

髓鞘少突胶质细胞糖蛋白免疫球蛋白 G 抗体相关疾病诊断和治疗 中国专家共识

中国免疫学会神经免疫分会

关键词：髓鞘少突胶质细胞糖蛋白；髓鞘少突胶质细胞糖蛋白免疫球蛋白 G 抗体相关疾病；诊断；治疗；共识

中图分类号：R744.5

文献标识码：C

文章编号：1006-2963 (2020) 02-

髓鞘少突胶质细胞糖蛋白免疫球蛋白 G 抗体 (IgG against myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG-IgG) 相关疾病 (MOG-IgG associated disorders, MOGAD) 是近年来提出的一种免疫介导的中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 炎性脱髓鞘疾病。目前研究认为, 抗 MOG-IgG 可能是 MOGAD 的致病性抗体, MOGAD 是不同于多发性硬化 (multiple sclerosis, MS) 和视神经脊髓炎谱系疾病 (neuro-myelitis optica spectrum disorder, NMOSD) 的独立疾病谱。MOGAD 在儿童发病率较高, 性别差异不明显^[1-3]。MOGAD 可为单相或复发病程, 主要症状包括视神经炎 (optic neuritis, ON)、脊髓炎、脑炎和脑干脑炎等。糖皮质激素 (下文简称“激素”) 治疗 MOGAD 有效, 但患者常出现激素依赖而反复发作。多数 MOGAD 患者预后良好, 部分遗留残疾。

2018 年, 国际上提出的《MOG 脑脊髓炎诊断和抗体检测专家共识》^[4] 和《MOG-IgG 相关疾病的拟诊断标准》^[5] 建议把 MOGAD 定义为一种独立疾病谱。

1 MOGAD 的概念

既往研究显示 MOGAD 与 MS 和急性播散性脑脊髓炎 (acute disseminated encephalomyelitis, ADEM) 存在一定相关性^[6-7]。近年研究表明 MOGAD 在血清水通道蛋白-4 抗体 (aquaporin-4 autoantibody, AQP4-IgG) 阴性的 NMOSD 和复发性

ON 中更常见^[8-10]。但目前尚无一种特发性炎性脱髓鞘疾病 (idiopathic inflammatory demyelinating disease, IIDDs) 可以囊括 MOGAD 的所有表现 (图 1), 仅从临床症状上, MOGAD 既可符合非典型 MS、AQP4-IgG 阴性 NMOSD、ADEM 的诊断标准, 又可表现为局限性的 ON 和横贯性脊髓炎 (transverse myelitis, TM)。国内外学者对 MOGAD 的系列研究发现, MOGAD 具有区别于其他 IIDDs 的临床特征, 且 MOG-IgG 滴度与 MOGAD 病情严重程度相关^[11-13]。病理学研究发现 MOGAD 有独特的免疫病理改变^[14]。此外, 动物实验结果亦支持 MOG-IgG 是一种致病性抗体, 而非髓鞘脱失继发的“旁观者效应”或免疫反应^[15], MOGAD 与 MS、NMOSD 等存在不同的发病机制^[16]。

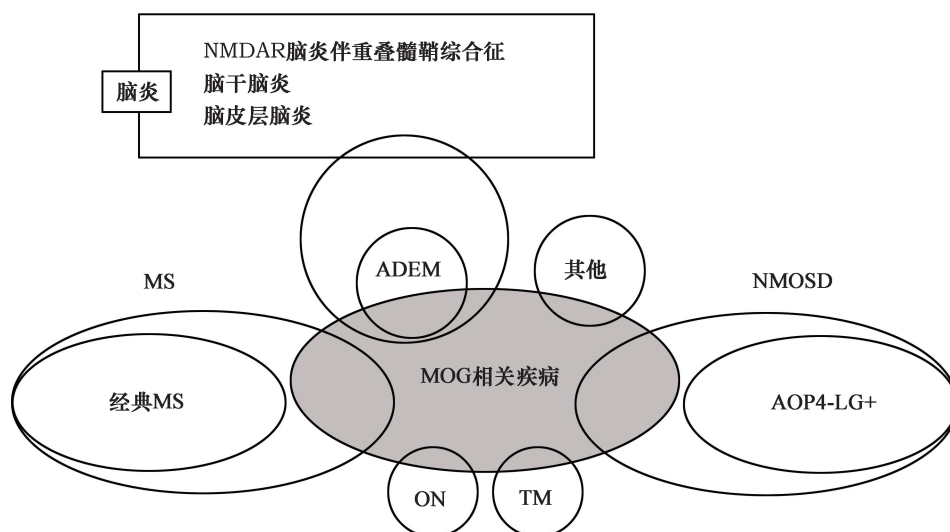
2 MOGAD 临床表现和分型

MOGAD 男女发病比例为 1:2~1:1。起病前可有感染或疫苗接种等诱因, 诱因出现后 4 d 至 4 周内发病。MOGAD 可呈单相或复发病程, 复发者可出现频繁发作。MOGAD 病灶可广泛累及 CNS, 临床表现多样, 包括 ON、脑膜脑炎、脑干脑炎、脊髓炎等, 可为单一症状或以上症状的多种组合, 这些症状的确认需要相应的影像学支持^[3-5, 11-13, 17]。

2.1 临床表现的年龄相关性 MOGAD 在儿童中较成人中更常见。有研究发现, 儿童队列 MOG-IgG 阳性比例 (40%) 高于混合队列 (29%) 和成人队列 (22%)^[1]。此外, MOGAD 临床表现存在年龄相关性特征, 儿童多表现为 ADEM 样表型 (ADEM、ADEM 相关性 ON、多时相 ADEM 和脑炎), 而成人多表现为视神经-脊髓表型 (ON, 脊髓

doi:10.3969/j.issn.1006-2963.2020(02)

