

SÍNDROME DE MILLER FISHER

APRESENTAÇÃO DE QUATRO CASOS E REVISÃO DA POSIÇÃO NOSOLÓGICA

SOLANGE G. CAMARGO * — REGINA M. PAPAIS-ALVARENGA **

RESUMO — Neste trabalho são descritos quatro casos típicos, recentes, da síndrome de Miller Fisher, acrescidos de revisão da literatura sobre sua posição nosológica. Na falta de maiores esclarecimentos anatomopatológicos, não foi possível responder com certeza à questão da origem da Síndrome. Tanto pela literatura quanto nos casos ora descritos, parece ocorrer envolvimento combinado do sistema nervoso central e do sistema nervoso periférico.

Miller Fisher Syndrome: four cases and the nosological position of this disorder.

SUMMARY — Four typical cases of the Miller Fisher syndrome with external ophthalmoplegia, ataxia and generalized areflexia but no muscular weakness or sensory impairment of the limbs are reported. The nosological position of this disorder is reviewed.

A síndrome de Miller Fisher caracteriza-se por oftalmoplegia, ataxia e arreflexia, entre outros sintomas. Sua inclusão entre as polineuropatias inflamatórias baseou-se, inicialmente, nos achados clínicos e do líquido cefalorraquidiano (LCR). A síndrome, que é rara mas não excepcional, é intrigante pelos problemas nosológicos que levanta. A dúvida, que existe, é se todas as suas manifestações são devidas somente a alterações dos nervos periféricos. Em particular, a ataxia severa, em relação ao discreto déficit sensitivo-motor, levanta a questão do envolvimento cerebelar. Também algumas das anormalidades dos movimentos oculares sugerem lesão mais central do que periférica. Fisher⁴ discutiu a topografia lesional da oftalmoplegia, sugerindo envolvimento misto (central e periférico) ou somente periférico, apesar da simetria perfeita e seletiva da oftalmoplegia, poupando o elevador da pálpebra e a pupila. Ele considerou a ataxia como sendo de origem cerebelar e atribuiu a arreflexia a alteração muito seletiva dos neurônios sensitivos que participam dos reflexos de estiramento. Vários autores ratificam a posição de Fisher e, como ele, incluem a síndrome no espectro da polineuropatia inflamatória aguda^{6-9,11}. Rivail et al.⁷ opinam em favor de envolvimento periférico, mas admitem a impossibilidade de conclusão final diante de tantos fatos clínicos ainda não explicados, principalmente em relação à oftalmoplegia. Deve-se ressaltar que a diplopia que incomoda os enfermos não é clássica entre as paralisias dos movimentos conjugados. Para Ropper⁸, disfunções no mecanismo ocular periférico podem simular sinais de lesão do tronco cerebral, já que certos estímulos supranucleares parecem ser mais poderosos que outros e seriam capazes de fazer-se notar apesar da paresia periférica. Ropper e Shahani⁹, baseados em estudos eletrofisiológicos, sugerem que a ataxia de tipo cerebelar na neuropatia periférica poderia ser devida a desequilíbrio dos estímulos aferentes, oriundos dos fusos musculares e

Trabalho realizado no Serviço de Neurologia do Hospital da Lagoa, INAMPS - RJ:
* Pós-graduanda do Curso de Especialização em Neurologia da Universidade do Rio de Janeiro (URJ), Serviço do Prof. Helcio Alvarenga; ** Coordenadora do Curso de Especialização em Neurologia da URJ, Chefe do Serviço de Neurologia do Hospital da Lagoa.

