

12例GFAP-IgG阳性患儿重叠综合征的临床特征分析

杨婷婷, 吴鹏*

重庆医科大学附属儿童医院神经内科, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2023年3月26日; 录用日期: 2023年4月21日; 发布日期: 2023年4月28日

摘要

背景: 自身免疫性胶质纤维酸性蛋白(GFAP)星形细胞病变是一种自身免疫性中枢神经系统疾病, GFAP-IgG是其特异性抗体, 现报道大约有30%~40%患者常与其他抗体共存。目的: 探讨儿童自身免疫性GFAP星形细胞病变的重叠抗体临床特征分析。方法: 收集2020年1月~2022年12月在重庆医科大学儿童医院住院治疗的43例脑脊液和/或血清GFAP抗体阳性的中枢神经系统疾病患者, 回顾性分析其中出现重叠综合征的12例患儿的临床资料。结果: 共纳入GFAP-IgG阳性患者43例, 其中重叠综合征12例。其中AQP4抗体阳性3例, MOG抗体阳性2例, NMDAR抗体及MOG抗体同时阳性3例, NMDAR抗体阳性1例; 抗Sulfatide抗体IgG阳性2例, 抗GM1、抗GD1b抗体IgM阳性1例。我们发现重叠抗体患儿有近50%出现复发, 尤其以重叠NMDAR抗体和AQP4抗体突出, 需联合吗替麦考酚酯等免疫抑制剂治疗。

关键词

GFAP-IgG, 重叠抗体, 重叠综合征, 复发

The Analysis of Clinical Characteristics of Overlapping Syndrome in 12 Children with GFAP-IgG Positive

Tingting Yang, Peng Wu*

Department of Neurology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing

Received: Mar. 26th, 2023; accepted: Apr. 21st, 2023; published: Apr. 28th, 2023

*通讯作者。

Abstract

Background: Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy is an autoimmune central system disease, and GFAP-IgG is specific. It is reported that about 30% to 40% of patients often coexist with other antibodies. **Objective:** To investigate the clinical characteristics of overlapping antibodies in autoimmune GFAP astrocytopathy in children. **Methods:** We collected 43 patients with positive GFAP-IgG in cerebrospinal fluid and/or serum, and treated in Children's Hospital of Chongqing Medical University from January 2020 to December 2022, and analyzed the clinical data of 12 patients with overlapping syndrome retrospectively. **Results:** 43 patients with positive GFAP-IgG which were included, of whom 12 were defined as overlapping syndrome. Among them, 3 cases were positive for AQP4 antibody, 2 cases for MOG antibody, 3 cases for both NMDAR antibody and MOG antibody, 1 case for NMDAR antibody, 2 cases for anti-Sulfatide-IgG, and 1 case for anti-GM1 antibody and anti-GD1b antibody. We found that about 50% of pediatric patients with overlapping antibodies relapsed, especially with overlapping NMDAR antibody and AQP4 antibody, which needed to be treated with immunosuppressants such as mycophenolate mofetil.

Keywords

GFAP-IgG, Overlapping Antibody, Overlapping Syndrome, Relapse

Copyright © 2023 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

随着抗体谱系的扩大和对中枢神经系统新的自身免疫抗体的发现,许多抗体相关的神经免疫综合征被认为是疾病。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2016年由Mayo诊所首次定义的一种对激素治疗敏感的中枢神经系统疾病,主要表现为脑炎、脑膜炎、脊髓炎、视神经炎,其特异性标志物为GFAP-IgG;该病30%~40%合并其他抗体,如N-甲基-D-天冬氨酸受体抗体(NMDAR-IgG)、水通道蛋白4抗体(AQP4-IgG)、髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体(MOG-IgG)等[1]。然而,重叠抗体的诊断意义尚不清楚。在这项研究中,我们通过分析12例GFAP-IgG阳性患儿重叠抗体的临床特征,解释重叠抗体的诊断意义。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

