



## **Sindrome di Miller-Fisher: un caso clinico pediatrico**

Federico Cattaneo, Francesca Compagno, Stella Boghen, Diana Caudullo,  
Salvatore Savasta, Antonietta Marchi

*Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

---

### ***Sindrome di Miller-Fisher: un caso clinico pediatrico***

La sindrome di Miller-Fisher è una rara poliradiculoneuropatia infiammatorio-demielinizzante acuta, ritenuta una forma più benigna della sindrome di Guillain-Barrè, clinicamente caratterizzata dalla triade atassia, oftalmoplegia e areflessia; con una prevalenza in età pediatrica del 15% circa dei casi. L'atassia tende ad essere sproporzionata rispetto al grado di perdita di sensibilità. I pazienti possono presentare lieve debolezza degli arti, ptosi, paralisi facciale o paralisi bulbare. All'ENG/EMG si evidenzia una riduzione o assenza dei potenziali di azione e un'assenza del riflesso H. del nervo tibiale. Il 90% dei pazienti ha anticorpi sierici contro il ganglioside GQ1b. La presentazione di questo caso clinico è volta a sottolineare come il quadro d'esordio della sindrome può non essere univoco, e come l'utilità di esami strumentali possono essere utili nella conferma diagnostica. Spesso infatti condizioni di questo tipo possono essere confuse con patologie neurologiche differenti, con prognosi e approccio terapeutico differente.

### ***Miller-Fisher syndrome: a pediatric case report***

Miller-Fisher syndrome is a rare acute inflammatory poliradiculonevritis, a more benign form of Guillain-Barrè syndrome, clinically characterized by the triad of ataxia, areflexia and ophthalmoplegia, with a prevalence in children by about 15% of cases. The ataxia tends to be disproportionate to the degree of loss of sensitivity. Patients may also have mild limb weakness, ptosis, facial palsy, or bulbar palsy. Patients have reduced or absent sensory nerve action potentials and absent tibial H reflex. The 90% of patients presents antibodies anti-GQ1b. The aim of this case report is to highlight how the framework of onset of the syndrome may not be unique, and the other instrumental tests may be useful in confirming the diagnosis. Often such conditions can be confused with different neurological diseases, with different prognosis and treatment.

---

## **Introduzione**

La sindrome di Miller-Fisher (SMF) è una poliradiculoneuropatia infiammatorio-demielinizzante ritenuta una variante della sindrome di Guillain-Barrè, clinicamente caratterizzata dalla triade atassia, oftalmoplegia e areflessia. La SMF ha una prevalenza in età pediatrica del 15% circa dei casi di poliradiculoneuropatie. Il decorso è acuto e/o subacuto. Si ritiene che le lesioni di tipo infiammatorio-demielinizzante siano la conseguenza di una reazione contro i componenti della mielina, gangliosidi,

da parte di autoanticorpi. Il 90% dei pazienti ha anticorpi sierici contro il ganglioside GQ1b. In circa 2/3 dei pazienti un'infezione del sistema gastroenterico precede l'insorgenza dei sintomi neurologici. Tra le infezioni batteriche che precedono la SMF particolare attenzione meritano quelle sostenute dal *Campylobacter Jejuni* responsabile di forme più o meno silenti. Questo agente ha assunto particolare rilievo per le similitudini antigeniche tra le strutture lipopolisaccaridiche della parete batterica di alcuni ceppi e gli agenti mielinici. Pertanto una precedente infezione potrebbe essere alla base del processo patogenetico, attraverso un meccanismo di mimetismo molecolare o di cross-reazione con la formazione di autoanticorpi nei confronti della mielina [1-2]. Il sintomo d'esordio è tipicamente la diplopia e successivamente l'atassia. Il coinvolgimento muscolare dei segmenti distali è simmetrico ed evolve spesso in paralisi flaccida. I riflessi osteo-tendinei sono aboliti nel 30% all'esordio, e nel 70-80% solo in 2-3 settimane di malattia. La sensibilità superficiale e profonda può essere ridotta o assente; inoltre possono manifestarsi parestesie, ipoestesia e dolore spontaneo [3]. I nervi cranici quali il VII, IX, X e XII possono essere coinvolti successivamente. La mielina che riveste i distretti nervosi del territorio di innervazione dei muscoli extraoculari è particolarmente ricca del ganglioside GQ1b, il quale costituisce peraltro il principale bersaglio antigenico in tale affezione. Secondo alcuni Autori questa particolare distribuzione spiegherebbe il prevalente coinvolgimento oculare nella SMF [4].

Il decorso è variabile. Nella maggior parte dei casi si osserva entro 2-6 mesi dall'esordio. Sebbene sia ritenuta una forma più benigna della sindrome di Guillain-Barré, alcuni casi possono evolvere in tetraparesi o essere complicati da insufficienza respiratoria.