*Serviço de Neurologia, Hospital da Lagoa, INAMPS-RJ — Rua Jardim Botânico 501 - 5º andar
— 22470 Rio de Janeiro RJ — Brasil.*

dos receptores das cápsulas articulares, ambos responsáveis pela sinalização da posição dos membros. Considerando a natureza vestibular ou cerebelar da ataxia e várias das disfunções dos movimentos oculares descritos, Ropper⁸ sugere ainda que o laço de união de alguns achados incomuns da síndrome seja uma alteração dos nervos aferentes cerebelares dentro do sistema nervoso periférico. Outros trabalhos tentam provar que o processo patológico da síndrome predomina no sistema nervoso central (SNC) ou que há casos combinados, com envolvimento tanto do SNC quanto do sistema nervoso periférico. Para Collard et al.², a ataxia não é de patogenia única; além do fator cerebelar freqüente, existe o fator vestibular central. Para eles, a arreflexia generalizada dos membros, na ausência de déficit sensitivo-motor importante, poderia corresponder a uma modificação eletiva em nível dos controles segmentares ou supra segmentares. Segundo Destee et al.³, a sintomatologia atáxica da síndrome fala mais a favor de envolvimento predominante do vermis e dos pedúnculos cerebelares inferiores, que explicaria a raridade da disartria. Entretanto, outros mecanismos podem dela participar e talvez explicá-la, como o envolvimento medular ou das vias cerebelifugas no mesencéfalo, que continuam possíveis, porém não confirmados. Meienberg e Ryffel⁵ sugerem que a inflamação esteja principalmente confinada às áreas subependimárias em volta do aqueduto e do 4º ventrículo. Tal lesão poderia produzir todas as alterações dos movimentos oculares descritos, pelo envolvimento das estruturas supranucleares do sistema oculomotor, talvez (com alguma analogia com a síndrome de Guillain-Barré) pela preferência por estruturas mielinizadas tais como a comissura posterior ou fascículo longitudinal medial. Danos fisiológicos aos fascículos dos nervos cranianos que correm através do tronco encefálico próximo ao aqueduto ou 4º ventrículo, poderiam explicar a predileção, na síndrome de Miller Fisher, pelos 3º, 4º, 6º, 7º (joelho do facial) nervos cranianos, com poupança relativa do 5º nervo. Esta predileção não é tão facilmente explicada por uma lesão fora do tronco encefálico, que aparente e seletivamente deveria afetar nervos distantes uns dos outros e poupar outros que são vizinhos. Uma inflamação subependimária do teto do 4º ventrículo poderia também causar ataxia do tipo cerebelar, enquanto inflamação do plexo coróide poderia ser responsável pela elevação protéica no LCR. Rudolph et al.¹⁰ submetteram dois pacientes a estudo de potenciais evocados: em ambos, o potencial evocado auditivo de tronco cerebral estava anormal e os visuais estavam normais; concluíram então que os dois casos estudados forneciam forte evidência de um componente central na síndrome de Miller Fisher. Os pacientes de Zazorin et al.¹² apresentavam sinais clínicos da oftalmoplegia, sugestivos de lesão periférica e sinais que indicavam presença de lesões das vias supranucleares. Estes autores postularam então que a síndrome de Miller Fisher e a encefalite do tronco cerebral representariam um espectro dos processos parainfecciosos que podem envolver tanto o sistema nervoso periférico quanto o SNC. A oftalmoplegia resultaria de lesões tanto nas porções periféricas dos nervos cranianos quanto das vias supranucleares do tronco cerebral.

Descreveremos quatro casos, enfatizando suas principais características clínicas.

