

OLGU SUNUMU / CASE REPORT

Yutma Güçlüğü ile Başlayan Atipik Miller-Fisher Sendromu Olgusu

Atypical Miller-Fisher Syndrome Case Which is Start with Swallowing Difficulties

Recep YEVGİ¹, Recep DEMİR¹, Musa GÜMÜŞDERE², Gökhan ÖZDEMİR¹, Hızır ULVI¹

¹Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, Erzurum

²Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya AD, Erzurum

Geliş Tarihi / Received: 12.03.2014

Kabul Tarihi / Accepted: 05.05.2014

ÖZET

Ataksi, arefleksi ve oftalmopleji ile karakterize Miller-Fisher sendromu (MFS), ilk kez 1956 yılında farklı bir klinik antite olarak tanımlandı. MFS, Guillain-Barre Sendromu (GBS)'nin bir varyantı olarak kabul edilir ve GBS olgularının %5-10'nunu oluşturur. Hastalığın klinik seyrinde ataksi, oftalmopleji, arefleksi, pitoz, diplopi, midriyazis, fasial paralizi, hipoestezi ve nadiren kuadriparezi görülebilir. MFS klinik bir tanı olmasına rağmen etkilenen birçok hastada Anti-GQ1b antikörünün pozitif olmasıyla da serolojik olarak doğrulanabilir. Biz bu makalede yutma güçlüğü ile gelen atipik bir MFS olgusu sunduk.

Anahtar Kelimeler: Ataksi; arefleksi; oftalmopleji; yutma.

ABSTRACT

Miller-Fisher syndrome (MFS); characterized by ataxia, areflexia, and ophthalmoplegia, was first recognized as a distinct clinical entity in 1956. MFS is considered a variant of Guillain-Barre syndrome (GBS), accounting for 5 to 10% of GBS cases. Ataxia, ophthalmoplegia, areflexia, ptosis, diplopia, mydriasis, facial paralysis, hypoesthesia and rarely quadriparesis can occur in the clinical presentation of the disease. Although MFS is a clinical diagnosis, serological confirmation is possible by identifying the Anti-GQ1b antibody found in most of the affected patients. We presented an atypical MFS case which is come with swallowing difficulties.

Keywords: Ataxia; areflexia; ophthalmoplegia; swallowing.

GİRİŞ

Guillain-Barré sendromu (GBS)'nin bir varyantı olarak kabul edilen Miller-Fisher sendromu (MFS) ataksi, arefleksi ve oftalmopleji kliniği ile karakterizedir. Bununla birlikte hastalığın seyri esnasında pitoz, diplopi, midriyazis, fasial paralizi, hipoestezi, yutma güçlüğü, ses değişikliği gibi klinik bulgular da görülebilir. MFS'li hastaların büyük bir kısmında önceden geçirilmiş bir enfeksiyon öyküsü bulunabilir. Enfeksiyon ajanları içerisinde campylobacter jejuni ve haemophilus influenza en sık rastalanan patojenlerdir (1). Campylobacter jejuni ve haemophilus influenza gibi bazı enfeksiyon ajanları periferik sinirlerin yüzeysel ganglizoidlerine benzer bölgeler içerirler. Bu ajanlara karşı oluşan antikolar ile sinir dokusu arasında meydana gelen çapraz reaksiyonun klinik bulgulardan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Anti-GQ1b, MFS ile ilişkisi en iyi bilinen otoantikordur (2). Anti-GQ1b otoantikoru MFS, GBS ve Bickerstaffs beyinsapı ensefalitinde de yüksek saptanabilir. Serumda Anti-GQ1b otoantikoru %85-90 olguda klinik bulguların başlamasından sonraki ilk bir hafta içerisinde pozitif saptanmaktadır (3, 4). MFS'de albuminositolojik dissosiasyon müspet olabilir ve elektrofizyolojik çalışmalarda sensöriyel polinöropati görülebilir (5, 6).

