

个案报道

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002371

表现为急性孤立性双侧眼肌麻痹的不完全性 Miller-Fisher综合征:3 例报道并文献复习

张利利, 邓钰双, 何兰英, 王 健

(成都市第二人民医院神经内科, 成都 610017)

Incomplete Miller-Fisher syndrome presenting as acute isolated bilateral ophthalmoplegia: 3 cases report and literature review

Zhang Lili, Deng Yushuang, He Lanying, Wang Jian

(Department of Neurology, Second People's Hospital of Chengdu)

【中图分类号】R745.4*3

【文献标志码】B

【收稿日期】2019-05-19

Miller-Fisher 综合征 (Miller-Fisher syndrome, MFS) 是一种免疫介导的炎性脱髓鞘性周围神经病。其临床特征为急性起病的三联征, 包括眼肌麻痹、共济失调、腱反射减弱或消

作者介绍: 张利利, Email: 378063803@qq.com,

研究方向: 神经免疫疾病。

通信作者: 王 健, Email: jian.wx@163.com。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20191127.1143.026.html>
(2019-11-27)

失^[1-2], 被认为是吉兰-巴雷综合征 (Guillain-Barré syndrome, GBS) 的不典型变异。MFS 临床罕见, 发病率为 1/10 万~2/10 万, 在亚洲 MFS 占 GBS 的 15%~25%, 在西方国家 MFS 占 GBS 的 1%~7%^[3-4]。与 GBS 类似, MFS 通常发生于空肠弯曲菌等感染后数天或数周, 分子模拟可能是其主要发病机制。超过 90% 的 MFS 患者血清抗神经节苷脂 (GQ1b) 抗体水平升高^[5]。MFS 诊断通常基于临床特征。脑脊液 (cerebrospinal fluid, CSF) 蛋白细胞分离及血清 GQ1b 抗体测定提供重要的诊断支持。

- [15] Rocchi C, Greco V, Urbani A, et al. Subclinical autonomic dysfunction in spinobulbar muscular atrophy (Kennedy disease) [J]. Muscle Nerve, 2011, 44(5): 737-740.
- [16] Romigi A, Liguori C, Placidi F, et al. Sleep disorders in spinal and bulbar muscular atrophy (Kennedy's disease): a controlled polysomnographic and self-reported questionnaires study [J]. J Neurol, 2014, 261(5): 889-893.
- [17] Fischbeck KH. Spinal and bulbar muscular atrophy overview [J]. J Mol Neurosci, 2016, 58(3): 317-320.
- [18] Querin G, Bertolin C, Da Re E, et al. Non-neural phenotype of spinal and bulbar muscular atrophy: results from a large cohort of Italian patients [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2016, 87(8): 810-816.
- [19] Sorenson EJ, Klein CJ. Elevated creatine kinase and transaminases in asymptomatic SBMA [J]. Amyotroph Lateral Scler, 2007, 8(1): 62-64.
- [20] 陈培琼, 周瑞玲, 谢恣之, 等. 5 例肯尼迪病患者的临床特征和电生理特点 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2019, 40(15): 1889-1892.
- [21] Rhodes LE, Freeman BK, Auh S, et al. Clinical features of spinal and bulbar muscular atrophy [J]. Brain, 2009, 132(12): 3242-3251.
- [22] 鲁 明, 张 俊, 郑菊阳, 等. 12 例肯尼迪病患者肌电图和神

- 经电图特点 [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2008, 15(3): 187-189.
- [23] 柴长风, 胡瑞红, 刘振宇, 等. Kennedy 病 1 例报告并系统性回顾国内研究情况 [J]. 第二军医大学学报, 2019, 40(6): 675-682.
- [24] Parboosingh JS, Figlewicz DA, Krizus A, et al. Spinobulbar muscular atrophy can mimic ALS: the importance of genetic testing in male patients with atypical ALS [J]. Neurology, 1997, 49(2): 568-572.
- [25] La Spada A. Spinal and bulbar muscular atrophy [M]. Seattle: University of Washington, 2017.
- [26] 赵志刚, 李润辉. 基因确诊肯尼迪病 1 例 [J]. 沈阳医学院学报, 2018, 20(1): 65-66.
- [27] Katsuno M, Adachi H, Doyu M, et al. Leuporelin rescues polyglutamine-dependent phenotypes in a transgenic mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy [J]. Nat Med, 2003, 9(6): 768-773.
- [28] Fernández-Rhodes LE, Kokkinis AD, White MJ, et al. Efficacy and safety of dutasteride in patients with spinal and bulbar muscular atrophy: a randomised placebo-controlled trial [J]. Lancet Neurol, 2011, 10(2): 140-147.

