为醋酸泼尼松口服,根据患者临床症状、影像学检查和抗体滴度逐渐减量,其中2例分别联合硫唑嘌呤和吗替麦考酚酯,所有患者均达部分或完全缓解,出院时EDSS评分下降1.00~3.50分。本组患者随访3~35个月,平均12.80个月;3例(例1、例5、例6)复发,1例(例6)缓解期拒绝免疫调节治疗,2个月后又出现新发症状,予甲泼尼龙1000 mg/d冲击治疗,症状明显改善,出院后予醋酸泼尼松序贯减量联合吗替麦考酚酯口服,随访3个月未再复发;1例(例1)服用醋酸泼尼松5个月后减量时复发,增加剂量后症状迅速缓解;1例(例5)甲泼尼龙冲击治疗后改为醋酸泼尼松口服7个月后复发,予甲泼尼龙冲击治疗联合静脉注射免疫球蛋白后症状基本消失,后改为醋酸泼尼松联合吗替麦考酚酯口服,随访10个月未再复发。所有复发患者临床症状均较

首次发作轻微。本组有5例患者于治疗后1~7个月复查自身免疫抗体,MOG-IgG仍持续存在,2例(例4、例6)抗体滴度有所下降,2例(例6、例7)NMDAR-IgG转为阴性。至随访结束,所有患者均未发现明确的肿瘤证据。

讨 论

MOG是位于少突胶质细胞髓鞘表面的糖蛋白,主要表达于大脑、脊髓和视神经,抗MOG抗体作为IgG1的一种亚型,通过T淋巴细胞介导的细胞毒性和B淋巴细胞介导的补体激活的免疫反应启动中枢神经系统脱髓鞘过程^[2,9-10]。近年发现MOG-IgG可与多种自身免疫抗体并存,其中以与NMDAR-IgG并存最为常见,亦可见与GFAP-IgG、CASPR2-IgG等并存^[11-12]。本研究的10例患者中1例(例1)合并血清GFAP-IgG阳性、2例(例2、例3)合并血清CASPR2-IgG阳性、7例合并NMDAR-IgG阳性。MOGAD的男女发病比例为1:1~1:2,儿童较成人

多见^[8];Netravathi 等^[13]报告 93 例 MOGAD 患者,男女比例约 1:1.07;年龄 1~66 岁,中位年龄 21 岁。儿童与成人比例约 1:1.31。2016 年 4 月至 2021 年 4 月郑州大学第一附属医院和郑州大学第五附属医院共计收治 65 例 MOGAD 患者,10 例(15.38%)合并抗体重叠综合征,男女比例约为 1:2.33,发病年龄 3~49 岁,平均 20.70 岁,儿童与成人比例 1:1,可见合并抗体重叠综合征的 MOGAD 患者女性比例更高。而 Fan 等^[14]的研究显示,约 11.90%(5/42)的 MOGAD 患者合并抗体重叠综合征,男女比例为 1:0.25,年龄 3~25 岁,与本研究存在差异,考虑是由于大多数研究为个案报道和小样本研究。

