

## SINDROM MILLER FISHER SEBAGAI VARIAN SINDROM GUILLAN BARRE : LAPORAN KASUS

### *Miller Fisher Syndrome As A Variety Of Guillan Barre's Syndrome: Case Report*

Lydia Susanti<sup>1</sup>, Fadrian Herjunio<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup> Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

E-mail : lydia@med.unand.ac.id

#### **Abstract**

*Miller Fisher syndrome (MFS) is a rare variant of Guillan Barre Syndrome (GBS), with clinical symptoms of ophthalmoplegia, ataxia, areflexia. The diagnosis of MFS in this patient is based on a clear history supported by supporting examinations such as electrophysiological examination and CSF analysis. CSF analysis is often unresponsive at the onset of the disease, in which case the validated Brighton criteria may serve as a reference for establishing the diagnosis of GBS and its variants.*

**Keywords:** Miller Fisher syndrome, ataxia, areflexes, ophthalmoplegia

#### **Abstrak**

Sindrom Miller Fisher (MFS) merupakan varian Sindrom Guillan Barre (SGB) yang cukup jarang ditemui, dengan gejala klinis berupa oftalmoplegi, ataksia, arefleksi. Penegakan diagnosis MFS pada pasien ini didasarkan pada anamnesis yang jelas ditunjang dengan pemeriksaan penunjang seperti pemeriksaan elektrofisiologi dan analisa cairan serebrospinal (CSS). Analisa CSS sering tidak mendukung pada awal penyakit. Pada keadaan seperti ini kriteria Brighton yang divalidasi dapat menjadi acuan untuk menegakkan diagnosis pada GBS dan variannya.

**Kata Kunci:** Sindrom Miller Fisher, ataksia, areflek, oftalmoplegi

#### **PENDAHULUAN**

*Miller Fisher Syndrome (MFS) merupakan varian sindrom Guillan-Barre (SGB) dengan insiden yang cukup jarang. Di negara barat, MFS terjadi pada 1-5% dari semua kasus SGB, dan lebih kurang 19% dan 25% di Taiwan dan Jepang. Penyakit ini lebih banyak terjadi pada laki-laki dengan ratio 2:1. Walaupun MFS pernah dilaporkan pada semua rentang umur, namun rata-rata usia penderita MFS adalah 43,6 tahun dan pada umumnya didapatkan infeksi yang mendahului gejala MFS<sup>1</sup>.*

#### **LAPORAN KASUS**

Seorang laki-laki, usia 44 tahun masuk ke bangsal neurologi dengan keluhan utama pusing sempoyongan sejak 10 hari yang lalu. Pasien merasa tidak stabil saat berdiri ataupun berjalan. Pusing sempoyongan dirasakan tidak bertambah dengan perubahan posisi, dan berkurang saat pasien menutup mata. Pasien harus dipapah saat berjalan, sehingga aktivitas pasien harus dibantu oleh keluarga. Keluhan juga disertai dengan kebas pada kedua telapak tangan dan kaki, pandangan

ganda dan kedua bola mata tidak bisa digerakan. Sebelum mengalami keluhan ini, 4 minggu pasien mengalami diare.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan tanda vital dalam batas normal, kesadaran pasien baik dan pasien dapat berkomunikasi seperti biasa. Pada pemeriksaan fisik didapatkan oftalmoplegi total pada kedua mata, gangguan sensorik dengan pola *stocking and gloves*, serta absen seluruh reflek fisiologis pada keempat ekstremitas. Pada pemeriksaan keseimbangan terdapat gangguan pada tandem gait dan *fukuda stepping test*.

Pemeriksaan penunjang yang dilakukan pada pasien terdiri dari pemeriksaan darah rutin, pungsi lumbal dan *nerve conduction study*. Pada pemeriksaan darah rutin tidak ditemukan adanya kelainan selain sedikit peningkatan leukosit. Pemeriksaan cairan serebrospinal menunjukkan peningkatan kadar protein dengan jumlah sel normal (disosiasi sitoalbuminik). Pemeriksaan *nerve conduction study* menunjukkan pemanjangan F wave peroneal kanan, pemanjangan H reflex bilateral dan lesi aksonal n peroneus kanan. Anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang menunjang ke arah Sindrom miller fisher yang merupakan varian SGB. Pasien ditatalaksana dengan pemberian Methylprednisolon 4x 125 mg (iv), Mecobalamin 3x500 mg (iv), Alpentin 2x100 mg (po) dan dipersiapkan untuk pemberian intravena imunoglobulin (IVIG) 2 gr/kg BB dibagi menjadi 5 dosis.

