MILER FIŠEROV SINDROM

Katarina Vesić, Aleksandar Gavrilović, Tatjana Bošković Matić, Ana Azanjac
Klinika za neurologiju, Klinički centar „Kragujevac“, Kragujevac

MILLER FISHER SYNDROME

Katarina Vesic, Aleksandar Gavrilovic, Tatjana Boskovic Matic, Ana Azanjac
Clinic for Neurology, Clinical Center "Kragujevac", Kragujevac, Serbia

SAŽETAK

Miler Fišerov sindrom (MFS) jeste akutna demijelinizaciona polineuropatija koja se karakteriše oftalmoplegijom, ataksijom i arefleksijom. Predstavlja varijantu Guillain–Barreovog sindroma (GBS). MFS je retko neurološko oboljenje, čini 5% pacijenata sa GBS.

U našem radu prikazali smo dvadesetčetvorogodišnjeg bolesnika muškog pola čiju kliničku sliku karakteriše: oftalmoplegija, diplegija facijalnog nerva, bulbarba pareza, arefleksija i ataksija. Lumbalnom punkcijom je utvrđena albuminocitološka disocijacija. Bolesnik je lečen imunomodulatornom terapijom u vidu intravenskih imunoglobulina, a nakon toga dugotrajnom fizikalnom terapijom. Nakon godinu dana od pojave prvih simptoma došlo je do potpunog oporavka bolesnika.

MFS sindrom je retko oboljenje za koje ne postoji specifična terapija, a od lekova se koriste plazmafereza i intravenski imunoglobulini. Prognoza za oporavak je dobra i najveći broj pacijenata se potpuno oporavi za 2–3 meseca, a sekvele su (najčešće ataksija) retke.

Ključne reči: polineuropatije; Miller Fisherov sindrom; oftalmoplegija; ataksija; refleks, abnormalan.

ABSTRACT

Miller Fisher syndrome (MFS) is an acute demyelinating polyneuropathy characterized by ophthalmoplegia, ataxia and areflexia. MFS is a variant of Guillain–Barre syndrome (GBS). MFS is a rare neurological disease, which comprises 5% of patients with GBS.

In our work we presented 24-year-old male patient whose clinical picture was characterized by ophthalmoplegia, facial nerve diplegia, bulbar paresis, ataxia and areflexia. Albumino-cytological dissociation was determined by lumbar puncture. The patient was treated with immunomodulatory therapy in the form of intravenous immunoglobulin, followed by long-term physical therapy. One year after the onset of symptoms, there was a complete recovery of the patient.

MFS syndrome is a rare disease for which there is no specific therapy and medications used are plasmapheresis and intravenous immunoglobulin. The prognosis for recovery is good, and most patients recover fully for 2-3 months, and sequelae (usually ataxia) are rare.

Key words: polyneuropathies; Miller Fisher syndrome; ophthalmoplegia; ataxia; reflex, abnormal.

UVOD

Miler Fišerov sindrom (MFS) jeste akutna demijelinizaciona polineuropatija koja se karakteriše oftalmoplegijom, ataksijom i arefleksijom. Predstavlja varijantu Guillain–Barreovog sindroma (1). Prvi medicinski podaci o poliganglioradikulopatiji datiraju još od davne 1859. godine, kada je Octav Landry de Thezillat prikazao bolesnike sa ascedentnim parezama (2). Guillain, Barre и Strohl cy 1916. godine opisali kliničke karakteristike radikuloneuritisa sa povećanjem količine proteina u cerebrospinalnoj tečnosti bez povećanja broja čelijskih elemenata (3). Kliničku trijadu – oftalmoplegiju, arefleksiju i ataksiju prepoznao je Colier 1932. godine (4), a Miller Fischer je ovaj sindrom opisao kao varijantu Guillain–Barreovog sindroma 1956. godine (5). MFS je retko neurološko oboljenje, i obuhvata 5% pacijenata sa GBS (6). U Evropi je incidenca MFS između 0,04 i 0,18 na 100.000 stanovnika godišnje što odgovara jednom bolesniku na milion stanovnika (7). U našem slučaju prikazali smo bolesnika sa ataksijom, arefleksijom, oftalmoplegijom, bilateralnom diplegijom facijalisa i znacima bulbarne pareze.

