

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

GUILHERME ANTONIO NIEMEYER DI MANGO

A IMPORTÂNCIA DO MANEJO MULTIDISCIPLINAR NA
SÍNDROME DE MILLER FISHER ASSOCIADA A ENCEFALITE DE
BICKERSTAFF – UM RELATO DE CASO

Duque de Caxias

2022

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO

ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

CURSO DE MEDICINA

GUILHERME ANTONIO NIEMEYER DI MANGO

A IMPORTÂNCIA DO MANEJO MULTIDISCIPLINAR NA
SÍNDROME DE MILLER FISHER ASSOCIADA A ENCEFALITE DE
BICKERSTAFF – UM RELATO DE CASO

Monografia apresentada à disciplina de Trabalho de
Conclusão de Curso II como um dos requisitos para a
conclusão do Curso de Medicina.

Orientadora: Profa. Luciana de Abreu e Lima Pamplona

Duque de Caxias

2022

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO

ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

CURSO DE MEDICINA

GUILHERME ANTONIO NIEMEYER DI MANGO

A IMPORTÂNCIA DO MANEJO MULTIDISCIPLINAR NA
SÍNDROME DE MILLER FISHER ASSOCIADA A ENCEFALITE DE
BICKERSTAFF – UM RELATO DE CASO

Aprovado pela banca:

Prof. _____

Prof. _____

Em _____ de _____ 2022

Duque de Caxias

2022

DEDICATÓRIA

Este trabalho é todo dedicado aos meus pais, pois é graças aos seus esforços que hoje posso concluir o meu curso. Também dedico este trabalho aos meus colegas de curso, que assim como eu encerram uma difícil etapa da vida acadêmica, a todo o curso de Medicina da Universidade do Grande Rio, corpo docente e discente, a quem fico lisonjeado por dele ter feito parte. Além disso, dedico este trabalho ao amigo Henrique dos Santos Carpi, o qual faleceu durante nossa jornada acadêmica. Por fim, mas não menos importante, dedico à minha orientadora, sem a qual não teria conseguido concluir esta tarefa.

AGRADECIMENTOS

À Deus pela minha vida e por ter me ajudado a ultrapassar todos os obstáculos encontrados ao longo do curso.

Aos meus pais, Antônio Di Mango e Amarilis Xisto Niemeyer Reis Di Mango, por todo apoio durante minha graduação e por não terem medido esforços para tornarem o sonho de ser médico realidade.

Ao meu irmão, Adolpho Carmine Niemeyer Di Mango, que me despertou o interesse pela neurologia.

Aos meus avós Maria Carmela Lambruna Di Mango, Giovanni Di Mango[†], Sorian Reis[†] e Lincoln Niemeyer[†] por todos os ensinamentos.

Aos professores, em especial á professora orientadora Luciana Pamplona, pelas correções e ensinamentos que me permitiram apresentar um melhor desempenho no meu processo de formação profissional.

Aos meus amigos de infância e de vida por todo carinho, amor e conforto, não somente durante a elaboração do trabalho de conclusão de curso, como em todos os momentos que precisei.

À minha namorada Luiza Cruz Teixeira Paim por ter compreendido minha ausência em certos momentos da graduação e pelo companheirismo de sempre.

“Ao examinar uma doença, ganhamos sabedoria sobre anatomia, fisiologia e biologia.
Quando examinamos a pessoa com a doença, ganhamos sabedoria sobre a vida.”

