

= 증례보고 =

동공근을 침범한 항 GQ1b 항체 양성의 비전형적 밀러피셔증후군 1예

안재환 · 이슬기

인제대학교 의과대학 부산백병원 안과학교실

목적: 동공근을 침범한 비전형적 밀러-피셔증후군 1예를 경험하였기에 보고하고자 한다.

증례요약: 18세 여자가 내원 하루 전부터 조이는 듯한 두통과 시야 흐림 증상 지속되어 내원하였다. 안과적 검사상 양안 교정 시력은 1.0이었고 양안 동공 지름 7.5 mm로 산대되어 있었다. 양안에 대광반사의 소실과 근접시 축동의 소실이 나타났다. 안운동 검사상 양안의 외전장애, 상전장애 및 경미한 내전장애 나타났다. 신경학적 검사상 사지에 심부건반사가 소실되어 있었으며 조화운동불협응은 나타나지 않았다. 뇌자기공명영상, 신경전도 검사, 뇌척수액 검사, 갑상선 기능검사항 특이소견 보이지 않았으며 혈청학적 검사상 항 GQ1b항체 양성이었다.

결론: 심부건반사소실과 양안 외안근부분마비, 동공근을 침범한 비전형적 밀러-피셔증후군 1예를 항 GQ1b항체 양성소견으로 확진하였기에 보고한다.

〈대한안과학회지 2009;50(4):645-648〉

1932년 Collier가 조화운동불협응, 심부건반사소실, 외안근마비의 3대 증상을 나타내는 질환을 길랑-바레증후군의 변형으로 처음 기술한 이래로 1956년 Miller Fisher¹가 말초신경증상이 뚜렷하지 않으면서 이러한 3대 주증상을 보이는 3명의 환자를 발표하면서 길랑-바레증후군과는 다른 질환으로 간주해야 한다고 보고하였고 이후로 그러한 특징을 보이는 환자들은 밀러-피셔증후군으로 발표되었다.

Chiba et al²은 급성 감염 후 안운동마비를 보이면서 항 GQ1b 항체 양성이고 조화운동불협응은 나타나지 않은 5명의 환자를 보고하였고 이를 “비전형적 밀러-피셔증후군 (atypical MFS)”이라고 명명하였다. 후에 Yuki et al³은 이와 유사한 양상을 보이는 21명의 환자를 보고하였고 “급성 안운동마비(acute ophthalmoplegia)”로 명명하였다.

국내에서는 현재까지 밀러-피셔증후군에 대한 몇몇 보고가 있었으나⁴⁻⁷ 전형적인 임상양상이 다 나타나고 임상적 징후로만 진단한 예들이었고 2007년 Sohn et al⁸에 의한 비전형적 증례 또한 임상적으로 진단한 예이다. 이에 저자들은 삼징후 중 조화운동불협응 없이 심부건반사소실과 외안근마비가 나타나면서 동공근을 함께 침범한 비전형적

밀러-피셔증후군을 항 GQ1b 항체 양성소견으로 확진하였기에 보고하고자 한다.

증례보고

18세 여자가 내원 하루 전부터 조이는 듯한 두통과 시야 흐림 증상 지속되어 내원하였다. 과거력상 특이소견 없었고 약 7일전 수차례의 설사가 있었다고 하였다. 안과적 검사상 양안 교정시력은 1.0이었고 양안 동공 지름 7.5 mm로 산대되어 있었다. 양안에 대광반사의 소실과 근접시 축동의 소실이 나타났으며 0.125% pilocarpine test상 음성이었다. 안운동 검사상 양안의 경미한 외전장애 관찰되었다. 그 외 안구 돌출 검사 및 안저 검사는 정상 소견 보였다. 신경학적 검사상 원팔을 제외한 사지에 심부 건반사가 소실되어 있었으며, 종슬검 검사, 일렬보행 검사, 손가락-코 시험, 빠른 엇갈림 운동 검사 등에서 조화운동불협응은 나타나지 않았다.