抗 NMDAR 脑炎是自身免疫性脑炎的最常见类型,系自身免疫介导的脑实质弥漫性或多发性炎症性病变,临床表现为精神行为异常、癫痫发作、认知功能障碍、运动障碍和言语障碍等一系列复杂的神经精神综合征^[15]。MOG-IgG 与 NMDAR-IgG 共存的机制,一方面是由于 MOG 和 NMDAR 共存于少突胶质细胞表面,在针对少突胶质细胞的自身免疫过程中,免疫细胞可能同时或相继攻击位于同一位置的两种抗原,并在脑脊液和血清中产生相应抗体;另一方面归因于免疫重建,在减少糖皮质激素剂量或停止免疫调节治疗后,免疫系统自免疫抑制中逐渐恢复,导致免疫细胞攻击自身抗原,诱发 MOG-IgG 和 NMDAR-IgG 共同致病^[16-17]。有学者将 MOG-IgG 阳性合并抗 NMDAR 脑炎的患者称为抗 MOG-IgG 抗体病合并抗 NMDAR 脑炎重叠综合征(MNOS)^[18],病程中 MOGAD 与抗 NMDAR 脑炎同时或先后出现,其中抗 NMDAR 脑炎通常表现为精神行为异常、认知功能障碍等,且较经典抗 NMDAR 脑炎轻微^[14,19]。MOGAD 的临床表型存在年龄相关性,儿童主要表现为急性播散性脑脊髓炎,成人则主要表现为视神经炎、脊髓炎以及脑干脑炎等。本组 7 例合并 NMDAR-IgG 阳性患者以头痛、发热最常见,仅 2 例出现癫痫发作、认知功能障碍、精神行为异常等典型抗 NMDAR 脑炎表现,且较单纯抗 NMDAR 脑炎轻微,与文献报道相一致^[18-19];部分患者仅表现为视力下降、视野缺损、复视、肢体无力等 MOGAD 症状,推测是由于抗 NMDAR 脑炎症状较轻微而易忽视或不表达。抗 NMDAR 脑炎患者头部 MRI 多正常或表现为非特异性皮质和皮质下白质长 T₂ 信号,视神经和脊髓受累少见;MOGAD 患者病灶通常位于皮质和

皮质下白质、丘脑、脑干、小脑等部位,亦常见纵向广泛的脊髓炎和视神经炎等^[6,17],而 MNOS 患者多为幕上病变^[20-21],包括内侧颞叶、海马、胼胝体、基底节区、丘脑、下丘脑,少数为幕下病变。本组 7 例合并 NMDAR-IgG 阳性患者中 6 例可见头部 MRI 异常,并同时累及幕上和幕下,以皮质下白质、侧脑室旁、胼胝体和脑干常见,其中 3 例出现长节段脊髓病变,2 例累及视神经;均经免疫调节治疗后临床症状部分或完全缓解,复查抗体 2 例(例 4、例 6)MOG-IgG 滴度下降,2 例(例 6、例 7)NMDAR-IgG 转为阴性,提示对于 MOGAD 合并抗 NMDAR 脑炎患者,免疫调节治疗有较好疗效。

CASPR2 是 Neuresin 家族的一种细胞黏附分子,表达于邻近结旁区的中枢和周围神经轴突,作为电压门控性钾离子通道(VGKC)复合体的一部分,CASPR2-IgG 与一种发病率较低的新型自身免疫性突触性脑炎有关^[22-23]。MOG-IgG 与 CASPR2-IgG 共存的病例罕见,其共存机制尚不清楚,可能是自身抗原的持续识别和激活导致慢性免疫反应,同时伴随产生针对同一抗原内或不同抗原内不同优势表位的抗体^[12,24]。本组有 2 例合并血清 CASPR2-IgG 阳性患者,1 例(例 2)MOG-IgG 与 CASPR2-IgG 同时呈阳性;1 例(例 3)既往有急性播散性脑脊髓炎样发作,间隔 8 个月后又出现头痛、记忆力下降和幻觉,高度提示自身免疫性脑炎的神经精神障碍,由于首次发作时未检测抗体,因此无法明确 MOG-IgG 与 CASPR2-IgG 同时或相继出现。抗 CASPR2 抗体相关脑炎患者头部 MRI 常可见内侧颞叶长 T₂ 信号^[25],本组 2 例患者均累及颞叶,以及皮质、皮质下白质、丘脑、胼胝体、基底节区、海马、脑干受累,亦为 MOGAD 的影像学特点。CASPR2-IgG 阳性患者更易合并恶性肿瘤^[26],但本组患者尚未发现明确的肿瘤证据。治疗方面,大剂量甲泼尼龙冲击治疗或其联合静脉注射免疫球蛋白,再改为醋酸泼尼松口服持续减量方案,均症状明显改善。

自身免疫胶质纤维酸性蛋白星形细胞病是新型中枢神经系统自身免疫性疾病,其特异性生物学标志物为血清或脑脊液 GFAP-IgG^[27]。常见临床症状主要包括头痛、发热、视神经炎、脊髓炎、脑病和共济失调,头部 MRI 通常呈典型放射状脑室周围强化^[28]。MOG-IgG 和 GFAP-IgG 均为神经胶质抗体,MOG 表达于少突胶质细胞,GFAP 介导星形胶质