OLGU SUNUMU

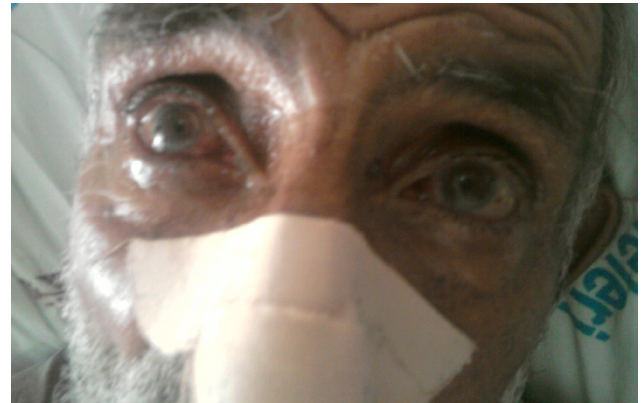
Daha önce bilinen herhangi bir yakınması olmayan 73 yaşında erkek hasta acil servisimize iki gün önce başlayan dengesizlik, gıdaları yutamama ve burnundan konuşma şikayeti ile geldi. Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik yoktu. Nörolojik muayenesinde; şuuru açık, oryante, koopere, pupiller izokorik, bilateral ışık refleksleri ve kornea refleksi normal, bilateral göz hareketleri her yöne serbest olarak değerlendirildi. Gag refleksi alınmadı. Göz dibi incelemesi normaldi. Motor defisiti yoktu. Derin tendon refleksleri dört ekstremitede hipoaktif olarak alındı. Bilateral taban cildi refleksi fleksör olarak değerlendirildi. Hastanın ataksik yürüyüşü mevcuttu. Romberg testi pozitif. Tandem walking beceriksiz olarak

değerlendirildi. Serebellar testleri bilateral beceriksiz olarak değerlendirildi.

Hemogram ve biyokimya testleri normaldi. Brucella, tiroid fonksiyon testleri, folik asit ve B12 vitamin düzeyi normaldi. Tümör markerları negatif olarak değerlendirildi.

Paraneoplastik sendrom açısından çekilen batın ultrasonografi (USG) normal olarak değerlendirildi.

Hasta servise kabul edildi. Hastada beyin sapı patolojileri veya serebellar patolojiler olabileceği düşünülerek hastanın kranial manyetik rezonans görüntüleme (MR)'si çektilirdi. Normal olarak değerlendirildi. Hastaya Myastenia Gravis (MG) olabileceği düşünülerek yorma testi, buz testi ve neostigmin testi yapıldı; yanıt alınmadı. Hastada yatışının 4. gününde bilateral total oftalmopleji gelişti (**Şekil I**). Derin tendon ref-



ŞEKİL I: Yatışının 4. gününde total oftalmopleji gelişen hasta.

leksleri dört ekstremitede alınmadı. Hastanın yutma güçlüğü ve burnundan konuşma şikayeti arttı. Hastaya nasogastrik sonda takıldı, total parenteral nutrisyon desteği sağlandı. Hastada MFS düşünüldü. Hastaya elektromiyografi (EMG) yapıldı. Üst ve alt ekstremitelerde duyu-sal sinir iletileri elde edilmedi. Motor sinir iletileri normal olarak kayıtlı. Bulgular sensöriyel polinöropati ile uyumlu olarak değerlendirildi. Hastaya yatışının 10. gününde lomber ponksiyon (LP) yapıldı. Beyin-Omurilik sıvısı (BOS) basıncı normal, görünümü berraktı. Glukoz:63mg/dl (eş zamanlı kan şekeri 104mg/dl) Cl:118mmol/L. Mikroprotein:65mg/dl olarak geldi. BOS mikroproteinini yüksek olarak değerlendirildi.

Hücre görülmedi. Albuminositolojik dissosiasyon müsbet olarak değerlendirildi. Hastada Anti-GQ1b IgG antikör düzeyi bakıldı. Anti-GQ1b IgG pozitif olarak değerlendirildi. Hastaya 0,4 g/kg/gün dozunda, 5 gün intravenöz immunglobülin (IVIg) tedavisi verildi. Klinik izlemde yatışının 25. gününde hastanın yutması ve konuşması düzeldi. Nasogastrik sondası çıkarıldı. Sol gözde dışa bakışta minimal kısıtlılık ve ataksi devam ediyordu. Hastanın 3 ay sonra yapılan nörolojik muayenesinde tüm şikayetlerinin düzelmiş olduğu görüldü.

