

·髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体相关疾病研究·

未成年人髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体 阳性急性播散性脑脊髓炎临床特点 及治疗预后分析

李小晶¹ 侯池¹ 邱伟² 陈连凤¹ 曾意茹¹ 朱海霞¹ 田杨¹ 彭炳蔚¹ 吴汶霖¹
甘颖妍¹ 梁惠慈¹ 陈文雄¹

¹广州市妇女儿童医疗中心神经内科, 广州 510120; ²中山大学附属第三医院神经内科, 广州 510630

通信作者: 陈文雄, Email: gzchcw@126.com

【摘要】目的 探讨分析未成年人髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(MOG)抗体相关急性播散性脑脊髓炎(ADEM)的临床特点、治疗效果及预后,为临床诊治提供参考依据。**方法** 收集2014年1月1日至2019年2月1日在广州市妇女儿童医疗中心诊断为MOG抗体相关的ADEM患儿的临床资料,通过细胞间免疫荧光法对患者血清MOG-IgG检测,同时收集并分析抗体阳性患者临床资料。**结果** 起病年龄为(5.2±3.3)岁,男女比例为16:14。50%患儿起病前有前驱感染或疫苗接种史,最常见的临床表现为脑病及抽搐,其次为运动障碍,部分病例可合并其他自身抗体阳性,头颅MRI表现为双侧皮质或皮质下广泛、不对称、边界不清晰的大片状病灶,脊髓以长节段脊髓炎多见,急性期激素联合静脉丙种球蛋白治疗效果较好,大部分预后较好,约有20%复发。**结论** 未成年人MOG抗体相关的ADEM起病年龄在5岁左右,脑病和抽搐为最常见的临床表现,大部分患者激素联合IVIG治疗反应好,部分患儿可能复发。

【关键词】 未成年人; 髓鞘少突胶质细胞糖蛋白; 急性播散性脑脊髓炎

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2020.05.005

Clinical features and prognosis of pediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody associated acute disseminated encephalomyelitis

Li Xiaojing¹, Hou Chi¹, Qiu Wei², Chen Lianfeng¹, Zeng Yiru¹, Zhu Haixia¹, Tian Yang¹, Peng Bingwei¹, Wu Wenlin¹, Gan Yingyan¹, Liang Huici¹, Chen Wenxiong¹

¹Department of Neurology, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou 510120, China; ²Department of Neurology, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China

Corresponding author: Chen Wenxiong, Email: gzchcw@126.com

【Abstract】Objective To analyze the clinical features, outcome and prognosis of pediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody associated acute disseminated encephalomyelitis (ADEM), and provide evidence for improving the diagnosis and treatment of this disease. **Methods** This study involved 30 MOG antibody-associated ADEM patients in the Department of Neurology, Guangzhou Women and Children's Medical Center. Patients' clinical information were analyzed. **Results** The mean onset age was (5.2±3.3) years old, the ration of male to female was 16 : 14. Fifty percent of these patients had a history of precede infection or vaccination before onset. Encephalopathy and seizures were the most common clinical manifestations, followed by movement disorder. In addition, some patients had other positive autoantibodies. Brain Magnetic resonance imaging (MRI) showed extensive, asymmetrical, indefinite large patchy lesions in bilateral cortical and subcortical areas and the spinal cord was characterized by long segmental myelitis. In acute attack, the patients had a good response to corticosteroid combined immunoglobulin therapy. Most of these patients had a good prognosis and recurrence rate was about 20%. **Conclusions** The onset age of MOG antibody-associated ADEM is around 5 years old. Encephalopathy and seizures were the most common clinical manifestations. Most patients have a good response to corticosteroid

combined immunoglobulin therapy. Some patients may have a recurrent disease course.

