

文章编号:1003-2754(2025)03-0258-04

doi:10.19845/j.cnki.zfysjjbzz.2025.0052

艾加莫德治疗复发的重症抗NMDAR脑炎合并MOGAD 1例报告

杜 静, 曹树刚, 曹 磊, 王 敏, 许 思, 田仰华

摘要: 本文报道1例应用艾加莫德治疗重症复发性抗N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)脑炎合并髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体相关疾病(MOGAD)患者的临床特点及预后。神经免疫重叠综合征临床表现复杂,对于一线治疗效果不佳者,新型FcRn拮抗剂艾加莫德可能有效。

关键词: 抗NMDA脑炎; 髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体相关疾病

中图分类号:R593.2; R744.5 文献标识码:A

Clinical effect of efgartigimod in treatment of severe anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis comorbid with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders: A case report and literature review DU Jing, CAO Shugang, CAO Lei, et al. (Department of Neurology, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, China)

Abstract: This article reports the clinical features and prognosis of a patient with severe recurrent anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis comorbid with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders (MOGAD) who was treated with efgartigimod. Neuroimmune overlap syndrome has complex clinical manifestations, and the novel FcRn antagonist efgartigimod may be effective in patients who do not respond well to first-line treatment.

Key words: Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis; Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders

抗N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)脑炎是常见的自身免疫性脑炎(autoimmune encephalitis, AE),起病较急,临床症状重。髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体相关疾病(myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody associated disease, MOGAD)也是近年来发现的一类自身免疫性中枢神经系统脱髓鞘疾病,以血清MOG抗体阳性和特征表现。然而,抗NMDAR脑炎合并MOGAD的患者较少见。现报道1例复发性抗NMDAR脑炎叠加MOGAD的诊治,以期提高对该病的认识。

1 病例资料

1.1 研究对象 患者,男,26岁。因反复记忆力减退、精神行为异常2年,再发伴嗜睡1个月入院。2021年2月患者无明显诱因出现记忆力减退,远近记忆力均有下降、计算力下降、词不达意、胡言乱语。2021年3月时出现双眼视力下降,色彩对比感觉降低,就诊成都某三甲医院,查体示记忆力,计算力下降,混合性失语,存在失用,失认,双眼视力下降,右眼矫正1.2,左眼矫正0.8。四肢肌力,肌张力未见异常,病理征(-),脑膜刺激征(-)。完善相关检查,血常规、生化无异常,血清NMDA抗体1:32,脑脊液NMDA抗体1:32,血MOG抗体1:10,脑脊液MOG抗体1:1[基于组织底物的实验(tissue based assay, TBA)+基于细胞底物的实验(cell based assay, CBA)]

检测]。头部及颈椎MRI平扫及增强未见明显异常。左眼视敏度下降,P100波潜伏期延长,双眼点状视野受损。诊断为抗NMDAR脑炎合并MOGAD。予以甲强龙冲击治疗后(1.0 g/d, 0.5/d, 后泼尼松60 mg/d, 每周减2片直至停药),患者记忆力明显改善,视力基本恢复正常。2023年12月8日再次出现记忆力减退、行为异常、胡言乱语、睡眠增多,且出现反复发作性意识丧失、肢体抽搐。在当地医院外送脑脊液抗NMDA抗体1:100,血清抗NMDA抗体1:1 000(TBA+CBA方法),抗MOG抗体阳性(TBA+CBA方法),考虑抗NMDAR脑炎合并MOGAD复发。予甲强龙1.0 1次/d(2023年12月24日—12月26日),后逐渐减量连服3 d(0.5 1次/d, 0.25 1次/d, 0.125 1次/d, 后予以甲泼尼龙片52 mg/d, 连服14 d, 甲泼尼龙片48 mg/d(自2024年1月23日起),联合血浆置换治疗5次(分别于12月25日、12月27日、12月29日、12月31日、1月2日)。患者症状控制欠佳,1月8日气管切开,呼吸机辅助通气,加用人免疫球蛋白0.4

收稿日期:2025-01-30;修订日期:2025-03-01

基金项目:安徽医科大学第二附属医院转化医学研究科研基金(2022ZHYJ08)

作者单位:(安徽医科大学第二附属医院神经内科,安徽合肥230601)

