

Miller Fisher 综合征的临床特点：附 1 例报告并文献复习

程记伟¹ 白宇¹ 张晓菁² 赵卿¹ 张淑芬¹

(上海中医药大学附属普陀医院 ① 神经内科, ② 神经电生理室, 上海 200062)

【摘要】 目的 探讨 Miller Fisher 综合征的临床特点。方法 回顾性分析 1 例 Miller Fisher 综合征(MFS) 患者的临床资料并进行文献复习。结果 本患者为男性, 年龄 41 岁, 急性起病, 发病前有上呼吸道感染病史。临床表现为视物重影, 行走不稳及肢体麻木。神经系统查体见双侧眼外肌麻痹, 共济失调, 腱反射消失, 左上肢浅感觉减退。脑脊液检查示蛋白-细胞分离, 头颅磁共振成像(MRI) 正常, 心电图正常, 诱发电位示“听觉通路受累”。经丙种球蛋白激素等免疫调节治疗及鼠神经生长因子、腺苷钴胺营养神经及中药改善微循环等治疗后, 患者恢复迅速。文献回顾: 除 MFS 的 3 个主要症状外, 中国 MFS 患者还多合并其他颅神经及躯体症状, 神经电生理检查阳性率高; 除典型 MFS 外, 还存在部分不完全性 MFS; 免疫调节是目前 MFS 主要治疗手段, 但有研究显示免疫调节治疗对 MFS 病程及预后没有影响。患者用药 10 d 后肢体麻木好转, 用药 14 d 后行走不稳明显减轻, 用药 17 d 后双眼活动无明显受限, 但仍有复视, 予出院随访。出院 1 个月后随访, 患者肢体麻木消失, 能独立行走, 视物重影现象基本消失。结论 MFS 患者以眼外肌麻痹、共济失调及腱反射消失/减低为主要表现, 但可能合并或缺失某些症状; 免疫调节是 MFS 的主要治疗手段, 但其有效性及必要性存在争议。

【关键词】 Miller Fisher 综合征; 临床特点; 病例报告; 文献回顾

Miller Fisher 综合征(MFS) 又称 Fisher 综合征, 是吉兰-巴雷综合征(GBS) 的一种变异型。MFS 临床较少见, 容易漏诊或误诊, 且其治疗方案亦存在争议。现结合本院 2015 年 5 月收治的 1 例 MFS 患者并对相关文献进行回顾性分析, 以期明确 MFS 诊疗特点, 指导临床。

1 资料与方法

1.1 一般资料: 患者男性, 41 岁, 因“视物重影伴舌体及左手麻木半天”于 2015 年 5 月 25 日收治入院。患者于发病当天早晨无明显诱因下出现视物成双, 伴有舌体及左手麻木, 站立不稳, 无法独立行走, 进食需人帮助, 患者病程中意识清楚, 言语流利, 无头晕、头痛和肢体乏力等症状, 本次发病 4 d 前有上呼吸道感染病史, 否认其他既往病史。查体: 意识清楚, 双侧瞳孔等大等圆, 对光反射(+), 左眼各方向运动不能, 右眼不能内收并外展明显受限, 双侧额纹对称, 闭目有力; 四肢肌力 5 级, 左上肢针刺觉减退, 其余肢体深浅感觉正常, 四肢肌张力正常, 四肢腱反射消失, 双手指鼻及跟膝胫试验不准, 双侧病理征(-)。辅助检查: 头颅磁共振成像(MRI) 及磁共振血管造影(MRA) 正常, 心电图正常, 诱发电位示“听觉通路受累, 视觉及躯体感觉诱发电位正常”。腰穿脑脊液检查: 外观无色透明, 压力 160 mmH₂O (1 mmH₂O=0.098 kPa), 细胞数 0 个/HP, 蛋白 738 mg/L, 葡萄糖 3.3 mmol/L, 氯化物 122 mmol/L。考虑诊断: MFS。

1.2 治疗方法: 主要采取免疫调节治疗。具体用法为: 静脉滴注(静滴) 丙种球蛋白 20 g, 每日 1 次, 连用 6 d。静脉注射(静注) 甲泼尼龙琥珀酸钠(尤米乐) 80 mg, 每日 2 次, 连用 5 d; 以后改为 80 mg 静注, 每日 1 次, 连用 5 d; 40 mg 静注, 每日 1 次, 连用 5 d, 后改为泼尼松 20 mg 口服, 每 5 d

减 5 mg。同时肌肉注射(肌注) 营养修复受损神经的药物鼠神经生长因子(恩经复) 18 μg, 每日 1 次, 连用 17 d; 肌注腺苷钴胺(星艾) 1.5 mg, 每日 1 次, 连用 17 d。另静滴丹红注射液及疏血通注射液改善循环。

