

超长节段脊髓及脑膜强化的自身免疫性胶质纤维酸性蛋白星形细胞病一例

金桐羽^{1,2}, 司志华², 王爱华^{1,2*}

¹山东大学, 山东 济南

²山东省千佛山医院神经病学科, 山东 济南

收稿日期: 2022年11月26日; 录用日期: 2022年12月21日; 发布日期: 2022年12月29日

摘要

自身免疫性胶质纤维酸性蛋白星形细胞病(Autoimmune glial fibrillary acidic protein Astrocytopathy, GFAP-A)是一组累及脑膜、脑、脊髓、视神经及不同部位组合的综合征, 该病由梅奥诊所于2016年首先命名并报道。本文报道一例同时出现超长节段脊髓(延髓-T12)和明显脑膜、侧脑室旁强化, 且合并罕见贲门腺癌的病例。

关键词

自身免疫性胶质纤维酸性蛋白星形细胞病, 脑膜炎, 脑脊髓炎, 贲门腺癌

Autoimmune Glial Fibrillary Acid Protein Astrocytopathy with Hyper-Long Segmental Spinal Cord and Meningeal Enhancement: A Case Report

Tongyu Jin^{1,2}, Zhihua Si², Aihua Wang^{1,2*}

¹Shandong University, Jinan Shandong

²Department of Neurology, Shandong Provincial Qianfoshan Hospital, Jinan Shandong

Received: Nov. 26th, 2022; accepted: Dec. 21st, 2022; published: Dec. 29th, 2022

Abstract

Autoimmune glial fibrillary acid protein astrocytoma (GFAP-A) is a group of syndromes involving

*通讯作者。

文章引用: 金桐羽, 司志华, 王爱华. 超长节段脊髓及脑膜强化的自身免疫性胶质纤维酸性蛋白星形细胞病一例[J]. 临床医学进展, 2022, 12(12): 11921-11927. DOI: 10.12677/acm.2022.12121718

the meninges, brain, spinal cord, optic nerve, and various combinations of sites. The disease was first reported and named by the Mayo Clinic in 2016. This paper reports a case of extra-long segmental spinal cord (medulla oblongata-T12) and marked meningeal and lateral paraventricular enhancement with rare cardia adenocarcinoma.

Keywords

Autoimmune Glial Fibrillary Acidic Protein Astrocytopathy, Meningitis, Encephalomyelitis, Cardia Adenocarcinoma

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

自身免疫性胶质纤维酸性蛋白星形细胞病(GFAP-A)是一种以 GFAP 抗体为特异性生物标志的自身免疫性中枢神经系统疾病,是一组累及脑膜、脑、脊髓、视神经及不同部位组合的综合征,该病由梅奥诊所于 2016 年首先命名并报道[1]。通常呈急性或亚急性发病,好发于中年人,但近年来儿童发病趋势有所上升,成年人中女性发病率略高于男性,中位发病年龄 50 岁,目前已知年龄最小仅 0.9 岁、最大为 103 岁,未发现明显种族差异。迄今为止,本病的病因及发病机制尚不清楚,临床表现多样,目前无统一的诊断标准,对类固醇激素治疗敏感。现报道一例同时出现超长节段脊髓和明显脑膜、侧脑室旁强化,合并贲门腺癌的罕见病例,以提高神经科医师对该病的认识。

