

## SÍNDROME DE MILLER FISHER: A PROPÓSITO DE UN CASO

Julien Caballero Castro / Carla Iannuzzelli Barroso\* / Beatriz Sanchis Yago\*

Residente de Medicina Interna. Hospital Obispo Polanco, Teruel

\*Residentes de Medicina Familiar y Comunitaria. Hospital Obispo Polanco, Teruel

### RESUMEN

El Síndrome de Miller Fisher (SMF) es la variante más frecuente entre las formas no clásicas del Síndrome de Guillain-Barré (SGB). Su prevalencia oscila entre un 3% y un 5% en países occidentales, y constituye la causa más frecuente de parálisis muscular adquirida (1).

El SMF es una polirradiculopatía idiopática aguda, debida a la producción de anticuerpos contra la mielina de las neuronas, lo que lleva a una pérdida en la conducción de señales entre el sistema nervioso central y el resto del organismo (2). La etiología es desconocida, aunque diversos estudios muestran una asociación con una infección, sobre todo respiratoria o digestiva, en los 10-15 días previos al inicio del cuadro neurológico. Los patógenos asociados con mayor frecuencia son *Campylobacter jejuni*, *Haemophilus influenzae*, citomegalovirus y *Mycoplasma pneumoniae* (3).

Clínicamente, el SMF se caracteriza por la tríada clásica de inicio agudo de oftalmoplejía, ataxia y arreflexia. La debilidad muscular es de aparición periférica, simétrica y progresiva, con avance centrípeto, desde los dedos hacia la columna vertebral y en dirección coronal. A diferencia de la forma clásica del SGB, no es frecuente requerir ventilación asistida. Otros síntomas que pueden aparecer son parestesias distales, debilidad facial, orofaríngea o de extremidades (4).

El diagnóstico viene dado principalmente por la tríada característica. El estudio de líquido cefalorraquídeo puede mostrar normo o hiperproteinorraquia y los estudios neurofisiológicos suelen mostrar la existencia de anomalías en la conducción nerviosa. La presencia de títulos altos de anticuerpos antigangliósidos GQ1b en el SFM es superior al 85%, aunque no es específica (5).

A continuación, se expone el caso clínico de un paciente diagnosticado de Síndrome de Miller Fisher. El objetivo del artículo es analizar las características clínico-diagnósticas y terapéuticas halladas y contrastarlas con la literatura existente.

### CASO CLÍNICO

Varón de 53 años, natural de España, con antecedentes patológicos de bronquiectasias secundarias a tosferina a los 3 años de edad, intervenido de fimosis y polipectomía nasal en dos ocasiones. Acude a urgencias por cuadro agudo de visión doble, asociada a inestabilidad en bipedestación, torpeza en EEES y parestesias distales en EEII. Refiere también sensación de opresión torácica en cinta a nivel precordial.

A la exploración física, no se aprecian signos congestivos oculares ni edema palpebral. Presenta diplopía binocular en todas las posiciones de la mirada, más marcada en la mirada lateral izquierda, con endoforia del ojo derecho. Ptosis palpebral bilateral en reposo, con posible apraxia de apertura

palpebral. Artrocinética disminuida en EID. Hemidisimetría izquierda. Resto de la exploración normal.

Se realiza estudio con hemograma, bioquímica y coagulación sin alteraciones. Marcadores tumorales con parámetros normales a excepción de Enolasa neuronal específica (22,3 ng/ml). Estudio de trombofilia: anticoagulante lúpico positivo. Serología, AC onconeuronales y enzimas cardíacas negativas. Punción lumbar normal. TC y RMN cerebral dentro de la normalidad. Ecografía de TSA y ecocardiograma normal.

Durante el ingreso el paciente se mantiene estable con tolerancia parcial a la sedestación y buena deglución. Tras 6 días presenta empeoramiento clínico con disimetría bilateral, oftalmoplejía marcada e hipoestesia en las cuatro extremidades, con posible

paresía de músculos masticadores y sensación opresiva en cinta a nivel anterior del cuello (nivel sensitivo ascendente). Asocia Babinsky izquierdo que no había presentado, dificultad para iniciar la micción y sudoración. Ante dichos datos se realiza nueva TC craneal, sugestiva de probable edema cerebral. Se inicia tratamiento antiedema, anticoagulación oral y rehabilitación, con una evolución discretamente favorable. Desaparece el signo de Babinsky, mejora el control de las EESS, persisten ROTs abolidos pero recupera parcialmente la sensibilidad superficial en extremidades. Tolerla la sedestación y la alimentación oral.