通信作者: 胡学强, 510630 中山大学附属第三医院神经内科, Email: huxueqiangqm@aliyun.com



注:MOG;髓鞘少突胶质细胞糖蛋白,表1~2同;MOGAD;髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体相关疾病,图2~6、表1~2同;IIDDs;特发性炎症性脱髓鞘疾病;MS;多发性硬化,NMOSD;视神经脊髓炎谱系疾病,AQP4-IgG;水通道蛋白-4抗体,ADEM;急性播散性脑脊髓炎,表2同;ON;视神经炎,图6、表1~2同;TM;横贯性脊髓炎,表1同;NMDAR;N-甲基-D-天冬氨酸受体

图1 MOGAD与其他IIDDs疾病在临床表现方面的关系示意图

炎)和脑干脑炎此处内容与表2中黄色底部分内容不符,请核实^[18-19]。

2.2 临床分型

2.2.1 ON:ON是MOGAD最常见的临床分型,在成年患者中视神经累及率可高达90%^[17,20]。男女发病比例波动于1:2.8~1:0.8之间^[1,17,21]。MOGAD相关的ON患者常诉有比较明显的眼痛或眼球转动痛,常合并眼眶痛;急性期出现单眼或双眼视力急剧下降、视野缺损、色觉改变以及对对比敏感度下降。发病部位可累及双侧视神经,特别是视神经前段,导致视乳头水肿多见(90%)。MOGAD相关ON常合并眼眶结缔组织受累,导致视神经周围炎^[22]。另外,MOGAD患者视神经本身水肿明显。而在其他类型ON,如MS、NMOSD相关ON,视神经水肿轻,且极少出现眼眶结缔组织受累^[22-23]。MOGADON的另一特点是复发率高,复发周期短^[4,24-26],所以在复发性ON中MOG IgG阳性更常见^[20]。研究显示,MOGAD中ON复发率最高(64%),其次为脊髓炎(50%),同时伴有ON和脊髓炎的MOGAD最低(41%)^[17,20],儿童患者复发率(0.32?±?0.50)低于青年(0.73?±?0.87)和中年成人(0.49?±?1.08)^[27]。MOGAD相关ON的视功能预后较好。

2.2.2 脑膜脑炎:除脑部局灶性定位症状外,意识

障碍、认知障碍、行为改变或癫痫发作是MOGAD的常见脑部症状,可伴随脑膜炎症状^[28-33]。国内研究结果显示,MOGAD出现癫痫的比例达10.3%~24.0%^[30,32-33],部分以癫痫为首发症状,或在病程中出现。12%的MOGAD患者出现不同程度的脑膜受累表现,包括头痛、恶心、呕吐和脑膜刺激征等^[30]。存在脑膜炎表现的MOGAD常合并颅内压升高,脑脊液(cerebrospinal fluid,CSF)白细胞可超过 $100 \times 10^6/L$,并伴随CSF总蛋白水平上升^[30]。出现脑膜脑炎的MOGAD患者脑电图可有慢波表现^[30,32-33]。

2.2.3 脑干脑炎:30%的MOGAD可出现脑干脑炎表现。MOGAD脑干脑炎的症状包括呼吸功能衰竭、顽固性恶心和呕吐、构音障碍、吞咽困难、动眼神经麻痹和复视、眼球震颤、核间性眼肌麻痹、面神经麻痹、三叉神经感觉迟钝、眩晕、听力丧失、平衡障碍等^[34-35]。同样,脑干脑炎必须有提示脱髓鞘病变的影像学证据。

2.2.4 脊髓炎:MOGAD出现脊髓炎者约占20%~30%。MOGAD脊髓炎可为长节段性TM,也可见短节段脊髓炎,可出现肢体乏力、感觉障碍和二便障碍等自主功能症状。国外研究报道,MOGAD脊髓炎累及腰髓和圆锥常见。脊髓炎后可残留括约肌和/或勃起障碍^[1,4-5,11-12,17]。

2.2.5 其他特殊类型:已有MOGAD炎性脱髓鞘

假瘤表现的报道。根据假瘤累及部位,患者可出现多种不同的临床表现。脑活组织检查显示,此型患者可有 T 细胞、巨噬细胞浸润和补体介导的脱髓鞘等病理改变^[36]。

MOG-IgG 在其他炎症性疾病中亦可被检测到,如与抗 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartic acid, NMDA) 受体抗体共阳性。MOG-IgG 阳性的抗 NMDA 受体脑炎患者对激素和免疫球蛋白治疗反应良好^[37]。

3 实验室检查

3.1 MOG-IgG 检测 MOG-IgG 是 MOGAD 的诊断生物学标志物。所有 IIDDs 患者血清和(或) CSF MOG-IgG 阳性率约为 6%。目前国际推荐的 MOG-IgG 检测方法是细胞法 (cell-based assay, CBA)。MOG 抗原必须使用全长人 MOG。同时建议使用 Fc 特异性二抗,以避免与 IgM 和 IgA 抗体发生交叉反应。因 MOG-IgG 在外周血产生,故血清是首选的检测样品,CSF 检测仅提供补充信息^[4-5]。

目前认为,MOG-IgG 阳性的临床意义应结合患者临床表现进行解读。如患者不符合 MOGAD 常见临床表型,建议使用不同的 CBA 检测方法对阳性血清样品进行重复检测,以降低检测方法假阳性的风险^[4-5]。此外,鉴于 NMOSD 与 MOGAD 临床症状的相似性,推荐对所有 AQP4-IgG 阴性的 NMOSD 患者进行血清 MOG-IgG 检测。