【Key words】 Children; Myelin oligodendrocyte glycoprotein; Acute disseminated encephalomyelitis

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2020.05.005

髓鞘少突胶质细胞糖蛋白 (myelin oligodendrocytes glycoprotein, MOG) 是中枢神经系统少突胶质细胞膜上参与髓鞘构成的蛋白, 仅存在于髓鞘的最外层, 占髓鞘构成比例不足 0.05%^[1]。MOG 抗体曾被认为是多种中枢神经系统脱髓鞘疾病的非特异性抗体, 但随着一系列临床研究发现 MOG 抗体病有其特定的临床特征。近期国外学者在儿童不同类型的炎性脱髓鞘综合征中均检测到了 MOG 抗体, 平均发病为 5 岁, 没有明显的性别差异。但儿童中 MOG 抗体存在呈双峰分布, 在 8 岁以下的儿童多表现为脑病, 5 岁以下的急性播散性脑脊髓炎 (acute disseminated encephalomyelitis, ADEM) 患儿中 MOG 抗体的检出率最高^[2-3]。我国类似报道较少。因此, 我们对 MOG 抗体阳性的 ADEM 患儿流行病学、临床特征与治疗预后进行观察分析, 为临床医生对于此类疾病的诊治提供一些参考。

对象与方法

一、对象

1. 对象: 回顾性分析 2014 年 1 月 1 日至 2019 年 2 月 1 日在广州市妇女儿童医疗中心诊断为 MOG 抗体相关的 ADEM 患儿的临床资料。本研究经医院伦理委员会批准 (穗妇儿伦审批第 2019052419364384 号), 患儿监护人均签署知情同意书。

2. 纳入标准: (1) 起病年龄小于 18 岁; (2) 符合《IPMSSG 儿童多发性硬化和免疫介导的中枢神经系统脱髓鞘疾病诊断标准 (修订版)》; (3) 血 MOG 抗体阳性。

3. 排除标准: 除外感染、肿瘤及遗传代谢病等继发的脱髓鞘病变^[4]。

二、方法

1. 临床资料: 收集患儿的起病年龄、性别、临床表现、实验室、神经电生理及神经系统影像学资料、治疗过程及预后情况。

2. 抗体检测: 在急性发作期采用转染细胞-间接免疫荧光法检测患儿血中 MOG-IgG: 将共表达人全长 MOG 和 GFP 的质粒转染至人胚肾 293T

(HEK293T) 细胞中, 24h 后, 3% 多聚甲醛固定 15 min 后, 依次孵育患者血清及荧光二抗, 利用间接免疫荧光方法检测患者血清中的 MOG-IgG。血清样本的稀释比例为 1: 10。AQP4-IgG 及抗 NMDAR 抗体的检测均采用转染细胞分析法。其中 AQP4-IgG 使用德国 EUROIMMUNE 公司的检测试剂盒, 抗 NMDAR 抗体试剂盒购自欧蒙 (北京) 医学诊断技术有限公司。

3. 其他自身抗体检测: 采用免疫印迹法检测抗核抗体 (ANA)、双链 DNA 抗体 (dsDNA)、抗中性粒细胞胞质自身抗体 (ANCA)、抗甲状腺球蛋白抗体 (aTG) 等多种自身抗体, 结果分为阳性、弱阳性及阴性。

4. MRI 检查: 回顾了所有患儿急性发作期中枢神经系统 MRI 扫描并分析了其病变位置以及模式。新发病灶定义为中枢神经系统的不同部位、以前病变的扩大或增强。大脑中新的病变部位被细分为: 皮质、皮质下, 脑室周围, 丘脑, 基底节, 深部脑白质, 胼胝体, 脑干和小脑。脊髓内损伤的位置分为颈、胸、腰椎三个层次。

5. 治疗方案: (1) 急性期治疗: 所有患儿在急性期给予静脉甲泼尼龙静脉冲击 [(10~15) mg·kg⁻¹·d⁻¹ × (3~5) d, 每隔 3 d 对半减量至 2 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 后改为泼尼松口服维持] 联合静脉输注丙种球蛋白治疗 (2 g/kg, 总量分 3~5 d 输入)。(2) 维持期治疗: 给予泼尼松 2 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 口服, 每 2 周减 5 mg 至 2.5 mg/d 隔日口服, 3~6 个月后停药, 复发患儿根据病情情况给予霉酚酸酯口服、利妥昔单抗静脉输注或再次口服泼尼松维持治疗。

6. 结局: 采用扩展功能障碍量表 (expand disability status scale, EDSS) 评估患儿首次发病及末次随访时的临床神经功能缺陷程度, 遗留残疾包括癫痫、视力、运动及认知受损。治疗有效定义为临床症状改善, 影像学病变吸收好转, EDSS 改善。