2 结果

患者用药 10 d 后肢体麻木好转, 用药 14 d 后行走不稳明显减轻, 用药 17 d 后双眼活动无明显受限, 但仍有复视, 予出院随访。出院 1 个月后随访, 患者肢体麻木消失, 能独立行走, 视物重影现象基本消失。

3 讨论

1956 年 Fisher^[1] 首先报道了 MFS, 并提出了 MFS 的 3 个主要症状, 即眼外肌麻痹、共济失调和腱反射减弱或消失。2001 年荷兰 GBS 共识专家组首次将 MFS 列为 GBS 的分类之一^[2]。

2011 年国际疫苗安全性监测 Brighton 合作组^[3] 进一步明确了 MFS 的诊断标准, 将双侧眼外肌麻痹和双侧腱反射降低或丧失及共济失调、不伴肢体无力、无意识障碍或锥体束征、单时相病程并排除其他疾病作为 MFS 的核心特征, 在脑脊液蛋白-细胞分离和神经传导检查正常或仅累及感觉神经均具备的情况下可确诊为 MFS, 具备其一为很可能, 只有核心特征为可能。然而, 这个标准只列出了 MFS 的典型表现。

2014 年 GBS 专家组将 GBS、MFS 和 Bickstaffer 脑干脑炎(BBE) 作为一个疾病谱, 并提出了 MFS 最新诊断标准^[4], 该标准将眼外肌麻痹、共济失调和腱反射丧失/减低、不伴肢体无力和嗜睡作为其诊断的核心临床特征, 将发病前有感染病史、脑脊液蛋白-细胞分离及检测到抗四唾液酸神经节苷酯(GQ1b) 的 IgG 类抗体作为诊断的支持特征。同时, 该标准还根据眼肌无力的模式及共济失调有无将 MFS 细分为 5 个类型: ① 典型 MFS: 既有眼外肌麻痹又有共济失调。

doi: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.01.024

基金项目: 上海市杏林新星计划(ZYSNXD011-RC-XX-20130002); 上海中医药大学第五批后备业务专家培养计划(B-X-80)

通讯作者: 白宇, Email: baiyu_bb@sina.com

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。新标准的提出使我们对 MFS 的认识更加清晰全面。

新的诊断标准提出了需要与 MFS 进行鉴别的疾病, 包括脑干梗死、BBE、急性小脑炎、重症肌无力、韦尼克脑病 (Wernicke 脑病)、遗传性共济失调等。其鉴别要点为如下: ① 脑干梗死: 该病也可表现为眼外肌麻痹, 但往往伴随交叉性肢体偏瘫麻木、腱反射亢进、意识障碍、病理征阳性等, 头颅 MRI 及 CT 可见急性梗死灶, 可资鉴别。② BBE: 此疾病亦有眼外肌麻痹、共济失调、抗 GQ1b IgG 抗体阳性等, 但多伴嗜睡、腱反射亢进等, 头颅 MRI 可见脑干水肿, 不难鉴别。③ 急性小脑炎: 此病急性起病, 病前亦多有感染史, 主要临床表现为急性小脑性共济失调, 但可有粗大眼震, 且多无脑神经受累, 心电图无周围神经源性改变, 头部 CT 或 MRI 可见小脑萎缩。④ 重症肌无力: 可通过肌疲劳试验及新斯的明试验进行鉴别。⑤ 韦尼克脑病: 此病是由于维生素 B1 缺乏所致, 也可表现为眼外肌麻痹、共济失调, 但可伴精神和意识异常, 且有长期大量饮酒史, 维生素 B1 缺乏。⑥ 遗传性共济失调: 主要表现为小脑性共济失调, 但可有痉挛性截瘫、构音障碍、肌张力障碍和眼球震颤等, 易与本病鉴别。

中国 MFS 患者除具备 MFS 的典型症状外, 还具备一些自己的特征。一项关于中国人群 MFS 患者的大样本回顾性研究显示, 绝大部分中国患者符合 MFS 的最新诊断标准, 发病年龄 4~78 岁, 以中青年男性患者居多, 病程为 2 周~3 个月, 预后良好, 大多数患者可于 45 d 左右恢复, 与本例患者的临床特点相符^[5]。本研究显示, 与 MFS 诊断标准不同的是, 多数中国 MFS 患者电生理检查显示感觉及运动神经同时受累, 但用 2011 年的 MFS 诊断标准却显示 MFS 神经传导检查正常或仅累及感觉神经, 这是因为 2014 年最新诊断标准未将电生理异常列为诊断标准内容。同时本研究及另一项研究显示, 除 MFS 的 3 个主要症状外, 中国 MFS 患者多合并其他颅神经症状及肢体乏力及感觉障碍, 与亚洲其他国家报道^[6]一致, 而西方国家少见^[7]。有学者将合并其他颅神经症状及肢体乏力的 MFS 称为吉兰-巴雷-Fisher 重叠综合征^[8]。我们推测, 中国 MFS 患者的不同临床症状及电生理特点可能与亚洲人群对吉兰-巴雷-Fisher 重叠综合征易感性有关, 但确切机制有待进一步研究明确。