血清 MOG-IgG 滴度与疾病活动性相关,在疾病急性期其滴度高于缓解期;此外,血清 MOG-IgG 滴度也与治疗状态相关,患者经免疫抑制或血浆置换治疗后其滴度下降。部分 MOGAD 患者为单相病程,MOG-IgG 可于症状恢复后消失^[17,38]。因此,对于临床高度怀疑 MOGAD 而 MOG-IgG 检测为阴性患者,建议在急性发作期、未治疗的间隔期或血浆置换治疗后 1~3 个月重新检测。

血清 MOG-IgG 滴度水平变化与临床病程相关。MOG-IgG 持续阳性的 MOGAD 患者更可能出现复发性病程,而 MOG 抗体滴度下降与单相病程相关。免疫调节治疗期间血清 MOG-IgG 可转化为阴性。因此,建议 MOGAD 患者发病后 6 个月和 1 年后复查 MOG-IgG,以指导治疗^[1]。

3.2 CSF 检查 MOGAD 患者 CSF 常规检查指

标可正常,50% 患者 CSF 中白细胞计数 $>5 \times 10^6 / L$ 。CSF 蛋白水平也可升高。10% 的 MOGAD 患者 IgG 寡克隆区带阳性^[1,4-5,17]。

4 影像学检查

CT 对 MOGAD 诊断价值有限,因此推荐临床进行 MRI 检查。

4.1 MRI 检查方法 (1) 脑部 MRI: 推荐常规 MRI 平扫加增强扫描,平扫包括横断面 T1/T2/FLAIR 和 DWI 像扫描,增强后扫描包括横断面和矢状面 T1 像。(2) 脊髓和视神经 MRI: 由于脊髓和视神经都是细长带状结构,成像有一定难度,需要细致选择 MRI 参数。视神经成像需要仔细选择定位线角度,尽量在横断面显示视神经全程。推荐平扫横断面和冠状面 T1/T2 像,增强后横断面及冠状面 T1 像,全部扫描需要薄层(层厚 2 mm)。增强前、后 T1 扫描都需要压脂;脊髓 MRI 推荐平扫矢状面 T1/T2 像以及病灶所在节段横断面 T2 像,增强后推荐矢状面 T1 像扫描。

4.2 MRI 表现与 MS 以及 NMOSD 比较, MOGAD 缺乏病理特异性的影像表现,现就目前文献报道的 MRI 特征,按累及部位进行阐述。

4.2.1 视神经: 累及前部多见,包括视乳头;长节段病灶多见,长度 20 mm 左右;视神经增粗明显,边缘模糊,明显和均匀强化;双侧多见(图 2)。



图 2 MOGAD 患者视神经横断面增强 T1 像 MRI 检查显示病灶累及右侧视神经球后段全程及视乳头,视神经明显增粗及显著强化

4.2.2 头颅: 病灶分布不如 MS 具有特异性,两侧脑室旁白质区病灶多见,皮层、丘脑、海马病灶在 MOGAD 具有相对特异性,病灶亦可见于胼胝体、内囊和脑干、小脑^[39]。多发病灶常见,病灶绝大多数呈现斑片状。大病灶可类似于脱髓鞘假瘤样,中、小病灶一般数目不多。病灶可有或无强化,脑病或癫痫患者有时可出现软脑膜强化(图 3)。

