

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.05.005

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211122.1817.008.html\(2021-11-23\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211122.1817.008.html(2021-11-23))

## MOGAD 临床特征及预后分析\*

贾瑞,陈芳,范雪丽,郑麒,孙铭月,葛汝丽<sup>△</sup>

(滨州医学院附属医院神经内科,山东滨州 256603)

**[摘要]** **目的** 探究抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白免疫球蛋白 G 抗体相关疾病(MOGAD)的临床特征。**方法** 回顾性分析 8 例诊断为 MOGAD 的患者 11 次病程的临床资料,总结其临床特征。**结果** 8 例患者中男 3 例,女 5 例,年龄 7~50 岁,18 岁以下有 4 例。8 例血清抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白免疫球蛋白 G 抗体(MOG-IgG)均为阳性,1 例为双侧视神经炎合并急性播散性脑脊髓炎(ADEM)样表现,3 例表现为脑炎,其中有 2 例合并抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)脑炎,另外 4 例表现为脊髓炎。头颅磁共振成像(MRI)表现为多灶性,斑片状 T2 高信号,可累及颞叶、额叶、枕叶、顶叶及丘脑、尾状核等部位。脊髓 MRI 表现为脊髓长或短节段 T2 高信号,可累及颈髓、胸髓,轴位多累及脊髓中央灰质。8 例患者共 11 次病程,急性期均应用糖皮质激素治疗,有 1 例联合应用免疫球蛋白静脉滴注(IVIg),预后良好率占 72.7%。2 例患者有复发病程。**结论** MOGAD 表型多样,临床表现复杂,影像学特异性不高。大多数患者急性期应用激素治疗预后良好,少数会复发。

**[关键词]** 炎症脱髓鞘;髓鞘少突胶质细胞糖蛋白;脑炎;抗 NMDAR 抗体;激素**[中图分类号]** R744.5**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2022)05-0748-05

## Analysis of clinical features and prognosis of MOGAD\*

JIA Rui, CHEN Fang, FAN Xueli, ZHENG Qi, SUN Mingyue, GE Ruli<sup>△</sup>

(Department of Neurology, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou, Shandong 256603, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the clinical characteristics of anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein-IgG antibody associated diseases (MOGAD). **Methods** The clinical data of 11 episodes in eight patients diagnosed with MOGAD were retrospectively analyzed, and their clinical features were summarized. **Results** There were five females and three males, all aged seven to 50 years, and four cases under 18 years old. Serum MOG-IgG was positive in all patients. There were one case with bilateral optic neuritis combined with acute disseminated encephalomyelitis manifestations (ADEM), three cases with encephalitis including two cases combined with anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) positive encephalitis, and other four cases with myelitis. Cranial magnetic resonance imaging (MRI) showed multifocal, patchy T2 hyperintensity, involving the temporal lobe, frontal lobe, occipital lobe, parietal lobe, thalamus and caudate nucleus. MRI of spinal cord showed T2 hyperintensity in the long or short segment of the spinal cord, involving the cervical and thoracic spinal cord, and central gray matter of the spinal cord in axial view. All the eight patients in 11 episodes were treated with glucocorticoid in the acute stage, including one case combined with intravenous immune globulin (IVIg). The rate of good prognosis was 72.7% and two patients relapsed. **Conclusion** The phenotypes of MOGAD are diverse, the clinical manifestations are complex, and the imaging specificity is not high. Most patients have a good prognosis with hormones and a few will relapse.

