

被误诊为颅内感染的 MOG 抗体相关疾病

林萃才 许浩游

【中图分类号】 R51 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2023)05-0525-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2023.05.018

抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白免疫球蛋白 G 抗体(Antimyelin oligodendrocyte glycoprotein-IgG, MOG-IgG)相关疾病(MOG-IgG associated disorders, MOGAD)属于免疫介导的中枢神经系统脱髓鞘疾病,临床表现多样,部分患者以脑膜脑炎作为唯一临床表现,发病早期易与颅内感染相混淆。本研究报道 1 例临床特征和脑脊液特征均类似于颅内感染的 40 岁女性 MOGAD 患者,并检索相关文献,探讨颅内感染与 MOGAD 的鉴别要点及难点,提高同行对 MOGAD 的认识。

1 病例

1.1 病史与体格检查

患者,女,40 岁,因“3 d 前四肢抽搐 1 次”于 2022 年 10 月 14 日入住潮州市人民医院神内一科。患者 3 d 前上午于喝茶时突出现构音困难,随后四肢抽搐,伴双眼球向上凝视,口吐白沫,牙关紧闭,不省人事,呼之不应,口唇发绀,无大小便失禁,持续约 3 min 后抽搐缓解,10 min 后神志逐渐转清,醒后诉有头部晕沉感,伴轻度头顶搏动性疼痛,未咬伤舌头,无四肢麻木,无肢体偏瘫,遂呼 120 送潮州中心医院急诊就诊,急诊查头颅电子计算机断层扫描(Computed tomography, CT)未见明显异常;住院 2 d 无再抽搐,无发热遂要求出院。出院后来本院神经内科门诊就诊,诉自觉轻度构音困难,偶有顶部搏动性疼痛,建议继续住院治疗,遂入住本科。既往体健。体查:T 37.1 °C, BP 133/87 mmHg,神志清楚,轻度构音不清,双上肢腱反射亢进(++++) ,四肢肌力、肌张力正常,病理征(-),脑膜刺激征(+). 余查体无特殊。

1.2 辅助检查

离子(Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Cl⁻)、肾功能、凝血功能、肝功能、血脂、糖化血红蛋白、大小便常规、类风湿因子、抗链球菌溶血素、甲状腺功能、降钙素原、自身抗体谱[抗核抗体、抗双链 DNA 抗体、抗核小体、抗组蛋白抗体、抗史密斯(Smith, Sm)抗体、抗增殖细胞核抗原抗体、抗核糖体 P 蛋白(Ribosomal P-protein, P)抗体、抗干燥综合征抗原(Sjogren's syndrome related antigen A/Roantibody, SSA/Ro)60kDa 抗体、抗干燥综合征抗原(Sjogren's syndrome related antigen A/Roantibody, SSA/Ro)52kDa 抗体、抗干燥综合征抗原(Sjogren's syndrome related antigen B/La, SSB/La)抗体、抗着丝点蛋

白 B, DNA 拓扑异构酶-1(Sci-70)抗体、抗 U1 小核糖核蛋白(U1 small nuclear ribonucleoprotein, U1-snRNP)抗体、抗线粒体 M2 型(Anti mitochondrial M2, AMA-M2)抗体、抗 John-1(JO-1)抗体、抗硬皮病多发性肌炎(Polymyositis scleroderma, PM-Scl)抗体、抗 Mi-2(Mi-2)抗体、抗 Ku(Ku)抗体、结核抗体、血培养、尿培养、血清结核斑点试验均未见异常。

血常规白细胞 $12.49 \times 10^9/L$, NE 81.8%;超敏 C-反应蛋白 10.5 mg/L;腰椎穿刺脑脊液检查:脑脊液压力 240 mm H₂O, 脑脊液常规及生化白细胞 $140 \times 10^6/L$, 单核细胞 89%, 红细胞 0, 葡萄糖 2.7 mmol/L, 蛋白定量 820.1 mg/L, Cl⁻ 125 mmol/L;脑脊液细菌、真菌、结核涂片及墨汁染色均未见异常。腰穿时静脉血糖 5.4 mmol/L。