三、统计学处理

患儿的临床特征采用分类变量的频数及百分比表示, 采用 SPSS 16.0 进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 非正态分布的计量资料以中位数 (最小值, 最大值) [M (range)], 组间比

较采用 *t* 或 Mann-Whitney *U* 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

结 果

一、临床特点及病程

1. 一般情况:共 30 例患儿入组,均来自中国华南地区,男:女为 16:14,起病年龄为(5.2±3.3)(1.5~16)岁,53.3%(16/30)患儿在起病前 3 d 至 1 个月内有前驱感染,13.3%(2/30)患儿有疫苗接种史。

2. 临床特点:50%(15/30)患儿起病时存在发热,体温 37.5~39.0℃。53.3%(16/30)的患儿存在脑病症状。46.7%(14/30)患儿存在抽搐发作。43.3%(13/30)患儿存在运动障碍。26.7%(8/30)的患儿有呕吐、头痛;16.7%(5/30)的患儿存在视觉障碍;13.3%(4/30)的患儿存在括约肌功能障碍;13.3%(4/30)的患儿存在构音障碍;6.7%(2/30)的患儿存在吞咽障碍;6.7%(2/30)的患儿存在中枢性低通气。患儿的临床特点具体见表 1。

3. 病程:随访两年中,6 例患儿为复发病程,其中 5 例为反复 ADEM 样发作,1 例患儿在 ADEM 后 3 个月出现视觉障碍,均诊断为多相性播散性脑脊髓炎(multiphasic disseminate encephalomyelitis, MDEM),复发间隔为 3 个月至 1 年。

4. 实验室检查:(1)脑脊液检查:所有患儿急性发作期共行 38 次腰椎穿刺脑脊液检查,脑脊液白细胞计数中位数为 $22.5 \times 10^6/L$ [(0~491) $\times 10^6/L$],分

类以淋巴细胞为主,其中 25/38 次脑脊液白细胞计数 $>5 \times 10^6/L$ 。脑脊液蛋白浓度为 0.42 ± 0.28 (0.19~1.71)g/L,其中 11/38 次脑脊液蛋白浓度 $>0.45g/L$,所有患儿脑脊液病原学检查均为阴性,2 例患儿脑脊液寡克隆区带蛋白阳性。(2)其他自身抗体检查:所有患儿均行同期的 NMDAR 抗体及其他系统性自身抗体检查,10.0%(3/30 例)的患儿合并 NMDAR 抗体阳性,其中 2 例患儿同时合并血及脑脊液 NMDAR 抗体阳性,滴度为血/脑脊液 1:32/1:10;1 例患儿起病时血及脑脊液 NMDAR 抗体阴性,1 年后在康复的过程中出现精神行为异常,复查血 MOG 抗体阳性,同期血、脑脊液 NMDAR 抗体均阳性,滴度为血/脑脊液 1:100/1:32。30%(9/30)的患儿同时合并血其他系统性自身抗体阳性,包括 RF-IgG、CCP-IgG、ANA、SSA、SSB、抗 smith 抗体及 pANCA 阳性。18 例患儿行甲状腺自身抗体检查,5 例患儿抗甲状腺过氧化物酶抗体及抗甲状腺球蛋白抗体均阳性,1 例抗甲状腺过氧化物酶抗体阳性,1 例抗甲状腺球蛋白抗体阳性。这 7 例患儿中 2 例 FT3 及 FT4 降低,2 例 FT3 降低,1 例 FT4 升高,均未给予特殊处理,出院时复查自行恢复正常。所有患儿均不伴 AQP4 抗体阳性。

5. 神经电生理检查:所有患儿急性期均行脑电图检查,43.3%(13/30)患儿表现为背景活动弥漫性慢波,其中 4 例患儿同时存在痫样放电。30%(9/30)患儿表现为局灶性慢波,其中 1 例患儿同时存在局灶性痫样放电。25 例患儿急性期行视觉诱发

