

以共济失调为首发症状的 Miller-Fisher 综合征一例并文献复习

钱雪琴,石向群

(兰州军区兰州总医院神经内科,甘肃 兰州 730050)

【关键词】 Miller-Fisher综合征;空肠弯曲菌;GQ1b抗体;丙种球蛋白

【中图分类号】 R442.8 【文献标识码】 D 【文章编号】 1003-6350(2017)20-3422-03

1932年, Colher 首先报道了眼外肌麻痹、腱反射消失和共济失调形成的三联征,并认为其是吉兰-巴雷综合征(Guillain-Barre综合征, GBS)的一种变异型; 1956年, Miller-Fisher 再次报道了3例类似的病例,此后的文献中将此三联征定义为 Miller Fisher Syndrome (MFS)。目前,大多数学者认为 MFS 为急性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经炎(GBS)的变异型类型或特殊类型,临床诊疗工作中较为少见。2017年1月我科收治1例以共济失调为首发症状的 MFS 患者,现对其临床资料进行回顾性分析并结合文献复习,以提高对本病的认识和诊治水平。

1 病例简介

患者男性,60岁,因“间断头晕3d,加重伴行走不稳2d”于2017年1月9日收入院。病前有少量饮酒史。既往患有“糖尿病、胆囊切除术、阑尾切除术、美尼尔病”等病史。入院查体:生命体征平稳。心肺腹查体未见明显异常。专科查体:舌肌纤颤,闭目难立征阳性,双上肢腱反射较弱,双下肢腱反射消失,病理反射阴性。余神经系统查体未见明确局灶阳性异常表现。2017年1月10日脑脊液化验:脑压135 mmH₂O (1 mmH₂O=0.009 8 kPa),外观无色清亮,白细胞计数 $12 \times 10^6/L$ 、葡萄糖6.13 mmol/L、脑脊液蛋白542.0 mg/L,同期血糖6.3 mmol/L;2017年1月19日复查脑脊液化验:脑压85 mmH₂O,外观无色清亮,白细胞计数 $4 \times 10^6/L$ 、葡萄糖5.31 mmol/L、脑脊液蛋白669.0 mg/L、同期血糖6.6 mmol/L;随机血糖9.66 mmol/L;糖化血清蛋白2.8 mmol/L;血脂分析:甘油三酯3.06 mmol/L、高密度脂蛋白胆固醇0.69 mmol/L;尿常规:葡萄糖++;肝肾功、电解质、心肌酶谱、肝炎系列、输血前检查、维生素B₁₂、叶酸无异常。头颅MR+MRA:(1)双侧额顶叶皮层下白质脱髓鞘改变(轻度);(2)颅脑MRA血管成像未见明显异常。颈部血管超声提示:双侧颈总动脉内-中膜略增厚,彩色血流及频谱多普勒检查未见明显异常。头颅TCD提示:脑动脉硬化。四肢肌电图检查未见异常。入院后给予丙种球蛋白,剂量为0.4 g/(kg·d)连续静脉输注3d,同时使用甲钴胺、维生素B₁片、胞磷胆碱治疗,患者头晕、行走不稳症状逐步消失,于2017年1月20日康复出院。

