

**MILLER- FISHER SENDROMU: BİR OLGU SUNUMU****Pamir GÜLEZ<sup>1</sup>, Murat HIZARCIOĞLU<sup>1</sup>, Ayca ÜNALP<sup>1</sup>, Zuhâl ÖNDER SİVİŞ<sup>1</sup>****ÖZET**

Miller-Fisher sendromu ataksi, oftalmopleji ve arefleksi ile karakterizedir ve Guillain Barre sendromunun bir varyantı olduğu düşünülmektedir. Miller-Fisher sendromu tüm Guillain Barre sendromlu olguların %5-8'ini oluşturur. Ani başlangıçlı eksternal oftalmopleji Miller-Fisher sendromunun kardinal bulgusudur. Miller-Fisher sendromu Guillain Barre sendromundan yalnızca birkaç klinik özellikle ayırt edilebilmekte, laboratuvar bulguları özgün olmadığı için tanı ancak hastalıktan şüphelenildiği durumda konulabilmektedir. Yürüme ataksisi, oftalmopleji ve derin tendon reflekslerinde azalma saptanan beş yaşındaki kız olguda beyin omurilik sıvısında albuminositolojik disosiyasyon, elektromiyografide alt ekstremitelerde distallerinde mikst tip polinöropati bulgularıyla birlikte Miller-Fisher sendromu tanısı konuldu. İntravenöz immunoglobulin 1 g/kg/doz iki gün kullanıldı. Oldukça nadir görülen bir antite olması nedeniyle hatırlatmak amacıyla sunuldu.

**Anahtar sözcükler:** Miller-Fisher sendromu, Guillain Barre sendromu, intravenöz immunoglobulin.

**Miller-Fisher Syndrome: A Case Report****SUMMARY**

Miller-Fisher syndrome is characterized by gait ataxia, external ophthalmoplegia and areflexia and thought as an uncommon variant of Guillain Barre syndrome. Miller-Fisher syndrome is observed in about 5-8% of all Guillain Barre syndrome cases. Acute onset of external ophthalmoplegia is a cardinal feature of Miller-Fisher syndrome. Miller-Fisher syndrome can be distinguished from Guillain Barre syndrome by a few clinical features. Because the laboratory findings of the Miller-Fisher syndrome are nonspecific, its the diagnosis based on clinical suspicion of the disease. A five year old girl with gait ataxia, ophthalmoplegia, hyporeflexia, cerebrospinal fluid and electromyographic findings was diagnosed with Miller-Fisher syndrome. Intravenous immunoglobulin (1 g/kg/dose) was given for two days. The aim of the case presented here is to remind this very uncommon entity.

**Key words:** Miller-Fisher syndrome, Guillain Barre syndrome, intravenous immunoglobulin.

Guillain Barre sendromunun bir varyantı olduğu düşünülen ve nadir görülen bir antite olan Miller-Fisher sendromu; ataksi, oftalmopleji ve arefleksi ile karakterizedir. Sıklıkla viral bir enfeksiyondan sonra ortaya çıkar ve genellikle 8-10 haftada iyileşme görülür. Miller-Fisher sendromu Guillain Barre sendromundan yalnızca birkaç klinik özellikle ayırt edilebilmekte, laboratuvar bulguları özgün olmadığı için tanı ancak hastalıktan şüphelenildiği durumlarda konulabilmektedir<sup>1,2</sup>. Olgu, nadir görülen bir antite olması nedeniyle ve ataksi ile başvuran olgularda bu sendromun da akla getirilmesini vurgulamak amacıyla sunuldu.

**OLGU SUNUMU**

Daha önce herhangi bir yakınması olmayan beş yaşındaki kız olgu iki gün önce ani başlayan dengesiz yürüme, sendeleme ve konuşmada zorlanma yakınmaları ile başvurdu. Öz ve soy geçmişinde önemli bir özellik saptanmadı, travma, aşı ya da enfeksiyon öyküsü alınmadı. Yapılan fizik muayenesinde boyu ve ağırlığı 75-90 persentil, vücut ısısı 36 °C, kalp tepe atımı 90/dk, kan basıncı 105/70 mmHg idi. Diğer fizik muayene bulguları olağan bulundu. Nörolojik muayenesinde bilinci açık ve koopere olan hastanın sol gözde kapamada azalma, alın sol tarafında kas hareketlerinde azalma saptandı,

