

研究论著

神经系统疾病专题

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2022.05.006

表现为头痛和视力障碍的抗 GQ1b 抗体综合征一例并文献复习

欢迎扫码观看
文章视频简介

曾俊玲 廖锋 许小冰 陈煜森

【摘要】 目的 分析和总结出现头痛和视力障碍罕见非典型表现的抗 GQ1b 抗体综合征患者的临床特征。方法 报道 1 例出现头痛和视力障碍罕见非典型表现的抗 GQ1b 抗体综合征患者的临床资料，并以中文检索词“视力障碍”“视力损伤”“头痛”“头疼”，英文检索词“GQ1b”“vision disorders”“visual disorders”“visual disturbance”“headache”“head pain”“cephalgia”等在 PubMed、Web of Science、CNKI、万方数据知识服务平台检索公开发表的文献。结合文献对该类患者的发病机制、临床表现、实验室及辅助检查、治疗及预后做总结。结果 该例患者为 71 岁男性，发病 3 周前有腹泻病史，表现为头痛和视力障碍，脑脊液抗 GQ1b 抗体 (+)，抗水通道蛋白 4 (AQP-4) 抗体 (-)，诊断为抗 GQ1b 抗体综合征，经类固醇激素治疗后头痛症状缓解，20 d 后视力基本恢复。检索文献共收集了 9 例以视力障碍为表现、5 例以头痛为表现的抗 GQ1b 抗体综合征患者资料，该类患者起病前均有前驱感染史，血清或脑脊液抗神经节苷脂抗体检测有助于早期诊断，早期予类固醇激素或 Ig 治疗后患者预后良好。结论 抗 GQ1b 抗体综合征患者可以仅表现为孤立性的非典型症状，如头痛和视力障碍，当有前驱感染史时，应早期识别诊治。

【关键词】 抗 GQ1b 抗体综合征；头痛；视力障碍

Anti-GQ1b antibody syndrome presenting with headache and visual disturbance : a case report and literature review Zeng Junling, Liao Feng, Xu Xiaobing, Chen Yusen. Department of Neurology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, China

Correspondent author, Chen Yusen, E-mail: chenysusen925@163.com

【Abstract】 **Objective** To analyze and summarize the clinical features of one patient with anti-GQ1b antibody syndrome presenting with rare and atypical manifestations of headache and visual disturbance. **Methods** Clinical data of a patient with anti-GQ1b antibody syndrome presenting with rare and atypical manifestations of headache and visual impairment were reported. Relevant case reports were retrieved from PubMed, Web of Science, CNKI and Wanfang Data using Chinese search terms of “visual disturbance” “visual impairment” “headache” and “head pain”, and English search terms of “GQ1b” “vision disorders” “visual disorders” “visual disturbance” “headache” “head pain” and “cephalgia”, etc. Combined with literature review, the pathogenesis, clinical manifestations, laboratory and auxiliary examination and treatment prognosis of patients presenting with this type of manifestations were summarized. **Results** The 71-year-old male patient had a history of diarrhea at 3 weeks before the onset, manifested with headache and visual disturbance. Cerebrospinal fluid was detected for anti-GQ1b antibody (+) and anti-aquaporin 4 (AQP-4) antibody (-). He was diagnosed with anti-GQ1b antibody syndrome. Headache symptoms were relieved by steroid treatment, and visual acuity was basically restored after 20 d. According to literature reviews, 9 patients with anti-GQ1b antibody syndrome were manifested with visual impairment and 5 patients presented with headache. All these patients had a history of pre-infection before the onset of disease. Serum or cerebrospinal fluid anti-ganglioside antibody detection contributed to early diagnosis. Prompt use of steroid hormone or immunoglobulin therapy yielded favorable prognosis. **Conclusions** Patients with anti-GQ1b antibody syndrome can only present with isolated atypical symptoms, such as headache and visual disturbance, if patients have pre-infection histories, early diagnosis and treatment should be performed.