**[Key words]** inflammatory demyelination; myelin oligodendrocyte glycoprotein; encephalitis; anti-NMDA receptor antibody; hormone

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) 相关疾病是一种免疫介导的中枢神经系统炎症性脱髓鞘性疾病。MOG-IgG 相关疾病 (MOG-IgG associat-

ed diseases, MOGAD) 不同于多发性硬化 (multiple sclerosis, MS) 及视神经脊髓炎谱系 (neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD) 疾病, 已被国内外的专家共识<sup>[1-3]</sup> 作为一种独立的疾病谱来研究。MOGAD 可有以下临床表现: 视神经炎、脊髓炎、脑炎或脑膜脑炎、脑干脑炎等, 但因缺乏特征性的临床表现, 临床上容易误诊或漏诊。本文通过回顾性分析 MOGAD 的病例来探究该疾病谱的临床特点, 希望对该疾病的早期诊治提供帮助, 现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2018 年 5 月至 2021 年 5 月于本院住院的 8 例 MOGAD 患者为研究对象。纳入标准: (1) 血清 MOG-IgG 为阳性; (2) 有以下临床表现之一或组合: 视神经炎、脊髓炎、脑炎或脑膜脑炎、脑干脑炎等; (3) 存在与中枢神经炎性脱髓鞘相关的磁共振或神经电

生理检查结果; (4) 排除其他疾病。排除标准: 血清 MOG-IgG 阴性及血清水通道蛋白 4 (aquaporin-4, AQP4) 抗体阳性。

### 1.2 方法

回顾性分析 8 例患者的临床资料, 包括一般资料、临床表现、实验室检查、影像学检查、治疗方案及预后等。预后用改良 Rankin 评分表 (modified Rankin scale, mRS) 评估患者神经功能恢复情况, mRS ≤ 2 分为预后良好, > 2 分为预后不良。

### 1.3 统计学处理

计数资料以频数或百分率表示。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

8 例患者中男 3 例, 女 5 例, 年龄 7~50 岁, 18 岁以下有 4 例。2 例有复发, 8 例共 11 次临床病程, 见表 1。

表 1 8 例 MOGAD 患者 (11 次病程) 临床资料

病例	性别	年龄	发病次数	临床表现	MRI 受累部位	血清/脑脊液 MOG-IgG	合并抗体	治疗	预后 (1 个月 mRS)
1	男	7 岁	首次	视神经炎	双侧丘脑、双侧颞叶、双侧额叶、右侧枕叶、右侧顶叶	血清 1:100	无	甲强龙 500 mg, 疗程 6 个月	0 分
2	女	14 岁	首次	皮质脑炎	左侧颞枕叶	未查	未查	地塞米松 5 mg, 疗程 1 个月	0 分
			第 2 次	脑炎	左侧颞枕叶、双侧大脑脚、丘脑、基底节及放射冠区	血清 1:100	无	甲强龙 500 mg, 疗程 1 个月	0 分
3	女	17 岁	首次	脑炎	左侧基底节区、丘脑、尾状核头	血清 1:32, 脑脊液 1:3.2	抗 NMDAR 抗体阳性 (血清 1:30, 脑脊液 1:1)	地塞米松 10 mg, 疗程 1 个月	0 分
4	女	36 岁	首次	皮质脑炎	右侧额叶、颞叶、顶叶皮层	未查	未查	地塞米松 10 mg, 疗程 10 d	1 分
			第 2 次	皮质脑炎	右侧额叶、颞叶、顶叶皮层	未查	抗 NMDAR 抗体等 6 项血清/脑脊液抗体 (-)	地塞米松 10 mg, 疗程 1 个月	1 分
			第 3 次	皮质脑炎	左侧颞叶、额叶、顶叶皮层	血清 1:100, 脑脊液 1:10	抗 NMDAR 抗体阳性 (血清 1:10, 脑脊液 1:100)	甲强龙 80 mg, 吗替麦考酚酯分散片	3 分
5	女	50 岁	首次	横贯性脊髓炎	第 5~8 胸髓	血清 (+)/脑脊液 (-)	无	甲强龙 80 mg, 疗程 1 个月	2 分
6	男	23 岁	首次	横贯性脊髓炎	第 6 颈髓至第 3 胸髓	血清 (+)/脑脊液 (-)	无	甲强龙 500 mg, 疗程 3 个月	4 分
7	女	9 岁	首次	横贯性脊髓炎	颈髓、上胸髓	血清 (+)/脑脊液 (-)	无	甲强龙 500 mg + IVIg 3 d	4 分
8	男	44 岁	首次	脊髓炎	第 7 颈髓	血清 (+)/脑脊液 (-)	无	甲强龙 500 mg 3 d	1 分

