

成人 MOG 抗体病首次发作的临床和影像学特征分析

简 雯¹, 蔡 丹¹, 张 红², 李 杰², 卢晓庆², 沈遥遥²

摘要: 目的 探讨成人髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG)抗体病首次发作的临床和影像学特征。方法 回顾性分析 2018 年 1 月-2022 年 1 月在江西省人民医院和新余市人民医院神经内科收治的 14 例 MOG 抗体病患者首次发作的临床症状、影像学特点、实验室检查、预后情况。结果 纳入的 14 例患者中男 6 例,女 8 例,中位年龄 29.5 岁。首发症状以发热和头痛(5 例)、癫痫(3 例)、头晕(3 例)多见。幕上病灶包括丘脑(7 例)、皮质下白质(6 例)、皮质(5 例)、胼胝体(2 例)、基底节(2 例)。幕下多累及脑干,包括桥脑(5 例)、小脑中脚(3 例)、中脑(2 例)、延髓(2 例)。脊髓受累 3 例,长节段横贯性 1 例。脑脊液细胞数增高 13 例,7 例脑脊液蛋白升高。血清 MOG 抗体滴度范围在 1: 3.2 ~ 1: 512。14 例患者均接受静脉糖皮质激素冲击治疗,仅 1 例患者出现视神经炎复发。结论 本组成人 MOG 抗体病女性稍多于男性,以 ADEM 表型最多见。幕上病灶以丘脑和皮质下白质多见,幕下以脑桥多见。急性期经静脉激素冲击治疗效果显著,临床预后大多良好。

关键词: 视神经脊髓炎谱系疾病; 髓鞘少突胶质细胞糖蛋白; 急性播散性脑脊髓炎; 脑脊液
中图分类号:R745.4 文献标识码:A

Clinical and neuroimaging features of adults with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease at first attack JIAN Wen, CAI Dan, ZHANG Hong, et al. (Department of Neurology, Xinyu People's Hospital, Xinyu 338000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical and neuroimaging features of adults with myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody-associated disease at the first attack. **Methods** We retrospectively analyzed the clinical manifestations, radiological features, laboratory findings, and outcome of 14 adult patients with MOG antibody-associated disease at the first attack who were hospitalized in the departments of neurology of Jiangxi Provincial People's Hospital and Xinyu People's Hospital from January 2018 to January 2022. **Results** The 14 patients included six males and eight females, with a median age of 29.5 years. The most common initial symptoms were fever and headache ($n=5$), seizure ($n=3$), and dizziness ($n=3$). The supratentorial lesions were located in the thalamus ($n=7$), subcortical white matter ($n=6$), cortex ($n=5$), corpus callosum ($n=2$), and basal ganglia ($n=2$). The infratentorial lesions were frequently located in the brainstem; the pons ($n=5$), middle cerebellar peduncle ($n=3$), midbrain ($n=2$), and medulla ($n=2$). Three patients had spinal cord involvement, with one case of longitudinally extensive transverse myelitis. Thirteen patients had elevated cerebrospinal fluid cell counts, and seven had elevated cerebrospinal fluid protein levels. The serum MOG antibody titer ranged from 1: 3.2 to 1: 512. All the 14 patients received intravenous pulse glucocorticoid therapy. Only one patient had a relapse with optic neuritis. **Conclusion** In our study, MOG antibody-associated disease showed a slight female predominance and frequently presented as acute disseminated encephalomyelitis. The supratentorial lesions were often located in the thalamus and subcortical white matter, while the infratentorial lesions were frequently in the pons. Intravenous pulse steroid therapy was effective in the acute phase. The majority of the patients had a favorable outcome.