1.3 治疗、转归与随访

入院诊断四肢抽搐查因:颅内感染?予阿昔洛韦及拉氧头孢治疗 3 d, 3 d 来发热体温升高至 37.5~38.8 °C, 神清, 精神一般, 诉反复全头搏动性疼痛, 视觉模拟评分法(Visual analogue scale/score, VAS)评分 8 分, 口服对乙酰氨基酚后症状可缓解, 自觉构音困难稍加重。查体:构音不清较前加重, 余查体同前。病情加重当时考虑颅内感染未能控制(现在回顾病史, 考虑病灶炎症未能得到控制);随后行颅脑、颈部磁共振平扫及血管成像+功能成像显示(1)头、颈部磁共振血管造影(Magnetic Resonance Angiography, MRA)未见异常;(2)左侧额、颞叶局部大脑皮层肿胀, 相应脑沟变窄, T₁加权成像(T₁-weighted imaging, T₁WI)呈等信号, T₂加权成像(T₂-weighted imaging, T₂WI)及磁共振成像液体衰减反转恢复(Fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)序列呈高信号, 弥散加权成像(Diffusion-weighted imaging, DWI)未见弥散受限, 考虑左侧额、颞叶局灶性脑炎(图 1), 请结合临床, 建议治疗后复查;(3)颈椎曲度变直, 部分椎体骨质增生;(4)颈椎间盘变性, C5/6 及 C6/7 椎间盘突出。脑脊液宏基因测序未查及病源微生物。脑脊液培养阴性。血及脑脊液自身免疫性脑抗体 20 项中 MOG 抗体均弱阳性, 均为 1:10(图 2~3), 其余均为阴性(图 3)。考虑 MOG 抗体仅为弱阳性, 存在假阳性可能, 患者发热突出, 仍考虑颅内感染, 停用拉氧头孢, 升级为美罗培南+阿昔洛韦治疗 8 d 后每天反复发热未见好转, 最高体温 38.5 °C, 构音不清加重, 并出现部分运动性失语, 仍反复头痛, 神志清楚, 精神差, 进食量减少;再次复盘患者的症状、体征和辅助检查:癫痫样发作、发热、头痛、构音障碍的病因多样包括颅内感染、自身免疫性疾病、脑血管病、颅脑外伤等;结合患者病史及辅助检查, 可快速排

除代谢性、内分泌性、外伤性、脑卒中性、肿瘤性及中毒性等
相关病因,最终血液及脑脊液 MOG 抗体阳性、临床症状符合
MOGAD 症状分型中的脑膜脑炎型、脑脊液及颅脑核磁
共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)支持 MOGAD,
考虑 MOGAD(脑膜脑炎型);予复查血及脑脊液 MOG 抗
体,均升高至 1:300;予静注人免疫球蛋白(pH4)0.4 g·kg⁻¹
·d⁻¹,qd×5 d 后发热有所好转,体温波动 37.1~37.9℃,仍
构音不清并部分运动性失语,头痛好转,VAS 评分 4 分;予
甲泼尼龙 1 g,qd 冲击 1 d 后患者无再发热,仍构音不清并
部分运动性失语,头痛明显好转,冲击 4 d 后逐渐减量;激素
治疗 14 d 后带药出院。随访至 2022 年 12 月 31 日患者无发
热、头痛,失语逐步好转。