2 讨论

2.1 MFS的病因和发病机制 目前研究提示 MFS 是 GBS 的一种变异型,为急性炎性脱髓鞘性病变,主要累及部位为动眼神经、滑车神经、外展神经的节旁髓鞘及脊神经节。其病因和发病机制尚不明确,可能为急性感染诱发的免疫炎症反应。有学者认为前驱症状为腹泻者与空肠弯曲菌(*Campylobacter Jejuni*, CJ)有关、上呼吸道感染者与流感嗜血杆菌有关。超过2/3的患者发病前4周内呼吸道或胃肠道感染史,曾发现的前驱感染病菌包括空肠弯曲菌(CJ)、EB病毒(EBV)、巨细胞病毒(CMV)、乙型肝炎病毒(HBV)和人类免疫缺陷病毒(HIV)、肺炎支原体(Mp)等。本例患者发病前未出现明显的前驱感染症状,仅有少量饮酒史,饮酒是否会诱发此类疾病的发生,目前尚无循证医学的证据支持,还是由于饮酒所致机体抵抗力降低合并感染后诱发?近年来,国内外有文献报道在GBS病例中有CJ感染证据者为15%~91%,特别是以腹泻症状为前驱感染的患者^[1]。CJ属于革兰阴性杆菌,主要化学成分为脂多糖或脂寡糖,与GBS相关的多种CJ亚型所含糖脂成分与人类神经细胞膜上的神经节苷脂具有相同的抗原决定簇,由此引起免疫交叉反应,影响线粒体功能,激活雪旺氏细胞MAP激酶途径的活化^[2],攻击自身的外周神经而致病。80%~90%的MFS患者血清中可检测到抗GQ1b抗体^[3],其在发病急性期达到峰值,发病3~4周后,随临床症状的恢复抗体滴度逐步转阴^[4];然而脑脊液(CSF)中的GQ1b抗体较血清中的抗体出现较晚,是否意味着GQ1b抗体并非神经损伤的直接作用因子?因为其脑脊液水平与病程不匹配。但也有研究报告MFS患者血清中的GQ1b抗体的沉积部位与特定的临床表现有关,以肢体对称弛缓性瘫痪及腱反射消失为主要表现的GQ1b抗体多沉积在脊神经;以眼外肌麻痹为主要表现的GQ1b抗体则集中在动眼神经、滑车神经、外展神经的节旁区^[5]。MFS患者动眼神经、滑车神经、外展神经和脊神经节中抗GQ1b抗体含量丰富,这种分布特点可能是MFS患者眼肌麻痹、共济失调和腱反射减低的关键。近年也发现这种活性氧物质由受损神经元的线粒体快速产生,并且其触发施旺细胞中MAP激

通讯作者:石向群。E-mail:shixq_2003@163.com

酶途径的活化,神经电生理研究也显示MFS患者中神经肌肉传导异常可能也与GQ1b抗体参与有关,其导致神经肌肉接头的传播功能障碍,可能是MFS的病理生理学特征^[6]。血清抗GQ1b抗体对诊断MFS具有特异性^[7],其敏感度比脑脊液蛋白细胞分离更高,可用于MFS的诊断。最近也有文献发现MFS患者抗谷氨酸脱羧酶(GAD)的抗体滴度较高,而GQ1b抗体为阴性^[8]。

2.2 临床特点 MFS为感染后自身免疫性疾病,发病前一般有上呼吸道或消化道感染的前驱症状,急性起病,主要临床表现特点:眼外肌麻痹、腱反射减弱或消失、共济失调三联征,可有轻度的四肢肌力减弱^[9]。临床表现:复视、眩晕、行走不稳或四肢麻木无力等非特异性表现,也可伴随突眼、眼球胀痛^[10]、面神经麻痹^[11]、味觉减退^[12]、构音障碍等^[13]颅神经受损表现,可能的病理机制是GQ1b抗体在中枢和外周神经上普遍表达的结果。但并非所有的患者均可出现典型的三联征,本例患者不伴有眼肌麻痹,但存在舌肌纤颤,不排除迟发型运动神经元或脑干病变,需在复查及随访过程中再次完善神经电生理及头颅MR检查。

2.3 脑脊液检查 研究发现几乎所有MFS患者均存在蛋白-细胞分离现象,但需注意在病程的不同阶段阳性率不同,第1周约25%,随着病程发展阳性检出率逐渐增加,第2和3周分别为71%和84%^[14]。此例患者发病1周末出现脑脊液蛋白-细胞分离现象,于第3周时出现,与上述循证医学证据相一致。

2.4 神经电生理检查 通常认为MFS的神经电生理检查结果表现为感觉神经动作电位波幅下降、传到速度减慢;脑神经受累则出现面神经CMAP波幅下降;运动神经和肌电图检查常无明显异常。但近年也有文献报道MFS肌电图表现为运动及感觉神经同时受累,感觉神经动作电位下降,传导速度减慢不明显^[15]。但需注意GBS发病1周内肌电图检查结果一般正常,2周以上异常率较高,4周左右异常率可高达90%以上。此例患者在入院一周内完成肌电图检查,未见明显异常,多考虑为病程发展所限,与上述研究结果相一致,需在之后的复查及随访过程中进一步复查。

