

·个案报道·

抗体阳性的咽-颈-臂变异型吉兰-巴雷综合征1例

范志敏, 范元腾, 章军建

作者单位
武汉大学中南医院
神经内科
武汉 430071
收稿日期
2022-11-18
通讯作者
章军建
wdsjx@163.com

关键词 咽-颈-臂变异型吉兰-巴雷综合征;神经电生理学;神经节苷脂抗体
中图分类号 R741;R745 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20221018
本文引用格式:范志敏, 范元腾, 章军建. 抗体阳性的咽-颈-臂变异型吉兰-巴雷综合征1例[J]. 神经损伤与功能重建, 2023, 18(4): 244-246.

吉兰-巴雷综合征 (Guillain-Barré syndrome, GBS)是一种急性周围神经病。80%~85%表现为急性炎性脱髓鞘性多发性神经病^[1]。咽-颈-臂 (pharyngeal-cervical-brachial, PCB)变异型为 GBS 的一种特殊亚型,约占有 GBS 的 3%^[2],表现为快速进行性的咽喉、颈肩部及上肢肌肉无力。GBS 患者常可检测出多种抗神经节苷脂抗体,与疾病的诊断、病变部位及预后相关^[3]。PCB 变异型 GBS 患者最常检测出抗 GT1a 抗体和抗 GQ1b 抗体^[2-4]。现报道 1 例血液与脑脊液中均有抗 GT1a、GQ1b 抗体阳性的 PCB 变异型 GBS,并进行相关文献复习。

1 病例资料

患者,男,62 岁,因“突发双上肢无力 6 d,加重伴吞咽困难 2 d”入院。发病前 1 个月有腹泻病史。入院 6 d 前突然出现双上肢无力,症状逐渐加重,4 d 后出现吞咽困难,言语不利,咳嗽咳痰。无发热、呼吸困难、肢体麻木等症状。既往有乙肝病史,无家族史。体格检查:体温 36.6℃,脉搏 74 次/分,呼吸 20 次/分,血压 139/82 mmHg。双肺下叶可闻及少许湿啰音,余一般检查未见明显异常。专科体检见构音障碍,双侧瞳孔等大等圆,直径 3 mm,对光反射灵敏,眼球运动正常,无眼震,双侧上睑提肌无力,呈 3-9 位,双侧额纹及鼻唇沟等称,伸舌居中,软腭运动正常,腭垂居中,双侧咽反射减弱,洼田饮水 3 级。转颈、耸肩力量减弱,无肌萎缩,双上肢肌力 3 级,双下肢肌力 4+级,四肢肌张力正常。深浅感觉未见异常。双上肢腱反射消失,双下肢腱反射减弱,双侧病理征未引出。共济运动正常,脑膜刺激征阴性。

入院后查肝肾功能、血脂、电解质、肌酶、凝血功能正常。血常规示轻度贫血,中性粒细胞百分比升高。胸腹部 CT 示双肺炎症。全脊髓 MRI 示 T₁₂椎体、L₃椎体强化灶,L_{2/3}-L₅/S₁椎间盘突出。入院当天行腰椎穿刺检查:脑脊液压力 120 mmH₂O,细菌染色阴性;有核细胞数 1 个/μL;蛋白 0.73 g/L;糖 3.28 mmol/L;氯化物 124.6 mmol/L。入院第 3 天肌电图示多发周围神经损害,运动、感觉纤维均受累,轴索性损伤,以运动纤维受累为主。血液神经节苷脂抗体示抗 GD1a IgG 抗体、抗 GT1a IgG 抗体、抗

GT1b IgG 抗体、抗 GQ1b IgG 抗体、抗 GT1a IgM 抗体呈阳性。脑脊液中抗 GT1a IgG 抗体、抗 GQ1b IgG 抗体阳性。最终诊断为 PCB 变异型 GBS。立即给予静脉注射 0.4 g/kg 人免疫球蛋白治疗,连续使用 5 d,同时给予 VitB₁、VitB₁₂ 营养神经治疗。入院第 7 天上肢肌肉无力症状稍缓解,第 9 天患者肺部感染加重,予以抗感染,反复肺泡灌洗等治疗,后患者症状稳定转下级医院继续抗感染治疗。出院 7 个月后随访,患者吞咽困难及上睑下垂症状消失,遗留双上肢轻度乏力及双手麻木。