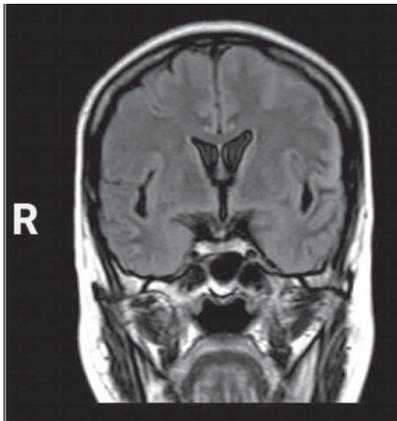


图 1 左侧额、颞叶局部大脑皮层 FLAIR 呈高信号

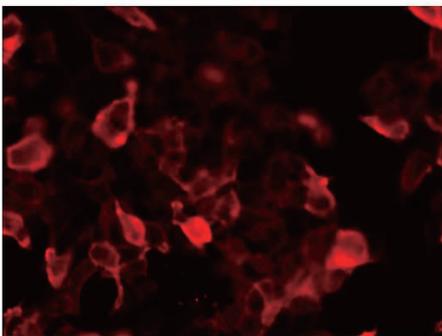


图 2 显微镜下血清 MOG 抗体比较

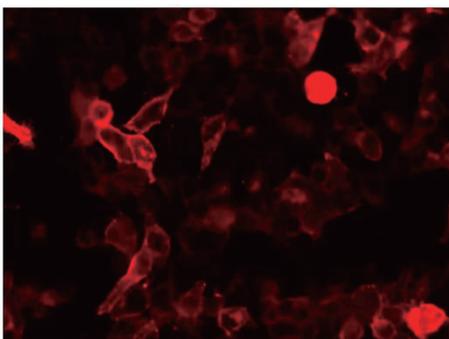


图 3 显微镜下脑脊液 MOG 抗体比较

金域医学		广州金域医学检验中心		GUANGZHOU KINGMED CENTER FOR CLINICAL LABORATORY		本报告单经过电子签名认证	
检验结果报告单							
标本条码	6822577814	医院	广州市第一人民医院	科室	神经内科	实验号	ZMTK3879
姓名	女	科室	神经内科	住院/门诊号		送检标本	全血、血清
性别	女	房/床号		房/床号		标本情况	无肉眼可见异常
年龄	40岁	申请医生		联系电话		采样时间	2022-10-17 10:00:00
临床诊断		医院标识		接收时间		接收时间	2022-10-17 13:19:25
项目	检测方法	结果	参考值/范围				
自身免疫性脑炎20项							
抗谷氨酸受体(NMDA型)抗体IgG	CBA法	阴性(-)	阴性(-)				
抗谷氨酸受体(AMPA1型)抗体IgG	CBA法	阴性(-)	阴性(-)				
抗谷氨酸受体(AMPA2型)抗体IgG	CBA法	阴性(-)	阴性(-)				
抗谷氨酸脱羧酶突触蛋白(LG1)抗体IgG	CBA法	阴性(-)	阴性(-)				
抗接触蛋白黏着蛋白2(CASPR2)抗体IgG	CBA法	阴性(-)	阴性(-)				
抗γ-氨基丁酸受体(GABA _B)抗体IgG	CBA法	阴性(-)	阴性(-)				
抗1gLON家族蛋白5(1gLON5)抗体IgG	CBA法	阴性(-)	阴性(-)				
抗二羧氨基酸脱羧酶6(DPPX)抗体IgG	CBA法	阴性(-)	阴性(-)				
抗甘氨酸受体1(GlyR1)抗体IgG	CBA法	阴性(-)	阴性(-)				
抗多巴胺受体2(DMR2)抗体IgG	CBA法	阴性(-)	阴性(-)				
抗谷氨酸脱羧酶2(GAD65)抗体IgG	CBA法	阴性(-)	阴性(-)				
抗代谢性谷氨酸受体5(mGluR5)抗体IgG	CBA法	阴性(-)	阴性(-)				
抗促代谢性谷氨酸受体1(mGluR1)抗体IgG	CBA法	阴性(-)	阴性(-)				
抗突触蛋白-3α(Neurexin-3α)抗体IgG	CBA法	阴性(-)	阴性(-)				
抗γ-氨基丁酸A型受体(GABA _A)抗体	CBA法	阴性(-)	阴性(-)				
抗K _v 1.1钾通道蛋白1(Kv1.1)抗体	CBA法	阴性(-)	阴性(-)				
抗神经节乙酰胆碱受体(ganglionic AChR)抗体	CBA法	阴性(-)	阴性(-)				
抗水通道蛋白4抗体(AQP4)	CBA法	阴性(-)	阴性(-)				
抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体(MOG)	CBA法	阳性(+)	1:10	阴性(-)			
抗脱髓鞘酸性蛋白(GFAP)抗体	CBA法	阴性(-)	阴性(-)				

