



电子、语音版

· 论 著 ·

## 髓鞘寡突胶质细胞糖蛋白抗体相关疾病的临床特点分析

李思灼, 姚天星, 李静文, 毕方方, 肖波, 周瑾瑕  
中南大学湘雅医院神经内科, 湖南 长沙 410008

**摘要:**目的 探讨髓鞘寡突胶质细胞糖蛋白(MOG)抗体相关疾病患者的临床特点、辅助检查、治疗及预后情况。方法 收集2019年1月至2021年1月在中南大学湘雅医院神经内科住院的24例MOG抗体相关疾病患者的临床资料,并进行回顾性分析。结果 24例患者中,男性13例,女性11例;平均年龄( $31.4 \pm 14.9$ )岁。脑炎为最常见的表现形式(11/24),其中皮质脑炎10例;其次为急性播散性脑脊髓炎(6/24)、横贯性脊髓炎(3/24)、视神经炎(2/24)、视神经脊髓炎(2/24)。临床表现多样,头痛发热为皮质脑炎型患者最常见症状。24例患者中,9例脑脊液压力升高( $190 \sim 380 \text{ mmHg}$ );9例白细胞计数升高( $18 \sim 1800/\text{mm}^3$ ),以单个核细胞为主;9例脑脊液蛋白升高( $0.46 \sim 1.92 \text{ g/L}$ )。所有患者血MOG抗体均为阳性,其中有6例患者脑脊液MOG抗体阳性,1例患者合并血清和脑脊液抗N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)抗体阳性。所有患者进行了颅脑磁共振成像(MRI)检查,21例发现有颅内病变,部位累及皮质、基底节、丘脑、脑干、小脑、脑膜、视神经、颈髓和胸髓等,表现为长T1长T2异常信号,FLAIR明显高信号,DWI等信号或高信号,ADC等信号或低信号,增强后可见点线、斑片状强化或无强化。12例患者进行了脊髓MRI检查,其中有8例患者脊髓受累,病变主要位于颈髓和胸髓,常累及2个以上节段。24例患者中,除2例拒绝采用免疫治疗外,其余22例采用了激素和/或血浆置换、人免疫球蛋白治疗。除3例患者失访外,对其余21例患者进行了3~24个月的随访,15例患者预后良好,未遗留明显神经功能障碍;3例患者在激素减量过程中出现复发;3例患者遗留部分症状。结论 MOG抗体相关疾病的临床异质性强,应重视视皮层脑炎型MOG抗体脑炎的诊断;脑脊液多为炎症改变,可见颅内压明显增高或白细胞数显著升高,注意与颅内感染性病变鉴别;血清MOG抗体阳性率高于脑脊液,偶可合并其他自身免疫性抗体阳性;大多数患者对免疫治疗敏感,预后良好。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2023, 50(1): 29-35]

**关键词:** 中枢神经系统脱髓鞘;髓鞘寡突胶质细胞糖蛋白;视神经脊髓炎谱系疾病

中图分类号:R744.5

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2023.01.006

## Clinical features of myelin oligodendroglia glycoprotein antibody-associated disorders

LI Sizhuo, YAO Tianxing, LI Jingwen, BI Fangfang, XIAO Bo, ZHOU Jinxia

Department of Neurology, Xiangya Hospital Central South University, Changsha, Hunan 410008, China

Corresponding author: ZHOU Jinxia, Email: 405782@csu.edu.cn

**Abstract:** **Objective** To investigate the clinical features, auxiliary examination results, treatment, and prognosis of patients with myelin oligodendroglia glycoprotein (MOG) antibody-associated disorders. **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of 24 patients with MOG antibody-associated disorders who were hospitalized in the Department of Neurology, Xiangya Hospital of Central South University, from January 2019 to January 2021. **Results** Among the 24 patients, there were 13 male patients and 11 female patients, with a mean age of ( $31.4 \pm 14.9$ ) years. For all 24 patients, encephalitis was the most common manifestation observed in 11 patients (among whom 10 patients had cortical encephalitis), followed by acute disseminated encephalomyelitis in 6 patients, transverse myelitis in 3 patients, optic neuritis in 2 patients, and neuromyelitis optica in 2 patients. Patients tended to have diverse clinical manifestations, among which headache and fever were the most common symptoms in patients with cortical encephalitis. Among the 24 patients, 9

