

Miller Fisherov syndróm asociovaný s Crohnovou chorobou

František Jurčaga¹, Miriam Sosková¹, Zuzana Zelinková², Peter Špalek³

¹Neurologické oddelenie, Nemocnica sv. Michala, Bratislava

²Gastroenterologická ambulancia, Nemocnica sv. Michala, Bratislava

³Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU, UN Bratislava - Ružinov

Miller Fisherov syndróm (MFS) je lokalizovaný variant Guillain-Barrého syndrómu (GBS). Klinicky je charakterizovaný triádou príznakov – oftalmoplégia, areflexia a ataxia. U pacientov s MFS sa zisťujú antigangliozidové protilátky anti-GQ1b triedy IgG. Antigénymi terčmi týchto autoprotílátok sú membrány presynaptických zakončení nervovosvalového spojenia a Schwannove bunky. Crohnova choroba (CD) patrí spolu s ulceróznou kolitídou do skupiny nešpecifických zápalových ochorení čreva (IBD). V článku referujeme kazuistiku pacienta, ktorý mal MFS asociovaný s IBD. Poukazujeme na patogenézu, klinické prejavy a možnosti liečby MFS pri konkomitantnom IBD. V liečbe MFS je účinná plazmaferéza alebo terapia intravenóznym imunoglobulínom, najmä u pacientov s prechodnou formou medzi MFS a GBS. Liečba IBD zahŕňa imunosupresívnu liečbu tiopurínmi a biologickú liečbu monoklonovými protilátkami proti tumor necrosis factor alpha, integrínom alebo interleukínu 12 a 23.

Kľúčové slová: Miller Fisherov syndróm, anti-GQ1b IgG protilátky, IBD, klinický obraz, diagnostika, liečba IVIg

Miller Fisher syndrome associated with Crohn's disease

Miller Fisher syndrome (MFS) is a variant of Guillain-Barré syndrome (GBS), characterized by a triad consisting of ophthalmoplegia, areflexia and ataxia. Anti-GQ1b IgG antibodies are present in MFS and are believed to be pathogenic. Presynaptic neural membranes and perisynaptic Schwann cells are targets for anti-GQ1b antibody attack. We report a patient with MFS associated with Crohn's disease (CD). CD together with ulcerative colitis are inflammatory bowel diseases (IBD). Our paper focuses on pathogenesis, clinical spectrum and treatment of MFS and IBD. Both plasmapheresis and intravenous immunoglobulin are effective first-line therapies, especially in MFS cases overlapping with GBS. Treatment for CD usually involves dietary adjustments, anti-inflammatory drugs and biological treatment.

Key words: Miller Fisher syndrome, anti-GQ1b IgG antibodies, inflammatory bowel disease, clinical presentation, diagnostics, IVIg therapy

Neurológia 2017; 12(1): 17-19

Úvod

Millerov Fisherov syndróm (MFS) je lokalizovaný variant polyradikuloneuritídy Guillain-Barrého (GBS)⁽¹⁻⁷⁾. Je pomenovaný podľa kanadského neurológa Charles Miller Fishera, ktorý pôsobil v Bostone a popísal ho ako prvý v roku 1956⁽¹⁾. Klinicky je charakterizovaný triádou príznakov – oftalmoplégia, areflexia a ataxia. U pacientov s MFS sa zisťujú antigangliozidové protilátky anti-GQ1b triedy IgG takmer u 90 % pacientov^(2,3,4,6,7). Antigénymi terčmi týchto autoprotílátok sú membrány presynaptických zakončení nervovosvalového spojenia a Schwannove bunky^(3,4,5,7-13). Predpokladá sa, že antigangliozidové protilátky pri MFS spôsobujú blokádu uvoľňovania acetylcholínu z presynaptických zakončení nervovosvalového spojenia^(3,4,7). Ochorenie vzniká relatívne často po infekte horných dýchacích ciest. Millerov Fisherov syndróm je vzácné ochorenie. Ročná incidencia je 0,5–1 na 1 milión obyvateľov. V liečbe MFS je účinná plazmaferéza alebo terapia intravenóznym imunoglobulínom, najmä u pacientov s prechodnou formou medzi MFS a GBS^(14,15). **Crohnova choroba** spolu s ulceróznou kolitídou patrí do skupiny nešpecifických zápalových ochorení čreva (Inflammatory Bowel Disease – IBD). Je to chronické, invalidizujúce ochorenie s prvou prezentáciou klinických ťažkostí medzi 20. a 30. rokom života. Etiológia je nejasná s patogenetickými črtami charakterizova-

nými aberantnou odpoveďou mukozálneho imunitného systému na endogénnu črevnú flóru, čo ho radí medzi autoimunitné ochorenia. Výskyt ochorenia má stúpajúcu incidenciu⁽¹⁶⁾.