图 4 血自身免疫性脑病抗体谱

金域医学		广州金域医学检验中心		GUANGZHOU KINGMED CENTER FOR CLINICAL LABORATORY		本报告单经过电子签名认证	
检验结果报告单							
标本条码	6822577815	医院	广州市第一人民医院	科室	神经内科	实验号	ZMTK3878
姓名	女	科室	神经内科	住院/门诊号		送检标本	脑脊液
性别	女	房/床号		房/床号		标本情况	无肉眼可见异常
年龄	40岁	申请医生		联系电话		采样时间	2022-10-17 10:00:00
临床诊断		医院标识		接收时间		接收时间	2022-10-17 13:19:39
项目	检测方法	结果	参考值/范围				
自身免疫性脑炎20项							
抗谷氨酸受体(NMDA型)抗体IgG	CBA法	阴性(-)	阴性(-)				
抗谷氨酸受体(AMPA1型)抗体IgG	CBA法	阴性(-)	阴性(-)				
抗谷氨酸受体(AMPA2型)抗体IgG	CBA法	阴性(-)	阴性(-)				
抗谷氨酸脱羧酶突触蛋白(LG1)抗体IgG	CBA法	阴性(-)	阴性(-)				
抗接触蛋白黏着蛋白2(CASPR2)抗体IgG	CBA法	阴性(-)	阴性(-)				
抗γ-氨基丁酸受体(GABA _B)抗体IgG	CBA法	阴性(-)	阴性(-)				
抗1gLON家族蛋白5(1gLON5)抗体IgG	CBA法	阴性(-)	阴性(-)				
抗二羧氨基酸脱羧酶6(DPPX)抗体IgG	CBA法	阴性(-)	阴性(-)				
抗甘氨酸受体1(GlyR1)抗体IgG	CBA法	阴性(-)	阴性(-)				
抗多巴胺受体2(DMR2)抗体IgG	CBA法	阴性(-)	阴性(-)				
抗谷氨酸脱羧酶2(GAD65)抗体IgG	CBA法	阴性(-)	阴性(-)				
抗代谢性谷氨酸受体5(mGluR5)抗体IgG	CBA法	阴性(-)	阴性(-)				
抗促代谢性谷氨酸受体1(mGluR1)抗体IgG	CBA法	阴性(-)	阴性(-)				
抗突触蛋白-3α(Neurexin-3α)抗体IgG	CBA法	阴性(-)	阴性(-)				
抗γ-氨基丁酸A型受体(GABA _A)抗体	CBA法	阴性(-)	阴性(-)				
抗K _v 1.1钾通道蛋白1(Kv1.1)抗体	CBA法	阴性(-)	阴性(-)				
抗神经节乙酰胆碱受体(ganglionic AChR)抗体	CBA法	阴性(-)	阴性(-)				
抗水通道蛋白4抗体(AQP4)	CBA法	阴性(-)	阴性(-)				
抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体(MOG)	CBA法	阳性(+)	1:10	阴性(-)			
抗脱髓鞘酸性蛋白(GFAP)抗体	CBA法	阴性(-)	阴性(-)				