基金项目:国家自然科学基金青年项目(81401065);国家重点研发计划精准医学研究专项神经系统疾病专病队列研究(2017YFC0907700)。

收稿日期:2022-09-19;修回日期:2023-01-26

作者简介:李思灼(1996—),女,在读研究生,主要从事神经免疫疾病的研究。

通信作者:周瑾瑕(1981—),女,主治医师,博士,主要从事神经免疫疾病及睡眠障碍疾病的诊疗研究,Email: 405782@csu.edu.cn。

had elevated cerebrospinal fluid pressure (190-380 mmH<sub>2</sub>O); 9 had elevated leukocyte count (18-1800/mm<sup>3</sup>), mainly mononuclear cells; 9 had elevated protein in cerebrospinal fluid (0.46-1.92 g/L). All patients tested positive for serum MOG antibodies, among whom 6 patients had positive MOG antibodies in cerebrospinal fluid and 1 patient had positive N-methyl-D-aspartate receptor antibody in both serum and cerebrospinal fluid. All patients underwent cranial magnetic resonance imaging (MRI), among whom 21 were found to have intracranial lesions, involving the cortex, basal ganglia, thalamus, brainstem, cerebellum, meninges, optic nerve, cervical cord, and thoracic cord, which manifested as long T1 and long T2 abnormal signals, marked hyperintensity on FLAIR, isointensity or hyperintensity on DWI, and isointensity or hypointensity on ADC, with dotted enhancement, patchy enhancement, or no enhancement after contrast-enhanced scan. Spinal cord MRI was performed for 12 patients, among whom 8 had the involvement of the spinal cord, and the lesions were mainly located in the cervical cord and the thoracic cord and often involved more than two segments. Of all 24 patients, 2 refused to receive immunotherapy, and 22 were treated with hormone and/or plasma exchange and human immunoglobulin. Apart from 3 patients who were lost to follow-up, the other 21 patients were followed up for 3-24 months, among whom 15 had good prognosis with no obvious neurological dysfunction, 3 experienced recurrence during the reduction in hormone dose, and 3 still had some symptoms left. **Conclusions** MOG antibody-associated disorders have strong clinical heterogeneity, and the diagnosis of cortical encephalitis in MOG antibody-associated encephalitis should be taken seriously. Inflammatory changes are often observed in cerebrospinal fluid, with a significant increase in intracranial pressure or leukocyte count, which should be differentiated from intracranial infectious lesions. The positive rate of MOG antibodies in serum is higher than that in cerebrospinal fluid, with the presence of other autoimmune antibodies in occasional cases. Most patients are sensitive to immunotherapy and can achieve a good prognosis.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2023, 50(1): 29-35]

**Keywords:** demyelination of the central nervous system; myelin oligodendroglia glycoprotein; neuromyelitis optica spectrum disorders

髓鞘寡突胶质细胞糖蛋白(myelin oligodendroglia glycoprotein, MOG)是一种在中枢神经系统髓鞘和少突胶质细胞膜最外层表达的髓鞘蛋白,具有很强的免疫原性<sup>[1]</sup>。MOG的确切作用尚不清楚,目前认为其是一种细胞黏附分子,参与调节少突胶质细胞微管的稳定性,并介导补体反应<sup>[2]</sup>。在过去的几十年,与MOG抗体相关的炎症性中枢神经系统疾病的概念已经演变成各种各样的综合征,MOG抗体与获得性脱髓鞘综合征有关,如视神经脊髓炎、脊髓炎或急性播散性脑脊髓炎(acute disseminated encephalomyelitis, ADEM)、视神经炎等<sup>[3]</sup>。目前,MOG抗体相关疾病被认为是一种独立于多发性硬化(multiple sclerosis, MS)和抗水通道蛋白4(aquaporin 4, AQP-4)抗体阳性的视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD)的疾病实体。MOG抗体相关疾病较MS、NMOSD发病率低,临床异质性强,目前对该疾病的认识尚普遍不足<sup>[4]</sup>。本文通过对我院确诊的24例MOG抗体相关疾病回顾性分析,探讨MOG抗体相关疾病患者的临床表现、脑脊液改变、影像学特点及治疗转归,进一步加深对该疾病的理解和认识。

## 1 对象和方法

### 1.1 研究对象

2019年1月至2021年1月于中南大学湘雅医院神经

内科住院的首次发病的MOG抗体相关疾病患者24例为研究对象。

纳入标准:所有血清或脑脊液MOG抗体检测呈阳性,且临床表现符合MOG脑/脊髓炎诊断患者。

本研究为回顾性病例系列研究,且在所有患者知情同意后进行,符合《赫尔辛基宣言》的基本原则。

### 1.2 研究方法

1.2.1 采集病史 回顾性分析24例患者的一般资料、临床表现、辅助检查结果、治疗及转归。采用住院病史采集、面对面交谈和电话随访等方式详细询问并总结所有患者的临床特点。

