

• 病例报道 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.13.028

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240517.1315.002\(2024-05-17\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240517.1315.002(2024-05-17))以发热为首发症状的抗 NMDAR 脑炎合并
MOGAD 1 例报道并文献复习*王 晟¹, 喻 明^{1,2△}

(1. 遵义医科大学附属医院神经内科, 贵州遵义 563000; 2. 遂宁市中心医院神经内科, 四川遂宁 629000)

[关键词] 抗 N-甲基-D-天门冬氨酸受体脑炎; 髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体相关疾病; 重叠综合征

[中图分类号] R745.4 [文献标识码] B [文章编号] 1671-8348(2024)13-2074-04

抗 N-甲基-D-天门冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)脑炎是由抗 NMDAR 抗体介导的自身免疫性脑炎,以累及灰质与神经元为主,常以发热、头痛等为前驱症状,偶可见于单纯疱疹病毒性脑炎等感染性疾病之后,其症状包括精神行为异常、认知功能损害、记忆力降低、癫痫发作、言语运动功能受损、意识改变、自主神经功能障碍等。髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG)抗体一般在中枢神经系统脱髓鞘疾病患者体内检出,该抗体导致的中枢神经脱髓鞘疾病称为 MOG 抗体相关疾病(myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease, MOGAD),临床表现多样,包括视神经炎、脊髓炎、皮质脑炎、脑干脑炎等。目前抗 NMDAR 脑炎合并 MOGAD 少有报道,本文对 1 例以发热为首发症状的成人抗 NMDAR 脑炎合并 MOGAD 的病例进行报道,结合既往文献对其发病机制、临床表现、治疗及预后等情况进行分析。

1 临床资料

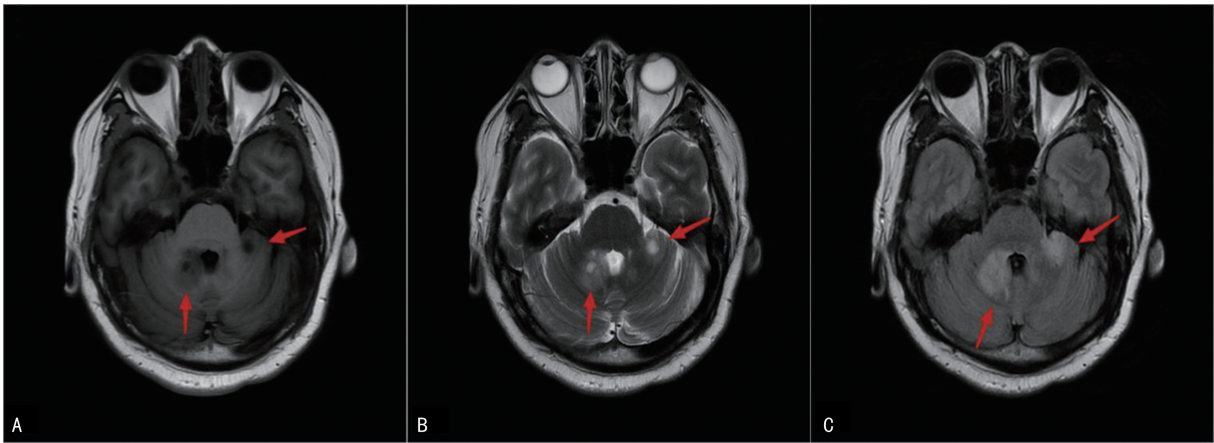
患者,男,36 岁,因“间断发热 2 个月余,精神行为异常 1 个月余,视物成双、行走不稳 5 d”于 2022 年 8 月 24 日入住遂宁市中心医院。入院前 2 个月余,患者无诱因出现发热,最高体温 39.5℃,无咳嗽咳痰、头昏头痛,服用退烧药后体温恢复正常。1 个多月前,患者出现性格改变,较之前更为安静、行为异常,半夜起床反复踱步、调试家里设备,自言自语,偶感头昏、双眼向一侧凝视,不伴头痛、口吐白沫、大小便失禁、四肢抽搐。遂就诊当地医院考虑病毒性脑炎,予以头孢曲松、阿昔洛韦、激素等治疗,病程中患者有一过性意识丧失,呼之不应,四肢抽搐,大小便失禁,持续数秒钟后转醒。后转入某三级甲等医院,头部 MRI 平扫及增强显示:双侧额顶部皮层区见散在条索状 T2-