Oliver Sacks

RESUMO

Introdução: A síndrome de Miller Fisher, uma variante benigna da síndrome de Guillain-Barré, caracterizada por oftalmoplegia extrínseca, ataxia cerebelar e arreflexia profunda, pode se associar à encefalite de Bickerstaff, e constitui uma patologia que precisa de cuidados intensivos e multidisciplinares. **Objetivos:** Relatar a evolução clínica e terapêutica de um paciente com síndrome de Miller-Fisher, encefalite de Bickerstaff e outras complicações, para discutir suas particularidades na terapia intensiva, a partir da análise de um caso do ano de 2015. **Metodologia:** Este trabalho consiste em um relato de caso, com revisão narrativa de artigos, cujas informações e dados contidos foram obtidos por meio da leitura e revisão atenciosa do prontuário, entrevista com o paciente e registro fotográficos dos exames complementares, com devidas autorizações e assinaturas do termo de consentimento. **Relato de caso:** É um relato de caso do ano de 2015 de uma paciente adulta do sexo feminino que desenvolveu a síndrome de Miller Fisher após infecção pelo Zika Vírus, apresentando, também, encefalite de Bickerstaff. Foi tratada com imunoglobulina venosa no contexto de terapia intensiva apoiada, por uma equipe multidisciplinar capacitada para condução do caso, apresentando boa resposta à proposta terapêutica. **Conclusões:** O tratamento para síndrome de Miller-Fisher, quando indicado, não deve ser adiado, devido ao alto potencial de complicações. Para a abordagem adequada do paciente, é importante que haja equipe multidisciplinar para condução do caso, além de tratamento farmacológico ou não farmacológico, ambos modificadores de doença.

Palavras chaves: Síndrome de Miller Fisher; Encefalite de Bickerstaff; Acompanhamento multidisciplinar;

ABSTRACT

Background: Miller Fisher syndrome, a benign variant of Guillain-Barré syndrome, characterized by extrinsic ophthalmoplegia, cerebellar ataxia and profound areflexia, may be associated with Bickerstaff encephalitis, constitutes a pathology that requires intensive and multidisciplinary care. **Objectives:** To report the clinical and therapeutic evolution of a patient with Miller-Fisher syndrome, Bickerstaff encephalitis and other complications, to discuss its particularities in intensive care, based on the analysis of a case in 2015. **Methodology:** This work consists of a case report, with narrative review of articles, whose information and a data contained were obtained through careful reading and review of the medical record, interview with the patient and photographic record of complementary exams, with proper authorizations and signatures on the consent form. **Case report:** It is a case report from the year 2015 of an adult female patient who developed Miller Fisher syndrome after Zika virus infection, also presenting Bickerstaff encephalitis. She was treated with venous immunoglobulin in the context of an intensive care unit, supported by a multidisciplinary team trained to manage the case, showing a good response to the therapeutic proposal. **Conclusion:** Treatment for Miller-Fisher syndrome, when indicated, should not be delayed due to the high potential for complications. For an adequate approach to the patient, it is important that there is a multidisciplinary support for the management of the case, in addition to pharmacological or non-pharmacological disease-modifying treatment.

Keywords: Miller Fisher syndrome; Bickerstaff encephalitis; Multidisciplinary follow-up

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CVD	Cateterismo vesical de demora
EB	Encefalite de Bickerstaff
GTT	Gastrostomia
HFB	Hospital Federal de Bonsucesso
IgIV	Imunoglobulina venosa
LCR	Líquido cefalorraquidiano
RM	Ressonância magnética
RMC	Ressonância Magnética de Crânio
TVP	Trombose venosa profunda
UTI	Unidade de Terapia intensiva
SGB	Síndrome de Guillain-Barré
SMF	Síndrome de Miller Fisher
SNG	Sonda nasogástrica
ZKV	Zika Vírus

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1

Ilustração do encéfalo

FIGURA 2

RM Cranio Axial FLAIR

FIGURA 3

RMC Axial STIR

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REFERENCIAL TEÓRICO	16
3	OBJETIVOS	21
4	MATEIRAL E MÉTODOS	22
5	RELATO DE CASO.....	23
6	DISCUSSÃO	26
7	CONCLUSÃO.....	31
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32

