

# Um Caso Desafiante de Síndrome de Miller Fisher: A Importância do Reconhecimento Clínico

## A Challenging Case of Miller Fisher Syndrome: The Importance of Clinical Recognition

Inês Almeida\*<sup>1</sup> , José Miguel Alves\*<sup>2</sup> , Ana Morgadinho<sup>2</sup> , Inês Antunes Cunha<sup>2</sup> , Joana Andrade<sup>3</sup> 

\* 1ª autoria partilhada / joint first authors

### Resumo:

A síndrome de Guillain-Barré (SGB) é uma polirradiculoneuropatia imunomediada com diversas formas de apresentação, sendo a mais frequente a sensitivo-motora. A síndrome de Miller Fisher (SMF) é uma variante rara da SGB que se caracteriza por oftalmoplegia, diminuição dos reflexos osteotendinosos e ataxia. Descrevemos o caso clínico de um jovem de 25 anos com quadro subagudo de visão dupla, dificuldade em articular palavras, fraqueza muscular e alteração da sensibilidade. Ao exame neurológico, apresentava limitação da abdução binocular, diparésia facial periférica, disfonia, disartria palatolinguolabial, disfagia, diminuição da força cervical, tetraparésia próximo-distal, hipo-arreflexia e ataxia axial. Os exames complementares de diagnóstico apresentaram resultados dentro da normalidade. Realizou cinco dias de imunoglobulina humana endovenosa e programa de reabilitação funcional, com excelente resposta terapêutica e melhoria progressiva dos défices neurológicos. Em suma, a sobreposição clínica entre variantes da SGB é uma realidade, sendo o estabelecimento precoce do diagnóstico e orientação terapêutica de vital importância prognóstica.

**Palavras-chave:** Polirradiculoneuropatia; Síndrome de Guillain-Barré; Síndrome de Miller Fisher.

### Abstract:

Guillain-Barré syndrome (GBS) is an immune-mediated polyradiculoneuropathy with several forms of presentation being the sensory-motor the most frequent. Miller Fisher syndrome (MFS) is a rare variant of GBS that is characterized by ophthalmoplegia, decreased osteotendinous reflexes and ataxia. We describe a twenty-five-years-old young man with subacute double vision, difficulty articulating words,

muscle weakness and altered sensitivity. On neurological examination, he presented limitation of binocular abduction, peripheral facial dyspareisis, dysphonia, dysarthria, dysphagia, decreased cervical strength, proximal-distal tetraparesis, hypo-reflexia and axial ataxia. Complementary diagnostic tests showed results within normal limits. He underwent five days of intravenous human Immunoglobulin and functional rehabilitation program, with excellent therapeutic response and progressive improvement of neurological deficits. In short, the clinical overlap between variants of GBS is a reality and, therefore, the early establishment of the diagnosis and its therapeutic orientation are of vital importance in the prognosis of patients.

**Keywords:** Guillain-Barré Syndrome; Miller Fisher Syndrome; Polyradiculoneuropathy.

### Introdução

A síndrome de Guillain-Barré (SGB) é uma polirradiculoneuropatia imunomediada que se manifesta com fraqueza rapidamente progressiva dos membros, geralmente ascendente, associada a diminuição ou ausência de reflexos nos membros afetados.<sup>1</sup> Em termos fisiopatológicos, a exposição de pessoas geneticamente suscetíveis a um gatilho ambiental pode levar à disrupção do equilíbrio imunológico e consequente ativação aberrante da resposta imune adaptativa, direcionada ao sistema nervoso central e/ou periférico. O desencadeante pode ser um agente infeccioso (sendo *Campylobacter jejuni* o agente mais comumente reportado) ou não infeccioso (como a vacinação).<sup>2</sup>

O diagnóstico da SGB é clínico. No entanto, sobretudo em casos de apresentação atípica, exames complementares de diagnóstico são úteis para excluir outras patologias, incrementar o grau de certeza diagnóstica e melhorar a sua caracterização.<sup>2</sup>

