

· 临床研究 ·

56例MOG-IgG相关疾病首次发病临床特点回顾性分析

张纪红, 陆杰, 陈道文, 石静萍, 田敏捷*

南京医科大学附属脑科医院神经内科, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的:探索抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白免疫球蛋白G抗体相关疾病(anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein-IgG associated disorder, MOGAD)首次发病的临床特点。方法:对56例临床确诊MOGAD患者首次发病临床资料进行回顾性分析,包括年龄、性别、症状、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、眼底、脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)、抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白免疫球蛋白G抗体(anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein-IgG, MOG-IgG)滴度水平、扩展功能障碍量表(expanded disability status scale, EDSS)评分、与第2次复发的间隔时间等。结果:首次发病年龄10~58岁,中位年龄23岁。男女比例为1.8:1。主要临床表现是脑膜脑炎(32.14%)、视神经炎(25.00%)、脊髓炎(17.86%)、脑干脑炎(14.28%)及多症状(10.71%)。MRI表现无特异性,颅脑MRI显示病灶体积大、分布散,脑干病灶常伴随大脑半球病灶;脊髓受累以短节段损害为主。约一半患者脑脊液白细胞及蛋白轻度升高。以视神经炎为主要表现的患者眼底常见显著视乳头水肿。EDSS评分0.5~8.5分。MOG-IgG抗体滴度以弱阳性多见,滴度与疾病严重程度及复发风险无相关性($P > 0.05$)。首次发病后96.43%的患者(54/56)恢复良好,3.57%的患者(2/56)有后遗症。75.00%的患者(42/56)有复发,与首次发作间隔1~60个月。未接受免疫调节治疗患者的复发风险显著高于接受免疫调节治疗患者($P < 0.05$)。第2次复发时的症状与首次症状无相关性($P > 0.05$)。结论:MOGAD首次发病大部分在青少年及青年时期,40岁之前占75.00%,未见老年期发病者。男性稍多于女性,临床表现多样,大部分患者首次发病后恢复良好,免疫调节治疗可显著降低复发风险。

[关键词] MOGAD; MOG-IgG; 脱髓鞘疾病

[中图分类号] R744.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2023)09-1257-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20230911

炎症或免疫介导的中枢神经系统脱髓鞘疾病包括一系列疾病,它们的临床表现及影像学表现具有一定相似性,但不同类型脱髓鞘疾病的治疗方案及预后不同。在脱髓鞘事件第1次发生时即能明确诊断,对于制定治疗方案及改善预后极其重要。本研究对56例诊断抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白免疫球蛋白G抗体相关疾病(anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein-IgG associated disorder, MOGAD)患者首次发病的临床资料进行回顾性分析,总结该病首次发病的特点,为临床诊断提供一定启示和帮助。

1 对象和方法

1.1 对象

收集2018年1月—2022年3月在南京医科大学附属脑科医院神经内科住院患者,符合2020年3月中国免疫学会神经免疫分会发布的《抗髓鞘少突胶

[基金项目] 南京市医学科技发展项目(YKK19087);南京医科大学科技发展基金(NMUB2019126)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: njdtmj@163.com

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》,即诊断明确的MOGAD患者,共56例。所有患者均无系统性自身免疫性疾病。

1.2 方法

对患者第1次发病时的临床资料进行回顾性统计分析,包括年龄、性别、主要症状、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)、抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白免疫球蛋白G抗体(anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein-IgG, MOG-IgG)滴度水平、眼底检查、第2次复发时间、扩展功能障碍量表(expanded disability status scale, EDSS)评分等。

本研究中MOG-IgG检测采用国际推荐的细胞法,抗原使用全长人MOG;血清MOG-IgG滴度 $\geq 1:10$,脑脊液MOG-IgG滴度 $\geq 1:1$,认定为MOG-IgG阳性,根据滴度水平可分为弱阳性(1:10, 1:32)、阳性(1:100, 1:320)、强阳性(1:1 000, 1:3 200)。

