

Zespół Millera-Fishera po przeszczepieniu wątroby u pacjenta przewlekle leczzonego immunosupresyjnie

Joanna Dębrowska-Wójcik, Paulina Zduniuk, Ryszard Zimnoch

Oddział Neurologii i Pododdział Udarowy Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego im. J. Śniadeckiego w Białymstoku

STRESZCZENIE

Zespół Millera-Fishera (MFS, *Miller-Fisher syndrome*) stanowi rzadką postać zespołu Guillaina-Barrégo. Charakteryzuje się oftalmoplegią, ataksją i arefleksją. Objawy oczne mogą się manifestować jako oftalmoplegia całkowita ze zniesieniem reakcji źrenic oraz niedowładem mięśni gałkoruchowych, czasami bez opadania powiek. Istnieje korelacja między występowaniem MFS a obecnością przeciwciał anty-GQ1b przeciwko gangliozynom. Ich największe nagromadzenie stwierdza się przy przewężeniach Ranviera włókien nerwów gałkoruchowych, co może tłumaczyć występowanie oftalmoplegii. W artykule opisano MFS u 43-letniego mężczyzny leczzonego immunosupresyjnie po przeszczepieniu wątroby w okresie jej postępującej niewydolności.

Polski Przegląd Neurologiczny 2018; 14 (2): 100–104

Słowa kluczowe: oftalmoplegia, zespół Millera-Fishera, zespół Guillaina-Barré, plazmafereza

Wprowadzenie

Zespół Millera-Fishera (MFS, *Miller-Fisher syndrome*), opisany w 1956 roku, stanowi około 5% przypadków zespołu Guillaina-Barré (*Guillain-Barré syndrome*) [1]. Na typową triadę objawów klinicznych składają się oftalmoplegia

zewnątrzna, ataksja i arefleksja [2]. Zajęte mogą być także inne nerwy czaszkowe. Często dochodzi do obustronnego porażenia nerwów twarzowych, nerwu podjęzykowego lub rozwoju zespołu opuszkowego [3]. Siła mięśniowa kończyn jest zwykle zachowana. Klasyczny zespół MFS stanowi łagodną odmianę GBS, z objawami niezagrażającymi życiu [4]. Objawy narastają przez kilka dni lub tygodni, a następnie obserwuje się ich regresję. Niekiedy mogą się rozwinąć niedowład czterokończynowy i niewydolność oddechu, jako przejaw nakładania się MFS z typowym GBS [5, 6].

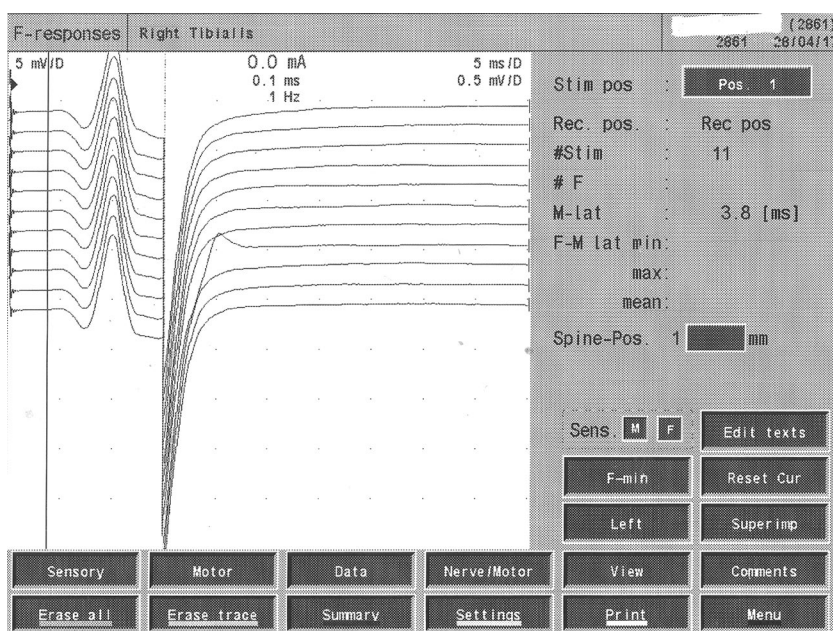
W przypadku MFS w różnicowaniu należy uwzględnić zapalenie pnia mózgu Bickerstaffa, które charakteryzuje się oftalmoplegią i ataksją oraz objawami uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego, często z zaburzeniami świadomości do śpiączki włącznie. W schorzeniu tym stwierdza się także obecność przeciwciał przeciwko gangliozynom anty-GQ1b [4, 7].