FLAIR 高信号影,双侧海马周围脑实质、岛叶皮层见片、条状 T2-FLAIR 稍高信号影,未见明显强化;双侧额顶叶近皮层下白质区、半卵圆中心及侧脑室旁白质区见少许斑点状稍长 T1、T2 信号影,FLAIR 呈高信号。考虑脑炎? 脑白质高信号, Fazekas I 级(家属仅提供诊断报告单,未能提供影像图片)。脑脊液抗 NMDAR 抗体阳性(1:32),诊断“抗 NMDAR 脑炎”,予以丙种球蛋白冲击等治疗后,患者好转出院,出院后感轻微视物模糊,右上肢欠灵活,但无复视、行走不稳。10 d 后患者再次出现发热,最高 38.5℃,服退烧药后体温降至正常,未予以重视。2022 年 8 月 19 日患者出现视物成双,行走、站立不稳等症状,遂于 8 月 24 日入住遂宁市中心医院。既往除高血压外无特殊病史,无免疫抑制剂及家族遗传病史。查体:神清,吐词稍欠佳,对答切题,高级神经活动基本正常;双瞳等大形圆,直径约 3 mm,对光反射灵敏,右眼外展受限,眼震明显,伸舌居中,双侧鼻唇沟对称;右上肢肌力 4 级,余肢体肌力 5 级,肌张力正常,右侧指鼻不准,跟膝胫试验不准,右上肢针刺痛觉减退,四肢腱反射(++),双侧病理征未引出,脑膜刺激征(-)。入院后辅助检查:血常规、肾功能、肌酶谱未见异常,头部 MRI 平扫提示双侧小脑半球及左侧桥小脑臂斑片状、结节状异常信号(图 1),考虑脱髓鞘改变? 8 月 25 日肝功能、癌胚抗原、免疫全套、抗中性粒细胞胞质抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)、抗心凝脂抗体(anti-cardiolipin antibody, ACA)未见明显异常,抗甲状腺过氧化物酶抗体 12.17 IU/mL,抗甲状腺球蛋白抗体 5.89 IU/mL,甲状腺球蛋白 1.19 ng/mL。脑脊液检查:无色透明,压力 120 mmH₂O,白细胞计数 33×10⁶/L,单核细胞 48%,多核细胞 52%,生化、一般细菌涂片、墨汁染色未见异常。头部 MRI 增强提示双侧小脑半球及左侧桥小脑

* 基金项目:四川省中医药管理局科研课题(2023MS174);四川省遂宁市中心医院科研课题(2021y40)。△ 通信作者, E-mail: yuming609800@163.com。

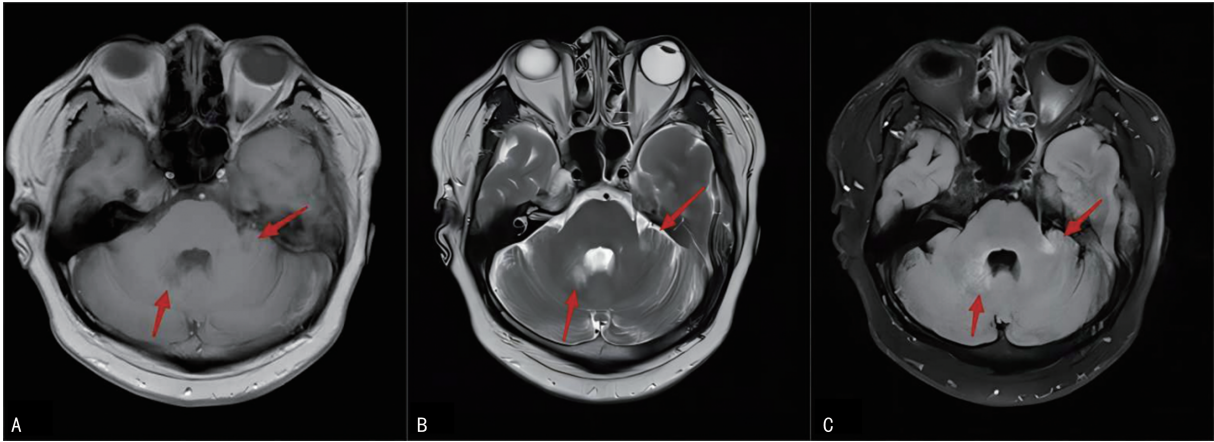
臂斑片状、结节状异常信号,增强提示病变区多发斑片状明显强化灶,部分似呈环形强化。考虑脑炎?脱髓鞘病变?8月26日脑脊液TB-DNA、抗酸杆菌涂片未见异常,脑电图提示轻度异常脑电图/脑地形图,并将脑脊液和血清送至广州金域医学检验中心做自身免疫性脑炎抗体及视神经脊髓炎相关抗体检测。结合既往某三级甲等医院诊断及遂宁市中心医院检查结果考虑诊断“抗 NMDAR 脑炎”,予甲泼尼龙(1 g,1 次/d)冲击治疗,患者视物成双、行走不稳稍有缓解。8月31日脑脊液单纯疱疹病毒 I、II DNA 测定阴性,外送检查结果显示:脱髓鞘疾病相关抗体(血)MOG 抗体阳性(1:10),脑脊液抗 NMDAR 抗体阳