Key words: Neuromyelitis optica spectrum disorder; Myelin oligodendrocyte glycoprotein; Acute disseminated encephalomyelitis; Cerebrospinal fluid

髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG)是一种只在中枢神经系统(central nervous system, CNS)少突胶质细胞膜上表达的髓鞘蛋白,位于髓鞘最外层表面,在髓鞘构成中所占比例不足 0.05%^[1]。它由 218 个氨基酸组成,是免疫球蛋白超家族成员之一^[1]。MOG 的初始表达晚于其他髓鞘蛋白,因此是髓鞘少突胶质细胞成熟和髓鞘致密的标志^[2]。MOG 的生物学作用仍未明确,很多研究认为它可能是一种细胞受体、黏附分子或微管稳定的调节器^[1]。目前研究认为 MOG 抗体介导的是一种独立的中枢神经系统炎症性脱髓鞘疾病(即 MOG 抗体病),不同于多发性硬化(multiple sclerosis, MS)和 AQP4 阳性视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD)^[3]。近来,随着 MOG 抗体病的报道逐渐增多,其临床表现

及影像学特征也在不断拓宽。本文通过回顾性分析 14 例成人 MOG 抗体病的临床和影像学特点,旨在加强对成人 MOG 抗体病的认识。

1 对象和方法

1.1 观察对象 回顾性收集 2018 年 1 月-2022 年 1 月就诊于江西省人民医院和新余市人民医院神经内科的 14 例成人 MOG 抗体病患者。诊断符合 2020 年中国专家建议的 MOG 抗体病诊断标准:(1)用全长人 MOG 作为靶抗原的细胞法检测血清 MOG-IgG 阳性;(2)临床有下列表现之一或组合:

收稿日期:2023-02-11;修订日期:2023-03-20

作者单位:(1. 新余市人民医院神经内科,江西 新余 338000;2. 江西省人民医院神经内科,江西 南昌 330000)

通信作者:沈遥遥, E-mail:15270881796@163.com

①视神经炎,包括慢性复发性炎性视神经病变;②横贯性脊髓炎;③脑炎或脑膜脑炎;④脑干脑炎;(3)与 CNS 脱髓鞘相关的 MRI 或电生理检查结果;(4)排除其他诊断。排除标准:(1)入院前已给予糖皮质激素、丙种球蛋白或免疫抑制剂治疗;(2)非首次发病就诊;(3)病例资料不完整。

1.2 方法 收集纳入患者的基本资料(包括性别、年龄)、临床表现、实验室检查、影像学资料、治疗及预后。所有患者均于免疫治疗前完善颅脑和脊髓 MRI、中枢神经系统脱髓鞘抗体。MOG 抗体和 AQP4 抗体检测采用 CBA 法。MRI 检查序列包括 T₁WI、T₂WI、FLAIR 和 DWI,平扫发现颅脑和(或)脊髓病灶时,均完善 MRI 增强扫描。所有患者均有随访资料,随访时间范围为 3~6 个月,根据临床表现和影像检查判断是否存在复发。

1.3 统计学处理 使用 SPSS 20.0 软件包对数据进行统计学描述。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布的计量资料以中位数表示;计数资料以例数表示。

2 结果

2.1 一般资料 本研究共纳入成人 MOG 抗体病 14 例,其中女性 8 例,男性 6 例,男:女 = 3:4。发病年龄范围为 18~58 岁,中位年龄为 29.5 岁(见表 1)。有 5 例患者有前驱感染史,其中 4 例为上呼吸道感染,1 例为消化道感染。急性起病者 9