收集2020年1月~2022年12月于重庆医科大学附属儿童医院诊治的脑脊液或血清中胶质纤维酸性蛋白抗体(GFAP-IgG)阳性的患儿的临床资料,根据纳入排除标准,最终12例患儿纳入本研究。

纳入标准:1)起病年龄 ≤ 18 岁;2)考虑诊断为中枢神经系统炎症性疾病;3)脑脊液或血清中GFAP-IgG阳性;4)血清或脑脊液检查发现其他中枢神经系统抗体(如:抗NMDAR、AMPA1、AMPA2、LGII1、GABAB、CASPR2、IgLON3、DPPX、GlyR1、DRD2、GAD65、mGluR5神经元抗体,抗AQP4、MOG、MBP抗体,抗Sulfatide、GM1、GM2、GM3、GM4、GD1a、GD1b、GD2、GD3、GT1a、GT1b、GQ1b抗体等周围性神经病变抗体)阳性患儿;5)患儿及其家属知情同意。

排除标准: 1) 脑脊液和血清中 GFAP-IgG 均阴性; 2) 合并中枢神经系统占位性病变、缺氧缺血性脑病、脑卒中等疾病。

2.2. 评估方法

采用改良 Rankin 量表(Modified Rankin Scale, mRS)分别在患儿症状高峰期及末次随访时评估患儿病情严重程度, 结果分为好(0~2 分)、差(3~5 分)、死亡(6 分) [2]。

2.3. 资料收集

通过调取住院及门诊病历、电话随访等方式收集临床资料, 内容包括一般信息, 临床表现, 实验室及影像学检查, 脑电图、双下肢神经传导等神经电生理检查, 治疗方案及预后等。

3. 结果

3.1. 一般资料

本次回顾性研究共纳入了 43 名 GFAP 抗体阳性且有详细资料的患儿。在这 43 名患儿中, 12 名(12/44)具有其他中枢神经系统特异性抗体的患儿在本研究中被描述为重叠综合征, 具体资料见表 1。重叠综合征患者包括 6 名女性和 6 名男性, 发病年龄中位数为 8 岁 11 月(2 岁 9 月~14 岁 11 月)。其中 AQP4 抗体阳性 3 例, MOG 抗体阳性 2 例, 抗 NMDAR 抗体及 MOG 抗体阳性 3 例, 抗 NMDAR 抗体阳性 1 例; 抗 Sulfatide 抗体 IgG 阳性 2 例, 抗 GM1 和抗 GD1b 抗体 IgM 阳性 1 例。主要脑部症状包括发热 4 例, 头痛 3 例, 共济失调 3 例, 精神障碍 4 例(其中 3 例重叠 NMDAR 抗体和 MOG 抗体阳性、1 例近重叠 NMDAR 抗体), 惊厥发作 5 例, 视觉症状 4 例, 肢体无力、大小便功能障碍 6 例。11 例患儿接受了脑部核磁共振扫描, 其中 10 名患者出现了脑部异常(%), 9 例患儿接收脊髓核磁检查, 其中 2 例脊髓核磁异常。有 6 例患儿出现了复发, 分别是重叠 AQP4 抗体 2 例, 重叠抗 NMDAR 抗体 4 例。

Table 1. Clinical data of 12 children with overlapping syndromes

表 1. 12 例重叠综合征患儿临床资料

序号/性别/年龄	临床特征	脑脊液抗体及滴度	血清抗体及滴度	临床表现	头颅核磁异常部位	脊髓核磁	治疗	症状高峰期 mRs/ 末次 mRs	复发
1/男/ 3 岁 2 月	脑膜脑脊髓炎、共济失调	GFAP-IgG 1:32	AQP4 抗体 1:10	发热、意识障碍、惊厥发作、一过性尿失禁; 右下肢运动障碍	双侧大脑白质、胼胝体、双侧基底节区、丘脑、中脑、脑干、大脑脚、双侧小脑齿状核	终丝脂肪变性	丙球、激素、MMF	3/2	+ /自行停药、感染?
2/女/ 14 岁 11 月	脑炎、自主神经功能障碍	AQP4 抗体 1:100; GFAP-IgG 1:32	AQP4 抗体 1:100	意识障碍、呼吸衰竭、视力下降、头痛	左侧额叶白质、双侧基底节区、丘脑、右侧大脑脚、延髓	-	丙球、激素、MF、利妥昔单抗	4/2	+
3/女/ 12 岁 9 月①	脑炎、视神经炎	AQP4 抗体 1:32; GFAP-IgG 1:32	AQP4 抗体 1:100	双眼视力下降, 视物缺损? 右上斜视	双侧大脑半球、脑干、胼胝体	-	激素、硫唑嘌呤	2/0	-

