

A SÍNDROMA DE MILLER FISHER

Revisão da Casuística do Hospital de Santa Maria

MAMEDE CARVALHO, EDITE CORDEIRO, MANUELA ALVES, M.L. SALES LUIS

Serviço de Neurologia, Laboratório de Electromiografia,
Centro de Estudos Egas Moniz. Serviço de Medicina Física e Reabilitação. Hospital de Santa Maria. Lisboa

RESUMO

A síndrome de Miller Fisher é uma entidade clínica caracterizada pela instalação rápida de oftalmoparesia, ataxia e arreflexia. É uma situação clínica benigna de curso subagudo. Classicamente tem sido considerada como uma variante da síndrome de Guillain-Barré, embora alguns autores considerem dever-se a compromisso do sistema nervoso central. Revemos a casuística do Hospital de Santa Maria dos últimos 20 anos, analisando o percurso clínico de 8 doentes com particular ênfase nos estudos neurofisiológicos efectuados. Clinicamente os nossos doentes tiveram uma apresentação e uma evolução idênticas às previamente descritas. Do ponto de vista neurofisiológico os nossos estudos confirmam tratar-se de uma polineuropatia de predomínio sensitivo e axonal, com particular tendência para afectar os nervos faciais, e causando ocasionalmente desmielinização troncular. Estas alterações são diferentes das encontradas na síndrome de Guillain-Barré. Na nossa série não houve evidência de lesão no sistema nervoso central (TAC, RMN, Potenciais Evocados), mas não excluimos que, à semelhança do que sucede na Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Crónica, tal possa ocorrer em alguns casos.

SUMMARY

Miller Fisher Syndrome – Casuistic Review at Santa Maria Hospital

A benign syndrome of acute ophthalmoplegia, ataxia, and arreflexia is commonly known as the Miller Fisher syndrome. It is generally believed that Miller Fisher syndrome is a type of Guillain-Barré syndrome, but several authors believe it to be a separate clinical entity caused by a central nervous system lesion. Eight patients with Miller Fisher syndrome diagnosis, admitted to our department in the last 20 years, were reviewed. Neurophysiological studies were carefully reviewed. Our patients had a clinical presentation and evolution identical to that described previously. Neurophysiological abnormalities were found in all patients and were characteristic of a sensory axonal neuropathy, with damage of the facial nerves and occasional demyelination of peripheral nerves. The pattern of abnormalities is distinct from the usual features seen in Guillain-Barré syndrome. The CT scan, MRI, and Evoked Potentials investigations in our patients did not confirm central nervous system lesion. Nevertheless we did not exclude the possibility of coexisting damage to the central nervous system in some patients, as shown in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Miller Fisher caracteriza-se pela tríada constituída por oftalmoparesia (com frequência associada a ptose palpebral) ataxia e arreflexia, sem diminuição marcada da força muscular¹.

É uma situação clínica benigna, de curso subagudo. A maioria dos autores consideram-na uma variante da Síndrome de Guillain-Barré¹⁻¹². Outros acreditam ser esta

entidade causada por uma lesão do tronco cerebral^{13,14} ou originar-se por compromisso simultâneo do sistema nervoso central e periférico¹⁵⁻¹⁹.

Com o intuito de verificar se a nossa experiência poderia contribuir para o esclarecimento das dúvidas subsistentes em relação à localização da lesão, decidimos rever os processos de doentes internados com este diagnóstico, no Serviço de Neurologia do Hospital de Santa Maria, nos últimos vinte anos

(1973-1994) e analisar os estudos neurofisiológicos efectuados.

POPULAÇÃO E MÉTODOS

POPULAÇÃO

Nos últimos vinte anos foram internados catorze doentes com o diagnóstico de Síndrome de Miller Fisher. Por insuficiência de dados só foi possível fazer a revisão de oito destes doentes, quatro do sexo masculino e quatro do sexo feminino, com idades compreendidas entre os 12 e os 77 anos, sendo a idade média de 52 anos. Para cada um destes doentes fomos estudar os primeiros sintomas, os sinais e sintomas à entrada, a evolução do quadro clínico, nomeadamente aparecimento de novos sintomas ou sinais durante o internamento, o défice neurológico à saída, o número de dias de internamento e a evolução após a alta.

