

# Miller Fisher Sendromu: Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

## Miller-Fisher Syndrome: Case Report and Review of the Literature

Nihal KUTLAR,<sup>a</sup>  
Hande TÜRKER,<sup>a</sup>  
Necdet BOLAT<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Nöroloji AD,  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi  
Tıp Fakültesi, Samsun

Geliş Tarihi/Received: 30.12.2012  
Kabul Tarihi/Accepted: 25.04.2013

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Nihal KUTLAR  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi  
Tıp Fakültesi,  
Nöroloji AD, Samsun,  
TÜRKİYE/TURKEY  
nkutlar@gmail.com

**ÖZET** Miller-Fisher sendromu; ataksi, oftalmoparezi, arefleksi ile karakterize Guillain Barre sendromunun klinik bir varyantıdır. Anti-GQ1b antikörlerinin özellikle oftalmoparezi olmak üzere sendromun patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. İlk haftadan sonra beyin-omurilik sıvısı (BOS)'nda albuminositolojik disosiasyon gösterilebilir. En sık görülen elektrofizyolojik bulgular duysal sinir aksiyon potansiyeli amplitüdünün azalması ve H refleksinin yokluğudur. Radyolojik görüntülemeler genellikle normaldir. Periferik sinir sisteminin histopatolojik değerlendirmesinde minimal perivasküler infiltrasyonla birlikte segmental demiyelinizasyon gösterilmiştir. Tedavi edilen ve edilmeyen olguların prognozu benzer olup, iyi seyirlidir. Bu bildiri; ataksi, arefleksi, oftalmoparezi ile başvuran, serum ve BOS'ta anti-GQ1b antikoru negatif, kraniyal MR görüntülemesi ve elektrofizyolojik değerlendirmesi normal olan bir Miller-Fisher sendromu olgusu sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Miller Fisher sendromu; elektrofizyoloji; ataksi

**ABSTRACT** Miller-Fisher syndrome, is a clinical variant of Guillain Barre syndrome characterized by ataxia, ophthalmoparesis and areflexia. Anti-GQ1b antibodies are thought to play a role in the pathogenesis of the syndrome, especially ophthalmoparesis. After the first week albuminocytologic dissociation of cerebro spinal fluid can be demonstrated. The most common electrophysiological findings are the reduction of sensory nerve action potential amplitude and absence of H reflex. Imaging do not usually display abnormalities. The microscopic evaluation of the peripheral nervous system shows segmental demyelination with minimal perivascular infiltrates. The prognosis is similar in treated and untreated cases, which is usually good. In this paper, we report a case of a Miller-Fisher syndrome presented with ataxia, areflexia, ophthalmoparesis with normal cranial MR imaging and electrophysiological assessment whose anti-GQ1b (blood and cerebrospinal fluid) remained normal during the entire process.

**Key Words:** Miller Fisher syndrome; electrophysiology; ataxia

Türkiye Klinikleri J Neur 2013;8(3):102-6

Miller-Fisher sendromu (MFS); ilk kez 1956 yılında tanımlanan, ataksi, oftalmoparezi, arefleksi ile karakterize Guillain-Barre sendromu (GBS)'nin bir varyantıdır.<sup>1</sup> İnsidansı 1-2/100 000 kişidir.<sup>2</sup> Oküler bulgular fiks dilate pupili içeren total oftalmopleji ile pitozun eşlik edebildiği eksternal oftalmoparezi aralığında değişir. Motor kuvvet genel-

likle korunmuştur. Olgular özellikle bilateral fasiyal palsi olmak üzere hızlı ilerleyen multipl simetrik palsiler (polinöritis kranialis), nistagmus, dizestezi, optik nörit, otonom nöropatiler ile başvurabilir.<sup>3</sup>

Bu bildiride; elektrofizyolojik bulguları normal, anti-GQ1b antikoru negatif olan ve intravenöz immünglobulin (IVIG) tedavisi ile remisyon gösteren MFS'li bir olgu sunulmuştur.