1.3 统计学方法

应用SPSS 26.0进行统计学分析。非正态分布

的计量资料以中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]进行统计描述,采用非参数检验进行组间比较;正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用成组 t 检验;计数资料以例数(百分率)表示,两组间比较采用Pearson χ^2 检验和Fisher精确检验(理论频数 <1 时)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 年龄与性别

所有患者来自江苏或安徽,最早发病时间是2000年。56例患者中男36例、女20例,男:女=1.8:1。首次脱髓鞘事件发病年龄10~58岁,中位发病年龄23岁;其中女性年龄27.00(15.25, 46.75)岁(范围12~58岁);男性年龄23.00(15.00, 38.75)岁(范围10~52岁),男女发病年龄之间差异无统计学意义($U=381.00, P=0.72$)。

2.2 病前诱因

17.86%(10/56)的患者病前有诱因,包括受凉、上呼吸道感染、发热病史,均是未成年人。男性患者存在病前诱因的概率(22.2%, 8/36)高于女性患者(10.0%, 2/20),但两者之间差异无统计学意义($\chi^2=3.48, P=0.06$)。

2.3 临床表现

根据患者主要临床表现分为以下几组:视神经炎组、脑膜脑炎组、脑干脑炎组、脊髓炎组及多症状组。

评估患者疾病高峰时EDSS评分。全队列EDSS评分3.25(2.50, 4.00)分(范围0.5~8.5分),其中16例(28.57%)患者EDSS ≤ 2.5 分(低分组),32例(57.14%)患者EDSS $> 2.5 \sim < 6.5$ 分(中分组),8例(14.29%)患者EDSS ≥ 6.5 分(高分组)。

视神经炎组共14例(25.00%)。8例双眼视力下降,6例单眼视力下降。4例病前数天有眼眶部疼痛。12例视力下降至仅存光感,2例表现为视野缺损。6例眼底可见视盘水肿。年龄13~39岁,男:女=2.5:1。EDSS评分(3.07±0.38)分(0.5~5.0分)。

脑膜脑炎组共18例(32.14%)。4例表现为认知功能下降,6例表现为精神症状,6例表现为癫痫发

作,2例表现为局灶性神经功能缺损。年龄12~58岁,男:女=2:1。EDSS评分(2.61±0.26)分(0.5~4.5分)。

脑干脑炎组共8例(14.28%)。2例表现为复视及呕吐,2例表现为构音不清及呛咳,2例表现为复视、眼球运动障碍,2例表现为肢体无力。年龄10~41岁,男:女=3:1。EDSS评分(3.13±0.31)分(1.5~4.0分)。

脊髓炎组共10例(17.86%)。4例表现为横贯性脊髓炎,双下肢无力严重且伴二便障碍,短节段3例,长节段1例。6例为非横贯性脊髓炎症状,肢体无力程度轻,为单个肢体或不对称肢体无力,不伴有二便障碍,长节段3例,短节段3例。年龄14~47岁,男:女=1:1.5。EDSS评分(5.25±0.74)分(3.0~8.5分)。

多症状组共6例(10.71%)。年龄24~52岁,男:女=2:1。EDSS评分(6.17±0.87)分(3.0~8.0分)。

各组发病年龄差异无统计学意义($P=0.22$)。脊髓炎组女性发病率更高,但与其他组差异无统计学意义($P=0.85$)。各组间EDSS评分差异有统计学意义($F=10.0, P < 0.001$),脊髓炎组及多症状组EDSS评分显著高于其他组(表1)。

2.4 检查结果

30例患者有脑脊液检查结果(表2)。其中,视神经炎组(4/4, 100.0%)脑脊液检查均正常,66.67%(8/12)脑膜脑炎组患者、66.67%(4/6)脊髓炎组患者、100.00%(4/4)脑干脑炎组患者及100.00%(4/4)多症状组患者脑脊液结果异常,白细胞及总蛋白为轻至中度升高。