2 讨论

PCB 变异型 GBS 表现为快速进展的咽喉、颈部肌肉及双上肢无力,通常下肢不受累或轻度受累^[5]。1986 年 Ropper^[6]首次报道了 3 例快速进展的咽喉、颈部肌肉和双上肢无力,下肢肌力正常的病例,诊断为咽-颈-臂变异型 GBS。并提出了 PCB 变异型 GBS 的诊断标准,但未包含神经节苷脂抗体的检测。Mizoguchi^[7]于 1994 年报道了 1 例 PCB 变异型 GBS 病例,首次在患者血清中检测到抗 GT1a 及抗 GD1a 抗体。2014 年 Wakerley 和 Yuki^[2]提出了新的诊断标准,包括:①咽喉部、颈肩部及双上肢肌肉无力;②双上肢腱反射减弱或消失;③单相病程,起病 12 h~28 d 到达疾病高峰。出现下列表现则高度提示 PCB 变异型 GBS:①前驱感染事件(如 3 d~6 周前有上呼吸道感染、腹泻等);②脑脊液呈细胞蛋白分离现象;③肌电图出现复合肌肉运动电位波幅(compound muscle action potential, cMAP)下降、F 波出波率下降等表现;④抗 GT1a 或抗 GQ1b 抗体阳性。

Nagashima 等^[8]纳入 100 例急性进行性咽颈部和上肢无力患者,其中 81%的患者有前驱感染病史,91%的患者出现腱反射减退,75%的患者出现上肢无力,以近端为主,68%的患者可有不同程度下肢受累,55%的患者有眼肌麻痹,43%的患者有共济失调。本例患者急性起病,发病前 4 周有腹泻病史,表现为咽喉肌及双上肢无力,双眼上睑提肌无力,双下肢无力症状较轻,无明显感觉障碍及共济失调,临床症状较为典型。体征可见咽反射减弱,双上肢腱反射消失,双下肢腱反射减弱。脑脊液出现细胞

蛋白分离现象,肌电图示轴索损害。血液及脑脊液中均有抗GT1a及抗GQ1b抗体阳性,以上表现均支持PCB变异型GBS诊断。

PCB变异型GBS患者神经电生理多表现为轴索损害,其神经电生理标准包括至少2根周围神经受累并包含下列表现之一:①cMAP波幅降低;②F波出波率降低;③传导阻滞(近端cMAP/远端cMAP<0.7);④无脱髓鞘改变^[9]。本例患者发病1周时肌电图示双侧腓神经运动cMAP降低,速度减慢;左腓浅神经感觉cMAP降低。双侧正中、尺神经运动cMAP降低,左尺神经感觉cMAP降低;双侧胫神经,右尺神经F波潜伏期延长,左正中神经F波出波率降低;左腓内肌可见异常自发电位。该结果显示患者上下肢均受累,以双上肢为主,且感觉运动纤维均受累,以运动损害为主。2周后复查肌电图示多发周围神经损害较前加重,运动、感觉纤维、近端神经根均受累,以轴索损害为重,且上肢及腰背多组肌肉均出现自发电位。神经电生理学的改变一般与疾病严重程度相关,在疾病的不同阶段特点也不同。轴索损害型GBS早期针电极肌电图可见运动单位募集减低,发病1~2周后可见大量异常自发电位,此后随着神经再生,运动单位多向波增多^[10,11]。该患者神经电生理示四肢周围神经受损范围广泛,轴索损害严重,提示PCB变异型GBS的损害不止局限于咽喉部及上肢,还可以累及下肢及感觉神经,这与患者临床症状中的双下肢轻度无力及轻度双手感觉异常符合。

GBS目前已被证实是由自身免疫介导的急性周围神经病。分子模拟学说认为神经节苷脂参与构成神经细胞膜并维持其稳定性,某些病原体的部分结构与其组分相似,机体发生错误的免疫识别,分泌抗体并激活补体,形成复合物对周围神经进行攻击,导致神经传导障碍^[12,13]。约60%的GBS患者血清中可检测出抗神经节苷脂抗体,其中与PCB变异型GBS相关性最强的为抗GT1a抗体,其次为抗GQ1b抗体^[2]。Nagashima等^[8]对100例双上肢无力患者进行血清检测,发现51%的患者存在抗GT1a抗体阳性,39%的患者抗GQ1b抗体阳性,27.0%的患者分别有抗GM1、GM1b及GD1a抗体阳性。

本例患者血清及脑脊液中均检测出抗GT1a及GQ1b抗体,除此之外血清中还包括抗GD1a、抗GT1b抗体,且不仅有IgG抗体,还存在抗GT1a IgM抗体。脑脊液抗体阳性可能由于神经根受累且神经根处血神经屏障薄弱,抗体由外周进入脑脊液进行解释,也有研究认为脑脊液抗体出现表明鞘内有相对独立的免疫反应^[14]。抗神经节苷脂的IgM抗体多存在于肿瘤患者,与慢性神经病相关,例如多灶性运动神经病、IgM单克隆丙种球蛋白神经病等,但在GBS中很少出现。有研究观察到IgM抗体能沉积在周围神经系统^[15],但与IgG抗体相比,IgM抗体对GBS的诊断价值相当有限^[16]。