细胞病变,因此二者介导的自身免疫性疾病涉及不同免疫学机制^[29]。MOG-IgG和GFAP-IgG共存的情况极为罕见,其共存的潜在机制尚不清楚^[30]。本组仅1例(例1)MOG-IgG与GFAP-IgG共存患者,以发热起病,15天后出现视力下降,头部MRI显示额颞顶叶皮质下白质、胼胝体压部、脑桥后部、小脑半球多发斑片状T₂-FLAIR成像高信号,脊柱MRI可见不连续的长节段脊髓病变,予甲泼尼龙冲击治疗再改为醋酸泼尼松口服序贯减量后,症状基本缓解,MRI随访2个月病灶基本消失,醋酸泼尼松逐渐减量至2.50 mg时复发,脊柱MRI再现异常,增加醋酸泼尼松剂量后症状迅速改善。由此可见,MOGAD对糖皮质激素反应良好,但快速减量后易复发,而合并抗体重叠综合征患者是否增加免疫调节治疗的依赖性尚未可知,因此,MOGAD合并抗体重叠综合征患者治疗方案的选择、治疗持续时间和免疫抑制剂开始应用时间的确定亦是临床医师面临的挑战。

综上所述,MOGAD合并抗体重叠综合征患者多为青年女性,常有前驱感染史,可同时或先后检出MOG-IgG与其他类型自身免疫抗体,但可仅表现为其中一种疾病症状,约90%患者存在颅内病灶且分布广泛,常见合并脊髓损伤,免疫调节治疗反应良好,但部分患者糖皮质激素减量或停用易复发,复发后予免疫调节治疗仍有效。抗体重叠综合征增加临床诊断的复杂性,目前相关病例较少,相关研究具有一定的局限性,随着免疫学的发展以及新型抗体的发现,抗体重叠综合征病例数逐渐增加,其发病机制和临床表现尚待扩大样本量、开展病例对照研究进一步探索。临床医师应密切观察患者临床表现,警惕多种中枢神经系统免疫性疾病共存的可能,尽早完善相关抗体检测。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] 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, Weinschenker BG, Wildemann B. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing [J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15:134.
- [2] Mader S, Kümpfel T, Meinl E. Novel insights into pathophysiology and therapeutic possibilities reveal further differences between AQP4-IgG- and MOG-IgG-associated diseases[J]. *Curr Opin Neurol*, 2020, 33:362-371.
- [3] Wynford-Thomas R, Jacob A, Tomassini V. Neurological update: MOG antibody disease[J]. *J Neurol*, 2019, 266:1280-1286.
- [4] Fernandez-Carbonell C, Vargas-Lowy D, Musallam A, Healy B, McLaughlin K, Wucherpfennig KW, Chitnis T. Clinical and MRI phenotype of children with MOG antibodies [J]. *Mult Scler*, 2016, 22:174-184.
- [5] López-Chiriboga AS, Majed M, Fryer J, Dubey D, McKeon A, Flanagan EP, Jitrapaikulsan J, Kothapalli N, Tillema JM, Chen J, Weinschenker B, Wingerchuk D, Sagen J, Gadoth A, Lennon VA, Keegan BM, Lucchinetti C, Pittock SJ. Association of MOG-IgG serostatus with relapse after acute disseminated encephalomyelitis and proposed diagnostic criteria for MOG-IgG-associated disorders[J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75:1355-1363.
- [6] Salama S, Khan M, Pardo S, Izbudak I, Levy M. MOG antibody-associated encephalomyelitis/encephalitis[J]. *Mult Scler*, 2019, 25:1427-1433.
- [7] Tajfirouz DA, Bhatti MT, Chen JJ. Clinical characteristics and treatment of MOG-IgG-associated optic neuritis[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2019, 19:100.
- [8] Neuroimmunology Branch, Chinese Society for Immunology. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of diseases related to anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein-IgG associated disorders[J]. *Zhongguo Shen Jing Mian Yi Xue He Shen Jing Bing Xue Za Zhi*, 2020, 27:86-95.[中国免疫学会神经免疫分会. 抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白免疫球蛋白G抗体相关疾病诊断和治疗中国专家共识[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2020, 27:86-95.]
- [9] Ambrosius W, Michalak S, Kozubski W, Kalinowska A. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody - associated disease: current insights into the disease pathophysiology, diagnosis and management[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 22:100.
- [10] Johns TG, Bernard CC. The structure and function of myelin oligodendrocyte glycoprotein[J]. *J Neurochem*, 1999, 72:1-9.
- [11] Titulaer MJ, Höftberger R, Iizuka T, Leypoldt F, McCracken L, Cellucci T, Benson LA, Shu H, Irioka T, Hirano M, Singh G, Cobo Calvo A, Kaida K, Morales PS, Wirtz PW, Yamamoto T, Reindl M, Rosenfeld MR, Graus F, Saiz A, Dalmau J. Overlapping demyelinating syndromes and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis[J]. *Ann Neurol*, 2014, 75:411-428.
- [12] Cherian A, Divya KP, Shetty SC, Kannoth S, Thomas B. Coexistent MOG, NMDAR, CASPR2 antibody positivity: triumph over the triumvirate[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2020, 46:102468.
- [13] Netravathi M, Holla VV, Nalini A, Yadav R, Vengalil S, Oommen AT, Reshma SS, Kamble N, Thomas PT, Maya B, Pal PK, Mahadevan A. Myelin oligodendrocyte glycoprotein - antibody - associated disorder: a new inflammatory CNS demyelinating disorder [J]. *J Neurol*, 2021, 268:1419-1433.
- [14] Fan S, Xu Y, Ren H, Guan H, Feng F, Gao X, Ding D, Fang F, Shan G, Guan T, Zhang Y, Dai Y, Yao M, Peng B, Zhu Y, Cui L. Comparison of myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG)-antibody disease and AQP4-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) when they co-exist with anti-NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptor encephalitis [J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2018, 20:144-152.
- [15] Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, Cortese I, Dale RC, Gelfand JM, Geschwind M, Glaser CA, Honnorat J, Höftberger R, Iizuka T, Irani SR, Lancaster E, Leypoldt F, Prüss H, Rae-Grant A, Reindl M, Rosenfeld MR, Rostótsy K, Saiz A, Venkatesan A, Vincent A, Wandinger KP, Waters P, Dalmau J. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15:391-404.
- [16] Kayser MS, Dalmau J. Anti-NMDA receptor encephalitis, autoimmunity, and psychosis[J]. *Schizophr Res*, 2016, 176:36-