OBSERVAÇÕES

Caso 1 — VSM, 31 anos, branco, sexo masculino, natural do Rio de Janeiro, Hospital de Bonsucesso (Reg. 611042). Em 24-3-82 o paciente relata que, aproximadamente 8 dias antes, começou a apresentar episódios freqüentes de espirro e tosse. Dois dias após, ao acordar, observou diplopia e no dia seguinte começou a apresentar desequilíbrio da marcha, dificuldade de controle das mãos e dormência nas pontas dos dedos. Internado dois dias depois, encontrava-se lúcido, orientado, queixando-se de cefaléia frontal leve, diplopia, dificuldade na marcha e falta de controle dos movimentos das mãos. O exame neurológico mostrou oftalmoplegia completa bilateral, globo ocular fixo, não realizando qualquer movimento ocular. Ptose parcial em ambos os olhos, mais evidente à direita. Pupilas com tendência a midríase, reagindo fracamente à luz. Demais nervos cranianos normais. Hipotonia muscular nos quatro membros. Ausência de déficit motor. Marcha atáxica-ebriosa; dismetria nas provas dedo-nariz e calcanhar-joelho, bilateralmente. Reflexos superficiais preservados e reflexos profundos abolidos. Sem alterações objetivas da sensibilidade. Sem sinais meníngeos. O exame do LCR mostrou: ausência de células e proteínas de 80 mg%. Eletromiografia normal. O paciente foi medicado com dexametasona (16 mg/dia) após a internação. A partir do quinto dia observou-se melhora das parestesias e da ataxia, principalmente da marcha. Após 30 dias de uso de corticóide, já com doses decrescentes, porque a oftalmoplegia permanecia inalterada, completa e bilateral, indicou-se a plasmáfereze, observando-se alguma melhora 24 horas após a primeira sessão. Foram realizadas ao todo 8

sessões em dias alternados e, em 10-5-82, ao ter alta, o paciente já movimentava os olhos em todas as direções, referindo diplopia apenas para longa distância, com coordenação motora normal e arreflexia profunda mantida.

Caso 2 — VFL, 41 anos, sexo feminino, natural de Alagoas. Cinco dias antes do atendimento no ambulatório de Neurologia do Hospital da Lagoa, ocorrido a 30-10-84, a paciente apresentou subitamente tonteira e ao deambular tinha a sensação de que o chão estava desnivelado. No dia seguinte, ao levantar, caminhava como se estivesse 'bêbada' e tinha a sensação de estar flutuando. Não conseguia reter os objetos nas mãos, que caíam. Relatou diplopia e dormência generalizada. Houve piora do quadro, passando a necessitar de ajuda para alimentar-se e apoio para deambular. O exame neurológico revelou oftalmoplegia completa bilateral com ptose parcial em ambos os olhos, mais acentuada à direita. Sem alteração pupilar. Demais pares cranianos preservados. Hipotonia muscular universal, sem fraqueza muscular. Marcha atáxica, necessitando de apoio para caminhar. Dismetria nas provas cerebelares e assimetria de tronco. Reflexos profundos abolidos. Sensibilidade sem alterações objetivas. Nuca livre. O exame do LCR mostrou: ausência de células, proteínas totais de 79 mg%; eletroforese de proteínas — pré-albumina 2%, albumina 55%, alfa-1 3%, alfa-2 10%, beta 11%, gama 19%. Punção lombar no 28º dia de doença revelou LCR com ausência de células e com proteínas totais de 126 mg%; eletroforese de proteínas — pré-albumina 5%, albumina 65%, alfa-1 3%, alfa-2 5%, beta 12%, gama 10%. Iniciou-se tratamento com dexametasona (16 mg/dia) e não houve regressão dos sinais e sintomas. A paciente queixava-se de parestesias importantes e dor intensa nos pés. Em torno do 40º dia de doença, como não houvesse melhora do quadro, iniciou-se plasmaferese (5 sessões) associada a dexametasona oral. Após a segunda sessão de plasmaferese podia-se notar algum movimento ocular. Após a quinta sessão, a paciente já caminhava sem apoio. Dois meses após o início dos sintomas, a marcha era normal, os olhos movimentavam-se em todas as direções e os reflexos profundos continuavam abolidos. Três anos e meio após, o exame neurológico mostrou-se inteiramente normal, exceto pela persistência da arreflexia profunda.

