

# Miller Fisher Sendromu: Bickerstaff Ensefaliti ile Karışan Bir Olgu Sunumu

Gülistan Uşak Halaç<sup>1</sup>, Göksel Somay<sup>1</sup>, Dilara Karahan<sup>2</sup>, Nuri Yaşar Erenoğlu<sup>1</sup>

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1.Nöroloji<sup>1</sup>, Psikiyatri<sup>2</sup> Kliniği, İSTANBUL

## ÖZET

**Bilimsel Zemin:** Miller Fisher sendromu, oftalmoplejinin eşlik ettiği Guillain-Barre sendromu ve Bickerstaff ensefaliti birbiri ile ilişkili hastalıklardır.

**Amaç:** Nadir görülen Guillain-Barre sendromu varyantı olan Miller Fisher sendromu ve Bickerstaff ensefalitinin klinik, laboratuvar, radyoloji bulguları ile ayırıcı tanısının ve tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Bulgular:** On gün önce geçirdiği üst solunum yolu enfeksiyonundan 4 gün sonra başlayan baş ağrısı, uyku hali ve çift görme yakınması ile başvuran 56 yaşında kadın hastanın nörolojik muayenesinde; şuurulluk değerlendirmesinde zaman zaman uyku hali, uyanık iken her iki gözde içe, dışa ve yukarı bakış kısıtlılığı mevcut idi. Derin tendon refleksleri tüm ekstremitelerde alınmıyordu, pozisyon ve vibrasyon kaybolmuş ve yürüyüş esnasında özellikle dönüşlerde belirgin ataksi vardı. Kliniğimize başvurusunun birinci günü yapılan beyin omurilik sıvısında albuminositolojik disosiasyon bulguları saptandı. Beyin tomografisi ve magnetik rezonans görüntüleme anormal bir bulgu saptanmadı. Elektronöromiyografi bulguları normal olarak değerlendirildi. Miller Fisher sendromu ve Bickerstaff ensefaliti ön tanıları ile izlenen hastaya klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları doğrultusunda Miller Fisher sendromu tanısı konularak beş gün boyunca 400 mg/kg/gün intravenöz immunglobulin (IVIG) tedavisi uygulandı. Tedavi sonrası takipte klinik bulgularında belirgin düzelme saptandı.

**Sonuç:** Bu yazımızda oftalmopleji, ataksi, arefeksi bulguları saptanan olgunun klinik, laboratuvar, radyoloji bulguları ve tedavi seçenekleri literatür eşliğinde sunulmuştur.

## ABSTRACT

**Miller Fisher Syndrome: A Case Report Which can be Confused with Bickerstaff Encephalitis**

**Background:** Guillain Barre syndrome with ophthalmoplegia, Miller-Fisher syndrome and Bickerstaff encephalitis are diseases that have a common background.

**Objective:** We aimed to evaluate the clinical, laboratory and radiological findings, differential diagnosis and treatment options of Miller Fisher syndrome, a rarely seen variant of Guillain-Barre, and Bickerstaff encephalitis.

**Findings:** 56 year old female patient was admitted to the hospital with cephalgy, stupor and diplopia, which have started 4 days after a viral infection. In her neurological examination, stupor; bilateral horizontal and upward gaze deficiency when awake; loss of deep tendon reflexes, loss of position and vibration sense and ataxia were detected. At the first day of her hospitalization albuminocytological dissociation was present in her CSF. No pathological findings were present in her computed tomography and magnetic resonance imaging. Electroneuromyographic findings were in normal limits. The patient hospitalized with pre-diagnosis of Miller Fisher syndrome and Bickerstaff encephalitis and was diagnosed definitely as having Miller-Fisher syndrome according to her clinical, laboratory and radiological findings and took a 5 day IVIG therapy (400mg/kg/per day). Following therapy, improvement in her clinical findings was observed.

**Conclusion:** In our article; clinical, laboratory, radiological findings and treatment options of the patient with signs of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia are introduced along with literature.

**Anahtar Kelimeler:** Miller Fisher sendromu, Bickerstaff ensefaliti

**Keywords:** Miller-Fisher syndrome, Bickerstaff's Encephalitis

**Yazışma Adresi:** Dr. Göksel Somay  
Ressam Şevket sok.Dorman apt.No:5/6 Şenesenevler/İSTANBUL  
Tel:0.532.2470098 gsomay@hotmail.com

Dergiye Ulaşma Tarihi/Received: 03.08.2004

Revizyon İstenme Tarihi/Sent for revision: 10.08.2004

Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 13.09.2004

## GİRİŞ

Bickerstaff ensefaliti (BBE) midbrain yapıların etkilenmesine bağlı bulgular ile seyreden iyi prognozlu ciddi bir ensefalit sendromudur. BBE, Miller Fisher Sendromu (MFS) ve Guillain-Barre Sendromu (GBS)'na benzer klinik bulgulara neden olmaktadır. Çoğu hastada bilinç etkilenmiştir ve BOS'da pleositoz saptanır<sup>(1)</sup>. Miller Fisher Sendromu (MFS) ise oftalmopleji, ataksi ve arefleksi triadı ile karakterizedir ve GBS'nun varyant formu olduğu düşünülmektedir. GBS varyantları tüm vakaların %5-10'nu oluşturur.

