

文章编号:1003-2754(2025)02-0171-03

doi:10.19845/j.cnki.zfysjjbzz.2025.0033



# GT1a抗体介导的Miller-Fisher综合症不完全型1例报告

章 腾, 朱羽婷, 赵 莉, 吴 璇, 许笑天

**摘要:** GT1a抗体介导的Miller-Fisher综合症(MFS)不完全型临床表现不典型,误诊率高。本文回顾性分析1例以GT1a抗体介导的MFS不完全型患者的诊疗经过,结合文献对其临床表现、发病机制及治疗方案进行讨论以提高对该病的认识。

**关键词:** GT1a; Miller-Fisher综合症不完全型; 神经免疫

中图分类号:R745.4+3 文献标识码:A

**Incomplete Miller-Fisher syndrome mediated by GT1a antibody: A case report** ZHANG Teng, ZHU Yuting, ZHAO Li, et al. (Department of Neurology, The Affiliated Hospital of Yangzhou University, Yangzhou 225002, China)

**Abstract:** Incomplete Miller-Fisher syndrome (MFS) mediated by GT1a antibody often has atypical clinical manifestations and a high misdiagnosis rate. This article reports the diagnosis and treatment of a patient with incomplete MFS mediated by GT1a antibody and discussed clinical manifestations, pathogenesis, and treatment regimens with reference to the relevant literature, so as to improve the understanding of this disease.

**Key words:** GT1a; Incomplete Miller-Fisher syndrome; Neuroimmunology

吉兰-巴雷综合症(Guillain-Barré syndrome, GBS)是以周围神经和神经根的广泛脱髓鞘及小血管周围淋巴细胞和巨噬细胞的炎性反应为病理特点的自身免疫性疾病,以神经根、外周神经损害为主,伴有脑脊液中蛋白-细胞分离,其临床症状表现多样,尤其变异型常不具备肌电图和脑脊液化验的经典表现,展现的多变性往往给临床诊断带来诸多困惑<sup>[1-3]</sup>。既往研究结果显示神经节苷脂抗体与GBS的发病密切相关,其广泛分布于全身各组织细胞膜的外表面,神经系统含量最丰富,参与神经细胞膜的构成,并维持其稳定性,目前临床报道最多的是抗单唾液酸神经节苷脂GM1、双唾液酸神经节苷脂GD1a、双唾液酸神经节苷脂GD1b以及四唾液酸神经节苷脂GQ1b抗体<sup>[4-6]</sup>。本文报道1例三唾液酸神经节苷脂GT1a抗体介导的Miller-Fisher综合症(Miller-Fisher syndrome, MFS)不完全型,旨在深化临床医生对GBS多样临床症状表现的认识,为GBS变异型的临床诊断、评估和治疗提供一定的参考价值。

## 1 病例资料

患者,女,79岁。因“头晕伴双下肢乏力2 d”为主诉于2024年3月20日收入扬州大学附属医院(我院)住院治疗。患者2 d前无明显诱因下突发头晕,伴双下肢乏力,无晨轻暮重的波动性变化,无麻木感,伴视物成双,伴恶心呕吐数次,呕吐物为内容物,无头痛,无发热,无饮水呛咳,无吞咽困难,发病当日曾于居住地社区医院静滴“天麻素、血栓通”治疗,症状持续不缓解。病程期间患者精神尚可,食欲减退,

睡眠一般,大小便正常,体力正常,体重无特殊变化。患者患“高血压病”20余年,平素规律服用“苯磺酸氨氯地平5 mg 1次/d”,否认糖尿病、高血脂病等其他疾病史,2周前有呼吸道感染症状,表现为咽痛、流涕。否认肝炎、结核等传染病史。无饮酒史,无吸烟史,否认冶游史,育有2女。入院查体:体温36.5 °C,脉搏88次/min,呼吸15次/min,血压162/63 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),体重60 kg。神志清楚,言语流利。双侧瞳孔等大等圆,直径约0.5 mm,光反射灵敏,双侧眼球活动正常。双侧面纹、鼻唇沟对称,口角无歪斜,伸舌居中。四肢肌力V级,肌张力正常,腱反射(++),直线行走不能,左侧肢体指鼻试验、跟膝胫试验差。深、浅感觉正常。病理征及脑膜刺激征阴性。入院4 d,患者开始出现双侧眼睑下垂(9:00—3:00),睁眼困难,双侧眼球固定,外收内展受限,疲劳试验阴性,新斯的明试验阴性。入院8 d,患者双侧眼睑下垂较前减轻(10:00—2:00),左眼球可稍内收。实验室检查:血常规:中性粒细胞比率70.7%;淋巴细胞比率19.9%;超敏C反应蛋白15.02 mg/L;粪常规隐血试验弱阳性;余肝、肾功能、凝血功能五项、电解质、心肌酶谱、尿常规、糖化血红蛋白、甲状腺功能五项、血脂分析、Hcy测定、维生素

