

• 短篇 •

利妥昔单抗治疗抗 NMDAR 脑炎合并 MOG
抗体阳性重叠综合征 1 例临床分析

雷上 吕余静 邢桂枚 马梦晴 吴晓宇 张卫 张璐

【中图分类号】 R742 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2024)06-0583-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2024.06.014

自身免疫性脑炎(Autoimmune encephalitis, AE)泛指一类由自身免疫机制介导的脑炎,以抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-aspartate, NMDAR)脑炎最为常见,髓鞘少突胶质糖蛋白(Myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG)抗体相关疾病(MOG antibody-associated disease-associated disease, MOGAD)是近年来提出的一种免疫介导的中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病。过去认为抗 NMDAR 脑炎和 MOGAD 是两种独立的疾病,越来越多的研究表明这两种抗体可共存,抗体重叠的机制以及背后是否存在独立的疾病实体尚不清楚。目前,抗体重叠的相关报道并不多,尚无确切的诊治共识。利妥昔单抗(Rituximab, RTX)是一种嵌合型单克隆抗体,常作为治疗 NMDAR 脑炎的二线免疫方法。一项纳入 121 例接受 RTX 治疗 MOGAD 患者的回顾性分析显示 RTX 降低了 MOGAD 的复发率。本研究报道 1 例抗 NMDAR 脑炎合并 MOG 抗体阳性重叠综合征患者,在激素减量过程中病情复发,选择联合使用 RTX,在急性发作期疗效肯定,并随访 1 年,动态监测血清、脑脊液神经系统自身抗体的水平变化、影像学的改变以及外周抗体、肿瘤指标等,观察利妥昔单抗对于此类患者的疗效,为临床医生对此病的诊治提供参考。

1 病例

患者,女,48 岁,家庭主妇,因“言语不利伴记忆力减退 3 d,精神异常 1 d”入院。患者于 2022 年 9 月 22 日无明显诱因下出现言语不利,找词困难和短暂的记忆力减退,家人未予重视;2022 年 9 月 25 日下午患者出现不认识家人,讲话时语无伦次、胡言乱语,伴有幻视,至外院急诊行头颅电子计算机断层扫描(Computed tomography, CT)检查未见明显异常;2022 年 9 月 25 日晚上 9 时精神行为异常症状明显加重,次日症状无改善,并出现易怒,行为具有攻击性,家人难以控制,遂送至本院,为进一步诊治收住本科。患者入院前 1 个月曾反复出现头痛,表现为全头部胀痛、钝痛,无恶心、呕吐,无发热、外伤,饮食睡眠可,大小便正常。体格检查:内科查体为血压 139/90 mmHg,脉搏、呼吸、体温正常;发育正常,

皮肤粘膜无黄染,心肺腹(-);神经系统专科查体为神志呈谵妄状态,言语欠流利;双侧瞳孔等大等圆,直径约 3.0 mm,对光反射灵敏,双侧鼻唇沟对称,伸舌不合作;四肢肌力检查不合作,肌张力、腱反射正常,双侧病理反射未引出;感觉、共济检查不合作;颈软,克布氏征(-)。2022 年 9 月 26 日血、大小便常规,血生化,血液凝固指标,免疫,甲状腺功能五项及肿瘤指标未见明显异常,视觉诱发电位(Visual evoked potential, VEP)、脑干听觉诱发电位(Brainstem auditory evoked potential, BAEP)正常;2022 年 9 月 26 日甲状腺过氧化物酶抗体(Thyroid peroxidase antibody, TPOAb) >1300.00 U/mL \uparrow , 甲状腺球蛋白抗体(Thyroglobulin antibody, TGAAb) 268.60 U/mL \uparrow ;2022 年 9 月 26 日脑脊液常规示白细胞 126.00×10^6 /L \uparrow ,其中单核细胞比例 98.40%;脑脊液生化示蛋白 659.10 mg/L \uparrow ,糖 3.00 mmol/L;2022 年 9 月 29 日中枢神经系统抗 MOG 抗体 IgG[脑脊液(++),抗体滴度为 1:10;血清(+),抗体滴度为 1:10],抗 NMDAR 抗体 IgG[脑脊液(++),抗体滴度为 1:3.2;血清(+),抗体滴度为 1:32];2022 年 10 月 1 日抗核抗体谱十二项+滴度示抗核糖核蛋白(U1-nuclear ribonucleoprotein, U1-nRNP)抗体强阳性(+++),抗可提取核抗原(Extractable nuclear antigen, ENA)抗体强阳性(+++),抗双链 DNA 滴度测定阴性(-);2022 年 9 月 26 日视频脑电图示低幅 θ 波增多;2022 年 9 月 26 日头颅磁共振示双侧颞枕叶皮层、右侧海马异常信号(图 1);2022 年 9 月 30 日胸部电子计算机断层扫描(Computed tomography, CT)未见明显异常;2022 年 10 月 2 日妇科彩超示宫颈多发囊肿。