Miller Fisher Sendromu, GBS ve beyin sapı ensefalitinde ortaya çıkan oftalmoplejinin patogenezi üzerinde inflamasyonun rolünü anlamak ve tutulumun santral mi periferik mi olduğu konusunda uzun yıllar alan tartışması günümüzde giderek daha netleşmiştir. Son dekadteki çalışmalar immün aracılı sinir hasarının olası mekanizma olduğuna dikkati çekmiştir ve bu üç antitenin klinik benzerliği nedeniyle altta yatan patolojinin birbirine yakın olabileceği düşünülmüştür<sup>(2)</sup>. Miller Fisher sendromu, periferik sinirlerin tutulduğu hastalıktır. Fakat bazen beyin sapı ensefalitini taklit edebilir.

Bu sunumda üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası oftalmopleji, arefleksi ve ataksi bulguları gelişen olgu literatür eşliğinde BBE ve MFS ayırıcı tanısı ve tedavisinin yönlendirilmesi açısından tartışılmıştır.

## OLGU

56 yaşında kadın hasta, kliniğimize baş ağrısı, uyku hali ve çift görme yakınması ile başvurdu. Hastanın 10 gün önce üst solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği, yakınmalarının ise 4 gün önce başladığı öğrenildi. Özgeçmişinde bir yıldır hipertansiyon tanısı ile düzenli antihipertansif ilaç kullanımı, 15 yıl önce kalça protezi operasyonu, 13 yıl önce meniskus operasyonu ve iki yıl önce geçirilmiş periferik arter by-pass operasyonu öyküsü vardı. Yapılan sistemik muayenesinde bir patoloji saptanmadı. Nörolojik muayenesinde sağ elini kullanan hastanın bilinci açık olup zaman zaman uyku hali gözlenmişti. Uyanıklığında oryantasyon ve kooperasyonu normal, konuşması spontan akıcı, anlama, isimlendirme ve tekrarlama muayeneleri normaldi. Kranial alan muayenesinde pupiller izokorik, bilateral IR+/, her iki gözde içe, dışa ve yukarı bakış kısıtlılığı mevcut olup fundus muayenesi normaldi. Kuvvet muayenesi normal olarak değerlendirildi. Derin tendon refleksleri tüm ekstremitelerde alınmayan hastanın taban cildi refleksleri fleksör yanıtı idi. Duyu

muayenesinde vibrasyon ve pozisyon duyusu kaybolmuş, ağrı ve ısı duyusu korunmuştu. Yürüyüş esnasında özellikle dönüşlerde belirgin gövde ataksisi vardı. Laboratuvar incelemesinde tam kan sayımı ve biyokimya tetkiklerinde bir patoloji saptanmadı. Çekilen beyin tomografisi (BT) ve magnetik rezonans görüntüleme (MRG)'de özellik yoktu. Kliniğe başvurursunun birinci günü yapılan beyin omurilik sıvı (BOS) incelemesinde görünüm berrak, basıncı 140 cmH<sub>2</sub>O (40-200 cmH<sub>2</sub>O), protein 75 mg/dl (15-40 mg/dl), glukoz 61 mg/dl (eş zamanlı kan glukozu 90mg/dl) idi. Hücre tespit edilmedi ve bulgular "albüminositolojik disosiasyon" olarak değerlendirildi.

Elektronöromiyografi (ENMG)'de sinir ileti çalışması ve iğne EMG'si normal olarak değerlendirildi. Hastaya MFS tanısı ile beş gün boyunca 400 mg/kg/gün intravenöz immunglobulin (IVIg) tedavisi uygulandı. Göz hareketleri birinci haftada kısmen düzeldi ve her yöne horizontal ve vertikal nistagmus bulgusu eklendi. İkinci haftada serebellar ataksi bulgusu, diplopi semptomları tamamen, ekstraoküler göz hareketleri ise tama yakın düzelmeye gösterdi.

