



Olgu Sunumu

Miller-Fisher Sendromu

Yaman ÖZYURT*, **Hüsnü SÜSLÜ***, **Hakan ERKAL***, **Gülten ARSLAN***,
Gülgüle ERSOY*, **Erhan ÇIPLAKLIGİL***, **Zuhal ARIKAN***

* Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, İSTANBUL

Guillain-Barre altta yatan patogenezi tam olarak anlaşılmamakla beraber periferik ve kranial sinirlerin akut demiyelinizan, inflamatuvar hastalığıdır. Histopatolojik özelliğın, Schwann hücreleri veya periferik sinir miyelin antijenlerine karşı otoimmün cevabı içeren bir inflamasyon olduğu düşünölmektedir. Hastalığın hedefi olan hiçbir sinir antijeni tanımlanamamakla birlikte Guillain-Barre sendromlu hastaların serum ve beyin omurilik sıvılarında (BOS) immünglobulin sentezinde bir promer olan interlökin (IL)-6'nın ve IL-2'nin, sitokin interferon (IFN)- γ ve tümör nekroz faktörü (TNF)- α 'nın arttığı saptanmıştır. Her yaşta görölmekle beraber, 50-70 yaş arasında en siktir. İnsidansı 100.000'de 0.4-1.7 olup, bildirilen olguların 2/3'ünde 15 gün kadar önceden geçirilmiş viral infeksiyon anamnezi mevcuttur^[1]. En sık sorumlu tutulan viral ajanlar Epstein-Barr virüsü, kabakulak ve kızamık virüsü, ekovirüs, koksakivirüs, influenza virüsü ve sitomegalovirüstür^[2]. Bacaklardan başlayıp yukarı doğru simetrik olarak ilerleyen motor güçsüzlük, ten-

don reflekslerinin negatif olması, bulber ve otonom tutulum temel özelliğidir. BOS'da albuminositolojik dissosiasyon varlığı ve EMG'de ileti yavaşlaması veya durması tanıyı güçlendiren bulgulardır^[3].

Ataksi, arefleksi ve oftalmopleji, alt bulber varyantında konuşma ve yutkunma güçlüğü ile karakterize olan Miller-Fisher sendromu (MFS), Guillain-Barre sendromu (GBS)'nun bir çeşididir. Tüm GBS'li olgular arasında MFS'nin oranı %7-8 arasında değişmektedir^[4,5]. MFS'de, GBS'de olduğu gibi, otonom tutulum ve solunum yetersizliği kötü prognoz göstergesidir. Tedavi temelini, optimal yoğun bakım şartları sağlanması, uygun monitörisasyon, destek tedavisi yanında plazmaferezis ve intravenöz immünglobulin (IVIG) uygulaması oluşturmaktadır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, komplikasyonlara bağlı mortalite oranı %8-18 arasında bulunmuştur.

Biz bu çalışmada, yoğun bakım servisimizde takip ettiğimiz bir olgu nedeniyle; GBS'ler ara-

Yazışma Adresi: Dr. Yaman ÖZYURT

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İSTANBUL

sında nadir olarak görülen, MFS'nin özelliklerini hatırlatmayı amaçladık.

OLGU SUNUMU

Bir haftadır öksürük yakınmaları olan altı yaşındaki erkek olguya üst solunum yolu infeksiyonu tanısı konduğu, tedavisinin düzenlenerek eve gönderildiği, ancak tedavinin üçüncü gününde genel durumunun bozulması, nefes alamama ve ayakta duramama yakınmaları ile hastanemiz acil servisine getirildiği öğrenildi. İlk muayenesinde genel durum kötü, pupiller izokorik, PIR ± /±, şuur bulanık, kooperasyon kurulamıyordu. Spontan solunum var fakat yetersiz ve yüzeyeldi. Akciğer sesleri bilateral eşit, derinden geliyor ve kabalaşmıştı. Solunum 45/dakika, nabız 140/dakika, sinüzal, kan basıncı 155/70 mmHg olarak saptandı. Ağrılı uyarılara üst ekstremitelerde minimal cevap, alt ekstremitelerde cevap yoktu. Kan gazlarında derin respiratuar asidoz ve hipoksi mevcuttu.