## PEMBAHASAN

Sindrom Guillain-Barre (SGB) juga dikenal sebagai polineuritis idiopatik akut, merupakan suatu gangguan paralisis neuromuskular yang memiliki beberapa varian. *Miller Fisher Syndrome* (MFS) merupakan salah satu varian SGB yang jarang terjadi<sup>2</sup> Insiden SGB pertahun adalah 1,1-1,8 kasus/100.000 populasi<sup>2</sup>. Angka kejadian MFS yaitu sekitar 5% dari jumlah kasus SGB<sup>3</sup> Insiden MFS ini cukup tinggi di Asia timur seperti Taiwan (19%) dan Jepang (25%) (Mori, 2001). Pada kasus ini, pasien seorang laki-laki usia 44 tahun dimana berdasarkan epidemiologi penderita MFS cenderung lebih banyak pada laki-laki dengan rasio 2:1,3 dan usia rata-rata 43,6 tahun<sup>3</sup>

Sama halnya dengan GBS, pada sebagian besar kasus didahului dengan adanya infeksi sebelum munculnya gejala. *Campylobacter jejuni* dan *Haemophilus influenza* merupakan penyebab MFS yang tersering. Infeksi saluran nafas atas merupakan infeksi yang paling banyak terjadi dan diikuti infeksi saluran cerna.<sup>4</sup> Perhatian mulai tertuju mengenai hubungan enteritis *Campylobacter jejuni* dengan hipotesa antibodi GQ1b gangliosida, GD3, GT1a dan lipooligosakarida *Campylobacter jejuni*.<sup>5</sup>

Pasien awalnya mengeluhkan adanya pusing sempoyongan disertai pandangan ganda. Dari pemeriksaan fisik neurologi didapatkan adanya parese N III, IV, VI bilateral. Oftalmoplegi yang disertai diplopia pada MFS diperkirakan merupakan hasil dari aksi langsung antibodi anti-GQ1b pada sambungan neuromuskuler antara saraf kranial dan otot ocular.<sup>4</sup> Oftalmoplegi yang disebabkan oleh MFS memiliki onset yang relative lebih cepat dibandingkan dengan penyakit kronis lain yang bersifat gradual seperti *myotonic dystrophy*, kelainan mata pada penyakit tiroid, dan miastenia gravis.<sup>6</sup>

Perbedaan utama antara MFS dengan varian GBS umum lainnya adalah kelompok saraf yang pertama kali terkena adalah pada nervus kranialis, seperti

kesulitan mengontrol gerakan bola mata dan juga gangguan keseimbangan. Tidak seperti varian GBS lainnya yang bersifat asendens.<sup>7</sup> Hal ini sesuai dengan perjalanan penyakit yang dialami pasien, dimana Keluhan diawali pusing sempoyongan yang diikuti pandangan ganda. Semakin banyak bukti yang menunjukkan gambaran klinis MFS kadang tumpang tindih dengan varian SGB lainnya. MFS lebih banyak mengenai sistem saraf perifer, namun juga telah pernah dilaporkan mengenai sistem saraf pusat.<sup>8</sup> Pada pasien ini ditemukan trias MFS, yaitu oftalmoplegi, ataksia dan arefleksi.

Ataxia bisa terjadi pada beberapa kondisi, sering pada kelainan serebelum, gangguan pada traktur spinoserebellaris, atau proprioseptif pada saraf perifer dan kolumna dorsalis.<sup>9</sup> Sebuah penelitian pada 50 orang pasien dengan MFS, hanya pada <20% pasien didapatkan gangguan pada sistem sensorik proprioseptif.<sup>10</sup> Ataxia merupakan gejala MFS yang paling kontroversial. Fisher menginterpretasi gejala klinis yang timbul merupakan kelainan pada saraf perifer yang tidak biasa, dan juga tidak menampik adanya kemungkinan kelainan pada cerebellum. Kuwabara et al menyatakan setuju bahwa pada pasien MFS terjadi disfungsi saraf aferen sistem sensorik proprioseptif dan ataxia sensorik khusus disebabkan oleh keterlibatan spindle otot aferen tertentu. Akan tetapi ada pendapat lain dari para ahli yang menyatakan bahwa MFS disebabkan oleh lesi pada jalur aferen maupun eferen cerebellum di batang otak.<sup>11</sup>