患者的典型临床表现可以通过多种抗体靶向攻击不同神经来解释,不同的神经节苷脂在周围神经中分布不同,GM1、GD1a、GD1b主要分布在郎飞结区,GQ1b主要分布在结旁区^[17],当免疫反应发生在髓鞘时会引起脱髓鞘型周围神经病,而当免疫反应攻击轴膜时,会引起轴索型周围神经病^[18]。抗GD1a抗体

于1988年首次在2名急性运动轴索性神经病的患者中被检测到^[19]。GD1a多分布于后组颅神经,该抗体阳性的病例主要表现为口咽肌无力等球麻痹症状,大多数需要机械通气且提示预后不良,常见于急性运动轴索性神经病,也可见于PCB变异型GBS^[20]。GT1a多表达于支配口咽部、颈部及上肢肌肉的神经上,GQ1b多表达于小脑及支配眼肌的颅神经上^[21],GD1a在舌咽神经和迷走神经中的表达强于GQ1b,在动眼神经中两者的表达相似^[22]。肉毒杆菌中毒的临床症状与PCB变异型GBS十分相似,有研究认为两者可能存在共同的分子靶点,肉毒杆菌毒素可以与神经节苷脂结合,并可能破坏相同类型的神经元引起类似的周围神经病症状,如眼外肌、口咽部及颈部肌肉无力等症状^[23]。这进一步支持了抗GT1a、抗GQ1b抗体在PCB变异型GBS中的致病作用。上述研究均表明,抗GT1a或GQ1b抗体阳性高度支持PCB变异型GBS诊断。有些PCB变异型GBS患者还具有抗GD1a或抗GM1抗体,通常与神经轴索性损伤相关,也有报道PCB变异型GBS患者有抗GM1b、GD1b抗体阳性,这些抗体在重叠综合征的患者中更常见^[24]。结合本例患者的临床表现,抗GT1a、GQ1b抗体阳性高度提示PCB变异型GBS,其中抗GD1a、抗GT1a抗体与患者咽喉肌无力相关,抗GD1a抗体还与上肢无力相关,抗GQ1b抗体与患者上睑提肌无力相关。

综上,PCB变异型GBS是一种少见的GBS亚型,临床症状以口咽部、颈肩部及双上肢肌肉无力为主要特点,神经电生理表现为局部轴索损害,抗GT1a抗体和抗GQ1b抗体阳性对PCB型GBS的诊断具有重要诊断价值。PCB变异型GBS诊断暂无“金标准”,需要与重症肌无力、肉毒杆菌中毒及脑干脑炎相鉴别。临床医生需要提高对此病的认识,结合其临床症状、体征及辅助检查综合判断。其治疗原则与GBS相同,并需要尽早进行呼吸和吞咽功能评估及相关支持治疗以提高预后。

参考文献

- [1] Hughes R, Cornblath DR, Willison HJ. Guillain-Barre syndrome in the 100 years since its description by Guillain, Barre and Strohl[J]. Brain, 2016, 139: 3041-3047.
- [2] Wakerley BR, Yuki N. Pharyngeal-cervical-brachial variant of Guillain-Barre syndrome[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014, 85: 339-344.
- [3] Willison HJ, Yuki N. Peripheral neuropathies and anti-glycolipid antibodies[J]. Brain, 2002, 125: 2591-2625.
- [4] Wakerley BR, Uncini A, Yuki N. Guillain-Barre and Miller Fisher syndromes--new diagnostic classification[J]. Nat Rev Neurol, 2014, 10: 537-544.
- [5] 钱娟锋,彭静,寿纪非,等.咽-颈-臂变异型吉兰-巴雷综合征1例报道及文献复习[J].中国实用神经疾病杂志,2017,20:119-120.
- [6] Ropper AH. Unusual clinical variants and signs in Guillain-Barre syndrome[J]. Arch Neurol, 1986, 43: 1150-1152.
- [7] Mizoguchi K, Hase A, Obi T, et al. Two species of antiganglioside antibodies in a patient with a pharyngeal-cervical-brachial variant of Guillain-Barre syndrome[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1994, 57: 1121-1123.
- [8] Nagashima T, Koga M, Odaka M, et al. Continuous spectrum of pharyngeal-cervical-brachial variant of Guillain-Barre syndrome[J]. Arch Neurol, 2007, 64: 1519-1523.
- [9] 柳胤,卢祖能.咽-颈-臂变异型吉兰-巴雷综合征的研究进展[J].临床误诊误治,2019,32:108-112.