## OLGU SUNUMU

Kırk yaşında erkek hasta, 10 günden beri devam eden yürüme güçlüğü ve çift görme yakınması ile nöroloji kliniğine başvurdu. Üç hafta önce herhangi bir medikal tedavi gerektirmeyen hafif bir gribal enfeksiyon ve ishal geçirmişti. Öyküsünde herhangi bir ilaç kullanımı, aşılanma, travma, cerrahi müdahale yoktu. Nörolojik muayenesinde gözlerde her yöne bakış kısıtlılığı vardı. Işık refleksi iki yanlı direkt ve indirekt pozitif olup, pitoz yoktu. Dört ekstremitede kas gücü tam olmakla birlikte derin tendon refleksleri alınamıyordu. Yürüyüşü her yöne ataksikti. Yüzeysel duyu normal ve vibrasyon duyusu alt ekstremitelerde iki saniye düzeyinde azalmıştı. Kan biyokimyası ve tam kan sayımı normal sınırlardaydı. Lomber ponksiyonda beyin omurilik sıvısı (BOS) proteini 273 mg/dL bulundu. Pleositoz yoktu ve glukoz normaldi. EBV, CMV, Herpes, Rubella, Toxoplasma antikorları negatifti.

Şikâyetlerin başlangıcından 15 gün sonra yapılan elektronörografi (ENG) normal sınırlardaydı. Serum ve BOS'ta anti-GQ1b antikoru negatifti. Olguda klinik ve muayene bulgularına göre MFS tanısı düşünülerek 0,4 g/kg/gün dozunda beş gün IVIG tedavisi verildi. Tedavinin başlangıcından bir kaç gün sonra atakside düzelme başladı. Bir hafta sonra gözlerin aşağı bakış hareketi düzeldi.

Dört hafta sonraki ENG'de normal sınırlarda olup, ataksi tamamen düzelmişti. Alt ekstremitede vibrasyon duyusu 10 saniyeydi. Sekizinci haftanın sonunda bakış kısıtlılığı tamamen düzelmişti. Derin tendon refleksleri ise alınamıyordu.

## TARTIŞMA

MFS; sıklıkla oftalmopleji, ataksi ve arefleksi triadı ile bilinir. Ancak bunlardan biri veya ikisi ile de klinik bulgu verebilir.<sup>3</sup> Okulomotor sinir tutulumunun beraberinde 7, 9, 10, 11, 12. kranial sinirler de tutulabilir.

Çoğu olguda klinik bulgular ortaya çıkmadan yaklaşık birkaç hafta önce geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu ya da ishal öyküsü mevcuttur. Birçok yazar ishalin nedeni olarak *Campylobacter jejuni*'yi göstermişlerdir. MFS'de *C. jejuni* ile GQ1b antijenleri arasında moleküler benzerlik gösterilmiştir. GBS ile klinik farklılık yaratan durumun, *C. jejuni*'nin farklı genetik polimorfizminden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bakterinin taşıdığı spesifik enzimler, GBS'deki kas güçsüzlüğü ile ilişkili olduğu düşünülen anti-GM1 antikorlarının ve MFS'de ise ataksi ve oftalmoparezi ile ilişkili olduğu düşünülen anti-GQ1b antikorlarının üretilmesine neden olur.<sup>4,5</sup> MFS etiolojisinde; influenza aşısı, cerrahi veya stres gibi enfeksiyon dışı nedenleri de sorumlu tutan yayınlar mevcuttur.<sup>6-9</sup>

Genellikle klinik başlangıçtan bir hafta sonra pleositoz olmaksızın BOS proteini artmış olarak bulunur.

İlk defa 1992 yılında MFS'de anti-GQ1b antikorları tanımlanmıştır.<sup>10</sup> 3,4,6. kranial sinirlerin üzerindeki GQ1b antijen bölgeleri, diğer kranial sinirlere göre daha fazladır. Bu durum oftalmoparezi gelişimini açıklayabilir. Ataksi ise grup 1a afferent nöronların etkilenmesi sonucu gelişir. Anti-GT1a, AntiGD3, GD2, GD1b gibi başka antikorlar da daha az sıklıkla MFS ile ilişkilidir. Olguların %90'ında anti-GQ1b antikoru pozitif bulunur ve tanıyı destekler.<sup>11</sup> Bizim olgumuzda ise anti-GQ1b antikoru negatif olarak saptadık. Literatürde çok az sayıda anti-GQ1b negatif MFS olgusu bildirilmiştir. Bu olgular anti-GQ1b pozitif olan hastalara göre atipik özellikler göstermektedir. Örneğin, iki ve beş yaşlarındaki kız hastalar, Burkitt lenfoma ile birlikte olan bir başka olgu, tek taraflı horizontal bakış kısıtlılığı ve bulber paralizisi olan diğer bir olgu anti-GQ1b

negatif olgular olarak bildirilmiştir.<sup>12-15</sup> Anti-GQ1b negatif olan MFS olguları Tablo 1'de özetlenmiştir.

