

## Miller-Fisher sendromu İki vaka takdimi

Önder Yavaşcan<sup>1</sup>, Sümer Sütçüoğlu<sup>2</sup>, Gülşen Dizdärer<sup>3</sup>, Salih Özgür<sup>4</sup>, Nejat Aksu<sup>5</sup>

SSK Tepecik Eğitim Hastanesi <sup>1</sup>Pediyatri Başasistanı, <sup>2</sup>Pediyatri Uzmanı, <sup>3</sup>Pediyatrik Nöroloji Uzmanı, <sup>4</sup>Pediyatri Asistanı, <sup>5</sup>Pediyatri Doçenti

**SUMMARY:** Yavaşcan Ö, Sütçüoğlu S, Dizdärer G, Özgür S, Aksu N. (Department of Pediatrics, Social Security Tepecik Training Hospital, İzmir, Turkey). Two cases with Miller-Fisher syndrome. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2004; 47: 283-286.

Miller-Fisher syndrome (MFS) is an uncommon variant of Guillain-Barré syndrome (GBS) characterized by external ophthalmoplegia, ataxia, and areflexia. This syndrome is observed in about 5% of all GBS cases. Miller-Fisher syndrome can be distinguished from GBS by a few clinical features. Because the laboratory findings are not specific for MFS, the diagnosis is made only with suspicion of the disease. Here we report two cases of MFS to review the clinical features, differential diagnosis, pathophysiology and treatment of MFS.

*Key words:* Miller-Fisher syndrome, Guillain-Barré syndrome.

**ÖZET:** Miller-Fisher sendromu(MFS) akut başlangıçlı ataksi, eksternal oftalmopleji ve arefleksi ile giden bir klinik tablo olup, Guillain-Barré sendromunun (GBS) seyrek görülen bir şeklidir. Miller-Fisher sendromu GBS'den yalnızca birkaç klinik özellikle ayırt edilebilmekte laboratuvar bulguları özgün olmadığı için tanı ancak hastalıktan şüphelenildiği durumda konulabilmektedir. Tüm GBS'li hastaların yaklaşık %5'inin MFS'li hastalar olduğu bildirilmektedir. Bu yazıda MFS'yi hatırlatmak, GBS'den ayırıcı özelliklerini vurgulamak ve tedavisini tartışmak amacı ile iki hasta sunulmuştur.

*Anahtar kelimeler:* Miller-Fisher sendromu, Guillain-Barré sendromu.

Guillain-Barré sendromunun (GBS) seyrek rastlanan bir şekli olan Miller-Fisher sendromu (MFS) akut olarak ortaya çıkabilen ataksi, eksternal oftalmopleji, arefleksi ile giden klinik bir tablodur. Sıklıkla viral bir enfeksiyondan sonra ortaya çıkan ve genellikle 8-10 haftada iyileşmenin görüldüğü iyi huylu bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Öte yandan, patolojik çalışmalarda özellikleri aydınlatılmış akut enflamatuvar bir polinöropati tablosu olan MFS'nin tüm GBS vakalarının yaklaşık %5'ini oluşturduğu bildirilmektedir<sup>1,2</sup>. Bu yazıda, MFS'yi hatırlatmak ve GBS'den ayırıcı özelliklerini vurgulamak amacı ile kliniğimizde MFS tanısı alan iki hasta sunulmuştur.

### Vakaların Takdimi

#### Vaka 1

Dört yaşında erkek hasta bir hafta önce gribal enfeksiyon geçirdiği belirtilen hasta bir gün önce başlayan çift görme, sağ gözde içe kayma

ve bir kez kusma yakınmaları ile getirildi. Öz ve soy geçmişinde önemli bir özellik belirtilmedi. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 30 kg, boyu 130 cm, kan basıncı 115/75 mmHg saptandı. Bilinci açık, koopere olan hastanın sağ gözde içe deviasyonu, her iki gözde yukarıya ve dışa bakış kısıtlılığı, ışık refleksinde azalması vardı. Ayakta durma güçlüğü ve yürürken dengesizlik izlenmekteydi. Derin tendon refleksleri alt ve üst ekstremitelerde hipoaktif olarak değerlendirildi. Kas kuvveti alt ekstremitelerde 3/5, üst ekstremitelerde 4/5 olarak belirlendi. Göz dibi muayenesinde sağda daha belirgin olmak üzere her iki gözde papil stazı izlendi. Diğer sistem bulguları normaldi. Rutin laboratuvar incelemeleri eritrosit sedimentasyon hızınının 98 mm/saat olması dışında normal sınırlarda bulundu. Papil stazı devam ettiği için BBT ve kraniyal MRG ile değerlendirilerek kafa içi yer kaplayan oluşum ayırt edildi. Lomber ponksiyonunda BOS görünümü berrak, basıncı normal olarak saptandı. Mikroskopisinde hücre

