

以头痛及单侧眼肌眼肌麻痹为主要表现的GQ1b阴性的Miller-Fisher综合征1例

王 凡¹, 丁伯君², 李 锐²

¹西安医学院, 陕西 西安

²陕西省人民医院, 陕西 西安

收稿日期: 2022年4月27日; 录用日期: 2022年5月21日; 发布日期: 2022年5月31日

摘 要

Miller-Fisher综合征是一种自身免疫学介导的疾病, 通常急性起病, 病前常有呼吸道或胃肠道感染病史, 可发生于任何年龄段或任何季节。临床上主要表现为经典的三联征: 眼肌麻痹、共济失调、腱反射减弱或消失。本文回顾性分析了2021年10月29日就诊于陕西省人民医院的1例以头痛及单侧眼肌麻痹为主要表现的GQ1b阴性的Miller-Fisher综合征, 现将其临床资料及诊疗经过报道如下, 以为临床提供指导意义。

关键词

Miller-Fisher综合征, Tolosa-Hunt综合征, 单侧眼肌麻痹, 头痛

A Case of GQ1b-Negative Miller-Fisher Syndrome with Headache and Unilateral Ophthalmoplegia

Fan Wang¹, Bojun Ding², Rui Li²

¹Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Apr. 27th, 2022; accepted: May 21st, 2022; published: May 31st, 2022

Abstract

Miller-Fisher syndrome is an autoimmune mediated disease, usually acute onset, often preceded by a history of respiratory or gastrointestinal infection, can occur at any age, in any season. The main

文章引用: 王凡, 丁伯君, 李锐. 以头痛及单侧眼肌眼肌麻痹为主要表现的 GQ1b 阴性的 Miller-Fisher 综合征 1 例[J]. 临床医学进展, 2022, 12(5): 4746-4751. DOI: 10.12677/acm.2022.125688

clinical manifestations are the classic triad: ophthalmoplegia, ataxia, tendon reflex weakened or disappeared. This paper retrospectively analyzed a case of Miller-Fisher syndrome with headache and unilateral ophthalmoplegia as presentation in Shaanxi People's Hospital on October 29, 2021. The clinical data and diagnosis and treatment of the case are reported as follows to provide clinical guidance.

Keywords

Miller-Fisher Syndrome, Tolosa-Hunt Syndrome, Unilateral Ophthalmoplegia, Headache

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

Miller-Fisher 综合征(Miller-Fisher Syndrome, MFS)作为吉兰 - 巴雷综合征(Guillain-Barré syndrome, GBS)的一种罕见临床变异, 由 Charles Miller Fisher 于 1956 年首次描述为全外眼肌麻痹、共济失调和肌腱反射丧失三联征。约占急性炎症性多神经病变的 5%。MFS 发病率约为(1~10)/1000 万[1], 男性发病率约为女性的 2 倍[2], 但 MFS 临床表现复杂且多变, 常出现许多不典型症状。本文以 1 例以头痛及单侧眼肌麻痹为主要表现的 GQ1b 阴性的 MFS 为例, 以提高临床医师对 Miller-Fisher 综合征的诊断及认识, 现报道如下。

2. 临床资料

患者女性, 61 岁, 以“头痛 1 周, 右眼外斜 2 天”于 2021 年 10 月 29 日入院, 患者 1 周前无明显诱因出现头痛, 以左眼周围及左侧前额为主, 自测疼痛评分 2 分, 呈持续性胀痛, 伴有头晕, 伴恶心呕吐, 伴全身乏力, 无食欲减退, 无视物模糊、视物成双及视物旋转。2 天前家人发现患者出现右眼外斜, 并出现走路不稳, 遂就诊于我院眼科查眼压: 左眼: 21 mmHg, 右眼: 21 mmHg, 双眼球结膜未见明显异常, 角膜透明, 晶体密度增高, 诊断为“右眼眼肌麻痹”, 为求进一步诊治, 就诊于我科, 我科门诊以“头痛头晕右眼外斜待查?”收住入院, 患者既往有高血压病、糖尿病病史, 长期口服珍菊降压片及二甲双胍片治疗, 血压及血糖控制不详, 有胆囊切除病史, 否认头痛病史。