En los controles de RMN cerebral no se detectan alteraciones y las determinaciones en LCR descartan la presencia de AC onconeuronales. Se realiza estudio neurofisiológico, que muestra hallazgos compatibles con mononeuropatía múltiple. La ausencia de otros hallazgos, la asociación de oftalmoplejía, ataxia y arreflexia, asociado a una evolución lentamente favorable, permiten establecer el diagnóstico de Síndrome de Miller-Fisher.

Al cabo de un mes, el paciente presenta empeoramiento del cuadro, con disminución de fuerza en los brazos, dificultad para el habla y sensación de hormigueo en la cara. A las 24 horas requiere ingreso en UCI y necesidad de VMNI por insuficiencia respiratoria, y tras 2 días, presenta parada respiratoria, que requiere intubación orotraqueal y ventilación mecánica invasiva. En la exploración se observa afectación bilateral del III y VI par craneal, del facial con predominio izquierdo y desviación de la comisura bucal a la derecha. Afectación bilateral del IX par con nula elevación del paladar blando. Reflejo nauseoso atenuado. Afectación del espinal con escasa motilidad del cuello y hombros. Afectación del hipogloso con desviación de la lengua a la derecha. Ausencia de reflejos osteotendinosos, atonía y gran atrofia de las masas musculares.

Posteriormente el paciente presentó buena evolución, se realizó traqueotomía y se instauró tratamiento rehabilitador con mejoría progresiva del cuadro.

### DISCUSIÓN

El SMF es una enfermedad aguda parálitica autoinmune desmielinizante causada por la afectación de nervios craneales y periféricos, considerado como una variedad del Síndrome de Guillain-

Barré (6,7). Es un cuadro neurológico periférico que se asocia, en su mayoría, a un proceso infeccioso (8), sobre todo respiratorio o digestivo. El tiempo medio de aparición de los síntomas tras la infección es de una a dos semanas (9).

Se considera que se desencadena por un proceso autoinmune. La teoría patogénica más aceptada es el mimetismo molecular mediado por autoanticuerpos anti-GQ1b, ya que existen oligopolisacáridos en ciertas bacterias que se asemejan a ellos, y que al estar presentes en el organismo, generarían una reacción cruzada en ciertos tejidos nerviosos diana, como el nervio óptico y los nervios oculomotores (10). Estos anticuerpos antigangliósidos GQ1b, analizados mediante ELISA (11), están presentes hasta en un 85 a 90% de los pacientes con SMF (12), aunque estudios posteriores los han asociado también al SGB con oftalmoparesia, a la troncoencefalitis de Bickerstaff (13) y a la variante de SGB faríngea-cervical-braquial (12).

En el estudio del SMF, los principales diagnósticos diferenciales a considerar son la encefalopatía de Wernicke, la encefalitis de Bickerstaff, y el síndrome de Tolosa Hunt.

La tríada típica de este síndrome la constituyen la oftalmoplejía, la ataxia y la arreflexia. Alrededor de un cuarto de estos pacientes pueden desarrollar debilidad de extremidades, claramente asociado con SGB. Unas formas limitadas de SMF presentan ataxia cerebelar e hiporreflexia sin oftalmoplejía (12). Habitualmente se inicia con una limitación en la abducción (8), y hay casos en los que no se produce una oftalmoplejía completa. Otros síntomas que pueden desarrollar son disfagia, disfonía, parálisis facial o insuficiencia respiratoria. La dificultad respiratoria es más frecuente en pacientes mayores y suelen precisar soporte respiratorio mecánico, teniendo peor pronóstico y mayor índice de recaídas. Nuestro paciente, a pesar de ser un adulto joven precisó ventilación mecánica invasiva.

Ante la presencia de insuficiencia respiratoria, en un paciente con sospecha de SMF, es fundamental descartar el SGB con oftalmoplejía, lo que resulta difícil por la inespecificidad de las pruebas diagnósticas y por tratarse de un diagnóstico fundamentalmente clínico. Tal es el caso de nuestro paciente, que en el contexto de un SMF desarrolla un cuadro de tetraparesia impor-

tante, por lo que se postula la concomitancia diagnóstica de SGB.

La instauración del cuadro suele ser aguda, en horas o días, siendo la última la más frecuente, como lo fue en nuestro paciente. En un estudio se encontró como síntoma inicial a la diplopía en el 63%, ataxia 33% y las disestesias de extremidades en el 17%. En su evolución la oftalmoplejía, ataxia, arreflexia, blefaroptosis en el 35%, parálisis facial en el 35% y la afección bulbar en el 16%. La debilidad muscular fue significativa en el 25% y la alteración sensitiva en el 52%. (14)

Dentro de la batería de exámenes comúnmente realizados a los pacientes afectados por SMF, se encuentran la punción lumbar, estudios electrofisiológicos, estudios serológicos, pruebas de neuroimagen, y detección de anticuerpos IgG antigangliósidos GQ1b (12), algunos de ellos realizados en nuestro paciente.