Verificámos que todos os doentes referiram diplopia como primeiro sintoma, 6 doentes referiram ptose, 5 desequilíbrio na marcha, 3 diminuição da força muscular nos membros, 2 parestesias nas extremidades, 2 disfagia, 2 disfonias e 2 cefaleias. À entrada todos tinham oftalmoparesia (ou oftalmoplegia) e ataxia, e todos excepto um tinham arreflexia. De realçar que dois deles tinham moderada tetraparesia proximal. Num doente observou-se paresia facial periférica bilateral (*Quadro 1*).

Durante o internamento todos os doentes foram melhorando gradualmente, embora em um tivesse ocorrido agravamento da disfagia pelo que esteve 17 dias com intubação naso-gástrica. Nenhum doente teve insuficiência respiratória.

À saída 3 doentes tinham ataxia moderada, em 3 permanecia arreflexia ou hiporreflexia e em 2 oftalmoparesia.

O tempo de internamento foi em geral curto, entre 5 e 27 dias. Em dois doentes o internamento foi mais longo

(27 dias) um por intubação naso-gástrica e outro por infecção urinária intercorrente.

Cinco doentes referiram uma infecção viral prévia, cerca de 1 a 2 semanas antes do internamento. Nenhum doente teve contacto anterior com tóxicos. Uma doente estava medicada com citostáticos por neoplasia da mama (ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluoruracilo) na altura do início dos sintomas; a doente não interrompeu o tratamento durante o internamento. Nenhum doente tinha antecedentes pessoais ou familiares de doenças neurológicas.

No que se refere aos exames complementares, todos os doentes tinham análises de rotina normais, à excepção de um, que não tendo história de diabetes, apresentou uma hiperglicemia de 250 mg%. A análise citoquímica do LCR foi normal em 3 doentes; os restantes 5 apresentavam dissociação albumino-citológica, um deles tinha proteínas num valor superior a 100 mg% e os outros entre 50 e 100 mg%. Em dois doentes foi feita imunoelectroforese das proteínas do LCR, sendo normal em um deles e havendo evidência de transudação plasmática noutra. Cinco doentes efectuaram TAC crânio-encefalica que foi normal em todos. Dois doentes realizaram RMN (os dois doentes que à entrada referiram cefaleias) que foi também normal em ambos. Um destes foi ainda submetido a EEG que não apresentou alterações.

Quanto ao tratamento efectuado, um doente fez dexametasona (há 14 anos) e 3 foram medicados com imunoglobulinas por via parentérica em doses que variaram: 30 gramas/dia durante 3 dias; 25 gramas/dia durante 5 dias; 30 gramas/dia durante 5 dias. Estes doentes tiveram internamentos com tempos de respectivamente, 27, 21, 12 dias.

Quanto à evolução após a alta, esta só foi conhecida em 5 doentes. Um dos doentes tinha um exame neurológico normal aquando da consulta, tal como na data da

Quadro 1 – Quadro Clínico

Id.	S	I	Primeiros sintomas	Sinais na admissão	Evolução no Internamento	Alta	TI
1	M	36	DM; D; Pb.	O; Arrefl; A; Pb.		Arrefl.	21
2	F	52	DM; D; Pb; Disf.	O; Arrefl; A; Dism; Pb; Disf; TPm	Disfagia	sem sinais	23
3	F	62	D; Pb; Disf; Disfagia; TPm	O; A; Dism; Pb; TPm	Entubação naso-gastrica	Oftalmop; D; A; Pb.	27
4	F	60	D; TPm	Oftalmop; Arrefl; A; Dism; PVP.		sem sinais	5
5	M	77	DM; D; Pb; C	O; Arrefl; A; Dism.		A; D; Arrefl.	21
6	F	50	D; Pb; TPm; C; P	O; Arrefl; A; Pb; BFacial.		A; Dism.	12
7	M	66	DM; D; P	Oftalmopar; Arrefl; A; Dism; Hipostes.	Infecção urinária	Hiporeflexia; Hipostes.	27
8	M	12	DM; D; Pb; Disfagia	Oftalmopar; Arrefl; A; Dism; Pb.		Oftalmopar; D; Pb	6

Id - identificação; S - sexo; M - masculino; F - feminino; I - idade; TI - tempo de internamento; DM - desequilíbrio da marcha; D - diplopia; Pb - ptose bilateral; Disf - disfonias; Tpm - moderada tetraparesia proximal; C - cefaleias; P - parestesias distais; O - oftalmoplegia; Oftalmopar - oftalmoparesia; Arrefl. - arreflexia; A - ataxia; Dism.- dismetria segmentar; PVP - parésia do véu do paladar; BFacial - biparésia facial; Hipostes. - hipostesia distal algica e vibratória

alta. Outro, estava completamente recuperado às nove semanas após a alta hospitalar. Um deles foi observado cerca de um mês e meio após a alta hospitalar e tinha uma ligeira ataxia. O outro foi observado em data desconhecida e ainda tinha ataxia e oftalmoparesia ligeiras. O último estava completamente recuperado 2 meses após a alta.