入院查体: 生命体征平稳, 心肺听诊未见异常, 腹软, 全腹部无压痛与反跳痛, 肝脾未扪及, 墨菲征(-), 肠鸣音正常。神经系统查体: 神志清楚、言语流利、问答切题, 右眼外斜视, 无上睑下垂, 左眼眼裂较右侧稍小, 左侧瞳孔 3.5 mm, 右侧瞳孔 3 mm, 双侧瞳孔直接或间接对光反射灵敏, 眼球各项运动自如, 右侧眼球运动稍亢进, 无眼震, 双侧鼻唇沟等深, 伸舌居中。四肢肌力 V 级, 肌张力不高, 双下肢腱反射未引出, 双上肢腱反射减弱, 双侧肢体及面部感觉正常, 病理征阴性, Romberg(+), 直线行走试验阳性, 脑膜刺激征(-)。

辅助检查: 入院后完善血常规、血脂、生化、感染指标、甲状腺功能检查均未见明显异常, 患者空腹血糖 10.6 mmol/L, HbA1C: 9%, 行胸部 CT, MRI 未见急性颅内病变及偏头痛相关的非特异性皮层下白质病变, 完善颅脑 MRA + MRV 均未见明显异常, 进一步完善动眼神经、海绵窦薄层平扫 + 血管神经显像未见异常, 不考虑海绵窦综合征可能。肌电图检查示双上肢周围神经病变, 运动、感觉受累, 轴索合并脱髓鞘改变; 左侧面神经颞支 CMAP 波幅较对侧减低(见图 1)。腰穿及脑脊液检查(住院第 3 天): 外

观清亮透明，压力 100 mmH₂O，压腹试验阳性，脑脊液蛋白质 1076 mg/L (正常值上限为 450 mg/L)，葡萄糖 5.75 mmol/L，细胞数：0.001 × 10⁹/L，脑脊液蛋白 - 细胞分离；血液及脑脊液检测抗神经节苷脂抗体阴性(见图 2)。

Moter Nerve Conduction Study						
Site	Lat.	Amp.				
面神经 Right			刺激量 (mA)			
颞支	2.8ms	1.5mV				
颧支	2.2ms	1.6mV		80		
颊支	1.7ms	1.8mV				
面神经 Left						
颞支	2.5ms	0.7mV				
颧支	2.0ms	2.1mV		80		
颊支	1.6ms	1.6mV				
F-wave						
Nerve	Side	Stim.Site	F-Lat	M Lat.	F-M Lat.	F-Occurr. Distance
胫神经	Left	Ankle	45.7ms	2.5ms	43.2ms	19/20 95%
胫神经	Right	Ankle	44.4ms	2.7ms	41.7ms	20/20 100%
正中神经	Left	Wrist	26.9ms	2.2ms	24.7ms	14/20 70%
正中神经	Right	Wrist	31.2ms	6.6ms	24.6ms	12/20 60%

Figure 1. The amplitude of CMAP wave of the temporal branch of the left facial nerve was lower than that of the contralateral side, and F wave of the bilateral median nerve was normal when latent, and the occurrence rate was reduced

图 1. 左侧面神经颞支 CMAP 波幅较对侧减低，双侧正中神经 F 波潜伏时正常，出现率减低

检测方法	检测项目：结果				参考区间
BLOT	GP 2/ 37-12				阴性
	抗GQ1b抗体IgG	阴性	抗GT1b抗体IgG	阴性	
	抗GD1b抗体IgG	阴性	抗GD1a抗体IgG	阴性	
	抗GM3抗体IgG	阴性	抗GM2抗体IgG	阴性	
	抗GM1抗体IgG	阴性			
	GP 2/ 119-40				
	抗GQ1b抗体IgM	阴性	抗GT1b抗体IgM	阴性	
	抗GD1b抗体IgM	阴性	抗GD1a抗体IgM	阴性	
	抗GM3抗体IgM	阴性	抗GM2抗体IgM	阴性	
	抗GM1抗体IgM	阴性			