- 40.
- [17] Martínez-Hernández E, Guasp M, García-Serra A, Maudes E, Ariño H, Sepulveda M, Armangué T, Ramos AP, Ben-Hur T, Iizuka T, Saiz A, Graus F, Dalmau J. Clinical significance of anti-NMDAR concurrent with glial or neuronal surface antibodies[J]. *Neurology*, 2020, 94:e2302-2310.
- [18] Cao LP, Ma XY, Wu YH, Wang JQ, Shu YQ, Sun XB, Li XJ, Qiu W. Clinical characteristics of cases with anti-N-methyl-D-aspartic receptor encephalitis and myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody associated diseases [J]. *Zhong Shan Da Xue Xue Bao (Yi Xue Ke Xue Ban)*, 2020, 41:858-866. [曹丽平, 马晓宇, 吴远华, 王婧琪, 舒崖清, 孙晓渤, 李小晶, 邱伟. 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎与髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体相关疾病并存的临床特征[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2020, 41:858-866.]
- [19] Dalmau J, Armangué T, Planagumà J, Radosevic M, Mannara F, Leypoldt F, Geis C, Lancaster E, Titulaer MJ, Rosenfeld MR, Graus F. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18:1045-1057.
- [20] Sarigecili E, Cobanogullari MD, Komur M, Okuyaz C. A rare concurrence: antibodies against myelin oligodendrocyte glycoprotein and N-methyl-D-aspartate receptor in a child [J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2019, 28:101-103.
- [21] Zhou L, Zhang Bao J, 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.
- [22] Boyko M, Au KLK, Casault C, de Robles P, Pfeffer G. Systematic review of the clinical spectrum of CASPR2 antibody syndrome [J]. *J Neurol*, 2020, 267:1137-1146.
- [23] van Sonderen A, Ariño H, Petit-Pedrol M, Leypoldt F, Körtevelyessy P, Wandinger KP, Lancaster E, Wirtz PW, Schreurs MW, Sillevs Smitt PA, Graus F, Dalmau J, Titulaer MJ. The clinical spectrum of Caspr2 antibody-associated disease [J]. *Neurology*, 2016, 87:521-528.
- [24] Liu P, Bai M, Yan X, Ren K, Ding J, Zhao D, Li H, Yan Y, Guo J. Possible coexistence of MOG-IgG-associated disease and anti-Caspr2 antibody-associated autoimmune encephalitis: a first case report [J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2020, 13:1756286420969462.
- [25] Joubert B, Saint-Martin M, Noraz N, Picard G, Rogemond V, Ducray F, Desestret V, Psimaras D, Delattre JY, Antoine JC, Honnorat J. Characterization of a subtype of autoimmune encephalitis with anti-contactin-associated protein-like 2 antibodies in the cerebrospinal fluid, prominent limbic symptoms, and seizures [J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73:1115-1124.
- [26] Lee CH, Lin JJ, Lin KJ, Chang BL, Hsieh HY, Chen WH, Lin KL, Fung HC, Wu T. Caspr2 antibody limbic encephalitis is associated with Hashimoto thyroiditis and thymoma [J]. *J Neurol Sci*, 2014, 341:36-40.
- [27] Li XL, Han J, Zhao HT, Long YM, Zhang BW, Wang HY. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy with lesions distributed predominantly in the entire spinal cord [J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2020, 13:1756286420909973.
- [28] Shan F, Long Y, Qiu W. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy: a review of the literature [J]. *Front Immunol*, 2018, 9:2802.
- [29] 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.
- [30] Ding J, Ren K, Wu J, Li H, Sun T, Yan Y, Guo J. Overlapping syndrome of MOG-IgG-associated disease and autoimmune GFAP astrocytopathy [J]. *J Neurol*, 2020, 267:2589-2593.