MRI: 磁共振成像; NMDAR: N-甲基-D-天冬氨酸受体; IVIg: 免疫球蛋白静脉滴注。

### 2.2 临床表现

8 例患者均为急性或亚急性起病。第 1 例患者表

现为双侧视神经炎, 视物模糊, 眼球疼痛, 进展迅速, 视力明显下降, 查体见双眼视盘水肿。第 2、3、4 例患

者表现为脑炎,其中有2例患者复发。脑炎表现多为头痛,可伴有发热,有部分患者出现癫痫发作、精神异常,并可出现局灶性神经系统体征(言语不利、偏侧肢体无力及偏身麻木等)。4例患者表现为脊髓炎,有3例为横贯性脊髓炎,累及颈髓、胸髓为主,表现为肢体无力、感觉减退或缺失及大小便异常等自主神经障碍,有1例仅表现为受累平面以下感觉减退。

### 2.3 影像学检查

所有患者均完善MRI检查。8例患者均行头颅MRI检查,4例患者行脊髓MRI检查。第1例表现为视神经炎患者的头颅MRI为急性播散性脑脊髓炎(ADEM)样表现,病灶多发,呈斑片状,累及双侧丘

脑、双侧颞叶、双侧额叶、右侧顶叶及枕叶,为长T1、长T2信号,Flair高信号,DWI无明显高信号。第2例患者首次病程头颅MRI提示左侧颞枕叶脑回肿胀,边缘模糊,见斑片状、线条状长T1长T2信号,T2-Flair为高信号,第2次发病时头颅MRI为ADEM样表现,病灶累及颞枕叶、双侧大脑脚、丘脑、基底节区及放射冠区,为点状、斑片状长T1长T2信号异常信号。4例脊髓炎患者脊髓MRI表现异常,累及颈髓、胸髓,表现为斑片状长T1、长T2斑片状异常信号,第5、6、7例患者长度累及3~5个脊髓节段,第8例患者仅累及1个脊髓节段,轴位上病灶均位于脊髓中央,见图1。

