

## MILLER FISHEROV SYNDRÓM – TRI KAZUISTIKY, DIAGNOSTIKA A LIEČBA

Peter Špalek, Ivan Martinka, František Jurčaga, Denis Richter, Eva Hanáčková

Miller Fisherov syndróm (MFS) je lokalizovaný variant Guillainovho-Barrého syndrómu (GBS). Klinicky je charakterizovaný triádou príznakov – oftalmoplégia, areflexia a ataxia. U pacientov s MFS sa zisťujú antigangliozidové protilátky anti-GQ1b triedy IgG. Antigénnymi terčmi týchto autoprotílátok sú membrány presynaptických zakončení nervovosvalového spojenia a Schwannove bunky. V práci referujeme o 1 pacientovi s lokalizovanou formou MFS a o 2 pacientoch s prechodnou formou medzi MFS a GBS. Článok je zameraný na patogenézu, klinické prejavy, diagnostické kritériá, diferenciálnu diagnostiku a možnosti liečby Miller Fisherovho syndrómu. V liečbe MFS je účinná plazmaferéza alebo terapia intravenóznym imunoglobulinom, najmä u pacientov s prechodnou formou medzi MFS a GBS.

**Kľúčové slová:** autoimunitná neuropatia, anti-GQ1b IgG protilátky, klinický obraz, diagnostika, liečba

### MILLER FISHER SYNDROME – THREE CASE REPORTS, DIAGNOSIS AND TREATMENT

Miller Fisher syndrome (MFS) is a localized variant of Guillain-Barré syndrome (GBS), characterized by 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 one patient with localized MFS and two patients with overlapping form of MFS and GBS. This article focuses on pathogenesis, clinical spectrum, diagnostic criteria, differential diagnosis and treatment of MFS. Both plasmapheresis and intravenous immunoglobulin are effective first-line therapies, especially in cases of MFS with overlapping GBS.

**Key words:** autoimmune neuropathy, anti-GQ1b IgG antibodies, clinical spectrum, diagnosis, treatment

Neurológia 2009; 4 (2): 101-105

#### Úvod

Kanadský neurológ Charles Miller Fisher v roku 1956 popísal ako prvý akútne ochorenie charakterizované trojicou klinických príznakov – externá oftalmoplégia, ataxia a areflexia<sup>(1)</sup>. Vzhľadom na klinický obraz a likvorový nálež proteinocytologickej disociácie sa ochorenie považuje za lokalizovaný variant akútnej polyradikuloneuritídy Guillain-Barré – (GBS)<sup>(1,2,3,4,5,6)</sup>. Ochorenie sa podľa autora prvého popisu označuje ako Miller Fisherov syndróm (MFS).

MFS sa považuje za autoimunitne sprostredkované ochorenie. U 85% pacientov s MFS sú v sére prítomné antigangliozidové anti-GQ1b protilátky proti antigénom Schwannových buniek a najmä proti antigénom v presynaptických nervových zakončeniach nervovosvalového spojenia<sup>(3,4,5,7,8,9,10,11)</sup>. Preto sa MFS zaraďuje aj k autoimunitným ochoreniam nervovosvalového spojenia<sup>(3,11)</sup>. Popísaný bol aj súčasný výskyt MFS s myasténiou gravis<sup>(12)</sup>. Predpokladá sa, že antigangliozidové protilátky pri MFS spôsobujú blokádu uvoľňovania acetylcholínu z presynaptických zakončení nervovosvalového spojenia<sup>(3,4,11)</sup>. Existuje však aj štúdia, ktorá inhibičný vplyv anti-GQ1b protilátok na neuromuskulárnu transmisiu nepotvrdila<sup>(13)</sup>.

Klinické prejavy MFS sú heterogénne. Okrem typickej formy s charakteristickou triádou klinických príznakov (externá oftalmoplégia, ataxia, areflexia) sa ochorenie môže manifestovať ako prechodná forma medzi MFS a GBS (klasická forma MFS+chabé parézy+respiračná insuficiencia) alebo abortívna („frustrná“) forma (akútna oftalmoparéza bez ataxie)<sup>(4,5,7,8,10)</sup>. Anti-GQ1b proti-

látky sa vyskytujú pri všetkých formách, preto niektorí autori používajú pre rôzne klinické formy MFS názov „anti-GQ1b-IgG-protilátokový syndróm“<sup>(5,11)</sup>.