(收稿日期:2022-04-18)

(本文编辑:袁云)

《神经病学诊断思路》(第一版)出版

由上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科王刚教授主编,凝聚全国 20 余位著名神经病学专家临床诊疗实践经验的《神经病学诊断思路》(第一版)(ISSN:978-7-313-26800-6)已于 2022 年由上海交通大学出版社出版发行。

《神经病学诊断思路》首次尝试从疾病症状和疾病分类两个维度对神经系统疾病的诊断实践及最新进展进行系统总结和介绍,围绕某一症状或疾病,引入神经影像学、体液标志物、神经电生理监测、基因检测以及神经病理检查等辅助诊断技术,全方位多视角介绍疾病的临床诊断思路和流程,尤其突出作者自身的临床实践,系统收集并介绍病史的要点、行床边查体的手法技巧和代表性体征及其意义,而后针对性选择辅助检查。该书按照常见症状学及疾病分为:头痛、头晕、脑血管病、神经免疫病(周围神经病及脑炎)、脑膜感染、癫痫、神经变性病(帕金森病及相关运动障碍和阿尔茨海默病及相关认知功能障碍)、神经遗传病、神经眼科学、内科疾病相关脑病等,并将新兴的“功能性神经疾病(Functional Neurology)”和作者团队首次提出的“神经口腔科学(Neuro-stomatology)”作为两大病种予以介绍,在国内尚属首次。同时,为突出临床教学特色,每个章节结尾均设置思考题以供学习指导。

该书可供神经科、精神心理科专科医师,以及老年科、大内科、影像科、眼科、口腔科、病理科及其他对神经精神病学诊断感兴趣的医务工作者和科研人员参考。售价 148 元/册。全国各地新华书店及网络书店有售,也可联系上海交通大学出版社图书发行部提供代购服务。