

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.02.037

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.02.037>

· 临床病例讨论 ·

抗 GQ1b 抗体阳性 Miller-Fisher 综合征 1 例

朱永云, 吴崇民, 保健见, 尹蔚芳, 殷康福, 刘彬, 王芳, 任惠

(昆明医科大学第一附属医院老年神经内科, 昆明 650032)

[摘要] Miller-Fisher综合征(Miller-Fisher syndrome, MFS)是一种急性免疫相关性神经脱髓鞘疾病,是吉兰-巴雷综合征(Guillain-Barre syndrome, GBS)的一种临床变异型,其神经节苷脂抗GQ1b抗体检测通常为阳性。抗GQ1b IgG抗体在Bickerstaff脑干脑炎(Bickerstaff brainstem encephalitis, BBE)、GBS、急性眼外肌麻痹中亦有很高的阳性率,提示他们具有共同的免疫发病机制;Odaka等首次提出“抗GQ1b抗体综合征(anti-GQ1b antibody syndrome)”的概念,抗GQ1b抗体综合征临床表型多种多样,临床早期诊断较为困难。本报告描述了1例抗GQ1b抗体阳性的MFS,并复习抗GQ1b抗体综合征相关文献知识,为临床诊治提供方向。

[关键词] Miller-Fisher综合征; 抗GQ1b IgG抗体; 抗GQ1b抗体综合征

A case of Miller-Fisher syndrome with positive anti-GQ1b antibody

ZHU Yongyun, WU Chongmin, BAO Jianjian, YIN Weifang, YIN Kangfu, LIU Bin, WANG Fang, REN Hui

(Department of Geriatric Neurology, First Affiliated Hospital, Kunming Medical University, Kunming 650032, China)

Abstract Miller-Fisher syndrome (MFS) is an acute, immune-mediated demyelinating polyneuropathies (AIDP) and a clinical variant of Guillain-Barre syndrome (GBS). The detection for anti-GQ1b ganglioside antibody is usually positive. Anti-GQ1b IgG antibodies also have a high positive rate in Bickerstaff brainstem encephalitis (BBE), GBS, and acute extraocular muscle paralysis, suggesting that the latter three diseases have a common immune pathogenesis. Odaka et al. first proposed the concept of “anti-GQ1b antibody syndrome”. The clinical phenotype of anti-GQ1b antibody syndrome is diverse, and early clinical diagnosis is difficult. This report describes a case of MFS with positive anti-GQ1b antibody, and makes a review of anti-GQ1b antibody syndrome through collecting relevant literature knowledge to provide direction for clinical diagnosis and treatment.

Keywords Miller-Fisher syndrome; anti-GQ1b IgG antibody; anti-GQ1b antibody syndrome

收稿日期 (Date of reception): 2020-01-31

通信作者 (Corresponding author): 任惠, Email: rh-3338@163.com

基金项目 (Foundation item): 昆明医科大学-云南省科技厅联合专项 [2019FE001(-048)]; 国家自然科学基金项目 (81960242)。This work was supported by Kunming Medical University-Yunnan Provincial Science and Technology Department Joint Special Project [2019FE001(-048)] and the National Natural Science Foundation (81960242), China.

Miller-Fisher综合征(Miller-Fisher syndrome, MFS)是一种急性免疫相关性神经脱髓鞘疾病,由 Miller-Fisher于1956年首次报道,是临床上较为罕见的一种自身免疫相关性疾病,作为吉兰-巴雷综合征(Guillain-Barre syndrome, GBS)的一种临床变异型,占GBS的17.5%^[1]。2014年,GBS专家组提出MFS最新诊断标准^[2]。经典MFS被定义为只有三联征存在,缺乏肢体无力和意识障碍^[1]。若三联征中缺少1个特征,则将其定义为不完全性MFS。如果整个病程中出现口咽麻痹、四肢无力或意识障碍等其他症状时,则被分类为重叠型MFS。