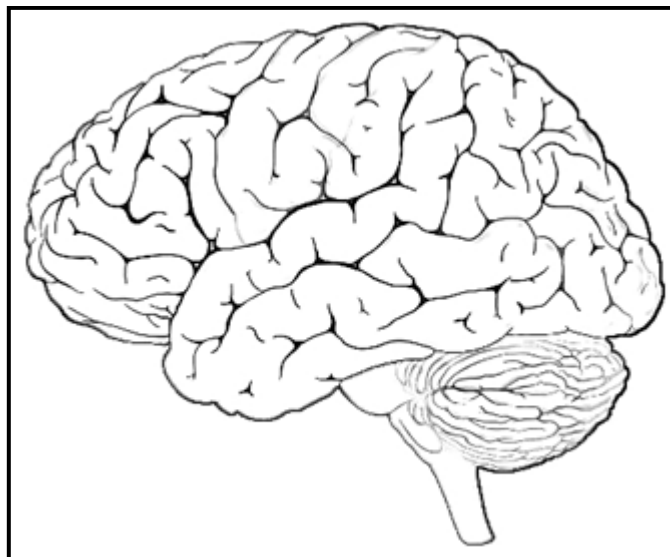


Figura 1: Ilustração do encéfalo

1 – INTRODUÇÃO

Fisher ao observar uma série de pacientes que cursavam com a tríade de ataxia cerebelar, oftalmoplegia extrínseca e arreflexia profunda, descreveu pela primeira vez, em 1956, a Síndrome de Miller Fisher (SMF)(1). Após sua descrição, outros autores relataram casos isolados com os mesmos achados(2). Devido ao curso clínico com exame do líquido (LCR) evidenciando dissociação albumino citológica, sugere-se que SMF seja uma variante benigna da síndrome de Guillain Barré (SGB)(1).

Assim como a SGB, a SMF frequentemente pode ser antecedida por um quadro infeccioso, que costuma ocorrer de dez a quatorze dias antes da manifestação clínica em discussão(3). Em 70% dos casos, a história de infecção é do trato gastrointestinal ou do trato respiratório(3,4). As infecções prévias que apresentam associações mais fortes são por *Campylobacter jejuni* e *Haemophilus influenzae*, apesar de vírus como Epstein Barr e Citomegalovírus também serem identificados como agentes etiológicos responsáveis (3). Embora não tão frequentes, existem ainda registros de quadros que foram antecidos por contágio pelo Zika vírus(5,6). Outros gatilhos para a síndrome são cirurgias, vacinações, câncer e gravidez(7).

Também intimamente relacionada a SMF, a encefalite de Bickerstaff (EB) é uma condição na qual evidenciam-se alterações no nível de consciência ou sinais medulares somados à oftalmoplegia extrínseca e ataxia cerebelar(8). Muitos autores consideram a EB como uma variante da SMF pela presença de infecção antecedente (em 92% dos casos), presença de proteína elevada no líquido (em 59% dos casos), e a associação da presença do anticorpo anti-GQ1b, o qual também se encontra presente na SMF (em 66% dos casos)(9). Por outro lado, outros autores consideram a EB como uma entidade clínica independente, baseando-se nas características distintivas de sonolência, coma, hiperreflexia profunda e resposta plantares extensoras, apesar de oftalmoplegia extrínseca e ataxia cerebelar sempre estarem presentes(3).

Durante a fase aguda da síndrome de Miller Fisher, os anticorpos IgG anti-GQ1b podem ser facilmente medidos no soro com boa sensibilidade e especificidade(10). Esses anticorpos atuam em células que possuem altas concentrações de gangliosídeos GQ1b, como os nervos cranianos oculomotor (III par), troclear (IV par) e abducente (VI par), oferecendo explicação para a clínica de oftalmoplegia na SMF(11). O anticorpo anti-GQ1b rapidamente decai no momento de melhora clínica, chegando a ser indetectável após 1 mês de cura(12). Dessa forma, é possível compreender a importância da dosagem do anticorpo IgG anti-GQ1b para acompanhamento clínico, devendo ser realizada sempre quando possível e disponível(4).