通信作者:杜 静,E-mail:36685508@qq.com

mg/kg(2024年1月16日—1月20日)。同时因频繁癫痫发作,单药和双药等联合治疗无效,后予以多种抗癫痫药物联合治疗:奥卡西平片0.45 2次/d、左乙拉西坦片0.5 2次/d、氯硝西泮片1 mg 1次/晚、丙戊酸钠0.2 3次/d抗癫痫治疗。1月24日患者仍神志不清,间断出现癫痫发作,表现为双眼上翻,四肢抽搐,持续时间每次2~5 min,因治疗不理想,转安徽医科大学第二附属医院继续治疗。既往史无特殊。

入院查体:血压121/73 mmHg,心率110次/min,呼吸22次/min,体温37.2°C。气管切开,呼吸机辅助呼吸,浅昏迷,查体不合作。双侧瞳孔等大等圆,直径2.5 mm,对光反射灵敏,双侧额纹对称,玩偶征(-),疼痛刺激后下肢可见轻微活动,四肢肌张力降低,双上肢腱反射对称存在,双下肢膝反射活跃,双掌颌反射阳性,双巴氏征阳性。颈软,克布氏征(-)。骶尾部可见压疮。

1.2 辅助检查 血常规、肾功能、血糖血脂、血栓与止血、尿常规、免疫十项、ANA正常。脑电图提示:患者镇静镇痛状态,描记过程中 α 节律消失,大量低幅快波夹入各导。可见大量4~7 Hz,低幅之多样性波以及1~2 Hz中高波幅 δ 波,尖波,考虑中~高度异常。脑脊液结果:2023年12月19日无色透明,压力300 mmH₂O,白细胞 $100\times 10^6/L$,氯117.5

mmol/L,葡萄糖2.22 mmol/L(血糖4.5 mmol/L),脑脊液总蛋白0.90 g/L。隐球菌阴性。外送脑脊液抗NMDA抗体1:100,血清抗NMDA抗体1:1 000,抗MOG抗体阳性(TBA+CBA方法)。

1.3 治疗经过 入院后诊断抗NMDAR脑炎合并MOGAD重叠综合征,由于激素、血浆置换、丙球治疗后,虽然相关抗体滴度降低,但效果欠佳,神志仍未恢复,存在反复癫痫发作,考虑为癫痫持续状态,故拟启用二线治疗。考虑患者存在肺部感染及褥疮,利妥昔单抗等药物有加重感染风险。在取得患者家属知情下,2024年2月2日予以艾加莫德治疗(静脉输注,首次800 mg,1周后再次予以400 mg)。治疗后1周患者神志转清,可按照指令睁闭眼活动肢体,四肢肌力IV级,癫痫发作亦停止。呼吸机脱机,呼吸平稳。2024年2月5日头部MRI:双侧散在海马稍长T₁、T₂信号,并有萎缩,余脑实质未见明显异常(见图1)。脑脊液复查结果:无色透明,压力200 mmH₂O,白细胞 $3\times 10^6/L$,氯116.2 mmol/L,葡萄糖3.23 mmol/L,脑脊液总蛋白0.27 g/L,腺苷脱氨酶0.00 U/L。血NMDA抗体阴性,脑脊液NMDA抗体1:3.2,血MOG抗体阴性(TBA+CBA方法)。2024年2月24日脑脊液NMDA抗体(TBA+CBA方法)1:1,较前进一步下降。患者主要症状、抗体及治疗方案(见表1)。