V našej práci referujeme o našich skúsenostiach s diagnostikou a liečbou MFS u 3 pacientov. Hlavným cieľom práce je poukázať na diferenciálne diagnostické problémy, ktoré vyplývajú zo vzácneho výskytu a z atypickej alebo hyperakútnej manifestácie MFS. Včasný určenie správnej diagnózy a ordinovanie účinnej imunoterapie môžu mať rozhodujúci význam pre prognózu pacientov s MFS.

#### Súbor pacientov

##### Kazuistika 1

56-ročná pacientka v júli 2007 náhle začala mať dvojitú videnie kolísavej intenzity. Na 3. deň sa pridali poruchy rovnováhy a zlá koordinácia pohybov. Vývoj ťažkostí do maxima ich intenzity trval 5 dní. Pacientku prijali na rájonne neurologické oddelenie. MR vyšetrením mozgu sa zistila mierna difúzna atrofia mozgu, inak bol nález v norme. USG vyšetrenie karotíd bolo v norme. Pacientku odoslali na naše pracovisko s diagnózou myasténia gravis. Objektívnym neurologickým vyšetrením sme zistili kompletnú obojstrannú externú oftalmoplégiu, výraznú ataxiu postoja a chôdze, šlachovookosticovú areflexiu a poruchu vibračnej citlivosti. Anamnéza a objektívny nález svedčeli o typickej forme Miller Fisherovho syndrómu. Diagnózu potvrdil nález proteinocytologickej disociácie v mozgovomiechovom moku (proteínorachia 1406 mg/l, elementy 9/3). EMG vyšetrením sa zistili normálne rýchlosti vedenia motorickými a senzitivnými vláknami.

Pri testovaní neuromuskulárnej transmisie repetitívnou stimuláciou (3 Hz) sa zistili normálne nálezy – bez dekrementu. Titre autoprotílátok v sére proti AChR a proti MuSK boli negatívne. Ordinovali sme 2 veľkoobjemové výmenné plazmaferézy, po ktorých sa stav pacientky výrazne zlepšil. Upravili sa poruchy okulomotoriky, ataxia postoja a chôdze, obnovili sa šľachovookosticové reflexy a pacientku po 13 dňoch prepustili. Pri ambulantnej kontrole mesiac po prepustení pacientka nemala žiadne subjektívne ťažkosti a objektívny nález sa upravil ad integrum.

### Kazuistika 2

75-ročný pacient prekonal koncom júna 2008 febrilný infekť horných dýchacích ciest. O 2 týždne náhle vznikla výrazná porucha rovnováhy, neistota pri chôdzi. Na druhý deň sa pridružila diplopia a poruchy okulomotoriky. Na 3. a 4. deň sa objavili deglutinačné ťažkosti, dysartria a výrazná slabosť svalstva horných a dolných končatín. Na 5. deň pacient nebol schopný samostatnej chôdze. Z rájónneho neurologického oddelenia pacienta pre podozrenie na polyradikuloneuritídu urgentne preložili na JIS nášho pracoviska. V deň prijatia sa objavilo aj sťažené dýchanie. Objektívne sme zistili obojstrannú externú oftalmoplégiu, dysartriu, šľachovookosticovú areflexiu, chabú kvadruparézu, výraznú ataxiu a mierne dyspnoe (VKP 1200 ml). Kondukčnými EMG štúdiami sa zistili znížené rýchlosti vedenia vzruchu v motorických i senzitivných nervoch. Vyšetrením likvoru (6. deň od vzniku) sa zistila mierna proteinocytologická disociácia (proteinorachia 630 mg/l, elementy 4/3). Na základe anamnézy, klinického obrazu a výsledku paraklinických vyšetrení sme stanovili diagnózu akútnej polyradikuloneuritídy – prechodnej formy medzi MFS a GBS. Pacientovi sme ordinovali tri kúry veľkoobjemovej výmennej plazmaferézy. Stav pacienta sa postupne zlepšoval. Najprv sa upravili poruchy prehľadania a dýchania, pozvoľne sa zlepšovali poruchy okulomotoriky a chabá kvadruparéza. Pacienta preložili na Fyziatrisko-rehabilitačné oddelenie NsP v Ružinove. Po 2 týždňoch ho prepustili, bol schopný samostatnej chôdze, bez problémov zvládal bežné denné aktivity. Pretrváva u neho ľahká reziduálna porucha okulomotoriky, subj. je však pacient bez diplopie.