PRIKAZ SLUČAJA

Bolesnik od 24 godine, muškog pola, primljen je na Kliniku za neurologiju KC „Kragujevac“, u februaru 2012. godine, zbog duplih slika i nazalnog govora. Navedene tegobe nastale su naglo, tri dana pre prijema, najpre sa pojavom duplih slika, a nakon dva dana i sa pojavom nazalnog govora. U neurološkom nalazu na prijemu, na kranijalnim nervima imao je kompletnu spoljašnju oftalmoplegiju, diplegiju facijalisa i znake bulbarne pareze. Zabeležene su mišićne slabosti sa ugašenim mišićnim refleksima na svim ekstremitetima. Hod je bio ataksičan, na širokoj osnovi.

Tokom hospitalizacije, na Klinici za neurologiju urađena je lumbalna punkcija kojom je utvrđena albuminocitološka disocijacija. Virusološke analize su bile negativne. Elektromiografski registrovan je sledeći nalaz: MBP za ispitane nerve su lako snižene na donjim ekstremitetima, uz produžene terminalne latence i EP niže amplitude i produženog trajanja. Latence F talasa su produžene. SBP za *n. suralis* je snižena na donjim ekstremitetima (nije se dobio EP). MR pregled

endokranijuma bio je u fiziološkim granicama. Uzgredan nalaz na magnetnoj rezonanci bila je inflamatorno izmenjena i izrazito zadebljala sluznica sfenoidalnih, etmoidalnih, frontalnih i maksilarnih sinusa. Zapaljenje svih sinusa potvrđeno je i multislajsnom kompjuterizovanom tomografijom paranazalnih šupljina. Sedmog dana nakon prijema započeta je imunomodulatorna terapija u vidu intravenske primene imunoglobulina (0,4 g/kg) u dozi od 30 g dnevno tokom pet dana. Bolesnik je takođe lečen antibiotskom, analgetskom, antikoagulantnom terapijom.

Na primenjenu terapiju pacijent je dobro reagovao u smislu redukovanja neurološkog deficita: gruba motorna snaga na gornjim i donjim ekstremitetima bila je bolja nego na prijemu, dok su mišićni refleksi bili simetrično prisutni, ali sniženi. Na kranijalnim nervima i dalje je bila prisutna oftalmoplegija, diplegija facijalisa. Nakon primene imunomodulatorne terapije započeta je kineziterapija na odeljenju. Po izlasku sa Klinike za neurologiju bolesnik je nastavio sa fizikalnim lečenjem u banjanskim uslovima u trajanju od tri meseca sa povoljnim odgovorom. Nakon godinu dana od pojave prvih simptoma došlo je do potpunog oporavka.

DISKUSIJA

MFS je polineuropatija sa pretežno benignim tokom i predstavlja varijantu Guillain–Barreovog sindroma (GBS), koja se klinički karakteriše oftalmoplegijom, ataksijom i gubitkom mišićnih refleksa (8). O ovom oboljenju ne postoje precizni epidemiološki podaci, ali na osnovu do sada sprovedenih studija zaključuje se da je MFS retko neurološko oboljenje.

Uzrok MFS je nepoznat, ali je u najvećem broju slučajeva povezan sa prethodnom infekcijom. Najčešći uzročnik je *Campylobacter jejuni* (40%). Ostali uzročnici koji mogu dovesti do nastanka ovog sindroma su *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Salmonella gastroenterica*, *Chlamydia pneumoniae*, *Hemophilus influenzae*, *Streptococcus neoformans*, Epstein Barr virus, CMV, HIV, Echo 7 virus (9).

Istraživanja koja su sprovedena poslednjih decenija doprinela su rasvetljavanju mogućih imunoloških mehanizama koji dovode do oštećenja nerava (10). MFS može prethoditi infekcija koja je udružena sa prisustvom anti GQ1b antitela u više od 80% slučajeva (11). Podtip gangliozida GQ1b prisutan je u kranijalnim nervima, naročito u *n. oculomotoriusu*, *n. abducensu* i *n. trochlearisu* kao i na presinaptičkim krajevima neuromišićne spojnice. (12). Kliničku sliku MFS čini trijas simptoma: oftalmoplegija, ataksija, arefleksija. Berlit i saradnici su opisali 223 slučaja MFS. U 38,6% slučajeva prvi simptomi su bile diplopije, ataksija u 20,6% slučajeva. Arefleksija je bila prisutna u 81,6% slučajeva.

