

胶质纤维酸性蛋白星型细胞病的病例特点

袁 泉¹, 谭淑慧²

摘要: **目的** 通过分析5例GFAP星型胶质细胞病患者的临床资料,参考国内外文献报道,探讨GFAP星型胶质细胞病患者的临床特点。**方法** 通过对宣武医院2018年-2020年收治的5例GFAP星型胶质细胞病患者一般临床信息、临床症状、脑脊液结果、脑电图结果、影像学特征及治疗结果进行回顾性分析及相关文献复习。**结果** 5例患者平均发病年龄为57岁,临床症状主要表现为肢体乏力、记忆力下降、睡眠增多、尿便障碍、发热等,有1例患者除上述表现外还伴有癫痫发作;脑脊液检查均显示蛋白及细胞数不同程度的增高,4例患者出现脑脊液寡克隆区带及脑脊液特异性寡克隆区带阳性,24 h鞘内合成率不同程度的增高。脑电图显示不同程度的慢波;头部核磁可见颞叶、侧脑室旁、基底节及胼胝体异常信号,有3例患者延髓、颈髓及胸髓可见异常信号。5例患者均给予激素治疗,且症状均不同程度改善。**结论** GFAP星型细胞病患者临床症状主要为脑病、脑膜炎及脑脊髓炎等表现,且脑脊液均有不同程度的免疫介导的炎症反应表现,影像学检查可见脑、脑膜、脊髓和视神经受累,大部分对激素反应良好。

关键词: GFAP星型细胞病; 脑脊液; 脑电图; 治疗

中图分类号: R741 **文献标识码:** A

Clinical features of patients with autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy YUAN Quan, TAN Shuhui. (Innovation Center for Neurological Disorders, Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China)

Abstract: **Objective** To explore the clinical features through analyzing the clinical data of 5 patients with autoimmune glial fibrillary acidic protein (GFAP) astrocytopathy and reviewing the literatures. **Methods** We retrospectively analyzed the general data, clinical symptoms, cerebrospinal fluid results, electroencephalogram results, imaging data and treatment results of 5 patients with GFAP astrocytopathy at our hospital and reviewed the literatures. **Result** The average age of onset was 57 in five patients. The main clinical symptoms were limb fatigue, memory loss, increased sleep, urine and stool disorders, fever and so on, and 1 patient was accompanied by epileptic seizure in addition to the above manifestations. Cerebrospinal fluid examination showed that protein and cell number were increased in different degrees, 4 patients showed positive oligoclonal bands and specific oligoclonal bands in cerebrospinal fluid, and 24 hours intrathecal synthesis rate increased in different degrees. The electroencephalogram showed varying degrees of slow waves. Abnormal signals in the temporal lobe, lateral ventricle, basal ganglia and corpus callosum were observed by craniocerebral MRI. Abnormal signals in the medulla oblongata, cervical medulla and thoracic medulla were observed in 3 patients. All the 5 patients received hormone therapy, and their symptoms were improved to varying degrees. **Conclusions** The clinical symptoms of patients with GFAP astrocytopathy were mainly encephalopathy, meningitis and encephalomyelitis, and the cerebrospinal fluid had different degrees of immune-mediated inflammatory reaction. Imaging examination showed that the brain, meninges, spinal cord and optic nerve were involved, and most of patients respond well to hormones.

Key words: GFAP astrocytopathy; Cerebrospinal fluid; Electroencephalogram; Treatment

自身免疫性胶质纤维酸性蛋白星型细胞病是一种以胶质纤维酸性蛋白(glia fibrillary acidic protein, GFAP)抗体为标志物的神经系统自身免疫性疾病,其特异性IgG抗体已经在患者和动物身上被证实,这种抗体选择性的作用于星型胶质细胞的胶质纤维酸性蛋白,于2016年被首次报道^[1,2]。其好发于40岁以上成人,也有儿童病例的报道,其临床表现与成人相似^[3]。通常急性或亚急性起病,病变部位多位于脑、脑膜、脊髓及视神经,临床表现主要为发热、头痛、脑病、不自主运动、癫痫、脊髓炎和视力异常等^[1,2],其病因及发病机制不明。本文通过对宣武医院2018年-2020年收治的5例GFAP星型胶质细胞病患者临床

资料进行分析,并复习相关文献,探讨GFAP患者的临床特点,为临床医师早期识别和诊断提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取5例2018年-2020年经首都医科大学宣武医院诊治的GFAP星型胶质细胞病患者,5例患者均行腰穿检查,应用CBA检测方法检测脑脊液GFAP抗体阳性确诊。