1 临床资料

患者女,32岁,因“全身麻木、行走不稳5天”于2019年11月18日收住昆明医科大学第一附属医院老年神经内科。患者自诉5天前受凉后出现全身麻木,刚开始为左侧肢体麻木,随后四肢及躯干逐渐出现麻木,伴行走不稳,不能独立行走;第2天四肢、躯干麻木症状较前明显加重,左半身尤为明显,在人搀扶下仍行走困难,伴有头晕、视物模糊、重影。病程中无发热、头痛,无饮水呛咳、吞咽困难,无四肢抽搐、意识障碍、大小便失禁等症状。既往无特殊。入院时查体:生命体征平稳,心肺腹查体无异常,双下肢无水肿。神经系统查体:神清语俐,高级神经系统查体正常。十二对颅神经查体:视野粗测正常,左眼睑下垂,眼球无突出及凹陷,双侧瞳孔等大等圆,直径3 mm,双侧角膜反射正常,对光反射灵敏,调节反射及辐辏反射存在,双侧眼球外展、内收不全(图1A, B, 患者同意并签字授权使用),向左向右看时均出现复视,无眼球震颤;双侧角膜反射正常,张口下颌无偏斜,双侧咀嚼对称有力;闭目、鼓腮、示齿对称存在;双侧咽反射灵敏,双侧软腭上抬正常,悬雍垂居中,双侧耸肩、转颈有力;伸舌居中,无舌肌震颤、萎缩。运动系统查体:四肢肌肉无萎缩及假性肥大,四肢肌张力对称,四肢肌力5级,未见不自主运动,双侧指鼻试验、跟-膝-胫试验不稳,闭目难立征不能配合。感觉系统查体:四肢远端针刺痛觉较近端减退,左侧较为明显。震动觉、位置觉、运动觉正常。肱三头肌、肱二头肌、桡骨膜反射、膝反射、跟腱反射均未引出。双侧病理征阴性。脑膜刺激征阴性。辅助检查:昆明医科大学第一附属医院头颅MRI,颈、胸、腰椎MRI平扫+增强未见明显异常。

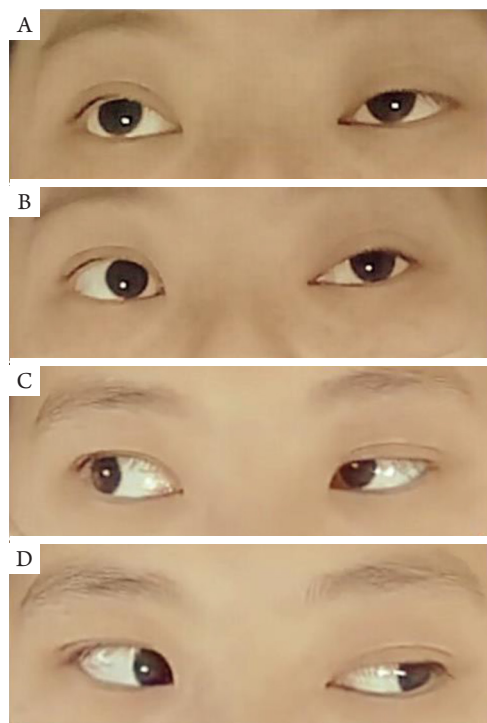


图1 患者治疗前后眼球活动检查

Figure 1 Ocular movement before and after treatment

(A)治疗前,患者两侧眼球向右侧活动时均受限,出现露白;(B)治疗前,两侧眼球向左侧活动时均受限,出现露白;(C)治疗后,患者两侧眼球向右侧活动时,右侧眼球外展受限较前明显好转,左侧眼球内收完全,无露白;(D)治疗后,双侧眼球向左活动无受限、露白。

(A) Before treatment, adduction and abduction were not complete when the eyes moved to the right side; (B) Before treatment, adduction and abduction were not complete when the eyes moved to the left side; (C) After treatment, when the eyes moved to the right side, the right eyeball abduction limitation was significantly better than before, and the left eyeball adduction was complete; (D) After treatment, bilateral eye movement to the left was not restricted.

