

·临床研究·

复发性抗GQ1b抗体综合征1例并文献复习

林冠¹,王丽¹,孙霞¹,刘莎娜¹,肖君²

作者单位

1. 孝感市中心医院/武汉科技大学附属孝感医院神经内科

湖北 孝感 432000

2. 华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科

武汉 430030

收稿日期

2022-08-07

通讯作者

肖君

514970761@qq.

com

注:林冠和王丽为并列第一作者

摘要 目的:探讨复发性抗GQ1b抗体综合征复发的危险因素,复发后的治疗及预后。**方法:**报道1例复发性抗GQ1b抗体综合征,并进行相关文献复习。**结果:**56岁女性,前驱感染后出现复视,共济失调,四肢腱反射减弱,血清抗神经节苷脂抗体检测显示抗GQ1b抗体和抗GT1a抗体滴度升高。经静脉注射免疫球蛋白治疗后完全恢复。后患者出现2次复发,分别予以糖皮质激素治疗,静脉注射免疫球蛋白联合糖皮质激素治疗后完全恢复。搜索既往报道,获得复发性抗GQ1b抗体综合征的患者7例,男女比例3:4,平均首发年龄31.86岁(18~63岁),平均复发次数2.57次。所有患者经积极治疗后均预后良好。**结论:**年轻患者、表现为Miller-Fisher综合征样症状、持续的抗GQ1b抗体阳性可能是抗GQ1b抗体综合征复发的危险因素;静脉注射人免疫球蛋白及血浆置换对复发后的治疗均有良好疗效,该病预后较好。

关键词 复发性;Miller-Fisher综合征;自身免疫性疾病;抗GQ1b IgM抗体;抗GQ1b抗体综合征

中图分类号 R741;R741.02;R741.05 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20220662

本文引用格式:林冠,王丽,孙霞,刘莎娜,肖君.复发性抗GQ1b抗体综合征1例并文献复习[J].神经损伤与功能重建,2023,18(6):360-362.

抗GQ1b抗体综合征是一类由免疫介导的以中枢和周围神经系统损害为主要表现的自身免疫性疾病^[1]。其致病机制是由于空肠弯曲菌、流感嗜血杆菌等微生物感染后,诱导机体产生抗GQ1b抗体,该抗体与动眼、滑车、展神经,肢体的肌梭和脑干中的GQ1b抗原结合引起相应的神经损害。其特征性表现为眼外肌麻痹、共济失调和意识障碍等。抗GQ1b抗体综合征指的是一类连续的疾病谱,主要包括Miller-Fisher综合征(Miller-Fisher syndrome, MFS),伴有眼外肌麻痹的吉兰巴雷综合征(Guillain-Barré syndrome, GBS),Bickerstaff's脑干脑炎(Bickerstaff's brainstem encephalitis, BBE)和急性眼肌麻痹^[2]。该病多为单相病程,预后较好,但有一部分患者可出现复发。复发性抗GQ1b抗体综合征在文献中少有报道,如何预防复发更是鲜有提及。本文报道1例复发性抗GQ1b抗体综合征,伴血清抗GQ1b及抗GT1a抗体阳性,复习相关文献,探讨引起该病复发的危险因素,复发后的治疗及预后。

1 资料与方法

1.1 病历资料

56岁女性患者,因“复视伴行走不稳1周”入院。1周前患者晨起时突然出现视物成双,头晕,行走不稳,症状持续且进行性加重。发病前6天曾有咽痛、流涕等上呼吸道感染症状。病程中无发热、头痛,无意识障碍,无吞咽困难及饮水呛咳等症状。既往:体健,无药物过敏史。神经系统查体:意识清楚,认知功能正常,双瞳孔等大等圆,直径3 mm,光反射灵敏,眼球活动不受限。双手指鼻试验欠稳准,双下肢跟膝胫试验欠稳准,四肢肌力5级,腱反射(+),其余无阳性体征。辅助检查:血、尿、便常规、凝血功能、生化、甲状腺功能、风湿全套、狼疮全

套、女性肿瘤标记物均未见异常。腰椎穿刺脑脊液常规及生化均无异常;血清及脑脊液寡克隆带阴性。血神经节苷脂抗体:抗GQ1b抗体IgM(++),抗GT1a抗体IgM(++),脑脊液神经节苷脂抗体阴性。头部MRI平扫同时增强未见异常改变。