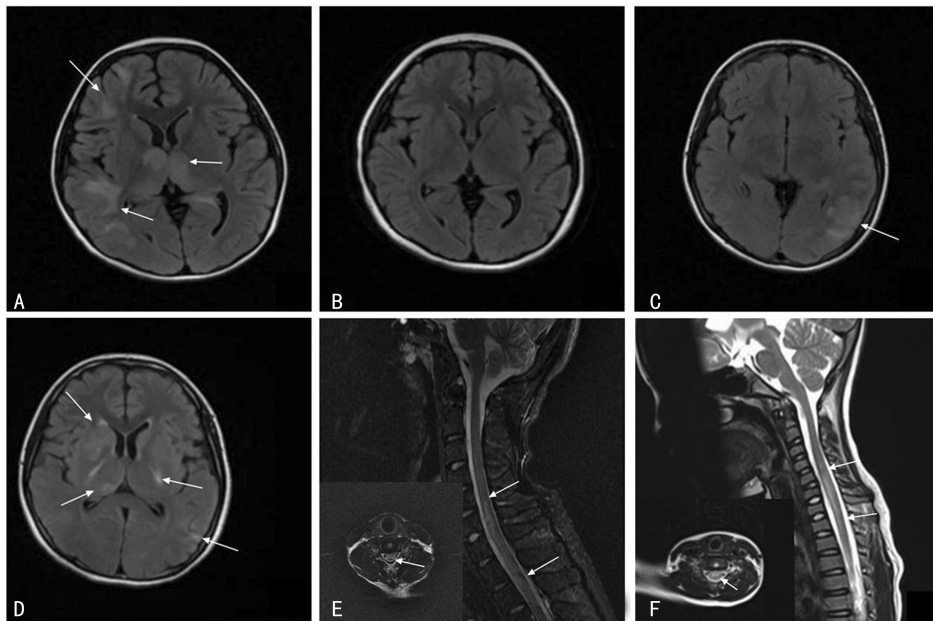


图1 MOGAD头颅及脊髓影像学表现

A:第1例患者头颅MRI T2 Flair序列示双侧丘脑、右侧额叶、颞叶斑片状高信号(箭头);B:第1例患者3个月后复查头颅MRI示颅内多发异常信号消失;C:第2例患者首次发病头颅MRI T2 Flair序列示左侧颞枕叶脑回肿胀、斑片状高信号,边界模糊(箭头);D:第2例患者第2次发病头颅MRI T2 Flair序列示丘脑、双侧基底节斑片状高信号,左侧颞叶高信号病灶变小(箭头);E:第6例患者脊髓MRI示C6~T3椎体水平脊髓内斑片状T2高信号(箭头),横断面病灶位于脊髓中央(箭头);F:第7例患者脊髓MRI提示C5~T1椎体水平脊髓内斑片状T2高信号,局部脊髓肿胀(箭头),横断面病灶位于脊髓中央,呈“H”型(箭头)。

图1 MOGAD头颅及脊髓影像学表现

### 2.4 实验室检查

7例患者9次病程中行腰椎穿刺脑脊液检查,脑脊液外观均无色透明,有3次压力增高,有4次细胞数增多,淋巴细胞增多为主,有4次蛋白轻度升高。8例患者血清MOG-IgG阳性,AQP4抗体均为阴性。6例患者完善脑脊液MOG-IgG检查,仅有2例为阳性。有2例患者自身免疫性抗体系列检查结果显示血清及脑脊液的NMDAR抗体阳性。8例患者均完善免疫九项、抗核抗体、甲状腺功能及相关抗体等检查排除了自身免疫性疾病。

### 2.5 其他辅助检查

所有患者均行眼底检查,第1例视神经炎的患者发现双侧眼底水肿,其视觉诱发电位(visual evoked

potential,VEP)提示双侧视通路损害,交叉前损害。4例颅内病变的患者7次病程中行脑电图检查,均提示异常脑电图,以背景慢波增多为主,可见快波阵发放,皮质脑炎的患者有局灶性尖慢波、慢波发放。合并NMDAR抗体阳性的2例患者完善胸部CT、腹部彩超及妇科彩超检查,未见占位性病变。

### 2.6 治疗及预后

8例患者11次病程急性期均采用免疫抑制剂治疗。有5次病程中采用大剂量激素(甲强龙500mg)冲击,有4次采用地塞米松(5mg及10mg)静脉滴注,有2次采用甲强龙80mg静脉滴注,第7例患者大剂量甲强龙冲击联合IVIg治疗(0.4g/kg,应用3d)。激素应用总疗程为1~6个月,预后良好(mRS≤

2分) 率占 72.7%。第 6、7 例横贯性脊髓炎表现的患者预后不佳, 1 个月后 mRS 评分 4 分, 第 4 例反复发作性脑炎患者预后不佳, 1 个月后 mRS 评分 3 分。

### 3 讨论

MOGAD 目前被认为是不同于 MS 及 NMOSD 的独立疾病谱。在获得性脱髓鞘疾病中, MOGAD 的发病率为 0.16/10 万~1.40/10 万, 与 NMOSD 的发病率相当, 低于 MS 的发病率(约为 5/10 万)<sup>[4]</sup>。在儿童多见<sup>[5-6]</sup>, 性别差异不明显, 男女比例为 1:1~1:2。MOGAD 的临床表型多样, 可广泛累及中枢神经系统, 表现为视神经炎、脑膜脑炎、脑干脑炎、脊髓炎等, 可表现为单一症状, 也可表现为多种症状的组合形式存在。可为单病程, 也可反复发作。MOGAD 临床表型随着年龄而变化, 在儿童多为 ADEM 样表现, 在成人多表现为视神经炎、脊髓炎<sup>[4]</sup>。本研究 8 例患者中男 3 例, 女 5 例, 18 岁以下 4 例, 表现为 ADEM 样视神经炎 1 例, 脑炎 3 例, 脊髓炎 4 例。目前为止, 有 6 例为单相病程, 有 2 例反复发作。