【Key words】 Anti-GQ1b antibody syndrome; Headache; Visual disturbance

基金项目：广东省医学科研基金（A2021212）

作者单位：524001 湛江，广东医科大学附属第一医院神经内科

通信作者，陈煜森，E-mail: chenysusen925@163.com

抗 GQ1b 抗体综合征是累及周围及中枢神经系统的自身免疫性连续性疾病谱,其典型表现包括:典型 Miller Fisher 综合征 (MFS) 及不典型 MFS (例如急性眼肌麻痹、急性上睑下垂、急性瞳孔散大、急性口咽性麻痹和急性共济失调),咽-颈-臂肌无力, Bickerstaff's 脑干脑炎 (BBE) 和吉兰-巴雷综合征 (GBS) 的重叠综合征 (MFS-GBS, BBE-GBS)。在过去的几十年中,越来越多研究者报道了抗 GQ1b 抗体综合征的非典型表现,其临床表现谱被不断丰富,如面神经麻痹、味觉障碍等^[1-5]。在本文中,笔者报道 1 例出现头痛和视力障碍罕见非典型表现的抗 GQ1b 抗体综合征患者,并结合文献数据进行回顾性总结,分析该类患者的临床特征,以期加强同行对该病的认识。

对象与方法

一、1 例出现头痛和视力障碍罕见非典型表现的抗 GQ1b 抗体综合征患者临床资料的收集

本院神经内科于 2020 年 6 月 24 日收治 1 例出现头痛和视力障碍罕见非典型表现的抗 GQ1b 抗体综合征患者,收集并分析其病史、体格检查、实验室及辅助检查、治疗及预后等资料。

二、文献检索

分别使用中文检索词“视力障碍”“视力损伤”“头痛”“头疼”,英文检索词“GQ1b”“vision disorders”“visual disorders”“visual disturbance”“headache”“head pain”“cephalalgia”等在 PubMed、Web of Science、CNKI 及万方数据知识服务平台检索 2021 年 2 月前公开发表的病例文献,收集并分析检索到的出现头痛和视力障碍罕见非典型表现的抗 GQ1b 抗体综合征患者的资料。

结 果

一、1 例出现头痛和视力障碍罕见非典型表现的抗 GQ1b 抗体综合征患者病历资料

1. 病史与体格检查

患者男,71 岁,因头痛伴进行性视力下降 8 d 于 2020 年 6 月 24 日入院。患者 8 d 前在进食过程中突发全头部爆炸样疼痛,双侧眼球尤甚,动则加重,被迫卧床,持续约 2 h 后自行缓解,此后症状反复发作,过程、情状似前,无明显诱因,每

日发作数次至十余次不等。于外院治疗未见明显好转(具体不详),随后几日患者逐渐出现双眼视力下降,无发热、呕吐、眼球充血、突眼、呼吸困难、肢体乏力麻木、吞咽不畅、饮水呛咳、行走不稳、大小便障碍等。患者 3 周前有轻度腹泻。个人史、婚育史、家族史无特殊。

入院体格检查:血压 149/80 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)。神志清晰,言语流利。心、肺、腹无异常。双眼视力减退(左 0.2,右 0.15),眼压正常(左眼压 13 mm Hg,右眼压 12 mm Hg),视野范围正常,眼底检查视神经乳头(视盘)边界清,颜色正常,网膜血管走行正常,黄斑区中心凹反射存在。双瞳孔等大等圆,直径约 3.0 mm,对光反射灵敏,右眼位置略向内下斜视(右眼内斜约 10°),双眼球各向运动基本正常,其余颅神经检查未见异常。四肢肌张力正常,肌力 V 级,深浅感觉无异常,生理反射正常,病理反射未引出,脑膜刺激征(-)。