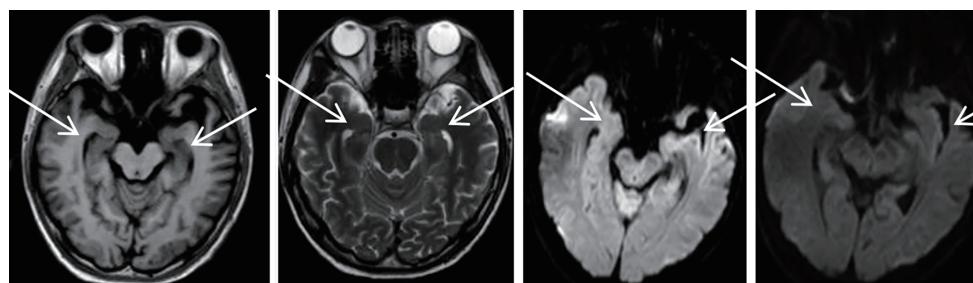


图1 头部MRI图像

表1 患者不同时期主要临床症状、抗体及免疫治疗方案

时间	临床症状	抗体水平(TBA+CBA法)	免疫治疗
2021年2月	记忆力下降,视力下降	血清NMDA抗体1:32 脑脊液NMDA抗体1:32 血MOG抗体1:10 脑脊液MOG抗体1:1	甲强龙(1.0 g/d×5 d, 0.5 g/d×5 d)后序贯泼尼松60 mg 1次/d,每周减2片直至停药
2023年12月	记忆力减退、行为异常、睡眠增多、肢体抽搐	血清抗NMDA抗体1:1 000 脑脊液抗NMDA抗体1:100 血清MOG抗体阳性	甲强龙(1.0 g 1次/d×3 d, 0.5 g 1次/d×3 d, 0.25 g 1次/d×3 d, 0.125 g 1次/d×3 d)血浆置换(5次)
2024年1月	癫痫持续状态、呼吸衰竭、意识障碍、四肢肌力I级	血NMDA抗体阴性 脑脊液NMDA抗体1:3.2 血MOG抗体阴性	甲泼尼龙片52 mg 1次/d×14 d, 48 mg 1次/d×7 d人免疫球蛋白0.4 mg/kg×5 d
2024年2月	癫痫发作停止、呼吸机脱机、神志清楚、四肢肌力IV级	血NMDA抗体阴性 脑脊液NMDA抗体1:1 血MOG抗体阴性	甲泼尼龙片40 mg 1次/d,每2周减1片艾加莫德(静脉输注,首次800 mg,1周后400 mg)

2 讨 论

随着针对AE诊疗技术不断深入,近年来发现有重叠两种(或以上)抗神经抗体同时阳性的AE病例,以及AE与其他抗体阳性神经免疫病或系统性自身免疫病互相重叠的现象,即抗体重叠或临床表型重叠现象^[1]。该类疾病常常临床比较重,治疗较困难,有的治疗尚处于摸索阶段。本文首次报道1例应用艾加莫德治疗重症复发性抗NMDAR脑炎合并MOGAD的重叠综合征患者。

抗NMDAR脑炎是自身免疫性脑炎较常见的类型,表现为急性或亚急性起病,出现精神行为异常、认知功能障碍、癫痫发作、运动障碍、不自主运动、意识障碍及自主神经功能障碍等。头部MRI可无明显异常或仅有散在皮质、皮质下点片状FLAIR高信号^[2]。本例患者首次发作急性起病,表现记忆力和计算力下降等症状,血及脑脊液抗NMDAR抗体阳性,符合抗NMDAR脑炎^[3]。一般来说,抗NMDAR脑炎可表现为复视,但视力下降较少见。该患者存在视力下降,视觉诱发电位异常,结合MOG抗体阳性,符合MOGAD诊断标准^[4],但缺憾的是当时限于条件未行视神经MRI检查。研究发现,抗NMDAR脑炎可与其他神经系统自身免疫性疾病中并存^[5],在一項对691例抗NMDAR脑炎患者研究中,23例(3.3%)合并抗MOG或水通道蛋白4(AQP4)的抗体^[6]。另一項42例MOG患者的研究发现,11.9%的患者同时存在抗NMDAR抗体^[7],二者可以同时或者序贯发生。目前该病的具体机制尚不清楚,MOG是在中枢神经系统髓鞘和少突胶质细胞外层表达的一种髓鞘蛋白^[8]。相似地,NMDAR IgG也存在于少突胶质细胞构成的髓鞘上^[9],当某些诱因导致免疫功能异常,破坏少突胶质细胞时,可出现MOG和NMDAR抗体合并阳性^[10]。