44例患者有MRI检查结果。其中,44.44%(8/18)脑膜脑炎组患者MRI检查无异常,55.56%(10/18)病灶位于大脑半球,以额叶及颞叶多见,病灶体积大,不伴出血及坏死,其中3例有软脑膜强化。脑干脑炎组患者除脑干的责任病灶外,常见丘脑、胼胝体、脑叶的病灶。脊髓炎组患者脊髓病灶累及1~13个锥体节段,以短节段损害为主(60.00%, 6/10),胸髓受累最常见,其次是颈髓。多症状组患者,MRI显示病灶广泛,以播散性脑脊髓炎样表现为主。

13例患者有眼底检查报告。其中,4例患者眼底检查正常,9例眼底异常者均为视神经炎组。6例

表1 不同分组的年龄、性别及EDSS评分

基本信息	视神经炎组(n=14)	脑膜脑炎组(n=18)	脑干脑炎组(n=8)	脊髓炎组(n=10)	多症状组(n=6)	P值
年龄[岁, $M(P_{25}, P_{75})$]	20.50(14.75, 37.25)	28.50(14.00, 44.75)	19.00(12.75, 35.00)	28.50(16.25, 43.75)	33.50(24.75, 51.25)	0.223
性别[n(%)]						0.849
男	10(71.4)	12(66.7)	6(75.0)	4(40.0)	4(66.7)	
女	4(28.6)	6(33.3)	2(25.0)	6(60.0)	2(33.3)	
EDSS评分(分, $\bar{x} \pm s$)	3.07 ± 0.38	2.61 ± 0.26	3.13 ± 0.31	5.25 ± 0.74*	6.17 ± 0.87*	<0.001

*:显著高于其他组。

表2 不同分组脑脊液检查结果

[M(P₂₅, P₇₅)]

脑脊液检查	视神经炎组(n=4)	脑膜脑炎组(n=12)	脑干脑炎组(n=4)	脊髓炎组(n=6)	多症状组(n=4)	P值
压力(mmHg)	80(70,90)	120(60,150)	115(110,120)	110(100,120)	145(125,165)	0.090
白细胞($\times 10^6$ 个/L)	1.5(0,3.0)*	15(5,38)*	28(26,30)	78.5(51,106)	165(161,170)	<0.001
总蛋白(g/L)	0.38(0.36,0.39)	0.54(0.33,0.69)	0.55(0.52,0.59)	0.65(0.37,0.92)	0.91(0.42,1.40)	0.258

*:显著低于其他组;#:显著低于脊髓炎组及多症状组

有显著的视乳头水肿,其中1例伴有出血,3例患者视乳头苍白或色泽略淡。

12例患者有脑电图检查结果。表现为 θ 波增多、慢波阵发、尖慢波或尖慢波阵发等。

2例患者自身抗体阳性,1例为SSA52抗体弱阳性合并甲状腺球蛋白抗体阳性,1例为甲状腺过氧化物酶抗体阳性。

14例患者首次发病时有MOG-IgG抗体检测。12例(85.71%)呈弱阳性(8例血清滴度1:10,4例血清滴度1:32),2例(14.29%)呈强阳性(血清滴度1:320)。弱阳性患者EDSS评分(3.75 \pm 0.70)分(0.5~7.5分);强阳性患者EDSS评分(3.50 \pm 0.50)分(3.0~4.0分)。抗体滴度水平与患者性别($P=0.12$)、年龄($P=0.38$)、病前诱因($P=0.18$)、腰穿压力($P=0.16$)、脑脊液蛋白($P=0.50$)、EDSS评分($P=0.24$)、是否复发($P=0.22$)无显著相关性;与脑脊液白细胞是否升高($P=0.01$)及主要临床表现($P=0.04$)相关,脑膜脑炎组患者MOG-IgG抗体滴度水平相对较高。