ağız sağa çekiliyordu ve sol periferik fasiyal paralizi olarak değerlendirildi. Ayakta durma gücünü ve yürüme ataksisi gözlenen olguda derin tendon refleksleri alt ve üst ekstremitelerde hipoaktif idi. Kas kuvveti simetrik olarak alt ekstremitelerde 3/5, üst ekstremitelerde 4/5 olarak belirlendi. Romberg testi gözleri kapalı iken pozitif idi ve periferik sinir tutulumuna bağlandı. Dismetri, disdiadokinezi negatif bulundu. Patolojik refleks alınmadı. Göz dibi muayenesi normal idi. GBS skoru 2 olarak değerlendirildi. Rutin laboratuvar incelemeleri normal sınırlarda olan olgunun EEG, kranio-spinal MRI ve kranial diffüzyon MR tetkikleri de normal bulundu. Yapılan lomber ponksiyonda BOS basıncı normal, görünüm berraktı, hücre görülmedi, pandy (++++), glikoz 78 mg/dl (eş zamanlı kan şekeri 102 mg/dl) ve protein 1260 mg/dl saptandı. EMG'de alt ekstremitelerin distallerinde hakim Guillain Barre ile uyumlu mixt tip polinöropati saptandı. İzleminin dördüncü gününde sol periferik fasiyal paralizye ek olarak sol gözde içe deviasyon, dışa bakış kısıtlılığı gelişti ve abducens paralizisi olarak değerlendirildi. Hastaya ataksi, arefleksiye kadar giden hiporefleksi, oftalmopleji ve albuminositolojik disosiyasyon bulguları ile Miller-Fisher sendromu tanısı kondu. Tedavi olarak 1 g/kg/gün, 2 gün İVİG verildi ve fizik tedavi programına alındı. Tanıyı desteklemesi amacıyla alınan serum anti-GQ1b sonucu izlemde

<sup>1</sup>Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi İZMİR, TÜRKİYE

negatif geldi. İzleminin onbeşinci gününde sol fasiyal ve abducens paralizilerinde ve yürümesinde iyileşme gözlenen olgunun GBS skoru 1 olarak değerlendirildi, fizik tedavi ve rehabilitasyon programına devam etmek üzere taburcu edildi. Olgunun bir ay sonra yapılan poliklinik kontrolünde kranial sinir muayeneleri normal bulundu, yürüyüşünde bir patoloji belirlenmedi, GBS skoru 0 olarak değerlendirildi.

## TARTIŞMA

Guillain Barre sendromu (GBS) etyolojisi tam olarak aydınlatılmamış olan, ancak otoimmün olduğu düşünülen, kranial ve spinal sinirler ile köklerinin akut demiyelinizan, inflamatuvar bir hastalığıdır. Distalde başlayıp, proksimale doğru ilerleyen simetrik kas güçsüzlüğü hastalığın en önemli bulgusudur. GBS'lu olguların 2/3'ünde iki hafta kadar önce geçirilmiş viral enfeksiyon öyküsü mevcuttur. Bacaklardan başlayıp, yukarı doğru simetrik olarak ilerleyen motor güçsüzlük, tendon reflekslerinin alınmaması, bulber ve otonom tutulum temel özelliğidir. Tipik GBS'lu hastalarda ilk semptomlar ağrı, hissizlik, parestezi veya bacaklarda kuvvetsizliktir. GBS'unun ana özellikleri, hızlı ilerleyici bilateral ve çoğunlukla simetrik güç kaybı ve/veya kranial sinir tutulumudur<sup>3</sup>. GBS'da fasiyal sinir tutulumu en sık görülen form olup, hastaların %70'inde saptanır, okulomotor sinir tutulumu ise çok nadirdir<sup>4</sup>. Beyin omurilik sıvısında (BOS) albuminositolojik disosiyasyon varlığı ve elektromiyografide (EMG) ileti yavaşlaması veya durması tanıyı güçlendiren bulgulardır<sup>1,3,5,6</sup>.