O líquido cefalorraquidiano (LCR) apresenta dissociação albumino-citológica em até 64% dos doentes com SGB. Até 49% apresenta proteinorráquia no dia seguinte ao do início da fraqueza muscular, 88% após 2 semanas.<sup>3</sup>

A eletromiografia com estudos de condução nervosa (ECN) suporta o envolvimento do sistema nervoso periférico

<sup>1</sup>Serviço de Reumatologia, Unidade Local de Saúde Viseu Dão-Lafões, Viseu, Viseu, Portugal

<sup>2</sup>Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

<sup>3</sup>Serviço de Medicina Interna, Unidade Local de Saúde Viseu Dão-Lafões, Viseu, Viseu, Portugal

<https://doi.org/10.60591/crspmi.42>

e permite diferenciar o tipo de lesão, desmielinizante ou axonal, oferecendo informação prognóstica. Em fases precoces da doença pode estar normal.<sup>1,3</sup>

A pesquisa de anticorpos anti-gangliosídeo é recomendada perante resposta insuficiente, agravamento da clínica após tratamento ou suspeita de SMF. Destacam-se os anticorpos anti-GM1 e anti-GD1a (formas axonais) e os anti-GQ1b (associados à SMF). A sua ausência não exclui SGB.<sup>4</sup>

Apesar de a maioria dos doentes com SGB ter a variante sensitivo-motora, a apresentação clínica é heterogênea. A síndrome de Miller Fisher (SMF) é uma variante da SGB que se caracteriza pela tríade oftalmoplegia bilateral, diminuição dos reflexos osteotendinosos e ataxia,<sup>1</sup> estando descritas formas incompletas de SMF. Embora ptose, midríase e paralisia orofaríngea não façam parte dos sintomas clássicos, a sua associação já foi reportada. A encefalite do tronco cerebral de Bickerstaff (ETCB) é outra variante que se manifesta com oftalmoplegia, ataxia e alteração do estado de consciência.<sup>5</sup> A variante faringo-cervico-braquial (vFCB) caracteriza-se por fraqueza subaguda dos músculos da orofaringe, cervicais e ombros.<sup>1</sup> A heterogeneidade de apresentação da SGB tornou-se mais evidente nos últimos anos com a descrição de casos de sobreposição (SMF com ETCB e SMF com vFCB, por exemplo).<sup>6,7</sup> Durante a pandemia COVID-19 foram publicados casos de doentes com critérios de SMF e atingimento concomitante de outros nervos cranianos, tetraparésia e/ou disautonomia.<sup>8,9</sup>

Estes diagnósticos merecem monitorização e intervenção precoces pela possibilidade de progressão para fraqueza bulbar, insuficiência respiratória e disfunção autonómica.<sup>1,2</sup>

## Caso Clínico

Sexo masculino, 25 anos, sem antecedentes pessoais ou familiares de relevo, história de trauma ou comportamentos de risco, recorreu ao serviço de urgência (SU) com quadro rapidamente progressivo de visão dupla horizontal, dificuldade na articulação das palavras, fraqueza muscular dos quatro membros e alteração da sensibilidade nas mãos e pés com um dia de evolução. Referia história de gastroenterite na semana anterior. O exame neurológico revelou um doente vígil, orientado, colaborante, com limitação da abdução ocular bilateral, mais evidente à esquerda, parésia facial periférica bilateral de predomínio esquerdo, disfonia com voz anasalada, disartria palatolinguolabial (vídeo 1), disfagia para líquidos, fraqueza na flexão (Medical Research Council - MRC 1) e extensão (MRC 2) cervical, tetraparésia próximo-distal simétrica (MRC 4), hipotonia discreta dos quatro membros, arreflexia dos reflexos peitoral e braquial bilateralmente, hiporreflexia do reflexo estilorrádial bilateralmente, reflexos patetares vivos, hiporreflexia dos reflexos aquilianos e reflexos cutâneo-plantares em flexão bilateralmente, sem alterações na sensibilidade algica. Apresentava ataxia axial sentado e em pé, com desvios na marcha em tandem, sem dismetria