Caso 3 — ON, 53 anos, sexo masculino, natural do Maranhão. Internado no Serviço de Neurologia do Hospital da Lagoa em 24-5-87 (Reg. 677354/3). Há 15 dias começou a sentir cefaléia holocraniana que melhorava com analgésicos comuns. Permaneceu com o quadro álgido durante uma semana, seguindo-se dificuldade para deambular e visão dupla. Evitava a diplopia fechando o olho direito. O exame neurológico revelou oftalmoplegia completa bilateral, sem envolvimento palpebral e pupilar. Demais pares cranianos normais. Tonus muscular e força muscular preservados. Marcha atáxica; incoordenação nas provas cerebe-



Fig. 1 — Caso 3 (ON). À esquerda, oftalmoplegia completa bilateral com preservação palpebral. À direita, no 60º dia de doença: recuperação completa dos movimentos oculares.

lares, mais acentuada à esquerda. Arreflexia tendinosa universal. Sem déficit sensitivo. Nuca livre. Na primeira punção lombar houve acidente e mostrou LCR com proteína de 94mg%; eletroforese de proteínas — pré-albumina 1%; albumina 70%, alfa-1 2,9%, alfa-2 5,3%, beta 13%, gama 7,8%. Punção lombar em 8-6-87 mostrou LCR com 1 célula/mm³ e 61mg% de proteínas totais. Iniciado tratamento com prednisona (80 mg/dia), observou-se melhora da cefaléia. Os movimentos oculares reapareceram gradativamente. Alta em 22-6-87 com diplopia para visão à distância, discreta ataxia e arreflexia profunda. Na revisão feita em janeiro/88 o exame neurológico mostrou-se normal.

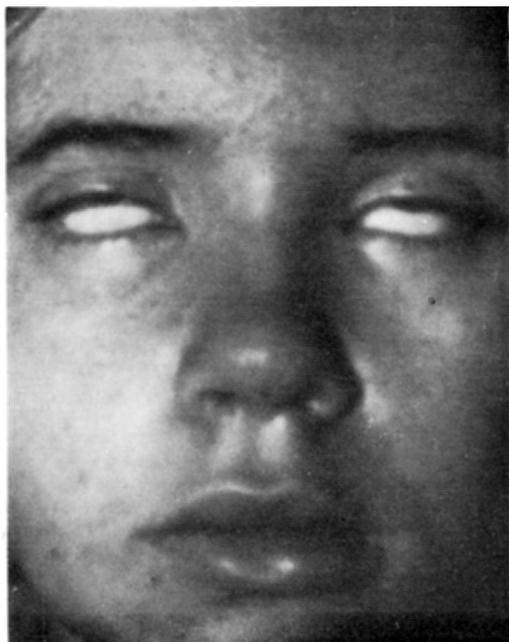


Fig. 2 — Caso 4 (ACVD). Lagoftálmico bilateral.

Manifestação clínica	Pacientes			
	nº 1	nº 2	nº 3	nº 4
tonteira	—	+	—	+
diplopia	+	+	+	+
oftalmoplegia completa	+	+	+	+
ptose palpebral parcial bilateral	+	+	—	—
alteração pupilar	+	—	—	+
outros nervos cranianos *	—	—	—	+
marcha atáxica	+	+	+	+
hipotonia muscular	+	+	+	+
déficit motor	—	—	—	—
arreflexia profunda	+	+	+	+
parestesias	+	+	—	—
distúrbio de sensibilidade objetivo	—	—	—	—
infecção prévia	+	—	—	+

Tabela 1 — Frequência das manifestações clínicas na síndrome de Müller Fisher (4 casos).

* 7º nervo craniano bilateral.