表 1 患儿起病时的前驱事件及临床特点

前驱事件	患者数(例)	临床特点	患者数(例)
感染性前驱事件	16	脑病	16
疱疹性咽峡炎	1	嗜睡	9
疱疹性龈口炎	1	烦躁不安,精神行为异常	5
支气管炎及肠梗阻	1	昏迷	2
支气管炎	2	抽搐	14
急性上呼吸道感染	11	局灶发作	4
血肺炎支原体 IgM	2	全面强直-阵挛发作	10
血单纯疱疹病毒 IgM	6	局灶发作持续状态	1
咽拭子腺病毒 DNA	1	全身发作持续状态	1
咽拭子肠道病毒 DNA	1	运动障碍	13
咽拭子呼吸道合胞病毒 DNA	1	视觉障碍	5
疫苗接种	2	括约肌功能障碍	4
口服脊髓灰质炎糖丸(起病前 20 d)	1	构音障碍	4
肌注 23 价肺炎链球菌疫苗(起病前 2 d)	1	吞咽障碍	2
		中枢性低通气	2
		呼吸衰竭	1

电位检查,7例患儿存在异常,其中5例有视觉障碍症状,2例双侧P100波未引出,2例单侧P100波未引出但另一侧P100波未见异常,1例一侧P100波未引出伴另一侧P100波潜伏期延长。2例患儿视觉诱发电位显示双侧P100波潜伏期延长,但无视觉障碍症状。24例患儿急性期行听觉诱发电位检查,5例患儿存在异常,4例听觉传导通路中枢段受累,表现为Ⅲ、Ⅴ波潜伏期延长、Ⅴ波分化差。另外1例为听觉传导通路外周段受损,表现为双侧Ⅰ波潜伏期延长。

6. 影像学检查:急性发作期共行38次头颅MRI检查,68.4%(26/38次)见皮质下脑白质斑片状病变,63.2%(24/38次)可见皮质受累,42.1%(16/38次)可见基底节病变,39.5%(15/38次)可见脑干受累,28.9%(11/38次)可见深部脑白质受累,21.1%(8/38次)可见丘脑受累,18.4%(7/38次)可见小脑受累,13.2%(5/38次)可见脑室周围脑白质病变,7.9%(3/38次)可见胼胝体病变,7.9%(3/38次)可见内囊病变,2.6%(1/38次)可见脑膜病变。颅内病变可表现为多发的斑片状异常信号影, T_2WI 呈高信号, T_1WI 呈低信号, T_2WI 水抑制为稍高信号,边缘模糊,直径多 $>2\text{ cm}$,21.1%(8/38次)病灶可见孔强化。21.1%(8/38次)可见脊髓病变,4例为颈段脊髓长节段病变,2例为颈段及上胸段脊髓长节段病变,1例为下段腰髓长节段病变,1例为T8段脊髓病变。10.5%(4/38次)可见视神经肿胀,增粗,增强后有强化,其中1例为单侧,3例为双侧。MRI病变可见图1。

7. 治疗:76.7%(23/30例)患儿急性期给予甲泼尼龙静脉冲击联合丙种球蛋白治疗1个疗程,10%(3/30例)患儿急性期给予1个疗程甲泼尼龙静脉冲击联合2个疗程丙种球蛋白治疗后病情缓解。1例患儿因中枢性低通气合并呼吸衰竭给予气管插管呼吸机辅助通气治疗,给予血浆置换4个疗程及静脉甲泼尼龙冲击治疗1个疗程后病情改善。1例患儿家长拒绝使用激素及丙种球蛋白,给予氟桂利嗪胶囊口服缓解头痛,病情缓解无进展。2例MDEM的患儿急性期给予激素冲击及丙种球蛋白治疗无效,予利妥昔单抗治疗后2周病情改善。其余4例MDEM患儿急性期给予激素联合丙种球蛋白治疗病情稳定后,维持期给予霉酚酸酯口服病情逐渐改善。6例患儿存在症状性癫痫给予抗癫痫药口服,1例服用奥卡西平,2例服用丙戊酸钠口服液,3例服用左乙拉西坦治疗,抽搐控制好。其他

还包括抗感染、降颅压及康复治疗。

8. 预后:所有患儿急性期的EDSS为 (4.2 ± 2.1) 分,接受治疗后EDSS为 (1.9 ± 1.1) 分,所有患儿治疗后病情均有不同程度的改善,治疗前后EDSS评分明显改善($P<0.01$),6例复发患儿给予免疫抑制剂治疗后随访16~24个月无复发。所有患儿末次发作出院后随访 (24 ± 11) 个月,50%(15/30例)患儿痊愈,20%(6/30例)遗留症状性癫痫,10%(3/30例)遗留运动障碍,表现为行走不稳,需辅助行走,10%(3/30例)遗留注意力不集中,性格暴躁,6.7%(2/30例)遗留视力障碍,复查眼底见视神经萎缩,3.3%(1/30例)遗留构音障碍,吐字不清。