例,亚急性起病者 5 例。

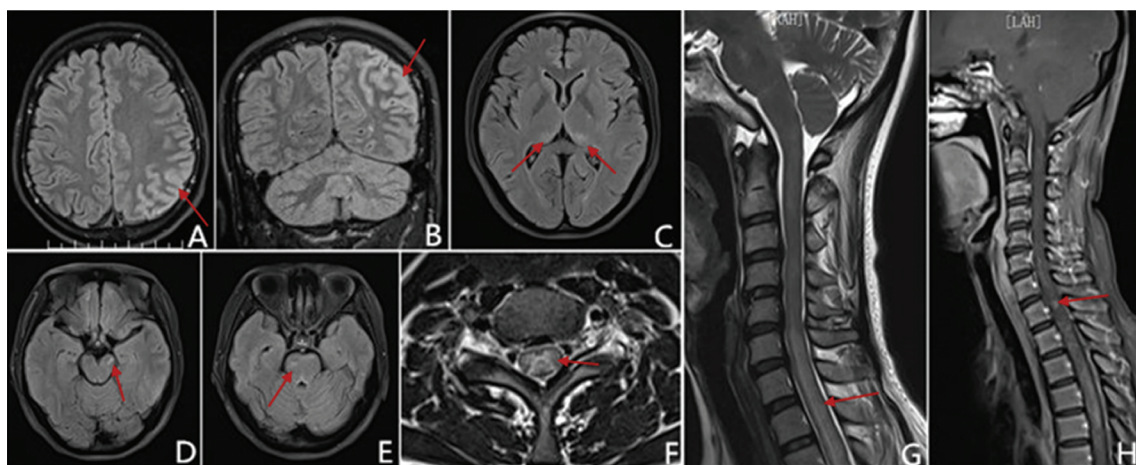
2.2 临床表现 纳入 14 例患者的临床特征如下:5 例患者(5/14)出现发热和头痛;3 例(3/14)患者出现癫痫发作;3 例患者(3/14)出现头晕;出现脊髓损害症状者 3 例(3/12),1 例四肢瘫,1 例双下肢截瘫,2 例肢体麻木,1 例出现尿便排出障碍;2 例(2/14)出现认知障碍;2 例(2/14)出现面部麻木、无力;1 例(1/14)出现精神症状;2 例(2/14)出现意识障碍;1 例(1/14)出现视力下降;1 例(1/14)出现构音障碍(见表 1)。

2.3 影像学特点 纳入 14 例患者的 MRI 病灶均表现为长 T₁、长 T₂ 信号,T₂FLAIR 高信号(见图 1)。其中,13 例(13/14)患者出现幕上受累,10 例(10/14)出现幕下受累。幕上受累患者:5 例(5/12)患者出现皮质受累,其中 3 例为局灶性分布,2 例为偏侧大脑皮质受累。6 例(6/14)患者出现皮质下白质受累,其中 4 例呈散在斑片状,2 例融合成片状;2 例(2/14)患者出现胼胝体受累,位于胼胝体体部;7 例(7/14)患者出现丘脑受累,其中双侧受累 6 例;基底节受累 2 例(2/14)。幕下受累患者:脑干受累 7 例(7/14),其中桥脑 5 例,小脑中脚 3 例,中脑 2 例,延髓 2 例。脊髓受累 3 例(3/12),超过 3 个椎体节段者 1 例。颈髓受累 3 例,胸髓受累 1 例。5 例(5/14)患者出现强化病灶,呈点状或斑片样强化。1 例(1/14)出现视神经强化,位于球后视神经(见表 1)。

表 1 14 例成人 MOG 抗体病的临床特点和影像学表现

病例编号	性别	年龄(岁)	临床表现	MRI 病灶分布	CSF 检查			MOG 抗体滴度	治疗	预后
					压力(mmH ₂ O)	细胞数(mm ³)	蛋白(g/L)			
1	女	19	发热、头痛、癫痫	左侧颞顶叶皮质	160	46	0.54	1: 512	激素冲击	良好
2	男	40	头晕、言语不清、行走不稳	双侧丘脑、右侧脑桥和小脑中脚	140	87	0.62	1: 100	激素冲击 联合丙球	良好
3	男	20	发热、头痛、癫痫	右侧额颞顶叶皮质	230	112	0.45	1: 10	激素冲击	良好
4	女	42	双下肢麻木、无力、尿潴留	双侧丘脑、左侧中脑和右侧脑桥、脊髓(C5-T6)	170	40	0.44	1: 10	激素冲击 + 硫唑嘌呤	良好
5	女	21	视力下降	右侧视神经、双侧皮质下白质	98	10	0.17	1: 32	激素冲击	复发(ON)
6	女	58	左侧肢体麻木	右侧脑桥和延髓、双侧颞叶、颈髓(C1-C3)	150	50	0.67	1: 3.2	激素冲击	良好
7	男	72	四肢无力	颈髓(C1-C3)	80	20	0.88	1: 10	激素冲击	良好
8	女	18	发热、头痛嗜睡	双侧皮质下白质、丘脑,右侧脑桥	120	13	0.25	1: 32	激素冲击	良好
9	男	35	头痛、发热、精神症状、认知障碍、癫痫	双侧皮质下白质和丘脑胼胝体、左侧颞叶	170	6	0.36	1: 100	激素冲击	良好
10	女	47	面部麻木无力	双侧丘脑、中脑和小脑中脚	160	68	0.47	1: 32	激素冲击	良好
11	女	24	头晕、面部麻木、无力	右侧小脑中脚、左侧岛叶左侧延髓	150	59	0.67	1: 100	激素冲击	良好
12	男	19	头痛、发热四肢乏力	双侧皮质下白质、双侧丘脑、左侧基底节	320	79	0.45	1: 100	激素冲击	良好
13	男	48	嗜睡、认知障碍	右侧丘脑、左侧皮质下白质、右侧小脑	160	10	0.36	1: 10	激素冲击	良好
14	女	24	头晕、视物模糊	双侧皮质下白质、右侧胼胝体、左侧基底节和脑桥	110	5	0.62	1: 10	激素冲击	良好