Hasta, bu haliyle "crash", orotrakeal entübe edilerek mekanik ventilasyon tedavisi (T Bird AVS III, FiO₂: 0.50, TV: 170 mL, f: 12/dakika, PEEP: 5 cmH₂O) uygulanmaya başlandı. Hastaya anamnezi ve klinik bulguları ile GBS tanısı kondu. Kranial ve servikal tomografi incelenmesinde herhangi bir patoloji saptanmadı. Yapılan lomber ponksiyon sonunda proteinin 526 mg/dL olarak bulunması ve hücre olmaması tanımızı destekledi. Yoğun bakım servisindeki ikinci gününde hastada quadripleji yerleşti, dört ekstremitelerde derin tendon refleksi (DTR) alınamıyordu. Omuzlarını ve başını hareket ettiremiyor, fasiyal paralizye bağlı olarak gözlerini kapatamıyor, dilini de hareket ettiremiyordu. Sedasyon uygulamamıza rağmen entübasyon tüpüne reaksiyon yoktu. Göz hareketlerinin hiçbirinin olmaması ile total oftalmoplejinin de tabloya eklenmesi sonucu hastaya MFS tanısı kondu.

Yoğun bakım destek tedavisi süresince mekanik ventilasyon, nazogastrik yolla enteral beslenme ve fizyoterapi uygulandı. Takip sırasında gelişen pnömoni ve idrar yolu infeksiyonları kültür sonuçlarına göre uygun antibiyotiklerle tedavi edildi.

Spesifik tedavi olarak; yatışının üçüncü gününde beş gün süreyle 0.4 g/kg/gün immünglobulin uygulandı. Onuncu günde tedavinin uzayacağı düşünülerek trakeotomi uygulandı. Ondördüncü günde göz hareketlerinde sadece dış

bakış kısıtlılığı mevcuttu. Yirminci günde, göz hareketleri tamamen normale döndü, hasta her planda gözleriyle izleme yapabiliyordu. Otuzbeşinci günde sağ omuzu, 42. günde sol omuzunu kaldırabilen olgunun 45. günde istemli dil hareketleri başladı. PS-CPAP (15-5/cmH₂O) modu ile "weaning"e başlandı. Kırkdokuzuncu günde istemli olarak kollarını hareket ettirebiliyordu. Elli altıncı günde mekanik ventilatörden ayrılan hasta 69. günde spontan solunumu yeterli ve gümüş trakeotomi kanülüyle pediatri kliniğine devredildi.

Yoğun bakım çıkış muayene bulgularında olgunun oryante, spontan olarak gözlerini açtığı, motor cevap yönünden ise emirlere uyduğu, ancak alt ekstremitelerde flask paralizinin olduğu saptandı. Yoğun bakım çıkışından 20 gün sonra trakeotomisi sorunsuz olarak kapatılan hastanın nörolojik muayenesinde; üst ekstremitelerde kas gücü 4/5, alt ekstremitelerde uyluk fleksiyonu 3/5, dorsal fleksiyon 1/5, plantar fleksiyon 1/5, duyu defisiti yoktu. Hasta bu bulgularla oturabilir, fakat yardımsız yürüemeyen nörolojik sekelle taburcu edildi. Olgunun başka bir servise gitmesi nedeniyle kontrole çağrılmasına rağmen daha sonraki takipleri yapılamadı.

TARTIŞMA

GBS, periferik sinirlerin inflamasyonu ile karakterize, otoimmün olduğu düşünülen, akut ve ciddi bir polinöropatidir^[6].

Klasik olarak hastalığın klinik seyri; kol ve bacaklarda kas güçsüzlüğü ve arefleksinin aşığıdan başlayarak yukarı doğru ilerlemesi, ciddi olgularda ise otonom ve bulber tutulum ile karakterizedir.

GBS'de dil tonusu azalması, yutkunma refleksinin bozulması, bilateral fasiyal paralizisi gibi kafa çiftlerinin tutulmasına bağlı klinik belirtiler sık olarak karşımıza çıkar. Buna karşılık, ekstraoküler kas tutulumuna bağlı oftalmopleji yanında ataksi ve arefleksisi ile karakterize MFS, GBS'nin ağır bir formudur^[7]. İmmünolojik incelemeler bu sendromların patogenezine tam bir ışık tutamamıştır. Hastalığın erken evresinde inflamatuvar fokuslardaki primer antijen oldukları düşünülen makrofajlar aktive olmaktadır. Son yıllarda *Campylobacter jejuni* infeksiyonlarının GBS ile birlikteliği ve antigangliosid antikorlarının mevcudiyeti dikkat çekicidir. Bu olgularda gangliosid GM1 ve

GD1b Gal (b1-3) Gal Nac ile reaksiyona giren antikorları saptayabilmek mümkündür. MFS'li 23 hastanın 20'sinde IgG serisinden anti-GQ1b antikorlarının saptandığı, bu antikorların bu sendroma daha spesifik ve patogenezele direkt ilişkili olduğu bildirilmiştir^[8]. Biz olgumuzda maddi ve teknik imkansızlıklar nedeniyle böyle bir antikör araştırması yapamadık.

