

Correspondencia

Las Heras 264. Bahía Blanca
E-mail: karinakagaston@hotmail.com

Sme de Miller Fisher: Presentación de un caso y revisión de literatura

K. GASTÓN K., S. LASDICA, L. BUSTAMANTE, D. FAINSTEIN, P. CASAS, D. MAURIZI

Servicio de Terapia Intensiva. Hospital Privado del Sur

Palabras clave

- Miller Fisher
- Guillain Barré
- polirradiculoneuropatía autoinmune

Key words

- Miller Fisher
- Guillain Barré
- autoimmune polyneuropathy

Resumen

Introducción. El síndrome de Guillain Barré (SGB) constituye un grupo de polirradiculoneuropatías autoinmunes, que pueden dividirse en varios patrones de acuerdo al modo predominante de lesión nerviosa y a la fibra nerviosa involucrada: desmielinizante, axonal, motora pura, motor, sensorial, síndrome de Miller Fisher y variante bulbar.

Objetivo. Presentar el caso de un paciente con síndrome de Miller Fisher con daño axonal primario y realizar una revisión de la literatura.

Presentación del caso. Paciente de 59 años que desarrolló en forma aguda diplopía, ataxia, disfagia, voz nasal y parestesias en miembros superiores; agregando posteriormente debilidad muscular arrefléxica, oftalmoplejía, y paresia facial izquierda. No requirió asistencia respiratoria mecánica. El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) confirmó la disociación albuminocitológica y el electromiograma evidenció daño axonal primario. Fue tratado con inmunoglobulina intravenosa durante 5 días con buena evolución clínica.

Summary

Introduction. The Guillain Barre syndrome (GBS) constitute a group of autoimmune polyneuropathy, that can be divided into several patterns based on the predominant mode of fiber injury and on nerve fibers involved: demyelinating, axonal, pure motor, motor and sensory, Miller Fisher syndrome and bulbar variant.

Purpose. To report one patient with Miller Fisher syndrome and primary axonal damage and review the literature.

Case report. A 59 years old man developed acutely diplopia, ataxia, dysphagia, nasal voice, and dysesthesia in the arms; subsequently, he also developed arreflexic weakness, ophthalmoplegia, and left facial palsy. He did not need ventilation support. The cerebrospinal fluid examination showed elevated protein and no pleocytosis and the electromyography showed primary axonal damage. He was treated with a course of five days of intravenous immunoglobulin and he gradually improved.

Introducción

El síndrome de Guillain Barré (SGB) ha pasado a ser la causa más frecuente de parálisis aguda generalizada. Es una polirradiculoneuropatía autoinmune, caracterizada por una rápida progresión de debilidad simétrica en miembros superiores e inferiores con arreflexia, síntomas sensoriales leves, disfunción autonómica variable, afeción de pares craneales y respiratoria (intercostales y/o diafragma). La mayoría de

los casos son asociados a una enfermedad bacteriana o viral (más comúnmente infección del tracto respiratorio o gastroenteritis); así como también a vacunas como la de la rabia o influenza^{1,2}.

La sintomatología alcanza un pico con posterior resolución espontánea o puede constituirse en un trastorno invalidante permanente o incluso fatal. Aunque la patogénesis permanece indefinida, hay un aval creciente de su origen en una respuesta inmune órgano específica aberrante¹⁻³.

El SGB ha sido dividido en varios subtipos de acuerdo con los hallazgos clínicos, electrofisiológicos, infección precedente y la presencia de autoanticuerpos específicos.

Debido a la amplia gama de síntomas un panel de expertos ampliaron los criterios diagnósticos del SGB ya establecidos en 1978 y desarrollaron criterios adicionales para su clasificación. Ha sido clasificado patológicamente dentro de una forma desmielinizante o polineuropatía inflamatoria desmielinizante aguda (PIDA), la más frecuente, y una forma axonal, que a su vez ha sido subclasificada en dos subgrupos: polineuropatía axonal motora aguda (PAMA) y polineuropatía axonal motora y sensorial (PAMSA). También se han descrito cuatro variantes clínicas principales: 1) motora-sensorial, 2) motora pura, 3) síndrome de Miller Fisher (SMF) y 4) variante bulbar⁴⁻⁶.