1.2.2 磁共振成像检查 所有患者进行了颅脑和/或脊髓磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查,成像序列包括T1加权像(T1WI)、T2加权像(T2WI)、液体抑制反转恢复(FLAIR)序列、弥散加权成像(DWI)及增强扫描。

1.2.3 血及脑脊液检查 所有患者的首次MOG抗体检测均于发病1个月之内、免疫治疗前完成。采用CBA法进行检测。24例患者均进行了血脱髓鞘相关抗体(MOG抗体、AQP-4抗体、MBP抗体)、自身免疫性脑炎抗体谱检测(NMDAR、LGI1、CASPR2、GABA<sub>B</sub>R、AMPA1/2、GAD65、DPPX、IgLON5),同时送检血样检测IgG寡克隆

带、抗核抗体、抗线粒体抗体等。23例患者进行了腰椎穿刺,送检脑脊液脱髓鞘相关抗体(MOG抗体、AQP-4抗体、MBP抗体)、自身免疫性脑炎抗体谱检测(NMDAR、LGI1、CASPR2、GABA<sub>B</sub>R、AMPA<sub>R</sub>1/2、GAD65、DPPX、IgLON5),同时检测脑脊液压力、常规、生化、细胞学、三大染色、细菌培养、真菌培养、IgG寡克隆带等。

1.2.4 其他辅助检查 24例患者中有14例进行了视觉诱发电位(visual evoked potential, VEP)检查。

2 结果

2.1 一般资料

24例患者中,男性13例,女性11例;起病年龄14~

69岁,平均起病年龄(31.4±14.9)岁。

2.2 临床特点

在纳入的24例患者中,脑炎为最常见表现形式(11/24),其中皮质脑炎占10例;其次为急性播散性脑脊髓炎(6/24)、横贯性脊髓炎(3/24)、视神经炎(2/24)、视神经脊髓炎(2/24)。临床表现为头痛、发热、视物模糊、癫痫发作、肢体乏力、肢体感觉异常、二便障碍、听力下降等,其中头痛(13/24)、发热(12/24)为最常见的临床症状。见表1。

表1 24例抗MOG抗体相关疾病患者的临床资料

序号	性别	年龄/岁	临床表现	颅内压/mmH <sub>2</sub> O	脑脊液白细胞数/×10 <sup>6</sup>	脑脊液蛋白量/(g/L)	抗MOG抗体滴度(血清/脑脊液)	MRI	住院期间免疫治疗	随访
1	女	31	左侧视力下降、头痛、发热	135	4	0.13	不详/阴性	左侧颞叶异常信号灶	激素	恢复正常生活
2	男	18	癫痫、双下肢无力、视力下降、发热	380	0	0.19	1:10/1:32	双侧额顶叶中线旁皮质及胼胝体异常信号改变	激素、丙种球蛋白	出院20个月复发
3	男	54	四肢无力、大小便障碍	150	0	0.55	1:320/阴性	延髓下方—C1椎体水平脊髓内、颅内多发异常信号灶	激素	出院12个月复发
4	男	20	左侧肢体麻木无力、癫痫、发热、头痛、视力下降	250	200	0.71	1:32/阴性	右顶叶皮质异常信号灶	不能耐受激素,拒绝使用	失访
5	女	69	双眼视力下降、视物模糊	130	0	0.45	1:100/阴性	右侧小脑半球异常信号、脊髓全长未见异常	血浆置换、激素	恢复正常生活
6	男	30	头痛、癫痫	120	24	0.46	1:10/1:100	右侧额颞顶叶异常信号改变	激素、血浆置换	恢复正常生活
7	男	29	右上肢不自主抖动、言语不清、发热	230	48	0.51	1:10/阴性	左侧顶叶异常信号灶	丙种球蛋白、激素	恢复正常生活
8	女	16	头痛、发热、视力下降	300	18	0.31	1:32/阴性	左侧额叶少许高信号灶	激素	随访6个月复发
9	女	29	头痛、癫痫	105	2	0.11	1:100/阴性	颅内及颈髓未见异常	激素	恢复正常生活
10	男	20	癫痫	150	0	0.16	1:100/阴性	左侧额叶病变	激素	恢复正常生活
11	女	14	头痛、发热、癫痫	110	0	0.43	1:32/阴性	颅内多发异常信号灶、视神经MRI未见异常	激素	仍有头痛
12	男	21	头痛、发热、右耳听力下降	280	6	0.37	1:32/阴性	左侧海马区异常信号灶	激素	恢复正常生活
13	男	24	头痛、头晕、言语不清、视物成双、步态不稳、发热	160	160	0.56	1:10/1:3.2	四脑室周围脑实质内异常信号灶、颈段+胸段脊髓未见异常	激素	恢复正常生活
14	女	15	头痛、右眼视力下降、发热	165	0	0.32	1:100/阴性	脑内多发异常信号灶、部分强化、C4—7椎体水平脊髓中央管稍扩张	激素、丙种球蛋白	恢复正常生活
15	女	27	视力下降、右环指小指麻木	135	0	0.65	1:10/阴性	双侧额颞顶叶皮质广泛异常信号、C6—7椎体水平颈段脊髓内异常信号	激素	恢复正常生活
16	男	29	双下肢感觉异常、大小便障碍	135	36	0.43	1:1 000/1:10	右侧基底节及双侧额叶异常信号灶、脊髓全长未见异常	激素	失访
17	女	37	双上肢麻木	210	0	0.31	1:10/阴性	颅内未见异常信号、C2—C3椎体水平脊髓内病变	激素	恢复正常生活