辅助检查: 1)脑脊液: 常规、生化、细胞学、免疫球蛋白、PCR、TORCH、抗酸染色、墨汁染色、需氧厌氧培养、真菌涂片未见明显异常。血清、脑脊液神经节苷脂抗体检测示抗GT1a抗体IgG阳性,抗GQ1b抗体IgG阳性。2)四肢肌电图示左正中神经、左胫神经、左腓神经损伤(运动纤维受累)。

入院初步诊断: MFS可能。结合患者神经系统查体具有眼外肌麻痹、腱反射消失、共济失调三联征,以及GQ1b抗体IgG⁺考虑诊断为MFS。予患者人免疫球蛋白(0.4 g/kg, ivgtt, 5 d)、糖皮质

激素(500 mg起始量, ivgtt)、改善循环、营养神经等治疗, 治疗1周后患者症状明显改善, 查体双侧眼球可内收及外展(图1C, D), 无露白, 无复视, 指鼻试验、跟-膝-胫试验较前稳准, 四肢针刺痛觉减退, 左侧较为明显, 但较前明显好转。双侧膝反射(+), 肱三肌、肱二头肌、桡骨膜反射、跟腱反射均未引出。治疗2周后患者明显好转, 可独立在病房行走。

2 讨论

本例患者急性起病, 快速进展, 有前驱感染史, 以肢体麻木、复视起病, 且临床表现仅有眼外肌麻痹、腱反射消失和共济失调三联征, 症状典型, 符合MFS表现。患者神经节苷脂抗GQ1b抗体和抗GT1a抗体检测阳性, 肌电图提示神经源性损害。虽然患者未出现蛋白-细胞分离现象, 这可能是因为发病3~5 d该疾病还未出现蛋白-细胞分离现象, 但根据MFS诊断标准^[2], 无蛋白-细胞分离现象亦不能排除MFS, 之后该患者明确诊断为MFS。

GQ1bIgG抗体在MFS(83%~95%)和Bickerstaff脑干脑炎(BBE)(66%~68%)、GBS和急性眼外肌麻痹中均有很高的阳性率^[3], 提示他们具有共同的免疫发病机制。2001年, Odaka等^[4]首次提出“抗GQ1b抗体综合征(anti-GQ1b antibody syndrome)”的概念。2014年, Wakerley等^[2]发表GBS和MFS的新分类和诊断标准, 同时将GBS、MFS和BBE作为一个连续性病谱^[5]。目前, 尚不清楚为什么抗GQ1b抗体综合征会引起多种表型。一种解释^[6]是BBE和MFS之间的表型差异可能源于血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)和/或血神经屏障(blood-nerve barrier, BNB)破坏的差异。MFS患者血清的GQ1b抗体不会影响BBB和BNB结构。在MFS中, 所有被侵靶器官中都含有丰富的神经节苷脂GQ1b, 并且均没有BNB结构, 抗GQ1b抗体可以轻松进入靶器官, 如背根神经节和肌梭(共济失调和腱反射减退)、动眼神经、滑车神经和外展神经(眼外肌麻痹)中神经节苷脂GQ1b相对丰富, 这可以解释MFS患者常见的典型三联征。而BBE患者常表现为意识障碍, 提示存在脑干等中枢神经系统受累。有研究^[7]发现: BBE患者血清中某些可溶性体液因子可刺激人脑微血管内皮细胞分泌基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase, MMP-9), 从而破坏BBB, 而MFS患者血清中的MMP-9分泌无变化, 故推测BBE患者血液中的抗GQ1b抗体等更易通过BBB到达脑干, 侵犯脑干网状激活系统,

导致意识障碍, 而MFS患者则少见意识障碍的发生。另一个解释是抗GQ1b抗体的多种特异性。另外, 本例患者的血清和脑脊液中还发现抗GT1a IgG抗体。抗GT1a IgG抗体是咽-颈-臂(pharyngeal-cervical-brachial, PCB)肌无力较为特异的抗体。大约一半的PCB肌无力患者携带抗GT1a IgG抗体, 表现为口咽、颈、上臂无力和上肢腱反射消失或减退。这些抗体通常与GQ1b交叉反应。既往研究^[8]提出: 抗GQ1b IgG抗体的共存是在抗GT1a抗体阳性患者中出现多种临床特征的原因之一。也有研究^[9]发现: 有些抗GT1a IgG抗体与GQ1b无交叉反应, 表明存在具有单特异性的抗GT1a抗体。本例患者抗GT1a IgG抗体和抗GQ1b IgG抗体共存, 临床主要表现为MFS三联征, 整个疾病过程中未出现口咽、颈和上臂无力症状, 考虑该患者可能存在与GT1a交叉反应性的抗GQ1b IgG抗体。