내원 3일째부터는 복시 증상 나타나면서 정위에서 약 30 프리즘 디옵터의 내측편위를 보였고 안구운동 검사상 양안 외전의 완전마비, 상전장애와 경미한 내전장애 소견이 나타났다(Fig. 1).

내원 5일째 양안 눈감기지 않는 등 안면신경 마비 증상이 나타났다.

뇌전산화단층촬영, 뇌자기공명영상, 신경전도 검사, 뇌척수액 검사, 갑상선 기능검사항 특이소견 보이지 않았고 혈청학적 검사상 항 GQ1b항체 양성이었다. 5일간 정맥 내 면역글로불린 투여 후 경과 관찰하였다.

■ 접 수 일: 2008년 6월 2일 ■ 심사통과일: 2008년 11월 24일

■ 통 신 저 자: 이 슬 기

부산시 부산진구 개금동 633-165
인제대학교 부산백병원 안과
Tel: 051-890-6016, Fax: 051-890-6329
E-mail: judysg@hanmail.net

* 본 논문의 요지는 2007년 대한안과학회 제98회 추계학술대회에서 포스터로 발표되었음.

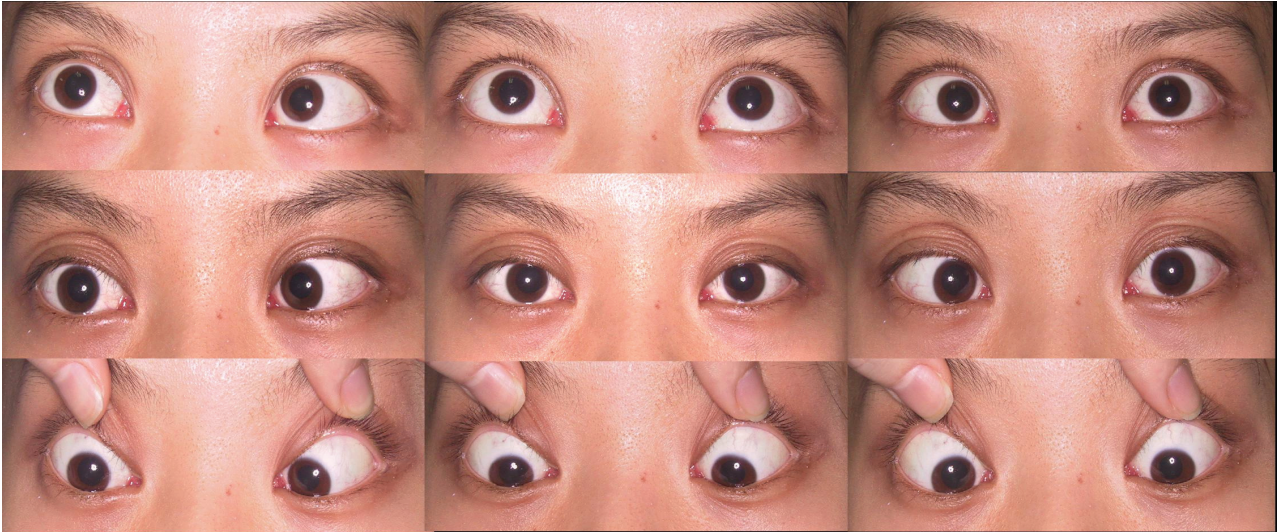


Figure 1. On the 3rd day of hospitalization, both pupils were dilated and ocular motor examination revealed bilateral complete limitation of abduction and supraduction and mild limitation of adduction.