(责任编辑: 张学颖)

表现为急性孤立性眼肌麻痹(缺乏共济失调)的不完全性 MFS 临床罕见,国内报道少。现将成都市第二人民医院神经内科最近收治的 3 例考虑诊断为不完全性 MFS 的临床资料总结如下。

1 病例资料

病例 1,50 岁男性,因“视物成双半天”于 2018 年 12 月 21 日入院。入院前半天患者起床时发现视物成双,单眼视物及行走正常,同时伴双上肢远端麻木。病前 5 d 感冒。查体:神清,眼球活动基本到位,但各方向均有复视,瞳孔等大等圆,光反射正常。其他颅神经均正常。四肢肌力 5 级,双侧腱反射未引出,共济运动及步态正常,痛觉及深感觉正常。常规血生化正常,甲状腺功能、风湿因子等自身抗体阴性,梅毒及人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)阴性。眼科会诊无眼底病变。双侧肢体神经电生理检查正常。头颅核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)未见异常。病后第 14 天复查腰穿 CSF 蛋白 626 mg/L,细胞数正常。血清及 CSF 神经节苷脂抗体阴性。临床诊断考虑不完全性 MFS,给予地塞米松、丙种球蛋白治疗,复视及双上肢麻木明显好转。发病后 2 个月随访,仅轻度复视。

病例 2,32 岁男性。因“发热 2 周,复视 2 d”于 2019 年 2 月 21 日入院。2 周前患者反复发热,最高体温 38.5 °C,伴咽痛、全身酸痛,口服阿莫西林等药物好转。入院前 2 d 出现视物成双,双侧水平方向明显。无肢体无力及感觉异常。查体:神清,双侧外展明显受限,瞳孔等大,光反射正常。其余颅神经正常。四肢肌力 5 级,双侧腱反射对称(++),共济运动及步态正常,病理征阴性。痛觉及深感觉正常。常规血生化、甲状腺功能、风湿因子及自身抗体、肿瘤标志物、病毒等均正常。双侧肢体神经电生理检查正常。头颅 MRI 正常。发病后第 4 天和第 14 天腰穿 CSF 压力、常规及生化均正常。血清抗 GM4 抗体 IgG 阳性。临床诊断考虑不完全性 MFS,予地塞米松(每天 1 次,每次 10 mg,疗程 1 周)治疗后,患者复视明显好转,眼球运动正常。发病后 1 个月随访,未诉复视。

病例 3,50 岁男性。以“视物成双 2 周”于 2019 年 2 月 28 日入院。入院前 2 周出现视物成双,无四肢麻木无力,症状持续。发病前约 5 d 有受凉感冒。查体:神清,双侧外展受限,瞳孔等大,光反射正常。其余颅神经正常。四肢肌力 5 级,双侧腱反射对称(+),共济运动及步态正常,病理征阴性,痛觉及深感觉正常。辅助检查:常规血生化、甲状腺功能、自身抗体及肿瘤标志物等均正常。腰穿 CSF 蛋白 1 352 mg/L,细胞数正常。双侧肢体神经电生理检查正常。头颅 MRI 未见异常。血清及 CSF 神经节苷脂抗体阴性。临床诊断考虑不完全性 MFS。给予丙种球蛋白、地塞米松治疗,复视明显好转。发病后 2 个月随访,复视消失。