Osim bulbomotora opisani su poremećaji i drugih kranijalnih nerava: VII (45,7%), IX i X (39,9%), XII (13%) (13). Mada slabost ekstremiteta nije deo kliničke slike ovog sindroma, može se javiti kod 20–25% pacijenata (14).

U našem slučaju prikazali smo bolesnika kod koga je bolest počela naglo sa pojavom duplih slika koje su nastale kao posledica oftalmoplegije, a nakon toga i znacima oštećenja bulbarne muskulature u vidu nazalnog govora. Neurološkim pregledom konstatovana je slabost mimične muskulature koja se manifestovala diplegijom facijalisa. Takođe, neurološkim pregledom konstatovane su arefleksija i ataksija.

Dosadašnje studije su pokazale da vizuelizacione metode kao što su MR i CT nemaju dijagnostički značaj (15), što je bio slučaj i kod našeg bolesnika (MR nalaz je bio u fiziološkim granicama). Elektromioneurografski se registruje normalno provođenje u motornim nervima u većini slučajeva, ali neki autori opisuju abnormalnosti kao što su: produžene distalne latence, usporeno provođenje i smanjenje amplitude mišićnog akcionog potencijala. Kod pacijenata sa bilateralnom facijalnom paralizom nalaz je identičan nalazu kod Belove paralize (abnormalnosti proksimalnog provođenja *n. facialis*) (16, 17, 18). Još jedna od dijagnostičkih procedura koja se primenjuje u dijagnostici MFS je svakako i lumbalna punkcija. Osnovna karakteristika nalaza u likvoru je albuminocitološka disocijacija tj. hiperproteinorahija i normalan broj ćelijskih elemenata (3), što je bio slučaj i kod našeg bolesnika. U studiji Nishimoto i saradnika pokazano je da albuminocitološka disocijacija postoji kod 59% pacijenata sa MFS (11).

MFS je retko oboljenje i ne postoji specifična terapija. Velike studije su pokazale da plazmafereza i primena intravenskih imunoglobulina imaju najpovoljniji efekat u lečenju ovog sindroma, međutim, za sada se nijedna klinička studija nije bavila upoređivanjem kliničkih efekata kod pacijenata koji su tretirani plazmaferezom i kod onih koji nisu tretirani ovom terapijom. Imunomodulatorna terapija, uključujući plazmaferezu i intravenske imunoglobuline, koriste se da ubrzaju vreme oporavka. Retrospektivna studija koja je sprovedena na 92 bolesnika, objavljena 2007. godine, proučavala je da li imunomodulatorna terapija ubrzava vreme oporavka kod pacijenata sa MFS. U ovoj studiji je 28 pacijenata primalo intravenske imunoglobuline u dozi od 0,4 g/kg dnevno tokom pet dana. Kod 23 bolesnika je primenjena plazmafereza (šest puta na svaki drugi dan), a 41 bolesnik je bio bez terapije. Terapija sa imunoglobulinima je neznatno smanjila vreme oporavka kod pacijenata sa oftalmoplegijom i ataksijom u poređenju sa kontrolnom grupom. Primena intravenskih imunoglobulina je za sada opravdana samo kod pacijenata sa teškim formama MFS (ataksija, respiratorna insuficijencija, izražena slabost

ekstremiteta, bulbarna slabost) (19, 20). Kod našeg bolesnika primenili smo intravenske imunoglobuline u dozi od 30 g dnevno tokom šest dana pri čemu je došlo do postepenog povlačenja neuroloških tegoba. Bolesnik je nastavio sa primenom fizikalne terapije i nakon godinu dana od pojave prvih simptoma došlo je do kompletnog oporavka. Prognoza za kompletan oporavak je odlična i najveći broj pacijenata se potpuno oporavi za 2–3 meseca, mada kod izvesnog broja pacijenata zaostaje ataksija. Diplopije i ptoza se gotovo uvek kompletno povlače.