续表 1

序号	性别	年龄/岁	临床表现	颅内压/mmH <sub>2</sub> O	脑脊液白细胞数/×10 <sup>6</sup>	脑脊液蛋白量/(g/L)	抗MOG抗体滴度(血清/脑脊液)	MRI	住院期间免疫治疗	随访
18	女	45	双下肢麻木、步态不稳	115	0	0.15	1:100/阴性	延髓及延髓内节段性异常信号灶、胸段脊髓可疑异常信号灶	激素	随访两年仍未改善
19	男	23	大小便障碍、双下肢麻木乏力、发热	190	104	0.97	1:10/阴性	脊髓内长节段弥漫性病变、双侧丘脑异常信号灶	激素	恢复正常生活
20	男	51	颈部疼痛、双上肢麻木无力、右下肢乏力、右小腿不自主抖动	210	0	0.38	1:10/阴性	颅内未见异常、延髓及C2—C4椎体水平脊髓内异常信号	激素	失访
21	男	29	癫痫、头痛、右上肢麻木、言语不能	210	200	0.59	1:10/1:100	幕下深部脑白质异常信号灶	激素	恢复正常生活
22	女	33	头痛、双下肢麻木无力、发热	135	1 800	1.92	1:32/1:3.2	双侧扣带回皮质肿胀及胼胝体体部异常信号灶	激素、丙种球蛋白	恢复正常生活
23	男	27	视物模糊、癫痫、头痛、发热	未查			1:100/未查	左侧额叶皮质下异常信号灶	激素、免疫球蛋白	恢复正常生活
24	女	64	视力下降、四肢及躯干麻木、头痛	110	0	0.45	不详/阴性	C7椎体水平脊髓变性可能、颅内未见异常信号灶	拒绝使用免疫抑制剂	无改变

注: 4号患者合并抗NMDA受体抗体阳性; MOG=髓鞘寡突胶质细胞糖蛋白。

2.3 实验室检查

24例患者血清MOG抗体均为阳性。23例患者进行了腰椎穿刺检查,并送检脑脊液MOG抗体、AQP-4抗体、MBP抗体、IgG寡克隆带及自身免疫性脑炎抗体。9例患者脑脊液压力不同程度升高;9例患者白细胞计数不同程度升高,以单个核细胞升高为主;9例患者脑脊液蛋白升高,6例患者脑脊液MOG抗体阳性。1例患者合并脑脊液和血清抗N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)抗体阳性(患者序号4)。

未检测到血清及脑脊液中其他免疫相关抗体或IgG寡克隆区带。脑脊液三大染色、细菌及真菌培养未见异常。

2.4 影像学检查

24例患者均进行了颅脑MRI平扫增强及DWI检查,其中21例发现颅内病变,部位累及皮质、基底节、丘脑、脑干、小脑、脑膜、视神经、颈髓和胸髓等,表现为长T1长T2异常信号,FLAIR明显高信号,DWI等信号或高信号,ADC等信号或低信号,增强后可见点线、斑片状强化或无

强化。10例累及皮质的病变主要呈点线状或斑片状分布,并有皮质肿胀,边界光滑或模糊,伴或不伴有强化,易与感染性病变、缺血缺氧性脑病、皮质静脉梗死等混淆(图1)。

12例患者进行了脊髓MRI检查,其中8例患者脊髓受累,病变主要位于颈髓和胸髓,常累及2个以上节段,表现为长条状、斑片状长T1和T2异常信号,增强后可见强化,甚至有脊膜强化(图2)。