Kazuistika

Referujeme 23-ročného pacienta so vzácnou kombináciou MFS a Crohnovej choroby. Pacient má anamnézu Crohnovej choroby od 14-tich rokov s pankolitickým postihnutím, nestenotizujúcou, penetrujúcou s opakovanými perianálnymi abscesmi. Prvolíniová liečba kombinovanou imunosupresiou azatioprínom a infliximabom bola iniciálne efektívna, musela byť prerušená pre vznik alergickej reakcie. Následne bola v r. 2014 indikovaná liečba adalimumabom s azatioprínom, ktorou bol dosiahnutý relatívne uspokojivý klinický stav. V priebehu liečby došlo k strate odpovede, pre ktorú bola potrebná intenzifikácia režimu. Koncom septembra 2016 pacient prekonal infekciu horných dýchacích ciest. Po požití lokálneho antibiotika (doritricín) mal alergickú reakciu s celotelovým alergickým svrbivým exantémom. Bol ošetrovaný na pohotovosti, dostal jednorazovú dávku prednizónu 20 mg a desloratadín. Tri dni po kožnom výseve sa začal sťažovať na dvojité videnie, svetloplachosť, poruchu rovnováhy a trpnutie prstov HDK. Objektívne boli šlachovo-okosticové reflexy na hranici vybavitelnosti, prítomná bola externá

oftalmoplégia, ľahká ataxia a ľahká hypermetria DK. Urgentne bolo realizované CT vyšetrenie mozgu s normálnym nálezom. Doplnili sme MRI a MRAg vyšetrenie mozgu, ktoré bolo až na náhodný nález DVA okcipitálne vpravo v norme. Laboratórnym vyšetrením zistená ľahká trombocytopenia (38 000). Pre potrebu vykonania LP bolo zvažované podanie trombocytárneho koncentrátu, ale po vysadení azatioprínu a adalimumabu, sa hodnota trombocytov normalizovala. Na 3. deň hospitalizácie bola realizovaná lumbálna punkcia. Vyšetrením CSL bol zistený patologický nález, proteínocytologická asociácia (CB 533 mg/l, 46/3 mononukleáry). EMG vyšetrením boli zistené normálne senzitivné neurogramy na DK bilat., hraničná rýchlosť vedenia n. peroneus l.d., kde boli aj nízke amplitúdy evokovaných odpovedí. Klinický nález pacienta sa počas hospitalizácie zhoršoval – zvýraznila sa ataxia postoja a chôdze, ataxia HK a DK, vznikla ťachovo-okosticová areflexia, porucha okulomotoriky bulbov sa obojstranne prehĺbila do kompletnej externej oftalmoplégie, prítomná bola aj fixovaná mydriáza so svetloplachosťou. Pre akcentované hodnoty krvného tlaku mal pacient 24-hodinovaný tlakový Holter monitoring a internistom bola ordinovaná antihypertenzná liečba. Vzhľadom na progresiu klinického stavu s ťažkou ataxiou postoja a chôdze, RŠO areflexiou a poruchou okulomotoriky, ako aj výsledky paraklinických vyšetrení sme stav zhodnotili ako Millerov Fisherov syndróm a ordinovali sme liečbu IVIg v dávke 0,4 g/kg/deň počas 5 dní. Počas aplikácie IVIg došlo k postupnému zmierneniu až vymiznutiu subjektívnych ťažkostí, k výraznému zlepšeniu objektívneho neurologického nálezu a k úprave zvýšených hodnôt TK. Pri prepustení boli RŠO na HK výbavné, na DK pretrvávala reziduálna areflexia RŠP a RŠA. Výsledky autoprotilátok odobratých v rámci skríningu autoimunitných encefalitíd, protilátok proti transglutaminázam a gliadínu, anti Hu, Ri, Yo a amphiphisínu boli všetky negatívne. Pozitívne boli IgG autoprotilátky proti gangliozidom GQ1b, čo potvrdilo klinickú diagnózu MFS.