AE患者在症状好转或者稳定2个月以上而重新出现症状,或者症状加重(mRS评分增加1分及以上)则视为复发^[11]。抗NMDAR脑炎患者复发率为12.0%~31.4%,可以单次复发或者多次复发,复发的间隔平均为5个月,肿瘤阴性患者和未应用二线免疫治疗的患者复发率较高。一項研究综合文献对15例抗NMDAR脑炎合并MOG重叠综合征分析发现,约1/3患者在激素减量过程中出现复发^[12]。本例患者首次发作对激素治疗敏感,但后续激素停药后未定期复诊,未接受其他序贯治疗。在第2次复发时,表现迅速进展的认知障碍及意识障碍。患者脑电图提示描记过程中α节律消失,大量多形性波以及中高波幅,结合其发作性意识状态改变及肢体肌阵挛表现,考虑存在非惊厥癫痫持续状态,符合重症AE的标准。重症AE是指符合自身免疫性脑炎诊断

标准的同时符合下列标准中任意一项:(1)意识障碍,GCS评分≤12分;(2)癫痫持续状态;(3)肌张力障碍持续状态,肌张力障碍严重程度处置方案(dystonia severity action plan, DSAP),IV~V级;(4)需要在NCU进行诊疗的精神症状;(5)引起血流动力学不稳定的严重自主神经功能障碍;(6)中枢性低通气综合征。对于重症AE,需高度重视诊治,密切关注临床指标如意识状态、精神状态、癫痫发作频率、通气功能等,对自身抗体,影像学和脑电图的动态观察也很重要。影响疗效及预后的因素包括抗体滴度及变化,临床症状的严重程度,开始治疗的时间,治疗持续时间及肿瘤是否切除等^[13]。

目前,对于重叠综合征的治疗,尚无指南或者共识。Fan等^[7]研究了重叠抗NMDAR脑炎和脱髓鞘疾病的临床特点,发现大剂量类固醇和静脉注射免疫球蛋白是较常用的治疗方法,6%的抗NMDAR脑炎重叠MOG在激素和/或丙球治疗后,应用利妥昔单抗或环磷酰胺。另一項对抗NMDAR脑炎合并MOG重叠综合征分析发现,所有患者对激素治疗敏感,大部分病例合并使用2种以上免疫治疗措施^[12]。本例患者经过激素冲击、血浆置换、丙球等一系列治疗后,虽然血NMDAR抗体转阴,但脑脊液抗体为1:3.2,这可能是其临床症状未能缓解的部分因素。近年来,学者们对于自身免疫性疾病的治疗开发出了一些新型靶向生物制剂,给临床治疗提供较多帮助。有研究发现,IgG的再循环是维持血浆浓度的重要因素^[14]。新生儿Fc受体(FcRn)是一种跨膜蛋白,在酸性条件下可以与IgG结合,减少抗体在溶酶体酸性条件下被溶解,延长IgG的半衰期。艾加莫德是人IgG1抗体片段,是一种新型的FcRn拮抗剂,其机制是与内源性IgG竞争FcRn结合位点,促进IgG被溶酶体降解并减少IgG再循环,从而降低致病性抗体的水平^[15]。目前已应用于重症肌无力^[16]、慢性吉兰-巴雷综合征^[17],亦有少数应用于自身免疫性脑炎中。该患者由于存在肺部感染及褥疮,应用利妥昔单抗治疗感染风险较大。因此,在取得家属知情同意后,应用抗感染的同时,对患者应用了艾加莫德治疗,后临床症状有效缓解,脑脊液NMDAR抗体也下降。对于自身免疫性脑炎的治疗,中枢神经系统内的抗体清除较为重要,脑炎发作后,血脑屏障通透性发生改变,这可能有利于艾加莫德进入中枢神经系统,发挥作用。另一方面,FcRn全面表达于各器官,FcRn拮抗剂可能对血管内及血管外甚至脑脊液的抗体均有作用,这可能使其比血浆置换更有优势^[18]。一項随机、双盲、安慰剂对照研究显示,艾加莫德单次注射后可使总IgG减少50%,多次注射后减少75%^[19]。本临床提示艾加莫德对重叠综合征的脑脊液抗体的降低

作用有较好的作用,对改善临床预后起到了积极作用。未来对于重叠抗体类型的自身免疫脑炎是否更早地使用FcRn拮抗剂来清除体内的抗体,更好更快地改善临床预后有待于进一步研究。