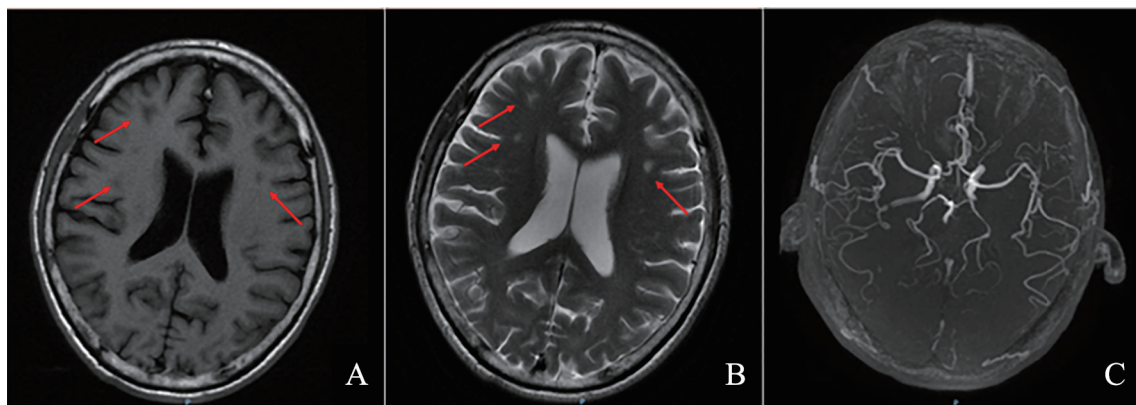
2. 实验室及辅助检查

实验室检查:血尿粪常规未见异常,GHbA_{1c} 6.2% (较正常参考值升高),空腹葡萄糖 4.61 mmol/L,ALT 50.5 U/L (升高),总蛋白 54.4 g/L (下降),甘油三酯 3.63 mmol/L (升高),HDL-C 0.9 mmol/L (下降),癌胚抗原 5.25 μg/L (升高)。

辅助检查:头颅 MRI 示双侧脑室旁、双侧额颞叶皮层下多发缺血灶(图 1)。眼眶 MRI+ 增强扫描示眼球及眼眶平扫、增强扫描未见异常。神经诱发电位示脑干听觉诱发电位、体感诱发电位正常;脑皮层视觉诱发电位 (VEP) 示双眼各波潜伏期延长,呈异常 VEP (分别通过闪光刺激左右眼,记录枕中央脑皮层 VEP)。入院后第 5 日脑脊液检查示外观无色透明,压力 110 mm H₂O (1 mm H₂O = 0.098 kPa);脑脊液常规与生化检查示细胞总数 5 × 10⁶/L,总蛋白 273.9 mg/L;病原学示优生优育病毒系列(巨细胞病毒抗体、风疹病毒抗体、弓形体抗体)、单纯疱疹 I 和 II 型抗体、细菌、真菌、结核杆菌涂片及培养均(-);抗 GQ1b 抗体 IgG (+),抗水通道蛋白 4 (AQP-4) 抗体、IgG 寡克隆条带(-)。结合患者临床表现、实验室及辅助检查,诊断为抗 GQ1b 抗体综合征。

3. 治疗与预后

该患者接受静脉注射地塞米松磷酸钠 (10 mg/d) 治疗 5 d 后头痛症状得到明显改善。经过 20 d 的治疗后,其视力已基本恢复(左 0.9,右 0.8),眼



注: A 为 MRI 平扫 T₁ 加权像; B 为 MRI 平扫 T₂ 加权像; C 为 MRA。平扫示双侧脑室旁、双侧额颞叶皮下多发异常信号影, T₁ 低信号, T₂ 高信号, 拟考虑存在缺血灶(箭头); MRA 示脑动脉硬化改变。

图 1 一例出现头痛和视力障碍罕见非典型表现的抗 GQ1b 抗体综合征患者头颅 MRI

球运动恢复正常。电话随访至 2022 年 2 月 21 日, 患者症状无复发。

二、以头痛或视力障碍为表现的抗 GQ1b 抗体综合征病例的相关文献检索结果

收集到以视力障碍为表现的抗 GQ1b 抗体综合征病例共 9 例(表 1), 以头痛为表现的病例共 5 例(表 2), 均经脑脊液或血清神经节苷脂抗体谱检测确诊^[6,9]。

讨 论

关于人类颅神经神经节苷脂成分分布的首份报告显示, 视神经(Ⅱ)和参与眼球运动的颅神经(Ⅲ、Ⅳ及Ⅵ)中的 GQ1b 抗原百分比较高, 为 11.6%~13.2%, 比其余颅神经高 5.2%~8.4%, GQ1b 抗原与抗 GQ1b 抗体的结合可导致郎飞结功能障碍, 冲动传导失败从而发生神经传导阻滞^[45]。这可以解释抗 GQ1b 抗体综合征患者视力障碍的发病机制。然而, 该报告中关于免疫组织化学检查的研究显示, 抗 GQ1b 抗体的定位存在差异, 在参与眼球运动的第Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ颅神经中富集, 而在视神经中却不明显, 但如有血脑屏障损坏, 抗 GQ1b 抗体会结合于视神经 GQ1b 抗原上, 则有可能导致视神经发生病变, 这可以解释尽管在视神经上 GQ1b 抗原分布丰富却罕见视神经受损的原因^[46]。表 1 总结了 9 例抗 GQ1b 抗体综合征患者视神经病变的临床特点^[6,14]。症状学方面, 起病前 6 例患者曾有腹泻、呼吸道感染前驱感染病史,