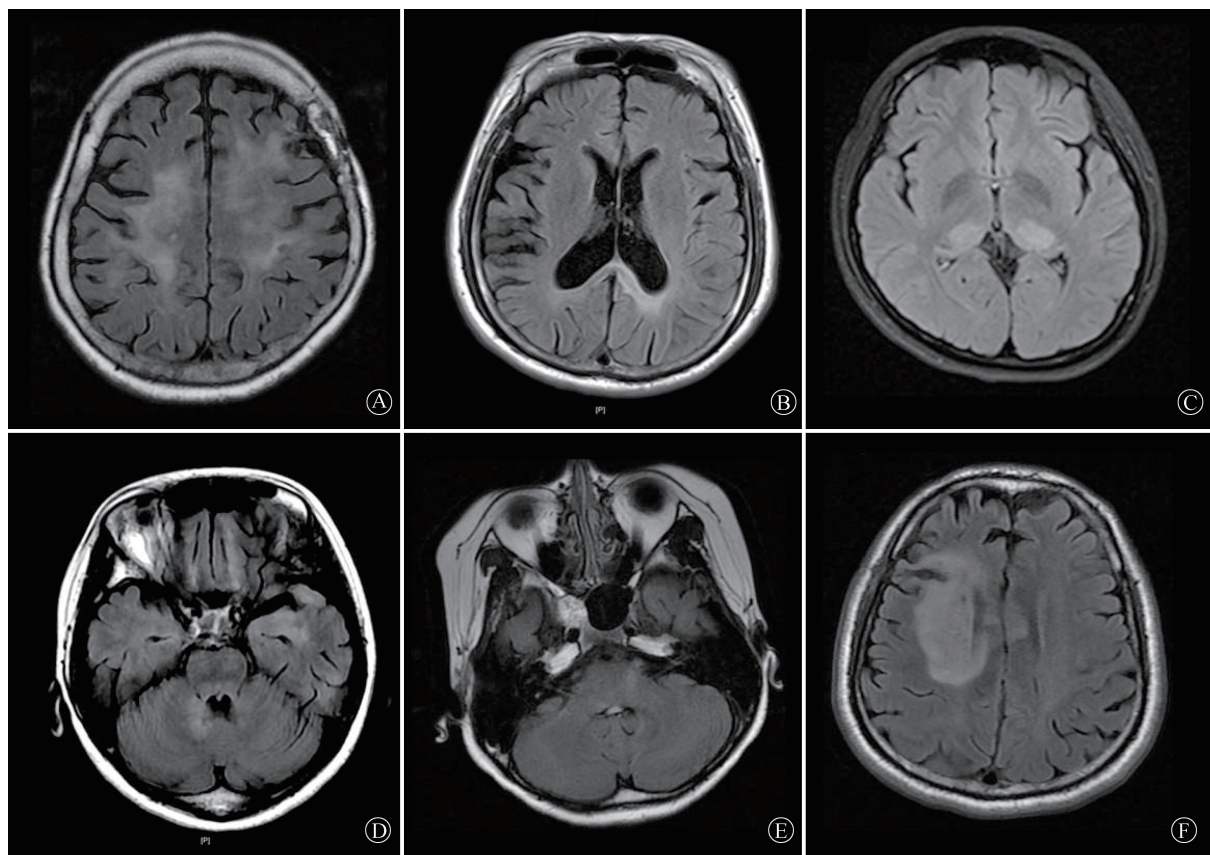


图 3 MOGAD 患者头颅 MRI 检查可见病灶广泛累及幕上、下结构,病灶形态呈多样性。如可累及左侧额叶皮层和/或两侧皮层下(A),胼胝体压部(B),两侧丘脑(C),左侧海马、右侧小脑和脑干被盖部(D),脑干(E)以及白质大病灶,呈脱髓鞘假瘤样(F)

4.2.3 脊髓:可出现长节段及短节段病灶,短节段病灶相对多见,横断面病灶可见于脊髓中央或周边,斑片状。脊髓病灶累及腰髓和圆锥常见(图 4)



图 4 MOGAD 患者脊髓 MRI 检查可见延髓及颈髓多发短节段病灶(A),病灶可累及腰骶髓(B)

5 眼科检查

5.1 眼底检查 MOGAD 急性期可发现显著视乳头水肿/乳头炎/视盘肿胀(图 5),而视盘表现正常的球后 ON 型比较少见。在水肿发展迅速且严重的患者会出现视盘线状出血表现。随病程进展,水肿消退,大多数患者可观察到视盘苍白或视神经

萎缩,视神经纤维厚度变薄明显。^[40-41]



图 5 MOGAD 患者急性期眼底检查可发现显著视盘水肿,视盘边缘不清

5.2 视野 MOGAD 患者急性期视野缩小,如治疗及时,多视力恢复较好,甚至完全无视野损伤。但重症及治疗不及时的患者会有视野残余损伤^[42]。

5.3 视觉诱发电位 (visual evoked potential, VEP)急性发作期由于受 ON 的影响,VEP 表现明显,P100 波潜伏期延迟,振幅降低程度与视神经受累的严重程度相关^[17,43]

5.4 OCT 虽然 MOGAD-ON 的视功能转归明

显优于 NMOSD-ON, 然而两者在视神经结构损伤方面却无显著差异, MOGAD-ON 患者急性发作后视乳头周围视网膜神经纤维层(peripapillary retinal nerve fiber layer, pRNFL)及视网膜节细胞-内丛状层复合体带(ganglion cell/inner plexiform, GCIP)出现明显变薄。此外, 由于 MOGAD-ON 的复发率更高, 随着复发次数的增加 pRNFL 有变薄趋势^[25]。值得注意的是, MOGAD-ON 存在隐匿性视神经萎缩现象, 即患者无视功能恶化主诉, 甚至视野也维持正常, 然而在常规复诊中却检测出视神经纤维层变薄^[44-45](图 6)。这一现象在 NMOSD-ON 患者中未见报道。

目前, 对于 MOGAD 患者其他视功能如色觉和对比敏感度方面的变化, 尚缺乏相关临床研究证据。

图 6 某例 31 岁男性 MOGAD-ON 患者眼科检查结果: 2014 年 3 月左眼出现 ON, 治疗后视力

1.0, 视野基本恢复正常(A), 当时右眼视野及 OCT 检查均正常(A、B); 2018 年 5 月再次左眼视力下降就诊, 治疗后恢复, 双眼视力 1.0, 视野正常(A), 然而 OCT 显示右眼神经纤维层厚度较 2014 年显著变薄(B), 眼底彩照右眼视盘变苍白(C), 并且出现右眼 VEP: 60 度方格中度延迟, 15 度方格重度延迟, 支持视神经脱髓鞘改变(D)。(视野计型号: Humphrey field analyzer; STATPAC, Allergan Humphrey, San Leandro, Calif. OCT 型号: HD-OCT with EDI mode; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany. 眼电生理诊断系统: RETI-Port/Scan 21, Germany)