### Kazuistika 3

47-ročného pacienta v auguste 2008 prijali na rájónne neurologické oddelenie pre poruchy prehľadania (regurgitácia tekutín nosom) a artikulácie, celkovú slabosť a neistotu. 10 dní predtým ho liečili pre akútnu faryngitídu. Pri objektívnom neurologickom vyšetrení bola zistená externá oftalmoparéza, hypomímia, ťažká bulbárna symptomatológia – bilaterálna lézia n. IX, X, XI, XII, ťažká chabá kvadruparéza a šľachovookosticová areflexia. Pacientovi urgentne vykonali CT vyšetrenie mozgu s nálezom drobného tumoru bázy alae parvae ossis sphenoidalis l. dx. (v.s. meningeóm) a susp. čerstvej ischémie mesencefala. Pre podozrenie na trombozu a. basilaris pacientovi ordinovali prolongovanú trombolýzu bez terapeutického efektu. Vyšetrením likvoru (3. deň od vzniku) sa zistili normálne nálezy (proteinora-

chia 452 mg/l, elementy 1/3). EMG vyšetrenie nezistilo poruchu neuromuskulárneho prenosu, normálny bol aj nález pri vodivostných štúdiách. Stav pacienta sa ďalej zhoršoval, ťažká kvadruparéza sa prehľadila do kvadruplégie, pre rozvoj respiračnej a bulbárnej insuficiencie bola nutná umelá pľúcna ventilácia (UPV) a zavedenie nazogastrickej sondy. Pacienta preložili za účelom diagnostického doriešenia a ďalšej liečby na KAIM FN Ružinov. Neurologicky sme u pacienta konštatovali respiračnú a bulbárnu insuficienciu, obojstrannú externú oftalmoplégiu a chabú kvadruplégiu. Vzhľadom na predpokladanú diagnózu mezencefalickej ischemickej NCMP sme realizovali MR angiografiu s normálnymi nálezmi v mozgovom kmeni, mozgových hemisférach a aj na cievach vertebrobaziliárneho a karotického riečiska. Reparačný farmakologický test bol negatívny. Opakovaným vyšetrením likvoru sme zistili proteinocytologickú disociáciu (proteinorachia 1190 mg/l; elementy 3/3). Na základe anamnézy, klinického obrazu, výsledkov paraklinických vyšetrení (likvor, MR AG mozgu) sme stav diagnostikovali ako polyradikuloneuritídu – prechodnú formu medzi Miller Fisherovým a Guillainovým-Barrého syndrómom. Pacientovi sme ordinovali 5-dňovú kúru intravenóznym imunoglobulínom v celkovej dávke 150 g. Stav pacienta sa postupne zlepšoval. Na 4. deň podávania IVIg pacient už nevyžadoval UPV, upravovali sa poruchy prehľadania, obnovila sa pohyblivosť končatín a zlepšila okulomotorika. Pacienta sme preložili na rájónne neurologické pracovisko, kde sa postupne úplne upravili subj. ťažkosti a obj. neurologický nález.

### Diskusia

#### Patogenéza

MFS sa považuje za autoimunitné ochorenie. Asi u 85 % pacientov sa vyskytujú v sére *antigangliozidové anti-GQ1b protílátky* proti antigénom presynaptických nervových zakončení v neuromuskulárnom spojení a antigénom perisynaptických Schwannových buniek<sup>(2,3,4,5,11)</sup>. Tieto protílátky sa významne uplatňujú v patogenéze MFS. V sére sú detekovateľné už 1-2 dni po vzniku neurologických príznakov<sup>(4,11)</sup>. Na zásadný význam autoprotílátok v etiopatogenéze MFS poukazuje aj korelácia lokalizácie polysialylovaných gangliozidov a lokalizácie klinických príznakov. Gangliozidy sú predominantne zastúpené v membránach oko-hybných nervových vlákien (n. oculomotorius, n. trochlearis a n. abducens), čo korešponduje s najčastejším a najtypickejším klinickým prejavom MFS – oftalmoplégiou<sup>(4,8,11)</sup>. Prítomnosť antigangliozidových protílátok v sére je dočasná, po 2-3 mesiacoch miznú paralelne s rekonvalescenciou pacientov a nástupom remisie. Protílátky sú predominantne typu IgG (podtrieda IgG1 a/alebo IgG3). Vo včasnej fáze ochorenia sa môžu vyskytovať aj protílátky typu IgM a IgA<sup>(4,11)</sup>. Anti-GQ1b protílátky krížne reagujú aj s inými polysialylovanými gangliozidmi – napr. so štruktúrne podobným gangliozidom GT1a<sup>(4)</sup>. Podobne ako pri GBS u 70 % pacientov s MFS predchádza vzniku klinických príznakov akútny infekť horných dýchacích ciest (HDC) alebo tráviaceho traktu<sup>(4,5,8,11)</sup>.