图 5 脑脊液自身免疫性脑病抗体谱

2 讨论

髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(MOG)是一种表达于少突胶质细胞表面和髓鞘最外层表面的膜蛋白,只存在于中枢神经系统中。随着高度特异性的细胞检测方法—基于细胞转染的间接免疫荧光法(Cell based assay, CBA)的引入,MOGAD 逐渐被人们所认识,病理特征是明显的脱髓鞘。MOGAD 临床症状多样包括视神经炎、脑干脑炎、脑膜脑炎、脊髓炎等临床表现,可表现为单一症状或以上症状的多种组合;脑脊液压力高、白细胞增多、蛋白水平升高^[1];与颅内感染存在许多相似点,容易误诊为颅内感染。本研究报道的这例 MOGAD (脑膜脑炎型)患者的临床表现(癫痫、反复发热、头痛、局灶性定位症状-部分性运动性失语)、脑脊液特点(压力升高、白细胞增多、蛋白水平升高)、影像学与颅内感染相似,易被误诊为颅内感染。有研究发现,12%的 MOGAD 患者表现为中枢神经系统感染的症状包括发热、头痛、恶心、脑膜炎、癫痫发作和脑病。30% MOG-IgG 阳性伴有癫痫发作和/或脑病患者因脑膜脑炎症状和脑脊液白细胞增多而被误诊为中枢神经系统感染。以下详细讨论容易误诊的几大原因。

首先是在临床症状、体征方面 MOGAD(脑膜脑炎型)临

床表现除脑部局灶性定位症状外,癫痫发作是常见的主要症状之一,14.7%~83%的该型患者有癫痫样发作;病灶以脑 MRI FLAIR 灰质病变为特征,伴或不伴皮质下白质病变;癫痫样发作后出现症状性皮质和皮质下区域炎症性病变的发生率为 44.4%。癫痫发作患者中 4% 出现癫痫持续状态,12%~28.6% 为广泛性强直性阵挛,42.9%~88% 为局灶性阵挛发作,68% 为局灶性-双侧强直阵挛性发作;56% 的病例中癫痫只发生 1 次。另外,54%~55.6% MOGAD 脑膜脑炎型患者有发热,目前很少见对于其发热热型和热峰的研究或描述,本研究报道的患者的发热热型是间歇热。因此,对于有癫痫样发作、发热、神经定位症状的患者,除了完善脑脊液压力、常规、生化、宏基因等检测外,应注意排查 MOG 抗体。

其次在脑脊液方面在中国病例系列中 41.2% MOGAD 患者存在颅内高压,压力超过 200 mm H₂O;64.7%~92% 脑脊液白细胞增多。在英国病例系列中脑脊液的平均白细胞计数为 251 个/ μ L,而日本的研究中平均为 126 个/ μ L。脑脊液白细胞增多在急性发作期和缓解期的检测之间没有区别。在 MOGAD 患者的脑脊液中淋巴细胞增多的发生率为 38%~71.4%。伴有皮质脑炎患者淋巴细胞增多占 81.3%。脑脊液蛋白水平在 33.3%~69% 的病例中升高。10%~21% 的 MOGAD 患者中检测到寡克隆区带(Oligoclonal bands, OCB),32% 的患者脑脊液/血清白蛋白比值升高,提示血脑屏障的损伤。可见 MOGAD 患者的脑脊液特点与颅内感染性疾病有许多相似之处,现有的 MOGAD 相关报道中未见脑脊液葡萄糖水平下降的情况,这一点可以成为区分颅内感染性疾病的鉴别要点。

另外,在 MOG 抗体检测方面通过显微镜下 CBA 法的活细胞检测人 MOG 抗体已被确定为诊断金标准,具有高灵敏度和特异性。MOG 抗体的血清滴度在急性发作期间明显高于缓解期,大约 80% 在急性发作期间有 MOG 抗体证据的患者在缓解期间仍保持血清阳性,在韩国的一项研究中这一比例较低,只有 50% 的患者血清检测仍呈阳性。40%~60% 病例可出现复发,抗体滴度和复发与治疗状态相关。持续的高 MOG 抗体滴度已被证明与复发性病程密切相关,高抗体滴度还提示更严重的临床表现和残疾结局;相反,抗体水平的下降可能预示着 1 个单相的过程,虽然急性期症状可能很严重,但恢复通常良好。目前专家共识认为,当患者的 MOG 抗体阳性时应结合患者症状分型进行分析解读,对于不符合症状分型的,特别是滴度弱阳性的,可使用不同的 CBA 检测方法重复检测来降低假阳性风险。参考 MOGAD 症状分型,本研究报道的病例属于 MOGAD 分型中的脑膜脑炎型。本例患者误诊的一大原因就是考虑 MOG 抗体脑脊液和血液中滴度均较低(1:10),考虑假阳性可能性大。另外,未进行症状分型比对;再者是对 MOGAD 这个罕见病的认识还不够。