MOG:髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体病 MRI:磁共振;ON:视神经炎;CSF:脑脊液。



头部 MRI 示左侧颞顶叶皮质 T₂FLAIR 高信号,伴轻度肿胀(A,B)。例 4ADEM 样影像表现:头部 MRI 示双侧丘脑、左侧大脑脚、右侧桥脑斑片状 T₂FLAIR 高信号(C-E)。例 4MOG 抗体相关性脊髓炎:颈髓 MRI 提示 C5-T6 椎体节段 T₂WI 高信号,以中央灰质受累为主,伴脊髓肿胀(F,G)。增强扫描示相应节段髓内斑片状强化(H)。

图 1 例 1 MOG 抗体相关性单侧皮质脑炎

2.4 实验室检查 14 例患者均行腰椎穿刺检查。脑脊液压力范围为 80 ~ 320 mmH₂O (1 mmH₂O = 0.0098 kPa) (正常范围:80 ~ 180 mmH₂O), 平均 (158.4 ± 57.1) mmH₂O, 压力增高者 2 例 (2/14)。脑脊液细胞数增高者 13 例 (13/14) (正常范围:0 ~ 5/mm³), 以单核细胞增高为主, 范围为 (6 ~ 112)/mm³。脑脊液蛋白范围为 0.17 ~ 0.88 g/L (正常范围:0.15 ~ 0.45 g/L), 平均 (0.50 ± 0.18) g/L。其中 7 例 (7/14) 患者脑脊液蛋白增高。所有患者血清 MOG 抗体阳性, 滴度范围为 (1: 3.2 ~ 1: 512)。有 5 例 (5/14) 患者脑脊液 MOG 抗体阳性。寡克隆区带阳性者 1 例 (1/14)。1 例 (1/14) 患者血清和脑脊液抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (NMDAR) 抗体共阳性 (见表 1)。

2.5 治疗及预后 所有纳入 14 例患者均给予甲泼尼龙冲击治疗。1 例患者激素冲击效果不佳, 联合免疫球蛋白。1 例患者在激素减量过程中加硫唑嘌呤口服。所有患者均采用电话随访, 随访时间为 3 ~ 6 个月。其中有 1 例患者出现复发性视神经炎。13 例患者恢复良好, 其中 1 例遗留肢体力量稍弱。另有 1 例患者遗留视力下降。

3 讨论

MOG 抗体病在所有成人脱髓鞘综合征中占 1.2% ~ 6.5% [4,5]。该病无明显种族差异, 在 < 10 岁儿童中男女发病率无差别, 而青春期后儿童和成人则女性稍高于男性 [6]。超过 50% 患者 MRI 可发现异常 [7]。其中, 以 ADEM 样影像学表现多见, 多为深部白质和灰质受累。此外, 脑干病灶也较为多见, 尤其是脑桥和小脑中脚 [8]。MOG 抗体病的影像学特征与 MS 不同。其病灶特征为界限不清且数量较

