

Miller-Fishers syndrom

Sammendrag

Miller-Fishers syndrom karakteriseres av oftalmoplegi, ataksi og arefleksi og betraktes som en variant av Guillain-Barrés syndrom. Insidensen av Miller-Fishers syndrom er 1–5 % av insidensen av Guillain-Barrés syndrom i vestlige land. Ca. 90 % av pasientene har antistoffer mot gangliosid GQ1b, og disse antistoffene er viktige både i diagnostikk og patogenese.

Vi beskriver to pasienter med Miller-Fishers syndrom. Begge pasientene hadde den klassiske kliniske triaden og GQ1b-antistoffer etter øvre luftveisinfeksjon. Den ene pasienten hadde mer alvorlig form av syndromet med bulbære funn og ble behandlet med plasmaferese. Begge pasientene ble symptomfrie i løpet av et par måneder.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Lisa Jørgensen

joergensenlisa@hotmail.com

Christian A. Vedeler

Nevrologisk avdeling
Haukeland Universitetssykehus
5021 Bergen

Miller-Fishers syndrom, første gang beskrevet av Fisher i 1956 (1), er en akutt polyneuropati karakterisert av triaden oftalmoplegi, ataksi og arefleksi. Tilstanden opptrer ofte postinfeksiøst. Nevrofysiologisk undersøkelse viser som regel demyeliniserende, vesentlig sensorisk affeksjon, og i spinalvæsken ses vanligvis forhøyet total protein og normalt celletall. Syndromet kan derfor betraktes som en mild variant av Guillain-Barrés syndrom.

Guillain-Barrés syndrom opptrer med en insidens på ca. 1–2/100 000. Miller-Fishers syndrom utgjør ca. 1–5 % av disse i Vesten, men det er rapportert å utgjøre ca. 25 % av tilfellene i Japan (2). Vanligste presentasjon

av Guillain-Barrés syndrom i Vesten er akutt, inflammatorisk, demyeliniserende polyneuropati, mens andre varianter er akutt, motorisk, og eventuelt også sensorisk, aksonal nevropati, som tidligere er beskrevet i Tidsskriftet (3).

Antistoffenes betydning har vært et sentralt tema i nyere litteratur om autoimmune perifere nevropatier. Spesielt ved Miller-Fishers syndrom er det vist sterk assosiasjon, der antistoffer mot gangliosidet GQ1b ses i ca. 90 % av tilfellene. GQ1b finnes i det perifere nervesystem og på overflaten av mikroorganismer, slik at GQ1b-antistoffene kan skyldes en immunreaksjon primært mot et infeksiøst agens og som kryssreagerer med nervevev (4).

Syndromet er tidligere beskrevet i Tidsskriftet (5). Vi presenterer her to pasienter som har vært innlagt på Nevrologisk avdeling, Haukeland Universitetssykehus.

Pasient 1. Mann født i 1935 som fra tidligere var medikamentelt behandlet for hypertensjon. Han hadde øvre luftveisinfeksjon et par dager før han i løpet av to dager utviklet nummenhet i beina og ustøhet.

Ved nevrologisk undersøkelse var det innskrenkede konjugerte øyebevegelser i horisontalt plan og vertikalt mest ved blikk oppad. Det var normal motilitet og lett redusert sensibilitet distalt i beina med lett sensorisk ataksi. Venstre triceps- og patellarreflekser var svakt utløsbare, ellers var det arefleksi. Plantarrefleksene var normale. Spinalvæskeundersøkelsen viste forhøyet konsentrasjon av protein (0,65 g/l, normalt < 0,50 g/l). Det ble påvist antistoff mot GQ1b i serum (titer 1:400, normalt < 1:50). Nevrofysiologisk undersøkelse viste motorisk og sensorisk demyeliniserende og aksonal affeksjon. Cerebral MR viste mikroangiopati forenlig med hypertensjon.

Tilstanden bedret seg gradvis uten behandling. Ved nevrologisk undersøkelse etter to måneder var det normal øyemotilitet, men fortsatt lett sensorisk ataksi i beina. Etter ni måneder var det utslukkede akillesreflekser, men ellers normale funn. Anti-GQ1b-test var da negativ.

Pasient 2. Mann født i 1962 som tidligere hadde vært stort sett frisk. Tre uker etter gjennomgått sinusitt fikk han i løpet av et par dager problemer med koordinasjon i armer og bein samt dobbeltsyn.

Ved nevrologisk undersøkelse var det utslukket pupillrefleks, ptose, og blikkparese

som var mest uttalt vertikalt samt horisontal nystagmus. Det var dysartri og redusert tungemotilitet og svelgkraft. Videre var det ataksi og lett parese med kraft grad 4 i ekstremitetene, men normal sensibilitet. Myotatiske senereflekser var utslukket i over- og underekstremitetene og plantarrefleksene var normale. Det var normalt blodtrykk, men svingende pulsfrekvens med bradykardiepisoder på 40 slag/minutt. Spinalvæskeundersøkelsen var normal. Antistoff mot GQ1b ble påvist i serum (titer 1:6 400, normalt < 1:50). Cerebral MR var normal. Det ble ikke utført nevrofysiologisk undersøkelse.