2.5 疾病预后

第1次发病后,多数患者(96.43%,54/56)恢复良好,无后遗症;少数患者(3.57%,2/56)有后遗症,1例遗留左眼仅存光感,1例遗留左眼持续外展位。

本队列患者随访时间1~20年。14例(25%)患者未复发,随访时距首次发病时间为11~38个月,平均(21.6 \pm 3.72)个月。42例(75%)患者复发,第2次复发与首次发作间隔时间1~60个月,平均(13.80 \pm 3.36)个月。1年之内复发占61.92%,第2年复发占28.61%。Logistic回归分析发现男性、未使用免疫调节治疗者更易复发。

第1次发病后,14例患者接受免疫调节治疗(激素逐步减量联合免疫抑制剂),42例患者激素快速减停且未使用免疫抑制剂治疗。应用免疫调节治疗的患者中,85.71%(12/14)没有复发;未应用免疫调节治疗的患者中,4.76%(2/42)的患者没有复发;差异有统计学意义($P < 0.01$)。

第2次复发时,12例患者表现为视神经炎,10例表现为脑膜脑炎,8例表现为脑干脑炎,10例表现为脊髓炎,2例表现为多症状。第2次复发时的症状与

首次发病症状无显著相关性($P=0.48$)。

3 讨论

随着抗体检测技术的普及,越来越多的MOGAD患者被确诊,临床实践中该病可能会被误诊为视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD)或多发性硬化(multiple sclerosis, MS)。目前认为MOGAD是一个独特的疾病,具有独特的临床特点。

大多数在儿童及青年时期发病,个别患者中老年时期发病。佛罗里达大学一项回顾性研究显示中位发病年龄14岁^[1],法国一项研究显示中位发病年龄27岁^[2]。MS及NMOSD患者中女性比例显著高于男性,但MOGAD患者中男性比例相对更高^[3-4]。

该病临床表现多样,有显著异质性。该病的视神经炎症主要累及视神经前段,受累视神经水肿严重,伴眶内和周围组织炎症,在视力下降之前数天常有眼部疼痛,有时会有偏头痛样表现^[5]。Asseyer等^[5]研究中,49.6%以视神经炎为主要表现的MOGAD患者有眼部疼痛。在临床上遇到眼痛或头痛且在数天后出现视力下降患者,需要考虑MOGAD的可能。Liu等^[6]研究中,61.62%为单侧视神经起病,38.43%为双侧视神经起病,84.61%伴眼痛,47.82%有视盘水肿;发病2周内78.90%患眼视力下降至最重。通常MOGAD很容易与MS区分,但有时与NMOSD很难鉴别。MOGAD表现为脊髓炎的比例较低,Zhang等^[7]研究中,29.23%的MOGAD患者有脊髓炎表现,而66.40%的NMOSD有脊髓炎表现。极后区综合征是NMOSD的常见表现,可出现于17.22%的成人NMOSD中,而仅1.91%的MOGAD患者中会出现极后区综合征^[8]。

大多数患者脑脊液白细胞增多,约1/3总蛋白升高,寡克隆区带很少见^[9]。Chen等^[10]研究中MRI的颅内病灶常位于皮层下、内囊后肢,以大病灶常见;63.49%的脊髓受累者表现为短节段损害,脊髓圆锥较少受累。

MOG-IgG抗体滴度水平是当前关注的热点,但目前尚无确切定论,有研究认为MOG-IgG抗体滴度

水平与疾病活动性有关^[11],但也有研究认为二者不具有相关性^[12]。

MOGAD临床症状相对轻,治疗反应好,急性期大剂量激素及血浆置换治疗有效^[13],较少患者有后遗症^[1],视觉障碍是最常见的后遗症^[14],原因是MOG-IgG导致视网膜神经纤维层和神经节细胞复合体明显变薄^[15],视网膜尤其是黄斑及视乳头血管密度显著降低^[16]。

该病常会复发,Hyun等^[14]研究中,26.31%的患者在首次发病后的第1年复发,且第2次发病的病灶与首次发病病灶在相同部位的可能性增加。免疫调节治疗会显著降低复发风险^[17],不同药物效果不同^[18],硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯、利妥昔单抗能有效降低复发风险,但甲氨蝶呤、米托蒽醌、环磷酰胺、MS免疫调节药物不能有效降低复发风险。