2. 病例报告

患者男,50 岁,因“双下肢无力、尿便潴留 25 天”于 2022-08-25 入院。患者 25 天前无明显诱因出现双下肢无力伴尿便潴留,就诊于当地医院行颈椎+胸椎 MRI 示 C4-T5 椎体水平脊髓异常信号,行胃镜示贲门早癌,予 ESD 手术治疗后病理示贲门高中分化管状腺癌。予改善循环等药物治疗(具体不详),患者逐渐出现行走不能遂就诊我院。1 月前有新冠疫苗接种史,既往史、家族史无特殊。查体:粗测近记忆力、计算力、判断力下降,双上肢肌力 V 级,肌张力正常,双下肢肌力 III 级,肌张力对称减低。双侧指鼻试验欠稳准,颈强直,颈胸距 2 指,克氏征可疑阳性,余神经系统查体未见明显异常。实验室检查:尿常规:白细胞:260/ul (0~13.2),红细胞:>5000/ul (0~13.6),细菌:44,701/ul (0~4700),血常规、肝肾功、血脂、血糖、血浆氨、凝血常规、心肌酶、血清肌钙蛋白 I 测定、红细胞沉降率、抗酸杆菌涂片检查、隐球菌涂片检查未见明显异常;抗神经元抗体、丙肝抗体、梅毒螺旋体抗体、人类免疫缺陷病毒(HIV)抗体阴性;抗核抗体(ANA)、抗 nRNP 抗体和抗 Sm 抗体均阴性。结核感染 T 细胞实验(T-spot)阴性。新型隐球菌荚膜抗原测定、病原体 DNA 测定(单纯疱疹病毒、巨细胞病毒、EB 病毒)均阴性。入院行腰穿查脑脊液压力为 130 mmHg (80~180),白细胞计数:240 × 10⁶/L [(0~10) × 10⁶/L],单个核细胞比例 80%,蛋白测定:198.50 mg/dL (15~45),糖:2.87 mmol/L (2.5~4.5),氯化物:110.900 mmol/L (117~129),脑脊液 IgG:156.00 mg/L (0~34),脑脊液白蛋白:1540.00 mg/L (0~350),行颅脑/胸椎/颈椎 MRI 平扫 + 增强示右侧基底节区见少许斑点状等/长 T1、长 T2 异常信号,T2-FLAIR 高信号;延髓-胸 12 椎体水平脊髓内见斑片状略长 T2 异常信号,压脂 T2 序列呈高信号,增强扫描示延髓、脊髓内见斑片状斑点状异常强化,脊髓表面、延髓、桥脑表面、小脑半球脑沟内可见线样异常强化(图 1~3)。床旁腹片示不完全性肠

梗阻，眼科示视检查示视乳头水肿，光学相干断层扫描提示视网膜神经纤维层增厚。双眼视觉诱发电位示双眼 P100 潜伏期延长。脑电图未见明显异常。脑脊液中抗胶质纤维酸性蛋白抗体(GFAP) IgG ++ 1:32 (TBA + CBA 方法检测，欧蒙实验室)，寡克隆区带阳性，抗 NMDAR 抗体、AQP4 抗体、抗 MOG 抗体 IgG 均阴性，血清中均为阴性。诊断为自身免疫性 GFAP 星形细胞病，给予大剂量甲强龙 500 mg (d 1~3) 冲击治疗，后每 3 d 减半量至 60 mg，辅以补钙、抑酸、补钾、减轻脑水肿及营养神经等治疗，3 d 后患者症状明显改善，后复查颅脑/颈椎/胸椎 MRI 可见病变较前范围明显减小。12 d 激素改为醋酸泼尼松片 60 mg 口服(每 1 W 减 10 mg，3 W 后减至 30 mg/日，后每 2 W 减 5 mg，减至 5 mg/日时长期服用)，加用硫唑嘌呤 50 mg bid 口服预防复发。2 m 后复诊，患者可行走，未出现新发症状。

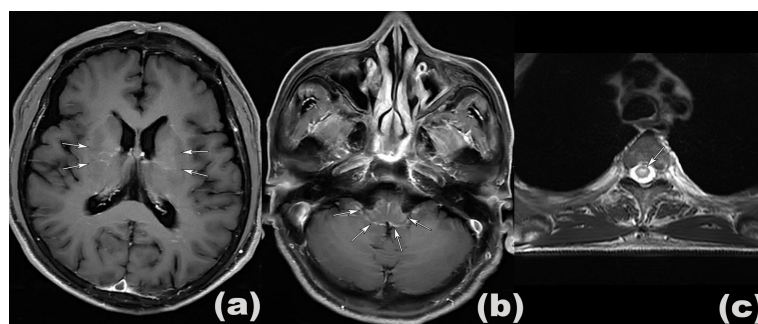


Figure 1. Radial enhancement around the lateral ventricle (a); Meningeal enhancement (b); Central pipe strengthening (c)

图 1. 侧脑室周围放射状强化 (a); 脑膜强化 (b); 中央管强化 (c)

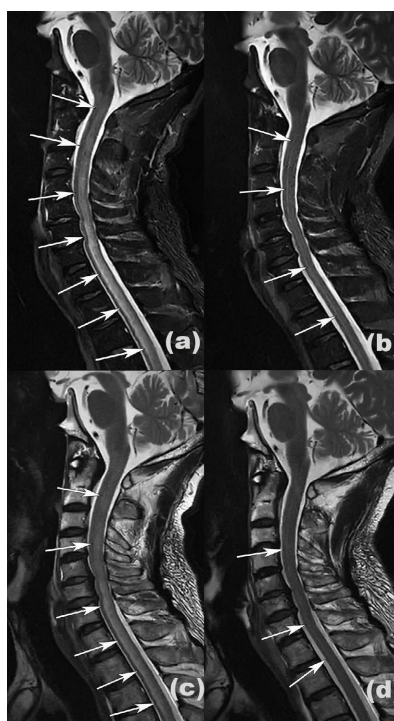


Figure 2. Cervical spinal cord enhancement (a); Reduced cervical spinal cord enhancement after review (b); Abnormal signal of cervical spinal cord (c); Reexamination of cervical spinal cord abnormal signal significantly reduced (d)