TARTIŞMA

Akut başlangıçlı dengesizlik, yutma güçlüğü, nazone konuşma şikayeti ile gelen ve bilateral serebellar testleri beceriksiz olarak değerlendirilen hasta da beyin sapı veya serebellar patolojiler olabileceği düşünülmüştü. Hastanın kranial MR'ının normal olması ile bu tanılardan uzaklaşıldı.

Myastenia gravis (MG) asetil kolin reseptörlerine (AChR) karşı oluşan antikörler nedeniyle nöromüsküler iletideki defektte ortaya çıkan, egzersizle artan kas güçsüzlüğü olarak tanımlanır (7). MG'nin en önemli özelliği yorulmakla artan ve dinlenmekle en azından kısmen düzelen kas güçsüzlüğüdür. Hastalar sabahları düzeldiklerini, belirtilerin akşama doğru ya da yorulunca arttığını ifade ederler. Hastalık çoğu zaman oküler belirtilerle, en sık da pitozla başlar. Buna zamanla çift görme şikayeti de eşlik edebilir. Hastaların çoğunda oküler bulgulara kısa zamanda bulber (orofarengeal) kaslar ve ekstremite kaslarına ait belirtiler eklenir. Bulber belirtiler konuşma, yutma ve çiğneme güçlüğü, hastalığın en ağır halinde de solunum güçlüğüdür. Okülobulber belirtilerde gün içi fluktuasyonların olması, remisyonların varlığı ve antikolinesterazlara iyi yanıt MG tanısı koymak için yeterli olabilir (8). Ancak tanıyı laboratuvar incelemeleriyle desteklemek önemlidir. Uygun kliniği olan hastalarda MG ile ilişkili antikörlerin tanımlanması tanının kesinleşmesini sağlar. Jeneralize MG'li hastaların %85'inde anti-asetilkolin reseptör (anti-AChR) antikoru, geri

kalanların yarısı kadarında anti-kas spesifik kinaz (anti-MuSK) antikoru bulunur; diğer yarısında ise antikör bulunamaz (seronegatif MG). MG tanısında değerli laboratuvar testleri olan repetitif sinir uyarımı ve tek lif EMG, özellikle seronegatif hastalarda tanı koymakta büyük önem kazanır (9).

Hastamızın yutma güçlüğüne ve halsizlik şikayetinin bulunması üzerine MG olabileceği düşünülerek hastaya provakasyon testleri ve neostigmin testi yapıldı cevap alınmadı. Hastanın repetitif elektromiyografisi (EMG)'si normal olarak değerlendirildi. Hastada MG düşünülmedi.

Botulizm, Clostridium botulinum bakterisinin salgıladığı toksin ile oluşan bir hastalıktır. Toksin motor ve otonomik sinir uçlarından ACh'in salınımını engelleyerek presinaptik bir blokaj yaratır. Genellikle ev konservesi yeme hikayesi vardır. Aynı gıdayı yiyen başkalarında da benzer belirtiler gözlenir. Semptomlar, kontamine gıdanın yenmesinden 12-36 saat sonra başlar. Bulanık görme, pitozis, midriyazis, ağız kuruluğu, ses kısıklığı, dizartri, yutma güçlüğü ve daha sonra simetrik parezi ve paralizi olabilir. Patolojik refleks ve pupil reaksiyonu alınmaz. Derin tendon refleksleri normal, simetrik olarak azalmış veya alınmayabilir. Duyu kaybı yoktur. BOS incelemesi normaldir (10). Hastamızda ev konservesi yeme hikayesinin olmaması, pupil reaksiyonunun alınması, duyu kaybının olması ve BOS proteinin artması üzerine bu tanıdan uzaklaşıldı.

Miller-Fisher Sendromu, GBS'nin bir varyantı olup klasik triadını ataksi, arefleksi ve oftalmopleji oluşturur. Bulber varyantı yutkunma ve konuşma güçlüğü ile ortaya çıkabilir. Bununla birlikte kol ve bacaklarda hafif güçsüzlük ve uyuşma, kranial sinir tutulumları da görülebilir (11,12). MFS'nin genellikle GBS'den daha iyi bir prognoz gösterdiği düşünülmektedir. MFS tüm GBS olgularının yaklaşık %5-10 unu oluşturmaktadır (13). Ataksi MFS'de sıklıkla başlangıç semptomlarından biri olup, oldukça ciddi olabilir. MFS'li hastaların çoğunda albuminosito-