Deve-se deixar claro que na evolução da doença, poderá haver necessidade de internação em unidade de terapia intensiva (UTI), por complicações hemodinâmicas, respiratórias, febre ou hipertermia e sinais de disautonomia(4,13). Apesar de benigna, é importante que haja suporte multidisciplinar para melhor manejo do paciente, para que decisões precoces sejam tomadas, evitando assim complicações. O tratamento com imunoglobulina venosa (IgIV) não parece influenciar na recuperação do paciente, embora acelere discretamente os períodos entre o início da tríade clássica e o alívio dos sintomas(14)

Após alta do tratamento intensivo, os pacientes que cursam com SGB ou SMF, podem necessitar de fisioterapia e terapia ocupacional para recuperar funcionalidade e prevenir contraturas(15). Um plano multidisciplinar ideal e individualizado deve ser elaborado ainda com o paciente internado em unidade de terapia intensiva, após ter superado a fase aguda da doença, com objetivo final de aumento da força muscular, redução da dor e manejo das complicações(14)

As complicações mais graves costumam estar associadas à internação prolongada em UTI, sendo estas a trombose venosa profunda (TVP), embolia pulmonar, pneumonia, lesões cutâneas por pressão, sepse e sangramento gastrointestinal(15). Porém, as

complicações mais comuns incluem fadiga e dor generalizada. Outras complicações, menos frequentes, abrangem situações como doença psiquiátrica crônica por incapacidade, dor persistente, arritmias e disfunções autonômicas(15). Todas essas complicações possuem manejos profiláticos e tratamentos específicos, tornando-se possível, em um acompanhamento multidisciplinar organizado sua resolução e redução do tempo de internação.

2 – REFERENCIAL TEÓRICO

Em julho de 1956 na Inglaterra, Miller Fisher observou três casos de pacientes que desenvolveram uma tríade de oftalmoplegia extrínseca, ataxia cerebelar e arreflexia tendinosa(1), havendo, dessa forma, o primeiro relato da síndrome que mais tarde levou seu nome. Com curso clínico semelhante a síndrome de Guillain-Barré associado a alterações do liquor compatíveis à polirradiculopatia, Fisher em seus estudos, definiu SMF como uma variante benigna da SGB(1).

A partir de então, outros autores também observaram e descreveram a síndrome. Smith e Walsh em 1957 relataram outros dois casos em adultos(16), Frank Neubert em 1958 relatou o primeiro caso em uma mulher adulta(17) e apenas em 1964 foi descrito o primeiro caso na população pediátrica por Van Allen e MacQueen(2). Com o passar dos anos e disseminação das informações, a síndrome de Miller Fisher passou a ser descrita em todos os países (principalmente na Ásia), abrangendo todas as faixas etárias (média de 46,3 anos) e em ambos os sexos (mais comum em homens)(18)

Por volta do mesmo período, em junho de 1957, um ano após a descrição de Fisher, foi publicado no British Journal of Medicine por Edwin Bickerstaff uma correlação entre a síndrome de Miller Fisher e a redução do nível de consciência a partir do relato e análise de oito casos(19). Dessa forma, houve a primeira exposição da encefalite de Bickerstaff, caracterizada por sintomas do tronco cerebral acompanhados pela tríade clássica de Fisher e, por vezes, presença de anticorpo anti-GQ1b (em 66%), infecção prévia (em 92%) e dissociação albumino citológica no líquido (em 59%)(9). Embora a oftalmoplegia e a ataxia estejam presentes em todos os casos, alguns autores consideram EB como uma entidade independente(3).

Na Suécia em 1990, foi detectado pela primeira vez o anticorpo IgG anti-GQ1b na síndrome de Guillain-Barré por Lars Syennerholm(20). Tal estudo, motivou Chiba e Kusunoki a pesquisarem e descreverem a associação do mesmo anticorpo com a síndrome de Miller-Fisher em 1992, a partir de um estudo clínico e imuno-histoquímico(11). Poucos anos após, em 1994 por Robertset et al, foi demonstrado em camundongos pela primeira vez que o anticorpo anti-GQ1b é capaz de causar bloqueio neuromuscular(21). Estes anticorpos são específicos e sensíveis para a síndrome de Miller Fisher, podendo ser facilmente avaliados no soro durante a fase aguda e rapidamente decaí, chegando a ser indetectável após a cura(12), apesar de não serem comumente utilizados para diagnóstico da síndrome.