图 2. 颈髓强化 (a); 复查后颈髓强化减少 (b); 颈髓异常信号 (c); 复查颈髓异常信号明显减少 (d)

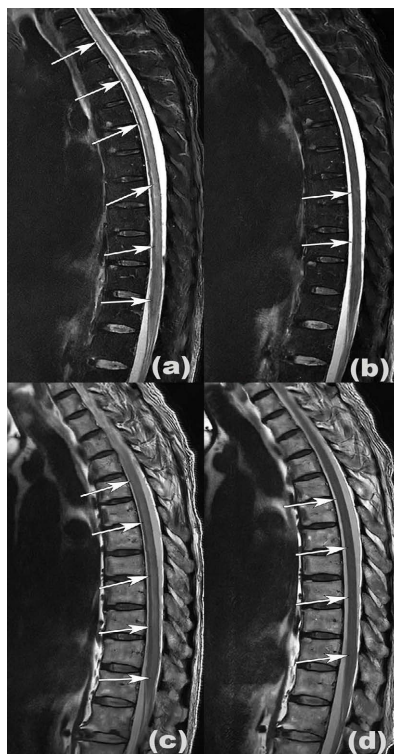


Figure 3. Thoracoluminal enhancement (a); Reduction of thoracic pulp enhancement after review (b); Abnormal signal of thoracic pulp (c); After review, the abnormal signal of thoracic pulp decreased significantly (d)

图 3. 胸髓强化 (a); 复查后胸髓强化减少 (b); 胸髓异常信号 (c); 复查胸髓异常信号明显减少 (d)

3. 讨论

3.1. 病因及发病机制

自身免疫性胶质纤维酸性蛋白星形细胞病(GFAP-A)的病因及发病机制目前尚不清楚。星形胶质细胞参与多种生理功能,如保护血-脑屏障完整及维持突触功能等[2]。GFAP是星形胶质细胞的标志物,在神经变性疾病和颅脑损伤患者中高表达。部分病理学研究显示,患此病者的脑组织活检可见T淋巴细胞、B淋巴细胞及单核-巨噬细胞等大量炎性细胞浸润[3]。但有尸检脑脊液GFAP抗体阳性的病例中并没有发现星形细胞的参与,提示GFAP抗体有可能是炎症的旁观者自身抗体[4]。所以GFAP抗体的因果关系需要对类似病例进行更多的病理评估,为机制研究提供更详细的资料。

该病约30%左右的患者存在前驱感染症状,少数患者继发于单纯疱疹病毒(HSV)感染梅毒螺旋体(TP)感染(1例)[1][5],遂目前认为病毒感染可能为诱因,但也发现1例继发于布氏杆菌感染[6]的自身免疫性胶质纤维酸性蛋白星形细胞病。Flanagan等[7]研究中提到约34%的患者合并肿瘤,高达66%的患者在相关神经症状出现2年内发现新生肿瘤,卵巢畸胎瘤最常见,总结Shan等[8]病例,发现目前已发现的肿瘤有卵巢畸胎瘤、腺癌(前列腺、结肠、卵巢、子宫内膜、食管、肾和肺)、恶性上皮肿瘤(肺、乳腺、膀胱、卵巢癌、前列腺癌、肾癌和胃肠道)、鳞状细胞癌(鼻咽部、额窦、头颈部)、B细胞淋巴瘤、胶质瘤、多发性骨髓瘤、黑色素瘤、类癌、胸腺瘤、慢性淋巴细胞白血病、多形性腮腺腺瘤、乳腺导管癌和尿道癌。本例未见明显前驱感染症状,胃镜下黏膜活检病理诊断为贲门腺癌,合并贲门恶性肿瘤,此病例临床罕见。值得一提的是,患者发病1月前有“新冠疫苗”接种史,是否相关尚未可知。