收稿日期:2021-02-09;修订日期:2021-05-30

作者单位:(1.首都医科大学宣武医院神经疾病高创中心,北京100053;2.聊城市人民医院神经内科,山东聊城252000)

通讯作者:袁 泉,E-mail:yuanquanxw@126.com

1.2 研究方法 回顾分析 5 例 GFAP 星型胶质细胞病患者的临床表现、神经系统查体、脑脊液检查、脑电图、影像学检查及治疗方式。

2 结果

2.1 临床特点 收集的 5 例 GFAP 星型胶质细胞病患者中 2 例男性, 3 例女性。发病年龄最小为 31 岁, 最大为 78 岁; 病程多为亚急性起病, 从 50 d ~ 6 个月不等; 临床表现为肢体乏力(4 例)、睡眠增多(3 例)、发热(3 例)、记忆力下降(3 例)、癫痫(1 例)、肢体不自主抖动(1 例)、肢体麻木(1 例)、尿便障碍(4 例)、视物模糊(1 例), 其中有 1 例以后颈枕及后背疼痛起病, 1 例出现视幻觉。

2.2 脑脊液结果 脑脊液常规检查可见白细胞计数及蛋白含量不同程度的增高(见表 1); 脑脊液免疫学化验检查显示多数患者出现脑脊液寡克隆区带及脑脊液特异性寡克隆区带阳性、24 h 鞘内合成率不同程度的增高(见表 2)。

2.3 脑电图结果 病例 1: 弥漫性异常视频脑电图(背景为慢活动, 尖波、尖慢复合波、不典型三相波混杂); 病例 2: 背景中混有稍多低幅慢波; 病例 3: 未做; 病例 4: 中度异常, 全导可见大量中至高幅 4 ~ 5 Hz 慢波; 病例 5: 全导较多低中幅慢波及快波, 蝶骨偶见可疑尖波, 符合脑炎表现。

2.4 影像学检查结果 病例 1: 头部核磁: 双

侧基底节区、侧脑室旁、半卵圆中心多发腔隙性脑梗死, 部分软化灶, 右侧上颌窦炎, 右侧小脑半球、基底节区微出血灶, 双侧海马萎缩; 胸腰椎核磁: 胸腰髓未见明确病变。病例 2: 头部核磁: 左侧颞叶、双侧侧脑室后角旁及胼胝体异常信号影, 考虑: 非肿瘤性病变, 不排除脑炎; 颈、胸、腰椎核磁: 颈 5-胸 2 水平脊髓内异常信号影; 腰髓未见异常信号; 应用激素治疗后复查: 头部核磁: 双侧脑室周围白质异常信号, 左侧为著。颈、胸椎核磁: 脊髓内未见明确病变。病例 3: 头部核磁: 未见明显异常; 颈髓 + 胸髓 + 腰椎核磁: C5-7、T7、T8 水平脊髓可疑异常信号, 炎症待排; 腰髓未见明显异常; 激素治疗后复查: 颈椎核磁: 延髓、颈 6、颈 7 平面脊髓异常信号, 缺血? 胸髓核磁: 胸 5 水平髓内异常信号。病例 4: 初次发病: 头部核磁: 双侧内颞叶异常信号, 左侧脑室旁及左额叶皮质下缺血灶, 轻度脑白质变性; 颈髓核磁: 延髓-胸 1 水平脊髓条片状异常信号; 停药后复发所见: 胸髓平扫 + 增强: 延髓-胸 10 水平脊髓异常信号(见图 1); 头部核磁: 双侧内颞叶、左侧岛叶、桥脑、双侧基底节、侧脑室周围异常信号(见图 2)。病例 5: 头部核磁: 左侧海马钩回、前连合、双额叶内侧、扣带回多发异常信号; 颈胸核磁: 颈髓及胸髓内未见异常信号。

2.5 治疗及预后 5 例患者均给予激素治疗, 症状均不同程度改善(见表 3)。

表 1 脑脊液常规检查结果

病例	年龄	白细胞数(×10 ⁶ /L)	蛋白(mg/dl)	葡萄糖(mmol/L)	氯(mmol/L)	自免脑抗体
1	78	58(单核 97%, 多核 3%)	86	2.88	107	
2	41	29(单核 28/29, 多核 1/29)	39	3.49	121	
3	31	233(单核 10%, 多核 90%)	99	2.91	127	
4	61	114	107	2.29	113	
复发	62	19	73	2.43	123	
5	73	31(单核 28/31, 多核 3/31)	74	4.36	124	
$\bar{x} \pm s$	57.7 ± 18.2	80.7 ± 82.1	79.7 ± 24.0	3.06 ± 0.76	119.2 ± 7.6	阴性