Nosotros presentamos un caso con diagnóstico de SGB del tipo Miller Fisher con daño axonal primario realizando una revisión de la literatura.

Caso clínico

Paciente masculino de 59 años con antecedentes de tabaquismo y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, vivienda rural, que comenzó una semana previa a la internación con un proceso infeccioso de vías aéreas superiores, agregándosele posteriormente, diplopia, ataxia, vértigo, disfagia, trastornos en el habla, parestesias en miembros superiores y astenia. Al ingreso se constata paresia del III par, nistagmus, voz nasal, dismetría, ataxia, arreflexia, y paresia braquial derecha. Presión inspiratoria máxima (PiMAX) 40 cmH₂O, presión espiratoria máxima (PeMAX) 50 cmH₂O. Solicitamos tomografía (TAC) y resonancia magnética (RM) de encéfalo sin hallazgos significativos. Realizamos punción lumbar cuyo líquido cefalorraquídeo, contenía 2 células, proteínas 1.6 g/l y glucosa 0.77g/l. Tanto el análisis de sangre, la radiografía de tórax, como el electrocardiograma no demostraron datos patológicos. La reacción en cadena de polimerasa (PCR) en LCR para enterovirus, herpes simplex, citomegalovirus, adenovirus, y parotiditis y la serología para HIV fueron negativas. Ante la presunción diagnóstica de síndrome de Guillain Barré en su variedad Miller Fisher se realizó electromiograma, que demostró signos de denervación con velocidades de conducción normales y latencias levemente disminuidas a predominio proximal y derecho. Al tercer día de internación agrega oftalmoplejia bilateral y paresia facial izquierda periférica, paresia derecha del velo del paladar, y paresia proximal de los 4 miembros a predominio derecho y superior. Los distintos niveles de PiMAX y PeMAX permanecieron normales. Al sépti-

mo día, al confirmarse el diagnóstico de Guillain Barré comenzamos el tratamiento con inmunoglobulina iv 30 gramos/ d durante 5 días. A partir del tercer día de infusión de inmunoglobulina el paciente mejora clínicamente persistiendo con paresia de los nervios oculomotores. Luego de 13 días de internación en terapia intensiva pasa a clínica médica recuperándose completamente a los 20 días del alta (grado 0 de la escala de discapacidad de Winer)³.

Discusión

El diagnóstico del SGB se basa en criterios clínicos: parálisis flácida relativamente simétrica con una evolución menor a 4 semanas, hipo o arreflexia y su confirmación depende del estudio electrofisiológico, el cual en la fase inicial es más sensible que la elevación de proteínas del LCR. Las asociaciones descritas entre sus variantes y la presencia de anticuerpos, infecciones precedentes y patrones electromiográficos no son exactas y pueden haber solapamientos⁴⁻⁷.

Actualmente se han descrito distintas variantes del SGB, entre ellas el síndrome de Miller Fisher (1 a 5% de todas las variantes del SGB en occidente) a la cual nos avocaremos. El mismo está caracterizado por la tríada clínica de ataxia, oftalmoplejia y arreflexia. A causa de que es un desorden infrecuente, pocos estudios se han publicado con un amplio número de pacientes por lo cual la historia natural y el pronóstico todavía no son completamente entendidos. La edad media de comienzo es de 40 años. Una infección viral (frecuentemente respiratoria) precede a las manifestaciones neurológicas con un intervalo libre de síntomas de aproximadamente 10 días. Frecuentemente comienza con diplopía (78%) o ataxia (76%) o ambos (34%). Otros síntomas iniciales pueden ser disestesias en las extremidades, disfagia, blefaroptosis y fotofobia, paresia parálisis hipo o arrefléjica. También pueden afectarse otros pares craneales aparte de los oculomotores e inclusive se han observado parestesias o disminución de la sensibilidad en los miembros, parálisis facial (32% de los casos), anormalidades pupilares (midriasis, anisocoria) y parálisis bulbar⁸⁻¹⁰.