Pacient mal prítomný celý príznakový komplex MFS a podanie IVIg malo promptný a výrazný efekt nielen na všetky symptómy MFS, ale pozitívny účinok aj na priebeh CD. Luminálne kolické ochorenie bolo po podaní IVIg pod kontrolou počas 3 mesiacov, následne však došlo k progresii análnej stenózy. Tento paradoxný efekt s progresiou stenózy incidentálne komplikuje aj liečbu antiTNF biologikami, keď má mať liečba rýchly nástup účinku so zhojením sliznice a jej skarifikáciou. Pacient po prepustení pokračoval v liečbe adalimumabom, čo viedlo paradoxne k nežiaducejmu efektu – rýchlemu zhojeniu perianálnej fistuly s následným zjazvením a zhoršením análnej stenózy. V marci 2017 pre aktívnu pankolitídu, vrátane ťažkej proktitídy a aktívneho perianálneho ochorenia s ťažkým katabolizmom a kontinuálnym subileóznym stavom bola vykonaná deviačná ileostómia. Vysoká aktivita ochorenia bola hodnotená ako zlyhanie liečby adalimumabom a je plánovaná liečba ustekinumabom.

Diskusia

Millerov Fisherov syndróm patrí medzi vzácne ochorenia, ktorého presný výskyt nie je známy. Incidencia GBS sa uvádza v rozmedzí 10–20 prípadov na 1 milión obyvateľov ročne. Pacienti s MFS tvoria z tohto počtu menej ako 5 %, to znamená, že ročná incidencia MFS je asi 0,5–1 prípad na 1 milión obyvateľov. V prepočte na počet obyvateľov Slovenska predstavuje odhadom 3–5 prípadov na rok. Vyšší výskyt MFS je uvádzaný na Taiwane a v Japonsku. Ochorenie sa vyskytuje o niečo častejšie u mužov v pomere 1,5 až 2:1^(7,13,17). V literatúre sú udávané dva vrcholy výskytu

MFS, medzi 30–39 a 50–59 rokom života, ale môže sa vyskytnúť vo všetkých vekových skupinách.

Crohnova choroba spolu s ulceróznou kolitídou patrí do skupiny nešpecifických zápalových ochorení čreva (Inflammatory Bowel Disease – IBD). Je to chronické, invalidizujúce ochorenie s prvou prezentáciou klinických ťažkostí medzi 20. a 30. rokom života. Etiológia je nejasná a predpokladá sa aberantná odpoveď mukozálneho imunitného systému na endogénnu črevnú flóru, čo ho radí medzi autoimunitné ochorenia. Výskyt ochorenia má stúpajúcu incidenciu⁽¹⁶⁾. Na Slovensku sa počet chorých s Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou odhaduje na približne 7 000–8 000.