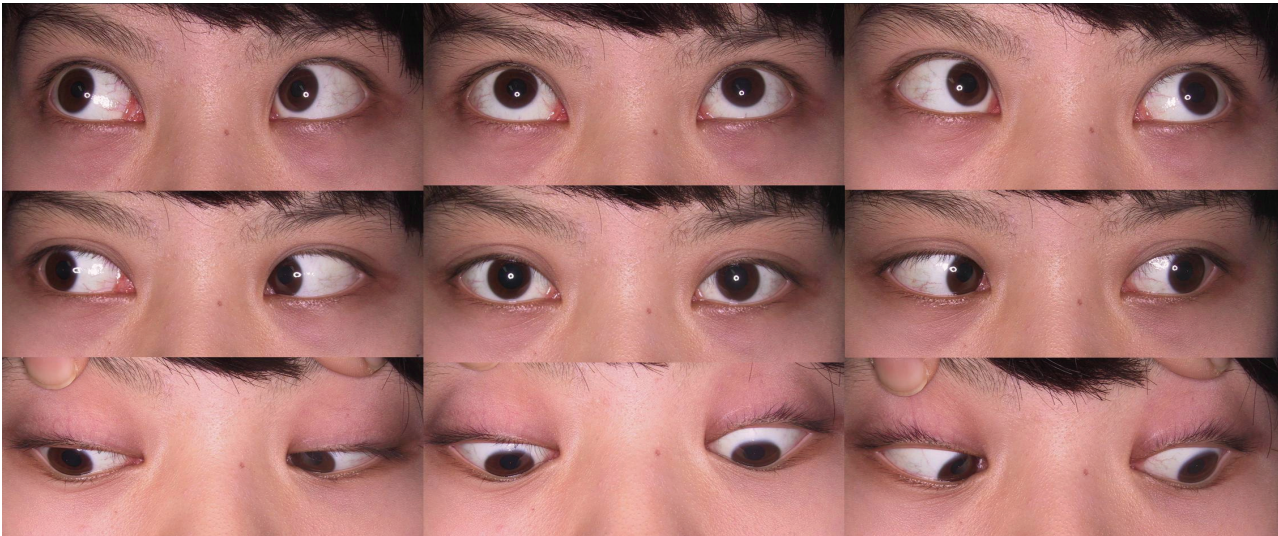


Figure 2. Eight weeks after the onset of symptoms, pupil diameters reduced to 4 mm, and oculomotor examination revealed only mild bilateral limitation of abduction.

증상발현 후 2주째 외안근 마비증상은 호전을 보이지 않았으나 동공 크기 6.5 mm로 줄어들었고 안면신경 마비 증상 호전되었다. 6주 후 내원 시 더 회복되어 동공크기 4 mm로 감소하였고 안운동 검사상 경미한 양안 외전장애 소견만 관찰되었으며 정면주시 시 복시 증상 인지하지 못하였고 양측방 주시 시에만 경미한 복시를 호소하였다(Fig. 2).

고 찰

밀러-피셔증후군은 조화운동불협응, 무반사, 눈근육마비 등의 삼징후가 특징인 질환으로 발생은 남녀비가 2:1 정도로 남자가 많고 남녀 모두 모든 연령대에서 발생하며 평

균 발생연령은 43세 정도로 알려져 있다. 환자들의 71.8% 정도에서 호흡기 및 위장관의 바이러스 감염이 선행하고 평균 10일 후에 신경증상이 뒤따르며 첫 증상은 주로 복시(39%)나 조화운동불협응(21%)으로 나타나고 두통(3.1%)이나 연하장애(3.1%)가 첫 증상으로 나타나는 경우도 있다.⁹

다른 안과적 증상으로 양측성 혹은 일측성의 안검하수, 개산마비, 상안검 연축, 핵간 안운동마비(internuclear ophthalmoplegia), 모임연축(convergence spasm), 파리노드증후군(Parinaud's syndrome), 모임장애(convergence failure) 등이 보고된 바 있다.⁹⁻¹³ 57%에서는 동안신경 외 다른 뇌신경인 얼굴신경(46%), 설인신경과 미주신경(40%), 혀밑 신경(13%)도 침범될 수 있다.⁹ 본 예에서도 증상발현 5일째 양안

눈감기지 않는 등의 안면신경마비 증상이 나타났다.