Opis przypadku

Mężczyzna w wieku 43 lat, leśniczy, został przyjęty na oddział neurologiczny z powodu utrzymujących się od 4 dni zaburzeń widzenia z dwojeniem obrazu przy patrzeniu we wszystkich kierunkach, zawrotów głowy i zaburzeń równowagi. Według chorego objawy wystąpiły nagle w godzinach porannych. Tydzień wcześniej pacjent przeżył infekcję górnych dróg oddechowych. Przed 5 miesiącami choremu przeszczepiono wątrobę z powodu jej marskości związanej z wirusowym zapaleniem wątroby typu C oraz toksycznym działaniem alkoholu. Z tego powodu

Adres do korespondencji:

lek. Joanna Dębrowska-Wójcik
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej
Wojewódzki Szpital Zespolony im. Jędrzeja Śniadeckiego
ul. M. Curie-Skłodowskiej 26, 15-950 Białystok
e-mail: asik0279@tlen.pl
Polski Przegląd Neurologiczny 2018; 14 (2): 100–104
Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
Copyright © 2018 Via Medica



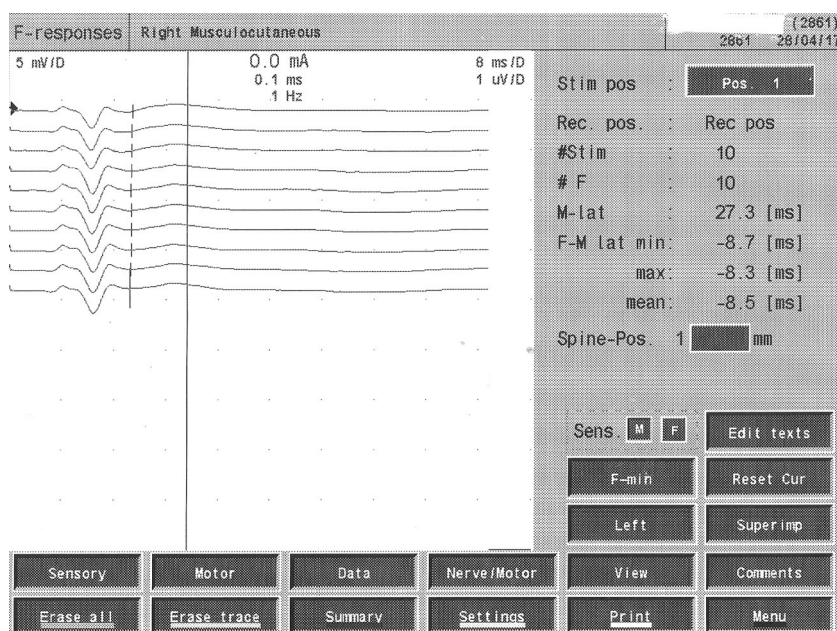
Rycina 1. Brak fali F w badaniu prawego nerwu piszczelowego

stosowano leczenie immunosupresyjne; chory przyjmował takrolimus, mykofenolan mofetylu i prednizon. Dodatkowo wdrożono intensywną insulinoterapię z powodu jatrogennej cukrzycy.