根据最新的分类标准^[3],患者诊断为抗GQ1b抗体综合征。临床分型为Miller-Fisher综合征(MFS)。诊断依据:亚急性起病,有前驱感染史,有眼外肌麻痹,共济失调,腱反射减弱等MFS的关键性临床特征。血神经节苷脂抗体:抗GQ1b抗体IgM(++),抗GT1a抗体IgM(++).确诊后给予静滴人免疫球蛋白5 d [0.4 g/(kg·d)],出院后口服醋酸泼尼松片(20 mg/d)继续治疗。1个月后患者门诊复诊,症状完全恢复,遂停用激素。距离首次发病7个月后患者再次出现上述相同症状及体征发作,遂来门诊复诊。此次起病前无前驱感染症状。患者因经济原因未住院治疗,在门诊给予醋酸泼尼松片50 mg/d顿服[1 mg/(kg·d)]。2周后患者症状好转,逐渐减小激素剂量;1个月后患者症状完全恢复,遂逐渐减停激素。距离首次发病15个月后,患者再次因相同症状及体征发作住院治疗,此次起病前亦无前驱感染症状。复查腰椎穿刺提示:脑脊液常规未见异常;脑脊液生化总蛋白485 mg/L。复查血神经节苷脂抗体:抗GQ1b抗体IgM(++),抗GT1a抗体IgM(++);脑脊液神经节苷脂抗体阴性。复查头部MRI未见明显异常。再次予以静滴人免疫球蛋白5 d [0.4 g/(kg·d)],同时给予醋酸泼尼松片1 mg/(kg·d)治疗10 d后症状好转出院。醋酸泼尼松片逐渐减量至20 mg/d维持,出院1月后患者复诊,症状完全恢复,继续随诊监测抗GQ1b抗体。

1.2 方法

使用 Pubmed 数据库,输入关键词“recurrent anti-GQ1b antibody syndrome”或“recurrent Miller-Fisher Syndrome”,搜索时间截止 2022 年 8 月 3 日。检索获得的复发性抗 GQ1b 抗体综合征病例,从性别、首发年龄、发病次数、前驱感染情况、体征、神经节苷脂抗体检查情况、治疗及转归进行描述性分析。

2 结果

获得 7 篇病例报道文献^[4-10],总计 7 例患者,男女比例 3:4,平均首发年龄 31.86 岁(18~63 岁),平均复发次数 2.57 次。临床分型:6 例为 MFS,1 例首发为 MFS,复发为 GBS。所有患者经积极治疗后均预后良好,详见表 1。

表 1 文献中报道的 7 例患者详细情况

病例	性别	发病年龄/岁	发病/次	前驱感染	体征	血清神经节苷脂抗体	治疗	转归
1	女	22	1	上呼吸道感染	眼外肌麻痹	无	未治疗	自行恢复
		37	2	上呼吸道感染	眼外肌麻痹	无	未治疗	自行恢复
		39	3	上呼吸道感染	眼外肌麻痹,腱反射消失	抗 GQ1b 抗体(+)	免疫球蛋白 0.4 g/kg×5 d	完全恢复
2	女	35	1	上呼吸道感染	眼外肌麻痹,共济失调,腱反射消失	抗 GQ1b 抗体(+) 抗 GM1 抗体(+) 抗 GM2 抗体(+)	免疫球蛋白 0.4 g/kg×5 d	完全恢复
		54	2	上呼吸道感染	眼外肌麻痹,共济失调,四级瘫痪	抗 GQ1b 抗体(+) 抗 GM1 抗体(+) 抗 GM2 抗体(+)	免疫球蛋白 0.4 g/kg×5 d	完全恢复
3	女	30	1	无	眼外肌麻痹,共济失调	阴性	血浆置换+免疫球蛋白 0.4 g/kg×5 d	1 个月后完全恢复
		42	2	上呼吸道感染	眼外肌麻痹,共济失调,意识障碍	抗 GQ1b 抗体(+) 抗 GT1a 抗体(+)	血浆置换 5 次+免疫球蛋白 0.4 g/kg×5 d	2 个月后症状完全恢复
4	女	32	1	鼻窦炎发作	眼外肌麻痹,共济失调,下肢反射减弱	抗 GQ1b 抗体(+) 抗 GAD65 抗体(+)	免疫球蛋白 0.4 g/kg×5 d	2d 后好转,1 个月后完全恢复
			2	鼻窦炎发作	眼外肌麻痹,共济失调,四肢瘫痪	抗 GQ1b 抗体(+) 抗 GAD65 抗体(+)	免疫球蛋白 0.4 g/kg×5 d	1 月后病情好转,遗留复视症状
5	男	18	1	无	眼外肌麻痹,共济失调,腱反射消失	阴性	未描述	1 个月后完全恢复
		31	2	接种破伤风疫苗	眼外肌麻痹,共济失调,腱反射消失	抗 GQ1b 抗体(+) 抗 GM1 抗体(+)	甲泼尼龙 1 g/d×5 d,逐渐减停	8 个月后完全恢复
		36	3	无	眼外肌麻痹	未测抗体	口服甲泼尼龙片	数月后完全恢复
		37	4	急性胃肠炎	眼外肌麻痹,腱反射消失	抗 GQ1b 抗体(+) 抗 GT1a 抗体(+) 抗 GM1 抗体(-)	激素治疗无明显好转,后行 4 次血浆置换	11 个月后完全恢复
6	男	63	1	未描述	眼外肌麻痹,共济失调,腱反射消失	抗 GQ1b 抗体(+) 抗 GT1a 抗体(+)	免疫球蛋白 0.4 g/kg×5 d	10 d 后好转,遗留复视症状
		64	2	上呼吸道感染	共济失调,腱反射减退	抗 GQ1b 抗体(+) 抗 GT1a 抗体(+)	免疫球蛋白 0.4 g/kg×5 d,共 2 个疗程	1 个月后好转
7	男	23	1	未描述	眼外肌麻痹,共济失调	未测抗体	未描述	完全恢复
		31	2	未描述	眼外肌麻痹,共济失调	未测抗体	地塞米松治疗	完全恢复
		42	3	上呼吸道感染	眼外肌麻痹,共济失调,腱反射消失	抗 GQ1b 抗体(+) 抗 GD1b 抗体(+)	免疫球蛋白 0.4 g/kg×5 d	完全恢复