Klinický obraz MFS. Najčastejšími iniciálnymi príznakmi sú diplopia (65 %) a porucha chôdze – ataxia (30 %) (4,5,7,9,15,16). Klinické príznaky MFS sa rozvíjajú rýchlo. Maximum intenzity dosahujú v priebehu niekoľkých dní. Pri klasickej forme MFS sa do 6. dňa vyvinie typický trias príznakov – externá oftalmoplégia, ataxia a ťachovo-okosticová areflexia. Pri ťažkých prípadoch s hyperakútnym vývojom môžu príznaky dosiahnuť maximum intenzity dokonca v priebehu niekoľkých hodín a môžu imitovať kmeňovú NCMP⁽¹⁹⁾. Prechodnú formu ochorenia medzi MFS a GBS s klinickými príznakmi oboch syndrémov má asi 50 % pacientov^(4,5,7,13,17-18). Okrem príznakov typického klinického triasu majú títo pacienti chabú kvadruparézu (v ťažkých prípadoch až kvadruplégiu), príznaky respiračnej insuficencie a príznaky postihnúť ďalších mozgových nervov (bulbárna symptomatika, slabosť mimického svalstva). Pri MFS sa niekedy vyskytujú aj určité príznaky centrálného pôvodu – cerebelárna ataxia, interná oftalmoplégia, Parinaudov syndróm, kolísanie vigily, príznaky lézie kortikospinálnej dráhy^(4,5,8,9,19). Bickerstaff opísal pacientov s oftalmoplégiou, ataxiou a areflexiou, ktorí mali asociované uvedené centrálné príznaky, a domnieval sa, že etiopatogeneticky sú podmienené rombencefalitídou s postihnutím mezencefala a pontu^(5,7-9,17). U týchto pacientov sa v likvore tiež zisťuje proteínocytologická disociácia a v sére bývajú prítomné antigangliozidové protilátky anti-GQ1b-IgG^(4,7,9). MFS a Bickerstaffova kmeňová encefalitída sa v súčasnosti považujú za rozdielne formy toho istého ochorenia^(4-5,7,9,17). Pre všetky formy ochorenia je spoločné, že v sére pacientov sa zisťujú antigangliozidové protilátky. Preto niektorí autori používajú pre rôzne klinické formy MFS súhrnný názov „anti-GQ1b-IgG-protilátkový syndróm“^(5,7,12).

MFS sa radí do skupiny autoimunitných ochorení. Je charakterizovaný ako akútna postinfekčná, imunitne sprostredkovaná polyneuropatia s charakteristickým klinickým obrazom. V patogenéze sa uplatňuje protilátková menej aj bunková imunita. Špecifickú úlohu zohrávajú antigangliozidové protilátky anti-GQ1b, ktoré postihujú periférny nervový systém, najmä okohybné nervy. Výskyt MFS a Crohnovej choroby je veľmi vzácny, doteraz bolo publikovaných len niekoľko prípadov⁽²⁰⁻²¹⁾. Takmer všetky prípady mali spoločný znak – biologickú liečbu Crohnovej choroby. Ide o humanizované monoklonálne protilátky, ktoré sa viažu na tumor-nekrotizujúci faktor (TNF) alfa a inaktivujú ho. TNF-alfa je cytokín s proinflamačnými a imunoregulačnými vlastnosťami, ktorý je za normálnych okolností súčasťou zápalovej a imunitnej odpovede. Hypotéza, že TNF alfa má centrálnu úlohu pri vzniku zápalu a jeho udržiavaní, viedol k zavedeniu liečby, ktorá blokuje jeho uplatnenie. Prvým liekom schváleným na liečbu CD bol infliximab, neskôr pribudol adalimumab, vedolizumab a ustekinumab. Liečba je schválená pre pacientov so stredne ťažkým až ťažkým priebehom CD, ktorí nedostatočne odpovedajú na

základnú liečbu. Kombinácia účinných a dlhodobo podávaných liečiv vedie často k neželaným vedľajším účinkom. Kauzálna asociácia GBS, resp. MFS s biologickou liečbou bola supponovaná na základe týchto ojedinelých kazuistik⁽²²⁾. Evidentné dôkazy potvrdzujúce túto patogenetickú hypotézu zatiaľ chýbajú.

Záver

MFS je vzácne autoimunitné ochorenie a jeho asociácia s CD je ojedinelá. U pacientov s CD boli relatívne častejšie popísané iné demyelinizačné ochorenia centrálného a periférneho nervového systému⁽²¹⁾. Podľa doteraz publikovaných názorov sa pri ich vzniku uplatňuje vedľajší efekt liečby monoklonovými anti-TNF alfa protilátkami^(16,22). U referovaného pacienta s Crohno-

vou chorobou dlhodobo liečeného anti-TNF alfa biologikami sa vyvinul v priebehu niekoľkých dní kompletný príznakový komplex MFS. Podanie IVIg malo výrazný efekt na všetky symptómy MFS a krátkodobo na 3 mesiace zlepšilo aj symptómy Crohbovej choroby.