6 MOGAD 诊断

6.1 诊断 原则暂无特征性的临床症状可以直接提示 MOGAD 诊断。在血清 MOG-IgG 阳性基础

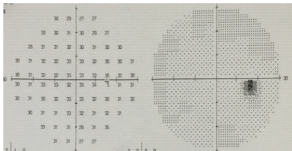
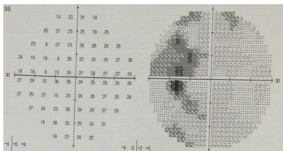
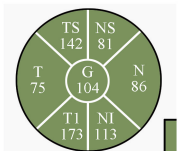
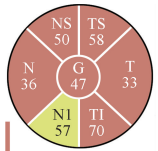
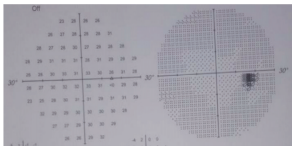
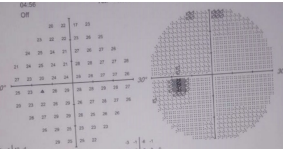
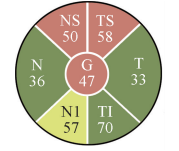
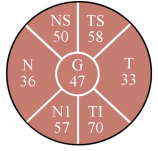
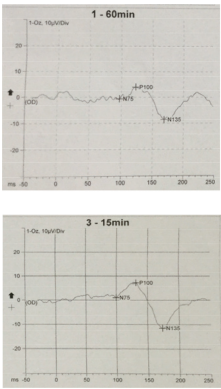
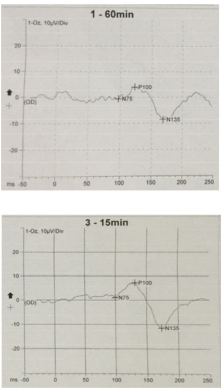
检查	视野		OCT	
	OD	OS	OD	OS
2014 年				
2018 年				
CD				
检查	眼底彩照		VEP	
	OD	OS	OD	OS
2018 年				
描述	视盘苍白	视盘苍白	60 度方格中度延迟, 15 度方格重度延迟	60 度方格重度延迟, 15 度方格重度延迟

表 1 中国专家组建议的 MOGAD 诊断标准^a

符合以下所有标准：

- (1) 用全人 MOG 作为靶抗原的细胞法检测血清 MOG-IgG 阳性
- (2) 临床有下列表现之一或组合：1) ON, 包括慢性复发性炎性视神经病变；2) TM；3) 脑炎或脑膜脑炎；4) 脑干脑炎
- (3) 与 CNS 脱髓鞘相关的 MRI 或电生理(孤立性 ON 患者的 VEP)检查结果
- (4) 排除其他诊断

注：^a 应注意的是，由于可能存在 MOG-IgG 短暂阳性或低 MOG-IgG 滴度的患者，因此对于存在非典型表现的患者，且在第 2 次采用不同细胞法检测后未确认 MOG-IgG 阳性的患者，应诊断为“可能 MOGAD”

表 2 MOGAD 与 MS 和 NMOSD 的鉴别诊断^[1,4-5]

指标	MS	AQP4-IgG 阳性 NMOSD	MOGAD
生物标志物	CSF 寡克隆区带阳性	血清 AQP4-IgG 阳性	血清 MOG-IgG 阳性
女：男	3：1	9：1~8：1	2：1~1：1
好发年龄	20~30 岁	20~40 岁	儿童期较成人常见
病程	复发缓解型或慢性进展型	单相型；复发型(多见)	单相型；复发型(常表现为 ON)
临床表现	ON、脊髓炎、脑干或小脑症状，认知功能障碍和累及其他 MS 典型脑区的症状	ON、脊髓炎、极后区综合征、脑干综合征、嗜睡或急性间脑综合征，伴 NMOSD 典型脑部病灶的脑部症状	ADEM 样表现(ADEM, 多时相 ADEM, ADEM-ON, 脑炎或脑膜脑炎)，或视神经-脊髓表型(ON、脊髓炎)或脑干脑炎
ON	单侧多见	双侧或单侧，严重，经常复发	双侧或单侧，很少累及视交叉，经常复发
脑部 MRI	多发白质病灶(脑室旁、近皮层、幕下)，6 mm 左右，卵圆形，黑洞(T1 像无强化低信号)；可有皮层病灶	无脑部病灶，或病灶不符合 MS 特征	多发或单发白质病灶，斑片状，可伴有丘脑、海马、皮层/近皮层病灶，大病灶肿瘤样，可见软脑膜强化
脊髓 MRI	短节段病灶；偏侧	长节段病灶(纵向延伸超过 3 个椎体节段)；中央	长或短节段病灶，横断面可见于中央或周边，累及腰髓/圆锥位相对特异性表现
视神经 MRI	短节段病灶	长病灶(长于视神经的 1/2)，视神经后段或视交叉病灶	长病灶(长于视神经的 1/2)，视神经前段病灶
CSF 白细胞增多	中度(<50% 患者)	常见(>70% 患者)	常见(>70% 患者)
治疗	免疫调节剂	免疫抑制剂	免疫抑制剂
预后	致残率高，与疾病进展相关	致残率高，与高复发率和发作时恢复不良相关	致残率低，发作后恢复较好；部分患者初次发作恢复差

注：CSF：脑脊液

上，以病史和临床表现为依据，结合辅助检查，尽可能寻找亚临床和免疫学证据辅助诊断。同时，需要排除其他疾病可能。近期，国际上两个研究组提出了初步诊断标准，分别将该疾病谱命名为“MOG 脑脊髓炎”^[4]和“MOG-IgG 相关疾病”^[5]。国内专家参考上述诊断标准，形成了我国 MOGAD 推荐诊断标准的建议(表 1)。

6.2 鉴别诊断 除与常见的 IIDDs 如 MS 和 NMOSD 进行重点鉴别外(表 2)，还需要与神经结核、神经梅毒、脊髓亚急性联合变性、Leber 遗传性视神经病变、血管炎、神经白塞病、CNS 淋巴瘤、脑胶质瘤病、副肿瘤性神经系统疾病等鉴别^[4-5,46-47]。

7 MOGAD 的治疗

目前，MOGAD 治疗研究数据有限，治疗推荐均来自一些小样本、回顾性研究，并借助其他自身免疫性疾病的经验。因此，MOGAD 没有统一治疗方法，基于专家共识的治疗指南具有重要意义。MOGAD 的治疗分为急性期治疗和缓解期治疗^[2,17]。

7.1 急性期治疗 主要药物及疗法包括激素、静脉注射大剂量免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIg)和血浆置换(plasma exchange, PE)。

