

## MİLLER FİŞER SENDROMLU BİR OLGU SUNUMU

### A CASE WITH MILLER FISHER SYNDROME

Tok F<sup>1</sup>, Balaban B<sup>1</sup>, Tuğcu I<sup>1</sup>

#### ÖZET

Guillain Barre Sendromunun nadir bir varyantı olan Miller Fisher Sendromu, ilk kez 1956 yılında tanımlanmış olan eksternal oftalmopleji, ataksi ve arefleksi triadı ile karakterize bir tür polinöropatidir. Hastalığın kliniğinde oftalmopleji, diplopi, pitozis, midriyazis, fasial paralizi, fizik muayenesinde göz hareketlerinde özellikle dışa bakmada kısıtlılık, ataksi, derin tendon reflekslerinin alınmaması, kas güçlerinin korunması, yaygın hipoestezi, dismetri, disdiadokinezi ve laboratuvarında serumda anti GQ1b antikorunun saptanması, BOS proteininde artma ve elektrofizyolojik çalışmalarda sensoryal polinöropati saptanabilir. Bu çalışmada, 44 yaşındaki bir erkek hasta incelenerek Miller Fisher Sendromunun belirti, bulgu, tanı ve tedavi yöntemlerini ortaya koymak amaçlanmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Miller Fisher sendromu, polinöropati, Guillain Barre

#### ABSTRACT

Miller Fisher Syndrome which is an uncommon variant of Guillain Barre Syndrome, was originally described in 1956 as a kind of polyneuropathy that is characterized by a triad of external ophthalmoplegia, ataxia and areflexia. Ophthalmoplegia, diplopia, ptosis, mydriasis and facial paralysis can be seen as clinical symptoms. On physical examination, limitation of eye movements, especially the lateral gaze, ataxia, absence of deep tendon reflexes, generalized hypoesthesia, dysmetria, dysdiadokinesia and preserved motor strength can be found. Presence of Anti GQ1b antibodies in the serum and elevated levels of proteins in CSF can be detected in laboratory analysis. Sensorial polyneuropathy can be revealed electrophysiologically. In this study, it was aimed to report the symptoms, signs, evaluation and treatment methods of a 44 years old male patient with Miller Fisher Syndrome.

**Key Words:** Miller Fisher syndrome, polyneuropathy, Guillain Barre

#### **Yazışma Adresi / Correspondence Address:**

Fatih Tok, GATA TSK Rehabilitasyon ve Bakım Merkezi Komutanlığı/Bilkent-Ankara  
e-mail: histaminn@yahoo.com

---

<sup>1</sup> GATA Fiziksel Tıp ve Reh. AD.

## GİRİŞ

Guillain Barre Sendromu (GBS) sıklıkla hızlı progresif, asendan simetrik güçsüzlük ve arefleksi ile karakterize kranial ve spinal sinirlerle köklerin akut enflamatuar bir hastalıdır (1). İnsidansının 0,2-4/100.000 olduğu tahmin edilmektedir (2). GBS, klinik ve elektrofizyolojik olarak akut enflamatuar demiyelinizan polinöropati (AİDP), akut motor aksonal nöropati (AMAN), akut motor-sensoriyel aksonal nöropati (AMSAN), ve Miller Fisher Sendromu (MFS) gibi başlıca alt gruplara ayrılarak sınıflandırılmıştır (3). GBS'nun %5 lik bir kısmını oluşturan (4) MFS, ilk kez 1956 yılında tanımlanmış olup ani başlangıçlı eksternal oftalmopleji, ataksi ve arefleksi triadı ile karakterizedir (5). MFS tanısı klinik bulgular ile konulmakta olup vakaların %90'ında anti-gangliozid antikörlerinden anti-GQ1b antikoru pozitif bulunmaktadır(6). Hastalığın patofizyolojisinde membran gangliozidlerine karşı oluşan antikörlerin nöromusküler iletimi bozmasının rol oynadığı bildirilmektedir(7). Bu gangliozid antikörlerinden anti-GQ1b antikörünün Campylobakter jejuni'nin hücre zarındaki lipopolisakaritleri ile çapraz reaksiyona girdiği bu nedenle hastalığın etiolojisinde Campylobakter jejuni'nin de önemli yer tuttuğu bildirilmiştir (8,9). Hastalığın kliniğinde oftalmopleji, diplopi, pitozis, midriyazis, fasial paralizi, fizik muayenesinde göz hareketlerinde özellikle dışa bakmada kısıtlılık, ataksi, derin tendon reflekslerinin alınamaması, kas güçlerinin korunması, yaygın hipoestezi, dismetri, disdiadokinezi ve laboratuvarında serumda anti-GQ1b antikörünün saptanması, BOS proteininde artma ve EMG de sensoriyel polinöropati saptanabilir( 10,11,12).