밀러-피셔증후군에서 길랑-바레증후군과 마찬가지로 동공의 근육도 침범되는 속눈썹마비가 있을 수 있고 드물지만 대광-근접반사해리도 보고된 바 있다. Berlitz and Rakicky⁹에 의하면 순수한 외안근마비가 32.3%, 동공괄약근으로 가는 부교감신경의 마비를 동반한 완전한 눈근육마비가 48.9%였다고 보고하였다. Son et al⁶은 1997년 11명의 밀러-피셔증후군 환자를 발표하였고 이 중 3명이 대광반사가 소실되어 있었다.

1993년에 Chiba et al²은 급성 감염 후 안운동마비를 보이면서 항 GQ1b 항체 양성인 5명의 환자를 보고하였고 “비전형적 밀러-피셔증후군(atypical MFS)”이라고 명명하였는데 5명 모두 양측성 외전장애를 보였고 2명은 심부건반사의 저하가 있었고 5명 모두에서 조화운동불협응은 나타나지 않았다. 후에 Yuki et al³은 이와 유사한 임상양상을 보인 21명의 환자를 보고하였고 “급성 안운동마비(acute ophthalmoparesis)”라고 명명하였다. 21명의 환자 모두 항 GQ1b 항체를 가지고 있었고 조화운동불협응은 나타나지 않았다. 11명의 환자에서 심부건반사 저하나 소실을 보였다. 이처럼 특징적 3징후가 모두 나타나지 않는 이러한 비전형적인 임상양상을 보이는 환자들을 밀러-피셔증후군의 덜 심한 형태 혹은 길랑-바레증후군의 국소적 변형이라고 생각하였다.

밀러-피셔증후군의 진단은 대개 조화운동불협응, 무반사, 눈근육마비의 삼징후를 포함한 임상증상에 기초하여 내려지게 되지만 위에서 설명한 바와 같이 특징적 삼징후가 모두 나타나지 않는 경우도 있고 최근 밀러-피셔증후군과 혈청내 항체 특이성과 관련하여 이와 연관된 지식이 증가하면서 혈청내 항 GQ1b항체 검사가 진단에 중요한 역할을 하게 되었다.¹⁴ Chiba et al²은 전형적인 밀러피셔증후군 환자 19명중 18명에서, 그리고 비전형적 밀러피셔증후군 환자 5명 모두에서, 그리고 안근육마비 소견을 보인 길랑바레증후군 환자 6명중 5명에서 IgG GQ1b 항체가 발견되었고 안근육마비가 없는 길랑바레증후군을 포함한 다른 질환을 가진 대조군에서는 발견되지 않았음을 보고하였다. 이러한 예들에서 보듯이 항 GQ1b 항체는 외안근 마비를 동반한 밀러-피셔증후군 환자의 90% 이상에서 양성으로 나타나고 정상 대조군에서는 거의 검출되지 않아 밀러-피셔증후군의 진단에 민감도와 특이도가 매우 높은 진단적 표지자로 사용되게 되었다.¹⁵ 하지만 항 GQ1b 항체는 밀러-피셔증후군에서만 나타나는 고유의 표지자가 아니라 외안근 마비 및 조화운동불협응을 가지는 다른 질환들에서도 나타날 수 있기 때문에 2001년에 Odaka et al¹⁶은 이러한 질환들, 즉 밀러-피셔증후군, 외안근마비가 동반된 길랑-바레증후군, Bickerstaff's brainstem encephalitis (BEE), acute ophthalmoparesis라는 질환들을

묶어 “anti-GQ1b IgG antibody syndrome”이라 명명하고 각 질환들을 감별하려는 노력을 하였다.