诊断为抗 NMDAR 脑炎合并 MOG 抗体阳性重叠综合征、未分化结缔组织病,入院后予以喹硫平抗精神病、补液支持等常规治疗,入院后第 4 d 采用糖皮质激素冲击治疗,方法为甲泼尼龙 1000 mg/d,连续静脉滴注 3 d,而后每使用 3 d 剂量减半,患者用药第 5 d 行为异常改善,能正常沟通,逐渐减量至甲泼尼龙 240 mg/d,患者出现发作性缄默、四肢僵直,伴有呼吸急促、心跳加快,急查心电图提示窦性心动过速,心肌酶、血气分析检查正常,考虑是否为癫痫发作可能,加用丙戊酸钠 500 mg,每日 2 次口服治疗,复查脑电图未见痫样放电,上述症状发作 2 次后患者再次出现精神行为异常;2022 年 10 月 14 日复查头颅磁共振成像示右侧颞叶皮层下病灶较 2022 年 9 月 26 日增大,考虑病情反复的原因为单用糖皮质激素疗效不佳,在激素减量过程中症状反复。综合考虑兼顾

基金项目:安徽省高校自然科学研究重点项目(KJ2021A0350)

作者单位:233030 蚌埠医科大学研究生院(雷上 吕余静 马梦晴);安徽省第二人民医院教育处(邢桂枚),神经内科[吴晓宇 张卫 张璐(通信作者)]

抗体重叠的问题,根据 AE 诊治专家共识,启用 RTX 治疗,方法为按 375 mg/m^2 体表面积计算,给予 RTX 500 mg/次 ,每周 1 次,共给药 3 次;患者经 RTX 500 mg/次 静脉滴注首次治疗后精神和行为异常明显改善;激素减量至 60 mg/d 静滴,经 RTX 治疗 3 次后患者认知功能改善,予以出院,口服泼尼松 60 mg/d ,每 2 周减 5 mg ,直至口服泼尼松 10 mg/d 长期维持。出院半年复查 TPOAb、抗 U1-nRNP 抗体、抗 ENA 抗体水平明显降低, TGAb 转阴;复查血清及脑脊液抗 MOG 抗体、抗 NMDAR 抗体转阴;复查头颅磁共振示颅内异常信

号明显减少(图 2),予以停用泼尼松。出院 1 年复查血清及脑脊液抗 MOG 抗体、抗 NMDAR 抗体均阴性;脑脊液细胞数、蛋白及糖正常。继续随访观察有无复发、并长期随访肿瘤指标。

2 讨论

抗 NMDAR 脑炎是 AE 中最常见的类型,其发病机制是 NMDAR 抗体 IgG 结合于神经元表面的 N-甲基-D-天冬氨酸受体的谷氨酸 N1 甲基,导致 NMDAR 的封闭和内化,造