Pasienten fikk fem behandlinger med plasmaferese. Han ble gradvis bedre, og ved kontroll en måned senere var det fortsatt arefleksi, men ellers normal nevrologisk status. Ny serumanalyse av GQ1b-antistoff var normal.

Diskusjon

Begge pasientene hadde den klassiske triaden med oftalmoplegi, ataksi og arefleksi. Pasient 2 hadde dessuten pupillaffeksjon, ptose, bulbær parese og kardial autonom affeksjon med bradykardi. I et materiale på 50 pasienter fra Japan (2) ble det beskrevet at flere av pasientene hadde følgende funn i tillegg til ovennevnte triade:

- Kranialverver: pupillaffeksjon som mydriasis og anisokori, ptose, facialis parese og bulbær parese
- Sensorisk: dysestesi, redusert overflattisk og/eller dyp sensibilitet
- Motorisk: Parese med kraft grad 4 på MRC-skala (Medical Research Council)
- Autonom: vannlatningsforstyrrelse

Hvis pasientene har den klassiske triade, men mer uttalt parese, dvs. kraft ≤ 4 , er det sannsynlig at sykdommen er overlappende med Guillain-Barrés syndrom. Dersom pa-

Hovedbudskap

- Miller-Fishers syndrom er en akutt polyneuropati karakterisert av ataksi, arefleksi og oftalmoplegi
- GQ1b-antistoff er vist å ha sterk assosiasjon med syndromet og har i tillegg til å være et diagnostisk hjelpemiddel bidratt til økt forståelse av patogenesen

Figur 1



Miller-Fishers syndrom og overlappende syndromer (6)

sientene bare har øyemuskelparese, kaller man syndromet akutt oftalmoplegi. Pasienter med oftalmoplegi, ataksi og redusert bevissthet eller pyramidebanefunn kan ha Bickerstaffs hjernestammeencefalitt (fig 1). Felles for Miller-Fishers syndrom, akutt oftalmoplegi og Bickerstaffs hjernestammeencefalitt er at syndromene ofte kommer etter en infeksjon, at det foreligger såkalt albuminocytologisk dissosiasjon, dvs. forhøyet konsentrasjon av spinalprotein og normalt celletall, samt GQ1b-IgG-antistoffer i serum (6). Ingen av våre to pasienter hadde redusert bevissthet eller pyramidebaneutfall som kunne gi mistanke om Bickerstaffs hjernestammeencefalitt.

Pasient 2 hadde som beskrevet uttalt ataksi, men var normal ved klinisk sensibilitetsundersøkelse. Det er spekulert på om ataksi ved Miller-Fishers syndrom kan være dels cerebellært betinget og forårsaket av antistoffnedslag. I materialet på 50 pasienter fra Japan var det kun ni pasienter som hadde redusert sensibilitet for dype sansekvaliteter (2), men det er mulig at muskelspindler er spesielt affisert ved Miller-Fishers syndrom (7).

Forløpet av sykdommen er godartet. Maksimal funksjonsnedsettelse inntreffer etter ca. én uke, og ataksi og oftalmoplegi går tilbake etter henholdsvis ca. én og tre måneder (2). Myotatiske senereflekser gjenvinnes sist, og pasientene er vanligvis friske etter seks måneder (2). Dette var vel forenlig med forløpet hos våre pasienter.

Begge våre pasienter hadde øvre luftveisinfeksjon ca. to dager til tre uker før sykdomsdebut. Dette samsvarer med tidligere oversikter, hvor ca. 80 % av pasientene hadde øvre luftveisinfeksjon innen en måned før syndromet startet (2). Dette er også i overensstemmelse med Guillain-Barrés syndrom,

hvor ca. 70–80 % av pasientene rapporterer forutgående infeksjon (8, 9).

Studier har vist antigenlikhet mellom *Campylobacter jejuni* og gangliosidene GQ1b og GM1 (4). Siden Miller-Fishers syndrom oftest er assosiert med øvre luftveisinfeksjon, tyder det på at også andre mikrober har antigenlikhet med GQ1b. Hvorvidt ulike infeksjonsagens kan predisponere for økt prevalens av syndromet i Japan, eller om det er genetiske forskjeller i immunsystemet som er årsak til dette, er usikkert. Vi har tidligere vist at polymorfismer for reseptorer for IgG er assosiert med forløpet av Guillain-Barrés syndrom (10).