Continued

4/男/ 12岁10月	视神经炎? 周围神经病 变	-	GFAP-IgG 1:32; MOG 抗体 1:10	右眼内斜视、 伴视物重影, 向外侧运动 有疼痛感	视神经眶内段 走行稍迂曲	-	丙球	2/2	-
5/男/ 3岁3月	脑炎、共济 失调	-	MOG 抗体 1:100; GFAP-IgG 1:32	醉酒样步态, 语速减慢、吐 词不清	双侧大脑半球、 双侧基底节区、 丘脑、胼胝体、 脑干、双侧小脑	NA	激素	3/0	-
6/女/ 11岁7月	脑炎、继发性 癫痫	MOG 抗体 1:10; NMDAR 抗体 1:100	MOG 抗体 1:32; NMDAR 抗 体 1:10; GFAP-IgG 1:32	惊厥发作、精 神行为异常、 幻视、肢体不 自主运动; 一 过性二便障碍	右侧基底节区、 内囊前支, 右侧 大脑脚、邻近右 侧大脑脚、邻近 右侧颞叶深部 及胼胝体部	NA	丙球、 激素、 MMF、 利妥昔 单抗	5/0	+
7/男/ 12岁6月	脑炎、视神 经炎、共济 失调、左侧 偏瘫	GFAP-IgG 1:32; MOG 抗体 1:32; NMDAR 抗体 1:30	GFAP-IgG 1:32; MOG 抗体 1:32; NMDAR 抗体 1:30	头痛、惊厥发 作、左眼斜视、 口齿不清, 步态 不稳、左侧面 瘫, 性格改变, 智力低下, 记忆 力减退; 眼痛、 视物模糊、右眼 视物不见	右侧额颞顶叶、 左额额枕叶、 双侧岛叶、 右侧视神经	-	丙球、 激素、 MMF	3/0	+
8/女/ 6岁6月	脑炎	GFAP-IgG 1:32; NMDAR 抗体 1:3.2	GFAP-IgG 1:32; NMDAR 抗体 1:10; MOG 抗体 1:10	头痛、发热、 惊厥发作	双侧脑室三角 区、左侧额叶 皮层下	-	激素、 丙球	1/0	+
9/女/ 2岁9月	脑炎、癫痫、 自主神经功 能障碍	NMDA 抗体 1:30	NMDAR 抗体 1:10; GFAP-IgG 1:100	右下肢跛行, 伴抖动、入院后 有发热、不自 主运动、构音障 碍、惊厥发作、 性格改变、记忆 减退	左顶叶皮层下 及邻近白质	NA	丙球、 激素、 MMF、 利妥昔 单抗	4/3	+ /自行 停药
10/男/ 9岁7月②	周围神经 病变	-	GFAP-IgG 1:100; 抗 GM1 抗体、抗 GD1b 抗体 IgM 阳性	双下肢乏力、 四肢近端肌力 下降, 视力下 降, 双手、足袜 套样麻木感	NA	骶尾椎核 磁平扫阴 性	丙球	3/0	-