Desde a descrição por Chiba e Kusunoki em 1992 da associação de SMF com o anticorpo anti-GQ1b, houve um rápido progresso na compreensão dessas síndromes, agora relatadas em mais de 300 (trezentas) publicações. Tornou-se aceito que o anticorpo estudado é o mediador patogênico primário das síndromes às quais está associado(22).

Estudos datados de 2001, por Masahiro Mori, demonstraram que anormalidades pupilares, ptose palpebral, paralisia bulbar (disfagia, disfonia, paralisia do trapézio e paralisia do músculo esternocleidomastoideo) e facial são componentes comuns da apresentação clínica da síndrome de Miller Fisher, ocorrendo, muitas vezes, acompanhando os sinais e sintomas que classicamente definem a síndrome(23). Outras formas mais limitadas, envolvendo apenas um ou dois componentes da tríade, associada aos anticorpos anti-GQ1b também foram descritas em 2001(24). Estas formas menos características da SMF agora podem ser identificadas inequivocamente por testes de anticorpo anti-GQ1b(3). Ademais, a síndrome de Miller Fisher pode se associar à síndrome de Guillain-Barré (SGB), promovendo a classificação descrita em 2000 de SGB atáxico ou SGB com oftalmoplegia(25).

Assim como na síndrome de Guillain-Barré, a síndrome de Miller-Fisher pode ser precedida por um quadro infeccioso bacteriano ou viral, em geral dez a quatorze dias antes da manifestação dos sintomas(26). Diversos agentes já foram estudados, com

atenção especial ao *Campilobacter jejuni*, o qual já foi comprovado, por Yuki em 2001, que, através de seu mimetismo molecular com os gangliosídeos GQ1b, causa a reação desmielinizante inflamatória(27). Agentes virais também são comprovadamente relacionados aos quadros de SMF e SGB, podendo-se citar o Zika vírus como importante causador de surtos no Brasil, principalmente na região Nordeste(5).

De acordo com os critérios desenvolvidos em 1978 e revisados em 1990, escrito por Arthur Asbury e publicados pelo Instituto Americano de Desordens Neurológicas, o diagnóstico de síndrome de Miller Fisher segue os mesmos critérios da síndrome de Guillain-Barré(13). A análise do líquido torna-se imprescindível para seguimento do caso, marcado pelo aumento da proteinorraquia a partir da primeira semana de sintomas, e sem alterações expressivas da celularidade (30-50% dos casos)(28). Outros exames também podem ser solicitados, como a eletroneuromiografia, que revelará uma polirradiculoneuropatia ou polineuropatia sensorio-motora, indicada por velocidades de condução reduzidas, amplitudes evocadas sensoriais e motoras reduzidas, dispersão temporal anormal e/ou bloqueios parciais de condução motora(29,30). A dosagem do anticorpo anti-GQ1b não é comumente utilizada na prática brasileira devido ao seu alto custo.

Estudos datados de julho 2003, por Bart Jacobs no Reino Unido, demonstraram em camundongos que a imunoglobulina intravenosa humana, usada na terapia clínica, inibe a ligação do anticorpo anti-GQ1b, evitando a ativação com complemento e seus efeitos fisiopatológicos subsequentes(31), fornecendo uma justificativa experimental ao uso de imunoglobulina venosa na síndrome de Miller Fisher. A estratégia terapêutica ao uso de imunoglobulina venosa na dose de 0,4g/kg/dia por 5 dias é a mais usada no Brasil devido ao seu custo reduzido e facilidade de manejo ao comparado com a plasmaférese (200-250ml/kg por troca de plasma por ciclo em cinco ciclos, por quatro a cinco sessões em dias alternados)(13,15). Além disso, há evidências de 2007 por Hughes, de que a plasmaférese seguida de imunoglobulina venosa não é mais eficiente em reduzir o tempo de internação do que qualquer tratamento de maneira isolada(32).