MOGAD 的头颅 MRI 不如 MS 的表现有特异性, 多发病灶常见、边界模糊不清, 多成斑片状, 较大病灶可同时累及白质和灰质, 脑皮层和深部核团均可受累<sup>[7]</sup>。MOGAD 影像学表现中皮层、丘脑、海马病变具有相对特异性, 胼胝体、内囊、脑干、小脑也可受累, 大的病灶和 U 型、S 型的病灶相对多见<sup>[8]</sup>。MOG 抗体阳性的脱髓鞘疾病患者影像学可为 ADEM 样表现<sup>[8-9]</sup>, 形态多样。本研究第 1、2、3 例患者头颅 MRI 表现与报道相符, 但临床症状相对较轻, 短期内预后良好。累及脊髓的 MOGAD 的脊髓 MRI 典型表现为 T2 序列广泛的异常信号(多超过 3 个脊髓节段), 主要累及胸腰段, 脊髓圆锥可受累, 脊髓灰质常受累, 轴位表现为 H 征, 强化不明显<sup>[4]</sup>。脊髓长节段病变需与 APQ4 阳性 NMOSD 鉴别, 脊髓多发病变及脊髓圆锥受累需与 MS 鉴别<sup>[10]</sup>。在关于中国人的 MOGAD 的病例研究中<sup>[8]</sup>, 腰段脊髓及脊髓圆锥受累少见, 与国外报道不符, 不排除与人种有关, 也可能与病例数不多、随访时间短有关。本研究 4 例脊髓炎患者中长节段脊髓病变有 3 例, 累及超过 3 个脊髓节段, 短节段病变有 1 例, 无累及腰髓病例。

随着对 MOGAD 疾病谱的进一步认识, 有新的临床表现被报道。自 2017 年起, 研究发现 MOG-IgG 阳性皮质脑炎表型的存在<sup>[11-12]</sup>, 随后在国内外均有报道<sup>[13-14]</sup>。在一项中位随访 45 个月的研究中, 有 23% 的患者表现为皮质脑炎且有至少 1 次复发, 几乎所有复发均表现为脱髓鞘综合征<sup>[15]</sup>。本研究中第 2、4 例患者首次起病表现为单侧皮质脑炎, 短期激素治疗效果良好, 但均出现复发, 且第 4 例患者 2 次复发, 均表现为皮层脑炎。另外, 有些患者 MOG-IgG 与 NMDAR

抗体并存, 存在重叠综合征。2 种抗体并存的机制尚不明确, 推测可能与少突胶质细胞表面存在 NMDAR 有关, 也可能与有些 MOG-IgG 同时合并畸胎瘤有关<sup>[16]</sup>。抗 NMDAR 脑炎合并 MOG-IgG 阳性常表现为精神行为异常、认知功能障碍, 但这些症状多较单纯的抗 NMDAR 脑炎轻<sup>[17]</sup>。患有重叠综合征的患者预后可能较差, 且需要更积极的免疫治疗<sup>[18]</sup>。在临床上当抗 NMDAR 脑炎患者出现中枢神经系统脱髓鞘征象时应同时检测 MOG-IgG, 以便发现两者共存的情况。本研究第 3、4 例病例为重叠综合征, 完善检查未发现畸胎瘤, 第 4 例患者反复发作, 预后欠佳。

MOGAD 的治疗主要参考 NMOSD 的治疗<sup>[9]</sup>, 治疗分为急性期和缓解期。急性期治疗主要应用激素、IVIg、血浆置换。在一项多中心研究中, 急性期静脉注射甲强龙 1~2 g, 应用 3~5 d, 可使大约 50% 的 MOGAD 患者获得良好的预后或治愈<sup>[19]</sup>。对已复发的 MOGAD 患者需进行缓解期免疫修饰治疗, 可选择小剂量激素、吗替麦考酚酯、硫唑嘌呤、利妥昔单抗等。本研究 8 例患者的 11 次急性期病程中均应用激素治疗, 但激素用量均未达到 1 g(甲强龙), 部分病例激素应用量偏少、时间偏短。究其原因, 多数患者疾病早期首先考虑炎症病变加用小剂量激素治疗, 经抗体检测进一步明确诊断后, 患者病情已稳定或好转, 故未调整激素用量。第 2、4 例患者出现复发, 可能与激素应用时间短、减量快有关, 但病例数少, 有局限性, 需要开展更多病例数的研究。第 4 例患者反复发作, 加用了吗替麦考酚酯进行免疫修饰治疗, 目前随访中。