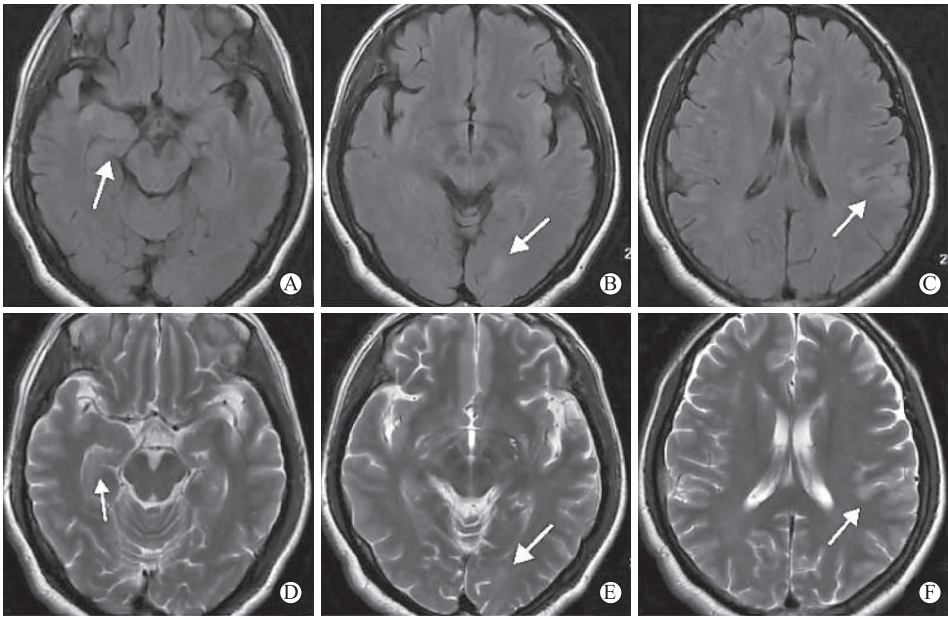


图 1 2022 年 9 月 26 日头颅磁共振成像液体衰减反转序列(Fluid attenuated inversion recovery, Flair)显示海马(A)、枕叶(B)、颞叶(C)散在高信号(箭头所示),T₂序列显示海马(D)、枕叶(E)、颞叶(F)稍高信号(箭头所示)

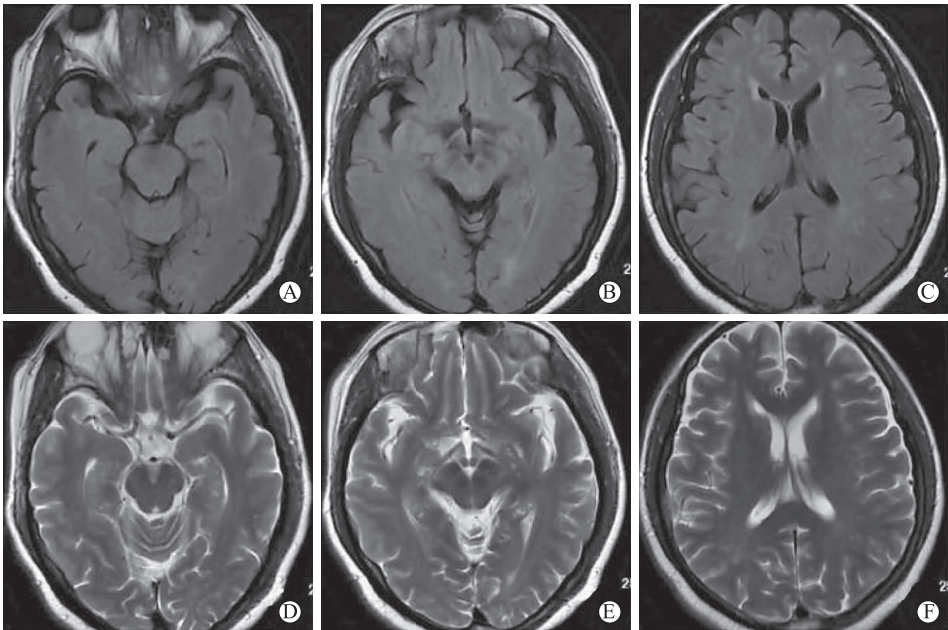


图 2 2023 年 2 月 8 日头颅磁共振-FLAIR 像示散在高信号减少(A-C);T₂像高信号消失(D-F)

范化治疗后患者症状仍进行性加重可能提示误诊误治。熟知 NMOSD 的诊断标准、神经通路、细致的问诊查体并动态观察患者病情变化可帮助临床医师减少 NMOSD 误诊率,而 AQP4 抗体阳性仍是 NMOSD 的重要确诊手段。