注: 复发是病例 4 自行停药后疾病复发后再次入院; 脑脊液细胞数参考值: 0 × 10⁶/L; 脑脊液蛋白参考值: 15 ~ 45 mg/dl; 脑脊液葡萄糖参考值: 2.5 ~ 4.4 mmol/L; 脑脊液氯参考值: 118 ~ 128 mmol/L

表 2 脑脊液免疫学化验结果

病例	CSF IgG 寡克隆区带	CSF 特异性寡克隆区带	IgA (mg/dl)	IgM (mg/dl)	IgG (mg/dl)	24 h 鞘内合成率 (mg/24 h)
1	+	+	1.83	0.31	15.6	33.92
2	+	+	0.75	0.13	3.15	5.62
3	+	+	1.12	0.47	14.9	34.51
4	-	-	3.28	0.8	16.1	12.8
(复发)	+	+	1.74	0.4	8.69	19.71
5	-	-	2.46	0.45	11.1	13.4
$\bar{x} \pm s$			1.86 ± 0.91	0.43 ± 0.22	11.59 ± 5.04	19.99 ± 11.89

IgA 参考值: 0.0 ~ 0.2; IgM 参考值: 0.0 ~ 0.2; IgG 参考值: 0.48 ~ 5.86; 24 h 鞘内合成率: 0.0 ~ 9.0

表3 治疗方案及预后

病例	治疗方案	临床症状	预后
1	甲强龙 500 mg × 5 d ivdrip→ 甲强龙 240 mg × 5 d ivdrip→ 泼尼松片 80 mg qd po 逐渐减量	肢体乏力、行走困难 思睡 记忆力下降、反应迟钝 尿便障碍	神志清楚 可自行行走 睡眠结构正常 能和家人言语交流 尿便障碍
2	甲强龙 1000 mg × 3 d ivdrip→ 甲强龙 500 mg × 3 d ivdrip→ 甲强龙 250 mg × 3 d ivdrip→ 甲强龙 120 mg × 3 d ivdrip→ 泼尼松片 60 mg qd po 逐渐减量	发热(T _{max} 38 °C)、颈及 后背疼痛、不认识家人、 右上下肢不自主抖动、视物模糊	体温正常 颈及后背疼痛减轻, 低头时偶有过电感 视物模糊症状消失 肢体不自主抖动消失
3	甲强龙 1000 mg × 3 d ivdrip→ 甲强龙 500 mg × 3 d ivdrip→ 甲强龙 250 mg × 3 d ivdrip→ 甲强龙 120 mg × 3 d ivdrip→ 泼尼松片 60 mg qd po 逐渐减量	发热(T _{max} 38.8 °C) 小便困难 大便失禁 癫痫 双下肢全瘫	体温正常 癫痫消失 留置导尿 大便失禁 双下肢全瘫
4	甲强龙 1000 mg × 5 d ivdrip→ 泼尼松片 80 mg qd po 逐渐减量	食欲不振、恶心 记忆力下降 小便费力、便秘 睡眠增多	食欲欠佳,恶心症状消失 大、小便通畅
复发	甲强龙 1000 mg × 5 d ivdrip→ 泼尼松片 80 mg qd po 逐渐减量	二便障碍 记忆力下降 幻觉 双下肢无力	记忆力好转 大小便通畅 双下肢无力症状好转 幻觉消失 记忆力好转
5	甲强龙 500 mg × 5 d ivdrip→ 甲强龙 240 mg × 5 d ivdrip→ 泼尼松片 80 mg qd po 逐渐减量	发热(T _{max} 37.5 °C);乏力 睡眠增多 不认识家人	神志清楚 睡眠正常 能和家人简单交流