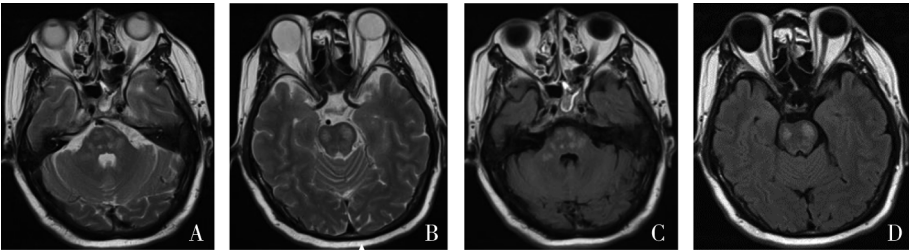
1例患者进行了视神经MRI检查未见异常(患者序号11)。

2.5 其他检查

14例患者进行了VEP检查,其中12例存在视神经病变,主要为双侧视通路损害(交叉前损害),有3例合并双侧听通路受损。

2.6 治疗及转归

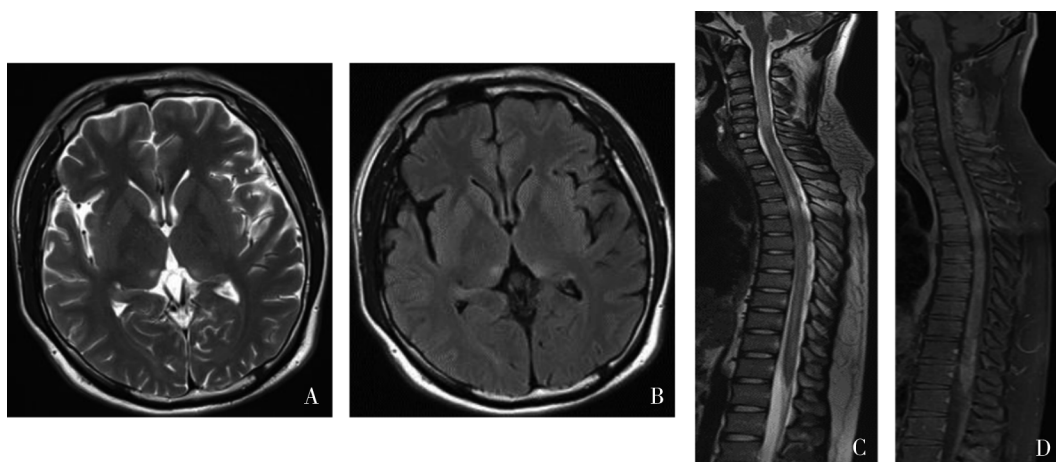
24例患者中,1例因使用激素出现胸闷气促不适而拒绝采用免疫治疗(患者4),另1例因自身原因拒绝采用免疫治疗(患者24),其余22例在住院期间均采用一线免疫



A、B: 脑干内可见长T2WI异常信号; C、D: 脑干内可见FLAIR序列高信号

图1 患者3颅脑MRI检查所见





A、B:双侧丘脑异常信号、呈长T2WI,FLAIR序列高信号;C、D:脊髓内长节段弥漫性病变,相应脊膜强化,增强后可见多发不均匀强化,相应脊膜区强化

图2 患者19颅脑及脊髓MRI检查所见

治疗。22例患者中,15例单用激素冲击,4例激素冲击联合静脉注射人免疫球蛋白,2例激素冲击联合血浆置换,1例单用静脉注射人免疫球蛋白。出院后予小剂量激素口服联合或不联合免疫抑制剂吗替麦考酚酯或硫唑嘌呤维持治疗。

除3例患者失访外(患者4、16、20),其余21例均进行了3~24个月的随访(表1)。15例患者预后良好,未遗留明显神经功能障碍。3例患者在激素减量过程中再次出现复发,出现与首次发作相同的症状,复查血MOG抗体持续为阳性,再次给予激素冲击治疗后采用小剂量免疫抑制剂维持治疗(患者2、3、8)。3例患者仍遗留部分症状,其中1例因免疫治疗效果不佳自行停药(患者18);1例拒绝使用免疫治疗,症状持续未改善(患者24);1例尚未恢复正常生活,但较之前有明显好转(患者11)。

### 3 讨论

MOG抗体相关炎性脱髓鞘疾病是独立的疾病实体,尽管与多发性硬化(multiple sclerosis, MS)及NMOSD有很多相似之处,也有其独特之处<sup>[5]</sup>。由于MOG抗体相关疾病发病率低,且临床表现多样,目前对其认识仍不足。另外,国内尚无MOG抗体相关疾病诊断和治疗指南。本研究回顾性分析了24例患者的临床特点,探讨疾病的临床异质性与共性,有助于进一步深刻认识该疾病。