3 讨论

抗GQ1b抗体综合征抗是一类自身免疫相关的谱系疾病,其诊断标准目前尚无统一界定。比较公认的推荐是在临床上具有部分或全部MFS/BBE表现,如眼外肌麻痹、共济失调、腱反射改变、意识障碍等,同时伴有抗GQ1b抗体阳性,充分排除其他疾病的情况下方可诊断^[11]。

目前认为分子模拟假说是其发病机制。大部分患者起病前有上呼吸道感染、腹泻等前驱感染史。主要致病菌为空肠弯曲菌、流感嗜血杆菌。因其外膜组分脂低聚糖与GQ1b抗原表位之间存在分子模拟。而GQ1b抗原在动眼神经、滑车神经和外展神经、四肢肌梭和脑干网状结构中高表达。感染携带GQ1b表位的微生物可诱导易感患者产生抗GQ1b抗体。抗GQ1b抗体与相关脑神经和肌梭表达的GQ1b抗原结合进而致病,抗GQ1b抗体也可能进入脑干并与GQ1b结合,从而诱发BBE^[12]。GQ1b抗原以不同苷磷脂复合物的形式在不同部位表达,该病表现为不同的中枢和外周神经系统受累的症状^[13],这也是抗GQ1b抗体综合征具有不同症状组合及复杂分型的原因。

抗GQ1b抗体综合征多数表现为眼内外肌麻痹、构音障碍、共济失调、意识障碍、腱反射减弱/亢进、四肢无力、周围性面瘫和四肢感觉异常等。也有孤立性眼内肌麻痹为首发症状的报道^[14]。因此在临床中出现首发表现为眼内外肌麻痹的患者,必要时需考虑完善血清神经节苷脂抗体检查,以鉴别抗GQ1b抗体综合征。在本病例中,患者表现为眼外肌麻痹、共济失调、腱反射减弱等经典的MFS临床特征,诊断较容易。

免疫治疗是该病最有效的治疗方案。推荐静脉注射人免疫球蛋白[0.4 g/(kg·d)],连续使用5 d。亦可使用血浆置换治疗。如无条件使用上述2种治疗,激素治疗可能是一种备选方案。免疫抑制剂治疗尚无公认的数据报道。本病例第1次使用静脉注射人免疫球蛋白治愈后,第2次发作使用激素治疗,第3次发作使用静脉注射人免疫球蛋白联合激素治疗,3次治疗均取得良好疗效。但患者抗GQ1b抗体及抗GT1a抗体阳性,考虑患者症状反复,且抗体持续阳性,遂给予小剂量糖皮质激素(醋酸泼尼松 20 mg/d)口服治疗随访,后续仍需随访监测患者的抗体水平及复发情况,以决定后续治疗方案。

目前还没有专门研究MFS或BBE患病率和发病率的流行病学数据。目前已有的数据都是从现有的GBS患者人群研究中提取的。在西方人群中,MFS的发病率约为GBS病例的1%~5%。而日本(约为GBS病例的25%)等亚洲国家的发病率明显较高。迄今为止,还没有关于BBE的流行病学研究,但临床经验表明BBE的发生率较低^[12],针对MFS的复发率更是少有文献提及。有研究表明复发性MFS的患者首次发病年龄相比无复发的MFS患者更年轻,复发时的症状和体征较初次发作时更严重^[15]。Neshige S^[16]回顾性分析了93例GBS及MFS患者,其中MFS的复发率为10.8%,且复发患者均检测出抗GQ1b抗体阳性。有研究表明,在MFS复发的患者中,抗GQ1b抗体阳性的比例为80%^[17]。导致抗GQ1b抗体综合征复发的机制尚不明确,有研究认为年龄小于30岁,表现为MFS的发作形式,是高复发