收稿日期:2024-07-25;修订日期:2024-12-20

基金项目:国家自然科学基金项目(81901084)

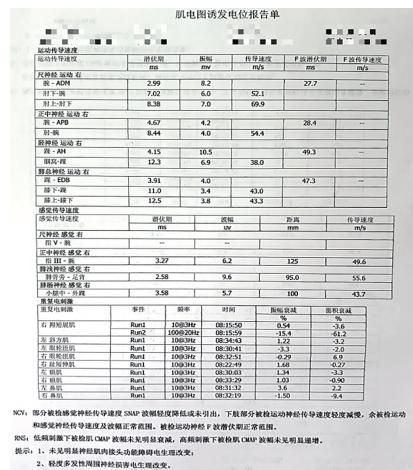
作者单位:(扬州大学附属医院神经内科,江苏 扬州 225002)

通信作者:许笑天, E-mail: xiaotian1130@126.com

B<sub>12</sub>测定、风湿四项、血管炎三项、恶性肿瘤标志物均未见明显异常。腰椎穿刺：脑脊液压力110 mmH<sub>2</sub>O (1 mmH<sub>2</sub>O=0.0098 kPa)，常规、生化、细胞学形态均正常。外检结果：血清中枢神经系统脱髓鞘疾病谱阴性；血清周围神经病谱检测结果提示抗GT1a+ (见图1)；血清+脑脊液中未见寡克隆区带。辅助检查：心电图示窦性心动过缓。心脏彩超示：左心舒张功能减退I级，三尖瓣、主动脉瓣、肺动脉瓣轻度反流。颈部血管彩超示：双侧颈部动脉多发斑块形成；双侧颈部动脉阻力增高。肌电图诱发电位报告单(见图2)：(1)未见明显神经肌肉接头功能障碍电生理改变；(2)轻度多发性周围神经损害电生理改变。头部MRI平扫+MRA示(见图3)：(1)多发性脑梗死；(2)室旁脑白质疏松；(3)两侧筛窦、上颌窦炎症；(4)头部MRA未见明显异常。本例患者老年女性，急性起病，渐进性加重，数天至1周达到病情高峰，发病前有前驱感染史，病程呈自限性，临床体征及辅助检查定位于动眼神经、外展神经和小脑，结合国内外GBS诊治指南<sup>[1-3]</sup>诊断为MFS不完全型。本例患者入院后予以血浆置换(6次，持续9 d)，甲钴胺营养神经治疗。出院时患者可于病区独立适量活动，左侧肢体指鼻试验、跟膝胫试验明显改善，双侧上睑提肌肌力基本恢复，可正常睁眼，双侧眼球内收外展正常。

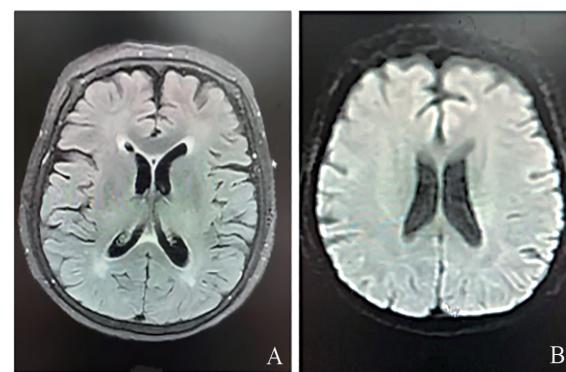
检测结果：		检测项目：结果		参考区间	
BLOT	抗Sulfatides抗体IgG	阴性	抗GM1抗体IgG	阴性	阴性
	抗GM2抗体IgG	阴性	抗GM3抗体IgG	阴性	
	抗GM4抗体IgG	阴性	抗GD1a抗体IgG	阴性	
	抗GD1b抗体IgG	阴性	抗GD2抗体IgG	阴性	
	抗GD3抗体IgG	阴性	抗GT1a抗体IgG	+	
	抗GT1b抗体IgG	阴性	抗GQ1b抗体IgG	阴性	
	抗Sulfatides抗体IgM	阴性	抗GM1抗体IgM	阴性	
	抗GM2抗体IgM	阴性	抗GM3抗体IgM	阴性	
	抗GM4抗体IgM	阴性	抗GD1a抗体IgM	阴性	
	抗GD1b抗体IgM	阴性	抗GD2抗体IgM	阴性	
	抗GD3抗体IgM	阴性	抗GT1a抗体IgM	阴性	
	抗GT1b抗体IgM	阴性	抗GQ1b抗体IgM	阴性	