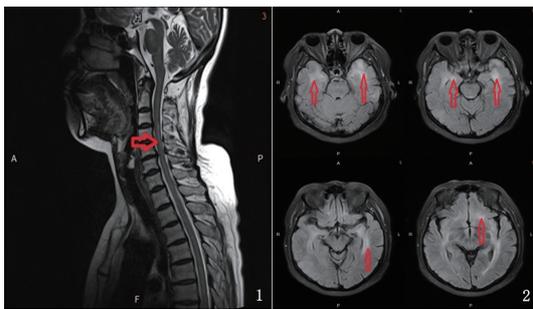


图1 延髓-胸10水平脊髓异常信号;图2:双侧内颞叶、左侧岛叶、桥脑、双侧基底节、侧脑室周围异常信号

3 讨论

自身免疫性胶质纤维酸性蛋白(GFAP)星型细胞病是一种少见的炎性中枢神经系统疾病,目前关于本病的诊断尚无统一标准,主要诊断要点有:(1)急性或亚急性起病,临床表现为脑膜、脑、脊髓、视神经受累及各种症状的组合;(2)典型MRI可见脑室旁线样放射状强化和(或)脊髓长节段受累伴中央强化;(3)脑脊液GFAP抗体阳性;(4)脑活体组织检查提示小血管周围炎症伴小胶质细胞活化;(5)类固醇

激素治疗有效;(6)排除其他可能疾病;在我们搜集的这5例患者中,发病年龄从31~78岁不等,男性2例,女性3例,病程最短者50d,最长者6个月。脑脊液检查显示白细胞计数及蛋白定量均升高、免疫学化验异常,证实了GFAP星型胶质细胞病为免疫机制介导的炎性中枢神经系统病变。这与文献报道的相一致^[2]。我们搜集的这5例患者中,第2例和第5例患者脑脊液及血清中均检测到GFAP-IgG抗体,第2例患者临床表现为颈及后背疼痛、意识障碍、行走困难及双手麻木,当地医院考虑为颈椎病,未给予特殊治疗,后逐渐出现双手不自主抖动,就诊于当地医院,发现血糖增高,于内分泌科住院治疗,血糖控制良好出院,但双手不自主抖动未见明显好转。出院后患者逐渐出现意识模糊、不认识家人、语无伦次,间断发热,伴行走困难,再次于当地医院住院治疗,完善腰穿检查显示脑脊液蛋白及细胞数均升高,行头部及脊髓MRI检查示左侧颞叶、双侧侧脑室后角旁及胼胝体异常信号,不除外脑炎,颈5及胸2脊髓内可见长节段异常信号,考虑炎性脱髓鞘病变。当地医院给予激素治疗,患者症状明显好转。

后患者因出现双手麻木就诊于我院,化验脑脊液及血清 GFAP-IgG 抗体阳性,继续予以激素治疗,患者症状好转出院。第 5 例患者临床表现为乏力、睡眠增多及反应迟钝,首先于内分泌科就诊,血糖控制良好出院。后患者症状仍进行性加重,就诊于我院,完善头部核磁示:海马钩回、前连合、双额叶内侧、扣带回多发异常信号,脑脊液及血清 GFAP-IgG 抗体阳性,给予患者激素冲击治疗,症状好转出院。以上 2 例患者的诊治过程提示 GFAP 星型胶质细胞病患者的临床症状缺乏特异性,患者可因肢体乏力就诊于多个科室,从而延误了患者的正规诊治,也增加了患者的经济负担。另外这 2 例患者均存在血糖异常,而其余 3 例脑脊液 GFAP-IgG 抗体阳性,血清阴性的患者,血糖均正常,提示血清 GFAP 抗体可作为预测自身免疫性糖尿病的新型生物学标志物,这与文献报道的一致^[4]。

GFAP-IgG 抗体有时与 NMDA-R IgG、AQP4-IgG 及 MOG 共存,此种情况常见于合并畸胎瘤的患者。Lennon 等人的研究显示,34% 的患者合并肿瘤,这其中 66% 的患者在神经系统发病 2 y 内出现^[1,2]。最常见的肿瘤为卵巢畸胎瘤,其他少见肿瘤包括腺癌(乳腺、肺、卵巢、子宫内膜、食道癌和肾癌)、头颈部鳞状细胞癌、胸腺瘤、多形性腮腺瘤、胶质瘤、多发性骨髓瘤、小细胞癌和类癌^[2,5~7]。我们搜集的这 5 例患者,全部送检 NMDA-R、AQP4 及 MOG 相关抗体检测,结果均为阴性,且到目前为止未发现肿瘤的存在,也可能与病例数少,随访时间尚短有关。其它非神经元抗体包括抗核抗体(ANA)、抗干燥综合征抗体(SSA 及 SSB)及抗双链 DNA 抗体等^[5]。本组病例 1 化验抗核抗体谱示:Nrnp/Sm 抗体阳性(++)、抗 Sm 抗体弱阳(+)、抗 Ro-52 抗体强阳(+++)。病例 5 抗核抗体结果为核颗粒型 1:100。提示免疫因素在 GFAP 星型细胞病中起了一定作用,但具体机制目前尚不清楚,有待进一步研究。