207 MFS olgusunun incelendiği bir çalışmada hastaların 24 (%12)'ünde, anti-GQ1b antikoru negatif bulunmuş. Antikor negatif hasta grubunun sıklıkla erkeklerden oluştuğu (22/24), antikor pozitif olanlara göre daha fazla oranda gastro-enterit öyküsü olduğu ve başlangıç semptomu olarak diplopinin daha az görüldüğü (antikor pozitif: %75, negatif: %54) bildirilmiştir.<sup>16</sup> Anti-GQ1b pozitif olgularda diplopi ile başlangıcın fazla olması 3,4,6. kraniyal sinirlerin üzerindeki GQ1b antijen bölgelerinin fazla olması ile ilişkilendirilebilir. Bazı olgu sunumlarında atipik özellikler göze çarpsa da bir genelleme yapmak için daha geniş sayıda olgu örneğine ihtiyaç vardır.

Anti-GQ1b negatif olgularda anti-GT1a, antiGD3, GD2, GD1b gibi antikorların pozitif olabileceği akla gelmektedir.<sup>6,8</sup> MFS tanısı anti-GQ1b antikorlarının yokluğunda klinik özellikler ile konulabilir.<sup>11,17</sup>

Elektrodiagnostik çalışmalar, daha çok duyu liflerini etkileyen bir süreci ortaya koyar. Motor sinir iletim çalışmaları genellikle normal olmakla birlikte bazı araştırmacılar distal latansların uzadığını, sinir iletim hızının yavaşladığını ve birleşik kas aksiyon potansiyeli amplitüdünün azaldığını

göstermişlerdir.<sup>4</sup> En sık saptanan elektrofizyolojik bulgu H refleksinin alınamamasıdır.<sup>22</sup> Geç yanıtlar proksimal sinir segmentlerini değerlendirmede yardımcı olur. F dalga latanslarının normal ya da uzamış bulunduğu, hiç elde edilemediği fakat zamanla düzeldiği olgular bildirilmiştir.<sup>4</sup> Kas güçsüzlüğü gelişen olgularda nöromusküler kavşakta asetilkolin salınımı ile ilgili bozukluk gösterilmiştir. Nöromusküler geçişin gösterilmesinde tek lif EMG en duyarlı ölçümdür. Ancak normal kas gücüne rağmen tek lif EMG'nin anormal olduğu olgular olabilir.<sup>6</sup> Ataksi, arefleksi ve H refleksi kaybı grup 1a liflerinin seçici tutulumla etkilenmesinin klinik göstergesidir.<sup>4</sup> Bizim olgumuzda motor ve duysal sinir iletim testleri normaldi ve hastanın takibinde de normal kaldı. Fakat literatürde; bizim olgumuzda olduğu gibi ataksi varlığına rağmen duysal potansiyellerin normal olduğunu bildiren olgular mevcuttur.<sup>23,24</sup>

Birkaç olguda radyolojik görüntülemelerde periferik ve santral sinir sisteminde değişiklikler gösterilmişse de genellikle patoloji saptanmaz. Bazı olgu sunumlarında kraniyal manyetik rezonansda 4,6,7. kraniyal sinirler, spinoserebellar trakt, lumbosakral kökler, kauda ekuina ve posterior kolonda, T2 ve kontrastlı T1 sekanslarda hiperintens lezyonlar gösterilmiştir.<sup>3</sup> Bizim olgumuzun kraniyal MR T1, T2 ve Flair sekans görüntülemelerinde patoloji saptanmadı.