8 例患者表现为视力障碍, 这与本例患者表现一致, 仅 1 例视神经病变患者表现为视野缺损和色盲而无视力障碍。实验室及辅助检查方面, 4 例接受过 VEP 检查的患者均有潜伏期不同程度的延长, 但仅 1 例患者在头颅影像学上显示视神经信号异常。5 例患者脑脊液检查出现细胞-蛋白分离现象。3 例患者及本例患者在脑脊液检查中没有出现细胞-蛋白分离现象, 这可能是病情尚未到高峰期, 尚未显示出该变化, 本例患者也可能是没有严重的周围神经根受损, 故脑脊液蛋白水平没有升高。治疗及预后方面, 6 例患者接受类固醇治疗或 Ig 冲击治疗后视力恢复, 2 例患者不需要干预视力即完全恢复, 5 例患者视力恢复先于其他神经系统表现, 但有 1 例患者在接受 2 次类固醇激素、Ig 冲击治疗后视力改善仍不明显, 被认为属于难治性^[6]。抗 GQ1b 抗体综合征患者视神经损害常为单相病程, 但也有报道显示患者出现了第 2 次相同的发作, 并认为该复发亚型与较高频率的人类白细胞抗原-DR2 等位基因相关^[9]。

尽管有一些合理的论据可以解释抗 GQ1b 抗体综合征患者的头痛, 但其发生机制仍有待研究。一方面, 脑脊液蛋白水平升高, 导致脑脊液流出阻塞, 颅内压升高时可发生头痛^[13]。另一方面, 备受关注的三叉神经-血管疼痛通路的激活也可能在该类患者头痛发作过程中起作用。既往文献报道, 部分抗 GQ1b 抗体综合征患者还同时存在抗 GD3 和 GD1b 抗体(+), 可引起颈神经的感觉神经发生脱髓鞘改变, 进而激活三叉神经-血管疼痛通路^[15]。本例患者的脑脊液蛋白水平和脑脊液压力不

表1 以视力障碍为表现的抗GQ1b抗体综合征患者的临床特点

第一作者	年龄 / 性别	前驱感染	视神经表现			其他症状	VEP	影像学检查	脑脊液细胞 - 蛋白分离	治疗及预后
			眼底	视力	视野及其他					
Takeuchi Y ^[6]	60岁 / 女	有	-	双眼指数	-	眼肌麻痹、共济失调、颈部肌肉无力、双上肢异常感觉、腱反射消失	右眼 P100 潜伏期延长	头颅 MRI: 双侧动眼神经和外展神经增强, 没有视神经异常	无 (第4日) 有 (第12日)	2次类固醇激素、Ig 冲击治疗, 61 d 后视力仍无明显改善
Colding-Jørgensen E ^[7]	57岁 / 女	有	左眼视盘模糊	双眼 6/24	正常	眼肌麻痹、构音障碍、感觉异常	-	头颅 MRI 正常	无 (第6日) 有 (第11日)	Ig 治疗, 19 d 后视力恢复
Chan JW ^[8]	23岁 / 女	-	左眼视盘水肿	右眼 20/20 左眼 20/200	色觉障碍; 左眼盲点扩大和上象限颞侧周边视野狭窄	眼肌麻痹、共济失调、腱反射消失	左眼 P100 潜伏期延长	头颅 MRI 正常	有 (-)	未经治疗 1 周后视力恢复
Robbins MS ^[9]	31 / 男	有	-	正常	右眼红色饱和度降低、颞侧视野缺损	眼肌麻痹、共济失调、构音障碍、感觉及自主神经障碍	-	头颅 MRI 正常	无 (第2日)	Ig 治疗, 2 周后视野恢复
Tabary A ^[10]	65岁 / 男	-	正常	右眼 8/10 左眼 5/10	双眼中央视野盲点离散扩展	眼肌麻痹、共济失调, 四肢腱反射及感觉异常	右眼 P100 潜伏期延长 111 ms	头颅 MRI 正常	无 (第6日)	Ig 治疗, 2 个月视力恢复
Lamotte G ^[11]	81岁 / 女	-	正常	右眼 20/100 左眼 20/400	视野中央暗点	眼肌麻痹、共济失调、双眼皮退缩	-	头颅 MRI 正常	-	未经治疗 2 周后视力改善
Lubomski M ^[12]	33岁 / -	有	左眼视盘水肿	左眼 6/12	左眼色盲及周围视野狭窄	共济失调、四肢和面部对称性无力、反射减弱	-	头颅 MRI (FLAIR + T2): 左视神经轻度高信号	无 (第1日)	Ig、类固醇激素, 1 周内视力有所改善
Kurihara M ^[13]	72岁 / 女	有	正常	双眼手动	-	眼肌麻痹、共济失调、去脑干强直、意识障碍	双眼 P100 潜伏期延长	头颅 MRI 正常	有 (第2日)	Ig 冲击及 2 次类固醇激素治疗, 41 d 后视力恢复
Zhao T ^[14]	73岁 / 男	有	正常	右眼 0.6 左眼 0.3	-	眼肌麻痹、周围性面瘫、构音障碍	-	头颅 MRI 正常	有 (第5日)	类固醇激素和 Ig 治疗, 20 d 后视力恢复