SKRAĆENICE

CT – kompjuterizovana tomografija

EP – evocirani potencijal

GBS – Guillain-Barre syndrome

MFS – Miller Fisher syndrome

MR – magnetna rezonanca

MBP – motorna brzina provođenja

SBP – senzorna brzina provođenja

LITERATURA

1. Pulitano S, Viola L, Genovese O, Chiaretti A, Piastra M, Mariotti P, Di RC. Miller Fisher syndrome mimicking intracranial hypertension following head trauma. *Childs Nerv Syst* 2005; 21: 473–6.
2. Landry O. Note sur la paralysie ascendante aigue. *Gazette Hebdomadaire de Medicin* 1859; 6: 472–474. 486–488. (in French)
3. Guillain G, Barea JA, Strohl A. Sur un syndrome de radiculo-nevrite hyperalbuminose du liquide cephalorachidien sans reaction cellulaire. *Bull Soc Med Hop Paris* 1916; 40: 1462–70. (in French)
4. Collier J. Peripheral neuritis. *Edinburgh Med J* 1932; 39: 601–18.
5. Fisher M. An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia). *N Engl J Med* 1956; 255: 57–65.
6. McGrogan A, Madle GC, Seaman HE, de Vries CS. The epidemiology of Guillain-Barre syndrome worldwide. A systematic literature review. *Neuroepidemiol* 2009; 32: 150–63.
7. Emilia-Romagna Study Group on Clinical and Epidemiological Problems in Neurology. Guillain Barre syndrome variants in Emilia-Romagna, Italy, 1992–3: incidence, clinical features, and prognosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 218–24.
8. Aranyi Z, Kovacs T, Sipos I, Bereczki D. Miller Fisher syndrome: brief overview and update with a focus on electrophysiological findings. *Eur J Neurol* 2012; 19: 15–20.
9. Finsterer J, Niedermayr A, Weigl PG, Voigtländer T. Anti-GQ1b-negative Miller Fisher syndrome with lower cranial nerve involvement from parasinusoidal aspergilloma. *J Infect* 2006; 52: e81–e85.
10. Winer J. Bickerstaff's encephalitis and the Miller Fisher syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 433–5.
11. Nishimoto Y, Odaka M, Hirata K, Yuki N. Usefulness of anti-GQ1b antibody testing in Fisher syndrome compared with cerebrospinal fluid examination. *J Neuroimmunol* 2004; 148: 200–5.
12. Wessig C, Buchwald B, Toyka KV, Martini R. Miller Fisher syndrome: immunofluorescence and immunoelectron microscopic localization of IgG at the mouse neuromuscular junction. *Acta Neuropathol* 2001; 101: 239–44.
13. Santra G, Datta AK. Miller Fisher syndrome-an uncommon clinical presentation. *J Assoc Physicians India* 2008; 56: 898–900.
14. Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, Yuki N, Hattori T. Clinical features and prognosis of Miller Fisher syndrome. *Neurology* 2001; 56: 1104–6.
15. Ito M, Kuwabara S, Odaka M, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis and Fisher syndrome form a continuous spectrum: clinical analysis of 581 cases. *J Neurol* 2008; 255: 674–82.
16. Jamal GA, Ballantyne JP. The localization of the lesion in patients with acute ophthalmoplegia, ataxia and areflexia (Miller Fisher syndrome). A serial multimodal neurophysiological study. *Brain* 1988; 111: 95–114.
17. Fross RD, Daube JR. Neuropathy in the Miller Fisher syndrome: clinical and electrophysiologic findings. *Neurology* 1987; 37: 1493–8.
18. Ogawara K, Kuwabara S, Yuki N. Fisher syndrome or Bickerstaff's brainstem encephalitis? Anti-GQ1b IgG antibody syndrome involving both the peripheral and the central nervous systems. *Muscle Nerve* 2002; 26: 845–9.
19. Overell JR, Hsieh ST, Odaka M, Yuki N, Willison HJ. Treatment for Fisher syndrome, Bickerstaff's brainstem encephalitis and related disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1): CD004761.
20. Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, Hattori T. Intravenous immunoglobulin therapy for Miller Fisher syndrome. *Neurology* 2007; 68: 1144–6.