3.2. 临床表现

自身免疫性胶质纤维酸性蛋白星形细胞病(GFAP-A)临床主要表现为累及脑膜、脑、脊髓、视神经的炎症或上述各部炎症的组合。大多数患者表现为急性或亚急性发病,非特异性临床表现包括发热、头痛、视物模糊、精神异常、共济失调和自主神经功能障碍等。在国外研究中[1] [7] [9] [10],临床表现以脑炎和脑膜脑炎多见,其次是脊髓炎,约 30%左右的患者病程中出现头痛及发热症状,40%左右的患者表现为意识障碍、癫痫发作和精神行为异常等,20%左右的患者有脊髓受累相关的感觉运动障碍,其他症状还包括视力障碍、共济失调及自主神经功能障碍(排尿障碍、胃肠功能障碍)等。国内病例[11] [12] [13]多以视神经炎和脊髓炎为主,尤其长节段脊髓炎最为常见,颈胸段受累较腰段多见,脑膜脑脊髓炎较少见,少数患者可表现为运动障碍和周围神经病变。本例患者首发症状为腹胀,逐渐出现双下肢无力及尿便滞留,伴共济失调,整个病程中无明显视力障碍,但眼科检查示双眼视乳头水肿,双眼视觉诱发电位示潜伏期延长,并结合 OCT 结果提示也有视神经受累。

3.3. 实验室检查

约 40%的患者可在脑脊液或血清中同时测出一种或多种特异性抗体,与多种抗体重叠称为重叠综合征[8] [13] [14],可有 NMDAR 抗体、AQP4 抗体、MOG 抗体等,尤以抗 NMDAR-IgG 最为常见,50%左右患者脑脊液可见寡克隆区带阳性,脑脊液检查结果通常提示炎性变化明显,约 90%的患者细胞数轻度升高,一般可持续升高长达数月,多在 $50 \times 10^6/L$ 以上,平均数在 $80 \times 10^6/L$ 左右,以淋巴细胞为主;约 80%的患者蛋白质含量轻度升高,严重者可达 $1 g/L$ 以上;糖和氯化物多数正常,可有部分患者葡萄糖水平降低;另有部分患者可见低钠血症等并发症[8] [15]。本例患者脑脊液视神经脊髓炎谱系疾病抗体为阴性,未见重叠综合征,寡克隆区带为阳性。脑脊液白细胞及蛋白均明显升高,糖水平正常,院外便有血钠降低,整个病程中血钠逐渐升至正常,但出院后复诊中仍存在血钠降低的情况,顽固性低钠血症与文献中结果相符。

3.4. 影像学表现

针对此病, MRI 为首选检查方法,该病对于脑和脊髓,可分别单独受累,也可以同时受累,超过 50%的 GFAP-A 患者颅脑磁共振存在异常[16],病灶多表现为 T1WI 低或等信号, T2WI 高信号病灶, DWI 多正常,病变占位效应不明显。主要累及脑白质、基底节、脑干和脊髓,其他受累部分还包括小脑、脑膜、脑室和颅骨、脑实质和脊髓;60%左右的患者磁共振增强图像有异常,其中最特异表现为从侧脑室向外延伸的血管样放射状强化。脊髓病变节段可累及 3 个及以上,伴/不伴中央管强化,病灶最常见于胸段,其次为颈段,但单纯颈段受累较少,腰段基本不受累。部分患者影像学可见延迟表现[17],遂对于初次影像学阴性的患者,重复影像学检查有一定意义。本例患者颅脑 MRI 增强见明显脑膜强化及侧脑室旁放射状强化,延髓、桥脑表面、小脑半球脑沟内也可见线样强化。脊椎 MRI 见延髓-胸 12 水平超长节段脊髓受累,并且可见斑片状斑点状强化及脊髓中央管强化(图 1~3)。

3.5. 诊断及鉴别诊断

此病目前尚无统一的诊断标准,可参考国内学者参考及相关文献[18]所归纳的诊断要点,现普遍认为脑脊液相较于血清具有更高诊断价值。目前有 GFAP 抗体阴性,但临床表现等均符合相关诊断要点的病例报道[19],遂 GFAP 抗体以及相关抗体均为阴性的患者,能否确诊为抗体阴性的自身免疫性胶质纤维酸性蛋白星形细胞病还有待商榷;此外,若发现无明显上述临床表现的患者但脑脊液 GFAP 抗体阳性可否诊断此病,将来若制定统一诊断标准还需解决诸多问题。此病通常容易误诊为结核性脑膜炎或者病毒