既往资料表明,MOG抗体相关疾病可以出现在任何年龄段,儿童最常见的表现为急性播散性脑脊髓炎,而成人最常见的表现形式是视神经炎<sup>[6]</sup>。本组病例发病年龄14~69岁,男女比无明显差异。临床表现形式有脑炎(包括皮质脑炎)、急性播散性脑脊髓炎、横贯性脊髓炎、视神经炎、视神经脊髓炎,其中最常见的是皮质脑炎,这与既往报道有所不同<sup>[7]</sup>。皮质脑炎是近几年来发现的MOG抗体相关疾病谱中新的类型,以头痛、发热、癫痫为主要临

床表现。虽然患者出现发热,但脑脊液病原学检查未发现异常,且既往多篇文章报道MOG抗体相关疾病患者中有很高比例的患者出现发热,使用抗生素治疗无效<sup>[8-10]</sup>。因此,本研究认为发热为MOG抗体相关疾病的临床表现之一,非感染所致。发热的原因尚不明确,可能是由于中枢神经系统免疫细胞的渗透导致随后的炎症级联反应和促炎细胞因子的产生,血管通透性增加和血脑屏障破坏,以及累及中脑的直接损害<sup>[9]</sup>。因此,当发热合并脑脊液压力升高和/或白细胞显著升高时,极易误诊为颅内感染或其他无菌性脑炎,这提示临床医生应该提高对MOG抗体相关疾病的认知,避免误诊。本研究的皮质脑炎比例较高,考虑可能与分级诊疗制度有关,因此在大型三甲医院的所占比例更高。

相较于常见的神经炎、视神经脊髓炎导致的视力损失,听力损失仅在少数MOG抗体相关疾病患者中有报道,考虑与MOG抗体介导的脑干脑炎或感音性听力损失相关<sup>[11-12]</sup>。在这些听力损失病例中,类固醇治疗已被证明可以逆转听力损害<sup>[13]</sup>,其他有效的治疗包括利妥昔单抗、氨甲蝶呤、细胞因子阻滞剂和血浆置换<sup>[14]</sup>。本研究中有1例患者病程中出现了听力下降,在后续随访过程中发现症状缓解,这证明激素治疗有效,与既往报告病例<sup>[13]</sup>相似,因此,考虑是MOG抗体介导的听力损伤。这提示,听力下降虽然少见,但在MOG抗体相关疾病中仍可出现,不能忽视。

随着对典型MOG综合征的认识,视神经炎、脊髓炎及视神经脊髓炎谱系疾病在一般地方医院可获得较好诊断;但非典型MOG综合征,如皮质脑炎的临床复杂性更大,极易误诊;而免疫相关听力损失虽然少见,但容易忽略,需要临床医生扩宽对疾病谱的认知。

既往研究发现,高达50%的MOG抗体相关疾病患者

脑脊液白细胞计数或蛋白水平升高,但是脑脊液的常规检查也可以完全正常<sup>[15-16]</sup>。本研究的24例患者中有9例患者出现颅内压增高,其中颅内压 $\geq 240$  mmH<sub>2</sub>O的4例患者均有皮质受累;有9例患者脑脊液白细胞不同程度升高,波动于 $18 \sim 1\,800/\text{mm}^3$ 之间,以单个核细胞升高为主;9例患者脑脊液蛋白升高,波动于 $0.46 \sim 1.92$  g/L之间。脑脊液生化的变化特点缺乏特异性,在疾病早期常难以与颅内感染性病变,尤其是病毒性脑炎和结核性脑炎相区分。所有患者血MOG抗体均阳性,而脑脊液中只有6例出现MOG抗体阳性,提示血清抗体阳性率明显高于脑脊液,这是因为MOG抗体主要在鞘外产生,通过血脑屏障或血脑脊液屏障进入脑脊液中,因此,血清中MOG抗体的检测比脑脊液中检测更敏感<sup>[17]</sup>。

本研究中有1例患者合并血和脑脊液NMDAR抗体阳性,余未发现其他免疫相关抗体。在中枢神经系统中髓鞘有2种不同的形成方式,一种是独立于神经元活动和谷氨酸释放,另一种是依靠释放谷氨酸的神经元动作电位激活少突胶质细胞系细胞上的NMDA受体。因此,少突胶质细胞上的NMDA受体与其对髓鞘形成的影响密切相关<sup>[18]</sup>。MOG和NMDAR自身抗原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,免疫细胞可以攻击位于同一位置的MOG和NMDAR自身抗原,并在脑脊液和血清中产生相应的抗体<sup>[19]</sup>。