## OLGU

44 yaşında erkek hastamızda hastanemize müracaatından 24 gün önce ellerinde ve ayaklarda uyuşma, yürümekte zorlanma ve dengesizlik, ayakta duramama şikayetleri başlamış. Takip eden 24 saat içinde hastanın şikayetlerinde artma ve kol ve bacaklarda istemsiz kasılmalar, sağ göz kapağında düşme ve çift görme oluşması üzerine hastanemiz nöroloji servisine başvurmuş. Hasta yakınmalarının öncesinde üst solunum yolları enfeksiyonu ve gastrointestinal sistem enfeksiyonunu düşündürecek anamnez vermemiş. Olay öncesi herhangi bir travma tariflememiş. Yapılan muayenesinde; boyu 175 cm, kilosu 80 kg olarak ölçülmüş, sağ gözde ptozis ve sağ gözde dışa bakmada kısıtlılık, ataksi, dismetri, disdiadokinezi, her iki elde ve ayakta yaygın hipoestezi saptanmış. Bilateral üst ve alt ekstremitelerde kaslarının 5/5 kas gücünde olduğu değerlendirilmiş ve

derin tendon reflekslerinin alınamamış. Taban derisi yanıtı bilateral lakayt olarak değerlendirilmiş. İdrar ve gaita istemli kontrollüymüş. Hastada diplopi mevcutmuş. Hastanın EMG'sinde sağ peroneal, sağ tibial, sağ ulnar ve median sinir motor iletim çalışmasında BKAP amplitüdüleri ve iletim zamanları normal sınırlarda olup F yanıtları latansları uzun (peroneal f:53-Tibial F:54.5) olarak değerlendirilmiş, sağ sural ve sağ ulnar sinir uyarımı ile DSAP elde edilememiş, sağ median sinir uyarımı ile elde edilen DSAP amplitüdüleri düşük olarak saptanmış (bilek 7 mikrovolt-dirsek 2.5 mikrovolt) ancak iletim zamanları normal sınırlarda saptanmış. Bu şekildeki ağır duyuşsal aksonal polinöropati ile uyumlu bulgular saptanan hastanın beyin MRI incelemesinde patojik bulgu saptanmamış. Hastanın BOS glukozu, BOS proteini ve BOS hücre sayımı, tam kan, rutin biyokimya, tam idrar tahlili incelemeleri normal sınırlarda imiş. Mevcut klinik bulgular ışığında Guillain Barre Sendromu ön tanısı ile nöroloji servisine yatışını müteakip ilk 5 gün 1000 mg/gün pulse steroid tedavisi ve ardından 4500 mL/gün plamaferaz ve takip eden ikinci 5 gün boyunca 35 gr/gün intravenöz immünglobulin(IVIG) tedavisi almış. Hastanın klinik tablosunda bir miktar iyileşme olması üzerine rehabilitasyon amacı ile hastaneye yatışının onbirinci gününde kliniğimize nakledildi.

Hastanın kliniğimize yatışında yapılan muayenesinde bilateral üst ve alt kstremite kas güçleri 5/5 kas gücünde saptandı, derin tendon refleksleri alınamadı, sağ gözde dışa bakmada kısıtlılık ve diplopi, ataksi, dismetri, disdiadokinezi, her iki elde ve ayakta yaygın hipoestezi saptandı.

Hastada ataksi, arefleksi ve oftalmoplaji saptanması üzerine MFS olabileceği değerlendirilerek serumunda anti-GQ1b antikoru birer hafta ara ile incelendi, her iki incelemede de serumda anti-GQ1b antikoru negatif olarak saptandı. Etiyolojiye yönelik yapılan incelemelerde Campylobakter jejuni dışı, idrar ve kanda negatif olarak saptandı.

Hastaya kliniğimizde ambulasyon, denge, koordinasyon, ince el becerilerini arttırma ve yürüme egzersizleri uygulandı. 15 hafta süreyle uygulanan rehabilitasyon programı sonrasında diplopinin ve diğer klinik bulguların minimal diskinetik bozukluk ve minimal ataksi dışında tamamen gerileyerek normale döndüğü görüldü. Yine hastanın elektrofizyolojik bulgularında kliniğimize yatışından bir ay sonra bir önceki EMG'ye göre alt ve üst ekstremitelerde F yanıtları düzelmiş, duyuşsal sinir incelemelerinde de düzelmeler saptanmıştır. 15 haftalık tedavi sonrasında ise elektrofizyolojik bulgular

normale dönmüş idi. Hastanın tedaviden 3 ay sonraki kontrolünde minimal dismetrinin sebat ettiği, ataksinin de tamamen ortadan kalktığı görüldü.