görülmedi; protein 60 mg/dl (normali 10-20 mg/dl), glukoz 43 mg/dl (eş zamanlı kan glukozu 98 mg/dl) olarak bulundu. Yedinci günde EMG'sinde patolojik bir bulguya rastlanmadı. Hastada akut başlangıçlı diplopi, oftalmopleji, ataksi, arefleksiye kadar ilerleyen hiporefleksi ve albümino-sitolojik disosiyasyon bulguları ile MFS düşünüldü.

Yatışının beşinci günü intravenöz immünoglobülin (IVIG) tedavisi (400 mg/kg/gün, beş gün) başlanarak fizik tedavi programına alındı. Klinik belirtilerin başlangıcından 18 gün sonra değerlendirilen EMG'sinde ise incelenen kas ve sinirlerde akson dejenerasyonu ile giden motor polinöropatiyi düşündüren bulgulara rastlandı. Eritrosit sedimentasyon hızı birinci haftada normal sınırlara gerileyen hastanın ikinci haftadan itibaren yukarı bakış kısıtlılığı gerilemeye başladı. Dördüncü haftadan itibaren oftalmoplejisi tamamen düzeldi. Kas gücü ikinci haftada üstte 4/5, altta 3/5, dokuzuncu haftada üstte 5/5, altta 4/5 olarak değerlendirildi. İzleminin 14. haftasında dengesiz bir şekilde yürüebildiği gözlenen hastada 20. haftada bulguların tamamen gerileyerek normale döndüğü saptandı. Hasta halen hastanemiz çocuk nörolojisi bölümünce izlenmektedir.

## Vaka 2

Yedi yaşında erkek hasta bir haftadır dizlerde ve ayak bileklerinde ağrı, yürümede zorluk, otururken zorlanma ve bir gündür hiç yürüyememe yakınmasıyla getirildi. Bir ay önce su çiçeği enfeksiyonu geçirdiği öğrenildi. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 25 kg, boy 122 cm, kan basıncı 100/75 mmHg olarak bulundu. Derin tendon refleksleri alt ekstremitelerde bilateral alınamazken, üst ekstremitelerde normal değerlendirildi. Kas gücü alt ekstremitelerde bilateral 0/5, üst ekstremitelerde bilateral 5/5 olarak değerlendirildi. Disfonik konuşması olan hastanın anal sfinkter tonusu azalmıştı. Diğer sistem muayenelerinde ek patolojik bulguya rastlanmayan hastanın rutin laboratuvar testleri normal sınırlarda bulundu. BOS mikroskobisinde 10/mm<sup>3</sup> lenfosit saptandı. BOS incelenmesinde protein 112 mg/dl (normali 10-20 mg/dl), glukoz 55 mg/dl (eş zamanlı kan glukozu 96 mg/dl) olarak ölçüldü. Kranial MRG'si normal, spinal MRG'sinde ise konus medullaris distalinde radiklerde kontrast madde tutulumu (araknoidit?) izlendi.

Hasta, alt ekstremitelerde simetrik flask paralizisi ile derin tendon reflekslerinin alınamaması ve BOS'ta albümino-sitolojik disosiyasyonu nedeniyle GBS olarak değerlendirildi. Yatışının üçüncü günü IVIG tedavisi (400 mg/kg/gün, beş gün) başlanarak fizik tedavi programına alındı. Geç dönem (10 gün sonra) EMG'de üstte ve altta mikst tipte segmental demiyelizasyon ile belirgin polinöropati bulgularının varlığı ile GBS tanısı desteklenmiş oldu. İzleminin 10. günde kas gücü bulgularında düzelme gözlemlendi, alt ekstremitelerde kas gücü 3/5 saptandı ve oturma kabiliyetini tekrar kazandı. Ancak 13. günde sağ altıncı kranial sinir tutulumuna bağlı sağ göz lateral bakış kısıtlılığı saptandı. Klinik tabloya oftalmoplejisinin eklenmesi nedeniyle MFS olarak kabul edildi. Sağ göz lateral bakış kısıtlılığı üçüncü hafta sonunda, disfonik konuşması ve anal sfinkter tonusundaki azalma ise bir haftada normale döndü. Yatışının ikinci haftasında destekle yürüebildiği, alt ekstremitelerde kas gücünün 4/5 olduğu saptandı. Yedinci haftada yapılan değerlendirmede ise desteksiz olarak yürüyebilmeye başladığı, kas gücünün ise 5/5 olduğu saptandı. İzleminin onuncu haftasında nörolojik muayene bulguları tamamen normaldi. Hasta halen hastanemiz çocuk nörolojisi bölümünce izlenmektedir.