伦理学声明:本研究方案经由曲靖市第一人民医院伦理委员会审批(批号为 2023-008),患者均签署知情同意书。

利益冲突声明:本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明:(1)杜康负责设计论文框架,起草论文;(2)杜康、周琪茗负责研究过程的实施;(3)黄保岗、保健见、郑岩负责数据收集,统计学分析;(4)吴昊昊负责拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿。

(2024-06-08 收稿)

(上接第 584 页)

成神经功能障碍。髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(MOG)是一种表达于中枢神经系统少突胶质细胞和磷脂表面的蛋白质,抗 MOG-IgG 的存在会引起中枢神经系统脱髓鞘,引起 MOG 抗体病(MOGAD)。

近年来,随着神经元抗体谱系的扩展以及实验室抗体检测技术的进步,可能在同一患者中检出两种或者两种以上的抗神经元抗体,即多重抗神经元抗体阳性。本研究报道的患者存在 NMDAR 抗体和 MOG 抗体的重叠,目前关于抗体重叠的临床报道并不多,抗体的叠加可能导致脑炎症候群的叠加,MOG 抗体引起的脱髓鞘症状的叠加等使得治疗难度增大,并且在激素治疗减量过程中更易复发。因此,抗体重叠综合征在急性期可能需要更强的免疫治疗,尤其一线免疫治疗效果不佳时建议尽早启用二线免疫治疗。本例患者使用糖皮质激素冲击治疗,在激素减量期间病情复发,及时启用二线免疫治疗-RTX 获得了很好的疗效,为今后进一步探讨抗体重叠不同表型的免疫治疗提供一定的临床参考价值。

利妥昔单抗(RTX)是一种选择性识别 B 细胞表面 CD20 抗原的嵌合单克隆抗体,可杀伤 B 细胞,减少浆细胞的分泌,不仅用于复发或耐药的滤泡性中央型淋巴瘤,还常用于自身免疫性脑炎的二线治疗。研究发现,RTX 在治疗抗 NMDAR 脑炎和 MOGAD 中有显著疗效,并且可明显降低疾病的复发率,且越早应用 RTX 治疗,取得的治疗效果越好。虽然已有不少案例表明在脑炎患者急性期激素治疗效果不佳的情况下加用 RTX 疗效良好,但目前国内对于 RTX

治疗 AE 的反应性和时机并不完全统一,并且有研究表明 RTX 有感染及血液病等不良反应发生的风险,但发生率较小,故在治疗时应考虑个体因素,并建议在使用 RTX 治疗前应做好防治发生感染等不良事件的准备,在治疗过程中密切检测相关指标水平。

此外,本例患者分别于出院 6、12 个月后复查血清及脑脊液 NMDAR 抗体、MOG 抗体指标转为阴性,随访 1 年病情未复发,提示神经元抗体不仅是抗体重叠综合征诊断的核心指标,也是病情转归和复发预测的重要生物学标记物。经查阅资料,抗 NMDAR 抗体滴度与脑炎患者的病程表现密切相关,可能在急性期免疫治疗后降低,抗体滴度下降越早、幅度越大,患者的预后越好。较高的 MOG 抗体滴度似乎与 MOGAD 的复发有关,并且相比于单纯抗 NMDAR 脑炎患者,抗体重叠患者的复发率要更高。故存在抗体叠加的抗 NMDAR 脑炎患者治疗恢复期需要长期监测抗体滴度,建议 3~6 个月复查。

存在不足:该患者诊断“未分化结缔组织病”,有必要完善唇腺活检、泪膜破裂试验等检查,以进一步明确是否存在风湿免疫相关疾病可能。患者除神经元抗体异常外,同时存在其他甲状腺自身免疫性抗体和抗核抗体的异常,并在免疫治疗后自身抗体滴度同时得到改善,这些自身抗体是否参与抗体重叠综合征的免疫调节机制并影响预后,有待更多的报道和研究。

(2024-04-27 收稿)

欢迎征订

欢迎投稿

欢迎垂询广告业务