临床中诊断MFS首先需与BBE鉴别。2014年GBS专家组指定的诊断标准^[2]已将是否存在嗜睡等意识障碍作为MFS与BBE的主要鉴别要点。本例患者仅有眼外肌麻痹、腱反射消失和共济失调三联征, 不存在意识障碍, 故排除BBE。另外还需与脑干梗死、急性眼外肌麻痹、重症肌无力、肉毒杆菌中毒等疾病鉴别。

MFS一般病程呈自限性, 预后较好, 复发率较低。有研究^[5]推测: 抗GQ1b抗体转阴可能作为患者临床预后较好的依据, 并且血清抗GQ1b抗体伴其他神经节苷脂抗体阳性可能影响患者病程及预后。研究^[10]表明: 免疫球蛋白除中和抗GQ1b抗体和GT1a抗体外, 还可能对降低血清自身抗体水平有额外的长期影响。Mori等^[11]认为: 免疫球蛋白可加速MFS眼肌麻痹及共济失调症状的改善, 但不能影响患者远期预后, 可能与其自限性有关。该患者联合使用免疫球蛋白及糖皮质激素治疗, 1周后症状、体征明显改善, 预后较好。在临床工作中, 应尽早识别患者复杂多变的症状, 降低误诊率。确诊后在条件允许的情况下尽早予以免疫球蛋白治疗及相关对症支持治疗能有效改善症状和预后。

参考文献

1. Anthony SA, Thurtell MJ, Leigh RJ. Miller Fisher syndrome mimicking ocular myasthenia gravis[J]. *Optom Vis Sci*, 2012, 89(12): e118-e123.
2. Wakerley BR, Uncini A, Yuki N, et al. Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes--new diagnostic classification[J]. *Nat Rev Neurol*, 2014,

- 10(9): 537-544.
3. Ito H, Hatanaka Y, Fukami Y, et al. Anti-ganglioside complex antibody profiles in a recurrent complicated case of GQ1b-seronegative miller fisher syndrome and Bickerstaff brainstem encephalitis: A case report[J]. BMC Neurol, 2018, 18(1): 72.
 4. Odaka M, Yuki N, Hirata K. Anti-GQ1b IgG antibody syndrome: Clinical and immunological range[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2001, 70(1): 50-55.
 5. 李婷婷. 抗GQ1b抗体综合征患者临床分析[D]. 郑州: 郑州大学, 2019.
LI Tingting. Clinical analysis of patients with anti-GQ1b antibody syndrome[D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2019.
 6. Saito K, Shimizu F, Koga M, et al. Blood-brain barrier destruction determines Fisher/Bickerstaff clinical phenotypes: an in vitro study[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2013, 84(7): 756-765.
 7. 王志丽, 杨利, 谭利明. Miller Fisher综合征和Bickerstaff脑干脑炎: 抗GQ1b抗体综合征?[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2014, 21(2): 130-133.
WANG Zhili, YANG Li, TANG Liming. Miller Fisher syndrome and Bickerstaff brainstem encephalitis: Anti-GQ1b antibody syndrome?[J]. Chinese Journal of Neuroimmunology and Neurology, 2014, 21(2): 130-133.
 8. Koga M, Yoshino H, Morimatsu M, et al. Anti-GT1a IgG in Guillain-Barré syndrome[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2002, 72(6): 767-771.
 9. Nagashima T, Koga M, Odaka M, et al. Clinical correlates of serum anti-GT1a IgG antibodies[J]. J Neurol Sci, 2004;219(1/2): 139-145.
 10. Sawaya R. Anti-GQ1b spectrum disorders[J]. J Clin Neuromuscul Dis, 2019, 21(1): 52-53.
 11. Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for Miller Fisher syndrome[J]. Neurology, 2007, 68(14): 1144-1146.

本文引用: 朱永云, 吴崇民, 保健见, 尹蔚芳, 殷康福, 刘彬, 王芳, 任惠. 抗GQ1b抗体阳性Miller-Fisher综合征1例[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(2): 484-487. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.02.037

Cite this article as: ZHU Yongyun, WU Chongmin, BAO Jianjian, YIN Weifang, YIN Kangfu, LIU Bin, WANG Fang, REN Hui. A case of Miller-Fisher syndrome with positive anti-GQ1b antibody[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2021, 41(2): 484-487. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.02.037