ESTUDOS NEUROFISIOLÓGICOS

A) - ELECTROMIOGRAFIA

Só foi possível rever os estudos neurofisiológicos de 5 doentes (*Quadro 2*). Nestes foram realizados estudos das Velocidades de Condução (VC) e Ondas F de pelo menos um nervo do membro superior (mediano ou cubital) e do nervo Ciático Popliteu Externo (CPE). Em todos foi estudado o potencial sensitivo do nervo Safeno Externo (segmento proximal, perna tornozelo), e em quatro foi pesquisado pelo menos um potencial sensitivo nos membros superiores (mediano ou cubital). Em um foi estudada a condução do nervo Facial, e em outro foi realizado estudo do Jitter e da Densidade de Fibra por electromiografia de fibra muscular. À excepção desta última investigação todos os estudos electromiográficos foram realizados na primeira semana de internamento.

Em 2 destes doentes o potencial sensitivo do nervo Safeno Externo era de pequena amplitude, com velocidade de condução normal, e em 2 doentes este potencial estava ausente. Em 2 doentes o potencial sensitivo do membro superior foi normal, em 1 havia baixa de amplitude com velocidade de condução normal, e no último encontrou-se marcada baixa de amplitude ($4\mu\text{V}$) com velocidade abaixo do limite inferior do normal (39m/s). Em 4 doentes os valores das das VC e ondas F do nervo CPE foram normais, em um observou-se diminuição da VC e atraso das ondas F. A VC motoras dos membros superiores foi sempre normal, havendo atraso das Ondas F em um doente. A electromiografia de detecção nos músculos distais dos membros inferiores realizada em 4 doentes foi sempre demonstrativa de menor recrutamento de unidades motoras. No único doente em quem foi estudada a condução do nervo facial, verificou-se uma lenta condução deste nervo. O único doente submetido a estudo de Electromiografia de Fibra Única, após 3 semanas

de evolução, demonstrou-se valor normal do Jitter e da Densidade de Fibra do músculo Extensor Comum dos Dedos.

B) POTENCIAIS EVOCADOS

Os potenciais evocados somatosensitivos (PESS) dos quatro membros (por estimulação dos nervos medianos e tibiais posteriores) estudados em 3 doentes (doentes 3,5,8), na primeira semana de internamento, revelaram resultados normais. Os potenciais evocados auditivos (PEA) apenas realizados em um doente (doente 5) também foram normais.

DISCUSSÃO

Clinicamente os nossos doentes apresentaram um quadro de acordo com os critérios aceites para o diagnóstico desta síndrome¹. As perturbações acima descritas foram já largamente referidas na literatura, exceptuando as cefaleias intensas observadas em 2 dos nossos doentes. A causa desta dor pode dever-se a um processo inflamatório proximal das raízes cervicais altas ou dos nervos cranianos, fenómeno semelhante ao que tem sido descrito em relação aos nervos raquidianos na síndrome de Guillain-Barré²⁰. Um dos nossos doentes sofreu disfagia acentuada, sintoma já descrito por outros autores^{4,10}. Outro doente tinha história de neoplasia da mama fazendo terapêutica citostática; a possibilidade de se tratar de uma síndrome paraneoplásica foi considerada, embora seja mais provável tratar-se de uma coincidência, pois a recuperação teve um curso semelhante aos restantes casos. A terapêutica com imunoglobulinas ensaiada em alguns dos nossos doentes não pareceu influir na evolução da doença.