Caso 4 — ACVD, sexo feminino, branca, natural do Ceará. Internada no C.T.I. da Santa Casa de Misericórdia de Sobral (Ceará) no início de fevereiro de 1988, com quadro de septicemia por estafilococos e cetoacidose diabética. No 15º dia de internação apresentou diplopia, oftalmoplegia completa bilateral, seguida de diplegia facial e marcha atáxica (resumo da internação enviado pelo hospital). No dia 9-3-88 a paciente foi internada no Hospital de Bonsucesso (Reg. 751414) para investigação, com as seguintes queixas: visão dupla, tontei- ras, principalmente nas mudanças de decúbito, dificuldade para mastigar, sorrir e deambular. Portadora de diabetes infanto-juvenil. Nega quadro semelhante anterior, assim como fenômenos parestésicos e outras complicações do diabetes. O exame neurológico revelou paciente lúcida, orientada. Refere diplopia e visão embaçada para longe. Paralisia do

músculo reto lateral bilateral; pupila esquerda levemente maior do que a direita, fotorreagentes. Diplegia facial, lagofortamento maior à esquerda. Ageusia à esquerda. Demais pares cranianos sem alterações. Hipotonía muscular com força muscular preservada. Sensibilidade sem alterações. Marcha atáxica com aumento de base de sustentação. Discreta dismetria no final das provas dedo-nariz e dedo-dedo. Sem alteração na prova calcanhar-jóelho. Reflexos tendinosos abolidos. A punção lombar do dia 11/março revelou LCR com ausência de células, proteínas totais de 40 mg% e glicorraquia de 119 mg%. A eletroneuromiografia mostrou: 1. Nenhuma resposta foi obtida dos músculos Orbicularis Oculi ao estudo do 'Blink-Reflex' (reflexo do piscamento); 2. Respostas sensitivas do nervo Mediano normais à estimulação dos 1º e 2º dedos, com diminuição da amplitude e retardo na latência distal à estimulação do 3º dedo e abolida à estimulação do 4º dedo. Respostas dos nervos Sural e Ulnar abolidas à direita; 3. Respostas motoras dos nervos Mediano e Peroneal direitos com redução de amplitudes e de velocidades de condução; as respostas dos nervos Tibial e Ulnar tinham redução de suas velocidades de condução; 4. O exame realizado com agulha concêntrica mostrou raras fibrilações e ondas positivas no músculo Tibial Anterior (L₅, n. Peroneal). Nos músculos faciais, havia raras fibrilações e quase abolição de atividade voluntária. Os dados descritos são compatíveis a quadro de polineuropatia crônica sensitivo-motora de membros inferiores e superiores. Potenciais Evocados: as respostas evocadas, auditivas de tronco cerebral, mostraram-se normais bilateralmente; a porção subcortical da via auditiva mostrou-se normal. Iniciado tratamento com prednisona (60 mg/dia) em 22-3-88. Resultados favoráveis foram observados a partir da terceira semana com melhora da ataxia, paresia do VI par bilateral e início da movimentação facial, já esboçando sorriso e olcuidando parcialmente a pálpebra direita. Na revisão de maio/88, três meses após o início do quadro, o exame neurológico era normal exceto pela arreflexia tendinosa generalizada.

COMENTÁRIOS

Os quatro casos estudados mostraram achados clínicos uniformes (Tabela 1). Evidência de quadro infeccioso prévio foi constatado nos casos 1 e 4; esta paciente, diabética de tipo infanto-juvenil, não referia em seus antecedentes qualquer distúrbio neurológico prévio, nem sequer parestésico. Todos os pacientes apresentaram diplopia como queixa inicial. Foi observado envolvimento de outros nervos cranianos somente no caso 4, com diplegia facial. Os quatro pacientes apresentaram marcha atáxica com alterações nas provas cerebelares e função proprioceptiva normal. A ataxia do caso 2 era tão acentuada que a paciente necessitava de ajuda para deambular e se alimentar. Todos os pacientes apresentaram arreflexia generalizada sem alteração sensitivo-motora objetiva. Alterações subjetivas da sensibilidade, contudo, foram referidas nos casos 1 (sensações parestésicas nas mãos) e 2 (sensações parestésicas intensas e generalizadas).