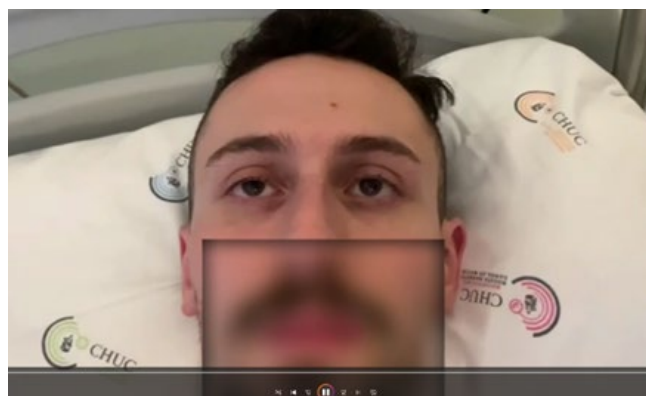
ou ataxia cinética nas provas dedo-nariz e calcanhar-joelho. Não se objetivaram alterações nas provas de fatigabilidade ocular e dos membros.

Estudo analítico alargado (Tabela 1) e TC-CE sem alterações. LCR amicrobiano com contagem celular <1 cél/mm<sup>3</sup>, proteínas dentro da normalidade (30,5 mg/dL) e glicose normal.

Permaneceu no SU durante um total de 15 horas, sob monitorização cardíaca, hemodinâmica e respiratória. Por períodos de bradicardia (40-55 bpm) e dispneia, foi transferido para a Unidade de Cuidados Intermédios (UCI) do hospital central de referência. No primeiro dia de internamento iniciou tratamento com imunoglobulina humana endovenosa (IgH 0,4 g/kg/dia), que cumpriu durante 5 dias. Para controlo da dor neuropática, iniciou gabapentina 300 mg 3 id. Foi ainda administrada enoxaparina em dose profilática e utilizadas lágrimas artificiais e pensos oclusivos noturnos.

Perante boa resposta à imunoterapia instituída, com melhoria dos défices neurológicos, não foi necessário segundo curso de tratamento. Após 4 dias de permanência na UCI foi transferido para a enfermaria de Neurologia, onde foi avaliado multidisciplinarmente por Neurologia, Neuro-Oftalmologia, Fisiatria e Nutricionista, e iniciou programa de reabilitação funcional. A RM-CE apresentou “discreto espessamento e relativo reforço de sinal meníngeo após administração de contraste, inter-hemisférico, a nível da tenda do cerebelo e junto aos seios cavernosos, inespecífico, a valorizar pelos achados da PL”. A pesquisa de anticorpos anti-gangliosídeos IgM e IgG, feita na colheita de sangue realizada dois dias após o início de IgH, foi negativa, tendo sido detetado norovírus. O ECN, realizado ao quinto dia de internamento, não apresentou sinais de lesão nervosa periférica. Ao décimo-sétimo dia de internamento apresentava ainda limitação da abdução do olho esquerdo, parésia facial periférica esquerda, discreto défice motor na dorsiflexão dos pés (MRC 4+) e marcha autónoma com discreta instabilidade.

Teve alta após totalizar 17 dias de internamento, com indicação para manter reabilitação funcional na área de residência enquanto aguardava vaga em Centro de Reabilitação. Iniciou programa de reabilitação e foi reavaliado em consulta