还有在影像学方面颅脑 MRI 中 40%~55% 的患者在发

病时大脑幕上和/或幕下 MRI 扫描异常,在疾病过程后期百分比增加(高达 77%)。皮质病变最常见,81.8% 患者 MRI 出现皮质/皮质下白质病灶,典型的表现包括皮质/皮质下白质的大水肿性病变和多个斑片状病灶;31.8% 有深部灰质病灶包括尾状核、壳核和丘脑;4.5% 出现软脑膜强化;77.3% 患者 MRI 出现与症状、体征相符的病灶,在 T₂ 加权 and FLAIR 上均可见,最好用 FLAIR 来观察,72.2% 患者 FLAIR 上可观察到皮质受累;另一项研究发现皮质 FLAIR 信号增高发生率达到 100%,且单侧皮质 FLAIR 信号增高的发生率为 83%。在活动期病灶可见散在的线样和结节样增强,部分病例表现为弥散受限,MRI 增强可能代表血管周围淋巴细胞增殖,这在脑活检中被证实。一项研究显示,经皮质类固醇治疗后所有患者的临床症状均得到改善,MRI 成像扫描恢复正常。本研究报道的患者左侧额颞叶局部脑皮质可见 T₂ 及 FLAIR 高信号,病灶在 FLAIR 上更加明显(见图 1)。

最后,目前有研究提出在 MOGAD 的患者中把伴有癫痫发作及单侧皮质 FLAIR 高信号改变,并且没有邻近白质参与的临床影像学改变称 FLAMES(Unilateral cortical FLAIR-hyperintense Lesions in Anti-MOG-associated Encephalitis with Seizures),这是一种独特的临床影像学综合征。本例患者的临床表现和磁共振表现刚好就是典型的“FLAMES”(图 1)。关于 FLAMES 的研究较少,一项研究显示 FLAMES 的患者中癫痫发作、头痛、发热和与 FLAIR 高信号部位相关的皮质症状是常见的;FLAMES 的患者 85% 有癫痫发作,70% 有头痛,65% 有发热,55% 有与 FLAIR 高信号病灶有关的皮质症状,95% 患者伴有这四种症状中的至少两种;MRI 检查显示 20% 有一些对侧半球皮质信号异常,30% 有与脑膜炎相关的 MRI 检查表现。

综上所述,目前国内外对于 MOGAD 仅有小样本量的临床研究,尚未有完善的诊断标准,最准确的诊断 MOGAD 的方法仍然是在血清和/或脑脊液中检测到 MOG-IgG。在血清和/或脑脊液 MOG-IgG 阳性的基础上结合症状分型是诊断的关键。区别颅脑感染是诊断的难点;两者症状相似性较高、脑脊液特点相仿是误诊的易犯点;鉴别要点首先是血液和/或脑脊液 MOG-IgG 阳性;其次是症状分型符合 MOGAD 症状分型。另外,脑脊液糖的正常与否、脑脊液宏基因检测和磁共振 FLAIR 病灶(特别是“FLAMES”影像学改变)有助于鉴别诊断。对于临床及影像学符合“FLAMES”特征的患者更是要警惕 MOGAD 的可能。通常,这些患者可能因为被误诊为颅内感染而延迟了免疫抑制治疗,导致残疾的程度上升。因此,有发热、癫痫和脑膜脑炎症状的患者也应评估 MOGAD 的可能。如果脑脊液微生物学(宏基因检测)结果为阴性,MOG-IgG 为阳性,可开始免疫抑制治疗,这可能改善临床预后。