**TABLO 1:** Anti-GQ1b negatif olgular ve özellikleri.

Çalışma	Yaş	Cins	ENG	Klinik Özellik
Tan H ve ark. (2003) <sup>17</sup>	2	K	Normal	Erken yaş
Lee KY (2012) <sup>18</sup>	13	E	F dalgaları ve H refleksi kayıp	Pupillerde anizokori, <i>C. jejuni</i> antikoru (+)
Finsterer J ve ark. (2006) <sup>19</sup>	48	E		Parasinuzoidal aspergilloma, alt kraniyal sinir bulguları
Stevenson VL ve ark. (2003) <sup>20</sup>	43	K	Demiyelizan nöropati	BBE, GBS, MFS birlikte
Koga M ve ark. (2012) <sup>21</sup>	*	*	*	24 anti-GQ1b (-) hastanın 22'si erkek
Chan YC ve ark. (2006) <sup>22</sup>	59	E	Tek lif EMG'de jitter artışı	
Gülez P ve ark. (2011) <sup>23</sup>	5	K	Mikst tip polinöropati	Erken yaş
Akıncı G ve ark. (2010) <sup>24</sup>	13	K	Sinir iletim testleri normal, H refleksi kayıp	Mycoplasma antikoru (+), horizontal bakış kısıtlılığı ve bulber paralizi
Gentile S ve ark. (2006) <sup>25</sup>	42	E	Difüz aksonal nöropati/ileti bloğu yok	Burkit lenfoma ile birliktelik, IVIG'e yanıtız

\* 207 hastanın 24'ü anti-GQ1b negatif.

Ayrırcı tanıda düşünülmesi gereken Bickerstaff beyin sapı ensefaliti (BBE); MFS'ye benzer olarak, genellikle enfeksiyon sonrası gelişen ataksi, oftalmopleji ile karakterize bir hastalıktır. Her iki hastalıkta da BOS protein artışı, anti-GQ1b antikor pozitifliği görülebilir.<sup>6</sup>

BBE'de MFS'den farklı olarak hiperrefleksi, ekstensor plantar yanıt gibi üst motor nöron bulguları görülebilir ve bilinç değişikliği olur.<sup>11</sup> Bizim olgumuzda takip süresince üst motor nöron bulgusuna rastlanmadığı gibi hiç bilinç bozukluğu da gelişmemiştir.

Literatürde ortalama iyileşme süresi ataksi için dört hafta, oftalmoparezi için 12 haftadır.<sup>3</sup> Hastalık nadiren progrese olabilir, mekanik ventilasyon ve yoğun bakım desteği gerekebilir.<sup>11</sup> Hastalık genellikle iyi seyirlidir ve çoğu olguda tam remisyona izlenir.<sup>25</sup> Tedavi konusunda randomize-kontrollü bir çalışma yoktur. Retrospektif bir analiz IVIG'in prognoz üzerinde etkisi olmadığını vurgulamakta-

dır. Plazmaferez seçilmiş olgularda kullanılmıştır ancak belirgin klinik fayda sağladığı gösterilememiştir.<sup>3</sup> Bizim olgumuzda klinik ve muayene bulgularına göre MFS düşünülerek 0,4 g/kg/gün dozunda beş gün IVIG tedavisi verildi. Olguda IVIG tedavisinin başlangıcından bir kaç gün sonra atakside ve sonrasında gözlerin aşağı bakış hareketinde düzelme görüldü. Dört hafta sonraki ENG de normal sınırlarda olup, ataksi tamamen düzelmişti. Alt ekstremitede vibrasyon duyusu büyük ölçüde düzelmişti. Her yöne bakış kısıtlılığında da düzelme vardı.

Miller-Fisher Sendromu; ataksi, oftalmopleji, arefleksi ile karakterize olup bizim olgumuzda olduğu gibi nadir olarak anti-GQ1b antikorunun negatif ve/veya elektrofizyolojik bulguların normal olduğu olgular mevcuttur.<sup>12,18</sup> Olgumuz, MFS tanısında öykü ve muayene bulguları ile klinik tanının önemine vurgu yapması açısından önemlidir.