Arefleksia pada MFS menunjukkan adanya kelainan *lower motor neuron*. Pasien dengan gejala syok spinal juga akan menunjukkan gejala arefleksia pada stadium subakut yang kemudian akan menjadi hiperrefleks pada perjalanan penyakitnya. Arefleksia dapat terjadi pada neuropati perifer seperti pada pasien diabetes dan malnutrisi berat. Kerusakan kornu anterior, seperti pada polio dan *amyotrophic lateral sclerosis* (ALS) juga dapat menyebabkan hilangnya refleks. Akan tetapi ALS merupakan penyakit kronis dengan gejala yang gradual.<sup>12</sup>

Pada pasien ini tidak didapatkan adanya kelemahan pada keempat ekstremitas yang terjadi setelah munculnya gejala oftalmoplegia dan ataksia. Secara klinis MFS murni tidak umum dijumpai. Kebanyakan kasus MFS disertai dengan adanya kelemahan pada ekstremitas seperti pada GBS.<sup>13</sup> Beberapa studi in vitro menunjukkan bahwa *Neuromuscular junctions* (NMJs) juga menjadi salah satu target potensial antibodi IgG antiGQ1b. Dilaporkan bahwa NMJ kaya akan gangliosida. Antibodi serum bisa dengan mudah mendapatkan akses ke NMJ karena berada di luar *blood-nerve barrier*. Antibodi antiGQ1b menginduksi pelepasan asetilkolin dalam jumlah besar dari terminal saraf dan akhirnya memblokir transmisi neuromuskuler pada tikus.<sup>14</sup>

Pada sebuah studi komparatif membuktikan antibodi GQ1b muncul pada 83% MFS. GQ1b dihasilkan pada n. Oculomotor, n. trochlear dan n. abducent dan juga spindle otot. Sebuah penelitian pada binatang yang disuntikkan IgG dari pasien MFS, memperlihatkan adanya ikatan antara IgG dengan membran pre dan post sinap pada neuromuscular junction. Tampak GQ1b menghalangi transmisi pada neuromuscular junction, sehingga GQ1b dianggap sebagai penyebab oftalmoplegia dan cerebellar-like ataxia.<sup>15</sup> Seharusnya dilakukan pemeriksaan antibodi GQ1b untuk lebih mendukung diagnosis MFS pada pasien ini, namun karena keterbatasan fasilitas, pemeriksaan ini belum dapat dilakukan.

Pemeriksaan kecepatan hantar saraf (KHS) berguna dalam membantu menentukan jenis lesi pada pasien neuropati, dengan memperhatikan latensi distal,

amplitudo dan KHS, maka dapat diketahui jenis neuropati aksonal, demielinating atau campuran aksonal demyelinating.<sup>16</sup> *Nerve conduction studies* (NCS) pada 40% pasien pada minggu pertama juga tidak memperlihatkan hasil yang spesifik untuk setiap subtype dari GBS. Dari pemeriksaan NCS dan EMG jarum akan didapatkan perlambatan *nerve conduction velocity*, *partial motor conduction block*, *abnormal temporal dispersion*, pemanjangan distal latensi, dan hilangnya gelombang F.<sup>13</sup>

Analisa CSS sering tidak mendukung pada awal penyakit, dalam hal ini penegakkan diagnosis tidak boleh ditunda dan diagnosis untuk sementara berdasarkan gambaran klinis. Pada lebih dari 50% pasien GBS, disosiasi sitoalbumin belum muncul pada minggu pertama onset.<sup>16</sup> Terdapat berbagai pendapat yang berbeda mengenai kapan waktu ideal untuk dilakukan pemeriksaan lumbal punksi. Pada pasien ini lumbal punksi dilakukan pada saat 2 minggu onset, didapatkan hasil kadar protein LCS pada pasien ini adalah 183 mg/L dan tidak terdapat peningkatan jumlah sel. Dari sebuah penelitian menyebutkan disosiasi sitoalbumin ditemukan pada 59% dari 123 pasien MFS yang dilakukan lumbal punksi pada minggu ke-3 onset, sedangkan antibodi GQ1b ditemukan positif pada 85% pasien. Dan disarankan pemeriksaan antibodi GQ1b pada minggu pertama karena kadar puncaknya terjadi pada minggu pertama. Secara statistik antibodi GQ1b lebih superior dari pada pemeriksaan disosiasi sitoalbumin LCS dalam mendukung diagnosis MFS.<sup>17</sup>

Dari hasil anamnesa, pemeriksaan fisik dan penunjang yang dilakukan tersebut, pasien kemudian didiagnosis dengan MFS. Hal ini sesuai dengan kriteria Brighton yang telah tervalidasi dan digunakan oleh WHO dalam mendiagnosis GBS dan variannya. Kriteria Brighton berkisar dari level 1 (tingkat kepastian diagnostik tertinggi) hingga level 4 (diagnosis eksklusif *Guillain-Barre Syndrome*, alternatif yang memungkinkan).