El patrón de anormalidades electrofisiológicas es distinto a las características usuales de las formas mayores de polirradiculopatía desmielinizante inflamatoria aguda. Consiste en una neuropatía axonal con predominio en los nervios sensitivos de los miembros con poca evidencia electrofisiológica de desmielinización. Al contrario que el SGB, los nervios sensitivos son más severamente afectados que los motores y la afección motora es más prominente en los nervios craneales. Pero los hallazgos electrofisiológicos no excluyen la desmielinización como proceso primario, ya

que la pérdida de mielina fue notada en estudios patológicos de SMF¹⁵.

El SMF se ha asociado con niveles elevados de IgG anti gangliosidos GQ1b y GT1. Estos anticuerpos reconocen antígenos glucolípidos (gangliósidos) localizados en la superficie celular. Los gangliósidos son esfingo-glucolípidos que se caracterizan por la presencia de uno o más residuos de ácido siálico en su estructura carbohidratada. Se encuentran en las membranas celulares del tejido nervioso con sus residuos oligosacáridos expuestos al espacio extracelular, favoreciendo que sean diana de ataques autoinmunes. La nomenclatura de los gangliósidos establecida por Svennerholm en la que G se refiere a ganglio; M, D, T y Q al número de residuos de ácido siálico que contiene la molécula (mono-M, di-D, tri-T y quad-Q respectivamente). El número se refiere a la migración en una cromatografía de capa fina el 1 el más cercano al punto de aplicación¹⁶.

Varios estudios avalan la evidencia de un mimetismo molecular entre los liposacáridos del *Campilobacter jejuni* o bien otro patógeno relacionado con infección del tracto respiratorio superior¹¹.

Los anticuerpos anti GQ1b se presentan con una frecuencia de 85%, es altamente específico; sin embargo pacientes con SGB con oftalmoplejia frecuentemente también presentan anti-GQ1b, así como en la neuropatía atáxica aguda y crónica (forma atáxica del SGB), y en la oftalmoparesia sin ataxia.

Anti GQ1b es considerado útil para la investigación de la posición nosológica de estas condiciones, pero los resultados difieren entre laboratorios (diferencias en el método y en el valor de corte). Durante las primeras 3 semanas es superior a la disociación albuminocitológica para avalar el diagnóstico. Sin embargo, aunque los anti GQ1b se expresan antes que la disociación albuminocitológica en el LCR, la muestra para el dosaje de anticuerpos anti gangliosidos debe ser referida a un laboratorio de neuroinmunología (en nuestro país situado en Córdoba y algunos laboratorios privados de Capital Federal) y además de los tiempos de envío, el test demora en promedio 3 días.

Los anticuerpos antigangliosidos GM1 GD1 IgG se encuentran en el SMF pero son más frecuentes en el SGB¹⁴.

TABLA 1. Criterios para el diagnóstico del SGB

Guillain Barré típico

1. Parálisis flácida aguda o subaguda en un periodo de hasta 4 semanas
2. Relativa simetría de los síntomas
3. Hipo o arreflexia
4. Se deben descartar otras causas de parálisis flácida a través de un historia improbable o test adicionales: si este último criterio es incierto se puede agregar 2 criterios más
5. Alta concentración de proteínas en el LCR con 3 células o menos/mm³
6. Los test electrofisiológicos avalan la presencia de una polineuropatía (al menos 2 nervios individuales afectados)

Subtipos

SGB PURAMENTE MOTOR: PAMA o PIDA

7. Pueden estar presentar las parestesias pero no déficit sensorial Debilidad a predominio distal, los músculos respiratorios y los pares craneales se afectan menos frecuentemente. EMG: daño axonal primario y muy limitada evidencia de desmielinización Se asocia a *Campilobacter jejuni* y atc anti GM1. La forma axonal se asocia a anti GD1

SGB MOTOR Y SENSORIAL: PAMSA o PIDA

8. Presencia de déficit sensorial sin incluir parestesias. Debilidad de comienzo proximal. Es frecuente la afección de los pares craneales y disturbios autonómicos. Se asocia con CMV y Atc anti GM2. EMG: características de desmielinización. La variante axonal podría ser una forma severa de la PAMA