讨 论

MOG抗体可导致不同的脱髓鞘综合征,目前在中国关于MOG抗体相关的脱髓鞘病也逐渐被报道,在儿童中以AVEM最常见,在国内MOG抗体相关ADEM报道仍不多见^[5-6]。与既往国外文献报道相似,本研究中30例MOG抗体相关的ADEM患儿,起病年龄为 (5.2 ± 3.3) 岁,男女比例接近1:1,急性起病,约50%的患儿起病前有前驱感染,典型表现为脑病症状,多灶性神经损害^[2,7-8]。最近的研究表明,MOG抗体高滴度且持续存在者有复发倾向,其中女性更容易复发,复发的临床表现并不需完全符合ADEM的表现,有时可仅表现为头痛,伴随头颅MRI新发病灶,复发间隔为1个月至4年不等,多数在起病的1年内复发^[5]。该研究中共有6例患儿复发,均诊断MDEM,女性患儿多见,复发间隔为5个月至1年,但复发率低于相关研究报道^[9]。由于随访时间不长,随着时间延长复发率是否会继续增加还需观察。

MOG抗体相关的ADEM患儿头颅MRI常表现为 T_2WI 可见颅内多发性的非对称性分布的大的斑片状边界不清的病灶,幕上及幕下均有受累。该研究结果显示头颅MRI改变与既往研究类似,幕上病变以皮质下白质受累最常见,幕下病变以脑干受累最常见。而胼胝体病变在MOG抗体相关的ADEM中少见,脊髓病变常表现为长节段脊髓炎,以上段脊髓如颈髓受累多见^[2,5,10]。

本研究中脑脊液检查未见特异性改变,但约有2/3患者脑脊液白细胞计数有不同程度升高,蛋白也常升高,糖及氯化物正常,此处应与非细菌性颅内感染鉴别。与多发性硬化患者脑脊液不同的是