Apesar de se esperar que os corticosteroides fossem benéficos na redução da inflamação e, portanto, da progressão da doença na SGB, ensaios clínicos controlados e randomizados sobre a eficácia dos corticosteroides na SGB mostraram não haver benefícios significativos, e o tratamento com corticosteroides orais demonstrou inclusive possuir um efeito negativo no resultado(32). O tratamento antimicrobiano ou antiviral pode ser considerado em pacientes com SGB apresentando uma infecção em andamento(13).

Pacientes com a SMF pura tendem a ter um curso relativamente leve da doença e a maioria se recupera completamente, sem tratamento, em até seis meses(33). Sendo assim, normalmente não se recomenda o tratamento nesse grupo de pacientes, mas eles devem ser monitorados com atenção, pois um subgrupo pode desenvolver fraqueza nos membros, paralisia facial ou bulbar ou insuficiência respiratória(34,35). A gravidade do curso da síndrome justifica o tratamento com IgIV ou plasmaférese, embora as evidências para a eficácia do tratamento neste contexto sejam limitadas(33).

Por ser uma doença potencialmente fatal, a síndrome de Miller Fisher requer seu reconhecimento precoce, diagnóstico rápido e tratamento abrangente, o que inclui cuidado e suporte médicos e tratamento imunológico(15). O monitoramento da capacidade respiratória e disfunções autonômicas são fundamentais, principalmente na fase aguda da doença, com admissão na unidade de terapia intensiva (UTI), caso faça-se necessário(13). A profilaxia de trombose venosa profunda (TVP), devido a restrição ao leito, consequência da ataxia, torna-se fundamental para manejo do quadro clínico(15). Outras medidas de suporte, como uso de sonda nasogástrica (SNG) em casos de disfagia, marcapasso cardíaco em casos de bradicardia e cateterismo vesical de demora (CVD) em caso de bexiga neurogênica flácida, são invasões necessárias para pacientes com disfunções autonômicas(15).

O trabalho multidisciplinar nos quadros de síndrome de Miller Fisher torna-se fundamental para evitar complicações de maneira precoce e planejar a reabilitação(18). Equipe bem treinada de fisioterapia deve monitorar efetivamente a função respiratória,

pois esses pacientes podem desenvolver insuficiência respiratória com ou sem dispnéia(23). A fisioterapia mecânica também surge como aliada na recuperação da capacidade vital prévia(26). Somado a isso, médicos que estejam familiarizados com o manejo deste paciente, são de imensa importância para o tratamento eficaz(13). Assim, é importante que haja uma comunicação efetiva e integração entre as equipes de saúde, a fim de promover melhor qualidade ao paciente portador de síndrome de Miller Fisher.

3. OBJETIVO

1.1 GERAL

Relatar a evolução clínica e terapêutica de um paciente com síndrome de Miller Fisher e encefalite de Bickerstaff e outras complicações, e discutir suas particularidades na terapia intensiva, a partir da análise de um caso do ano de 2015.

1.2 ESPECÍFICOS

Proporcionar conhecimento acerca do diagnóstico das patologias em questão, evidenciando suas associações e desafios.

Demonstrar a importância da terapia intensiva e tratamento multidisciplinar para abordagem adequada e evitar futuras sequelas.

Expor a necessidade da intervenção precoce no contexto de terapia intensiva como forma preventiva de complicações.

4 – MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho consiste em um relato de caso, descritivo, e com revisão narrativa de artigos, cujas informações e dados contidos foram obtidos por meio da leitura e revisão atenciosas do prontuário, entrevista com o paciente e registro fotográfico dos exames complementares, com as devidas autorizações e assinatura do termo de consentimento.

Tendo o prontuário em mãos e usando-o como norteador estratégico, será realizado um relato de caso tendo como meios de fundamentação teórico não sistemática as revistas acadêmicas e científicas disponíveis em Plataformas online de pesquisa como PubMed® (National Library of Medicine), Scielo® (Scientific Eletronic Library Online) e UpToDate®, com o uso de descritores como: Miller Fisher's syndrome, peripheral neuropathy,, intensive therapy e immunoglobulin, e associações com Anti-GQ1b e Bickerstaff encephalitis. Foi utilizada seleção de datas de 1956 (primeira descrição da síndrome) a 2022, tendo sido dada preferência aos artigos publicados entres 2000 e 2022, nos idiomas português, inglês, espanhol e italiano.