Begge våre pasienter hadde GQ1b-antistoffer i serum. Denne analysen kan rekvireres ved Nevro-revma-laboratoriet, Haukeland Universitetssykehus. GQ1b-antistofftiteret var høyest hos pasient 2, som var klinisk mest affisert, og antistoffene ble ikke påvist etter at pasientene var i klinisk bedring. Det var således sammenheng mellom nivå av GQ1b-antistoffene og det kliniske forløp, noe som kan tyde på at antistoffene har betydning for patogenesen. Antistoff mot GQ1b er sterkt assosiert med oftalmoplegi ved Miller-Fishers syndrom og Guillain-Barrés syndrom, ved akutt oftalmoplegi og Bickerstaffs hjernestammeencefalitt. Disse tilstandene er derfor også omtalt som GQ1b-syndrom (6). Oftalmoplegi kan skyldes at GQ1b finnes i høy konsentrasjon i øyemuskelnerv (11).

I dyremodellstudier har man vist at den nevro-muskulære overgang er et bindingssted til GQ1b-antistoff (12). Dette er også et sted hvor antistoffene har tilgang *in vivo*, siden nerveterminalen ikke er beskyttet av blod-nerve-barrieren. Videre er det påvist at disse antistoffene fører til frigjøring av acetylcholin, som igjen blokkerer den nevro-muskulære transmisjon (13). Antistoffene kan også aktivere komplement som fører til skade av nerveterminalen (14). Behandling med intravenøst IgG kan blokkere GQ1b-antistoffenes effekt på nerveterminalen ved at komplementaktivering blir hemmet (15). Intravenøs IgG-behandling kan også virke via andre immunmekanismer (16). Ved plasmaferese vil patogene antistoffer og andre immunmediatorer fjernes.

Vi behandlet den mest affiserte pasienten med plasmaferese. Begge pasientene kom seg imidlertid raskt. I materialet av 50 pasienter ble 22 behandlet med plasmaferese, mens resten ikke fikk immunterapi (2). Det

ble ikke angitt eventuell forskjell i sykdomsutviklingen mellom disse pasientgruppene. Siden GQ1b-antistoffer sannsynligvis har en rolle i patogenesen, vil man anta at både plasmaferese og intravenøs IgG-behandling kan være nyttig. Det er imidlertid ingen studier som har vist at slik immunterapi fører til raskere bedring. Hvis pasientene skulle utvikle overlappende syndrom med Guillain-Barrés syndrom, bør plasmaferese eller intravenøs IgG-behandling likevel overveies.

Litteratur

1. Fisher CM. An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia). *New Engl J Med* 1995; 255: 57–65.
2. Mori M, Kuwabara A, Fukutake T et al. Clinical features and prognosis of Miller Fisher syndrome. *Neurology* 2001; 56: 1104–6.
3. Karlsen B, Vedeler CA. Guillain-Barrés syndrom. Tema med variasjoner. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1996; 116: 241–5.
4. Willison HJ, Yuki N. Peripheral neuropathies and anti-glykolipid antibodies. *Brain* 2002; 125: 2591–625.
5. Brautaset NJ, Kerty E, Nyberg-Hansen R. Oftalmoplegi, ataksi, arefleksi. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1988; 108: 1781–2.
6. Odaka M, Yuki N, Hirata K. Anti-GQ1b IgG antibody syndrome: clinical and immunological range. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 50–5.
7. Kuwabara S, Asahina M, Nakajima M et al. Special sensory ataxia in Miller Fisher syndrome detected by postural body sway analysis. *Ann Neurol* 1999; 45: 533–6.
8. Vedeler CA, Wik E, Nyland H. The long-term prognosis of Guillain-Barré syndrome. Evaluation of prognostic factors including plasma exchange. *Acta Neurol Scand* 1997; 95: 298–302.
9. Jacobs BC, Rothbarth PH, van der Meche FGA et al. The spectrum of antecedent infections in Guillain-Barré syndrome. A case-control study. *Neurology* 1998; 51: 1110–5.
10. Vedeler CA, Raknes G, Myhr K-M et al. IgG Fc-receptor polymorphisms in Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 2002; 55: 705–7.
11. Chiba A, Kusunoki S, Obata H et al. Serum anti-GQ1b antibody is associated with ophthalmoplegia in Miller Fisher syndrome and Guillain-Barré syndrome: clinical and immunohistochemical studies. *Neurology* 1993; 43: 1911–7.
12. Buchwald B, Toyka KV, Zielasek J et al. Neuro-muscular blockade by IgG antibodies from patients with Guillain-Barré syndrome: a macro-patch-clamp study. *Ann Neurol* 1998; 44: 913–22.
13. Plomp JJ, Molenaar PC, O’Hanlon GM et al. Miller Fisher anti-GQ1b antibodies: alpha-latrotoxin-like effects on motor end plates. *Ann Neurol* 1999; 45: 189–99.
14. O’Hanlon GM, Plomp JJ, Chakrabarti M et al. Anti-GQ1b ganglioside antibodies mediate complement-dependent destruction of the motor nerve terminal. *Brain* 2001; 124: 893–906.
15. Jacobs BC, O’Hanlon GM, Bullens RWM et al. Immunoglobulins inhibit pathophysiological effects of anti-GQ1b-positive sera at motor nerve terminals through inhibition of antibody binding. *Brain* 2003; 126: 2220–34.
16. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2001; 345: 747–55.