SME DE MILLER FISHER

9. Debilidad que comienza en la musculatura extraocular
10. Ataxia
11. Anticuerpos anti GQ1b Diagnóstico definitivo: con la adición a los 4 criterios básicos de los criterios 9 y 10 o 9 y 11. Probable: con la adición de sólo el criterio 9. La ataxia sola sin paresia no cumple los criterios de SGB aun con la presencia de atc anti GQ1b

VARIANTE BULBAR

12. El comienzo de la debilidad es la musculatura facial, músculos de la deglución o de la lengua La debilidad de la musculatura extraocular hacia las extremidades ocurre en aproximadamente el 50% de los ptes. Otra forma de esta variante es la faringocervicobraquial

PAMA, polineuropatía axonal motora aguda; PIDA, polineuropatía inflamatoria desmielinizante aguda; PAMSA, polineuropatía axonal motora y sensitiva aguda; CMV, citomegalovirus; atc, anticuerpos; EMG, electromiograma

Con respecto a la ataxia sorprendentemente muchas veces se presenta con sensibilidad profunda conservada. La posición nosológica del SMF no es clara con especulaciones de que la lesión podría encontrarse en los nervios periféricos, tallo cerebral o cerebelo^{8, 10}.

El grupo de estudio de Berlit y col., que incluyó 223 pacientes reportaron como evidencia de afección del sistema nervioso central (SNC), la ataxia cerebelosa y disturbios de la conciencia en 8 casos, hallazgos

anormales en el Electroencefalograma, TAC y RMI en 38, 8 y 2 casos respectivamente. Además en 4 de 6 autopsias realizadas se encontraron lesiones a nivel del SNC¹⁰.

El tiempo medio de recuperación es de 4 meses y el pronóstico en general es bueno.

La evolución de los pacientes con formas axonales se recuperan más lentamente y presentan peor pronóstico en comparación con el resto de las variantes de este trastorno⁸; sin embargo diversos estudios han

TABLA 2. Diagnósticos diferenciales del síndrome de Guillain Barré

Enfermedad	Características relevantes	Estudios complementarios
Mielitis Transversa	Nivel sensorial, incontinencia urinaria Sin afección facial ni bulbar	RM de la médula espinal LCR: pleocitosis > 200
Miastemia gravis	Reflejos osteotendinosos normales Debilidad maseterina Fatigabilidad, Sin disautonomía Los síntomas aumentan a la noche	EMG: VC normal, APA disminuida y disminución con la estimulación repetitiva Prueba de edrofonio LCR normal
Neuropatía vasculítica	Historia de vasculitis, Mononeuritis múltiple Comienzo gradual, marcada asimetría	Biopsia muscular o del nervio Estudios confirmatorios de vasculitis y/ o de su actividad
Meningitis carcinomatosa	Cambios mentales o del sensorio Afección asimétrica de los nervios Craneales	RMI con gadolínico Citología del LCR
Neuropatía motora multifocal	Asimétrica, evolución lenta y crónica Requiere inmunoterapia crónica	EMG: bloqueo de la conducción
Botulismo	Epidemiología, ingestión o herida Ausencia de trastornos de la conciencia y alteraciones sensitivas Frecuente sequedad de boca ojos y piel, parálisis proximal Alteración de los reflejos pupilares Bradycardia	LCR normal Detección de la neurotoxina hasta los 3 días del contacto EMG: fenómeno de facilitación
Neurosifilis	Meningitis, sífilis meningovascular Atrofia óptica, parálisis general Meningomiélicitis, Tabes dorsal	Anticuerpos reagínicos no específicos LCR: pleocitosis
Polineuropatías metabólicas (DBT, IR, déficit vitamínicos, alcohólica)	Desarrollo lento, disestesias, dolor urente, alteración propioceptiva y trastornos tróficos en guante o calcetín	LCR: normal Confirmación de alteraciones metabólicas en laboratorio
Porfiria aguda intermitente	Debilidad proximal que puede afectar a todas las neuronas motoras Incluso pares craneales e insuficiencia respiratoria	Porfirinas en orina
Esclerosis lateral amiotrófica	Debilidad muscular y atrofia Comienzo aleatorio y asimétrico Hiperreflexia, epasticidad Movimientos oculares preservados	LCR: normal EMG: fibrilaciones, unidades motoras gigantes
Enfermedad de Lyme	Eritema migratorio Meningoencefalitis con afección de pares craneales, Artritis, miocarditis	PCR para Borrelia Burgdorferi LCR: pleocitosis