Vídeo 1: <https://vimeo.com/954892342/d378d8e7b3>

**Tabela 1:** Estudo analítico alargado realizado durante a permanência no serviço de urgência e internamento.

	Resultado	Valor de referência
<b>Hemograma</b>		
Leucócitos	8,3 x 10 <sup>9</sup> /L	3,9 - 10,2 x 10 <sup>9</sup> /L
Neutrófilos	5,65 x 10 <sup>9</sup> /L	1,5 - 7,7 x 10 <sup>9</sup> /L
Linfócitos	1,9 x 10 <sup>9</sup> /L	1,1 - 4,5 x 10 <sup>9</sup> /L
Hemoglobina	14,3 g/dL	13,5 - 17,5 g/dL
VGM	79,7 fL	80 - 100 fL
Plaquetas	241 x 10 <sup>9</sup> /L	150 - 450 x 10 <sup>9</sup> /L
<b>Hemostase</b>		
Tempo de protrombina	13,9 segundos	10,3 - 13,3 segundos
Tempo de tromboplastina parcial ativado	28 segundos	24,3 - 36,4 segundos
<b>Bioquímica</b>		
Glicose	98 mg/dL	60 - 109 mg/dL
Ureia	36 mg/dL	19 - 49 mg/dL
Creatinina	1,1 mg/dL	0,6 - 1,3 mg/dL
Sódio	139 mmol/L	136 - 146 mmol/L
Potássio	4,3 mmol/L	3,5 - 5,1 mmol/L
Cálcio	2,4 mmol/L	2,2 - 2,6 mmol/L
LDH	167 U/L	< 248 U/L
TGO	15 U/L	< 35 U/L
TGP	26 U/L	< 45 U/L
Fosfatase alcalina	99 U/L	30 - 120 U/L
Gama GT	18 U/L	< 55 U/L
Bilirrubina total	0,6 mg/dL	0,2 - 1,2 mg/dL
Creatina cinase (CK)	77 U/L	< 171 U/L
Proteínas totais	6,7 g/dL	6,6 - 8,7 mg/dL
Albumina	4,8 g/dL	3,5 - 5,0 mg/dL
PCR	0,42 mg/dL	< 0,50 mg/dL
Procalcitonina	0,04 ng/mL	0 - 0,5 ng/mL
ADA	28,8 U/L	4,8 - 23,1 U/L
E.C.A.	17 U/L	8 - 52 U/L
TSH	1,5 uUI/mL	0,4 - 4,0 uUI/mL
T4	1,27 ng/dL	0,7 - 1,5 ng/dL
Colesterol total	139 mg/dL	< 190 mg/dL
Triglicéridos	108 mg/dL	43,8 - 195,1 mg/dL
Hemoglobina glicada	5,2%	4,0 - 6,0%
Vitamina B12	970 pg/mL	187 - 883 pg/mL
Ácido Fólico	4,2 ng/mL	> 3,5 ng/mL

	Resultado	Valor de referência
R.P.R. e T.P.P.A., serologia VIH, serologia <i>Borrelia burgdorferi</i>	Negativos	
Anti-Receptores da acetilcolina, anti-MUSK e anti-músculo estriado	Negativos	
Anti-gangliosídeo (GQ1b, GT1b, GD1b, GD1a, GM3, GM2, GM1) IgG e IgM	Negativos	
<b>Análise sumária de urina com sedimento urinário</b>		
Densidade	1,014	1,010 - 1,030
pH	5,5	5,0 - 8,0
Glicose	Negativo	
Cetonas	Negativo	
Proteínas	Negativo	
Hemoglobina	0,00 mg/dL	0 mg/dL
Nitritos	Negativo	
Leucócitos	< 2 /campo	< 2 /campo
Eritrócitos	< 1 /campo	< 1 /campo
Células epiteliais de descamação	Não observadas	
Células do trato urinário superior	Não observadas	
Cilindros	Não observados	
Cristais	Não observados	

de Medicina Geral e Familiar 4 semanas após a alta: maninha limitação da abdução do olho esquerdo; sem paresia facial periférica; sem défices motores à dorsiflexão dos pés; marcha estável. Dada a melhoria progressiva e sustentada dos défices neurológicos objetivada, reduziu-se a gabapentina para 300 mg por dia. 8 semanas após a alta, já não se objetivavam défices neurológicos. O doente suspendeu gabapentina passados 4 meses, mantendo-se assintomático 2 meses após a suspensão.

## Discussão

No caso clínico apresentado verifica-se diminuição de força próximo-distal de instalação subaguda, hiporreflexia e hipotonia, com envolvimento oculomotor, facial e bulbar e disautonomia, 1 semana após intercorrência infecciosa. Assim sendo, o diagnóstico sindrômico mais provável é de polineuropatia inflamatória subaguda, no qual se inclui a SGB.