Figure 2. Antibody test results

图 2. 抗体检测结果

3. 疾病演变及诊疗经过

患者入院时左侧眼睑较右侧稍窄，入院后患者左侧眼睑下垂逐渐加重，直至完全闭合，出现轻微的复视及视物模糊，努力睁眼时头晕加重，左眼内收受限，上视、下视不能，在诊疗过程中，结合患者症状、

体征及既往病史考虑可能为以下三种疾病：1) MFS：① 支持点：患者存在急性眼肌麻痹症状，查体提示腱反射减弱/消失，躯干共济失调；② 不支持点：患者为单侧眼肌麻痹，MFS 眼肌麻痹多为双侧；2) 痛性眼肌麻痹：① 支持点：以头痛为首发症状，患者初期便出现单侧眼眶周围疼痛，放射至额部及颞部，后逐渐出现同侧眼肌麻痹；② 不支持点：患者查体提示四肢腱反射减退/丧失、躯干共济失调；3) 糖尿病性眼肌麻痹：① 支持点：患者中老年，既往糖尿病病史 2 年，入院空腹血糖 10.6 mmol/L，糖化血红蛋白 9%，血糖控制不佳，以单侧眼肌麻痹起病，伴有头痛；② 不支持点：四肢腱反射减弱/消失，躯体共济失调。入院时患者眼肌麻痹症状逐渐加重，结合患者病史及症状最初高度怀疑为痛性眼肌麻痹，但患者又存在腱反射消失，遂入院第 3 天完善海绵窦平扫即增强未见异常影像，完善腰穿及脑脊液检查提示脑脊液蛋白-细胞分离；血液及脑脊液检测抗神经节苷脂抗体阴性。完善神经电图呈神经源性损害，神经传导速度减慢，结合患者检查结果符合 MFS 诊断标准(典型临床表现三主征外，脑脊液蛋白-细胞分离；肌电图神经传导速度减慢，F 波或 H 反射延迟或消失；血清中 GQ1b 抗体阳性支持该诊断)，第 3 天开始给予静注人免疫球蛋白，25 g/日(共使用 5 天)，在静脉注射免疫球蛋白第 5 天时患者左眼上睑下垂、睁眼头晕症状未见好转，左眼内收受限稍好转，上视、下视好转，双上肢腱反射正常，双下肢腱反射仍消失。治疗第 18 天患者上睑下垂症状明显好转，右眼外斜较前减轻，内收受限，上、下视较前好转。双上肢腱反射正常，下肢腱反射可引出(减弱)，Romberg(-)，直线行走实验(+)，患者出院，出院诊断：Miller-Fisher 综合征。出院后 1 月患者于门诊复诊，右眼外斜，左眼睑下垂较出院时好转，右眼内收稍受限，双上肢腱反射正常，双下肢腱反射减弱。3 月后电话随访患者眼睑恢复正常，眼球运动自如。

4. 讨论

此例患者出现单侧眼肌麻痹、眶周疼痛等不典型症状，这与痛性眼肌麻痹的表现类似，使得诊断上难以分辨。痛性眼肌麻痹又被称为 Tolosa-Hunt 综合征(THS)，也是临床少见疾病。病变位置主要在颈内动脉海绵窦段及其附近硬脑膜，是一种非特异性炎症或肉芽肿相关性疾病，MRI 可作为鉴别 Tolosa-Hunt 综合征和 MFS 的重要工具，Ito 等[3]曾报道的一项研究中，466 例被诊断为 MFS 患者中仅有 1% 的 MFS 患者出现了脑部 MRI 异常，另有一项研究发现[4]，MFS 患者的神经成像 99% 为正常的，THS 的 MRI 平扫常表现为一侧海绵窦扩大，致两侧海绵窦不对称，偶可出现双侧同时增大，横切位可见由海绵窦向眶尖蔓延的增强的软组织影，冠状位由海绵窦向颅底蔓延[5]。其主要临床表现为一侧眶周痛或头痛伴同侧眼球运动神经麻痹[6]。此例在症状上高度符合 Tolosa-Hunt 综合征，进一步完善海绵窦区平扫、增强及血管神经现象提示双侧海绵窦区未见异常影响，患者经免疫抑制剂治疗后腱反射恢复，躯干共济较前好转，进一步印证了 MFS 的诊断。