밀러-피셔증후군은 세 위의 질환들군 중에는 항 GQ1b 항체의 양성 비율이 가장 높으며, 임상적 감별점으로는 외안근마비와 동반된 조화운동불협응, 무반사 및 사지의 근력저하가 5 또는 4단계(Medical Research Council scale)인 경우, BEE는 외안근 마비와 동반된 조화운동불협응, 의식의 장애 또는 과반사 또는 비정상적인 건반사와 근력저하가 5 또는 4단계 있는 경우이며 Odaka et al¹⁷은 66%의 환자에서 항 GQ1b항체가 양성이었다고 보고하였다. 길랑-바레증후군은 밀러-피셔증후군과 임상증상은 흡사하지만 사지의 근력저하가 3단계 이하이며 Carpo M et al¹⁸의 연구에 따르면 26%의 환자에서 항 GQ1b 항체가 양성이었다.

안근육운동과 관련된 3번, 4번, 6번 뇌신경에는 생화학적으로 다른 신경에 비해 GQ1b의 비율이 유의하게 높게 나타난다.¹⁹ 따라서 감염 후 급성으로 나타나는 밀러피셔증후군과 길랑바레증후군의 안근육마비에 GQ1b가 중요한 역할을 함을 예상할 수 있으며 GQ1b 항체의 역가는 질병의 심한 정도와 연관이 있기 때문에 예후와 치료의 효과를 예상하는데 도움을 줄 수도 있다.¹⁸

밀러 피셔 증후군의 치료는 치료하지 않거나 스테로이드 혹은 정맥 내 면역글로불린의 투여, 혹은 혈장교환술이 시행되기도 한다. 혈장교환술은 GQ1b 항체를 제거하는 효과를 보여주는 가장 널리 연구된 치료법이고 최근 tryptophan-immobilized column을 이용한 면역 흡착 치료가 혈청 내 항 GQ1b 항체를 제거하는데 효과적인 치료법으로 보고된 바 있다.²⁰ Yeh et al²¹은 중추신경계를 침범한 두 명의 밀러피셔증후군 환자에서 혈장교환을 통해 항 GQ1b 항체를 제거하는 치료 후에 신경학적 이상소견이 감소하였다고 보고하였다.

본 예에서는 첫 증상으로 동공근이 침범되었으며 이어서 조화운동불협응 없이 심부건반사의 소실 및 외안근 마비 증상이 뒤따랐던 비전형적인 Miller Fisher 증후군을 항 GQ1b 항체 양성으로 확진하여 정맥 내 면역글로불린 투여로 치료하였기에 이를 보고하고자 한다.

참고문헌

- 1) Fisher M. An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia). N Engl J Med 1956;255:57-65.
- 2) Chiba A, Kusunoki S, Obata H, et al. Serum anti-GQ1b IgG antibody is associated with ophthalmoplegia in Miller Fisher syndrome and Guillain-Barre syndrome: clinical and immunohistochemical studies. Neurology 1993;43:1911-7.
- 3) Yuki N, Odaka M, Hirata K. Acute ophthalmoparesis (without ataxia) associated with anti-GQ1b IgG antibody. Ophthalmology