## TARTIŞMA

İlk kez 1951 yılında Bickerstaff ve Cloake, midbrain bulguları gösteren oftalmopleji saptadıkları üç olguyu "mesensefalitis ve rombensefalitis" başlığı altında yayınladılar<sup>(3)</sup>. 1956 yılında Charles Miller Fisher oftalmopleji, ataksi ve arefleksi bulguları ile karakterize Guillain Barre Sendromu varyantı olan sendromu tanımladı. Fisher, sendromunda Bickerstaff ve Cloake'den farklı olarak arefleksi ve beyin omurilik sıvısında protein yüksekliğine dikkati çekmiştir. 1957 yılında ise Bickerstaff orijinal çalışmasına beş hasta ekleyerek kendi ismi ile anılan beyin sapı ensefalitini tanımlamıştır. Fisher klinik benzerlik nedeniyle altta yatan patolojinin birbirine yakın olabileceğini ileri sürmüştür<sup>(2)</sup>. Bickerstaff ensefaliti iyi prognozlu ciddi bir ensefalit sendromudur. Çoğu hastada bilinç etkilenmiştir ve BOS'da pleositoz saptanır<sup>(1)</sup>. MFS'u ise periferik sinirlerin tutulduğu hastalıktır. MFS bazen beyin sapı ensefalitini taklit edebilir. Semptomlar akut başlar, 5-10 gün içinde tüm tablo ortaya çıkar. Benign seyredir ve çoğu hasta 10 hafta sonra iyileşir. Ortalama başlangıç yaşı 43 ve erkek/kadın oranı 2/1'dir. Berlit ve arkadaşlarının yaptığı araştırmaya göre viral enfeksiyon sonrası görülme sıklığı ortalama %71.8, ilk semptom olarak diplopinin görülme sıklığı %38.6 ve ataksinin görülme sıklığı %20.6 olarak bulunmuştur. Göz bulguları total oftalmopleji veya bazen pitozun eşlik ettiği eksternal oftalmoplejidir. Kranial sinirlerden en çok ekstraoküler motor sinirler etkilenir.



Ropper'a göre ataksinin temelinde de periferik kas içiçi ve eklem reseptörleri arasında propioseptif duyu bozukluğu vardır<sup>(4,5)</sup>. MFS, GBS ve beyin sapı ensefalitindeki oftamoplejinin patogenezi anlamak için uzun yıllar süren tartışmalar günümüzde giderek daha netleşmiştir. MFS ve BBE'de motor kuvvet kaybı yoktur bazen quadriparezinin eklendiği GBS eklenebilir. Üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası baş ağrısı, aşırı uyku hali ve çift görme yakınması ile başvuran hastamız ani gelişen oftalmopleji, ataksi, arefleksi bulguları nedeniyle MFS ve BBE ön tanılarını değerlendirilmiştir. Hastada zaman zaman uykuya meyil gözlenmesi, baş ağrısı semptomunun ısrarlı olması nedeniyle bu semptom ve bulgular başlangıçta BBE ön tanısını düşündürmüştür. Klinik izleminde ensefaliti düşündürecek ek bulguların gelişmemesi, baş ağrısı semptomunun düzelmesi ve şuurun tamamen açılması nedeniyle MFS tanısı düşünülmüştür.

GBS'na yol açan patolojik süreçleri periferik sinirlerin yapısında yer alan antijenlere karşı oluşan otoantikörlerin başlattığı kabul edilmektedir. Guillain-Barre sendromu'nda, Miller Fisher sendromu'nda, Bickerstaff ensefaliti'nde ve akut oftalmoplejinin eşlik ettiği diğer durumlarda birbiri ile bağlantılıdır. Bu hastalıklarda serum IgG antikörleri yüksek saptanır<sup>(6)</sup>. Özellikle MFS'da %90 oranında IgG antikörlerinden gangliosid GQ1b akut fazda yüksek saptanabilir. Buchwald ve arkadaşları anti-GQ1b IgG monoklonal antikor kullanarak MFS semptomlarına aracılık eden nöromusküler bloğu göstermişlerdir<sup>(7)</sup>. BBE'de anti-GQ1b antikörleri değişik derecelerde ancak MS'den daha az oranda (%8-66) saptanır<sup>(8,9)</sup>. Her üç klinik durumda da bu antikörlerin müspet olması ayırıcı tanıda belirleyici kriter olmasını engellemektedir. MFS'da tipik vakalarda radyolojik veya postmortem muayenelerde beyin sapı anormalliklerinin bulgusu nadirdir.

Eğer radyolojik ve klinik olarak beyin sapı anormalliği bulunuyorsa (hasta uykuya meyilli, refleks canlılığı, ekstansör plantar yanıtlar ve hemisensoryel duyu kaybı ve BOS'da pleositoz). Bickerstaff sendromu veya ensefaliti düşünülmelidir. Otopsi çalışmalarında beyin sapında inflamatuvar değişiklikler saptanmıştır. Bu değişiklikler ödemli perivasküler lenfositik infiltrasyon ve glial nodüllerdir.