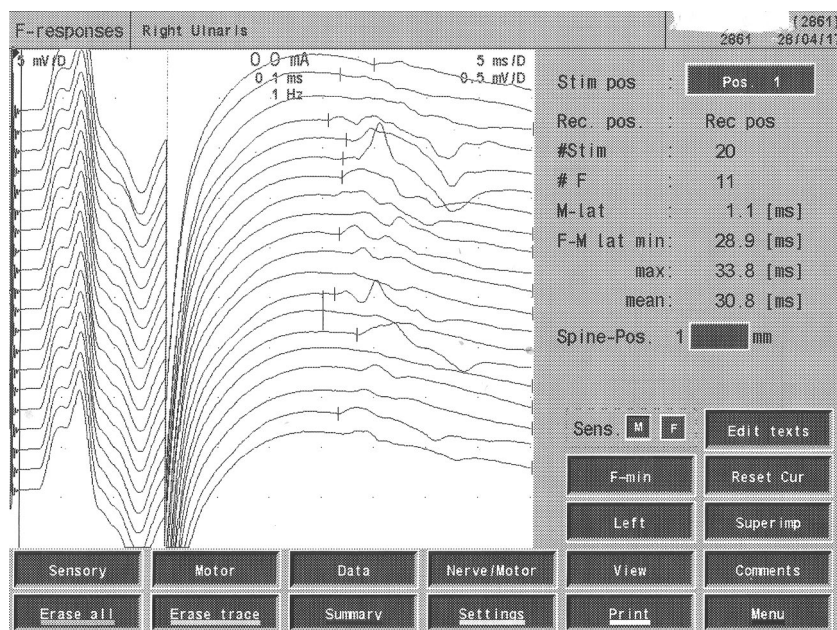
Przy przyjęciu na oddział stwierdzono obrzęk i krwiak okularowy prawego oka w fazie wchłaniania (pacjent negował przebyte urazy), upośledzoną ruchomość gałek ocznych ku górze i do boków, przy prawidłowo zachowanym spojrzeniu ku dołowi, śladowy oczopląs w oku odwodzonym oraz osłabienie odruchów ścięgnistych w kończynach dolnych. Badanie tomografii komputerowej głowy nie wykazało cech krwawienia ani zmian ogniskowych, uwidocznili natomiast cechy złamania dolnej i przyśrodkowej ściany prawego oczodołu, prawdopodobnie odległe w czasie, opieranie się mięśnia prostego dolnego o ścianę oczodołu i wpuklenie się przez szczelinę złamania tłuszczu wewnątrzoczodołowego. Chirurg szczękowy wykluczył potrzebę interwencji zabiegowej. W czasie konsultacji okulistycznej nie stwierdzono patologii w obrębie narządu wzroku. Badania laboratoryjne ujawniły jedynie małopłytkowość. W badaniu rezonansu magnetycznego mózgu z podaniem kontrastu gadolinowego zobrazowano drobne niespecyficzne ognisko hiperintensywne w sekwencji T2 i sekwencji inwersji i powrotu (FLAIR, *fluid attenuated inversion recovery*), o średnicy około 3 mm, usytuowane na granicy ciała modzelowate-

go i trzonu komory bocznej, ponadto stwierdzono asymetrię rogów czolowych komór bocznych z poszerzeniem rogu po prawej stronie. Wykazano także obecność zgrubienia śluzówki zatok szczękowych i sitowych oraz hipoplazję lewej zatoki szczękowej. W badaniu elektroencefalograficznym (EEG) nie stwierdzono nieprawidłowości.

Podczas hospitalizacji szybko narastały zaburzenia ruchomości gałek ocznych we wszystkich kierunkach. Chory zaczął się skarżyć na bardzo silne bóle barków (7 w skali numerycznej [NRS, *Numerical Rating Scale*]), które ulegały zmniejszeniu po podaniu tramadolu. Pacjent zgłaszał dyzestezje w obrębie kończyn górnych, opisywane jako palenie lub mrowienie, osłabienie mięśni obręczy barkowej oraz kończyn górnych o średnim nasileniu (3 pkt. w skali Lovetta). W płynie mózgowo-rdzeniowym wykazano podwyższone stężenie białka przy prawidłowej cytozie (rozszczepienie białkowo-komórkowe). W badaniu elektroneurograficznym (ENG), wykonanym po 2 tygodniach od zachorowania, nie zarejestrowano fali F w prawym nerwie pachowym, prawym nerwie mięśniowo-skrórnym ani nerwach strzałkowych i piszczelowych (ryc. 1, ryc. 2), wykazano natomiast wydłużenie latencji końcowej fali F oraz niecałkowity blok przewodzenia w prawym nerwie łokciowym i prawym nerwie pośrodkowym (ryc. 3). Wyniki badań w kierunku chorób wenerycznych,