注:“-”表示文献未描述。

高, 脑脊液自身抗体仅抗 GQ1b 抗体 (+), 有研究者认为 GQ1b 除在上述视神经及支配眼球运动的颅神经富集外, 还存在于其他颅神经, 如三叉神经, 三叉神经脱髓鞘介导的损伤激活三叉神经 - 血管疼痛通路可能是本例患者持续性头痛的原因^[16]。表 2 总结了 5 例以头痛为表现的抗 GQ1b 抗体综合征患者的临床特点^[15-19]。症状学方面, 起病前 3 例患者有前驱感染史, 4 例患者的头痛发生在眼肌麻痹前, 仅 1 例患者的头痛与眼肌麻痹同时发生。疼痛的

部位、性质、程度多变, 部分文献并未详细描述头痛特点。实验室及辅助检查方面, 5 例患者的头颅影像学检查均无异常, 脑脊液压力均正常, 仅 1 例患者出现脑脊液细胞 - 蛋白分离现象。治疗及预后方面, NSAID 止痛效果差, 类固醇激素或 Ig 能有效缓解 4 例患者的头痛, 1 例患者未接受治疗头痛症状自行缓解, 但其缓解时间较接受类固醇激素或 Ig 治疗的患者长。

综上所述, 既往文献报道的抗 GQ1b 抗体综合

表2 以头痛为表现的抗GQ1b抗体综合征患者临床特点

第一作者	年龄 / 性别	前驱感染	头痛				其他症状	脑脊液		对止疼药反应	影像学检查	治疗及预后
			开始时间	部位	特征	严重程度		压力	细胞-蛋白分离			
Friedman D I ^[15]	35岁 / 男	有	与复视并发	脖子, 扩散到前头部	-	有时从睡眠中惊醒	眼肌麻痹、上睑下垂、共济失调	-	有(第1日及第7日)	差	头颅MRI正常	未予特殊治疗, 头痛7周后好转, 3个月后完全恢复
Moreno-Ajona D ^[16]	49岁 / 女	无	复视发作前5d	双侧	搏动性	难以忍受	眼肌麻痹	正常	无(第13日)	差	头颅MRI正常	Ig治疗, 1周后头痛好转
潘红 ^[17]	55岁 / 女	无	复视发作前1d	前额部、双侧颞部	持续性紧箍感	尚可忍受	眼肌麻痹	正常	无(-)	-	头颅+眼眶MRI正常	类固醇激素治疗, 头痛好转
Meys V E ^[18]	47岁 / -	有	复视发作前4d	-	刺痛	-	眼肌麻痹、共济失调、瞳孔散大固定、眼睑下垂	正常	无(第4日)	-	头颅CT正常	Ig治疗, 几日后头痛好转
Pers Y M ^[19]	40岁 / 女	有	复视发作前1周	-	-	-	肢体无力、感觉障碍、共济失调、泌尿系统障碍、深浅反射减退	正常	-	-	头颅+脊髓MRI正常	Ig治疗, 5d后头痛明显好转

注:“-”表示文献未描述。

征患者罕见的视力障碍或头痛常伴随熟知的典型表现出现, 如眼肌麻痹、共济失调等, 而本文报道的1例抗GQ1b综合征患者仅表现为孤立性的头痛和视力障碍, 更为罕见, 在临床工作中极易误诊、漏诊。对于此类出现非典型症状患者, 临床医师应早期识别, 继而完善血清或脑脊液抗神经节苷脂抗体检测, 以助早诊断、早治疗。