Na maior parte dos trabalhos prévios, em que foi efectuado um estudo electromiográfico cuidadoso, vieram a confirmar-se alterações do nervo periférico. Estas são sobretudo caracterizadas por: baixa amplitude, e menos frequentemente por redução das velocidades de condução, dos potenciais sensitivos^{4,7,8,10,11,21}; velocidades de condução motora troncular normais ou moderadamente diminuídas^{4,7,8,10,11}; atraso ou ausência das ondas F^{8,11,21} e reflexo H^{11,21}; ausência de desnervação significativa dos músculos distais dos membros inferiores^{6,10,11}; atraso da condução proximal dos nervos faciais^{10,11,21}; desner-

Quadro 2 – Estudos Electromiográficos

Id	S	I	VCM n. C./M.	Onda F n. C./M.	VCM n. CPE	Onda F n. CPE	Pot. Sens. n. C./M.	Pot. Sens. n. Saf. Ext.
3	F	62	53 m/s	26.5 ms	60 m/s	50 ms	60 μV	43m/s
5	M	77	54 m/s	29 ms	44 m/s	51 ms	4 μV^*	15 μV
6	F	50	50 m/s	27 ms	53 m/s	44 ms	?	A*
7	M	66	51 m/s	43.5 ms*	38 m/s*	65 ms*	7 μV^*	5 μV^*
8	M	12	54 m/s	26.7 ms	49 m/s	44 ms	88 μV	47 m/s
								A*
								10 μV^*
								44m/s

Id - identificação; S - sexo; I - idade; VCM - velocidade de condução motora; n. - nervo; C. - cubital; M. - mediano; CPE - ciático popliteu externo; Pot. Sens. - potencial sensitivo; Saf. Ext. - safeno externo. Valor anormal: se valor obtido for > ou < média laboratório + 2 x desvio padrão. * - valores anormais; A - ausente

vação de músculos faciais^{8,10} e dos músculos extrínsecos do globo ocular⁴. Os estudos electromiográficos realizados nos nossos doentes tiveram resultados semelhantes aos expostos acima. Trata-se de uma polineuropatia sobretudo axonal e sensitiva, com moderada desmielinização proximal dos nervos motores e sem significativa perda de unidades motoras, o que justifica a rápida recuperação. De notar que um dos nossos doentes apresentava marcada desmielinização troncular do nervo facial, facto não referido na literatura, apesar de ter sido verificado por outros a desmielinização proximal deste nervo e a marcada desnervação de músculos dependentes de pares cranianos.

O estudo com Potenciais Evocados tem sido pouco descrito na literatura. A maior parte dos autores não observaram alterações da condução central com os PESS ou com PEA^{8,11}. O mesmo sucedeu com a nossa experiência. Mais recentemente têm sido descritas alterações dos PEA e dos potenciais evocados visuais^{19,22}, por provável lesão do tronco cerebral e dos nervos ópticos.

Nos nossos casos tanto as alterações electromiográficas encontradas, como a normalidade dos Potenciais Evocados e dos exames de imagem, estão de acordo com a teoria que explica esta síndrome apenas por doença do sistema nervoso periférico, opinião aceite pela maioria dos autores¹⁻¹². Trabalhos prévios^{14,23} que pretenderam demonstrar uma causa central para esta síndrome incluíram doentes com provável encefalite – doentes com alteração do estado de consciência, pleiocitose do LCR e alterações no EEG.

Recentemente, em alguns casos clínicos que preenchem os critérios para o diagnóstico desta síndrome, foram descritas alterações em exames de imagem^{16,17} ou neurofisiológicos^{18,22}, que apontam para lesão concomitante do tronco cerebral. A possibilidade, em alguns doentes, de o processo de desmielinização identificado no nervo periférico⁶ também ocorrer no Sistema Nervoso Central não é surpreendente. O mesmo foi descrito anos atrás para a Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Crónica²⁴⁻²⁶.

Os nossos resultados indicam que, pelo menos na maioria dos doentes, a lesão está localizada apenas no Sistema Nervoso Periférico, não se podendo excluir que em alguns casos ocorra lesão concomitante do Sistema Nervoso Central.