O exame do LCR mostrou dissociação albumino-citológica nos três primeiros casos. No quarto caso a punção foi realizada somente no 22º dia de doença, com resultado normal. O estudo eletromiográfico foi normal no caso 1 e não conclusivo no caso 4, por apresentar a paciente diabetes infanto-juvenil. O estudo dos potenciais evocados auditivos do tronco cerebral foi realizado somente no caso 4, com respostas normais bilateralmente. Todos os pacientes apresentaram evolução benigna e melhora clínica após tratamento. Houve necessidade de uso de plasmáferese nos dois primeiros casos, enquanto os casos 3 e 4 responderam ao uso de corticóide.

Em conclusão, oftalmoplegia completa, bilateral, é rara na neuropatia aguda idiopática, enquanto alterações de outros nervos cranianos são comuns. A diplopia frequentemente notada pelos pacientes na fase inicial e o envolvimento da musculatura ocular intrínseca (em 75% e 50% dos pacientes, respectivamente, de acordo com Destee et al.³) favorecem a hipótese desta síndrome ser de origem periférica. A ausência de síndrome nervosa periférica sensitivo-motora nos 4 membros contrasta com a arreflexia e a alteração da marcha. A fisiopatologia dessas alterações não está bem estabelecida. Barontini e Sitá¹ sugerem ser a arreflexia causada por interrupção das vias facilitadoras no tegumento do mesencéfalo, resultando em alterações reflexas a nível medular, enquanto outros autores acreditam que a arreflexia depende do comprometimento seletivo das vias sensitivas dos reflexos de estiramento, conforme Miller Fisher⁴ propôs. A ataxia, francamente cerebelar do ponto de vista clínico, é atribuída por alguns autores a alteração periférica^{8,9,11}. O estágio atual das investigações sobre a etiopatogenia da síndrome de Miller Fisher, não nos permite ainda definir a real origem das manifestações neurológicas, se a nível periférico ou central. Nossas observações e a revisão da literatura sugerem envolvimento combinado, tanto central quanto periférico.

REFERÊNCIAS

1. Barontini F, Sitá D — The nosological position of Fisher's syndrome (ophthalmoplegia, ataxia and areflexia). *J Neurol* 229:33, 1983.
2. Collard M, Mathe JF, Guihenneuc P, Coquillat G, Eber AM, Rub D — Syndrome de Fisher: origine périphérique ou centrale? *Rev Neurol* 134:325, 1975.
3. Destee A, Warot M, Grimbert I, Warot P — Situation nosologique du syndrome de Fisher. *Rev Otoneuroophthalmol* 53:225, 1981.
4. Fisher M — An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia). *N Engl J Med* 255:57, 1956.
5. Meienberg O, Ryffel E — Supranuclear eye movement disorders in Fisher's syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia. *Arch Neurol* 40:402, 1983.
6. Phillips MS, Stewart S, Anderson JR — Neuropathological findings in Miller Fisher syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 47:492, 1984.
7. Rivail J, Bricbet B, Barruche G, Weber H — Syndrome de Fisher: réflexions sur la pathogénie. A propos de deux nouvelles observations. *Ann Med Nancy Est* 20:629, 1981.
8. Ropper AH — The CNS in Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol* 40:397, 1983.
9. Ropper AH, Shahanni B — Proposed mechanism of ataxia in Fisher's syndrome. *Arch Neurol* 40:537, 1983.
10. Rudolph S, Montesinos C, Shanzer S — Abnormal brainstem auditory evoked potentials in Fisher syndrome. *Neurology* 35 (suppl 1):70, 1985.
11. Sauron B, Bouche P, Cathala HP, Chain F, Castaigne P — Miller Fisher syndrome: clinical and electrophysiologic evidence of peripheral origin in 10 cases. *Neurology* 30:953, 1984.
12. Zazorin NL, Yee RD, Baloh RN — Eye-movement abnormalities in ophthalmoplegia, ataxia and areflexia (Fisher's syndrome). *Arch Ophthalmol* 103:55, 1985.