Rycina 2. Brak fali F w badaniu prawego nerwu mięśniowo-skórnego



Rycina 3. Wydłużenie latencji końcowej fali F w prawym nerwie łokciowym. Zmiany szybkości przewodzenia pojawiają się dopiero po kilku lub nawet kilkunastu dniach od zachorowania, zwłaszcza w odcinkach odsiebnych nerwów. Najwcześniej stwierdza się wydłużenie latencji fali F, zmniejszenie jej częstości lub brak fali F w wyniku uszkodzenia korzeni (na podstawie [1, 8, 9])

boreliozy, porfirii, a także zakażeń wirusowych: ludzkim wirusem nabytego niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*), wirusem cytomegalii (CMV, *cytomegalovirus*), wirusem Epsteina-Barr, (EBV, *Epstein-Barr virus*), były

ujemne. Stwierdzono dodatnie miano przeciwciał w kierunku kleszczowego zapalenia mózgu w klasie immunoglobulin (Ig) G. Wysłano surowicę na badanie aktywności przeciwciał reagujących z antygenami GQ1b, GM1 i GD1b. W oczekiwaniu

na wyniki pozostałych badań, po konsultacji z prowadzącym pacjenta lekarzem transplantologiem, przeprowadzono pięć zabiegów plazmaferezy, dokonując wymiany 11 750 ml osocza. Stan pacjenta stopniowo się poprawiał; zmniejszyły się dolegliwości bólowe, stwierdzono poprawę ruchomości gałek ocznych z ograniczeniem dwojenia obrazu, powróciły odruchy ścięgniste w kończynach dolnych. Po 3 tygodniach w otrzymanych wynikach badań potwierdziła się obecność przeciwciał klasy IgG anti-GQ1b. W 4. tygodniu hospitalizacji pacjenta wypisano do domu z zaleceniem kontroli ambulatoryjnej.

Omówienie

Zespół Millera-Fishera występuje dość rzadko, przebiega zwykle łagodnie i nie wymaga immunoterapii. Przedstawiony przypadek chorego po przeszczepie wątroby, w trakcie przewlekłej terapii immunosupresyjnej, sprawiał trudności diagnostyczne i terapeutyczne. W różnicowaniu uwzględniono zapalenie pnia mózgu Bickerstaffa, które często poprzedza infekcja dróg oddechowych, a objawami choroby są oftalmoplegia, ataksja, rozszczenie białkowo-komórkowe w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz obecność w surowicy przeciwciał anti-GQ1b w klasie IgG. Cechami wyróżniającymi jednak tę jednostkę chorobową są wcześniej występujące zaburzenia świadomości, objawy piramidowe (wygórowane odruchy głębokie i/lub objawy Babińskiego) oraz nieprawidłowy wynik rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*). Na typowy obraz choroby w MRI składają się zmiany hiperintensywne w sekwencji T2 zlokalizowane w pniu mózgu, wzgórzu, mózdzku i w okolicy komór bocznych [3]. W różnicowaniu brano także pod uwagę możliwość wystąpienia GBS po przebytych urazach. W literaturze opisywano rzadkie przypadki wystąpienia GBS po rozległych urazach czaszko-mózgowych. Badania obrazowe uwidaczniały pourazowe krwawienie podpajęczynówkowe, krwiaki podtwardówkowe oraz złamania kości czaszki. Pacjenci tacy wymagali najczęściej opieki medycznej na oddziałach intensywnej terapii. W jednym z opisów przypadków rozwinął się typowy obraz kliniczny GBS z osłabieniem kończyn dolnych i obustronnym porażeniem nerwów twarzowych. Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego wykazało rozszczenie białkowo-komórkowe. W ENG wykazano wydłużenie latencji końcowej fali F oraz blok przewodzenia w badanych nerwach ruchowych kończyn górnych i dolnych.

Ponadto stwierdzono podwyższony poziom przeciwciał anti-GD1a i anti-GD1b przeciwko gangliozydrom. Zgodnie z piśmiennictwem ryzyko wystąpienia wariantu Millera-Fishera po uszkodzeniu mózgu jest niewielkie [10].