性脑膜炎[20]。除外还应与其他发生于中枢神经系统的自身免疫性疾病相鉴别，如中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病、颅内炎症性和肿瘤性病变等。本例患者以双下肢无力起病，临床表现与多发性硬化、视神经脊髓炎较难鉴别，多发性硬化常表现为时间及空间多发性，脊髓 MRI 多不超过三个脊髓节段受累，且边界清楚。脑脊液中白细胞多数正常，脑脊液 OCB 阳性率较高，与肿瘤未见明显相关。视神经脊髓炎常累及>3 个节段，患者虽有视乳头水肿，但影像学无视神经受累表现且抗 AQP4 抗体为阴性。

3.6. 治疗及预后

目前尚无循证医学证据支持的系统性治疗，临床上多采取针对免疫相关疾病的经验性治疗，包括急性发作期治疗及缓解期治疗。急性期治疗包括大剂量糖皮质激素、免疫球蛋白及血浆置换。多数患者对大剂量激素冲击治疗较为敏感[9] [10] [11]，约 85% 的患者临床症状可得到明显改善，部分重症患者可选择丙球蛋白联合激素冲击治疗。大多数复发病例发生在皮质类固醇维持/逐渐减少期间或之后[1] [9] [11]，重叠综合征在复发的病例中较为常见[8]，建议急性期后的缓解期治疗主要为口服泼尼松并缓慢减量并联用免疫抑制剂减少复发[21]。本例患者大剂量激素治疗后症状明显改善，复查磁共振也有显著改变(图 2，图 3)，出院后口服激素 60 mg 起逐渐减量至 5 mg/日后长期服用，为避免复发加用硫唑嘌呤。1 月后随访，脑桥出现新发病灶(图 4)，但无新发症状，现可独立行走，遂改用吗替麦考酚酯，随访至今未再出现复发。

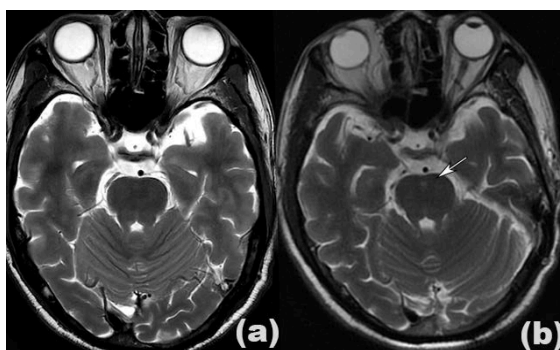


Figure 4. No lesions in pons (a); New lesions of pons (b)
图 4. 脑桥未见病灶 (a); 脑桥新发病灶 (b)

综上所述，目前我们对于自身免疫性胶质纤维酸性蛋白星形胶质细胞病的病因及发病机制尚不明确，临床上遇到表现不明原因的脑膜脑炎、脊髓炎或视神经炎患者时，均应行脑脊液 GFAP 抗体检测，早期诊断，及时治疗，以期更多患者获得良好预后。

基金项目

山东省自然科学基金计划(ZR2019NH062)。

参考文献

- [1] Fang, B., McKeon, A., Hinson, S.R., et al. (2016) Autoimmune Glial Fibrillary Acidic Protein Astrocytopathy: A Novel Meningoencephalomyelitis. *JAMA Neurology*, **73**, 1297-1307. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.2549>
- [2] Walker, C.D., Risher, W.C. and Risher, M.L. (2020) Regulation of Synaptic Development by Astrocyte Signaling Factors and Their Emerging Roles in Substance Abuse. *Cells*, **9**, Article No. 297. <https://doi.org/10.3390/cells9020297>
- [3] Yuan, Z., Li, H., Huang, L., et al. (2021) CD8⁺ T-Cell Predominance in Autoimmune Glial Fibrillary Acidic Protein Astrocytopathy. *European Journal of Neurology*, **28**, 2121-2125. <https://doi.org/10.1111/ene.14778>
- [4] Yamakawa, M., Hogan, K.O., Leever, J. and Jassam, Y.N. (2021) Autopsy Case of Meningoencephalomyelitis Asso-