7.1.1 激素：(1)推荐意见：激素治疗有助于 MO-

GAD 患者急性期神经功能恢复,在多个回顾性病例研究中,有效率达 50%~90%^[17,48]。(2)推荐用法:大剂量冲击,缓慢阶梯减量,小剂量维持。成人甲泼尼龙 1 g 静脉注射,1 次/d,共 3~5 d;逐渐减量,改为泼尼松 60 mg 口服,1 次/d;递减至中等剂量 30~40 mg/d 时,依据免疫抑制剂起效快慢与之衔接,逐步放缓减量速度,如每 2 周递减 5 mg,至 10~15 mg 口服,1 次/d,长期维持,一般维持 6 个月至 1 年。儿童起始剂量为甲泼尼龙静脉注射 20~30 mg/(kg·d),参考成人方案阶梯减量。(3)注意事项:部分 MOGAD 患者对激素依赖,减量过程中可出现病情再次加重。对这部分患者激素减量要慢,并可与免疫抑制剂联合使用。

7.1.2 IVIg: 借鉴其他自身免疫疾病的治疗措施,对大剂量激素冲击治疗疗效差的 MOGAD 患者,可试用 IVIg 治疗。剂量 0.4 g/(kg·d),连续用 5d 为 1 个疗程。

7.1.3 PE: PE 可能是激素和 IVIg 治疗失败后的一个选择。小样本研究显示,对激素治疗无效的 MOGAD 患者行 PE 后显示较良好的预后^[49],但一些患者神经功能仅部分恢复^[17]。建议行 PE 治疗 5~7 次,每次置换血浆 1~2 L。临床应避免 PE 与 IVIg 同时使用。

7.2 缓解期治疗 对于已出现复发的 MOGAD 患者应进行缓解期预防复发的治疗,对于初次发作的 MOGAD 患者是否需要长期免疫调节治疗有待进一步观察,需要根据患者受累部位、病情轻重、MOG-IgG 滴度和阳性持续时间等综合评估。不同免疫药物,包括小剂量激素、硫唑嘌呤、麦考酚酯、利妥昔单抗和甲氨蝶呤等,可能会降低 MOGAD 患者的复发风险,特别是当治疗持续 3 个月以上时。但对 MS 有效的疾病修正治疗药物(disease modifying therapy, DMT),如干扰素-β、醋酸格拉替雷和那他珠单抗等可能对 MOGAD 无效^[1-2,17]。

7.2.1 小剂量激素维持治疗: (1)推荐意见:现有多个回顾性研究提示,小剂量激素维持治疗能减少 MOGAD 复发概率。同时,借鉴 NMOSD 等其他免疫性疾病的诊疗经验,小剂量激素联合其他免疫抑制药物可能使患者获益^[4,19,48]。(2)推荐用法:建议 10~15 mg/d 的泼尼松(或相等当量的其他口服激素)。治疗时间少于 3 个月的患者复发概率是治疗时间更长患者的两倍,因此建议小剂量激素维持治疗应超过 6 个月。

7.2.2 硫唑嘌呤: (1)推荐意见:有可能减少 MOGAD 复发,尤其与小剂量激素联合应用^[17,50]。(2)推荐用法:按体质量 2~3 mg/(kg·d)单用或联合口服泼尼松[按体质量 0.75 mg/(kg·d)]。一般于硫唑嘌呤起效后(4~5 个月)将泼尼松渐减量至小剂量长期维持。

7.2.3 吗替麦考酚酯: (1)推荐意见:此药物对 MOGAD 疗效尚未明确。有研究提示吗替麦考酚酯和激素联合治疗似乎有效;然而这种效果在激素逐渐减量后减弱。由于吗替麦考酚酯需要数月才能充分起效,因此联合使用的泼尼松需缓慢减量^[48]。(2)推荐用法:推荐用法为 1~1.5 g/d 口服。

7.2.4 利妥昔单抗: (1)推荐意见:小样本量研究提示,33%~100%的 MOGAD 患者对利妥昔单抗治疗有效^[17,48,51-52]。(2)推荐用法:使用方法尚未统一,目前最常用方法是按体表面积 375 mg/m² 计算剂量,第 1 天及第 15 天分别静脉注射。大部分患者利妥昔单抗治疗后 B 淋巴细胞消减可维持 6 个月,若 B 淋巴细胞再募集可进行第 2 疗程治疗。

7.2.5 其他药物: 氨甲蝶呤耐受性较好,价格较低,适用于不能耐受硫唑嘌呤副作用及经济条件有限的患者。有研究通过对试用氨甲蝶呤治疗的 6 例 MOGAD 患者进行观察发现,其中 5 例保持病情稳定^[48]。推荐 15 mg/周单用,或与小剂量激素合用。亦有研究对 7 例 MOGAD 患者接受持续间断性 IVIg 治疗进行观察,其中 4 例无复发^[48]。Jarius 等^[17]研究发现 1 例 MOGAD 患者经 IVIg 治疗 11 个月和停止用药 12 个月内无复发。

志谢:感谢上海五官科医院田国红教授提供 MOGAD 视神经 MRI 表现图片。感谢中山大学中山眼科中心谭笑医生提供 MOG 视神经炎病例及资料整理。

执笔者:邱伟(中山大学附属第三医院),徐雁(北京协和医院)

讨论专家(按姓氏汉语拼音顺序):

安中平(天津市环湖医院)、卜碧涛(华中科技大学附属同济医院)、陈向军(复旦大学附属华山医院)、程琦(上海交通大学附属瑞金医院)、楚兰(贵阳医科大学附属医院)、初曙光(同济大学附属东方医院)、董会卿(首都医科大学宣武医院)、杜彦辉(宁夏医科大学总医院)、段瑞生(山东第一医科大学第一附属医院(山东省千佛山医院))、郭力(河北