目前，MFS 病因及发病机制尚不清楚，可能与抗微生物或抗病毒抗体与神经鞘和/或轴突的弥漫性交又反应有关，MFS 患者病前常有轻微的前驱感染病史，75% 患者出现上感病史，4% 患者会出现胃肠道感染，最常见的前驱病原体为空肠弯曲菌和流感嗜血杆菌，其次巨细胞病毒、小细胞病毒、艾伯斯坦-巴尔病毒和肺炎支原体感染也与该病相关[7]，Koga 等人[8]证实，感染空肠弯曲菌 Asn51 基因多态性的患者更容易出现抗 GQ1b IgG 抗体阳性，并表现为共济失调。MFS 患者中有 80%~90% 会出现抗 GQ1b 抗体阳性[9]，此例患者病前无胃肠道前驱感染病史，神经节苷脂检测为阴性原因可能与此相关。尽管血清 GQ1b 抗体检测有重要的诊断价值，但其结果阴性也不应排除 MFS 可能，依旧有少数抗 GQ1b 阴性的 Miller-Fisher 综合征病例被报道，Lee [10]曾报道了 1 例空肠弯曲菌感染后引起的 GQ1b 阴性的 MFS，Koga [11]等一项研究，纳入了 207 名 MFS 患者，发现了 24 例(12%)患者为血清 GQ1b 阴性，并得出结论除了男性优势和先前的胃肠道症状外，有和没有抗 GQ1b 抗体的患者之间没有任何明显的临床差异。邢燕蒙 [12]等一项纳入 27 例 MFS 的研究中，有 27% 的患者血清抗 GQ1b 抗体为阴性，血清抗 GQ1b 抗体与疾病

病程紧密相关,多于临床症状出现后即可被检出。故临床上进行实验室检查时,应把握时间,以提高检查阳性率。

MFS 首发症状常为眼肌麻痹(78%)、共济失调(46%)或两者兼而有之(34%) [13] [14]。其他可能出现的症状包括四肢感觉障碍、吞咽困难、上睑下垂和畏光。本例患者在入院后逐渐出现了单侧眼睑下垂及单侧眼肌麻痹, MFS 的眼肌麻痹通常是双侧的,以单侧眼肌麻痹及单侧眼睑下垂为表现的很罕见, smith 等[15]报道了 1 例以单侧眼肌麻痹为临床表现的 MFS,并提出单眼外眼肌麻痹可以作为 MFS 的三联征的一部分发生, ueno 等[16]报道了 1 例空肠弯曲菌感染后单侧动眼神经麻痹的轻度 MFS 患者, Kinnera 等[17]曾报道了 1 例罕见的以单侧眼睑下垂为表现的 MFS。

另外,本例患者首发症状为头痛,头痛在 MFS 中报道较少, Fisher 最初报告中的 3 名患者中有 2 名在急性期出现了头痛[18]。龚金峰等[19]曾报道 1 例以头痛起病的 MFS,在 Jung 等[20]一项研究,纳入了 38 例 MFS 患者,其中 6 例(16%)患者出现了头痛(5 例为眶周或颞部,1 例为全头痛), David 等[21]报道了 1 例以头痛和眼肌麻痹为表现的非典型 MFS, potts [22]等报告了 1 例确诊的 MFS 患者,表现为严重和持续性头痛, Koga 等[23]的研究发现,22%的被研究的患者在 MFS 的急性期出现疼痛,其中一半的患者的疼痛位于眼眶周围。目前有关头痛原因尚不清楚,既往报道的有关头痛的机制可能有:中枢神经系统受累[24]、颅内压增高[25]、抗神经节苷脂抗体介导的三叉神经血管疼痛通路效应[22],患者目前脑与脊髓未见阳性病灶,无中枢神经系统局灶性体征,中枢神经系统受累导致的头痛暂不支持;腰穿测脑脊液压力正常,无恶心、呕吐等颅内压增高正常,颅内压增高暂无法解释患者头痛原因;患者自身抗体为阴性,以上机制均无法解释患者头痛原因,其头痛原因仍需进一步进行研究。