MFS tüm GBS olgularının %18'ini kapsamaktadır, MFS ve Guillain-Barre oranı 1.65'tir^[5]. MFS'de, bazı durumlarda beyin ve serebellumda direkt hasar söz konusudur. Cavale ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, bilateral arefleksiya midriazis, akomodativ-konverjans ile başlayan klinik seyrin tam oftalmoplejiye kadar ilerleyebileceğini bildirmişlerdir^[9]. Vargas ve arkadaşları ise yoğun bakım ünitesinde kusma ve bitkinlikle aldıkları 45 yaşında erkek hastanın hızlı bir ilerleme göstererek alındığı gece, solunumunun bozularak beyin sapı reflekslerinin alınmamasıyla beyin ölümü kriterlerini sergilediğini, ancak BOS, elektrofizyolojik çalışmalar ve sinir biyopsisi sonucunda GBS tanısı konulduğunu bildirmişlerdir^[10].

Myastenia gravis, poliomyelit, amiotrofik lateral skleroz, spinal kitle, botulismus, kene paralizisi, porfirik nöropati gibi birçok hastalık GBS'yi taklit edebilir. Bizim olgumuzda da, akut üst solunum yolu infeksiyonunu takiben, simetrik olarak alt ekstremitelerden başlayarak hızlı bir seyirle bulber tutulumuna kadar giden klinik bulgularla beraber, artmış BOS protein düzeyine karşılık lökosit sayısının düşük olması Guillain-Barre tanısını koydurmuştur. Arefleksi ile beraber bilateral oftalmopleji oluşu ise MFS tanısı için karakteristiktir. Yuan ve arkadaşları olgumuzda olduğu gibi MFS'li olguların az bir kısmında da ekstremitelerde güçsüzlüğü görülebileceğini ve bu olguların Guillain-Barre ile Miller-Fisher arasında geçiş sendromları olabileceğini bildirmişlerdir^[5].

GBS ve formu olan MFS'de akut fazda gelişen en ciddi ve prognozu belirleyen komplikasyonlar bulber paralizisi ve otonom tutulumdur^[11].

Bulber paralizisi %70 oranında görülen entübasyon ve mekanik ventilasyon uygulamasını gerektirir^[12]. Entübasyonun uzadığı, özellikle 7-10 günden daha uzun olduğu durumlarda trakeotomi gerekir^[13]. Bizim olgumuzda da, so-

lunumun ileri derecede yetersiz olması ve entübasyonun 10 gün sürmesi nedeniyle trakeotomi uygulanmıştır. %43 oranında görülen otonom tutulum, olgumuzda gözlenmemiştir^[12].

Yoğun bakım takibinin daha ileri günlerinde geleneksel komplikasyonlar; pnömoni (%46), elektrolit dengesizliği (%25) ve idrar yolu infeksiyonu (%20) olarak bildirilmiştir^[11]. Olgumuzda gelişen pnömoni ve idrar yolu infeksiyonu, antibiyogram sonucuna göre tedavi edilmiştir.

Optimal yoğun bakım şartları, fizyoterapi ve gelişen komplikasyonlarla mücadele yoğun bakımda kalış süresini kısaltmada önemlidir. İlk bir haftada yapılan çoğu çalışma plazmaferez ve IVIG tedavisinin mekanik ventilasyon ihtiyacını ve yoğun bakımda kalma süresini kısalttığını bildirmektedir^[14].