Predpokladá sa, že infekčný agens spúšťa autoimunitný proces, ktorý vedie k narušeniu integrity a funkcie periférnych nervov<sup>(4,11)</sup>. Významnými trigerami sú najmä campylobacter jejuni a hemofilus influenzae<sup>(4,5)</sup>.

### Epidemiológia

Miller Fisherov syndróm je vzácne ochorenie. Doteraz jediný známy prípad ochorenia na Slovensku zaznamenali r. 1982 Buran a Urbanová<sup>(14)</sup>. Incidencia GBS je v celosvetovom meradle 10-20 prípadov na 1 milión obyvateľov ročne<sup>(4)</sup>. 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. Vyšší výskyt MFS je známy len na Taiwane a v Japonsku<sup>(4,17)</sup>. Muži bývajú častejšie postihnutí ako ženy v pomere 1,5:1<sup>(8)</sup>. MFS má 2 vrcholy výskytu, medzi 30 až 39 rokom a 50 až 59 rokom života<sup>(8)</sup>.

### Klinický obraz

Najčastejšími iniciálnymi príznakmi MFS sú *diplopia* (65%) a porucha chôdze – *ataxia* (30%)<sup>(4,5,8,16,17)</sup>. Pri ťažkých akútnych formách sa tieto príznaky objavujú súčasne už v prvý deň<sup>(4)</sup>. Klinické príznaky MFS sa rozvíjajú rýchlo. Maximum intenzity dosahujú v priebehu niekoľkých dní, obvykle do 6. dňa od vzniku. Pri klasickej forme MFS sa do 6. dňa vyvinie typický *trias príznakov* – *externá oftalmoplégia, ataxia a šlachovookosticová areflexia*. Pri ťažkých prípadoch s hyperakútnym vývojom môžu príznaky dosiahnuť maximum intenzity dokonca v priebehu niekoľkých hodín a môžu imitovať, podobne ako u nášho 3. pacienta kmeňovú NCMP<sup>(15)</sup>.

*Prechodnú formu ochorenia medzi FMS a GBS* s klinickými príznakmi oboch syndrémov má asi 50% pacientov<sup>(4,5,11,17)</sup>. Okrem príznakov typického klinického triasu majú títo pacienti chabú kvadraparézu (v ťažkých prípadoch až kvadruplégiu), príznaky respiračnej insuficiencie (v najťažších prípadoch s nutnosťou UPV) a príznaky postihnutia iných mozgových nervov (bulbárna symptomatológia, slabosť mimického svalstva). Z našich pacientov mali dvaja prechodnú formu ochorenia medzi MFS a GBS, len jeden pacient mal klinický obraz klasickej formy MFS.

Klinická manifestácia MFS môže byť variabilná a ochorenie sa môže manifestovať niekoľkými formami – **tabuľka 1**<sup>(4,5,7,8,9,10)</sup>:

- typická forma s charakteristickou triádou klinických príznakov (externá oftalmoplégia, ataxia a areflexia)

Tabuľka 1. Millerov-Fisherov syndróm – klinické formy

Forma	Klinické príznaky
Typická forma	Klasické trias: - oftalmoplégia, ataxia, areflexia
Prechodné formy medzi MFS a GBS	- oftalmoplégia, ataxia, areflexia - chabé parézy, chabá kvadraparéza/plégia - postihnutie respirač., bulbárneho svalstva
Akútna oftalmoparéza bez ataxie	- externá oftalmoparéza/oftalmoplégia
Bickerstaffova kmeňová encefalitída	- oftalmoparéza/plégia, ataxia, areflexia - centálne kmeňové príznaky: príznaky lézie mozgových nervov, kortikospinálnej dráhy; znížená vigilita

- prechodné formy medzi MFS a GBS (klasická forma MFS + chabé parézy + postihnutie respiračného svalstva)
- akútna oftalmoparéza bez ataxie
- Bickerstaffova kmeňová encefalitída (oftalmoplégia, ataxia, areflexia + kmeňová symptomatológia – lézie mozgových nervov, zníženie vigility, príznaky lézie kortikospinálnej dráhy)

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*“<sup>(5,11)</sup>.