## TARTIŞMA

Hastamızda hastalığın klasik triadı olan oftalmopleji, ataksi ve arefleskinin bulunması ve duyuşal tip polinöropati tablosunun olması nedeni ile tanısının Miller Fisher sendromu olduğunu düşündük. Her ne kadar hastamızda anti-GQ1b antikoru negatif saptansa da olguların %10 unda anti-GQ1b antikorunun negatif olduğu bildirilmiştir(11,12,13,14). GQ1b gangliozidi II, III, IV ve VI. kranial sinirlerde, dorsal kök ganglionlarında ve nöromusküler kavşaklarda yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır (14,15,16). Klinik bulgular genellikle membran gangliozidlere karşı oluşan antikörlerin nöromusküler iletimi bozmasına bağlı olduğu bildirilmektedir (7). Bununla birlikte anti-GQ1b dışındaki gangliozid antikörlerinin de nöromusküler iletiyi anti-GQ1b antikoru kadar bozabileceği bildirilmektedir (17). Ayrıca anti-GQ1b antikör titresi ile kliniğin şiddeti arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir (18). Dale ve ark. Anti-GQ1b antikör titresinin tespit edilemeyecek düzeylerde de etkisini gösterebileceğini ve diğer gangliozid antikörlerinin de sinir disfonksiyonu yapabileceğini bildirmiştir (19). Bizim hastamızda anti-GQ1b antikoru birer hafta ara ile yapılan iki ölçümde de negatif olarak saptanmıştır. Bu durum antikörün serumda saptanabilecek düzeye ulaşmamış olmasının veya anti-GQ1b dışındaki gangliozid antikörlerinin klinik tabloda sorumlu olabileceğini düşündürmektedir.

Hastamızın BOS incelemesinde hücre, glukoz ve protein sayımı normal sınırlarda saptanmıştır. MFS'lu hastalarda genellikle BOS'da albuminositolojik disosiyasyon saptansa da olguların %41 inde normal BOS bulguları saptanabileceği bildirilmiştir (20). Hastamızda etyolojiyi aydınlatmak amacı ile yapılan kan, idrar ve gayta örneklerinde *Campylobacter jejuni* tespit edilememiştir. *Campylobacter jejuni*'nin hücre zarındaki lipopolisakkaritlerin anti-GQ1b antikörleri ile çapraz reaksiyona girdiği ve bu sayede MFS ve diğer GBS'lerin etyolojisinde yer tuttuğu bildirilmiştir (8,9). Bununla birlikte Winer JB diğer organizmalar ile oluşabilecek çapraz reaksiyonların da GBS ve MFS'larına yol açabileceğini bildirilmiştir (21).

Hastamızda ptozis, diplopi ve dışa bakmada kısıtlılık saptanması üzerine bası oluşturabilecek bir kitle varlığını ekarte etmek amacı ile beyin MRI çekilmiş ve herhangi bir patoloji saptanmamıştır.

Okülomotor sinirin tutulumuna bağlı oftalmopleji Miller Fisher sendromunun klasik triadı içerisinde yer alır. Ayrıca MFS'lu hastaların %57'sinde okülomotor sinir tutulumu dışında diğer kranial sinirlerden en az birinin tutulduğu bildirilmiştir (22). Bizim hastamızda da okülomotor sinir tutulumuna bağlı diplopi ve ptozis, abduşens siniri tutulumuna bağlı dışa bakmada kısıtlılık saptanmıştır. MFS'nun triadındaki oftalmopleji dışındaki diğer bir klinik bulgu ataksidir. Ataksinin mekanizmasını Ropper ve ark (23), kas içciklerinden ve eklem ve diğer proprioseptörlerden ortaya çıkan proprioseptif bilginin uyumsuzluğu sonucu meydana geldiği şeklinde açıklamışlardır.

MFS'nun günümüzde yaygın olarak uygulanan tedavisi IVIG, plazmaferez, rehabilitasyon ve semptomatik tedavidir (22, 24). MFS'nun prognozu genellikle çok iyidir (25). Mori M. ve arkadaşlarının 92 vakalık çalışmalarında IVIG tedavisinin ve plazmaferezin etkinliklerini incelemişler ve MFS da IVIG ve plazmaferezin hastalığın prognozu üzerine etkisi olmadığını saptamışlardır. Çalışmalarında 28 hastaya 5 gün boyunca 400 mg/kg IVIG verilmiş, 23 hastaya ortalama 4,1 kez plazmaferez yapılmış ve 41 hasta herhangi immün düzenleyici tedavi verilmemiştir. 3 grubun prognozu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Hastalığın doğal iyileşme prosesinin çok iyi olduğunu belirtmişlerdir (25). Bizim hastamızın da uzun süreli takibi sonucundaki klinik bulguları bu süreci destekler nitelikte gelişmiştir.