风险的危险因素^[18],也有研究认为,高滴度的抗GQ1b抗体持续存在,与患者持续的临床症状相符合,而临床症状的恢复,往往意味着抗体的逐渐消失。但如果患者再次出现前驱感染及接种疫苗等诱发免疫反应的因素,则会导致患者出现高复发风险及更重的临床症状^[8]。在本病例中患者出现了2次症状复发;第2次复发时检测的抗体提示抗GQ1b抗体及抗GT1a抗体阳性。这说明抗GQ1b抗体的持续阳性,与患者症状的复发有密切关系;及时随访,监测抗体水平变化,对于研究抗GQ1b综合征的复发可能有一定指导意义。

综上所述,年轻患者、表现为MFS样症状、持续的抗GQ1b抗体阳性可能是抗GQ1b抗体综合征复发的危险因素,复发时其临床症状可能较初次发作更重。静脉注射人免疫球蛋白及血浆置换对该病复发后的治疗均有良好疗效。本病例的报道有助于了解该疾病复发的危险因素,复发后的治疗及预后。

参考文献

- [1] Yuki N. Guillain-Barré syndrome and anti-ganglioside antibodies: a clinician-scientist's journey[J]. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci, 2012, 88: 299-326.
- [2] 黄诚,秦新月. 抗GQ1b抗体综合征的研究进展[J]. 中华神经科杂志, 2016, 49: 75-78.
- [3] Wakerley BR, Uncini A, Yuki N. Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes--new diagnostic classification[J]. Nat Rev Neurol, 2014, 10: 537-544.
- [4] 乔雷,陈琳,吴爱国,等. 复发性急性眼肌麻痹的抗GQ1b抗体综合征一例[J]. 中华神经科杂志, 2010, 43: 411.
- [5] Battaglia F, Attane F, Robinson A, et al. [Recurrent Miller-Fisher syndrome][J]. Rev Neurol (Paris), 2005, 161: 844-847.
- [6] Barbagallo G, Caggiola M, Lupo A, et al. Recurrent Miller-Fisher syndrome overlapping Guillain-Barré syndrome and Bickerstaff brainstem encephalitis: A case report[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2021, 206: 106691.
- [7] Morena J, Elsheikh B, Hoyle JC. Recurrent Miller Fisher: A Case Report Along With a Literature and an EMG/NCS Review[J]. Neurohospitalist, 2021, 11: 263-266.
- [8] Vermeersch G, Boschi A, Deggouj N, et al. Recurrent Miller Fisher syndrome with vestibular involvement[J]. Eur Neurol, 2011, 66: 210-214.
- [9] Hwang J, Kwon YJ, Kim JK, et al. Recurrent Guillain-Barré Syndrome with Anti-GT1a and Anti-GQ1b Ganglioside Antibodies[J]. J Clin Neurol, 2019, 15: 404-406.
- [10] Palakkuzhiyil N, Taggu A, Saleem S, et al. Anti-GQ1b IgG and Anti GD1b IgG Positive Recurrent Miller Fisher Syndrome[J]. Ann Indian Acad Neurol, 2020, 23: 729-730.
- [11] 尹俊雄,黄琳,余传勇,等. 八例抗GQ1b抗体综合征临床分析[J]. 中华医学杂志, 2019, 99: 1800-1804.
- [12] Shahrizaila N, Yuki N. Bickerstaff brainstem encephalitis and Fisher syndrome: anti-GQ1b antibody syndrome[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2013, 84: 576-583.
- [13] 史凯利,王冰. 抗GQ1b抗体综合征的临床发病特点[J]. 医药论坛杂志, 2021, 42: 24-27.
- [14] 陈丹阳,李艳艳,唐颖馨,等. 急性孤立单侧眼内肌麻痹伴颅内病变的抗GQ1b抗体综合征1例并文献复习[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16: 451-454.
- [15] Ishii J, Yuki N, Kawamoto M, et al. Recurrent Guillain-Barré syndrome, Miller Fisher syndrome and Bickerstaff brainstem encephalitis[J]. J Neurol Sci, 2016, 364: 59-64.
- [16] Neshige S, Yoshimoto T, Takeshima S, et al. [Clinical analyses of recurrence in Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome][J]. Rinsho Shinkeigaku, 2014, 54: 577-580.
- [17] Barbato F, Di Paolantonio A, Distefano M, et al. Recurrent miller fisher: a new case report and a literature review[J]. Clin Ter, 2017, 168: e208-e213.
- [18] Peral Quirós A, Acebrón F, Del Carmen Blanco Valero M, et al. Recurrent Miller Fisher syndrome: Case report[J]. Neurologia (Engl Ed), 2021, 36: 561-562.

(本文编辑:唐颖馨)