总之,对于同时本例存在认知障碍,视力下降,痫性发作的并具有血液及脑脊液抗NMDAR抗体和抗MOG抗体阳性的AE患者,应考虑神经免疫重叠综合征。对于一线治疗效果不佳的患者,新型FcRn拮抗剂可能会有进一步的帮助,未来尚需不断扩大样本量,进行病例对照研究深入探索,为更好地治疗神经免疫重叠综合征或重症AE患者提供参考依据。

伦理学声明:本研究方案经安徽医科大学第二附属医院伦理委员会审批(批号:YX2023-132),患者签署知情同意书。

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:杜静、曹树刚负责数据整理收集、论文撰写;曹磊、王敏、许思负责提供临床数据;田仰华负责论文审核并最后定稿。

[参考文献]

- [1] 刘斌,任海涛,关鸿志.抗体相关自身免疫性脑炎的重叠综合征[J].中华神经科杂志,2021,54(1): 71-74.
- [2] Dalmau J, Armano T, Planagumà J, et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models[J]. Lancet Neurol, 2019, 18(11): 1045-1057.
- [3] 中华医学会神经病学分会神经感染性疾病与脑脊液细胞学学组.中国自身免疫性脑炎诊治专家共识(2022年版)[J].中华神经科杂志,2022,55(9): 931-949.
- [4] 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(2): 86-95.
- [5] Taraschenko O, Zabud R. Overlapping demyelinating syndrome and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis with seizures [J]. Epilepsy Behav Rep, 2019, 12: 100338.
- [6] Titulaer MJ, Höftberger R, Iizuka T, et al. Overlapping demyelinating syndromes and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis [J]. Ann Neurol, 2014, 75(3): 411-428.
- [7] Fan S, Xu Y, Ren H, et al. 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.
- [8] Ramanathan S, Prelog K, Barnes EH, et al. Radiological differentiation of optic neuritis with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies, aquaporin-4 antibodies, and multiple sclerosis [J]. Mult Scler, 2016, 22(4): 470-482.
- [9] Ren Y, Chen X, He Q, et al. Co-occurrence of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis and anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein inflammatory demyelinating diseases: a clinical phenomenon to be taken seriously[J]. Front Neurol, 2019, 10: 1271.
- [10] Guo J, Bu Y, Liu W. Case report: a case with MOGAD and anti-NMDAR encephalitis overlapping syndrome mimicing radiological characteristics of CLIPPERS [J]. Front Immunol, 2022, 13: 832084.
- [11] Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study [J]. Lancet Neurol, 2014, 13 (2) : 167-177.
- [12] 高曲文,黎振声,齐自娟,等.成人MOG抗体病和抗NMDAR脑炎叠加综合征1例并文献复习[J].神经损伤与功能重建,2023, 18(10):611-614.
- [13] 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.
- [14] Gable KL, Gupill JT. Antagonism of the neonatal Fc receptor as an emerging treatment for myasthenia gravis [J]. Front Immunol, 2019, 10: 3052.
- [15] Guidon AC, Juel VC. Efgartigimod: a novel antibody depletion therapy in myasthenia gravis [J]. Neurology, 2019, 92 (23) : 1079-1080.
- [16] Sivadasan A, Bril V. Clinical efficacy and safety of efgartigimod for treatment of myasthenia gravis[J]. Immunotherapy, 2023, 15(8) : 553-563.
- [17] Bayry J, Kaveri SV. Kill'em all: efgartigimod immunotherapy for autoimmune diseases[J]. Trends Pharmacol Sci, 2018, 39(11) : 919-922.
- [18] Howard JF Jr, Bril V, Burns TM. Randomized phase 2 study of FcRn antagonist efgartigimod in generalized myasthenia gravis [J]. Neurology, 2019, 92:e2661-e2673.
- [19] Ulrichs P, Guglietta A, Dreier T, et al. Neonatal Fc receptor antagonist efgartigimod safely and sustainably reduces IgGs in humans[J]. J Clin Invest, 2018, 128(10): 4372-4386.

引证本文:杜静,曹树刚,曹磊,等.艾加莫德治疗复发的重症抗NMDAR脑炎合并MOGAD1例报告[J].中风与神经疾病杂志,2025, 42(3):258-261.