综上所述,在临床上遇到表现为视神经炎、脑膜脑炎、脑干脑炎、脊髓炎的患者,需警惕MOGAD可能,完善检查,早诊断,早治疗,并给予规范的免疫调节治疗,绝大部分患者预后良好。

[参考文献]

- [1] REMPE T, TARHAN B, RODRIGUEZ E, et al. Anti-MOG associated disorder-clinical and radiological characteristics compared to AQP4-IgG⁺ NMOSD-A single-center experience[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2021, 48: 102718
- [2] HOU C, WU W L, TIAN Y, et al. Clinical analysis of anti-NMDAR encephalitis combined with MOG antibody in children[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2020, 42: 102018
- [3] KITLEY J, WATERS P, WOODHALL M, et al. Neuromyelitisoptica spectrum disorders with aquaporin-4 and myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a comparative study[J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71(3): 276-283
- [4] DUBEY D, PITTOCK S J, KRECKE K N, et al. Clinical, radiologic, and prognostic features of myelitis associated with myelin oligodendrocyte glycoprotein autoantibody[J]. *JAMA Neurol*, 2019, 76(3): 301-309
- [5] ASSEYER S, HAMBLIN J, MESSINA S, et al. Prodromal headache in MOG-antibody positive optic neuritis[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2020, 40: 101965
- [6] LIU H J, ZHOU H F, WANG J Q, et al. Antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in chronic relapsing inflammatory optic neuropathy[J]. *Br J Ophthalmol*, 2019, 103(10): 1423-1428
- [7] ZHANG B J, HUANG W J, ZHOU L, et al. Myelitis in inflammatory disorders associated with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody and aquaporin-4 antibody: A comparative study in Chinese Han patients[J]. *Eur J Neurol*, 2021, 28(4): 1308-1315
- [8] HYUN J W, KWON Y N, KIM S M, et al. Value of area postrema syndrome in differentiating adults with AQP4 vs. MOG antibodies[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 396
- [9] 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(2): 127-137
- [10] CHEN C, LIU C X, FANG L, et al. Different magnetic resonance imaging features between MOG antibody- and AQP4 antibody-mediated disease: a Chinese cohort study[J]. *J Neurol Sci*, 2019, 405: 116430
- [11] LÓPEZ-CHIRIBOGA S, MAJED M, FRYER J, et al. 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(11): 1355-1363
- [12] 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
- [13] AMBROSIUS W, MICHALAK S, KOZUBSKI W, et al. Myelinoligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: current insights into the disease pathophysiology, diagnosis and management[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 22(1): 100
- [14] HYUN J W, KWON Y N, LEE H L, et al. Recurrence of clinical events at the same anatomical location in patients with MOG antibody-associated disease[J]. *Mult Scler*, 2021, 27(3): 449-452
- [15] ZHOU L, HUANG Y H, LI H Q, et al. MOG-antibody associated demyelinating disease of the CNS: A clinical and pathological study in Chinese Han patients[J]. *J Neuroimmunol*, 2017, 305: 19-28
- [16] YU J, HUANG Y H, QUAN C, et al. Alterations in the retinal vascular network and structure in MOG antibody-associated disease: an optical coherence tomography angiography study[J]. *J Neuroophthalmol*, 2021, 41(4): 424-432
- [17] COBO-CALVO A, SEPÚLVEDA M, ROLLOT F, et al. Evaluation of treatment response in adults with relapsing MOG-Ab-associated disease[J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 134
- [18] LU Q S, LUO J J, HAO H J, et al. Efficacy and safety of long-term immunotherapy in adult patients with MOG antibody disease: a systematic analysis[J]. *J Neurol*, 2021, 268(12): 4537-4548

[收稿日期] 2022-11-17

(本文编辑:陈汐敏)