Adresa pre korešpondenciu:

prim. MUDr. František Jurčaga, MPH
Neurologické oddelenie, Nemocnica svätého Michala
Satinského 1, 81108, Bratislava
e-mail: fjurcaga@gmail.com

Literatúra

1. Fisher Miller C. An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia). *New Engl J Med* 1956; 255: 57-65.
2. Lehman HC, Meyer zu Horste G, Kieseier BC, et al. Pathogenesis and treatment of immune-mediated neuropathies. *Ther Adv Neurol Disord* 2009; 2 (4): 261-281.
3. Špalek P, Vincent A. Autoantibodies at neuromuscular junction. *Neurologia* 2007; 2 (Supl 1): 11-12.
4. Overell JR, Willison HJ. Recent developments in Miller Fisher syndrome and related disorders. *Curr Opin Neurol* 2005; 18: 562-566.
5. Becker U, Gahn G, Reichmann H, et al. Diskussion der Differenzialdiagnostik und Nosologie anhand einer Kasuistik. *Nervenarzt* 2006; 77: 716-721.
6. Lo YL. Clinical and immunological spectrum of the Miller Fisher syndrome. *Muscle Nerve* 2007; 36: 615-627.
7. Špalek P. Miller Fisherov syndrom. V: *Myasthenia gravis a ostatní poruchy nervosvalového prenosu*. Ed. J. Piřha a kol. Maxdorf Jesenius 2010: 300-307.
8. Al-Din AN, Anderson M, Bickerstaff ER, et al. Brain stem encephalitis and the syndrome of Miller Fisher. *Brain* 1982; 105: 481-495.
9. Ito M, Kuwabara S, Odaka M a spol. Bickerstaff's brainstem encephalitis and Fisher syndrome form a continuous spectrum. *J Neurol* 2008; 255: 674-682.
10. Funakoshi K, Kuwabara S, Odaka M a spol. Clinical predictors of mechanical ventilation in Fisher/Guillain Barré overlap syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2009; 80: 60-64.
11. Chiba A, Kusunoki S, Obata H a spol. Serum anti GQ1b IgG antibody is associated with ophthalmoplegia in Miller Fisher syndrome: Clinical and immunohistochemical studies. *Neurology* 1993; 43: 1911-1917.
12. Hart I, Vincent A, Willison H. Antiganglioside antibodies and disorders of motor nerve function. In: *Myasthenia gravis and myasthenic disorders*. Oxford University Press. Oxford, New York 1999: 239-250.
13. Z. Ambler, J. Valeš. Miller Fisherův syndrom – čtyři vlastní pozorování a přehled současných poznatků. *Cesk Slov Neurol N* 2011; 74/107(6): 689-694
14. Špalek P. Indikácie k liečbe intravenóznym imunoglobulínom pri autoimunitných neurologických ochoreniach - odporúčania pre klinickú prax. *Neurologia* 2016; 11 (3):121-125.
15. Martinka J, Špalek P, Svitekova K a spol. Prístrojové výmenné plazmaferézy pri autoimunitných neuromuskulárnych ochoreniach vo FN Bratislava-Ružinov v rokoch 2006-2009. *Neurol prax* 2009; 10 (Supl 1): 29.
16. Cesarini M, Angelucci E, Foglietta T, Vernia P. Guillain-Barré syndrome after treatment with human anti-tumor necrosis factor- α (adalimumab) in a Crohn's disease patient: case report and literature review. *J Crohns Colitis* 2011;5: 619-622.
17. Špalek P, Martinka J, Jurčaga F, Richter D, Hanáčková E. Miller Fisherov syndróm – tri kazuistiky, diagnostika a liečba. *Neurologia* 2009; 4 (2): 101-105.
18. Mori M, Kuwabara S, Fukutake T a spol. Clinical features and prognosis of Miller Fisher syndrome. *Neurology* 2001; 56: 1104-1106.
19. Do HH, Kaipu R, O'Mahony PG. Miller Fisher syndrome mistaken as stroke in an octogenarian. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 186-187.
20. Viñals M, Anciones B, Cruz Martínez A, Barreiro P. Recurrent Miller-Fisher syndrome associated with brachial neuritis. *Neurologia*. 1989; 4(2):61-65.
21. www.ehelathme.com Crohn's disease and Miller Fisher syndrome - from FDA reports. On Mar, 29, 2017.
22. Shin IS1, Baer AN, Kwon HJ, Papadopoulos EJ, Siegel JN. Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes occurring with tumor necrosis factor alpha antagonist therapy. *Arthritis Rheum*. 2006; 54(5):1429-1434.