Existem, contudo, particularidades que tornam este caso desafiante: a inexistência de dor radicular ou alteração da sensibilidade algica objetivável, a ausência de sinais de lesão nervosa periférica no ECN e a identificação de um agente infeccioso raramente associado a esta entidade. As alterações

nerológicas observadas não se inserem numa só variante conhecida de SGB: oftalmoplegia bilateral, diminuição dos reflexos e ataxia sugerem SMF; tetraparésia próximo-distal, diparésia facial, alterações bulbares e disautonomia não são habituais na SMF, apoiando a sobreposição com SGB.

Perante o envolvimento de múltiplos pares cranianos e défice de força de instalação subaguda, é importante excluir lesão estrutural, como enfarte do tronco cerebral ou lesão expansiva do tronco. A RM permitiu excluir estas hipóteses, tendo-se verificado apenas um discreto espessamento e relativo reforço de sinal meníngeo após a administração de contraste. Este é um achado imagiológico que ocasionalmente pode estar presente após a realização de punção lombar, à custa da tração das meninges associada ao procedimento ou por possível hipotensão intracraniana iatrogénica (menos provável neste caso, dada a ausência de sintomatologia sugestiva). De referir ainda que, perante estas alterações, seria lícita a exclusão doença linfoproliferativa com imunofenotipagem do sangue e LCR.

Equacionando causas infecciosas, a neuroborreliose pode cursar com neuropatia periférica, diparésia facial e queixas gastrointestinais. É improvável pela ausência de picada de carraça, rash cutâneo ou dor radicular. A sarcoidose, a ponderar pelo envolvimento do VII par e de nervos periféricos, seria pouco provável porque os défices são habitualmente mais localizados e sequenciais. Infiltração meníngea pode manifestar-se com neuropatia craniana múltipla, padrão de mononeuropatia *multiplex* e justificaria a ausência de padrão *dying-back*. O espessamento e reforço de sinal meníngeo após contraste observados na RM apoiam esta hipótese. No entanto, a ausência de adenopatias, sintomas B e um LCR sem alterações tornam esta hipótese pouco provável.

Tetraparésia de predomínio proximal, fraqueza cervical marcada, envolvimento dos músculos oculomotores, faciais e orofaríngeos e dificuldade respiratória levantam a hipótese de crise miasténica. No entanto, disfunção autonómica, hiporreflexia, ausência de fatigabilidade ocular e dos membros e ausência de resposta decremental no teste de estimulação repetitiva de nervo, tornam o diagnóstico menos provável. O botulismo também se exclui pela ausência de exposição a meios associados, progressão ascendente do défice de força, ausência de alterações pupilares e evolução favorável com a terapêutica instituída.

Relativamente aos exames complementares, a ausência de dissociação albumino-citológica está de acordo com o descrito na literatura (ausente em 30%-50% dos casos na primeira semana). A ausência de sinais de lesão nervosa periférica nos ECN também é expectável, uma vez que foram realizados numa fase precoce. Seria importante repetir dentro de 2-3 semanas, altura em que, normalmente, surgem as alterações, de forma a assumir ausência ou presença de alterações nos ECN como fator prognóstico. A RM poderia sustentar a hipótese diagnóstica caso houvesse espessamento e/ou captação de gadolínio dos nervos cranianos/raízes nervosas.

Na SGB o tratamento assenta em 4 pilares: suporte, imunomodulador, reabilitação motora e medidas gerais para prevenção de complicações. A transferência do doente para UCI fez-se pela possibilidade de evolução para falência respiratória, hemodinâmica ou disautonomia com necessidade de tratamento de suporte. Foram garantidas avaliações neurológicas diárias, monitorização respiratória, hemodinâmica e telemetria contínuas. Optou-se pela IgH (0,4 g/kg/dia) como terapia imunomoduladora, iniciada ao terceiro dia de sintomas. Pela instabilidade autonómica, a plasmaferese estava menos recomendada. A reabilitação motora iniciou-se precocemente e as medidas de prevenção de complicações foram aplicadas (enoxaparina em dose profilática e lubrificação ocular e pensos oclusivos noturnos para proteção da córnea e preservação da visão). O controlo da dor neuropática associado à disfunção de pequenas fibras sensitivas foi conseguido com a administração de gabapentina, em fase aguda e após a alta do internamento. Todas estas medidas influenciaram positiva e consideravelmente o prognóstico.