- ciated with Glial Fibrillary Acidic Protein Antibody. *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation*, **8**, e1081. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001081>
- [5] Li, J., Xu, Y., Ren, H., Zhu, Y., Peng, B. and Cui, L. (2018) Autoimmune GFAP Astrocytopathy after Viral Encephalitis: A Case Report. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, **21**, 84-87. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.02.020>
- [6] He, Q., Liu, J., Zhu, Z., Tang, Y., Long, L. and Hu, K. (2022) Case Report: Revealing a Special and Rare Autoimmune GFAP Astrocytopathy in the Spinal Cord Succeeding Neurobrucellosis Infection. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 950522. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.950522>
- [7] Flanagan, E.P., Hinson, S.R., Lennon, V.A., *et al.* (2017) Glial Fibrillary Acidic Protein Immunoglobulin G as Biomarker of Autoimmune Astrocytopathy: Analysis of 102 Patients. *Annals of Neurology*, **81**, 298-309. <https://doi.org/10.1002/ana.24881>
- [8] Shan, F., Long, Y. and Qiu, W. (2018) Autoimmune Glial Fibrillary Acidic Protein Astrocytopathy: A Review of the Literature. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article 2802. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02802>
- [9] Iorio, R., Damato, V., Evoli, A., *et al.* (2018) Clinical and Immunological Characteristics of the Spectrum of GFAP Autoimmunity: A Case Series of 22 Patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **89**, 138-146. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-316583>
- [10] Dubey, D., Hinson, S.R., Jolliffe, E.A., *et al.* (2018) Autoimmune GFAP Astrocytopathy: Prospective Evaluation of 90 Patients in 1 Year. *Journal of Neuroimmunology*, **321**, 157-163. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2018.04.016>
- [11] Yang, X., Liang, J., Huang, Q., *et al.* (2017) Treatment of Autoimmune Glial Fibrillary Acidic Protein Astrocytopathy: Follow-Up in 7 Cases. *Neuroimmunomodulation*, **24**, 113-119. <https://doi.org/10.1159/000479948>
- [12] Long, Y., Liang, J., Xu, H., *et al.* (2018) Autoimmune Glial Fibrillary Acidic Protein Astrocytopathy in Chinese Patients: A Retrospective Study. *European Journal of Neurology*, **25**, 477-483. <https://doi.org/10.1111/ene.13531>
- [13] Yang, X., Xu, H., Ding, M., *et al.* (2018) Overlapping Autoimmune Syndromes in Patients with Glial Fibrillary Acidic Protein Antibodies. *Frontiers in Neurology*, **9**, Article 251. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00251>
- [14] Ding, J., Ren, K., Wu, J., *et al.* (2020) Overlapping Syndrome of MOG-IgG-Associated Disease and Autoimmune GFAP Astrocytopathy. *Journal of Neurology*, **267**, 2589-2593. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09869-2>
- [15] Di, H., Yin, Y., Chen, R., Zhang, Y., Ni, J., Zeng, X. (2021) Uncommon Manifestations of a Rare Disease: A Case of Autoimmune GFAP Astrocytopathy. *BMC Neurology*, **21**, Article No. 37. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02070-6>
- [16] Liao, H., Chen, Q., Zhang, M. and Chen, W. (2022) MRI Features and Evolution of Autoimmune Glial Fibrillary Acidic Protein Astrocytopathy: A Retrospective Cross-Sectional and Longitudinal Study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, **58**, Article ID: 103512. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.103512>
- [17] Natori, T., Fukao, T., Watanabe, T., *et al.* (2022) Repeated Brain Magnetic Resonance Imaging Provides Clues for the Diagnosis of Autoimmune Glial Fibrillary Acid Protein Astrocytopathy. *Internal Medicine*, **61**, 2947-2950. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.8964-21>
- [18] 章殷希, 郑扬, 沈春红, 丁美萍. 自身免疫性胶质纤维酸性蛋白星形胶质细胞病[J]. 中华神经科杂志, 2020, 52(4): 317-320.
- [19] Zhang, Y.M., Liu, S., Liu, T.T., Zhao, H.D. and Shi, J.Q. (2022) GFAP Antibody-Negative Myelitis with High Similarity to Autoimmune GFAP Astrocytopathy: A Case Report. *Neurological Sciences*, **43**, 5659-5661. <https://doi.org/10.1007/s10072-022-06127-3>
- [20] Yang, X., Zhang, C., Zhang, J., *et al.* (2020) Autoimmune Glial Fibrillary Acidic Protein Astrocytopathy Mimics Infectious Meningitis: Two Case Reports. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, **45**, Article ID: 102350. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102350>
- [21] Heide, E.S., Chaudhari, A., Pirverdian, A., Lai, S. and Courtney, A. (2021) Failure of IVIG in Steroid-Responsive Autoimmune Glial Fibrillary Acidic Protein Astrocytopathy: A Case Report. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, **51**, Article ID: 102933. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.102933>