lojik disosiyasyon ilk haftadan sonra belirlenir (14). Serumda anti GQ1b otoantikoru MFS'de hastalığın ilk haftasında, %85-90 olguda pozitif bulunmaktadır (15). MFS'de serum anti-GQ1b antikoru klinik bulgular ortaya çıktığında en yüksek seviyededir, klinik iyileşme ile paralel olarak 3-4. haftalarda negatif olurlar. Bununla birlikte MFS'li hastaların %5-10'unda antikoru hastalığın akut fazında yeterli yüksek seviyede bulunmayabilir (6, 16). MFS'nin günümüzde yaygın olarak uygulanan tedavisi IVIG dir. IVIG'e yanıt alınamayan olgularda plazmaferez faydalı olabilir.

Hastamızın ataksi, yutma güçlüğü ve hiponasal konuşma şikayeti ile başvurusu, yatışının dördüncü gününde total oftalmoplejinin gelişmesi ve dört ekstremitede derin tendon reflekslerinin alınamaması, hastanın EMG'sinde üst ve alt ekstremitelerde duyu sinir iletilerinin elde edilememesi, hastanın yapılan LP'sinde albuminositolojik disosiyasyon müsbet olarak değerlendirilmesi, Anti-GQ1b IgG pozitif olarak değerlendirilmesi, hastanın IVIG tedavisinden fayda görmesi ve 3 ay sonraki nörolojik muayenesinde tüm şikayetlerinin düzelmiş olarak değerlendirilmesinden dolayı hastamızda MFS düşünüldü.

Oldukça nadir görülmesi ve atipik olarak hastanın yutma güçlüğü şikayeti ile gelmesinden dolayı sunulmaya değer bulundu.

KAYNAKLAR

1. Koga M, Yuki N, Hirata K. Subclass distribution and the secretory component of serum IgA anti-ganglioside antibodies in Guillain-Barré syndrome after *Campylobacter jejuni* enteritis. *J Neuroimmunol* 1999;96(2):245-50.

2. Panda S, Tripathi M. Anti-GQ1b antibody syndrome: clinical and immunological range. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72(3):418-9.

3. Sladky JT, Ashwal S. Inflammatory neuropathies. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, editors. *Pediatric neurology. Principles and practice*. 4th Edition, Philadelphia: Elsevier, 2006:1923.

4. Bushra JS. Miller-Fisher syndrome: an uncommon acute neuropathy. *J Emery Med* 2000;18(4):427-30.

5. Lo YL, Chan LL, Pan A, et al. Acute ophthalmoparesis in the anti Q1b antibody syndrome: electrophysiological evidence of neuromuscular transmission defect in the orbicularis oculi. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(3):436-40.

6. 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(10):1911-7.

7. Vincent A, Palace J, Hiltz-Jones D. Myasthenia gravis. *Lancet* 2001;357(9274): 2122-8.

8. Hirsch NP. Neuromuscular junction in health and disease. *Br J Anaesth* 2007;99(1) :132-8.

9. Evoli A, Padua L. Diagnosis and therapy of myasthenia gravis with antibodies to muscle-specific kinase. *Autoimmun Rev* 2013;12(9):931-935.

10. Walter G, Bradley, Robert B, Daroff, Gerald M, Fenichel, C, David Marsden. *Neurology in Clinical Practice*. 4th Edition, New York: 2000:1338-40.

11. Fisher M. An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia). *N Engl J Med* 1956;255(2):57-65.

12. Li H, Yuan J. Miller-Fisher syndrome: toward a more comprehensive understanding. *Chin Med J*. 2001;114(3):235-9.

13. Yuan CL, Wang YJ, Tsai CP. Miller-Fisher syndrome: A hospital-based retrospective study. *Eur Neurol* 2000;44(2):79-85.

14. Sarnat HB. Guillain Barre Syndrome. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. *Nelson textbook of pediatrics*. 18th edition. Philadelphia: WB Saunders 2007;2565-6.

15. Snyder LA, Rismondo V, Miller NR. The Fisher variant of Guillain-Barre syndrome (Fisher syndrome). *J Neuroophthalmol* 2009;29(4):312-24.

16. 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.