Continued

11/女/ 10岁2月	脑炎、脊膜炎、自主神经功能障碍、截瘫	GFAP-IgG 1:320	抗 Sulfatide 抗体阳性	发热、意识障碍、惊厥发作、呼吸衰竭、电解质紊乱、双下肢瘫痪, 排尿困难	基底节区、丘脑、双侧脑室旁白质区、桥脑	胸段部分脊膜及部分神经根线状强化	丙球、激素	5/2	-
12/男/ 6岁11月	脑膜脑脊髓炎、自主神经功能障碍	GFAP-IgG 1:32	抗 Sulfatide 抗体阳性	头痛、呕吐、发热、嗜睡、解小便困难、腰痛	-	-	丙球	2/0	-

说明: NA 表示不可用或未完善; -表示阴性; MMF 表示吗替麦考酚酯; NMDAR 表示 N-甲基-D-天冬氨酸受体; AQP4 表示水通道蛋白 4; MOG 表示髓鞘少突胶质细胞糖蛋白。① 患儿 3 初为右眼视神经炎, 左眼视神经萎缩; 半月后进展为双眼视神经萎缩。② 患儿 10 上下肢神经传导提示上下肢周围神经髓鞘及轴索性异常: 多条受检神经 CMAP 远端潜伏期延长, 伴 CMAP 波幅明显降低及 SNAP 缺失、F 波、H 反射异常。双侧上下肢 SEP 无明显异常。肱二头肌及右侧胫前肌 MUP 波幅增高, 伴时程增宽, 提示神经源性可能; 左侧胫前肌未出现失神经电位。脑脊液有核细胞数 $6 \times 10^6/L$ (正常范围 $0 \sim 15 \times 10^6/L$), 蛋白质 0.57 g/L (正常范围 $0.15 \sim 0.45 \text{ g/L}$), 提示脑脊液蛋白-细胞分离。

3.2. 重叠不同抗体对临床特征的影响

3 名重叠 AQP4 抗体患儿中, 有 1 例患儿以视力障碍为主要表现; 头颅核磁异常部位包括脑白质(3/3), 胼胝体(2/3), 基底节(2/3), 丘脑(2/3), 大脑脚(2/3), 脑干(2/3), 2 例患儿有复发, 需要两种及以上免疫抑制剂联合治疗。4 例重叠抗 NMDAR 抗体的患儿(其中 3 例同时重叠抗 NMDAR 抗体和 MOG 抗体, 1 例仅重叠 NMDAR 抗体), 主要表现为惊厥发作 4 例, 精神障碍 3 例, 头痛 2 例, 发热 2 例, 视觉障碍 1 例; 4 例均出现复发, 其中 3 例需联合吗替麦考酚酯治疗, 2 例需联合利妥昔单抗治疗。

3.3. 抗体出现时间对症状影响

有 10 名患者抗 GFAP 抗体和其他特异性抗体同时出现, 2 名患儿 GFAP 抗体与其他抗体相继出现: 患儿 1 病初以脑膜脑脊髓炎为主要表现, 考虑 EB 病毒感染导致 AEDM, 完善血清 AQP4 抗体为阴性, 予以激素治疗 5 月后停用激素, 暂停激素 4 个月后, 1 次上呼吸道感染后再次出现神经系统症状(脑脊髓炎、共济失调), 此时完善免疫标志物检查提示脑脊液及血清 GFAP-IgG 抗体阳性, AQP4 抗体阴性, 头颅核磁较 10 月前比较, 除双侧大脑白质、胼胝体、双侧基底节区、丘脑、中脑、脑干、大脑脚、双侧小脑齿状核病变较前扩大, 还增加了中脑、脑干病变, 再次予以大剂量激素冲击及激素、MMF 维持, 50 天后复查免疫标志物脑脊液及血清 GFAP-IgG 抗体阴性, 血清 AQP4 抗体转阳, 此时患儿未出现新临床表现, 头颅核磁复查未见新增病灶; 患儿 8 因“发热、间断头痛、可疑精神症状”于我院首次治疗, 脑脊液抗 GFAP 抗体级抗 NMDAR 抗体双阳性, 血清 MOG 阴性, 于与我院考虑为中枢神经系统脱髓鞘疾病、重叠综合征(GFAP 抗体合并 NMDAR 抗体), 激素治疗有效, 但在激素减量过程中出现发热伴惊厥发作, 此时完善脑脊液及血清 GFAP 抗体及 NMDAR 抗体阴性, 但血清 MOG 抗体阳性, 头颅核磁较前比较未见明显异常, 家属拒绝加用 MMF, 继续予以醋酸泼尼松维持, 后未在反复。