- 2001;108:196-200.
- 4) Hwang YM, Choi IS, Kim KH. A Case of Miller Fisher Syndrome (Variant of Guillain Barre Syndrome-Ophthalmoplegia, Ataxia, Areflexia). *J Korean Neurol Assoc* 1983;2:85-8.
 - 5) Jung SD, Kho KO, Lee KS, Jung YH. A Case of Miller Fisher Syndrome. *J Korean Child Neurol Soc* 1993;1:158-64.
 - 6) Son MG, Ahn HS. Miller Fisher Syndrome. *J Korean Ophthalmol Soc* 1997;38:1470-9.
 - 7) Kim BL, Kim JJ, Son MA, Lee HB. Occurrence of Miller Fisher syndrome after insect bite. *J Korean Ophthalmol Soc* 1996;37:1771-5.
 - 8) Sohn HJ, Lee JH, Paik HJ, et al. A Case of atypical Miller Fisher Syndrome. *J Korean Ophthalmol Soc* 2007;48:878-82.
 - 9) Berlit P, Rakicky J. The Miller Fisher syndrome. Review of the literature. *J Clin Neuroophthalmol* 1992;12:57-63.
 - 10) Pinchoff BS, Slavin MI, Rosenstein D, Hyman R. Divergence paralysis as the initial sign in the Miller Fisher syndrome. *Am J Ophthalmol* 1986;101:741-2.
 - 11) al-Din SN, Anderson M, Eeg-Olofsson O, Trontelj JV. Neuro-ophthalmic manifestations of the syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia: a review. *Acta Neurol Scand* 1994;89:157-63.
 - 12) Caccavale A, Mignemi L. Acute onset of a bilateral areflexical mydriasis in Miller Fisher syndrome: a rare neuro-ophthalmologic disease. *J Neuroophthalmol* 2000;20:61-2.
 - 13) Chan YC, Wilder-Smith E, Chee MW. Acute ophthalmoplegia with pupillary areflexia associated with anti-GQ1b antibody. *J Clin Neurosci* 2004;11:658-60.
 - 14) LO YL. Clinical and immunological spectrum of the miller fisher syndrome. *Muscle Nerve* 2007;36:615-27.
 - 15) Jorgensen L, Vedeler CA. Miller-Fisher syndrome. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2005;125:1327-8.
 - 16) Odaka M, Yuki N, Hirata K. Anti-GQ1b IgG antibody syndrome: clinical and immunological range. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:50-5.
 - 17) Odaka M, Yuki N, Yamada M, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis: clinical features of 62 cases and a subgroup associated with Guillain-Barré syndrome. *Brain* 2003;126:2279-90.
 - 18) Carpo M, Pedotti R, Allaria S, et al. Clinical presentation and outcome of Guillain-Barre and related syndromes in relation to anti-ganglioside antibodies. *J Neurol Sci* 1999;168:78-84.
 - 19) 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;745:32-6.
 - 20) Ohtsuka K, Nakamura Y, Tagawa Y, Yuki N. Immunoadsorption therapy for Fisher syndrome associated with IgG anti-GQ1b antibody. *Am J Ophthalmol* 1998;125:403-6.
 - 21) Yeh JH, Chen WH, Chen JR, Chiu HC. Miller Fisher syndrome with central involvement: successful treatment with plasmapheresis. *Ther Apher* 1999;3:69-71.

=ABSTRACT=

A Case of Anti-GQ1b-Positive Atypical Miller Fisher Syndrome With Pupil Involvement

Jae Hwan Ahn, MD, Sul Gee Lee, MD, PhD

Department of Ophthalmology, Inje University, Pusan Paik Hospital, Busan, Korea

Purpose: To report a case of atypical Miller Fisher syndrome with pupil involvement.

Case summary: An 18-year-old woman visited our clinic with a headache and blurred vision. Ophthalmic examination revealed a corrected visual acuity of 20/20 in both eyes, with both pupils dilated to 7.5 mm. There was a loss of light reflex and near reflex in both eyes. Ocular motor examination revealed bilateral abduction, and supraduction limitation, and mild adduction limitation. Neurological examination demonstrated hyporeflexia without ataxia. Brain CT, brain MRI, nerve conduction test, CSF study, and thyroid function tests were normal. The serologic anti-GQ1b IgG test was positive.

Conclusions: We confirmed a case of atypical Miller Fisher syndrome with an anti-GQ1 antibody test that had pupil involvement, areflexia, and acute ophthalmoparesis.

J Korean Ophthalmol Soc 2009;50(4):645-648

Key Words: Anti GQ1b IgG antibody, Miller-Fisher syndrome, Pupil

Address reprint requests to **Sul Gee Lee, MD, PhD**

Department of Ophthalmology, Inje University, Pusan Paik Hospital

#633-165 Gaegum-dong, Busanjin-gu, Busan 614-735, Korea

Tel: 82-51-890-6016, Fax: 82-51-890-6329, E-mail: judysg@hanmail.net