文献报道,45%的MOG抗体相关疾病患者在发病时颅脑MRI异常,随着病情的进展,出现异常比例会增加(约77%)<sup>[20]</sup>。大多数患者起病时有双侧病变,约1/3的患者出现幕下病变,并且主要位于脑干。MOG抗体相关视神经MRI表现比NMOSD的水肿更严重,并出现广泛的炎症病变,病变通常出现在交叉前。与AQP-4抗体阳性疾病相比,MOG抗体相关疾病的丘脑和脑桥病变更常见<sup>[21-22]</sup>。在一项探讨儿童MOG相关疾病脊髓MRI表现的研究中,约有27%的儿童脊髓MRI可见病变,其中2/3显示为广泛性横贯性脊髓炎<sup>[23]</sup>。在本研究中,皮质是最常见的受累部位,可以表现为单侧局灶性FLAIR高信号,也可以表现为双侧多发皮质受累,病灶范围大及合并肿胀者往往合并颅内压升高;脊髓病变常累及颈髓和胸髓2个以上节段,多合并视神经损害。在本研究的10例患者中出现视觉症状的视神经MRI都未见明显异常,但视听觉诱发电位检查提示视通路受损,主要损害视交叉前。因此,对于视力下降、脊髓受累患者,完善视听觉诱发电位是有必要的。有研究报道,视听觉诱发电位的振幅降低程度与视神经受累严重程度相关<sup>[24]</sup>。

MOG抗体相关疾病通常认为表现单相病程,主要集中在患有视神经炎和横断性脊髓炎患者,预后通常是良好的<sup>[25-26]</sup>。在本研究中,大多数患者在急性期应用大剂量激素冲击治疗后症状明显缓解,对于激素不敏感患者,

可选用血浆置换或者静脉注射人免疫球蛋白,这与之前的研究<sup>[27-28]</sup>相符。但是,在发病早期出现头痛、发热,脑脊液提示炎症改变,不能完全排除颅内感染性病变的情况下,应谨慎选择糖皮质激素治疗,注意完善MOG抗体及其他免疫相关抗体的同时进行病原学排查。本研究24例患者中,22例行免疫治疗,大多数患者预后良好,只有3例患者在激素减量过程中出现复发,3例患者症状尚未完全恢复。但是,由于随访时间偏短,准确复发率估算有待进一步长期随访。

除上述提到的临床表型、治疗与病程相关,起始抗体滴度与抗体持续时间同样被认为与疾病病程相关,既往研究表明,起病时MOG抗体滴度较高,且MOG抗体随时间推移仍持续阳性的患者更有可能为复发病程<sup>[20]</sup>,而短暂性低滴度MOG抗体通常与单相病程相关<sup>[29]</sup>。近期有研究通过连续检测患者MOG抗体,发现血清抗体转阴的中位时间约为12个月。持续存在的MOG-IgG对复发的预测价值仅为中等;而疾病早期血清MOG-IgG转阴可以可靠地预测单相疾病<sup>[30]</sup>。在本组病例中,并未发现初始抗体滴度与疾病复发有明显关系,这可能是由于部分抗体高滴度患者出现了失访,且研究为单中心研究,样本量较小。此外,随访时未复测MOG抗体,因此无法评估抗体持续时间对疾病复发的预测能力,为本研究的不足之处。

综上所述,MOG抗体相关中枢神经系统疾病是一个独立的疾病谱系,其临床异质性大,除了既往已报道的视神经炎及脊髓炎的表现形式外,应重视皮质脑炎型MOG抗体脑炎,当合并颅内高压和或白细胞数显著升高时,应注意与颅内感染性病变鉴别。血清MOG抗体阳性率高于脑脊液。大多数患者对免疫治疗敏感,预后良好。

#### 参 考 文 献

- [1] JOHNS TG, BERNARD CC. The structure and function of myelin oligodendrocyte glycoprotein[J]. J Neurochem, 1999, 72(1): 1-9.
- [2] BERNARD CC, JOHNS TG, SLAVIN A, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein: a novel candidate autoantigen in multiple sclerosis[J]. J Mol Med (Berl), 1997, 75(2): 77-88.
- [3] MARIGNIER R, HACHOEN Y, COBO-CALVO A, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody - associated disease[J]. Lancet Neurol, 2021, 20(9): 762-772.
- [4] WYNFORD-THOMAS R, JACOB A, TOMASSINI V. Neurological update: MOG antibody disease[J]. J Neurol, 2019, 266(5): 1280-1286.
- [5] WEBER MS, DERFUSS T, BRÜCK W. Anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated central nervous system demyelination-a novel disease entity?[J]. JAMA Neurol, 2018, 75(8): 909-910.
- [6] JURYN CZYK M, MESSINA S, WOODHALL MR, et al. Clinical