Ataksi, arefleksisi, oftalmopleji, alt bulber varyantında konuşma ve yutkunma güçlüğü ile karakterize olan Miller-Fisher sendromunun (MFS) genellikle GBS'nin bir varyantı olduğu ve daha iyi bir prognoz gösterdiği düşünülmektedir. Tüm GBS'li olgular arasında MFS'nin oranı %5-8 arasında değişmektedir<sup>1,2,7</sup>. Klinik tanı tipik triad ile konmasına rağmen, hastalar bu klinik bulguların bir veya ikisi ile de baş vurabilir<sup>8</sup>. GBS'de olduğu gibi, MFS'lu hastaların %70'inde daha önceden geçirilmiş bir enfeksiyon öyküsü bulunabilir. Enfeksiyon ajanları içinde *Campylobacter jejuni* ve *Haemophilus influenzae* en sık görülen patojenlerdir, daha az sıklıkta *Mycoplasma pneumoniae* de rapor edilmektedir<sup>1,2,5-8</sup>. Hastamızın hikayesinde daha önce geçirilmiş bir enfeksiyon tanımlanmamıştı.

MFS'da başlangıç bulguları akut oftalmopleji, ataksi ve arefleksidir. Bunlara ek olarak bazı hastalarda kol, bacak kaslarında hafif derecede güçsüzlük ve uyuşukluk gibi bulgular da görülebilir<sup>4,9</sup>. Bununla birlikte belirgin kol, bacak ve solunum kas kuvvetsizliği nadir de olsa görülebilmektedir<sup>10</sup>. Bir çalışmada MFS'li olgularda başlangıç semptomu olarak ataksi %36.4, bacaklarda güçsüzlük %9.1 olarak verilmiş, kol ve bacaklarda belirgin güçsüzlük

varlığında bu tablonun MFS ile GBS arasında bir geçiş tablosu olabileceği bildirilmiştir<sup>11</sup>. MFS tanılı geniş hasta sayılı iki çalışmada eksternal oftalmopleji başlangıç semptomları arasında hiçbir hastada bildirilmemiş, ancak bizim olgumuzda olduğu gibi, hastalığın seyri sırasında tüm hastalarda belirlenmiştir<sup>4,12</sup>. Bu çalışmalarda ekstremitelerde güçsüzlük %2<sup>4</sup> ve %6<sup>12</sup>; fasiyal güçsüzlük %0<sup>4</sup> ve %3<sup>12</sup> olarak verilmiştir. Ataksi MFS'de sıklıkla başlangıç semptomlarından biri olup, oldukça ciddi olabilir. Geniş bir seride hastaların %30'unun ciddi ataksi nedeniyle kendi başına yürüyemediği, hastalığın başlangıç semptomları arasında fasiyal paralizinin %32 oranında görüldüğü, ayrıca hafif düzeyde kas güçsüzlüğünün de sık olduğu bildirilmiştir<sup>13</sup>. Bir başka çalışmada MFS'da fasiyal sinir paralizisinin oftalmoplejiden sonra en sık rastlanılan kranial sinir tutulumu olduğu rapor edilmiş, ataksinin çoğunlukla serebellar tipte olduğu söylenmiştir<sup>14</sup>. Hastamız yürümede dengesizlik, konuşmada bozulma yakınmaları ile başvurmuştu. Yapılan nörolojik muayenesinde yürüme ataksisi, sol fasiyal periferik paralizisi saptandı, dört taraflı tendon refleksleri hipoaktif bulundu, alt ve üst ekstremitelerinde kas gücünde hafif azalma saptandı. MFS'lu hastaların çoğunda albuminositolojik disosiyasyon ilk haftadan sonra belirlenir<sup>1,3,5,6</sup>. BOS incelemesinde albuminositolojik disosiyasyon saptanan hastamızın EMG'si de GBS ile uyumlu raporlanmıştı. Bu bulgularla önce GBS düşünülen olgumuzda izleminin dördüncü gününde eksternal oftalmopleji saptanması üzerine; GBS'da abducens paralizisinin oldukça nadir görülmesi, olgumuzdaki ılımlı kas güçsüzlüğünün ilerleme göstermemesi, buna karşın ılımlı kas güçsüzlüğünün MFS olgularında da görülebilmesi ve oftalmoplejinin MFS'nin karakteristik bulgularından birisi olması nedeniyle hastanın tanısı MFS olarak konuldu.