La diagnosi di SMF si basa su criteri clinici e di laboratorio oltre che su criteri elettrofisiologici e strumentali. Tra le indagini di laboratorio particolare rilievo assume l'analisi del liquor. Infatti è caratteristica la dissociazione albumino-citologica, in cui il notevole incremento della frazione proteica è associato all'assenza di pleiocitosi. Il riscontro di anti-GQ1b riveste un significato diagnostico. L'elettromiografia (EMG) mette in evidenza un pattern di sofferenza neurogena, mentre all'ENG la velocità di conduzione nervosa e sensitiva mostra la natura demielinizzante della neuropatia [5]. La risonanza magnetica (RMN) permette di evidenziare aree di iperintensità in corrispondenza dei pacchetti e dei tratti intracisternali dei nervi cranici interessati, della cauda equina e dei fasci afferenti spinocerebellari dopo somministrazione di mezzo di contrasto (gadolinio) [6]. La diagnosi differenziale della SMF va posta nei confronti delle paralisi postinfettive quali poliomielite, botulismo e difterite. Tumori (specie del tronco encefalico), meningite carcinomatosa secondaria a linfoma non-Hodgkin, mielite trasversa, sindrome paraneoplastica e miastenia *gravis* devono essere escluse. Una poliradiculoneuropatia demielinizzante cronica, alcune neuropatie tossiche e metaboliche possono mimare, nelle fasi iniziali, una SMF. La terapia di supporto e quella immunomodulatoria rappresentano i cardini del trattamento. Quest'ultima si avvale di immunoglobuline umane per via endovenosa, preferita alla plasmaferesi a causa delle difficoltà tecniche e delle complicanze ad essa connesse [1].

## Caso clinico

Y. 6 anni.

Y. è nato a termine di gravidanza normodecorsa mediante parto eutocico. Periodo peri-postnatale nelle norme. Ad un anno di vita è stato sottoposto ad intervento di correzione di ernia inguinale. A 4 anni nuovo intervento chirurgico di orchidopessi per correzione di criptorchidismo destro.

Dal 11/12/2010 Y. ha manifestato segni di gastroenterite (ultimo episodio di vomito il 19/12), trattati a domicilio con risoluzione spontanea. Nella notte tra il 19 ed il 20/12/2010 Y. ha iniziato a presentare cefalea ed algia agli arti inferiori. Per tale motivo, il giorno seguente, viene condotto presso il Pronto Soccorso Pediatrico dove è sottoposto ad esami ematochimici (WBC 13800/mcl, Neutrofili

10600/mcl, Hb 15.5 g/dl, PLT 471000/mcl, CK 35 nU/ml, potassio 4.6 mEq/l) e dimesso in buone condizioni generali con l'indicazione ad assumere terapia antidolorifica (paracetamolo) al bisogno. Torna in data 22/12/2010 per il persistere della sintomatologia dolorosa agli arti inferiori, con difficoltà a mantenere la stazione eretta e alla deambulazione. Si decide quindi, in accordo con i genitori, di ricoverare il piccolo per gli accertamenti e le cure del caso.

All'esame obiettivo Y. presenta forte irritabilità, deambulazione lievemente impacciata e preferenziale sulle punte dei piedi; non deficit di forza; prove di Mingazzini I e II negative; riflessi osteo tendinei normoevocabili; assenza di segni meningei; pupille isocoriche, isocicliche, normoreagenti al fotostimolo; cute e mucose rosa-pallide e normoidratate. Restante obiettività nei limiti di norma.

Durante la degenza Y. viene sottoposto ad esami ematochimici di *routine* (risultati nella norma) e per il persistere della sintomatologia a rachicentesi e ENG/EMG che mostrano rispettivamente dissociazione albumino/citologica (proteine totali 84 mg/dl, elementi figurati 1/mm<sup>3</sup>) e sofferenza polineuropatica sensitivo-motoria con aspetto prevalentemente demielinizzante. Alla luce degli accertamenti eseguiti viene posto il sospetto diagnostico di sindrome di Guillain-Barrè. Tenuto conto della mancanza di sintomi precoci tipici quali parestesie e bruciori alle dita di mani e piedi, paralisi ascendente di Landry (prima distale poi prossimale), deficit della sensibilità discriminativa profonda (pressione, vibrazione) e mantenimento della sintomatologia dell'esordio (atassia e forte irritabilità) per accertamenti diagnostici viene eseguita RMN encefalo e midollo spinale. Gli esami strumentali mostrano a livello encefalico: "impregnazione dei pacchetti acustico-facciali e dei tratti intracisternali del VI, V e III nervo cranico bilateralmente" ed a livello midollare "evidente ispessimento ed impregnazione delle radici della cauda con lieve prevalenza di quelle posteriori". In conclusione l'esame RMN ha evidenziato un quadro compatibile, in relazione con i dati clinico anamnestici, con poliradicolonevrite infiammatoria acuta, verosimilmente, su base immunomediata coinvolgente sia le radici della cauda che i nervi cranici (sindrome di Miller-Fisher variante della sindrome di Guillain-Barrè).