基于免疫因素在 MFS 发病中起了重要作用,在治疗上有血浆置换、免疫球蛋白静注、免疫吸附、糖皮质激素等方法,糖皮质激素的治疗存在争议,国外有学者激素治疗无效[26],但在没有条件使用免疫抑制剂的情况下,糖皮质激素仍在我国作为常规治疗方案, MFS 一般病程呈自限性,预后较好,复发率较低。

综上, MFS 在临床少见,且症状复杂多变,在诊断时应需要详细询问病史、仔细进行眼部检查、头颅及全身检查及影像学检查以免误诊。

参考文献

- [1] 王政,张桂凤. GQ1b 抗体阳性 Miller-Fisher 综合征 1 例[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(53): 236-241.
- [2] Bukhari, S. and Taboada, J. (2017) A Case of Miller Fisher Syndrome and Literature Review. *Cureus*, **9**, Article No. e1048. <https://doi.org/10.7759/cureus.1048>
- [3] Ito, M., Kuwabara, S., Odaka, M., Misawa, S., Koga, M., Hirata, K., et al. (2008) Bickerstaff's Brainstem Encephalitis and Fisher Syndrome form a Continuous Spectrum: Clinical Analysis of 581 Cases. *Journal of Neurology*, **255**, 674-682. <https://doi.org/10.1007/s00415-008-0775-0>
- [4] Shahrizaila, N. and Yuki, N. (2013) Bickerstaff Brainstem Encephalitis and Fisher Syndrome: Anti-GQ1b Antibody Syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **84**, 576-583. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-302824>
- [5] 覃绍超. Tolosa-Hunt 综合征的临床及影像学表现[J]. 四川医学, 2006, 27(12): 1238-1239.
- [6] 周柏玉, 刘小辉, 张艳侠. 痛性眼肌麻痹的研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2012(9): 1683-1685.
- [7] Spyromitrou-Xioufi, P., Ntoulis, G., Ladomenou, F., Niotakis, G., Tritou, I. and Vlachaki, G. (2021) Miller Fisher Syndrome Triggered by Infections: A Review of the Literature and a Case Report. *Journal of Child Neurology*, **36**, 785-794. <https://doi.org/10.1177/0883073820988428>
- [8] Koga, M., Takahashi M., Masuda, M., Hirata, K. and Yuki, N. (2005) Campylobacter Gene Polymorphism as a Determinant of Clinical Features of Guillain-Barré Syndrome. *Neurology*, **65**, 1376-1381. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000176914.70893.14>
- [9] Rodrigo-Rey, S., Gutiérrez-Ortiz, C., Muñoz, S., Ortiz-Castillo, J.V. and Siatkowski, R.M. (2021) What Did He Eat? *Survey of Ophthalmology*, **66**, 892-896. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2020.09.007>