## Tartışma

Guillain-Barré sendromu kranial ve spinal sinirlerle köklerinin akut enflamatuvar hastalığıdır. Distalde başlayıp proksimale doğru ilerleyen simetrik kas güçsüzlüğü en önemli bulgusudur. İlk olarak 1956 yılında tanımlanan Miller-Fisher sendromu ise GBS'nin bir şekli olup klasik triadının oftalmopleji, arefleksi ve ataksi olduğu bildirilmektedir<sup>1,2,8</sup>.

Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, GBS'lu hastaların üçte ikisinden fazlasında üç ile 45 gün önce geçirilmiş bir üst solunum yolu enfeksiyonu veya gastroenterit öyküsünün olması postenfeksiyöz bir hastalık olabileceğini düşündürmektedir. Virus veya bakterilerin başlattığı antijenik uyarıyla Schwann hücreleri ve aksonların glikopeptidlerine karşı oluşan otoimmünitenin patogeneze sorumlu olduğu kabul edilmektedir<sup>4</sup>. GBS'nin kabakulak, su çiçeği ve kızamık enfeksiyonları sonrası da oluştuğu bildirilmektedir<sup>5,6</sup>. C. jejuni gastroenterit sonrası gelişen GBS epidemilerinde sorumlu ajan olarak gösterilmektedir. Özellikle akut motor aksonal nöropati

(AMAN) ve akut enflamatuvar demiyelinizan poliradikülönöropati (AIDP) varyantlarında suçlanan majör postenfeksiyöz organizma olarak belirtilmektedir<sup>2,3,7</sup>. GBS'de influenza aşısının da sorumlu olduğu ileri sürülmüş, ancak kontrollü çalışmalarda hastalığın sıklığı yönünden fark olmadığı gösterilmiştir<sup>8</sup>. MFS'de ise vakaların %71.8'inde ortalama on gün önce viral enfeksiyon semptomları tanımlanmıştır<sup>4</sup>. Birinci hastamızda bir hafta önce gripal enfeksiyon, ikinci hastamızda ise bir ay önce su çiçeği enfeksiyonu geçirdiği belirtilmiş olup herhangi bir aşılama öyküsü alınmamıştır.

Miller-Fisher sendromunda kas güçsüzlüğü GBS'de olduğu gibi distalden proksimale doğru ilerlemektedir. Ancak MFS için tanı koydurucu bulgular ataksi, arefleksi ve oftalmopleji varlığıdır<sup>2</sup>. Birinci hasta bize başvurduğunda ataksi, hiporefleksi ve oftalmopleji bulguları varken iken tablo arefleksi ve tam yürüyemeye kadar ilerlemiştir. İkinci hasta ise öncelikle GBS tanısı almış olup izleminde oftalmoplejinin gelişmesi ile MFS tanısı konmuştur. MFS'de ataksi yürüyebilen hastalarda daha çok ayakta durma sırasında belirgin olup, gövde kaslarının ekstremitelere oranla daha ağır tutulduğunun göstergesidir. Ancak kliniğe başvuru sırasında yürüyemeyen hastalarda ataksi kolaylıkla gözden kaçabileceğinden, tanı hataları oluşabilmektedir<sup>2</sup>. Nitekim, 223 vakalık bir seride MFS'li hastaların sadece %21'inde kliniğe başvuruda ataksi saptandığı bildirilmiştir<sup>4</sup>. Bu nedenle, GBS'li hastaların ataksi yönünden değerlendirilmeleri ayırıcı tanı açısından çok önemlidir.

Elektrofizyolojik çalışmalarla MFS'de ekstremitelerde sensöriyel nöropati bulgularının, kranial sinirlerde ise motor hasarın ön planda olduğu gösterilmiş olup bu durumun GBS'den ayırıcı bir özellik olduğu bildirilmektedir. Ayrıca MFS'nde görülen, beyin sapı tutuluşunun da GBS'dan ayırmada önemli bir özellik olduğu üzerinde durulmaktadır<sup>4,9,10</sup>. Okulomotor sinirin tutulmasına bağlı oftalmopleji zaten MFS klasik triadı içerisinde yer alan bir özelliktir. Bunun yanında MFS'li hastaların %57'sinde okulomotor sinir tutuluşu dışında diğer kranial sinirlerden en az birinin tutulduğu da belirtilmektedir<sup>4</sup>. Birinci hastamızda sadece okulomotor sinir tutuluşu mevcut iken, ikinci hastamızda okulomotor sinir ile birlikte abduzens sinirinin de tutulduğunu saptadık. Ayrıca ikinci hastada saptanan kısa süreli disfoni