医科大学附属第二医院)、胡学强(中山大学附属第三医院)、黄德晖(解放军总医院第一医学中心)、李海峰(首都医科大学宣武医院)、李宏增(空军军医大学唐都医院)、李泽宇(内蒙古医科大学附属医院)、李柱一(空军军医大学唐都医院)、廖小平(海南医学院)、刘广志(首都医科大学附属北京安贞医院)、刘卫彬(中山大学附属第一医院)、莫雪安(广西医科大学神经病学研究所)、戚晓昆(解放军总医院第六医学中心)、秦新月(重庆医科大学附属第一医院)、邱伟(中山大学附属第三医院)、施福东(天津医科大学总医院)、汪鸿浩(南方医科大学南方医院)、王佳伟(首都医科大学附属北京同仁医院)、王津存(空军军医大学西京医院)、王丽华(哈尔滨医科大学附属第二医院)、王满侠(兰州大学附属第二医院)、王维治(哈尔滨医科大学附属第二医院)、魏东宁(解放军总医院第八医学中心)、吴卫平(解放军总医院第二医学中心)、吴晓牧(南昌大学附属第一医院)、肖保国(复旦大学附属华山医院)、徐雁(北京协和医院)、许贤豪(卫生部北京医院)、杨晖(中山大学附属中山眼科中心)、张华(卫生部北京医院)、张美妮(山西医科大学附属第一医院)、张星虎(首都医科大学附属北京天坛医院)、张旭(温州医科大学附属第一医院)、赵玉武(上海交通大学附属第六人民医院)、郑雪平(青岛大学附属医院)、钟晓南(中山大学附属第三医院)、周红雨(四川大学华西医院)、周文斌(中南大学湘雅医院)

参考文献:

- [1] Reindl M, Waters P. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in neurological disease[J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15(2):89-102.
- [2] Hacohen Y, Banwell B. Treatment approaches for MOG-Ab-associated demyelination in children[J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2019, 21(1):2.
- [3] Yan Y, Li Y, Fu Y, et al. Autoantibody to MOG suggests two distinct clinical subtypes of NMOSD[J]. *Sci China Life Sci*, 2016, 59(12):1270-1281.
- [4] Jarius S, Paul F, Aktas O, et al. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1):134.
- [5] López-Chiriboga AS, Majed M, Fryer J, et al. Association of MOG-IgG serostatus with relapse after acute disseminated encephalomyelitis and proposed diagnostic criteria for MOG-IgG-associated disorders[J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75(11):1355-1363.
- [6] Ramanathan S, Dale RC, Brilot F. Anti-MOG antibody: The history, clinical phenotype, and pathogenicity of a serum biomarker for demyelination[J]. *Autoimmun Rev*, 2016, 15(4):307-324.
- [7] Baumann M, Sahin K, Lechner C, et al. Clinical and neuroradiological differences of paediatric acute disseminating encephalomyelitis with and without antibodies to the myelin oligodendrocyte glycoprotein [J]. *J NeurolNeurosurg Psychiatry*, 2015, 86(3):265-272.
- [8] H? ftberger R, Sepulveda M, Armangue T, et al. Antibodies to MOG and AQP4 in adults with neuromyelitisoptica and suspected limited forms of the disease[J]. *MultScler*, 2015, 21(7):866-874.
- [9] Kitley J, Waters P, Woodhall M, et al. Neuromyelitisoptica spectrum disorders with aquaporin-4 and myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a comparative study [J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71(3):276-283.
- [10] Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders [J]. *Neurology*, 2014, 82(6):474-481.
- [11] Zhou L, Huang Y, Li H, et al. MOG-antibody associated demyelinating disease of the CNS: A clinical and pathological study in Chinese Han patients[J]. *J Neuroimmunol*, 2017, 305:19-28.
- [12] Chen L, Chen C, Zhong X, et al. Different features between pediatric-onset and adult-onset patients who are seropositive for MOG-IgG: A multicenter study in South China [J]. *J Neuroimmunol*, 2018, 321:83-91.
- [13] Zhou Y, Jia X, Yang H, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated demyelination: comparison between onset phenotypes[J]. *Eur J Neurol*, 2019, 26(1):175-183.
- [14] Shu Y, Long Y, Wang S, et al. Brain histopathological study and prognosis in MOG antibody-associated demyelinatingpseudotumor [J]. *Ann ClinTransl Neurol*, 2019, 6(2):392-396.
- [15] Pechl P, Bradl M, H? ftberger R, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein: Deciphering a target in inflammatory demyelinating diseases [J]. *Front Immunol*, 2017, 8:529.
- [16] Fang L, Kang X, Wang Z, et al. MOG-IgG contributes to oligodendrocytopathy in the presence of complement distinct from astrocytopathy induced by AQP4-IgG[J]. *Neuroscience Bulletin*, 2019, 35(5):853-866.
- [17] Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, et al; in cooperation with the NeuromyelitisOptica Study Group (NEMOS). MOG-IgGinNMOandrelateddisorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome[J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1):280.
- [18] Hennes EM, Baumann M, Schanda K, et al; BIOMARKER Study Group. Prognostic relevance of MOG antibodies in