Foram fatores de bom prognóstico o resultado negativo da pesquisa de anticorpos anti-gangliosídeo, a ausência de lesão nervosa no ECN e a ótima evolução clínica no internamento. Quanto aos fatores de mau prognóstico descritos na literatura, destacam-se a gravidade inicial dos sintomas com acelerada evolução para disautonomia e dificuldade respiratória.

Em suma, o diagnóstico de variantes da SGB é um desafio, sendo necessário um alto grau de suspeição clínica. O estabelecimento diagnóstico e orientação terapêutica precoces são fundamentais na gestão destes doentes, potenciando a sua recuperação. ■

### Declaração de Contribuição

IA, JMA - Recolha de dados do caso, revisão da literatura, redação do texto e criação de tabelas.

AM, IAC, JA - Revisão da literatura e revisão do texto.

Todos os autores aprovaram a versão final a ser submetida.

### Contributorship Statement

IA, JMA - Collecting case data, reviewing the literature, writing the text and creating tables.

AM, IAC, JA - Reviewing the literature and revising the text.

All authors approved the final draft

### Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

### Ethical Disclosures

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.  
Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e SPMI Case Reports 2024. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Case Reports 2024. Re-use permitted under CC BY-NC 4.0. No commercial re-use.

### Correspondence / Correspondência:

Inês Almeida - inesalmeida96@hotmail.com

Serviço de Reumatologia, Unidade Local de Saúde Viseu Dão-Lafões, Viseu, Viseu, Portugal

Av. Rei Dom Duarte, 3504-509 Viseu

Recebido / Received: 2023/05/11

Aceite / Accepted: 2024/01/31

Publicado online / Published online: 2024/06/17

### REFERÊNCIAS

1. Shahrizaila N, Lehmann HC, Kuwabara S. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 2021;397:1214-28. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00517-1.
2. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 2016 ;388:717-27. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00339-1.
3. Al Othman B, Raabe J, Kini A, Lee AG. Update: the Miller Fisher variants of Guillain-Barré syndrome. *Curr Opin Ophthalmol*. 2019;30:462-6. doi: 10.1097/ICU.0000000000000611.
4. Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FAA, Bateman K, Ferreira MLB, Cornblath DR, et al. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. *Nat Rev Neurol*. 2019;15:671-83. doi: 10.1038/s41582-019-0250-9.
5. Yuki N. Fisher syndrome and Bickerstaff brainstem encephalitis (Fisher-Bickerstaff syndrome). *J Neuroimmunol*. 2009;215:1-9. doi: 10.1016/j.jneuroim.2009.05.020.
6. Nagashima T, Koga M, Odaka M, Hirata K, Yuki N. Continuous spectrum of pharyngeal-cervical-brachial variant of Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol*. 2007;64:1519-23. doi: 10.1001/archneur.64.10.1519.
7. Nagashima T, Koga M, Odaka M, Hirata K, Yuki N. Clinical correlates of serum anti-GT1a IgG antibodies. *J Neurol Sci*. 2004;219:139-45. doi: 10.1016/j.jns.2004.01.005.
8. Gory M, Mégarbane B, Marchal P, Thalamon C, D'Allest AM, Brivet F. Syndrome de Miller-Fisher avec tétraplégie, atteinte respiratoire et dysautonomie. *Rev Med Interne*. 2001;22:760-1. F doi: 10.1016/s0248-8663(01)00424-6.
9. Mohammadi SM, Abdi R, Karimi Z, Mortazavi F. Guillain-Barré/Miller Fisher overlap syndrome in a patient after coronavirus disease-2019 infection: a case report. *J Med Case Rep*. 2022;16:63. doi: 10.1186/s13256-021-03245-y.