4. 讨论

本次研究中共有 12 例(27.9%)重叠其他神经系统抗体患儿, 稍低于现阶段报道的 30%~44% GFAP-A 重叠特异性抗体数据; 且多项报道称抗 NMDAR 抗体和 AQP4 抗体是最常见的重叠抗体, 但本数列中, MOG 抗体为最常见抗体(5/12), 其次为抗 NMDAR 抗体(4/12)和 AQP4 抗体(3/12), 还有少数的周围神经病变相关抗体(如抗 Sulfatide 抗体, 抗 GM1 抗体, 抗 GD1b 抗体)。患儿 10 以双下肢乏力为主要表现,

脑脊液可见蛋白细胞分离,四肢神经传导提示上下肢周围神经髓鞘及轴索性异常,腰骶尾核磁未见异常,血清抗 GM1、抗 GD1b 抗体 IgM 阳性,患儿的临床表现更像周围性神经病变,这与国外报道的首例 GFAP-A 重叠抗 GM1 抗体相关性急性运动轴突神经病不同[3],2 例患儿临床差异是否来源于检测标志物的差异(患儿 10 血清 GFAP 抗体阳性,脑脊液阴性;国外报道患儿脑脊液 GFAP 抗体阳性),脑脊液抗 GFAP 抗体是 GFAP-A 致病的主要原因,血清抗 GFAP 抗体的出现似乎更像是周围神经损伤后胶质细胞破坏而产生的免疫学标志物。

我们知道 MOG、NMDAR、GFAP、AQP4 在不同细胞及不同部位表达,MOG 表达于少突胶质细胞细胞膜上,NMDAR 表达于神经元细胞膜上,GFAP 表达于星形胶质细胞胞浆中,AQP4 表达于星形胶质细胞足突上。不同抗体涉及不同发病机制,抗 NMDAR 抗体、MOG 抗体、AQP4 抗体均被证实是致病抗体,CD4+ T 细胞参与了中枢神经系统炎症性疾病[4] [5]。在自身免疫性 GFAP 星形细胞病变中,GFAP-IgG 的产生与 GFAP 特异性细胞毒 CD8+ T 细胞相关[6]。学者们推测针对细胞膜抗原的抗 AQP4 抗体和抗 NMDAR 抗体触发免疫反应并破坏星形胶质细胞的结构,继而 GFAP 抗原显露,故 GFAP 免疫球蛋白可能作为一种继发现象发生[2]。一般来说,抗体的类型决定了症状、症状特异性、频率和肿瘤相关性的类型[2]。抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)脑炎是一种中枢神经系统炎症性疾病,血清和脑脊液中的抗体以 NMDAR 为靶标,显著症状包括认知功能障碍、语言功能障碍、癫痫发作、异常行为、运动障碍、意识减退、中枢性呼吸不足和自主神经功能障碍[7]。MOG-IgG 相关疾病(MOG-AD)是一种新的中枢神经系统疾病实体,以急性视神经炎、脊髓炎和脑干脑炎为特征,血清 MOG 抗体具有特异性[8]。NMOSD 是一组自身免疫介导中枢神经系统炎症性脱髓鞘疾病,女性多见,以严重的视神经炎、长节段横贯性脊髓炎为主要表现,血清 AQP4 抗体具有特异性[9]。患儿 1, 2, 3 无论是抗体特异性或临床特征更似 NMOSD 和 GFAP-A 的重叠;同理,患儿 7, 8 亦似抗 NMDAR 抗体脑炎和 GFAP-A 的临床特征的重叠,甚至我们发现当 GFAP-A 重叠 NMDAR 抗体阳性时,患儿多以精神障碍为主要表现,单一使用激素治疗易复发,需同时加用吗替麦考酚酯联合治疗,甚至考虑重叠抗 NMDAR 抗体加用利妥昔单抗。所以,患者体内多种自身抗体存在可能是病理生理机制重叠的结果,尤其是当抗体出现在其相应优势部位(如脑脊液 GFAP 抗体重叠血清抗 AQP4 抗体或血清 MOG 抗体)。在我们的队列中,存在一半的患儿有复发,尤其是重叠 NMDAR 抗体和 AQP4 抗体。在抗 NMDAR 脑炎重叠抗体的患者中亦有 50%可能出现复发,这表明重叠抗体患者持续存在免疫异常[2] [10]。