参 考 文 献

- [1] Kauser H, Jain P, Sharma S, et al. Complete bilateral ophthalmoplegia with unilateral facial palsy in a child with anti-GQ1b syndrome. *Indian J Pediatr*, 2015, 82 (2): 192-194.
- [2] Ohe Y, Shintani D, Kato Y, et al. Fisher syndrome with taste impairment. *Intern Med*, 2012, 51 (20): 2977-2979.
- [3] de Bruyn A, Poesen K, Bossuyt X, et al. Clinical spectrum of the anti-GQ1b antibody syndrome: a case series of eight patients. *Acta Neurol Belg*, 2019, 119 (1): 29-36.
- [4] Chiba A, Kusunoki S, Obata H, et al. Ganglioside composition of the human cranial nerves, with special reference to pathophysiology of Miller Fisher syndrome. *Brain Res*, 1997, 745 (1-2): 32-36.
- [5] Uncini A, Kuwabara S. Nodopathies of the peripheral nerve: an emerging concept. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86 (11): 1186-1195.
- [6] Takeuchi Y, Inatomi Y, Nakajima M, et al. Guillain-Barre syndrome with refractory optic neuropathy. *Rinsho Shinkeigaku*, 2019, 59 (10): 652-658.
- [7] Colding-Jørgensen E, Vissing J. Visual impairment in anti-GQ1b positive Miller Fisher syndrome. *Acta Neurol Scand*, 2001, 103 (4): 259-260.
- [8] Chan J W. Optic neuritis in anti-GQ1b positive recurrent Miller Fisher syndrome. *Br J Ophthalmol*, 2003, 87 (9): 1185-1186.
- [9] Robbins M S, Roth S, Swerdlow M L, et al. Optic neuritis and palatal dysarthria as presenting features of post-infectious GQ1b antibody syndrome. *Clin Neurol Neurosurg*, 2009, 111 (5): 465-466.
- [10] Tabary A, Lousteau B, Signolles C. Unilateral optic neuritis and Miller Fisher syndrome. *J Fr Ophtalmol*, 2013, 36 (6): e93-e99.
- [11] Lamotte G, Laballe R, Dupuy B. Bilateral eyelid retraction, loss of vision, ophthalmoplegia: an atypical triad in anti-GQ1b syndrome. *Rev Neurol (Paris)*, 2014, 170 (6-7): 469-470.
- [12] Lubomski M, Tisch S. An unusual presentation of Miller Fisher syndrome with optic neuropathy. *Intern Med J*, 2016, 46 (8): 986-987.
- [13] Kurihara M, Bannai T, Otsuka J, et al. Optic neuropathy and

- decorticate-like posture as presenting symptoms of Bickerstaff's brainstem encephalitis: a case report and literature review. *Clin Neurol Neurosurg*, 2018, 173 : 159-162.
- [14] Zhao T, Deng Y, Ding Y, et al. Anti-GQ1b antibody syndrome presenting with visual deterioration as the initial symptom: a case report. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99 (4) : e18805.
- [15] Friedman D I, Potts E. Headache associated with Miller Fisher syndrome. *Headache*, 2007, 47 (9) : 1347-1348.
- [16] Moreno-Ajona D, Irimia P, Fernandez-Matarrubia M. Headache and ophthalmoparesis: case report of an "Atypical" incomplete Miller-Fisher syndrome. *Headache*, 2018, 58 (5) : 746-749.
- [17] 潘红, 葛婉倩, 符媚, 等. 以头痛和双侧眼肌麻痹起病的抗GQ1b抗体综合征1例. *温州医科大学学报*, 2019, 49 (7) : 542-544.
- [18] Meys V E, Koehler P J. Wakkere patiënten met wijde, lichtstijve pupillen [Alert patients with mydriasis and fixed pupils]. *Ned Tijdschr Geneeskd*, 2014, 157 : A6581.
- [19] Pers Y M, Taïeb G, Ayrignac X, et al. GQ1b ganglioside antibody-related disorders: a case with a complex phenotype. *Acta Neurol Belg*, 2009, 109 (4) : 330-332.

(收稿日期: 2021-08-11)

(本文编辑: 洪悦民)