## KAYNAKLAR

1. Fisher M. An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia). *N Engl J Med* 1956;255(2):57-65.
2. Hughes RA, Rees JH. Clinical and epidemiologic features of Guillain-Barré syndrome. *J Infect Dis* 1997;176(Suppl 2):S92-8.
3. Snyder LA, Risono V, Miller NR. The Fisher variant of Guillain-Barré syndrome (Fisher syndrome). *J Neuroophthalmol* 2009;29(4):312-24.
4. Arányi Z, Kovács T, Sipos I, Bereczki D. Miller Fisher syndrome: brief overview and update with a focus on electrophysiological findings. *Eur J Neurol* 2012;19(1):15-20, e1-3.
5. Koga M, Gilbert M, Li J, Koike S, Takahashi M, Furukawa K, et al. Antecedent infections in Fisher syndrome: a common pathogenesis of molecular mimicry. *Neurology* 2005;64(9):1605-11.
6. Yuki N. Fisher syndrome and Bickerstaff brainstem encephalitis (Fisher-Bickerstaff syndrome). *J Neuroimmunol* 2009;215(1-2):1-9.
7. Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, Yuki N, Hattori T. Clinical features and prognosis of Miller Fisher syndrome. *Neurology* 2001;56(8):1104-6.
8. van Doorn PA, Ruts L, Jacobs BC. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barré syndrome. *Lancet Neurol* 2008;7(10):939-50.
9. Erdem Özdamar S. [Guillain-Barré syndrome]. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2010;3(2):58-62.
10. 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(6):677-9.
11. Lo YL. Clinical and immunological spectrum of the Miller Fisher syndrome. *Muscle Nerve* 2007;36(5):615-27.
12. Tan H, Caner I, Deniz O, Büyükavci M. Miller Fisher syndrome with negative anti-GQ1b immunoglobulin G antibodies. *Pediatr Neurol* 2003;29(4):349-50.
13. Gülez P, Hızarcıoğlu M, Ünalp A, Siviş ZÖ. [Miller-Fisher syndrome: A case report]. *Journal of Adnan Menderes University Medical Faculty* 2011;12(3):37-40.
14. Gentile S, Messina M, Rainero I, Lo Giudice R, De Martino P, Pinessi L. Miller Fisher syndrome associated with Burkitt's lymphoma. *Eur J Neurol* 2006;13(4):430.
15. Akinci G, Oztura I, Hiz-Kurul S. Anti-GQ1b-negative Miller Fisher syndrome presented with one-sided horizontal gaze palsy. *Turk J Pediatr* 2010;52(3):317-20.
16. Koga M, Gilbert M, Takahashi M, Li J, Hirata K, Kanda T, et al. GQ1b-seronegative Fisher syndrome: clinical features and new serological markers. *J Neurol* 2012;259(7):1366-74.
17. Odaka M, Yuki N, Hirata K. Anti-GQ1b IgG antibody syndrome: clinical and immunological range. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70(1):50-5.
18. Lee KY. Anti-GQ1b-negative Miller Fisher syndrome after *Campylobacter jejuni* enteritis. *Pediatr Neurol* 2012;47(3):213-5.
19. 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(3):e81-5.
20. Stevenson VL, Ferguson SM, Bain PG. Bickerstaff's brainstem encephalitis, Miller Fisher syndrome and Guillain-Barre syndrome overlap with negative anti-GQ1b antibodies. *Eur J Neurol* 2003;10(2):187.

21. Chan YC, Rathakrishnan R, Chan BP. Impaired neuromuscular junction transmission in anti-GQ1b antibody negative Miller Fisher variant. *Clin Neurol Neurosurg* 2006;108(7):717-8.
22. Ito M, Kuwabara S, Odaka M, Misawa S, Koga M, Hirata K, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis and Fisher syndrome form a continuous spectrum: clinical analysis of 581 cases. *J Neurol* 2008;255(5):674-82.
23. Ogawara K, Kuwabara S, Yuki N. Fisher syndrome or Bickerstaff brainstem encephalitis? Anti-GQ1b IgG antibody syndrome involving both the peripheral and central nervous systems. *Muscle Nerve* 2002;26(6): 845-9.
24. Kuwabara S, Asahina M, Nakajima M, Mori M, Fukutake T, Hattori T, et al. Special sensory ataxia in Miller Fisher syndrome detected by postural body sway analysis. *Ann Neurol* 1999;45(4):533-6.
25. San-Juan OD, Martínez-Herrera JF, García JM, Gonzalez-Aragon MF, Del Castillo-Calcaño Jde D, Pérez-Neri I. Miller fisher syndrome: 10 years' experience in a third-level center. *Eur Neurol* 2009;62(3):149-54.