Tabel 1 Kriteria Brighton<sup>15</sup>

Diagnosis of Guillan Barre syndomre and validation of Brighton criteria	Level of Diagnostic accuracy			
	1	2	3	4
Diagnostic criteria				
Bilateral and flaccid weakness of limbs	+	+	+	+/-
Decreased or absent tendon reflex in weak limb	+	+	+	+/-
Monofasic course and time between onset-nider 12h 28 days	+	+	+	+/-
CSF cell count <50/ $\mu$ l	+	+	+	+/-
CSF protein content > normal value	+	+	+	+/-
NCS finding consistent with one of subtype of GBS	+	+	+	+/-
Absent of alternative diagnosis for weakness	+	+	+	+/-

Penatalaksanaan MFS identik dengan penatalaksanaan GBS. Dimana terdiri dari terapi suportif, *plasma exchange*, IVIg dan kortikosteroid. Pengobatan dengan plasma exchange (PE) dan IVIg diberikan pada pasien dengan gangguan berat pada sistem respiratorik dan mengancam jiwa. PE secara langsung mengeluarkan faktor humoral seperti autoantibodi, kompleks imun, komplemen, sitokin dan mediator inflamasi non spesifik lainnya. Dan dari beberapa *randomized controlled trial* memperlihatkan bahwa PE efektif memperbaiki gejala pada SGB dan variannya.

*The Guillain-Barre syndrome Study Group* menyatakan keuntungan dan perbaikan gejala dalam 4 minggu pada pasien yang dilakukan PE.<sup>18</sup>

Secara umum keadaan pasien cukup stabil, tidak terdapat gangguan pada sistem respiratorik, menelan dan sistem otonom. Oleh sebab itu pasien ini tidak memerlukan perawatan di ruang intensif dan juga tidak memerlukan tindakan intubasi. Pemberian IVIg pada pasien ini berdasarkan *Guillain-Barre Syndrome Disability Score*, dimana pada pasien ini *GBS disability score* nya 3, dan indikasi pemberian IVIg apabila *GBS disability score lebih sama dengan 3*. Indikasi pemberian kortikosteroid pada beberapa trial masih kontroversi, karena didapatkan hasil yang beragam.<sup>19</sup>

Prognosis dari MFS biasanya cukup baik. Karena MFS merupakan *self limiting disease* dan gejala klinis akan membaik dengan sendirinya dalam beberapa minggu sampai beberapa bulan, dan yang tercepat adalah 2 minggu sejak onset. Oftalmoplegi dan ataxia biasanya sudah menalami perbaikan sempurna setelah 1 tahun, dan hanya sebagian kecil yang mengalami gejala sisa. MFS adalah penyakit monofasik dan sangat jarang berulang.<sup>20</sup> Perbaikan dari gejala klinis pada pasien ini cukup cepat, selama 12 hari rawatan sudah terjadi perbaikan klinis, dimana keluhan pandangan ganda sudah perbaikan dan kebas pada kedua tangan dan kaki dirasakan membaik.