*Bickerstaffova kmeňová encefalitída*. Pri MFS sa niekedy vyskytujú aj určité príznaky centálneho pôvodu – cerebelárna ataxia, interná oftalmoplégia, Parinaudov syndróm, kolísanie vigility, príznaky lézie kortikospinálnej dráhy<sup>(4,5,8,9,17)</sup>. Bickerstaff opísal pacientov s oftalmoplégiou, ataxiou a areflexiou, ktorí mali aj asociované uvedené centálne príznaky, a domnieval sa, že etiopatogeneticky sú podmienené rombencefalitídou s postihnutím mezencefala a pontu<sup>(5,7,8)</sup>. U týchto pacientov sa v likvore tiež zisťuje proteínocytologická disociácia a v sére bývajú prítomné antigangliozidové protilátky anti-GQ1b-IgG<sup>(4,8)</sup>. MFS a Bickerstaffova kmeňová encefalitída sa v súčasnosti považujú za rozdielne formy toho istého ochorenia<sup>(4,5,8)</sup>.

### Diagnostika

- *Klinické kritériá* sú rozhodujúce pri diagnostike MFS (**tabuľka 2**). Dôležitá je správna interpretácia anamnestických údajov a objektívny neurologický nález. Častý je údaj o febrilnom ochorení (HDC; GIT) v predchorobí. Pacienti udávajú ako prvý príznak diplopiu a/alebo poruchy rovnováhy, závraty. Charakteristický je rýchly rozvoj príznakov. Šlachovookosticová areflexia sa vyvinie obvykle až na 6. deň od vzniku MFS, čo môže v prvých dňoch ochorenia spôsobovať značné diagnostické ťažkosti. Klinickým vyšetrením sa zisťuje typická klinická triáda – externá oftalmoplégia, areflexia a ťažká ataxia končatín, postoja a chôdze. Z ďalších príznakov môže byť pridružená chabá kvadraparéza (až kvadruplégia), slabosť mimického svalstva, príznaky respiračnej a bulbárnej insuficiencie.

Vzácnne sa môžu vyskytovať aj centálne kmeňové neurologické príznaky (pozri Bickerstaffova kmeňová encefalitída):

- *Vyšetrenie cerebrospinálneho likvoru* má zásadný význam v diagnostike MFS<sup>(3,4,5,6,8,17,18)</sup>. Podobne ako pri GBS sa

Tabuľka 2. Millerov-Fisherov syndróm – diagnostika

Klinické kritériá	Kľúčový diagnostický význam (anamnéza, objektívny neurologický nález)
Cerebrospinálny likvor	Proteinocytologická disociácia
Antigangliozidové protilátky – anti-GQ1b IgG	Positívita u 85% pacientov
Elektromyografia (kondukčné štúdie, ihlová)	Nemá významnejšiu diagnostickú cenu Dif. diagnostický význam (GBS, myasténia)
Magnetická rezonancia mozgu	Nemá priamy diagnostický význam Dif. diagnostický význam – kmeňové lézie

u pacientov s MFS zisťuje proteincytologická disociácia. Tento nález býva prítomný obvykle až na 6.-7. deň po vzniku ochorenia, preto vyšetrenia likvoru v prvých dňoch ochorenia môžu priniesť falošne negatívne výsledky.

- *Elektrofyziológické vyšetrovacie metódy* nemajú podstatnejší význam pre stanovenie diagnózy MFS<sup>(4,11,17)</sup>. Významné sú v rámci diferenciálnej diagnostiky oproti iným ochoreniam s podobnou manifestáciou (myasténia gravis, Guillainov-Barrého syndróm s oftalmoplégiou). Rutinné vodivostné motorické a senzitivné štúdie sú u pacientov s MFS bez významnejších patologických nálezov.
- *MRI mozgu*. Pre diagnostiku MFS nemá priamy význam. Má však nezastupiteľný význam v diferenciálnej diagnostike – na odlišenie lézií mozgového kmeňa (kmeňové NCMP, trombóza arteria basilaris, náhle sa manifestujúci expanzívny proces v zadnej jame, atď.).
- *Vyšetrenie antigangliozidových anti-GQ1b IgG protilátok* – je senzitivné a pomerne špecifické vyšetrenie. Protilátky sú detekovateľné až u 85 % pacientov v akútnom štádiu ochorenia<sup>(4,10,11,13)</sup>. Protilátky miznú po 2-3 mesiacoch súčasne s rekonvalescenciou a nástupom remisie.