demostrado que la forma SGB axonal podría recuperarse tan rápido como las formas desmielinizantes, sugiriendo que el fallo de la conducción podría ser causado por un deterioro de la misma a nivel de los nódulos de Ranvier, o bloqueo de la liberación de acetilcolina de las terminales nerviosas mediado en el caso del SMF por los anticuerpos anti GQ1b especulando que podría tratarse de una etapa precoz del ataque inmunológico al axolema⁸⁻¹⁰.

Los diagnósticos diferenciales de esta patología deberían realizarse con los tumores del ángulo pontocerebeloso y accidente cerebrovascular de tronco o cerebelo. Ambas entidades se diagnostican a través de la TAC y/o RM. También deben descartarse otras neuropatías como la neuropatía motora multifocal (NMM), botulismo, miastemia gravis, neurosífilis, vasculitis, neuropatías como la esclerosis lateral amiotrófica, polineuropatías metabólicas (diabetes, insuficiencia renal, alcohólico-nutricional) y tóxico-medicamentosas, porfiria y enfermedad de Lyme. (Tabla 2)^{12,13} teniendo en cuenta que se trata de una variante axonal.

Bibliografía

1. Tellería Díaz DJ, Sierra C. Síndrome de Guillain Barré. *Revista de Neurología*. 2002; 34: 966-76.
2. Hahn AF. Guillain Barré syndrome. *The Lancet* 1998; 352: 635-41.
3. Fernández Ortega JF, Rojas Román JP, Núñez Castain MJ, Miralles-Martín E. Síndrome de Guillain Barré en cuidados intensivos. *Revista de Neurología*. 2001; 33 (4): 318-24.
4. Yuki N, Saperstein DS. Axonal Guillain Barré syndrome subtypes. *Neurology*. 2003; 61: 598-99.
5. Van der Meché FGA, Van Doorn PA, Meulstee J. Diagnostic and classification criteria for the Guillain Barré Syndrome. *European Neurol*. 2001; 45:133-9.
6. Capasso M, Caparole CM, Pomilio F. Acute motor conduction block neuropathy. *Neurology*. 2003; 61: 617-22.
7. Calleja Fernández C, de Pablos Vicente C, García AG. Estudio electrofisiológico en la fase inicial del síndrome de Guillain Barré. *Revista de Neurología*. 2000; 30: 514-9.
8. Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, et al. Clinical features and prognosis of Miller Fisher syndrome. *Neurology*. 2001; 56: 1104-06.
9. Berlit P, Rakicky J. The Miller fisher syndrome: review of the literature. *J Clin Neuro Ophthalmol* 1992; 12: 57-63.
10. Haifen LI, Jimmel Y. Miller Fisher syndrome toward a more comprehensive understanding. *Chinese Medical Journal* 2001; 114: 235-9.
11. Yuki N. Infectious origins of, and molecular mimicry in, Guillain-Barré and Fisher syndromes. *Lancet Infec Dis* 2001; 1: 29-37.
12. Leger JM, Salachas F. Diagnosis of motor neuropathy. *Eur J Neurol* 2001; 8: 201-08.
13. Adams R, My Ropper AV. Principios de Neurología: Enfermedad de los nervios periféricos y pruebas electrofisiológicas y auxiliares de laboratorio para el diagnóstico de las enfermedades neuromusculares. Sexta Edición, 1999; Editorial McGraw-Hill Interamericana. Parte 5. Capítulos 45 y 46: 1103-81.
14. Nishimoto Y, Odaka M, Hirata K, Auki N. Usefulness of Anti-GQ1b IgG antibody in Fisher syndrome compared with cerebrospinal fluid examination. *Journal of Neuroimmunology* 2004; 148: 200-5.
15. Sitajayalakshmi S, Borgohain R, Mani J, et al. Miller Fisher syndrome. *Neurol India* 2003; 51 : 283.
16. Gallardo E, Rojas R. Anticuerpos relevantes en neuropatías disímunes. *Revista de Neurología* 2000; 30: 510-4.