## KESIMPULAN

*Miller fisher syndrome (MFS)* merupakan suatu kasus yang jarang, yang ditandai dengan adanya trias ataksia, arefksia dan oftalmoplegia. MFS murni umumnya jarang ditemukan. Pada kasus ini didapatkan adanya MFS yang memiliki gejala klasik. Penegakan diagnosis MFS pada pasien ini didasarkan pada anamnesis yang jelas ditunjang dengan pemeriksaan penunjang seperti pemeriksaan elektrofisiologi dan analisa LCS. Analisa LCS sering tidak mendukung pada awal penyakit, dalam hal ini penegakkan diagnosis tidak boleh ditunda dan diagnosis untuk sementara berdasarkan gambaran klinis. Kriteria Brighton yang divalidasi dapat menjadi acuan untuk menegakkan diagnosis pada GBS dan variannya. Tatalaksana *MFS* tidak jauh berbeda dengan *SGB* lainnya yaitu plasma exchange, pemberian immunoglobulin intravena dan pemberian steroid. walau masih kontroversi namun dalam beberapa trial menunjukkan ada nya manfaat pada penggunaan kombinasi IVIg dan steroid terhadap perbaikan klinis pasien.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Ralapanawa U, Kumarihamy P, Jayalath T, Udupihille J. Guillain-Barré syndrome with associated unilateral ptosis without ophthalmoplegia - A rare presentation: A case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2019;13(1):1–5.
2. Ropper AH, Samuels MA, Klein JP. *Adams and Victor's Principles of Neurology.* 11th ed. McGraw-Hill Education. New York: McGraw-Hill education; 2019. 575 p.
3. De Castillo LLC, Diestro JDB, Ignacio KHD, Pasco PMD. A rare mimic of acute stroke: Rapidly progressing Miller-Fisher Syndrome to acute motor and sensory axonal neuropathy variant of Guillain-Barre Syndrome. *BMJ Case Rep.* 2019;12(3):12–5.
4. Pohl M, Hesszenberger D, Kapus K, Meszaros J, Feher A, Varadi I, et al.

- Ischemic stroke mimics: A comprehensive review. *J Clin Neurosci* [Internet]. 2021;93:174–82. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2021.09.025>
5. Helen Hyun-Jin Do. Miller fisher syndrome mistaken as stroke in an octogenarian. 2009;57(1):186–7.
  6. Hwang DY, Silva GS, Furie KL, Greer DM. Comparative sensitivity of computed tomography vs. magnetic resonance imaging for detecting acute posterior fossa infarct. *J Emerg Med* [Internet]. 2012;42(5):559–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jemermed.2011.05.101>
  7. Wakerley BR, Uncini A, Yuki N. Guillain-Barré and miller fisher syndromes New diagnostic classification. *Nat Rev Neurol*[Internet].2014;10(9):537–44.Availablefrom: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2014.138>
  8. Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, Yuki N, Hattori T. Clinical features and prognosis of Miller Fisher syndrome. *Neurology*. 2001;56(8):1104–6.
  9. Snyder LA, Rismondo V, Miller NR. The fisher variant of Guillain-Barré syndrome (fisher syndrome). *J Neuro-Ophthalmology*. 2009;29(4):312–24.
  10. Berlitz P RJ. The Miller Fisher syndrome. Review of the literature. *J Clin Neuroophthalmol*. 1992;12:57–63.
  11. Tham SL, Prasad K, Umapathi T. Guillain–Barré syndrome mimics. *Brain Behav*. 2018;8(5):1–5.
  12. Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2011;36(2):123–33.
  13. Swathy Chandrashekar M, Mazen M Dimachkie M. Guillain-Barré syndrome in adults: Pathogenesis, clinical features, and diagnosis[Internet].uptodate.2022.Availablefrom:<https://www.uptodate.com/contents/guillain-barre-syndrome-in-adults-pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis>
  14. Fokke C, Van Den Berg B, Drenthen J, Walgaard C, Van Doorn PA, Jacobs BC. Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of Brighton criteria. *Brain*. 2014;137(1):33–43.
  15. Wakerley BR, Yuki N. Mimics and chameleons in guillain– barré and miller fisher syndromes. *Pract Neurol*. 2015;15(2):90–9.
  16. Nishimoto Y, Odaka M, Hirata K, Yuki N. Usefulness of anti-GQ1b IgG antibody testing in Fisher syndrome compared with cerebrospinal fluid examination. *J Neuroimmunol*. 2004;148(1–2):200–5.
  17. Anthony SA, Thurtell MJ, Leigh RJ. Miller fisher syndrome mimicking ocular myasthenia gravis. *Optom Vis Sci*. 2012;89(12):1–10.
  18. Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle and Nerve*. 2008;37(2):141–9.
  19. Edlow JA, Newman-Toker DE, Savitz SI. Diagnosis and initial management of cerebellar infarction. *Rev Neurol Argentina*. 2009;1(2):160–1.
  20. Rac H, Aa G, Pa D. Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome (Review). 2016;Verboon C, Doets AY, Galassi G, Davidson A, Waheed W, Péréon Y, et al. Current treatment practice of Guillain-Barré syndrome. *Neurology*. 2019;93(1):E59–76.