少, 所谓的 Dawson 手指征或邻近侧脑室体部旁病灶少见, 但临床上较 MS 更不易出现无症状性 MRI 病灶。单从影像上很难将 MOG 抗体病与 AQP4 阳性 NMOSD 进行区分。但两者均有其独特的临床表型, 如极后区综合征、间脑综合征多见于 AQP4 阳性 NMOSD, 而一侧皮质脑炎伴癫痫发作被认为是 MOG 抗体病的特异性临床表型。

本研究纳入 14 例成人 MOG 抗体病, 女性稍多于男性。92.9% (13/14) 出现幕上受累, 其中以丘脑和皮质下白质多见。这些患者的 MRI 表现为 ADEM, 其特征为病灶边界不清, 多双侧受累, 易累及皮质和深部灰质结构 (见图 1C ~ E)。另外有 35.7% (5/14) 出现皮质受累。其中 2 例符合 MOG 抗体相关性单侧皮质脑炎 [9], 临床表现为头痛、发热和癫痫发作, 而影像学表现为一侧大脑皮质 T₂FLAIR 高信号 (见图 1A, 1B)。Jarius 等回顾分析 50 例 MOG 抗体病患者的影像, 30% 出现脑干受累, 以脑桥最为多见 [10]。本研究幕下受累也以脑干多见, 发生率为 50% (7/14)。其中以脑桥受累最为多见 (35.7%), 其次小脑中脚 (21.4%)。MOG 抗体相关性脊髓炎 (MOG-TM) 在成人中相对常见。既往研究发现 MOG-TM 可累及脊髓任何节段, 但较其他中枢神经系统脱髓鞘疾病更易累及脊髓圆锥, 其发生率为 11% ~ 14% [11,12]。MOG-TM 影像学通常表现为长节段横贯性脊髓炎, 长度跨越 3-4 个椎体节段, 可同时累及脊髓灰质和白质 (见图 1F ~ H)。灰质受累时脊髓 MRI 可表现为脊髓中央管样或 H 型 T₂ 加权像高信号。本组纳入患者中有 3 例出现脊髓损害, 其中 1 例表现为横贯性脊髓炎, 其脊髓肿胀和强化均较为明显。

50% MOG 抗体病患者可出现脑脊液细胞数增多,以淋巴细胞和单核细胞增多为主^[13]。尽管指南推荐检测血清 MOG 抗体,但不是所有患者血清阳性时脑脊液也呈阳性,而且有少部分患者是血清阴性但脑脊液阳性^[14]。少数病理研究发现,对高度怀疑且血清 MOG 抗体阴性的患者检测脑脊液 MOG 抗体是具有辅助诊断价值的^[15]。因此,推荐同时检测血清和脑脊液 MOG 抗体。本组纳入 14 例患者中,脑脊液 MOG 抗体阳性率为 35.7%。92.9% 的患者出现脑脊液细胞数增高。值得注意的是有 1 例患者出现血清 NMDAR 抗体呈阳性。目前具体机制仍不清楚,可能的发病机制为少突胶质细胞表面含有 NMDAR,胶质细胞与神经元可能产生交叉免疫反应,导致神经元损伤^[16]。

MOG 抗体病对激素治疗反应敏感,在短期静脉激素治疗后可获得临床症状完全缓解。一线的免疫治疗为静脉注射甲泼尼龙[30 mg/(kg·d)或 1 g/d,持续 3~5 d]。对于静脉注射甲泼尼龙后没有改善的患者或严重发作(如完全失明、瘫痪或者需要重症监护的脑病)的患者,可考虑血浆置换、免疫吸附或者血浆置换后静脉注射免疫球蛋白^[17]。关于糖皮质激素使用时间以及是否停用目前还存在争议。在一些医疗中心,成人推荐使用剂量为 1 mg/(kg·d),持续 3 个月,在随后的 3 个月内逐渐减量^[18]。本组患者对激素治疗反应敏感,复发风险低与平均随访时间较短有关。因 1 例患者入院脊髓损害症状重,在激素减量过程中启动硫唑嘌呤免疫抑制治疗。该患者随访 6 个月未见复发。长期免疫抑制治疗的启动时机和复发风险仍有待更多的临床研究去探索。