Elektrodiagnostik çalışmalarda BBE'de periferik motor aksonal dejenerasyon bulguları saptanır. Hastaların önemli bir kısmı aksonal GBS ile ilişkilidir ki iki hastalığında yakın ilişkisi ve birbirini takip eden spektrum olduğu ifade edilmiştir<sup>(9)</sup>. BBE tanısı ile takip edilen hastalarda klinik kötüleşme saptanırsa GBS gelişme olasılığı düşünülmelidir<sup>(10)</sup>.

MFS'de ise elektrofizyolojik çalışmalar her hastaya göre değişiklik gösterir. Calleja ve arkadaşlarının beş hastada yaptıkları elektromiyografik çalışmalar normal sınırlarda bulunmuş<sup>(11)</sup>. Bir başka çalışmada MFS tanısı konan 10 hastada tüm olgularda duysal ileti değişiklikleri, yedisinde orta derecede motor sinir ileti değişikliği, üçünde F latansında uzama ve üçünde birleşik kas aksiyon potansiyelinde azalma bulunmuş<sup>(12)</sup>. Bizim olgumuzda BOS değerlendirmesi MFS'da beklendiği gibi albuminositolojik disosiasyon bulguları ile uyumlu idi ve elektrofizyolojik çalışma normal idi. Hastamızda uykuya meyilin 24 saat içinde düzelmesi, ataksi, arefleksi ve oftalmopleji bulgularına ilave piramidal progresif bulgu ortaya çıkmaması, beyin MRG tetkikinin normal olması MFS tanısını destekleyici olmuştur.

GBS'nin tedavisindeki kanıtlanmış gelişmeler patogenezi de ki benzer immünolojik faktörler nedeniyle BBE ve MFS'nin tedavi konusunda aynı doğrultuda çalışmalara yol açmıştır. GBS'da olduğu gibi steroid kullanımının tedavide etkili olmadığı, plazmaferez ve intravenöz immunglobulin (IVIG) kullanımının hem BBE hem de MFS'de etkili olduğu ileri sürülmüştür<sup>(6,13)</sup>.

Bizim sunmuş olduğumuz olguda geçirilen üst solunum yolu enfeksiyonundan 4 gün sonra başlayan oftalmopleji, ataksi ve arefleksi, BOS protein yüksekliği, görüntüleme tetkiklerinin normal olması ile MFS tanısı konmuştur. 5 gün IVIG 400 mg/kg/gün verilmiştir. Tedavi sonrası takipte klinik bulgularda düzelleme izlenmiştir.

#### KAYNAKLAR

1. Bickerstaff E. Brain stem encephalitis: further observations on a grave syndrome with benign prognosis. *BMJ*. 1957;1384-1387
2. Fisher C. An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia). *N Engl J Med*. 1956;225:57-75
3. Bickerstaff ER, Cloake PCP. Mesencephalitis and rhombencephalitis. *BMJ*. 1951:77-81
4. Ropper AH, Shahani B. Proposed mechanism of ataxia in Fisher's syndrome. *Arch Neurol*. 1983;40:537-538
5. Berlit P, Rakicky J. The Miller Fisher Syndrome. Review of the literature. *J Clin Neuroophthalmol*. 1992;12(1):57-63
6. M. Odaka, N Yuki, K Hirata. Anti-GQ1b IgG antibody syndrome: clinical and immunological range. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70:50-55
7. Buchwald B, Dudel J, Toyka KV. Neuromuscular blockade by immungobulin G from patients with Miller Fisher syndrome. *Ann NY Acad Sci*. 1998;841:659-669

- 
8. J B Winer. Bickerstaff's encephalitis and the Miller Fisher syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;71:433-435
  9. Odaka M, Yuki N, Yamada M, Koga M, Takemi T, Hirata K, Kuwabara S. Bickerstaff's brainstem encephalitis: clinical features of 62 cases and subgroup associated with Guillain-Barre syndrome. *Brain*. 2003;126:2279-90
  10. Susuki K, Johkura K, Yuki N, Kuroiwa Y. Clinical deterioration in Bickerstaff's brainstem encephalitis caused by overlapping Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Sci* 2003;211:89-92
  11. Calleja J, Garcia A, de Pablos C, Polo JM. Miller Fisher syndrome: electrophysiological serial study of five patients. *Rev Neurol*. 1998;27(155):60-4
  12. Durand MC, Goulon-Goeau C, Schweitzer A, Cheliout-Heraut F, Raphael JC, Gajdos P. Electrophysiologic study of 10 cases of Miller Fisher syndrome. *Rev Neurol*. 2001;157(1):72-9.
  13. Derakhshan and Yuki. Guillain-Barre, Fisher and Bickerstaff syndromes: nature versus well established ideas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:703-704