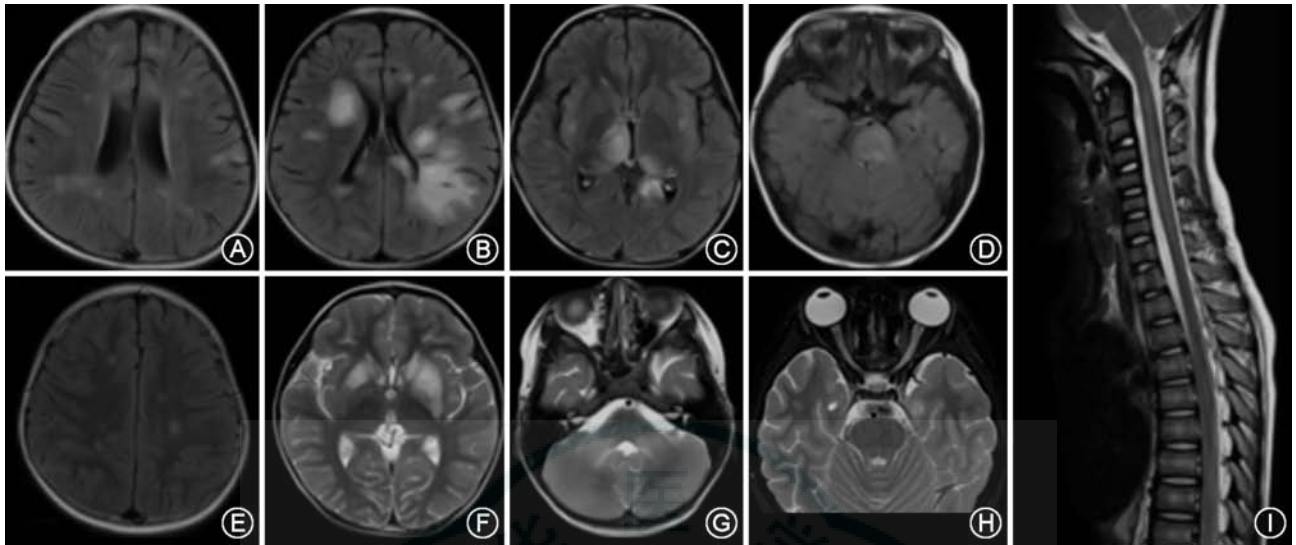


图1 1例急性播散性脑脊髓炎患儿的MRI改变 A.轴位T₂Flair皮质及皮质下高信号病变;B.轴位T₂Flair侧脑室周围病变,呈斑片状高信号影,边界不清;C.轴位T₂Flair双侧丘脑非对称性高信号病变;D.轴位T₂Flair脑干稍高信号病变;E.轴位T₂Flair深部脑白质高信号病变;F.轴位T₂WI双侧基底节肿胀伴非对称性斑片状高信号影;G.轴位T₂WI双侧小脑斑片状高信号病变;H.轴位T₂WI双侧视神经肿胀、增粗;I.T₂WI全段颈髓肿胀伴高信号病变

该研究中脑脊液寡克隆区带蛋白多为阴性。神经电生理检查包括脑电图、脑干听觉诱发电位、视觉诱发电位(visual evoked potentials, VEP)的检查,脑电图无特异性改变,视觉诱发电位检查可见P100波潜伏期延长,伴有波幅下降,提示视神经受累^[2]。

本研究中部分患儿可合并系统性自身抗体和(或)甲状腺相关自身抗体阳性,与国内学者研究报道相似^[11],均未予特殊处理,病情好转后恢复正常,自身抗体的存在可能与系统性自身免疫功能紊乱有关,也可能提示潜在的系统性自身免疫性疾病,需进一步跟踪随访。

目前该病急性期的一线治疗方案为静脉激素冲击、静脉输注人免疫球蛋白(IVIG)及血浆置换治疗或免疫吸附治疗。与既往文献报道类似,本研究中绝大多数患儿急性期静脉甲泼尼龙冲击及IVIG治疗后病情可得到缓解,仅1例患儿病情危重给予血浆置换治疗。提示该病对激素及IVIG治疗反应好^[2,12]。缓解期的治疗包括小剂量激素维持并逐渐减停;每月IVIG治疗及免疫抑制剂的使用^[2,12]。针对复发性的MOG相关的炎性脱髓鞘综合征,针对B细胞的治疗如IVIG、利妥昔单抗RTX治疗更有效^[2,12-14]。本研究中4例复发病例维持期给予霉酚酸酯口服病情控制,2例复发患儿激素联合IVIG治疗效果不佳,予利妥昔单抗治疗后好转且随访2年无复发,整体治疗效果与国外研究报道接近。

MOG抗体相关的ADEM总体预后良好,随着

血MOG抗体滴度下降,临床及影像学均改善,但MOG抗体相关的MEDM,可能遗留肢体瘫痪及累积的残疾,其他的后遗症包括疲劳、行为问题或癫痫。本研究中患儿随访(24±11)个月,50%患儿痊愈,与国外文献略有不同的是后遗症中以症状性癫痫最常见,而视力障碍及运动障碍相对少见^[15]。