2 讨论

2014 年 GBS 专家组将 GBS、MFS 和 Bickerstaff 脑干脑炎(Bickerstaff brainstem encephalitis, BBE)作为一个疾病谱,并提出 MFS 最新诊断标准^[2]。该标准将眼外肌麻痹、共济失调和腱反射消失或减弱、不伴肢体无力和嗜睡作为核心临床特征,将发病前有感染病史、CSF 蛋白-细胞分离及检测到 GQ1b 的 IgG 类抗体作为诊断的支持特征。此外,根据有无眼肌麻痹或共济失调将 MFS 细分为 5 种亚型:①典型 MFS:既有眼外肌麻痹又有共济失调。②急性眼外肌麻痹:仅有眼外肌麻痹。③急性共济失调性神经病:仅有共济失调。④急性眼睑下垂:仅有眼睑下垂。⑤急性瞳孔散大:仅有麻痹性瞳孔散大。经典 MFS 被定义为只有三联征存在,缺乏四肢无力和嗜睡^[2]。若三联征中缺少一个特征,则将其定义为不完全性 MFS。如果整个病程中出现球麻痹、四肢无力或嗜睡等其他症状时,则被分类为重叠型 MFS,包括 MFS/咽颈臂无力(pharyngeal-cervical-brachial weakness, PCB)、MFS/GBS 和 MFS/BBE。

不完全性 MFS 由于缺乏经典的三联征表现,因此诊断较困难。本文报道的 3 例患者均急性起病,以双侧眼外肌麻痹为主要表现,缺乏共济失调,电生理检查未提示神经根病变,但 3 例患者发病前均有上呼吸道感染史,病例 1 和病例 3 经 CSF 检查提示蛋白细胞分离现象,病例 2 经 CSF 抗 GM4 抗体 IgG 阳性。结合上述特点,3 例患者临床需考虑不完全性 MFS 可能。以孤立性眼肌麻痹为表现的不完全性 MFS 最早由 Chiba A 等^[3]报道,被认为是 MFS 的一种非典型形式或部位局限性变异,其临床表现为缺乏共济失调的眼外或眼内肌麻痹,伴或不伴反射减弱或消失。文献报道眼球外展受限最常见(72.7%),通常为双侧,可伴眼球内收受限、上睑下垂或瞳孔对光反应受损^[6]。仅表现为单侧眼外肌障碍的不完全性 MFS 国内外均罕有报道^[3,7]。与国外报道的不完全性 MFS 类似^[8-9],3 例患者中,病例 2 和病例 3 表现为双侧外展受限,病例 1 表现为包括外展在内的所有方向均受限。腱反射消失或减弱是 MFS 的另一特点。病例 1 腱反射消失,病例 3 腱反射减弱,提示 MFS 可能。3 例患者入院后及随访中腱反射均无明显变化,因此无法确定腱反射是否异常,对腱反射进行动态检查可能更具价值。

CSF 蛋白含量升高对自身免疫介导的眼外肌麻痹具有诊断价值。有文献报道,MFS 患者发病后第 1 周蛋白细胞分离的阳性率为 25%,但在随后的数周内,阳性率可增加至 84%^[9]。本研究中的病例 1 在发病后第 4 天腰穿结果阴性,发病后第 14 天复查显示蛋白细胞分离。因此对于急性起病的孤立性眼外肌麻痹患者,连续的腰穿检查可能对诊断提供帮助。

GQ1b 抗体是 MFS 常见的生物学标志物,GQ1b 在动眼神经、滑车神经和外展神经中高表达,四肢肌梭及脑干的网状结构中也有表达,这些表位的位置可以解释 MFS 患者常见的典型三联征及意识水平降低^[10]。因此检测抗 GQ1b 抗体对于诊断 MFS 具有重要价值。研究显示 MFS 患者 GQ1b 抗体阳性率高达 83%^[11],发病后第 1 周抗 GQ1b 抗体阳性率达 81%^[12]。不过,仅表现为孤立性眼肌麻痹的不完全性 MFS,其抗 GQ1b 抗体阳性率较低。另有研究显示急性孤立性外展神经麻痹患者抗 GQ1b 抗体阳性率为 25%^[9]。本文 3 例患者抗 GQ1b 抗体均为阴性,可能由于病变范围局限,症状较轻,故抗体水平不高。病例 2 检测到血清抗 GM4 抗体 IgG 阳性,文献无类似报道,其意义尚不清楚。事实上,国外有学者提出,无论抗 GQ1b 抗体是否为阳性,孤立性外展神经麻痹若伴前驱感染、肢端感觉异常、腱反射减弱或消失、CSF 蛋白细胞分离,应归为部位局限性变异的 GBS^[13]。因此,尽管本文中 3 例患者均未检测到抗 GQ1b 抗体,但结合其他临床特点,仍需考虑不完全性 MFS 可能。