图1 血清周围神经病谱检测结果



注：肌电图诱发电位提示轻度多发性周围神经损害电生理改变。

图2 患者肌电图诱发电位报告单



注：A, FLAIR序列可见脑室旁轻度脑白质高信号；B, DWI序列未见异常。

图3 患者头部MRI结果

## 2 讨 论

神经节苷脂是含有至少一种与碳水化合物部分连接的唾液酸的鞘糖脂，其见于所有细胞和体液中，但在神经系统中含量最丰富。神经节苷脂位于神经细胞表面，处在称为脂筏的微环境中，是维持大脑正常发育以及通过调节细胞信号传导来发挥细胞功能所必需的，其根据糖基结合唾液酸分子数目可以分为GM、GD、GT、GQ、GP(单、二、三、四、五)，根据己糖的数目和位置分为GM1、GD1b、GT1a、GQ1b等<sup>[7-9]</sup>。据报道抗神经节苷脂抗体在36%的GBS患者中呈阳性，并在疾病过程的早期呈阳性<sup>[10]</sup>。不同类型的抗体存在于不同的GBS变体中<sup>[11,12]</sup>，例如急性炎性脱髓鞘性多发性神经病(acute inflammatory demyelinating polyneuropathyies, AIDP)和急性运动轴突性神经病(acute motor axonal neuropathy, AMAN)是GBS最为常见的两个亚型，抗CD1a和抗GM1 IgG抗体与AMAN密切相关，50%的AIDP病例可见抗GT1b IgG抗体。

MFS是GBS的临床变型，典型表现为共济失调、腱反射消失和眼肌麻痹为特征的三联症，多呈急性或亚急性起病，在各个年龄段均可发病，单相性病程，病前多伴有前驱感染症状，其中以呼吸道感染较常见<sup>[13]</sup>。近年来研究认为抗GQ1b、抗GD1b、抗GT1a抗体等与MFS的发病相关，其中抗GQ1b为MFS相对特异性抗体，该抗体由Chiba首先在6例MFS患者的血清中证实<sup>[14]</sup>。免疫组织化学研究显示人类第III、IV、VI、IX、X脑神经的髓外部分、神经-肌肉接头处、肌梭、Ia类肌肉传入神经纤维和背根神经节存在GQ1b的高表达，从而产生眼外肌麻痹、上睑下垂、延髓麻痹症状和共济失调表现。

关于GT1a的报道既往多集中于变异型GBS——咽-颈-臂型。GT1a被发现高表达于舌咽和迷走神经，这可以解释咽-颈-臂丛型GBS的延髓性麻痹症

状。研究认为GT1a抗体与所有空肠弯曲菌感染的GBS亚型相关,但其他感染的咽颈臂丛型GBS亦可出现GT1a抗体。由于GQ1b在人动眼神经中丰富,而GT1a在生化分析中检测不到,因此其在疾病发展中的存在被淡化了<sup>[14-16]</sup>。Koga等<sup>[17]</sup>的研究表明,GT1a可在包括动眼神经在内的各种脑神经中被检测到,抗GT1a IgG与GQ1b的交叉反应性非常常见,二者的交叉反应发生率为75%,而与GQ1b缺乏交叉反应性的抗GT1a IgG患者易在空肠弯曲杆菌感染后出现口咽和颈部无力,但很少出现感觉缺陷和眼麻痹,其研究数据支持抗GT1a IgG作为效应分子在某些GBS患者脑神经麻痹的发展中具有致病作用的可能性。不同于血管、占位、感染等灶性病变的表现(眶尖、海绵窦、后颅窝、脑干各综合征等),自身免疫紊乱对周围神经的破坏存在相对无差别的特点,其在临床综合征中表现出多发性和对称性的特点。本例患者血清周围神经病谱只发现抗GT1a抗体,中枢神经系统脱髓鞘抗体均阴性,临床表现为共济失调和眼肌麻痹,本案例支持抗GT1a IgG在不同的人群中与GQ1b有选择交叉反应性,但具体机制尚不清楚,我们猜测在抗GT1a IgG介导的自身免疫通路中存在特别的信号去驱使抗GT1a IgG选择不同的靶抗原,未来还有待大样本的研究进一步验证。尽管GBS患者中抗体的分类较多,但目前的治疗并没有依据抗体的检出而选择不同的治疗方案,主要还是考虑根据患者病情的严重程度来选择,但对临床分型确有一定的指导意义,从而判断患者预后。这个病例给我们的启示是对于不典型MFS三主征起病的患者应警惕具有选择交叉反应的GT1a抗体阳性的变异型GBS,早期明确诊断,争取治疗时机,可能改变患者预后。