性(1:10),遂修改诊断“抗 NMDAR 脑炎合并 MOGAD”,继续予逐步递减甲泼尼龙冲击治疗,患者头晕、行走不稳、复视较前好转。于9月9日出院后嘱继续口服醋酸泼尼松片(60 mg,1 次/d 每周减量 10 mg,至 30 mg 维持),定期门诊随访。7 个月后复查头部 MRI 平扫提示:双侧小脑半球及左侧桥小脑臂斑片状、结节状异常信号,病灶范围较前缩小,见图 2。嘱患者缓慢减量醋酸泼尼松片(每周减量 5 mg 至停药)并予小剂量吗替麦考酚酯片(0.5 g,1 次/d)维持治疗。随访患者 1 年无头昏、复视,言语清晰,四肢肢体有力、活动正常。



A: T1WI 呈低、稍低信号;B: T2WI 呈高、稍高信号;C: FLAIR 呈高信号;箭头所示:患者双侧小脑半球及左侧桥小脑臂斑片状、结节状异常信号,边界较清楚。

图 1 2022 年 8 月 24 日患者头部 MRI 平扫图像



A: T1WI 呈低、稍低信号;B: T2WI 呈高、稍高信号;C: FLAIR 呈高信号;箭头所示:患者双侧小脑半球及左侧桥小脑臂斑片状、结节状异常信号,对比 2022 年 8 月 24 日病灶范围缩小。

图 2 2023 年 4 月 7 日患者头部 MRI 平扫图像

2 讨 论

抗 NMDAR 脑炎是一种自身免疫机制介导的脑炎,少部分可能与肿瘤、感染等诱发因素有关,其发病机制是抗 NMDAR 抗体与存在针对异源 NR1-NR2 亚单位受体的结合,使内在化和细胞表面的 NMDAR

明显减少而致病,引起富含 NMDAR 的脑组织边缘叶损害^[1-2]。MOG 抗体存在于中枢神经系统脱髓鞘疾病患者体内,该抗体导致的脱髓鞘疾病是不同于多发性硬化及视神经脊髓炎谱系疾病的独立疾病,多数学者将 MOG 抗体导致的中枢神经脱髓鞘疾病统称为

MOGAD^[3]。目前患者同时合并抗 NMDAR 抗体和 MOG 抗体阳性的情况在临床上较少见,据文献报道^[4],抗 NMDAR 抗体和 MOG 抗体可在同一患者中同时或先后检出。TITULAER 等^[5]对 691 例抗 NMDAR 脑炎患者进行回顾性分析,发现其中 9 例患者检出 MOG 抗体阳性,仅占研究对象的 1.3%,9 例患者中 6 例先表现出抗 NMDAR 脑炎症状后再出现 MOGAD 症状。本文患者是以发热为首发症状而后出现精神行为异常等,表现为抗 NMDAR 脑炎的相关症状,继后出现视物模糊等 MOGAD 相关症状,与上述文献报道的发病情况相似。对此,多数学者将此类双抗体阳性疾病称为抗 NMDAR 脑炎合并 MOGAD 或者 MOGAD 和抗 NMDAR 脑炎重叠综合征^[6]。有研究认为,抗 NMDAR 脑炎合并 MOGAD 的发病机制可能是由于这两种类型抗体针对少突胶质细胞的自身免疫反应,MOG 是表达在少突胶质细胞及髓磷脂表面的蛋白,MOG 抗体直接与之结合,而少突胶质细胞表面同样有 NMDAR 存在,在异常状态下发生自身免疫,免疫细胞可能错误地攻击位于同一位置的 MOG 和 NMDAR 自身抗原,而这种错误免疫攻击可使二者同时或先后受累,在脑脊液和血清中产生抗 NMDAR 抗体和 MOG 抗体,这些自身免疫抗体最终可能导致抗 NMDAR 脑炎合并 MOGAD 的发生^[7-8]。