Y. è quindi sottoposto a terapia con immunoglobuline umane ev. 500 mg/kg/die per 5 giorni, con parziale beneficio. Dato il persistere della sintomatologia, a cui si associa l'iporeattività dei riflessi osteo tendinei (all'esordio normoevocabili), si decide per eseguire 2 cicli successivi con immunoglobuline umane ev. con completa risoluzione del quadro clinico.

## Discussione e conclusioni

L'atassia si definisce come un difetto della coordinazione, senza deficit della forza muscolare. Tale disturbo può impedire l'esecuzione dei movimenti volontari (atassia cinetica) che appaiono disordinati o poco o nulla adattati allo scopo prefissato per mancanza di misura (ipo- e ipemetria) e di direzione (dismetrie) e che impediscono il controllo posturale (atassia statica).

Le strutture nervose coinvolte nel disturbo atassico sono numerose:

1. le vie della sensibilità profonda afferenti al cervelletto e alla corteccia cerebrale;
2. il sistema vestibolare, centro riflesso che svolge un ruolo essenziale nella statica e nell'equilibrio;
3. il cervelletto, che coordina l'attività cinetica e controlla la regolazione della statica;
4. la corteccia cerebrale.

Un danno a uno o più di questi sistemi può provocare un'atassia, la cui diagnosi differenziale non è sempre facile.

Da un punto di vista della sede della lesione che determina l'atassia si distinguono l'atassia cerebellare, tabetica, labirintica e cerebellare.

Da un punto di vista eziologico si possono classificare le atassie in: forme congenite, degenerative, endocrine, infettive, metaboliche, neoplastiche, psicogene, tossiche, traumatiche e vascolari. Un altro criterio utile per la diagnosi differenziale è quello che fa riferimento all'età di esordio.

Da ultimo, dal punto di vista del quadro clinico e del decorso si possono dividere le atassie in: forme non evolutive a genesi precoce, forme acute da sofferenza cerebellare diffusa o focale e forme evolutive [7].

La presentazione di questo caso clinico è volta a sottolineare come l'atassia può essere il sintomo d'esordio della sindrome di Miller-Fisher. Rari casi in letteratura mostrano un esordio esclusivamente motorio dei distretti periferici, senza un interessamento iniziale dei nervi cranici che portano all'oftalmoplegia. Inoltre anche l'ipo- o l'areflessia può non presentarsi all'esordio, ma comparire a distanza di settimane dall'insorgenza dei primi sintomi. L'analisi del liquor alla rachicentesi, suggestivo di una poliradiculoneuropatia infiammatorio-demielinizzante (sindrome di Guillan-Barrè) non è stata sufficiente per una diagnosi esaustiva. La presenza dei riflessi osteo-tendinei associata alla forte irritabilità del piccolo ci ha spinto a continuare l'iter diagnostico, con l'esecuzione della RMN sia per confermare il sospetto diagnostico sia per escludere la presenza di patologie neurologiche e/o tumorali che possono mimare la sintomatologia clinica, ma con prognosi e approccio terapeutico differente.

---

### **Bibliografia**

1. Polizzi A. Malattie Immunomediate del Sistema Nevoso. In: Neurologia Pediatrica, 2<sup>a</sup> ed.. *Masson An Elvier Company*, Milano 2006.
2. Kittisupamongkol W. Miller-Fisher variant of Guillain-Barre syndrome. *Chest* 2009;136(1):325.
3. Mezer E, Buncic JR. Childhood Miller Fisher syndrome: case report and review of the literature. *Can J Ophthalmol* 2002;37(6):352-357.
4. Fargas I, Busquets A, Roig Quilis M et al. Ophthalmoplegia-ataxia-areflexia in pediatrics. Three new patients and review of the literature. *An Esp Pediatr* 1998;48(5):483-488.
5. Jørgensen L, Vedeler CA. Miller-Fisher syndrome. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2005;125(10):1327-1328.
6. Inoue N, Ichimura H, Goto S et al. MR imaging findings of spinal posterior column involvement in a case of Miller Fisher syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25(4):645-648.
7. Lanzi G, Fazzi. Il Sistema Nervoso: Atassia. In: *Pediatria Pratica: orientamenti diagnostici e terapeutici*, 2<sup>a</sup> ed. C.G. Edizioni Medico Scientifiche, Torino 2000.