总之,成人 MOG 抗体病的临床表型和发病率与儿童之间存在一定差异。成人发病率女性稍多于男性,以 ADEM 样影像表现多见,幕上以皮质下白质和深部灰质受累多见,幕下则以脑桥受累常见。推荐采用 CBA 法同时检测血清和脑脊液 MOG 抗体以减少漏诊。急性期应及时给予以大剂量激素冲击治疗以促进神经功能恢复。

伦理学声明:本研究患者均签署知情同意书。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:简雯负责设计论文框架、起草论文;蔡丹负责实验操作、研究过程的实施;张红、李杰、卢晓庆负责数据收集、统计学分析、绘制图表;沈遥遥负责拟定写作思路、论文修改并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Johns TG, Bernard CC. The structure and function of myelin oligodendrocyte glycoprotein[J]. *J Neurochem*, 1999, 72: 1-9.
- [2] Reindl M, Waters P. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in neurological disease[J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15(2): 89-102.

- [3] Hamid SHM, Whittam D, Saviour M, et al. Seizures and encephalitis in myelin oligodendrocyte glycoprotein IgG disease vs aquaporin 4 IgG disease[J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75(1): 65-71.
- [4] Calvo A C, dIndy H, Ruiz A, et al. Frequency of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody in multiple sclerosis: a multicenter cross-sectional study[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2019, 7: e649.
- [5] Kunchok A, Chen JJ, McKeon A, et al. Coexistence of myelin oligodendrocyte glycoprotein and aquaporin-4 antibodies in adult and pediatric patients [J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77: 257-259.
- [6] Jurynczyk M, Messina S, Woodhall MR, et al. Clinical presentation and prognosis in MOG-antibody disease: a UK study [J]. *Brain*, 2017, 140: 3128-3138.
- [7] Cobo-Calvo A, Ruiz A, Maillart E, et al. Clinical spectrum and prognostic value of CNS MOG autoimmunity in adults: The MOGADOR study [J]. *Neurol*, 2018, 90: e1858-1869.
- [8] Marignier R, Hacohen Y, Cobo-Calvo A, et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease [J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20: 762-772.
- [9] Budhram A, Mirian A, Le C, et al. Unilateral cortical FLAIR-hyperintense Lesions in Anti-MOG-associated Encephalitis with Seizures (FLAMES): characterization of a distinct clinico-radiographic syndrome [J]. *J Neurol*, 2019, 266(10): 2481-2487.
- [10] 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 Neuroinflamm*, 2016, 13: 281.
- [11] Salama S, Khan M, Levy M, Izbudak I. Radiological characteristics of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody disease [J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2019, 29: 15-22.
- [12] 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 Neuroinflamm*, 2016, 13(1): 280.
- [13] Jarius S, Pellkofer H, Siebert N, et al. Cerebrospinal fluid findings in patients with myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibodies. Part 1: results from 163 lumbar punctures in 100 adult patients [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17: 261.
- [14] Mariotto S, Gajofatto A, Batzu L, et al. Relevance of antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in CSF of seronegative cases [J]. *Neurol*, 2019, 93: e1867-1872.
- [15] Carta S, Hftberger R, Bolzan A, et al. Antibodies to MOG in CSF only: pathological findings support the diagnostic value [J]. *Acta Neuropathologica*, 2021, 141: 801-804.
- [16] Nan D, Zhang Y, Han J, et al. Clinical features and management of coexisting anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis and myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated encephalomyelitis: a case report and review of the literature [J]. *Neurol Sci*, 2021, 42(3): 847-855.
- [17] Hacohen Y, Banwell B. Treatment approaches for MOG-Ab-associated demyelination in children [J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2019, 21(1): 2.
- [18] Ramanathan S, Mohammad S, Tantsis E, et al. Clinical course, therapeutic responses and outcomes in relapsing MOG antibody-associated demyelination [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018, 89: 127-137.

引证本文:简雯,蔡丹,张红,等.成人 MOG 抗体病首次发作的临床和影像学特征分析[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2023, 40(7): 659-662.