此外,表现为急性孤立性眼外肌麻痹的不完全性 MFS,需与脑干卒中、重症肌无力、肿瘤、外伤、假性脑瘤、脱髓鞘疾病如多发性硬化、血管炎及感染性疾病等急性进行鉴别。

MFS 的治疗存在争论。MFS 大多呈自限性,症状自发恢复,无论是否接受特殊治疗^[14]。静脉注射免疫球蛋白可促进眼肌麻痹和共济失调的轻度改善,但并不缩短恢复期^[15]。血浆置换可能无效^[16]。因此,对于不完全性 MFS 目前尚无确定的治疗方法。与 GBS 类似,不推荐单用激素治疗。本文 3 例患者采用激素或联合激素和丙种球蛋白治疗,症状明显缓解。

综上所述,结合上述 3 个病例的临床特点及文献报道,认为对于急性起病的孤立性眼肌麻痹,结合前驱感染、腱反射减弱或消失、腰穿 CSF 蛋白细胞分离及血清抗 GQ1b 抗体水平升高等,需考虑诊断不完全性 MFS。不完全性 MFS 总体预后良好,可根据患者病情决定是否给予免疫调节治疗。

参 考 文 献

- [1] Fisher M. An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia)[J]. N Engl J Med, 1956, 255(2): 57-65.
- [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] 杨雪萍, 陈卫银, 胡苑珂. 不完全性 Miller-Fisher 综合征——急性单侧眼睑下垂型 1 例报告[J]. 医学信息, 2017, 30(17): 191-192.
- [4] Bukhari S, Taboada J. A case of Miller-Fisher syndrome and literature review[J]. Cureus, 2017, 9(2): e1048.
- [5] Chiba A, Kusunoki S, Obata H, et al. Serum anti-GQ1b IgG antibody is associated with ophthalmoplegia in Miller-Fisher syndrome and Guillain-Barré syndrome: clinical and immunohistochemical studies[J]. Neurology, 1993, 43(10): 1911-1917.
- [6] Lee SH, Lim GH, Kim JS, et al. Acute ophthalmoplegia (without ataxia) associated with anti-GQ1b antibody[J]. Neurology, 2008, 71(6): 426-429.
- [7] Ueno T, Kon T, Kurihara AI, et al. Unilateral oculomotor nerve palsy following campylobacter infection: a mild form of Miller-Fisher syndrome without ataxia[J]. Intern Med, 2017, 56(21): 2929-2932.
- [8] Moreno-Ajona D, Irimia P, Fernández-Matarrubia M. Headache and ophthalmoparesis: case report of an “atypical” incomplete Miller-Fisher syndrome[J]. Headache, 2018, 58(5): 746-749.
- [9] Tatsumoto M, Odaka M, Hirata K, et al. Isolated abducens nerve palsy as a regional variant of Guillain-Barré syndrome[J]. J Neurol Sci, 2006, 243(1-2): 35-38.
- [10] Chiba A, Kusunoki S, Obata H, et al. Ganglioside composition of the human cranial nerves with special reference to pathophysiology of Miller Fisher syndrome[J]. Brain Res, 1997, 745(1-2): 32-36.
- [11] Ito M, Kuwabara S, Odaka M, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis and Fisher syndrome form a continuous spectrum[J]. J Neurol, 2008, 255(5): 674-682.
- [12] Nishimoto Y, Odaka M, Hirata K, et al. Usefulness of anti-GQ1b IgG antibody testing in Fisher syndrome compared with cerebrospinal fluid examination[J]. J Neuroimmunol, 2004, 148(1-2): 200-205.
- [13] Ropper AH. Further regional variants of acute immune polyneuropathy: bifacial weakness or sixth nerve paresis with paresthesias, lumbar polyradiculopathy, and ataxia with pharyngeal-cervical-brachial weakness[J]. Arch Neurol, 1994, 51(7): 671-675.
- [14] Shahrizaila N, Yuki N. Bickerstaff brainstem encephalitis and Fisher syndrome: anti-GQ1b antibody syndrome[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2013, 84(5): 576-583.
- [15] Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for Miller Fisher syndrome[J]. Neurology, 2007, 68(14): 1144-1146.
- [16] Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, et al. Plasmapheresis and Miller-Fisher syndrome: analysis of 50 consecutive cases[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2002, 72(5): 680.

(责任编辑: 冉明会)