GFAP 星型细胞病患者的影像学表现多为非特异性的,最为常见的是沿中线分布的 T₂ 加权像上高信号的病灶,增强后可见病灶有强化,其次为软脑膜、室管膜强化。特征性的影像学改变为垂直于脑室的血管周围线性放射状强化,脊髓病变多为长节段脊髓炎^[1,6]。且这种强化在经过治疗后会消失,病理显示为脑膜炎和小血管周围炎,提示强化是由于钆从受损的血脑屏障渗漏所致^[5]。治疗后,血脑屏障迅速修复,强化消失。脑 PET 显像可显示与 MRI 异常区域相对应的高代谢。我们报道的第 2 例患者,在应用激素治疗后复查脊髓核磁病灶消失,复查头部核磁病灶较前明显缩小,第 5 例患者行 PET 检查显示:左侧海马沟回、前联合、双侧额叶内侧、扣带回异常信号葡萄糖代谢增高,考虑颅内原发病变(炎

性?)。与文献报道一致。与 AQP4-IgG 病变相比,GFAP 星型胶质细胞病患者的脊髓病变病变边界比较模糊,脊髓肿胀较少见,且强化主要表现为脊髓中央管斑点状强化或软脑膜强化。

脑电图表现缺乏特异性,本组搜集的 5 例患者中有 4 例脑电图均表现为不同程度的慢波,这 4 例患者头部核磁均证实有颅内病变,提示脑电图异常与颅内受累部位之间可能有一定关联性。

GFAP 患者的治疗目前尚无统一的标准或共识。急性期治疗一般包括大剂量糖皮质激素冲击、静脉注射免疫球蛋白和血浆置换等。长期治疗包括口服类固醇和免疫抑制剂。大约 70% 的患者对类固醇治疗反应良好。部分患者在激素减量过程中或停药后复发。本组搜集的 5 例患者起始均应用了大剂量甲强龙冲击治疗,后逐渐序贯为口服治疗,出院时症状均有不同程度的好转,病例 3 以小便困难及双下肢无力入院,病程中有癫痫发作,经激素冲击治疗后,患者未再出现癫痫发作,但该患者双下肢无力症状未见改善,且该患者肌电图检查示周围神经损害,这在既往文献中未见明确报道,是否与 GFAP 抗体有关,有待于进一步探讨。另外,病例 4 第一次发病后在泼尼松减量至 10 mg 时自行停药致疾病复发,再次入院后重新启动大剂量甲强龙冲击治疗,症状再次好转,提示本病对大剂量糖皮质激素较敏感,病情平稳后仍不宜快速停药。但药物应用的总疗程目前尚无统一论。

综上所述,GFAP 星形细胞病是一种神经系统自身免疫性疾病,其病因、病理、机制、诊断和治疗等方面有待进一步研究。

[参考文献]

- [1] Fang B, McKeon A, Hinson SR, et al. Autoimmune Glial Fibrillary Acidic Protein Astrocytopathy: A Novel Meningoencephalomyelitis [J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(11): 1297-1307.
- [2] Flanagan EP, Hinson SR, Lennon VA, et al. Glial fibrillary acidic protein immunoglobulin G as biomarker of autoimmune astrocytopathy: A analysis of 102 patients [J]. *Ann Neurol*, 2017, 81(2): 298-309.
- [3] Dubey D, Hinson SR, Jolliffe EA, et al. Autoimmune GFAP astrocytopathy: prospective evaluation of 90 patients in 1 year [J]. *J Neuroimmunol*, 2018, 321: 157-163.
- [4] Pang Z, Kushiyama A, Sun J, et al. Glial fibrillary acidic protein (GFAP) is a novel biomarker for the prediction of autoimmune diabetes [J]. *FASEB J*, 2017, 31(9): 4053-4063.
- [5] Long Y, Liang J, Xu H, et al. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy in Chinese patients: a retrospective study [J]. *Eur J Neurol*, 2018, 25: 477-483.
- [6] Iorio R, Damato V, Evoli A, et al. 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.
- [7] Martin AL, Jolliffe E, Hertweck SP. Ovarian teratoma associated with coexisting anti-N-methyl-D-aspartate receptor and glial fibrillary acidic protein autoimmune meningoencephalitis in an adolescent girl: a case report [J]. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2018, 31: 321-324.