- [10] Taieb G, Grapperon AM, Duclos Y, et al. Proximal conduction block in the pharyngeal-cervical-brachial variant of Guillain-Barre syndrome[J]. Muscle Nerve, 2015, 52: 1102-1106.
- [11] Kuwabara S, Kokubun N, Misawa S, et al. Neuromuscular transmission is not impaired in axonal Guillain-Barre syndrome[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2011, 82:1174-1177.
- [12] Yuki N, Susuki K, Koga M, et al. Carbohydrate mimicry between human ganglioside GM1 and *Campylobacter jejuni* lipooligosaccharide causes Guillain-Barre syndrome[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101: 11404-11409.
- [13] Fujimura H. The Guillain-Barre syndrome[J]. Handb Clin Neurol, 2013, 115: 383-402.
- [14] Illes Z, Blaabjerg M. Cerebrospinal fluid findings in Guillain-Barre syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies[J]. Handb Clin Neurol, 2017, 146: 125-138.
- [15] Furiya Y, Hirano M, Kusunoki S, et al. Complete recovery of an aged patient with Guillain-Barre syndrome associated with multiple IgM anti-ganglioside antibodies[J]. Muscle Nerve, 2008, 38: 1630-1633.
- [16] Koga M, Takahashi M, Yokoyama K, et al. Ambiguous value of anti-ganglioside IgM autoantibodies in Guillain-Barre syndrome and its variants[J]. J Neurol, 2015, 262: 1954-1960.
- [17] Goodfellow JA, Willison HJ. Gangliosides and Autoimmune Peripheral Nerve Diseases[J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2018, 156: 355-382.
- [18] Yu RK, Usuki S, Ariga T. Ganglioside molecular mimicry and its pathological roles in Guillain-Barre syndrome and related diseases[J]. Infect Immun, 2006, 74: 6517-6527.
- [19] Ilyas AA, Willison HJ, Quarles RH, et al. Serum antibodies to gangliosides in Guillain-Barre syndrome[J]. Ann Neurol, 1988, 23: 440-447.
- [20] Yuki N, Yamada M, Sato S, et al. Association of IgG anti-GD1a antibody with severe Guillain-Barre syndrome[J]. Muscle Nerve, 1993, 16: 642-647.
- [21] Irie F, Hashikawa T, Tai T, et al. Distribution of cholinergic neuron-specific gangliosides (GT1a alpha and GQ1b alpha) in the rat central nervous system[J]. Brain Res, 1994, 665: 161-166.
- [22] Koga M, Yoshino H, Morimatsu M, et al. Anti-GT1a IgG in Guillain-Barre syndrome[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2002, 72: 767-771.
- [23] Yowler BC, Schengrund CL. Glycosphingolipids-sweets for botulinum neurotoxin[J]. Glycoconj J, 2004, 21: 287-293.
- [24] Yuki N, Uncini A. Acute and chronic ataxic neuropathies with disialosyl antibodies: a continuous clinical spectrum and a common pathophysiological mechanism[J]. Muscle Nerve, 2014, 49: 629-635.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第243页)

stimulates the migration of schwann cells from both proximal and distal stumps of transected nerves and promotes axonal regeneration after peripheral nerve injury[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2003, 62: 162-172.

[14] Toscano MA, Campagna L, Molinero LL, et al. Nuclear factor(NF)-κB controls expression of the immunoregulatory glycan-binding protein galectin-1[J]. Mol Immunol, 2011, 48: 1940-1949.

[15] Sirko S, Irmeler M, Gascón S, et al. Astrocyte reactivity after brain injury-: The role of galectins 1 and 3[J]. Glia, 2015, 63: 2340-2361.

[16] Stoll G, Nieswandt B. Thrombo-inflammation in acute ischaemic stroke-implications for treatment[J]. Nat Rev Neurol, 2019, 15: 473-481.

[17] Ikeda T. Stem cells and neonatal brain injury[J]. Cell Tissue Res, 2008, 331: 263-269.

[18] Sakaguchi M, Imaizumi Y, Okano H. Expression and function of galectin-1 in adult neural stem cells[J]. Cell Mol Life Sci, 2007, 64: 1254-

1258.

[19] Starossom SC, Mascanfroni ID, Imitola J, et al. Galectin-1 deactivates classically activated microglia and protects from inflammation-induced neurodegeneration[J]. Immunity, 2012, 37: 249-263.

[20] Echigo Y, Sugiki H, Koizumi Y, et al. Activation of RAW264.7 macrophages by oxidized galectin-1[J]. Immunol Lett, 2010, 131: 19-23.

[21] Iseda T, Nishio T, Kawaguchi S, et al. Spontaneous regeneration of the corticospinal tract after transection in young rats: A key role of reactive astrocytes in making favorable and unfavorable conditions for regeneration [J]. Neuroscience, 2004, 126: 365-374.

[22] Sasaki T, Hirabayashi J, Many H, et al. Galectin-1 induces astrocyte differentiation, which leads to production of brain-derived neurotrophic factor[J]. Glycobiology, 2004, 14: 357-363.

(本文编辑:雷琪)