抗 NMDAR 脑炎合并 MOGAD 的临床表现多样,易对临床医生早期诊断产生干扰。其主要临床表现为抗 NMDAR 脑炎和 MOGAD 症状同时出现或其中一种疾病典型症状先出现,其中癫痫发作、精神行为异常、意识水平下降是抗 NMDAR 脑炎合并 MOGAD 发病过程中常见的临床表现^[9-10]。该病主要依据患者临床表现、MRI 影像学特征、脑脊液或血抗 NMDAR 抗体、MOG 抗体阳性进行诊断^[11],其中影像学检查和抗体检测具有同等重要的地位。大部分抗 NMDAR 脑炎患者头部 MRI 可无明显异常,或仅有散在的皮质、皮质下点片状 FLAIR 高信号;部分病例可见边缘系统 FLAIR 和 T2 高信号^[1]。MOGAD 的影像学和临床表现有关,头部 MRI 可见皮质、皮质下、深白质及深灰质边界不清的不对称双侧病灶,可高度强化,也可出现脑干病灶;视神经 MRI 可见位于前侧视神经或视交叉的 T2 高信号及钆增强病灶,可伴周围强化;脊髓 MRI 可见长节段 T2 高信号病灶^[12-13]。相较于抗 NMDAR 脑炎或 MOGAD 单独存在时,抗 NMDAR 脑炎合并 MOGAD 患者的多灶性皮质下病变受累程度较高,脑白质(皮质下、脑室周围和深部)、脑膜下和脊髓受累也较普遍^[14]。该患者起初 MRI 提示皮层区、海马周围、岛叶皮层见 T2-FLAIR 高信号,但未见明显强化,并以较典型的抗

NMDAR 脑炎症状就诊,结合抗 NMDAR 抗体阳性遂诊断抗 NMDAR 脑炎。但从起病初期的 MRI 上看,提示了双侧额顶叶近皮层下白质区、半卵圆中心、侧脑室旁白质区在 T1、T2、FLAIR 均有异常信号,与上述抗 NMDAR 脑炎合并 MOGAD 影像学表现相似,有可能当时仅将其视为常见的脑白质高信号而未考虑抗 NMDAR 脑炎合并 MOGAD 可能。这或许能为早期诊断类似疾病提供一些参考,当影像学检查出现一些非特异性征象时,特别是在年轻患者中应考虑是否合并其他关联疾病的可能。目前针对抗 NMDAR 脑炎合并 MOGAD 的一线治疗为激素、静脉注射人免疫球蛋白、血浆置换 3 种方案,急性期患者对激素治疗敏感,多数患者经大剂量激素冲击治疗后病情好转,重症患者采用静脉注射人免疫球蛋白或血浆置换治疗,急性期治疗结束后,部分患者口服醋酸泼尼松治疗,还有部分患者则选择二线治疗如吗替麦考酚酯、利妥昔单抗等免疫抑制剂巩固维持治疗^[15-16]。大部分患者经治疗后预后良好,但该病易复发。WANG 等^[17]对 18 例抗 NMDAR 脑炎合并 MOGAD 患者进行研究发现,其复发中位间隔时间为 12.25 个月,50% 患者复发间隔时间超过 1 年,总体复发率为 72.2%。如复发,需考虑联合二线免疫抑制剂治疗^[18]。该病例入院后予甲泼尼龙冲击治疗,出院后继续口服醋酸泼尼松片,在病灶明显缩小后醋酸泼尼松片减量期加用小剂量免疫抑制剂维持治疗,回访 1 年内未复发,症状已基本消失。但由于该病复发率较高,复发间隔时间长,故仍需继续随访了解患者病情变化,指导患者康复及必要时调整治疗方案。该病例在激素减量期为预防复发加用小剂量免疫抑制剂维持治疗,获得了良好的预后,该方案或许能为治疗此类疾病提供一些参考,但目前对免疫抑制剂的启用与停药时间尚无指南统一推荐,以后需对此做深入研究。