目前普遍认为, MFS 是抗体介导的自身免疫性疾病, 清除或中和血清中致病性自身免疫性抗体将有利于抑制病理性自身免疫, 减轻神经损伤。临床上常用的免疫调节治疗方法包括静滴免疫球蛋白、血浆置换及使用糖皮质激素等。已有大量研究及临床报道显示, 免疫调节治疗可以有效改善 MFS 患者眼外肌麻痹及共济失调症状, 缩短病程^[9-10], 本例患者接受激素及免疫球蛋白治疗后效果明显。但近期 2 项国际研究显示, 免疫调节治疗似乎并不能明显改善 MFS 的病程及预后^[11-12]。王志丽等^[13]研究显示, 绝大多数 MFS 患者无论是否使用免疫调节治疗, 眼外肌麻痹和共济失调症状

在发病的 1 年后完全消失, MFS 患者恢复较好与 MFS 自身具有良好的预后有关。因此王志丽等建议, 除非 MFS 进展为 GBS, 可以不采取免疫调节治疗。但是, 鉴于王志丽等研究的病例数量有限, 以及临床上存在大量免疫调节治疗有效的报道, 对于 MFS 免疫调节疗法是否真的无效及其可能机制尚待更多大样本、高质量研究进一步明确。

结合本例患者的治疗经验及神经营养药物的药理特点, 我们考虑神经营养治疗对 MFS 预后可能是有益的。

另外, 有研究显示针灸等中医治疗手段的介入对 MFS 的治疗有积极协同作用^[14], 本研究中使用丹红及疏血通等活血化瘀类中药可能加快了疾病的康复, 但其确切效果尚需进一步研究证实。

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] Van der Meché FG, Van Doorn PA, Meulstee J, et al. Diagnostic and classification criteria for the Guillain-Barré syndrome [J]. Eur Neurol, 2001, 45(3): 133-139.
- [3] Sejvar JJ, Kohl KS, Gidudu J, et al. Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome: case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data [J]. Vaccine, 2011, 29(3): 599-612.
- [4] 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.
- [5] 郭晓燕, 刘煜, 林宏, 等. 中国 Fisher 综合征 126 例临床特点分析 [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2011, 18(5): 321-324.
- [6] Rodríguez Uranga JJ, Delgado López F, Franco Macías E, et al. Miller-Fisher syndrome: clinical features, associated infections and clinical course in 8 cases [J]. Med Clin, 2004, 122(6): 223-226.
- [7] Lolekha P, Phanthumchinda K. Miller-Fisher syndrome at King Chulalongkorn Memorial Hospital [J]. J Med Assoc Thai, 2009, 92(4): 471-477.
- [8] Hughes RA, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome [J]. Lancet, 2005, 366(9497): 1653-1666.
- [9] 沈飞飞, 张克忠, 张利, 等. 急性进行性眼肌麻痹四例临床分析并文献复习 [J]. 中华神经医学杂志, 2015, 14(4): 519-522.
- [10] 靳哲, 庄建华, 杨月嫄, 等. Miller-Fisher 综合征的临床特点 (附 3 例报告) [J]. 临床神经病学杂志, 2013, 26(4): 286-287.
- [11] Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for Miller Fisher syndrome [J]. Neurology, 2007, 68(14): 1144-1146.
- [12] Bai HX, Wang ZL, Tan LM, et al. The effectiveness of immunomodulating treatment on Miller Fisher syndrome: a retrospective analysis of 65 Chinese patients [J]. J Peripher Nerv Syst, 2013, 18(2): 195-196.
- [13] 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]. 中风与神经疾病杂志, 2015, 32(5): 441-445.
- [14] 欧艳娟, 郭岩岩, 张建军. 中西医结合治疗 Miller Fisher 综合征的临床观察与体会 [J]. 中医临床研究, 2014, 6(16): 105-106.

(收稿日期: 2015-08-10)
(本文编辑: 邸美仙 李银平)