Serumda anti GQ1b otoantikorları MFS'da hastalığın ilk haftasında, hatta albuminositolojik disosiyasyon ortaya çıkmadan önce de %85-90 olguda pozitif bulunmaktadır<sup>1,2,8</sup>. Başta optik ve okulomotor sinirler olmak üzere periferik sinirler glikosfingolipid kompleksi içeren yüksek miktarda GQ1b gangliozid içerir. *Campylobacter jejuni* ve *Haemophilus influenzae* gibi bazı enfeksiyon ajanları periferik sinirlerin bu yüzeyel gangliozidlerine benzer epitoplara içerir. Bu ajanlara karşı oluşan antikorlar ile sinir dokusu arasında çapraz reaksiyon gelişir. Bu antikorlar okulomotor, troklear, abducens sinirlerinin paranodal zincirleri ve daha zayıf olarak da beyin nükleusları ile bağlanır ve motor sinirlerde blokaja neden olur. Bunun ataksi ve oftalmoplejinin nedeni olduğu kabul edilmektedir<sup>15,16</sup>. MFS'de serum anti-GQ1b antikorları klinik bulgular ortaya çıktığında en yüksek seviyededir, klinik iyileşme ile paralel olarak 3-4. haftalarda negatif olurlar. Bununla birlikte MFS'li hastaların %5-10'unda antikorlar hastalığın akut fazında yeterli yüksek seviyede bulunmayabilir<sup>17,18</sup>.

Anti-GQ1b otoantikörleri MFS dışında ataksik GBS, GBS-oftalmopleji, Bickerstaff ensefaliti, anti-GQ1b pozitif akut oftalmoparezi (ataksi yok) olgularında da pozitif bulunabilir<sup>1,2,8,19</sup>. Hastamızda anti-GQ1b antikoru negatif bulundu. Ataksi, oftalmopleji, arefleksi saptanan 2 yaşındaki kız olgu<sup>20</sup> ile horizontal bakış felci, ataksi, arefleksi ve bulbar palsisi bulunan 13 yaşındaki kız olguda<sup>21</sup> da anti-GQ1b antikörünün negatif bulunduğu bildirilmiştir. Her iki hastada da ataksi ve oftalmopleji varlığına rağmen anti-GQ1b antikörleri negatif idi. Hastalığın akut fazında anti-GQ1b antikoru negatif bulunan hastalarda hastalığın patogenezinin muhtemelen diğer gangliozid epitopların sorumlu olabileceği düşünülmektedir<sup>18</sup>. Miller-Fisher sendromunun tanısı anti-GQ1b antikörlerinin pozitif olmadığı durumlarda sadece klinik olarak konmaktadır<sup>22</sup>. Bu nedenle antikör negatifliği tanımımızı değiştirmemiştir.

MFS'unun tedavisinde GBS'da olduğu gibi İVİG ve İVİG tedavisine dirençli ve ağır hastalarda plazmaferez uygulanmaktadır. Bunun yanısıra rehabilitasyon ve destek tedavilerin de önemli bir yer tuttuğu unutulmamalıdır. İVİG 400 mg/kg/gün, 5 gün veya 1 g/kg/gün 2 gün verilmektedir. Etkisini Fc reseptörlerinin blokajı ve patolojik sitokinlerin nötralizasyonu ile gösterdiği düşünülmektedir. Bu nedenle hastalığın ilk haftasında uygulanması çok önemlidir<sup>1,23</sup>. Hastamızda İVİG hastalığın ilk haftasında 1 g/kg, 2 gün uygulandı.

MFS'nda prognoz genellikle iyidir. İyileşmenin ortalama 8-10 haftada başladığı, tam iyileşmenin 6 ay içinde gerçekleştiği bildirilmektedir<sup>1,2,13,14</sup>. Olgumuzda iyileşme onbeşinci günde başlamış, bir ay sonunda da tam iyileşme olmuştur. Tanı konulduğunda 2 olarak değerlendirilen GBS skoru, bir ay sonunda 0 olarak değerlendirilmiştir.