**伦理学声明:**本研究方案经扬州大学附属医院伦理委员会审批[批号:2024-YKL04-(课01)],患者均签署知情同意书。

**利益冲突声明:**所有作者均声明不存在利益冲突。

**作者贡献声明:**章腾负责临床资料收集、撰写论文;朱羽婷负责相关检查报告的图片整理、患者的住院诊治管理;赵莉负责文献收集、患者的随访;吴璇负责患者的临床治疗方案制定;许笑天负责患者的临床治疗方案制定、拟定写作思路、指导撰写论文并最后定稿。

### [参考文献]

- [1] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会周围神经病协作组,中华医学会神经病学分会肌电图与临床神经电生理学组,等.中国吉兰-巴雷综合征诊治指南2019[J].中华神经科

杂志,2019,52(11):877-882.

- [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] van Doorn PA, Van den Bergh PYK, Hadden RDM, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society Guideline on diagnosis and treatment of Guillain-Barré syndrome [J]. Eur J Neurol, 2023, 30(12): 3646-3674.
- [4] Wanleenuwat P, Iwanowski P, Kozubski W. Antiganglioside antibodies in neurological diseases [J]. J Neurol Sci, 2020, 408: 116576.
- [5] Kim SY, Kim JK, Suh CK. Polycranial neuropathy and sensory Ataxia with IgG anti-GD1a antibody as a variant of Guillain-Barré syndrome [J]. J Clin Neurosci, 2013, 20(3): 473-475.
- [6] Fujimoto T, Fukuda Y, Eguchi K, et al. Case report; A case of anti-GD1b antibody positive pure motor form Guillain-Barré syndrome with good response to combined IVIg and steroid therapy [J]. Nihon Naika Gakkai Zasshi, 2011, 100(6): 1651-1653.
- [7] Goodfellow JA, Willison HJ. Antiganglioside, antiganglioside-complex, and antiglycolipid-complex antibodies in immune-mediated neuropathies [J]. Curr Opin Neurol, 2016, 29(5): 572-580.
- [8] Shahrizaila N, Yuki N. Antiganglioside antibodies in Guillain-Barré syndrome and its related conditions [J]. Expert Rev Neuropathol, 2011, 11(9): 1305-1313.
- [9] Shahrizaila N, Lehmann HC, Kuwabara S. Guillain-Barré syndrome [J]. Lancet, 2021, 397(10280): 1214-1228.
- [10] Schessl J, Koga M, Funakoshi K, et al. Prospective study on anti-ganglioside antibodies in childhood Guillain-Barré syndrome [J]. Arch Dis Child, 2007, 92(1): 48-52.
- [11] Yuki N. Infectious origins of, and molecular mimicry in, Guillain-Barré and Fisher syndromes [J]. Lancet Infect Dis, 2001, 1(1): 29-37.
- [12] Willison HJ, Yuki N. Peripheral neuropathies and anti-glycolipid antibodies [J]. Brain, 2002, 125(Pt 12): 2591-2625.
- [13] Yuki N. Fisher syndrome and Bickerstaff brainstem encephalitis (Fisher-Bickerstaff syndrome) [J]. J Neuroimmunol, 2009, 215(1/2): 1-9.
- [14] Chiba A, Kusunoki S, Shimizu T, et al. Serum IgG antibody to ganglioside GQ1b is a possible marker of Miller Fisher syndrome [J]. Ann Neurol, 1992, 31(6): 677-679.
- [15] 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.
- [16] Willison HJ, Veitch J, Paterson G, et al. Miller-Fisher syndrome is associated with serum antibodies to GQ1b ganglioside [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1993, 56(2): 204-206.
- [17] Koga M, Yoshino H, Morimatsu M, et al. Anti-GT1a IgG in Guillain-Barré syndrome [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2002, 72(6): 767-771.

引证本文:章腾,朱羽婷,赵莉,等. GT1a抗体介导的Miller-Fisher综合征不完全型1例报告[J]. 中风与神经疾病杂志,2025,42(2): 171-173.