Los estudios neurofisiológicos revelan la reducción o ausencia de respuestas sensoriales sin lentecimiento de las velocidades de conducción sensorial. Por lo general presentan un patrón predominante de desmielinización, caracterizado por un retraso en la latencia (en el 41% de los casos con SMF) y cuando asocian debilidad pueden estar presentes anomalías de conducción nerviosa motora (12).

Las pruebas de neuroimagen no son de mucha utilidad, y la serología se utiliza para la asociación con etiología viral (Herpes simple, Epstein-Barr,...). Respecto a la punción lumbar, es posible encontrar una disociación albúmino-citológica en un 80- 90% de los pacientes, tras una semana del inicio de los síntomas, aunque también puede ser normal (12), como ocurrió en este paciente.

El tratamiento con IgG IV y plasmaféresis ha demostrado utilidad en estudios aleatorizados, doble ciego y comparativos con placebo. En adultos se observa una buena respuesta al tratamiento en dos tercios de los pacientes, dentro de las dos semanas siguientes a la aparición de los síntomas, y las funciones se recuperan completamente en los 3-5 meses siguientes (6,7). Nuestro paciente no cuenta con estudios de detección de anticuerpos, pero la adecuada respuesta al tratamiento con inmunoglobulinas ayuda a fortalecer el diagnóstico clínico de SMF. El tratamiento con inmunoglobu-

linas intravenosas, a pesar de no estar exento de posibles efectos secundarios, es más cómodo, y por ello más disponible en cualquier situación de urgencia. Su eficacia es discutida, y aunque algunos autores afirman que no precisa tratamiento, parece ser que el tratamiento con inmunoglobulinas acelera la recuperación, tal y como sucede en nuestro paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Arcila-Londono X, Lewis RA. Guillain-barré syndrome. *Semin Neurol*. 2012 Jul; 32(3):179-86.
2. Snyder LA, Rismondo V, Miller NR. The Fisher variant of Guillain-Barré syndrome (Fisher syndrome). *J Neuroophthalmol*. 2009 Dec; 29(4):312-24.
3. Koga M, Gilbert M, Li J, Koike S, Takahashi M, Furukawa K, Hirata K, Yuki N. Antecedent infections in Fisher syndrome: a common pathogenesis of molecular mimicry. *Neurology*. 2005 May 10; 64(9):1605-11.
4. Dididze MN. Clinical variants of Guillain-Barre syndrome: some aspects of differential diagnosis. *Georgian Med News*. 2009 Jan; (166):48-51.
5. Mori M, Kuwabara S, Yuki N. Fisher syndrome: clinical features, immunopathogenesis and management. *Expert Rev Neurother*. 2012 Jan; 12(1):39-51.
6. James R, Overell, Hung Willison. Recent developments in Miller Fisher syndrome and related disorders. *Curr Opin Neurol* 2005;18:562-6.
7. Tan H, Caner I, Deniz O, Büyükcavci. Miller Fisher syndrome with negative anti-GQ1b Inmunoglobulin G antibodies. *Pediatric Neurology* 2003; 29:349-50.
8. Yuki N, Odaka M, Hirata K. Acute ophthalmoparesis (without ataxia) associated with anti-GQ1bIgG antibody: clinical features. *Ophthalmology* 2001;108:196-200.
9. Bernal Sanchez-Arjona M, Franco-macías E, Villalobos-Chaves F. Síndrome de Miller Fisher que complica una neumonía aguda por *Mycoplasma pneumoniae*. *Rev Neurol* 2003;36:235-237.
10. Overell JR, Hsieh ST, Odaka M, Yuki N, Willison HJ. Treatment for Fisher syndrome, Bickerstaff's brainstem encephalitis and related disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007;1:CD004761.
11. Kaida K, Kansaki M, Morita D, Kamakura K, Motoyoshi K, Hirakawa M et al. Anti-ganglioside complex antibodies in Miller-Fisher syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:1043-1046.

12. Vriesendorp FJ, Shefner JM, Targoff IN, Dashe JF. Clinical features and diagnosis of Guillain-Barré syndrome in adults. UpToDate Database 2012.
13. Sugita A, Yanagisawa T, Kamo T, Takahashi Y, Yuki N. Internal Ophthalmoplegia with anti-GQ1bIgG antibody. J Neurol, 2002;249:1475-1476.
14. Ito M, Odaka M, Koga M. Clinical features and treatment of Fisher syndrome. Rinsho Shinkeigaku 2005;45(7):514-7.