BIBLIOGRAFIA

1. FISHER M: An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia). *New Engl J Med* 1956; 255: 57-65
2. MUNSAT TL, BARNES JE: Relation of multiple cranial nerve dysfunction to the Guillain-Barré syndrome. *J Neurol. Neurosurg. Psychiat* 1965; 28: 115-120
3. RICKER K, HERTEL G: Electrophysiological findings in the syndrome of acute ocular muscle palsy with ataxia (Fisher syndrome). *J Neurol* 1976; 214: 35-44
4. ELIZAN TS, SPIRE JP, ANDIMAN RM, BAUGHAM FA, LLOYD SMITH DL: Syndrome of acute idiopathic ophthalmoplegia with ataxia and areflexia. *Neurology (Minneapolis)* 1971; 21: 281-292.
5. ROPPER AH, SHAHANI BT: Proposed mechanism of ataxia in Fisher syndrome. *Arch Neurol* 1983; 40: 537-538.
6. PHILLIPS MS, STEWART S, ANDERSON JR: Neuropathological findings in Miller Fisher syndrome. *J Neurol Neurosurg. Psychiat* 1984; 47: 492-495
7. JAMAL GA, MACLEOD WN. Electrophysiological studies in Miller Fisher syndrome. *Neurology* 1984; 34: 685-688
8. SAURON B, BOUCHE P, CATHALA HP, CHAIN F, CASTAIGNE P: Miller Fisher syndrome: clinical and electrophysiological evidence of peripheral origin in 10 cases. *Neurology* 1984; 34: 953-956
9. ROPPER AH. Absence of CNS lesion in autopsied patients with Miller Fisher syndrome. *Arch Neurol* 1985; 42: 15
10. FROSS RD, DAUBE JR. Neuropathy in the Miller Fisher syndrome: clinical and electrophysiological findings. *Neurology* 1987; 37: 1493-1498
11. JAMAL GA, BALLANTYNE JP. The localization of the lesion in patients with acute ophthalmoplegia, ataxia and areflexia (Miller Fisher syndrome). A serial multimodal neurophysiological study. *Brain* 1988; 111: 95-114
12. LANDAU WM, GLENN C, DUST G. MRI in Miller Fisher variant of Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1987; 37: 1431.
13. AL-DIN ASN, ANDERSON M, BICKERSTAFF ER, HARVEY I. Brainstem encephalitis and the syndrome of Miller Fisher. *Arch Neurol* 1982; 105: 481-485
14. MEINBERG O, LYFFEL E: Supranuclear eye movement disorders in Fisher syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia. Report of a case and literature review. *Arch Neurol* 1983; 40: 402-405
15. AL-DIN ASN, KHAN RA, SAADAH M, SHIAKH H: Peripheral nerves in Fisher's syndrome. *Acta Neurol Scand* 1985; 72: 348-350
16. TAPHORN MJB, LANTING P, HAZENBERG GJ, UITDEHAAG BJM, KAISER MC: Observations on the lesion site in the Miller Fisher syndrome: presentation of a case including CT scan and MRI. *Acta Neurol Scand* 1989; 80: 167-169
17. GIROUD M, MOUSSON C, CHAPOTIN JM, RIFLE G, DUMAS R: Miller Fisher syndrome and pontine abnormalities in MRI: a case report. *J Neurol* 1990; 237: 489-490
18. GOLDBERG-STERN H, MELAMED E, GADOTH N: Abnormal evoked potentials in Miller Fisher syndrome: a further evidence of combined peripheral and central demyelination. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1994; 57: 506
19. TOSHININWA P: Demyelinating optic neuropathy with Miller Fisher syndrome. The case for overlap syndromes with central and peripheral demyelination. *J. Neurol.* 1987; 234: 353-358.
20. CLAQUE JE, MAC MILLAN RR: Backache and the Guillain-Barré syndrome. A diagnostic problem. *Brit Med J* 1986; 293: 325-326
21. GUILLOF RJ: Peripheral nerve conduction in Miller Fisher syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1977; 40: 801-807
22. RUDOLPH SH, MONTESIONS C, SHANZER S: Abnormal brainstem and auditory evoked potentials in Fisher's syndrome. *Neurology* 1985; 35 (suppl): 70
23. PETTY RKH, DUNCAN K, JAMAL GA, HADLEY D, KENNEDY PGE: Brainstem encephalitis and the Miller Fisher syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1993; 56: 201-203
24. THOMAS PK, WALKER WH, RUDGE P, MORGAN-HUGHES JA, KING RHM, JACOBS JM, MILLS KR, ORMEROD IEC, MURRAY NMF, MCDONNOLD WI: Chronic demyelinating peripheral neuropathy associated with multifocal central nervous system demyelination. *Brain* 1987; 110, 53-76
25. PAKALNIS A, DRAKE ME, BAROHN RJ, CHAKERES DW, MENDELL JR: Evoked potentials in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Arch Neurol* 1988; 45: 1014-1016
26. FEASBY TE, HAHN AF, KOOPMAN RN, LEE DH. Central lesions in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. An MRI study. *Neurology* 1990; 40: 476-478