综上所述, MOGAD 表型多样, 临床表现复杂, 影像学特异性不高, 识别较困难。在临床上考虑脱髓鞘疾病时需考虑 MOGAD 的可能, 注意完善血清 MOG-IgG 检查, 建议同时检测自身免疫性抗体, 以尽早明确诊断, 开展免疫治疗, 改善预后。

### 参考文献

- [1] JARIUS S, PAUL F, AKTAS O, et al. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1):134.
- [2] A SEBASTIAN L C, MASOUD M, JAMES F, 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.
- [3] 中国免疫学会神经免疫分会, 邱伟, 徐雁. 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): 11-20.
- [4] HEGEN H, REINDL M. Recent developments in MOG-IgG associated neurological disorders [J]. Ther Adv Neurol Disord, 2020, 13: 1756286420945135.
- [5] HENNES E M, BAUMANN M, SCHANDA K, et al. Prognostic relevance of MOG antibodies in children with an acquired demyelinating syndrome[J]. Neurology, 2017, 89(9): 900-908.
- [6] MOL C L D, WONG Y Y M, PELT E D V, et al. Incidence and outcome of acquired demyelinating syndromes in Dutch children: update of a nationwide and prospective study[J]. J Neurol, 2018, 265(6): 1310-1319.
- [7] JURYN CZYK M, TACKLEY G, KONG Y, et al. Brain lesion distribution criteria distinguish MS from AQP4-antibody NMOSD and MOG-antibody disease[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2017, 88(2): 132-136.
- [8] CHEN C, LIU C, 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.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] FUJIMORI J, TAKAI Y, NAKASHIMA I, et al. Bilateral frontal cortex encephalitis and paraparesis in a patient with anti-MOG antibodies [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2017, 88(6): 534-536.
- [12] OGAWA R, NAKASHIMA I, TAKAHASHI T, et al. MOG antibody-positive, benign, unilateral, cerebral cortical encephalitis with epilepsy [J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2017, 4(2): e322.
- [13] 周季, 丁昌红, 张炜华, 等. 以皮质脑炎为表型的儿童抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体相关疾病的临床特点 [J]. 中华医学杂志, 2020, 100(25): 1952-1955.
- [14] IKEDA T, YAMADA K, OGAWA R, et al. The pathological features of MOG antibody-positive cerebral cortical encephalitis as a new spectrum associated with MOG antibodies: a case report [J]. J Neurol Sci, 2018, 392: 113-115.
- [15] ARMANGUE T, OLIVE-CIRERA G, MARTINEZ-HERNANDEZ E, et al. Associations of paediatric demyelinating and encephalitic syndromes with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a multicentre observational study [J]. Lancet Neurol, 2020, 19(3): 234-246.
- [16] 周红雨, 张勤. 髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体和其他自身免疫抗体并存的临床诊疗涵义 [J]. 中华医学杂志, 2020, 100(5): 324-327.
- [17] 梁妍, 王静, 杨光. 儿童抗 MOG 抗体及抗 NMDAR 抗体双阳性中枢神经系统脱髓鞘 1 例报道并文献复习 [J]. 卒中与神经疾病, 2020, 27(2): 216-220.
- [18] TITULAER M J, HOFTBERGER R, IIZUKA T, et al. Overlapping demyelinating syndromes and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis [J]. Ann Neurol, 2014, 75(3): 411-428.
- [19] 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.

(收稿日期: 2021-06-25 修回日期: 2021-11-10)