ve dil hareketlerindeki güçsüzlük glossofaringeal sinir ve hipoglossal sinir tutulumunu da düşündürmekle birlikte disfaji, ağrı ve tat duyusunda azalma ile yutma refleksinde azalma, dilde tremor ve kayma olmadığından, hastanın bu bulguları kranial sinir tutulumundan çok orofarengal güçsüzlüğe bağlanmıştır. Dolayısıyla GBS'li vakalarda kranial sinir tutulumuna ait bulguların saptanması halinde MFS'nin de akla getirilmesi gerekmektedir.

Terleme, yüz kızarması, karın ağrısı, hipertansiyon, idrar ve dışkı inkontinansı veya retansiyonu gibi otonomik sinir sistemi bulguları MFS'de genellikle görülmemektedir. Bu bulgular GBS'de de seyrek olarak bildirilmektedir<sup>2,3</sup>. Ancak ikinci hastamızda dışkı inkontinansının eşlik etmediği kısa süreli anal sfinkter tonusunda azalma da saptanmıştır. Bu bulgu genellikle transvers miyelit, poliradikülönör, tümör ve diğer spinal kord lezyonlarına işaret etmektedir. Bu tablo da acil tanı ve tedaviyi gerektirmektedir<sup>2,5</sup>. Nitekim, hastamızda bu amaçla yapılan spinal MRG'de kuşku araknoidit bulgusu dışında başka bir patoloji saptanmamıştır. Araknoiditin gerek MFS gerekse GBS ile birlikteliği konusunda ise herhangi bir literatür bilgisine rastlanmamıştır.

Papil stazı, hem MFS'de hem de GBS'de beklenen bir bulgu değildir. Ancak GBS'li hastaların yaklaşık %4'ünde görülebildiği de bildirilmektedir. Bu durumun protein içeriği yüksek BOS'un araknoid villuslardan emiliminin azalmasına bağlı olarak oluşan komminikan ılımlı bir hidrosefalinin işareti olabileceği üzerinde durulmaktadır<sup>11,12</sup>. Birinci hastada saptanan papil stazı da muhtemelen protein içeriği yüksek olan BOS'un bu etkisine bağlıdır. Nitekim hastanın bir hafta sonra tekrarlanan göz dibi bakısında papil stazına ait bulgu saptanmamıştır. Ayrıca görüntüleme yöntemleriyle papil stazının diğer nedenleri de ayırt edilmiştir.

Öte yandan MFS'de eritrosit sedimentasyon hızının normal olduğu bildirilmektedir<sup>8</sup>. Ancak birinci hastada saptanan ve bir hafta içinde normale dönen yüksekliğin nedeni açıklanamamıştır. Nitekim sedimentasyonda yükselmeye neden olabilecek hiçbir fizik muayene ve laboratuvar bulgusu saptanamamıştır.

Guillain-Barré sendromu'nda olduğu gibi MFS'nin de tanısında MRG ve BBT gibi radyolojik görüntüleme yöntemlerine genellikle

ihtiyaç bulunmamaktadır<sup>1,2,4,5,8</sup>. Bununla birlikte MFS'de spesifik olmayan patolojik MRG bulgusu olarak demiyelinize foküste T2 ve proton ağırlıklı görüntülerde sinyal intensitesinde artış ve sinir genişlemesinin saptandığı bildirilmektedir. Ayrıca enflamatuvar ve neoplastik hastalıkların ayırıcı tanısında da MRG önerilmektedir<sup>13</sup>. Nitekim birinci hastada papil stazının devam etmesi yanında kranial sinir tutulumunun olması nedeniyle kafa içi yer kaplayan oluşumun ayırt edilmesi amacıyla BBT ve MRG yöntemlerine ihtiyaç duyulmuştur. Bu hastada kafa içi yer kaplayan oluşum bu yöntemlerle ayırt edildikten sonra BOS incelemesi yapılmış ve tanıya gidilmiştir. İkinci hastada ise izlem sırasında gelişen okulomotor sinir ve abduzens sinir paralizisi ile birlikte disfonisinin olması nedeniyle kafa içi yer kaplayan oluşumun ayırt edilmesi amaçlanarak kranial MRG çekilmiş ve herhangi bir patoloji saptanmamıştır.