综上所述,GFAP-IgG 患儿出现重叠抗体时,有 50%复发可能,尤其重叠 NMDAR 抗体和 AQP4 抗体时,需联合吗替麦考酚酯等免疫抑制剂治疗。考虑临床特征的重叠可能来源于病理生理的重叠,所以当临床遇到临床特征、影像学检查同时覆盖 GFAP-A、抗 NMDAR 脑炎、MODAD、NMOSD 的典型特征时,均应完善相关抗体,重复检测抗体指导治疗和预防复发。

5. 局限性

本研究为回顾性分析,部分数据不完整,且病例数量少,只能进行简单描述性分析,结果可能存在偶然性。

声明

该病例报道已获得病人及家属的知情同意。

参考文献

[1] Shan, F., Long, Y. and Qiu, W. (2018) Autoimmune Glial Fibrillary Acidic Protein Astrocytopathy: A Review of the

- Literature. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article ID: 2802. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02802>
- [2] Martinez-Hernandez, E., Guasp, M., Garcia-Serra, A., *et al.* (2020) Clinical Significance of Anti-NMDAR Concurrent with Glial or Neuronal Surface Antibodies. *Neurology*, **94**, e2302-e2310. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009239>
- [3] Murakami, K., Miyamoto, K., Hiwatani, Y., Kajimoto, Y. and Ito, H. (202) Autoimmune Glial Fibrillary Acidic Protein Astrocytopathy Overlapping with Immunoglobulin G Anti-GM1 Antibody-Associated Acute Motor Axonal Neuropathy. *Neurological Sciences*, **43**, 6583-6584. <https://doi.org/10.1007/s10072-022-06253-y>
- [4] Berer, K., Mues, M., Koutrolos, M., *et al.* (2011) Commensal Microbiota and Myelin Autoantigen Cooperate to Trigger Autoimmune Demyelination. *Nature*, **479**, 538-541. <https://doi.org/10.1038/nature10554>
- [5] Dalmau, J., Armangué, T., Planagumà, J., *et al.* (2019) An Update on Anti-NMDA Receptor Encephalitis for Neurologists and Psychiatrists: Mechanisms and Models. *The Lancet Neurology*, **18**, 1045-1057. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30244-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30244-3)
- [6] 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>
- [7] Graus, F., Titulaer, M.J., Balu, R., *et al.* (2016) A Clinical Approach to Diagnosis of Autoimmune Encephalitis. *The Lancet Neurology*, **15**, 391-404. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00401-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00401-9)
- [8] Jarius, S., Paul, F., Aktas, O., *et al.* (2018) MOG Encephalomyelitis: International Recommendations on Diagnosis and Antibody Testing. *Journal of Neuroinflammation*, **15**, Article No. 134. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1144-2>
- [9] Sechi, E., Morris, P.P., McKeon, A., *et al.* (2019) Glial Fibrillary Acidic Protein IgG Related Myelitis: Characterisation and Comparison with Aquaporin-4-IgG Myelitis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **90**, 488-490. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-318004>
- [10] Xu, X., Lu, Q., Huang, Y., *et al.* (2020) Anti-NMDAR Encephalitis: A Single-Center, Longitudinal Study in China. *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation*, **7**, e633. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000633>