- children with an acquired demyelinating syndrome [J]. *Neurology*, 2017,89(9):900-908.
- [19] Jurynczyk M, Messina S, Woodhall MR, et al. Clinical presentation and prognosis in MOG-antibody disease: a UK study[J]. *Brain*, 2017,140(12):3128-3138.
- [20] Hennes EM, Baumann M, Lechner C, et al. MOG spectrum disorders and role of MOG-antibodies in clinical practice[J]. *Neuropediatrics*, 2018,49(1): 3-11.
- [21] van Pelt ED, Wong YY, Ketelslegers IA, et al. Neuromyelitisoptica spectrum disorders: comparison of clinical and magnetic resonance imaging characteristics of AQP4-IgG versus MOG-IgG seropositive cases in the Netherlands[J]. *Eur J Neurol*, 2016,23(3): 580-587.
- [22] Akaishi T, Sato DK, Takahashi T, et al. Clinical spectrum of inflammatory central nervous system demyelinating disorders associated with antibodies against myelin oligodendrocyte glycoprotein [J]. *NeurochemInt*, 2019, 130:104319.
- [23] Akaishi T, Nakashima I, Takeshita T, et al. Different etiologies and prognoses of optic neuritis in demyelinating diseases[J]. *J Neuroimmunol*, 2016,299: 152-157.
- [24] López-Chiriboga AS, Majed M, Fryer J, et al. Association of MOG-IgG serostatus with relapse after acute disseminated encephalomyelitis and proposed diagnostic criteria for MOG-IgG-associated disorders[J]. *JAMA Neurol*, 2018,75(11): 1355-1363.
- [25] Pache F, Zimmermann H, Mikolajczak J, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 4: Afferent visual system damage after optic neuritis in MOG-IgG-seropositive versus AQP4-IgG-seropositive patients [J]. *J Neuroinflammation*, 2016. 13 (1): 282.
- [26] Chen Q, Zhao G, Huang Y, et al. Clinical Characteristics of Pediatric Optic Neuritis With Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Seropositive: A Cohort Study [J]. *PediatrNeurol*, 2018,83: 42-49.
- [27] Song H, Zhou H, Yang M, et al. Clinical characteristics and outcomes of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-seropositive optic neuritis in varying age groups: A cohort study in China[J]. *J NeurolSci*, 2019,400: 83-89.
- [28] Narayan RN, Wang C, Sguigna P, et al. Atypical Anti-MOG syndrome with aseptic meningoencephalitis and pseudotumor cerebri-like presentations [J]. *MultSclerRelatDisord*, 2018,27:30-33.
- [29] Hamid SHM, Whittam D, Saviour M, et al. Seizures and Encephalitis in Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein IgG Disease vs Aquaporin 4 IgG Disease [J]. *JAMA Neurol*, 2018,75(1):65-71.
- [30] Zhong X, Zhou Y, Chang Y, et al. Seizure and myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated encephalomyelitis in a retrospective cohort of Chinese patients [J]. *Frontiers in Neurology*, 2019,10:415.
- [31] Zhong X, Chang Y, Tan S, et al. Relapsing optic neuritis and meningoencephalitis in a child: Case report of delayed diagnosis of MOG-IgG syndrome[J]. *BMC Neurology*, 2019, 19(1):94.
- [32] Yao Y, Xu Y, Ren H, et al. Acute epileptic seizures in myelin oligodendrocyte glycoprotein encephalomyelitis and neuromyelitisoptica spectrum disorder: A comparative cohort study[J]. *MultSclerRelatDisord*, 2019,27:281-288.
- [33] Wang L, Zhang Bao J, Zhou L, et al. Encephalitis is an important clinical component of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody associated demyelination: a single-center cohort study in Shanghai, China [J]. *Eur J Neurol*, 2019,26(1):168-174.
- [34] Jarius S, Kleiter I, Ruprecht K, et al; in cooperation with the NeuromyelitisOptica Study Group (NEMOS). MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 3: Brainstem involvement - frequency, presentation and outcome[J]. *J Neuroinflammation*, 2016,13 (1):281.
- [35] Akaishi T, Konno M, Nakashima I, et al. Intractable hiccup in demyelinating disease with anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) Antibody [J]. *Intern Med*, 2016; 55 (19):2905-2906.
- [36] Shu Y, Long Y, Wang S, et al. Brain histopathological study and prognosis in MOG antibody-associated demyelinating pseudotumor [J]. *Ann ClinTransl Neurol*, 2019, 6 (2): 392-396.
- [37] Fan S, Xu Y, Ren H, et al. Comparison of myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG)-antibody disease and AQP4-IgG-positive neuromyelitisoptica spectrum disorder (NMOSD) when they co-exist with anti-NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptor encephalitis [J]. *MultSclerRelatDisord*, 2018,20:144-152.
- [38] Di Pauli F, Mader S, Rostasy K, et al. Temporal dynamics of anti-MOG antibodies in CNS demyelinating diseases. *ClinImmunol*, 2011,138(3):247-254.
- [39] Chen C, Liu C, Fang L, et al. Different magnetic resonance imaging features between MOG antibody- and AQP4 antibody-mediated disease: A Chinese cohort study [J]. *J Neurol Sci*, 2019,405:116430.
- [40] Zhao Y, Tan S, Chan TCY, et al. Clinical features of demyelinating optic neuritis with seropositive myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody in Chinese patients [J]. *Br J Ophthalmol*, 2018,102(10): 1372-1377.
- [41] 中华医学会眼科学分会神经眼科学组. 视神经炎诊断和治疗专家共识(2014年) [J]. *中华眼科杂志*, 2014, (6):459-463.
- [42] Matsuda R, Kezuka T, Umazume A, et al. Clinical profile of anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody seropositive cases of optic neuritis [J]. *Neuroophthalmology*, 2015, 39 (5): 213-219.
- [43] Pandit L, Mustafa S, Nakashima I, et al. MOG-IgG-associated disease has a stereotypical clinical course,