U našich 3 pacientov sme Miller Fisherov syndróm diagnostikovali na základe anamnestických údajov, klinických kritérií a na základe nálezu proteincytologickej disociácie v likvore. U jednej pacientky išlo o typickú formu FMS s klasickou klinickou triádou (ataxia, areflexia, oftalmoplégia). Ďalší dvaja pacienti mali prechodnú formu ochorenia medzi Miller Fisherovým a Guillainovým-Barrého syndrómom. Obaja mali okrem príznakov klasickej triády ťažkú chabú kvadruparézu, resp. chabú kvadruplégiu, bulbárnu symptomatológiu a jeden pacient aj príznaky respiračnej insuficencie, pre ktoré bola nutná umelá pľúcna ventilácia.

### Diferenciálna diagnostika

MFS a najmä prechodové formy medzi MFS a GBS spôsobujú značné diagnostické problémy.

Dvoch pacientov odoslali na naše pracovisko s pôvodne mylnými diagnózami (pac. 1 – myasténia gravis; pac. 3 – mezencefalická ischemická NCMP). MFS treba diferenciálne diagnosticky odlišiť od nasledujúcich ochorení:

- *ochorenia mozgového kmeňa* (kmeňové NCMP; trombóza a. basilaris; expanzívne procesy; atď.). Diferenciálne diagnosticky je nezastupiteľné vyšetrenie mozgu magnetickou rezonanciou, resp. MR AG vyšetrenie.
- *Guillainov-Barrého syndróm s oftalmoplégiou*. Pri MFS sa kondukčnými štúdiami zisťujú normálne nálezy, pri GBS sú prítomné patologické nálezy<sup>(17)</sup>.
- *myasténia gravis*. Diplopia býva až u 65 % pac. s MFS prvým príznakom ochorenia. Dvojité videnie a poruchy okulomotoriky môžu viesť k mylnému určeniu diagnózy myasténie gravis. Na rozdiel od akútneho vzniku oftalmoparézy/oftalmoplégie je vývoj okulárnych príznakov pri myasténii obvykle pozvoľný a ich intenzita kolíše. Pri myasténii sa vyšetrením likvoru zisťujú nor-

málne nálezy. Diagnózu myasténie definitívne potvrdí reparačný farmakologický test, pozitívny titer autoprotilátok proti AChR alebo MuSK a dekrement pri repetitívnej stimulácii.

- *Wernickova encefalopatia* sa obvykle manifestuje ataxiou, oftalmoparézou, psychickými poruchami a poruchou vedomia. Vo vzácnych atypických prípadoch s málo vyjadrenou poruchou vedomia môže spôsobiť diferenciálne diagnostické problémy<sup>(5)</sup>.

### Liečba a prognóza

U väčšiny pacientov má MFS priaznivú prognózu, k úplnej úprave dochádza aj bez liečby. Ťažšie formy MFS s vývojom respiračnej a bulbárnej insuficencie môžu pacientov vitálne ohroziť. Imunoterapia (plazmaferéza alebo intravenózne imunoglobulín) je indikovaná nielen u týchto pacientov, ale aj u pacientov so stredne ťažkými formami, lebo nedokážeme u nich predvídať pravdepodobnosť vzniku respiračného zlyhania.

Základom liečby FMS je dokonalá *ošetrovateľská a intenzivistická starostlivosť*, niekedy s nutnosťou riadenej ventilácie a pri dysfágii s nutnosťou výživy nazogastrickou sondou.

Kortikoterapia a iné formy imunosupresie sú pri MFS, rovnako ako pri GBS, neúčinné.