综上所述,抗 NMDAR 脑炎合并 MOGAD 较为少见,早期不易识别,临床症状多样,本文报道的患者以发热起病,首诊为抗 NMDAR 脑炎,治疗后症状有缓解,但在 1 个月左右复发并出现 MOGAD 症状,为患者带来了较大的心理负担,与此种少见疾病的病情变化特点有关。在临床诊疗中对于首发仅表现为抗 NMDAR 脑炎或 MOGAD 症状的患者,是否需要尽早同时行 MOG 抗体及抗 NMDAR 抗体检测而做到尽早诊断,作者认为当抗 NMDAR 脑炎出现类似脱髓鞘疾病症状及非特异性影像学征象时,应高度警惕合并 MOGAD,及时行 MOG 抗体的血清及脑脊液检查。在诊疗 MOGAD 患者时也应该有这种临床思维,目前已有 MOG 抗体、抗 NMDAR 抗体、抗代谢性

谷氨酸受体 5 抗体 3 种抗体阳性重叠的报道,扩大了重叠综合征的临床范围^[19]。因此,需要在临床工作中做到早识别、早诊断、针对性治疗、全面指导康复,以期提高此类患者预后,降低致残率,减轻患者及家属的经济及心理负担。

参考文献

[1] 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.

[2] SEERY N, BUTZKUEVEN H, O'BRIEN T J, et al. Contemporary advances in anti-NMDAR antibody (Ab)-mediated encephalitis[J]. Autoimmun Rev, 2022, 21(4): 103057.

[3] 何亚玲, 沈雪阳, 葛朝明. MOG 抗体病及抗 NMDAR 脑炎重叠综合征研究现状[J]. 解放军医学杂志, 2021, 46(12): 1263-1267.

[4] ZHANG S, YANG Y, LIU W, et al. Clinical characteristics of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis overlapping with demyelinating diseases: a review[J]. Front Immunol, 2022, 13: 857443.

[5] TITULAER M J, 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.

[6] DING J, LI X, TIAN Z. Clinical features of coexisting anti-NMDAR and MOG antibody-associated encephalitis: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Neurol, 2021, 12: 711376.

[7] 刘雅微, 韩婉君, 吕亚楠, 等. 抗 NMDAR 脑炎合并抗 MOG 炎性脱髓鞘疾病的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(24): 3062-3064.

[8] PÉREZ C A, AGYEI P, GOGIA B, et al. Overlapping autoimmune syndrome: a case of concomitant anti-NMDAR encephalitis and myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody disease[J]. J Neuroimmunol, 2020, 339: 577124.

[9] HOU C, WU W, TIAN Y, et al. Clinical analysis of anti-NMDAR encephalitis combined with MOG antibody in children[J]. Mult Scler Relat Disord, 2020, 42: 102018.

[10] 巩帅, 张伟华, 任海涛, 等. 儿童 MOG 抗体病与

抗 NMDAR 脑炎重叠综合征临床观察[J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(7): 581-585.

[11] LI S, WANG M, LI H, et al. Case report: overlapping syndrome of anti-NMDAR encephalitis and MOG inflammatory demyelinating disease in a patient with human herpesviruses 7 infection[J]. Front Immunol, 2022, 13: 799454.

[12] 管阳太, 俞昊君. 髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体相关疾病[J]. 中华神经科杂志, 2022, 55(6): 643-649.

[13] 贾瑞, 陈芳, 范雪丽, 等. MOGAD 临床特征及预后分析[J]. 重庆医学, 2022, 51(5): 748-752.

[14] 蒋丽雅, 蒋春明. 抗 NMDAR 脑炎相关重叠综合征的临床研究进展[J]. 浙江医学, 2023, 45(7): 765-768.

[15] REN B Y, GUO Y, HAN J, et al. Case report: anti-NMDAR encephalitis with anti-MOG CNS demyelination after recurrent CNS demyelination[J]. Front Neurol, 2021, 12: 639265.

[16] 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.

[17] WANG M, TAN J, ZHOU Z, et al. Relapsing MOG-IgG-associated diseases coexisting with anti-NMDAR encephalitis: a case report and literature review[J]. J Integr Neurosci, 2022, 21(3): 82.

[18] BRUIJSTENS A L, WENDEL E M, LECHNER C, et al. E. U. paediatric MOG consortium consensus: part 5-treatment of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2020, 29: 41-53.

[19] FU J, PENG L, YANG Y, et al. Case report: overlapping syndrome mimicking infectious meningoencephalitis in a patient with coexistent MOG, NMDAR, mGluR5 antibody positivity[J]. Front Immunol, 2022, 13: 919125.