Plazmaferez sonrası IVIG verilmesinin veya her iki tedavinin kombine edilmesinin ek bir yarar sağlamadığı bildirilmiştir^[15]. Plazmaferez deneyimli ekip ve uygun ekipman gerektirmektedir ve IVIG uygulamasına karşın herhangi bir üstünlüğü olmadığı bildirilmektedir^[6]. IVIG uygulamasına bağlı en önemli yan etkiler IgA yetersizliği olan hastalarda anaflaktik reaksiyondur. Plazmaferez uygulanmasında ölüm dahi bildirilmiştir^[16]. Ancak olgumuzda uygulama kolaylığı da göz önüne alınarak IVIG uygulamasının doğru olacağı düşünüldü ve yoğun bakıma yatışının ilk haftası içinde 0.4 g/kg/gün dozu ile beş gün süreyle IVIG uygulandı. Olgumuzda, bu tedaviye bağlı bir yan etki ile karşılaşılmadı.

IVIG ile steroid kombinasyonunun herhangi bir üstünlük sağlamadığı bildirilmiştir^[14]. Biz de olgumuzda steroid kullanmadık.

Yapılan çalışmalarda, mortalite oranı %8-18, sekel gelişimi %14-29 arasında, tam iyileşme %71 olarak bildirilmektedir^[1,4]. Bizim olgumuzda da, zamanında, uygun tedavi uygulamamıza rağmen tam iyileşme sağlanmamıştır. Hasta yardımsız yürüyememe nörolojik sekeli ile, %14'lük komplikasyon grubuna girmiştir.

Sonuç olarak, nadir görülen MFS'de de standart GBS tedavisinde olduğu gibi optimal yoğun bakım şartları, fizyoterapi, gelişen komplikasyonlarla mücadele ve IVIG uygulaması tedavinin temelini oluşturmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Peter JD, Andrews. Neurological Disease Julian R Johnston International Handbook of Intensive Care, Belfast: Euromed Communications Ltd, 1996:68-73.
2. Jacobs BC, Rohbarth PH, van der Meche FG. The spectrum of antecedent infections in Guillain-Barre syndrome: A case-control study. *Neurology* 1998; 51:1110.
3. Isabelita R Bella, David A Chad. Guillain-Barre Syndrome. In: Irwin RS, Cerra FB, Rippe JM (eds). *Intensive Care Medicine*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998:2115-21.
4. Tellez-Zenteno JF, Jacinto-Tinajero JC, Avila-Funes A, Garcia-Ramos G, Negrete-Pulido O. Guillain Barre syndrome experience in a third level hospital. *Rev Invest Clin* 2000;53:311-4.
5. Yuan CL, Wang YJ, Tsai CP. Miller-Fisher syndrome: A hospital-based retrospective study. *Eur Neurol* 2000;44:79-85.
6. Van der Meche FG, van Doorn PA. Guillain-Barre Syndrome. *Curr Treat Options Neurol* 2000;2:507-16.
7. Najim Al-Din AJ, Anderson M, Eeg Olofsson, Trontelj JV. Neuroophthalmic manifestations of the syndrome of ophthalmoplegia ataxia and areflexia. *Observations. Acta Neurol Scand* 1994;89:87-94.
8. İrkeç C. İmmün nöropati ve myopatiler. *Türk Nörol Derg* 1997;3-4:90-7.
9. Caccavale A, Mignemi L. Acute onset of a bilateral arreflexical mydriasis in Miller-Fisher syndrome: A rare neuro-ophthalmologic disease. *J Neuroophthalmol* 2000;20:61-3.
10. Vargas F, Milbert G, Gruson D, Valentino R, Gbikpi Benssan G, Carniaud JP. Fulminant Guillain-Barre syndrome mimicking cerebral death: Case report and literature review. *Intensive Care Med* 2000;26: 623-7.
11. Lawn ND, Fletcher DD, Menderson RD, Walter TD, Wijdicks EF. Anticipating mechanical ventilation in Guillain-Barre syndrome. *Arch Neurol* 2001;58: 893-8.
12. Schottlender JG, Lombardi G, Toledo A, Otero L, Mazia C, Menga G. Respiratory failure in the Guillain-Barre syndrome. *Medicine* 1999;59:705-9.
13. Lawn ND, Wijdicks EF. Tracheostomy in Guillain Barre syndrome. *Muscle Nerve* 1999;22:1058-62.
14. Zielinska M, Galas-Zgorzalewicz B. Clinical picture, evolution and results of treatment of Guillain Barre syndrome in children and adolescents. *Neurol Neurochir Pol* 2000;34:27-40.
15. Muges RA, Raphael JC, Swan AV, Van Doorn PA. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;2:CD002063.
16. Council of scientific current status of therapeutic plasmapheresis and related techniques. *JAMA* 1985; 253:819-25.