2.5 影像学检查 以前认为MFS常累及周围神经系统较少累及中枢神经系统,因此需行头颅MR明确颅内情况,但近年文献报道MFS患者亦可见中枢神经系统受累,脑干和小脑是MFS中最常见的中枢神经系统受累位点,尤其是颅神经^[6],个别患者可见脑白质受累^[17],与Bickerstaff脑干脑炎(BBE)相似,为中枢神经系统和周围神经系统都受累连续性疾病谱^[18],且BBE患者血清中亦可见GQ1b抗体^[9],与MFS、GBS等可能属于同类疾病谱^[20],归为抗GQ1b抗体综合征^[21]。两者的主要区别在于MFS主要以周围神经损伤为主,而BBE则以中枢神经系统受损为主。此例患者头颅MRI检查仅有轻度白质脱髓鞘改变,不伴有意识障碍和腱反射活跃等中枢神经系统受累体征,故不考虑BBE,诊断为MFS。

2.6 诊断 结合患者急性起病,主要临床表现为头晕、行走不稳,查体可见双下肢腱反射消失,脑脊液检查呈蛋白-细胞分离,给予丙种球蛋白(IVIG)及B族维生素治疗后患者上述症状消失,参考2010年中国吉兰-巴雷综合征诊治指南MFS诊断标准该患者明确诊断为MFS^[21]。但对于那些临床症状不典型的MFS患者,上述诊断标准无法做出诊断,但2014年GBS分类专家组对GBS和MFS提出了新的分类和诊断标准,该诊断标准通过核心临床特征、核心临床特征注解及支持特征的描述,将BBE加入其中,引入了GBS谱系疾病这个概念^[22]。

2.7 鉴别诊断 MFS首先需与其临床表现极为相似而且有相同的免疫学发生机制的BBE鉴别。还需与脑干卒中,肉毒中毒或重症肌无力(MG)^[23]、急性共济失调及糖尿病 Fisher综合征等相鉴别。

2.8 治疗 MFS的治疗措施主要包括对症支持治疗、免疫治疗及营养神经。(1)对症支持治疗:作为GBS的变异型,MFS与GBS的死因一致,主要为呼吸肌麻痹所致的呼吸衰竭、球麻痹引起的误吸、自主神经功能异常引起的心脏呼吸骤停、下肢静脉血栓所致的肺栓塞及肺部感染等。因此对于危重的MFS患者应密切监测脉搏、心率、血压等基本生命体征及肺功能、吞咽功能等重要项目,必要时尽早胃管饮食加强肠道营养并预防窒息及吸入性肺炎的发生;一旦发生呼吸心跳骤停,立即进行机械辅助通气及相应的处理措施。(2)免疫治疗:①丙种球蛋白(IVIG):IVIG对细胞免疫及体液免疫均有抑制作用,其可阻止GQ1b抗体与GQ1b在体外结合产生抗原抗体反应、破坏神经结构和功能,并抑制补体的激活和神经肌肉接头的损伤,早期使用可以加速病情恢复,尤其对于发病2周内严重的GBS,IVIG可以加速病情恢复(A级推荐, I级证据)^[24]。侯慧清等认为IVIG可通过增强CD⁴⁺T细胞活化增殖调节免疫、抑制CD⁸⁺杀伤性T细胞(CD⁸⁺CTL)活化增殖、抑制CD¹⁹⁺B细胞活化减轻抗体对自身神经组织破坏等机制治疗MFS^[25]。IVIG的常用剂量为0.4 g/(kg·d),连续治疗3~5 d,早期予以IVIG滴注对缓解症状、改善预后具有重要意义;也有文献报道可将IVIg总剂量2 g/kg在2 d内按1 g/(kg·d)给予,但其效果是否较5 d内给予0.4 g/(kg·d)更有利,目前仍不清楚^[26];②血浆置换(PE):PE与IVIG具有相似的临床疗效,以前认为PE是治疗GBS的首选方法,可在短期内快速清除患者血浆中的抗体、免疫复合物、补体等成分而发挥治疗作用,推荐方案为2周内交换5倍的血浆量,1次/隔日,越早应用效果越好;也有人认为MFS为自限性疾病,血浆置换并不影响其好转速度,且血浆置换需特殊仪器、价格较高、操作复杂,仅能在有条件的医院进行,在基层医疗机构较难开展;③激素:可抑制免疫及炎症反应,减轻神经水肿,还可促进周围神经再生,但有临床研究发现其对GBS无效,且副作用较多,对其治疗效果仍存在争议,也有学