Miller-Fisher sendromlu hastalarda anti-GQ1b IgG antikor titresinin yüksek bulunduğu bildirilmektedir<sup>14-16</sup>. Bu serolojik çalışma ülkemizde yapılamadığından hastalarımızda çalıştırılmamıştır.

Günümüzde MFS ve GBS'nin tedavisinde IVIG ve plazmaferez önerilmektedir. Ancak rehabilitasyon ve semptomatik tedavilerin önemi de unutulmamalıdır<sup>2,4,8,17</sup>. Tedavide IVIG yürüymeyen hastalarda ilk bir hafta içinde beş gün süreyle günde 400 mg/kg olarak uygulanmaktadır. Etkisini B ve T hücreleri ile Fc reseptörlerinin blokajı ve patolojik sitokinlerin nötralizasyonu sayesinde gösterdiği düşünülmektedir. Dolayısıyla hastalığın ilk haftasında IVIG tedavisine başlanması çok önemlidir. Her iki hastamıza da IVIG ilk hafta içinde başlanmıştır. Ayrıca IVIG tedavisine direnç gösterenlerde, çok küçük çocuklarda ve ağır hastalarda plazmaferez de denenebilmektedir<sup>17</sup>.

Miller-Fisher sendromunda prognoz genellikle iyidir. Bu sendromun GBS'nun kendi kendini sınırlayan bir varyantı olduğu ve ortalama iyileşme süresinin 8-10 hafta kadar sürdüğü bildirilmektedir. Hastalarımızdan hiçbirinde ventilatör ihtiyacı duyulmamış olup, birinci hasta 20. haftada, ikinci hasta ise 10. haftada tamamen normale dönmüştür.

Sonuç olarak; MFS akut olarak ortaya çıkabilen ataksi, eksternal oftalmopleji, arefleksi ile seyreden, GBS'nin seyrek rastlanan bir şeklidir.

Bu nedenle GBS'li hastaların izleminde bu sendromun da akla getirilmesi erken tanı ve tedavi açısından önemlidir.

#### KAYNAKLAR

1. Bushra JS. Miller-Fisher syndrome: an uncommon acute neuropathy. *J Emerg Med* 2000; 18: 427-430.
2. www.eMedicine - Guillain-Barre Syndrome.htm
3. Berlit P, Rakicky J. The Miller-Fisher syndrome: review of the literature. *J Clin Neuro Ophthalmol* 1992; 12: 57-63.
4. Li H, Yuan J. Miller-Fisher syndrome: toward a more comprehensive understanding. *Chin Med J* 2001; 114: 235-239.
5. Evans OB, Vedanarayanan V. Guillain-Barré syndrome. *Pediatr Rev* 1997; 18: 10-16.
6. Yoshikawa T, Suzuki K, Suga S, et al. Immune response to gangliosides in a case of Guillain-Barré syndrome after varicella. *Arch Dis Child* 2000; 83: 172-173.
7. Ho TW, Mishu B, Li CY, et al. Guillain-Barré syndrome in northern China. Relationship to *Campylobacter jejuni* infection and anti-glycolipid antibodies. *Brain* 1995; 118: 597-605.
8. Aysun S. Guillain-Barré sendromu. *Katkı Pediatri Dergisi* 1997; 18: 496-500.
9. Fross RD, Daube JR. Neuropathy in the Miller-Fisher syndrome: clinical and electrophysiologic findings. *Neurology* 1987; 37: 1493-1498.
10. Wong VA. Neurophysiological study in children with Miller-Fisher syndrome and Guillain-Barré syndrome. *Brain Dev* 1997; 19: 197-204.
11. Hantson P, Horn JL, Deconinck B, et al. Hydrocephalus in Guillain-Barré syndrome. *Eur Neurol* 1991; 31: 426-427.
12. Erşahin Y, Mutluer S, Yurtseven T. Hydrocephalus in Guillain-Barré syndrome. *Clin Neurol Neurosurg* 1995; 97: 253-255.
13. Berciano J. MR imaging in Guillain-Barré syndrome. *Radiology* 1998; 208: 137-141.
14. Chiba A, Kusonoki S, Shimizu T, et al. Serum IgG antibody to ganglioside GQ1b is a possible marker of Miller-Fisher syndrome. *Ann Neurol* 1992; 31: 677-679.
15. Chiba A, Kusonoki 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. *Neurology* 1993; 43: 1911-1917.
16. Phillips MS, Stewart S, Anderson JR. Neuropathological findings in Miller-Fisher syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 492-495.
17. Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, Hattori T. Plasmapheresis and Miller-Fisher syndrome: analysis of 50 consecutive cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 675-680.