- presentation and prognosis in MOG - antibody disease: a UK study[J]. *Brain*, 2017, 140(12): 3128-3138.
- [7] 董会卿. MOG抗体介导的特发性炎性脱髓鞘疾病[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2017, 24(2): 88-91.
- [8] UDANI V, BADHEKA R, DESAI N. Prolonged fever: an atypical presentation in MOG antibody-associated disorders[J]. *Pediatr Neurol*, 2021, 122: 1-6.
- [9] WU YQ, ZHOU H, CI XJ, et al. Clinical characteristic of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody associated cortical encephalitis in adults and outcomes following glucocorticoid therapy[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 1076361.
- [10] LAMPROS A, DE BROUCKER T, BONNAN M. Fever is a common onset feature of MOG-IgG associated disorders (MOGAD) [J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2021, 49: 102748.
- [11] TUGIZOVA M, FENG HJ, TOMCZAK A, et al. Case series: hearing loss in neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2020, 41: 102032.
- [12] JARIUS S, KLEITER I, RUPRECHT K, et al. MOG - IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 3: brainstem involvement - frequency, presentation and outcome[J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1): 281.
- [13] TAKANASHI Y, MISU T, ODA K, et al. Audiological evidence of therapeutic effect of steroid treatment in neuromyelitis optica with hearing loss[J]. *J Clin Neurosci*, 2014, 21(12): 2249-2251.
- [14] MIJOVIC T, ZEITOUNI A, COLMEENA I. Autoimmune sensorineural hearing loss: the otology-rheumatology interface[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2013, 52(5): 780-789.
- [15] REINDL M, WATERS P. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in neurological disease[J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15(2): 89-102.
- [16] 中国免疫学会神经免疫分会. 抗髓鞘寡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(2): 86-95.
- [17] PACE S, ORRELL M, WOODHALL M, et al. Frequency of MOG -IgG in cerebrospinal fluid versus serum[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2022, 93(3): 334-335.
- [18] LUNDGAARD I, LUZHYNKAYA A, STOCKLEY JH, et al. Neuregulin and BDNF induce a switch to NMDA receptor - dependent myelination by oligodendrocytes[J]. *PLoS Biol*, 2013, 11(12): e1001743.
- [19] CHERIAN A, DIVYA KP, SHETTY SC, et al. Coexistent MOG, NMDAR, CASPR2 antibody positivity: Triumph over the triumvirate[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2020, 46: 102468.
- [20] COBO-CALVO A, RUIZ A, MAILLART E, et al. Clinical spectrum and prognostic value of CNS MOG autoimmunity in adults: the MOGADOR study[J]. *Neurology*, 2018, 90(21): e1858-e1869.
- [21] LI YJ, LIU X, WANG JX, et al. Clinical features and imaging findings of myelin oligodendrocyte glycoprotein-IgG-associated disorder (MOGAD)[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 850743.
- [22] SECHI E, CACCIAGUERRA L, CHEN JJ, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease (MOGAD): a review of clinical and MRI features, diagnosis, and management[J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 885218.
- [23] COBO-CALVO A, RUIZ A, D'INDY H, et al. MOG antibody-related disorders: common features and uncommon presentations [J]. *J Neurol*, 2017, 264(9): 1945-1955.
- [24] PANDIT L, MUSTAFA S, NAKASHIMA I, et al. MOG-IgG-associated disease has a stereotypical clinical course, asymptomatic visual impairment and good treatment response[J]. *Mult Scler J Exp Transl Clin*, 2018, 4(3): 2055217318787829.
- [25] LOPEZ-CHIRIBOGA AS, SECHI E, BUCIUC M, et al. Long-term outcomes in patients with myelin oligodendrocyte glycoprotein immunoglobulin G - associated disorder[J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77(12): 1575-1577.
- [26] KITLEY J, WOODHALL M, WATERS P, et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies in adults with a neuromyelitis optica phenotype[J]. *Neurology*, 2012, 79(12): 1273-1277.
- [27] WHITTAM DH, KARTHIKEYAN V, GIBBONS E, et al. Treatment of MOG antibody associated disorders: results of an international survey[J]. *J Neurol*, 2020, 267(12): 3565-3577.
- [28] JARIUS S, RUPRECHT K, KLEITER I, et al. MOG - IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome [J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1): 280.
- [29] COBO-CALVO A, SEPÚLVEDA M, D'INDY H, et al. Usefulness of MOG-antibody titres at first episode to predict the future clinical course in adults[J]. *J Neurol*, 2019, 266(4): 806-815.
- [30] HEGEN H, REINDL M. Recent developments in MOG-IgG associated neurological disorders[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2020, 13: 1756286420945135.

责任编辑:龚学民