者认为当 IVIG 不能控制临床症状时可使用激素^[27]。文献报道约有 10% 使用 IVIg 或血浆置换治疗的患者, 会在病情初步改善或稳定后再次恶化, 也就是出现治疗相关的波动 (TRF), 这些 TRF 通常发生在治疗开始后的 8 周内^[28]。联合或延长的免疫治疗不是更有效目前尚未经证实。(3) 营养神经: B 族维生素可营养神经促进神经再生, 可用于 MFS 的辅助治疗。2010 年中国 GBS 诊治指南也推荐有条件者尽早应用 IVIG 及 PE, 经济条件或医疗条件限制者可使用糖皮质激素, 并配合营养神经和康复治疗。此例患者入院后积极予以 IVIG 及 B 族维生素治疗, 明显好转出院。

2.9 预后 MFS 为一种感染后的自身免疫性疾病, 为自限性疾病, 多数预后良好^[29]。临床症状多在起病后 1~3 个月消失, 6 个月后很少遗留神经功能缺损症状。王志丽等^[30]收集了 67 例 MFS 和 32 例 BBE 患者比较了免疫调节治疗对两组患者症状改善及预后的影响, 并得出免疫治疗措施对 MFS 患者的病程及预后无显著影响, 可能与该病的具有较好的自然病程有关。

综上所述, 此例以共济失调为首发症状的患者明确诊断为 MFS, 遗憾的是缺乏血清学的证据及肌电图结果进一步确证上述诊断。通过该例患者的研究我认为 MFS 是感染后自身免疫性疾病, 发病前一般有上呼吸道或消化道感染的前驱症状, 急性起病, 典型三联征不一定同时出现, 可行脑脊液、血清学、神经电生理及头颅 MR 检查与 BBE 等鉴别, 明确诊断后可予以 IVIG 及 B 族维生素治疗, 对于危重患者应密切观察, 及时机械辅助通气及相应的处理挽救患者生命。

参考文献

[1] 张静, 郭力. 吉兰-巴雷综合征发病机制研究进展[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2012, 12(2): 117-121.

[2] Rodella U, Scorsetto M, Duregotti E, et al. An animal model of Miller Fisher syndrome: Mitochondrial hydrogen peroxide is produced by the autoimmune attack of nerve terminals and activates Schwann cells [J]. *Neurobiology of Disease*, 2016, 96: 95-104.

[3] 邢燕蒙, 刘沛东, 张保朝, 等. Miller-Fisher 综合征临床特点及亚型诊断(附 27 例报告) [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2016, 23(3): 203-206.

[4] Davis SJ. Miller Fisher syndrome: a diagnosis not to be missed [J]. *Journal of Laryngology & Otology*, 2008, 122(1): 82-85.

[5] 林鹿杰, 肖兴军. Miller Fisher 综合征研究进展[J]. 中风与神经疾病, 2011, 28(1): 89-91.

[6] Menon P, Mahant N, Vucic S. Abnormalities of neuromuscular transmission in patients with Miller-Fisher syndrome [J]. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2012, 19(11): 1599-1601.

[7] Fokke C, Berg B, Drenthen J, et al. Diagnosis of Guillain-Barre syndrome and validation of Brighton criteria [J]. *Brain*, 2014, 137(1): 33-43.

[8] Dagklis IE, Papagiannopoulos S, Theodoridou V, et al. Miller-Fisher Syndrome: are anti-GAD antibodies implicated in its pathophysiology? [J]. *Case Reports in Neurological Medicine*, 2016, 2016: 3431849.

[9] Chaudhary A, Ramchand T, Frohman L P, et al. Miller fisher variant of guillain-barre syndrome masquerading as acute sphenoid sinusitis with orbital apex syndrome [J]. *The Laryngoscope*, 2012, 122(5): 970-972.