U opisanego chorego oprócz zaburzeń gałkoruchowych stwierdzono niedowład kończyn górnych, a w badaniach elektrofizjologicznych cechy rozwijającego się wieloogniskowego procesu demielinizacyjnego, co mogło świadczyć o zespole nakładania się MFS z typowym GBS. Obserwowano bowiem wydłużenie obwodowych latencji ruchowych, brak fali F oraz bloki przewodzenia charakterystyczne dla GBS. W MFS badanie elektroneurograficzne ujawnia zwykle cechy procesu aksonalnego, dotyczącego przede wszystkim włókien czuciowych, z niewielkim upośledzeniem przewodnictwa ruchowego. Wynik badania neurograficznego sugerował cięższy przebieg choroby, co przy uwzględnieniu chorób towarzyszących oraz stosowanej uprzednio immunoterapii wymagało ustalenia najbardziej odpowiedniego sposobu leczenia. Ponieważ brak jest ustalonych standardów leczenia MFS podjęto próbę zastosowania zabiegów plazmaferezy. Po czwartym zabiegu pozaustrojowej filtracji osocza stwierdzono znaczną poprawę stanu chorego. Obserwacje autorów wskazują na skuteczność zabiegów plazmaferezy w terapii złożonych postaci MFS.

Wkład współautorów

Joanna Dębrowska-Wójcik — autor koncepcji, założeń, metod, przeprowadzenie badań, analiza danych, napisanie publikacji.

Paulina Zduniuk — wyszukiwanie pozycji, piśmiennictwa, analiza danych.

Ryszard Zimnoch — pomoc w analizie danych, współautor koncepcji, założeń i metod, opieka merytoryczna.

PIŚMIENNICTWO

1. Kimura J. Elektrodiagnosis in diseases of nerve and muscle. Principles and practice. Polineuropathies. Oxford University Press, Oxford, New York 2001: 650–710.
2. Fisher M. An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia). N Engl J Med. 1956; 255(2): 57–65, doi: [10.1056/NEJM195607122550201](https://doi.org/10.1056/NEJM195607122550201), indexed in Pubmed: [13334797](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13334797/).
3. Jing C, Wang Z, Chu C, et al. Miller-Fisher syndrome complicated by Bickerstaff brainstem encephalitis: a case report. Medicine (Baltimore). 2018; 97(9): e9824, doi: [10.1097/MD.0000000000009824](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000009824), indexed in Pubmed: [29489680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29489680/).
4. Chiba A, Kusunoki S, Shimizu T, et al. Serum IgG antibody to ganglioside GQ1b is a possible marker of Miller-Fisher syndrome. Ann Neurol.

- 1992; 31(6): 677–679, doi: [10.1002/ana.410310619](https://doi.org/10.1002/ana.410310619), indexed in Pubmed: [1514781](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1514781/).
5. Hughes RAC, Cornblath D. Guillain-Barré syndrome. *The Lancet*. 2005; 366(9497): 1653–1666, doi: [10.1016/s0140-6736\(05\)67665-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)67665-9).
 6. Pritchard J. What new in Guillain-Barré syndrome. *Pract Neurol*. 2006(6): 208–217.
 7. Ito M, Kuwabara S, Odaka M, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis and Fisher syndrome form a continuous spectrum: clinical analysis of 581 cases. *J Neurol*. 2008; 255(5): 674–682, doi: [10.1007/s00415-008-0775-0](https://doi.org/10.1007/s00415-008-0775-0), indexed in Pubmed: [18274803](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18274803/).
 8. Emeryk-Szajewska B. Ostra zapalna demielinizacyjna poliradikuloneuropatia — zespół Guillain-Barré-Strohl. *Medycyna po Dyplomie*. 2002(kwiecień, wydanie specjalne): 44–50.
 9. Albers JW, Kelly JJ. Acquired inflammatory demyelinating polyneuropathies: clinical and electrodiagnostic features. *Muscle Nerve*. 1989; 12(6): 435–451, doi: [10.1002/mus.880120602](https://doi.org/10.1002/mus.880120602), indexed in Pubmed: [2657418](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2657418/).
 10. Carr KR, Shah M, Garvin R, et al. Post-traumatic brain injury (TBI) presenting with Guillain-Barré syndrome and elevated anti-ganglioside antibodies: a case report and review of the literature. *Int J Neurosci*. 2015; 125(7): 486–492, doi: [10.3109/00207454.2014.957760](https://doi.org/10.3109/00207454.2014.957760), indexed in Pubmed: [25158009](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25158009/).