- [10] Lee, K.Y. (2012) Anti-GQ1b-Negative Miller Fisher Syndrome after *Campylobacter jejuni* Enteritis. *Pediatric Neurology*, **47**, 213-215. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2012.04.024>
- [11] Koga, M., Gilbert, M., Takahashi, M., Li, J., Hirata, K., Kanda, T., *et al.* (2012) GQ1b-Seronegative Fisher Syndrome: Clinical Features and New Serological Markers. *Journal of Neurology*, **259**, 1366-1374. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6360-y>
- [12] 邢燕蒙, 刘沛东, 张保朝, 薛冰, 寿纪菲, 钱娟锋, 等. Miller-Fisher 综合征临床特点及亚型诊断(附 27 例报告)[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2016, 23(3): 203-206.
- [13] Peeples, E. (2011) Familial Miller Fisher Syndrome. *Journal of Child Neurology*, **26**, 645-648. <https://doi.org/10.1177/0883073810388279>
- [14] Mori, M., Kuwabara, S., Fukutake, T., Yuki, N. and Hattori, T. (2001) Clinical Features and Prognosis of Miller Fisher Syndrome. *Neurology*, **56**, 1104-1106. <https://doi.org/10.1212/WNL.56.8.1104>
- [15] Smith, J., Clarke, L., Severn, P. and Boyce R. (2007) Unilateral External Ophthalmoplegia in Miller Fisher Syndrome: Case Report. *BMC Ophthalmology*, **7**, Article No. 7. <https://doi.org/10.1186/1471-2415-7-7>
- [16] Ueno, T., Kon, T., Kurihara, A.I. and Tomiyama M. (2017) Unilateral Oculomotor Nerve Palsy Following *Campylobacter* Infection: A Mild Form of Miller Fisher Syndrome without Ataxia. *Internal Medicine*, **56**, 2929-2932. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.8824-17>
- [17] Uralapu, K.S., Saad, M., Bhandari, P., Micho, J. and Hassan, M.T. (2020) Miller Fisher Variant of Guillain-Barré Syndrome: A Great Masquerader. *Cureus*, **12**, Article ID: e11045. <https://doi.org/10.7759/cureus.11045>
- [18] Fisher, M. (1956) An Unusual Variant of Acute Idiopathic Polyneuritis (Syndrome of Ophthalmoplegia, Ataxia and Areflexia). *New England Journal of Medicine*, **255**, 57-65. <https://doi.org/10.1056/NEJM195607122550201>
- [19] 龚金锋, 蔡桂兰, 许春伶, 王瑞金, 黄光. 以头痛起病的 Miller Fisher 综合征一例[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2019, 26(3): 233-234.
- [20] Jung, J.H., Oh, E.H., Shin, J.H., Kim, D.S., Choi, S.Y., Choi, K.D., *et al.* (2019) Atypical Clinical Manifestations of Miller Fisher Syndrome. *Neurological Sciences*, **40**, 67-73. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3580-2>
- [21] Moreno-Ajona, D., Irimia, P. and Fernández-Matarrubia, M. (2018) Headache and Ophthalmoparesis: Case Report of an “Atypical” Incomplete Miller-Fisher Syndrome. *Headache*, **58**, 746-749. <https://doi.org/10.1111/head.13320>
- [22] Friedman, D.I. and Potts, E. (2007) Headache Associated with Miller Fisher Syndrome. *Headache*, **47**, 1347-1348. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2007.00935.x>
- [23] Koga, M., Yuki, N. and Hirata, K. (2000) Pain in Miller Fisher Syndrome. *Journal of Neurology*, **247**, 720-721. <https://doi.org/10.1007/s004150070122>
- [24] 蒋海红, 秦超, 黄戈伦, 卢秋红, 贤自强, 梁志坚. 吉兰巴雷综合征合并可逆性后部白质脑病综合征 1 例报道及文献复习[J]. 卒中与神经疾病, 2018, 25(1): 78-81.
- [25] Mewasingh, L.D., Sékhara, T., Dachy, B., Djeunang, M.C. and Dan, B. (2002) Benign Intracranial Hypertension: Atypical Presentation of Miller Fisher Syndrome? *Pediatric Neurology*, **26**, 228-230. [https://doi.org/10.1016/S0887-8994\(01\)00362-9](https://doi.org/10.1016/S0887-8994(01)00362-9)
- [26] Chang, T., de Alwis, J.S., Samarasekara, N. and Rajapakse, S. (2014) Cerebral Infarction 3 Weeks after Intravenous Immunoglobulin for Miller Fisher Syndrome: A Case Report. *Journal of Medical Case Reports*, **8**, Article No. 100. <https://doi.org/10.1186/1752-1947-8-100>