[10] 漆苏, 陈蕊, 漆学良. 以突眼、眼球胀痛为主要表现的 GQ1b 抗体阳性 Miller-Fisher 综合征 1 例[J]. 山东大学学报(医学版), 2015, 5: 95-96.

[11] Tatsumoto M, Misawa S, Kokubun N, et al. Delayed facial weakness in Guillain-Barre and Miller Fisher syndromes [J]. *Muscle & Nerve*, 2015, 51(6): 811-814.

[12] Yagi Y, Yokote H, Watanabe Y, et al. Taste impairment in Miller Fisher syndrome [J]. *Neurological Sciences*, 2015, 36(5): 1-2.

[13] Noureldine MHA, Sweid A, Ahdab R. Miller Fisher syndrome presenting as palate paralysis [J]. *Journal of Neuroimmunology*, 2016, 298: 130-131.

[14] Anthony SA, Thurtell MJ, Leigh RJ. Miller Fisher Syndrome Mimicking Ocular Myasthenia Gravis [J]. *Optometry & Vision Science*, 2012, 89(12): e118-123.

[15] 郭晓燕, 刘焜, 林宏, 等. 中国 Fisher 综合征 126 例临床特点分析[J]. 中国神经免疫学与神经病学杂志, 2011, 18(5): 321-324.

[16] Malhotra A, Zhang M, Wu X, et al. MRI findings of optic pathway involvement in Miller Fisher syndrome in 3 pediatric patients and a review of the literature [J]. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2017, 39: 63-67.

[17] Xu Y, Liu L. Miller-Fisher syndrome associated with unilateral cerebral white matter lesions [J]. *Neurologia I Neurochirurgia Polska*, 2015, 49(5): 344-347.

[18] 王志丽, 谭利明, 赵鑫, 等. Bickerstaff 脑干脑炎和 Miller Fisher 综合征临床及预后的对比研究[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2015, 2: 77-81.

[19] 赵林珊. 吉兰-巴雷综合征的研究新进展[J]. 当代医学, 2016, 22(30): 6-8.

[20] Pegg EJ, Chhetri SK, Lekwuwa UG, et al. An overlapping case of Miller Fisher Syndrome, Bickerstaff's Encephalitis, and the ASMAN variant of Guillain-Barre syndrome [J]. *Case Reports in Neurological Medicine*, 2016, 2016: 1596850.

[21] Robbins MS, Roth S, Swerdlow ML, et al. Optic neuritis and palatal dysarthria as presenting features of post-infectious GQ1b antibody syndrome [J]. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 2009, 111(5): 465-466.

[22] 中华医学会神经病学分会神经肌肉病学组, 中华医学会神经病学分会肌电图及临床神经电生理学组, 中华医学会神经病学分会神经免疫学组. 中国吉兰-巴雷综合征诊治指南[J]. 中华神经科杂志, 2010, 43(8): 583-586.

[23] Wakerley BR, Uncini A, Yuki N. Guillain-Barre and Miller Fisher syndromes—new diagnostic classification [J]. *Nature Reviews Neurology*, 2014, 10(9): 537-544.

[24] Wakerley BR, Yuki N. Mimics and chameleons in Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes [J]. *Practical neurology*, 2015, 15(2): 90-99.

[25] 侯慧清, 苗军, 曹润菁, 等. Miller-Fisher 综合征患者免疫球蛋白治疗前后淋巴细胞亚群的变化[J]. 脑与神经疾病杂志, 2016(2): 99-101.

[26] Willison HJ, Jacobs BC, Van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome [J]. *The Lancet*, 2016, 388(10045): 717-727.

[27] Somer D, Yilmaz A, Tiras Teber S, et al. Late presentation of ataxia, areflexia, and electrophysiological abnormalities as part of Miller Fisher Syndrome: case report [J]. *Neuro-Ophthalmology*, 2016, 40(4): 197-200.

[28] Teener JW. Miller Fisher's syndrome [J]. *Seminars in Neurology*, 2012, 32(5): 512-516.

[29] 王志丽, 谭利明, 赵鑫, 等. Bickerstaff 脑干脑炎和 Miller Fisher 综合征免疫调节治疗疗效的对比研究[J]. 中风与神经疾病, 2015, 32(5): 441-445.

(收稿日期: 2017-04-06)