Sonuç olarak Guillain-Barre sendromunun nadir görülen bir varyantı olan Miller Fisher sendromu oftalmopleji, ataksi ve areflesi triadı ile karakterize olup prognozu çok iyidir. Özellikle ani yürüme güçlüğü ve ataksi gelişen hastalarda oftalmoplejinin de ortaya çıkması, ve areflesik bir klinik görünüm sergilenmesi aklı MFS 'nu getirmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Asbury A, Cornblath DR, Assesment of current diagnostic criteria for Guillain-Barre Syndrome. *Ann Neurol*. 1990;27:21-24.
2. Hughes RA, Rees JH. Clinical and epidemiological features of Guillain Barre syndrome. *J Infections Dis*. 1997;176:92-98.
3. Halls J, Bredkjaer C, Friis ML. Guillain-Barre syndrome: diagnostic criteria, epidemiology, clinical course and prognosis. *Acta Neurol Scand* 1988;78:118-122.
4. Bushra JS. Miller-Fisher syndrome: an uncommon acute neuropathy. *J Emerg Med* 2000;18:427-430.
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. Willison HJ, O'Hanlon GM. The Immunopathogenesis of Miller Fisher syndrome. *Journal of Neuroimmunology* 1999;100:3-12.
7. Buchwald B, Weishaupt A, Toyka KV, Dude J. Immunoglobulin G from a patient with Miller Fisher syndrome rapidly and reversibly depress evoked quantal release at the neuromuscular junction of mice. *Neurosci Lett* 1995;201:160-166.
8. Yuki N. Molecular mimicry between gangliosides and lipopolysaccharides of *Campylobacter jejuni* isolated from patients with Guillain Barre syndrome and Miller Fisher syndrome. *J Infect Dis* 1997;176:150-3.
9. Jacobs BC, Hazenberg MP, van Doorn PA, et al. Cross-reactive antibodies against gangliosides and *Campylobacter jejuni* lipopolysaccharides in patients with Guillain Barre or Miller Fisher syndrome. *J Infect Dis* 1997;175:729-33.
10. Suzuki K, Yuki N, Muramatsu M, Hirata K. Unilateral ophthalmoparesis and limb ataxia associated with anti-GQ1b IgG antibody. *J Neurol* 2000;247:652-653.
11. 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;31:677-679.
12. 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;43:1911-1917.
13. Sartucci F, Cafforio G, Borghetti D, Domenici L, Orlandi G, Murri L. Electrophysiological evidence by single fiber electromyography of neuromuscular transmission impairment in a case of Miller Fisher syndrome. *Neurol Sci* 2005;26:125-128.
14. Willison HJ, Yuki N. Peripheral neuropathies and anti-glycolipid antibodies. *Brain* 2002;125:2591-2625.
15. 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;43:1911-1917.
16. Chiba A, Kusunoki S, Shimizu T, Kanazawa I. Serum IgG antibody to ganglioside GQ1b is possible marker of Miller Fisher syndrome. *Ann Neurol* 1992;31:677-679.
17. Buchwald B, Weishaupt A, Toyka KV, Dude J. Pre- and postsynaptic blockade of neuromuscular transmission by Miller Fisher syndrome IgG at Mouse motor nerve terminals. *Eur J Neurosci* 1998;10:281-190.
18. Katsuno M, Ando T, Hokusui S, Yanagi T, Sobue G. Motor conduction studies in Miller Fisher syndrome with severe tetraparesis. *Muscle Nerve* 2002;25:378-382.
19. Lange DJ, DeAngelis T, Sivak MA. Single-fiber electromyography shows terminal axon dysfunction in Miller Fisher syndrome: a case report. *Muscle Nerve* 2006;34:232-4.
20. Nishimoto Y, Odaka M, Hirata K, Yuki N. Usefulness of anti GQ1b Ig G antibody testing in Fisher syndrome compared with cerebrospinal fluid examination. *J Neuroimmunol* 2004;148:200-205.
21. Winer JB. Bickerstaff's encephalitis and the Miller Fisher syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:433-435.
22. Li H, Yuan J. Miller-Fisher syndrome: toward a more comprehensive understanding. *Chin Med J* 2001;114:235-239.
23. Ropper AH, Shahani B. Proposed mechanism of ataxia in Fisher's syndrome. *Arch Neurol* 1983;40:537-8.
24. Aysun S. Guillain-Barre sendromu. *Katki Pediatri Dergisi* 1997;18:496-500.
25. Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, Hattori T. Plasmaferesis and Miller-Fisher syndrome: analysis of 50 consecutive cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:675-680.