*Plazmaferéza (PE) a intravenózne imunoglobulín (IVIg)* sú dva typy imunoterapie, ktoré majú dokázateľne priaznivý efekt na priebeh MFS<sup>(18,19,20)</sup>. Kombinovaná liečba PE s následným IVIg nie je účinnejšia ako samotná PE alebo samotný IVIg<sup>(20)</sup>. Pri miernej forme MFS (pac. č. 1) sú potrebné dve PE na skrátenie priebehu ochorenia, pri stredne ťažkých a ťažkých formách MFS (pac. č. 2) sú na adekvátne zlepšenie potrebné 3-4 výmeny plazmy<sup>(20)</sup>. Ďalšie PE už neprinášajú žiadny benefit. Účinnosť IVIg je porovnateľná s PE. IVIg má oproti PE určité výhody (menej časté a menej závažné vedľajšie účinky, nenáročnú aplikáciu). PE sa môže indikovať len v nemocničných zariadeniach, ktoré majú špecializované hematologické pracoviská disponujúce potrebným vybavením. IVIg má byť ordinovalý čo najskôr, najneskôr do konca 2. týždňa od vzniku ochorenia. Odporúčaná dávka IVIg je 0,4 g/kg/deň počas 5 dní<sup>(20)</sup>. PE a IVIg sú finančne nákladné liečby. Oba liečebné postupy však významne redukovujú náklady na hospitalizáciu pacientov s MFS tým, že skrátujú dobu nutnej umelej pľúcnej ventilácie a významne skrátujú celkovú dĺžku hospitalizácie<sup>(20)</sup>. Dvoch našich pacientov sme liečili výmennými plazmaferézami, jedného pacienta s nutnosťou umelej pľúcnej ventilácie intravenóznym imunoglobulínom. U dvoch pacientov došlo subjektívne a objektívne k úprave ad integrum. U jedného pacienta pretrvávajú ľahké objektívne reziduálne príznaky poruchy okulomotoriky bez subjektívnych ťažkostí.

### Záver

Miller Fisherov syndróm je zriedkavá klinická jednotka, ktorá sa považuje za variant akútnej polyradikuloneuritidy (GBS). Ochorenie má autoimunitnú patogenézu.

V článku sme na základe troch kazuistik poukázali na diagnostické problémy pri Miller Fisherovom syndróme, ktoré vyplývajú z jeho vzácneho výskytu, ale aj z pomerne častej hyperakútnej alebo atypickej klinickej manifestácie (najmä prechodné formy medzi MFS a GBS). MFS býva relatívne často mylne diagnostikovaný, čo môže mať pri závažných formách nepriaznivý vplyv na prognózu. V článku sme poukázali na naše skúsenosti s liečbou MFS. Liečbou prvej voľby je plazmaferéza alebo terapia intravenóznym imunoglobulínom, ktoré majú veľmi priaznivý efekt na priebeh a prognózu MFS.

#### 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. Spalek 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. Al-Din AN, Anderson M, Bickerstaff ER, et al. Brain stem encephalitis and the syndrome of Miller Fisher. *Brain* 1982; 105: 481-495.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Lau KK, Goh KJ, Lee HC a spol. The co-occurrence of serologically proven myasthenia gravis and Miller Fisher/Guillain-Barré overlap syndrome: a case report. *J Neurol Sci* 2009; 276: 187-188.
13. Kuwabara S, Misawa S, Takahashi H a spol. Anti-GQ1b antibody does not affect neuromuscular transmission in human limb muscle. *J Neuroimmunol* 2007; 189: 158-162.
14. Buran I, Urbanová T. Oftalmoplégia, ataxia, polyneuropatia ako prejavy zvláštnej formy Guillainovho-Barrého syndrómu. *Čs Neurol Neurochir* 1982; 45: 129-132.
15. Do HH, Kaipu R, O'Mahony PG. Miller Fisher syndrome mistaken as stroke in an octogenarian. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 186-187.
16. Reid JM, Morrison I, Gorrie G, Metcalfe R. Positive „ice-on-eyes“ test in Miller Fisher syndrome. *Pract Neurol* 2008; 8: 193-194.
17. Mori M, Kuwabara S, Fukutake T a spol. Clinical features and prognosis of Miller Fisher syndrome. *Neurology* 2001; 56: 1104-1106.
18. Lehmann HC, Hartung HP. Complementing the therapeutic armamentarium for Miller Fisher syndrome related immune neuropathies. *Brain* 2008; 131: 1168-1170.
19. Martinka J, Špalek P, Sviteková 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.
20. Špalek P. Intravenózný imunoglobulín v liečbe autoimunitných neuromuskulárnych ochorení: prehľad a odporúčenia pre prax. *Neurológia* 2008; 3: 165-171.

#### Adresa pre korešpondenciu:

doc. MUDr. Peter Špalek, PhD.  
 Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU  
 FN Bratislava-Ružinov  
 Ružinovská 6, 826 06 Bratislava  
 e-mail: peter.spalek@seznam.cz