Olgu ender görülen bir antite olması, GBS'lu hastaların izleminde ataksi, oftalmopleji ve arefleksi varlığında hatırlanması amacıyla sunuldu.

## KAYNAKLAR

- Sladky JT, Ashwal S. Inflammatory neuropathies. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, editors. Pediatric neurology. Principles and practice. 4th ed. Elsevier, Philadelphia, 2006: 1923.
- Bushra JS. Miller-Fisher syndrome: an uncommon acute neuropathy. J Emerg Med 2000;18:427-30.
- Van der Meche FG, van Doorn PA, Meulstee J, Jennekens FG. Diagnostic and classification criteria for the Guillain Barre syndrome. Eur Neurol 2001;45:133-9.
- Ito M, Kuwabara S, Odaka M, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis and Fisher syndrome from a continuous spectrum: clinical analysis of 581 cases. J Neurol 2008;255:674-82.
- Sarnat HB. Guillain Barre Syndrome. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. Nelson textbook of pediatrics. 18th ed. WB Saunders, Philadelphia, 2007: 2565-6.
- van der Meche FG, van Doorn PA. Guillain Barre syndrome. Curr Treat Options Neurol 2000;2:507-16.
- Yuan CL, Wang YJ, Tsai CP. Miller-Fisher syndrome: A hospital-based retrospective study. Eur Neurol 2000;2:507-16.
- Snyder LA, Rismondo V, Miller NR. The Fisher variant of Guillain-Barre syndrome (Fisher syndrome). J Neuroophthalmol 2009;29:312-324.
- Fisher M. An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia). N Engl J Med 1956;255:57-65.
- Bushra JS. Miller Fisher syndrome: an uncommon acute neuropathy. J Emerg Med 2000;18:427-30.
- Yuan CL, Wang YJ, Tsai CP. Miller Fisher syndrome: a hospital-based retrospective study. Eur Neurol 2000;44:79-85.
- Lyu RK, Tang LM, Cheng SY, et al. Guillain Barre syndrome in Taiwan: a clinical study of 167 patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997;63:494-500.
- Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, et al. Clinical features and prognosis of Miller-Fisher Syndrome. Neurology 2001;56:1104-6.
- Berlit P, Rakicky J. The Miller Fisher syndrome; Review of literature. J Clin Neuroophthalmol 1992;12:57-63.
- Yuki N, Odaka M, Hirata K. Acute ophthalmoparesis (without ataxia) associated with anti-GQ1b IgG antibody: clinical features. Ophthalmology 2001;108:196-200.
- Paparonas K. Anti-GQ1b ganglioside antibody in peripheral nervous system disorders: pathophysiologic role and clinical relevance. Arch Neurol 2004;61:1013-6.
- Chiba A, Kusunoki S, Shimizu T, Kanazawa I. Serum IgG antibody to ganglioside GQ1b is a possible marker of Miller Fisher syndrome. Ann Neurol 1992;31:677-9.
- Chiba A, Kusunoki S, Obata H, Machinami R, Kanazawa I. 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.
- Odaka M, Yuki N, Hirata K. Anti-GQ1b IgG antibody syndrome. Clinical and immunological range. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;70:50-5.
- Tan H, Caner I, Deniz O, Büyükavcı M. Miller Fisher Syndrome with negative anti-GQ1b immunoglobulin G antibodies. Pediatr Neurol 2003;29:349-50.
- Akinci G, Öztura İ, Hız-Kurul S. Anti-GQ1b-negative Miller Fisher syndrome presented with one-sided horizontal gaze palsy. Turk J Pediatr 2010;52:317-20.
- Lo YL. Clinical and immunological spectrum of the Miller Fisher syndrome. Muscle Nerve 2007;36:615-27.
- Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, Hattori T. Intravenous immunoglobulin therapy for Miller-Fisher syndrome. Neurology 2007;68:1144-6.

*Miller- Fisher Sendromu: Bir Olgu Sunumu*

**YAZIŞMAADRESİ**

*Uzm. Dr. Pamir GÜLEZ*

*Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi İzmir, Türkiye*

**E-Posta:** *drpgulez@yahoo.com.tr*

**Geliş Tarihi** : 28.08.2010

**Kabul Tarihi** : 24.01.2011