综上所述,未成年人MOG抗体相关的ADEM往往与良性的疾病过程有关,大部分患儿激素联合IVIG治疗反应好,部分患儿可能复发,但免疫抑制剂治疗效果较好。少数患者可能遗留癫痫、肢体瘫痪、视力障碍等后遗症。本研究希望通过对未成年人MOG相关性ADEM的临床特点及治疗预后分析为临床医生对本病早期诊断治疗提供一些参考依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Gardinier MV, Amiguet P, Linington C, et al. Myelin / oligodendrocyte glycoprotein is a unique member of the immunoglobulin superfamily[J]. J Neurosci Res, 1992, 33(1): 177-187. DOI: 10.1002/jnr.490330123.
- [2] Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: 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. DOI: 10.1186/s12974-016-0718-0.
- [3] 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. DOI: 10.1055 / s-0037-1604404.
- [4] Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions[J]. *Mult Scler*, 2013, 19(10): 1261-1267. DOI: 10.1177/1352458513484547.
- [5] Fernandez-Carbonell C, Vargas-Lowy D, Musallam A, et al. Clinical and MRI phenotype of children with MOG antibodies [J]. *Mult Scler*, 2016, 22(2): 174-184. DOI: 10.1177 / 1352458515587751.
- [6] Baumann M, Hennes EM, Schanda K, et al. Children with multiphasic disseminated encephalomyelitis and antibodies to the myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG): extending the spectrum of MOG antibody positive diseases[J]. *Mult Scler*, 2016,22(14):1821-1829. DOI: 10.1177/1352458516631038.
- [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 Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86(3): 265-272. DOI: 10.1136 / jnnp-2014-308346.
- [8] Cobo-Calvo Á, Ruiz A, D'Indy H, et al. MOG antibody-related disorders: common features and uncommon presentations[J]. *J Neurol*, 2017, 264(9): 1945-1955. DOI: 10.1007 / s00415-017-8583-z.
- [9] de Mol CL, Wong Y, van Pelt ED, et al. The clinical spectrum and incidence of anti-MOG-associated acquired demyelinating syndromes in children and adults[J]. *Mult Scler*, 2019; 1352458519845112. DOI: 10.1177/1352458519845112.
- [10] Juryńczyk M, Tackley G, Kong Y, et al. Brain lesion distribution criteria distinguish MS from AQP4-antibody NMOSD and MOG-antibody disease[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017, 88(2): 132-136. DOI: 10.1136 / jnnp-2016-314005.
- [11] 康新梅, 孙晓渤, 李静, 等. 水通道蛋白 4 和髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体阳性患者临床分析[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2018, 44(1): 26-31. DOI: 10.3969 / j. issn.1002-0152.2018.01.006.
- [12] Ramanathan S, Mohammad S, Tantsis E, et al. Clinical course, therapeutic responses and outcomes in relapsing MOG antibody-associated demyelination[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018, 89(2): 127-137. DOI: 10.1136 / jnnp-2017-316880.
- [13] Shin YW, Lee ST, Park KI, et al. Treatment strategies for autoimmune encephalitis[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2018,11: 1756285617722347. DOI: 10.1177/1756285617722347.
- [14] Longoni G, Banwell B, Filippi M, et al. Rituximab as a first-line preventive treatment in pediatric NMOSDs: preliminary results in 5 children[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2014, 1(4): e46. DOI: 10.1212 / NXI. 0000000000000046.
- [15] Hennes EM, Baumann M, Schanda K, et al. Prognostic relevance of MOG antibodies in children with an acquired demyelinating syndrome[J]. *Neurology*, 2017, 89(9): 900-908. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004312.

(收稿日期:2019-06-27)

(本文编辑:朱瑶)

·读者·作者·编者·

本刊“疑难病例析评”栏目征稿

中华医学杂志开辟“疑难病例析评”栏目,论文性质等同于本刊论著。结构分“病历摘要”和“分析与讨论”两部分。

1. 病例选择:(1)疑难病例,特别是涉及多学科、多领域的疑难病例。(2)误诊且有经验教训的病例。(3)诊断已经明确,但病情危重或有诸多并发症,治疗上甚为棘手的病例。(4)罕见病例。(5)其他对临床实践有指导或提示意义的病例。以上病例须最终获得明确诊断或成功治疗,临床资料应齐全,能提供实验室、影像学上和(或)病理确诊证据。

2. 写作格式:文题可用主要症状、体征或诊断命题,各短语之间用一字线连接。正文分“病历摘要”和“分析与讨论”两部分。“病历摘要”部分:交代清楚患者主诉、病史(包

括既往史)、作者接诊后的诊治经过等。应提供必要的实证图片。字数以不超过 1 000 字为宜(不包括图片)。“分析与讨论”部分:要求逻辑性强,条理清楚,能较好地体现正确的临床思维,对读者的临床工作有实际借鉴意义。重点部分可采用序号标示法,以突出层次。写作上应满足以下要求:(1)开门见山,首先说明本例需要从哪几个方面讨论;(2)写清诊断和治疗思路,如何发现并优先处理疾病的关键问题;(3)请将疑点、鉴别诊断要点另列出,通过什么手段排除相关疾病;(4)给出本例的最后诊断和诊断依据;(5)若为误诊,则总结经验教训;(6)若为罕见病,则介绍目前国内外的最新进展;(7)列出相关的国内外主要参考文献。字数以控制在 2 000~2 500 字为宜。