Foram encontrados 255 artigos publicados, onde 50 foram selecionados a partir da análise do título, a partir desses, 40 foram selecionados a partir da leitura do resumo e, então, 35 foram selecionados a partir da leitura completa do documento.

5 – RELATO DE CASO

Paciente A.M.S.P, 64 anos, sexo feminino, parda, natural e residente do Rio de Janeiro, técnica em enfermagem aposentada, deu entrada no Hospital Federal de Bonsucesso (HFB) em 26 de dezembro de 2015 referindo a dores intensas em membros inferiores, sem melhoras com analgésicos comuns ou opioides, associada à vertigem e dificuldade para caminhar, motivos que a fizeram procurar atendimento médico.

A paciente relatou ter iniciado, em meados de dezembro de 2015, quadro de disfagia para alimentos sólidos, associada à redução da mobilidade dos músculos da face, visão dupla e dificuldade para caminhar, de caráter insidioso. Correlacionou o quadro com uma síndrome febril 10 dias que antecederam os sintomas, na qual foi notado exantema maculopapular pruriginoso, febre baixa e intermitente, hiperemia conjuntival não purulenta ou pruriginosa, artralgia e mialgia, levando à hipótese diagnóstica clínica de infecção pelo Zika vírus.

Ao exame físico da primeira consulta, foi confirmada a paralisia facial periférica, oftalmoplegia extrínseca, ataxia cerebelar e notada a arreflexia profunda, completando, assim, a sintomatologia clássica da síndrome de Miller Fisher. Procedendo, dessa forma, com internação hospitalar para investigação e observação do caso.

Devido a história epidemiológica associada à clínica sugestiva de SMF, foi solicitado exame do líquido, o qual evidenciou dissociação albumino- citológica. Após análise de todos os resultados, confirmou-se a hipótese diagnóstica levantada desde a primeira consulta, pela análise do quadro clínico associada a padrões líquóricos sugestivos da síndrome. Dessa forma, visto a ausência de contraindicações, associada aos benefícios que o tratamento modificador de doença traria, foi iniciada a imunoglobulina venosa na dose de 0,4 mg/kg/dia por 5 dias no contexto de terapia intensiva. Além do exame líquórico, foi solicitado para a paciente a eletroneuromiografia que evidenciou

diminuição da neurocondução sensitiva e motora. A sorologia para o ZKV foi negativa, dado que foi colhida após o 10º dia do início dos sintomas.

Durante o período de internação, a paciente demonstrou sintomas de encefalopatia com redução do nível de consciência. Assim, foi realizada ressonância magnética de crânio (RMC), a qual evidenciou área hiperintensa em FLAIR, em topografia occipito-parietal bilateral (Figura 2), predominante à esquerda, sem edema ou efeito de massa, isointensa em STIR, e não captante de contraste (Figura 3), correspondente à encefalite por ZKV. Esta localização justificava as fortes dores refratárias ao tratamento em membros inferiores que apresentava desde o início do quadro.

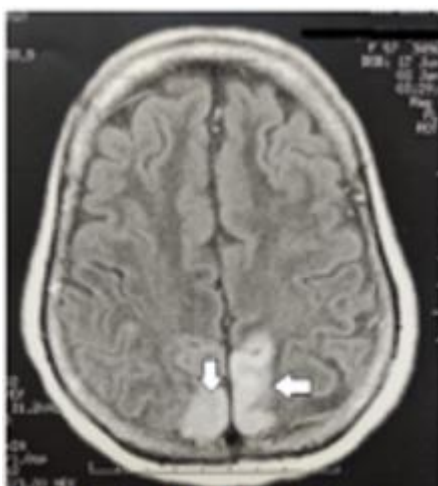


Figura 2: RM Crânio Axial Flair

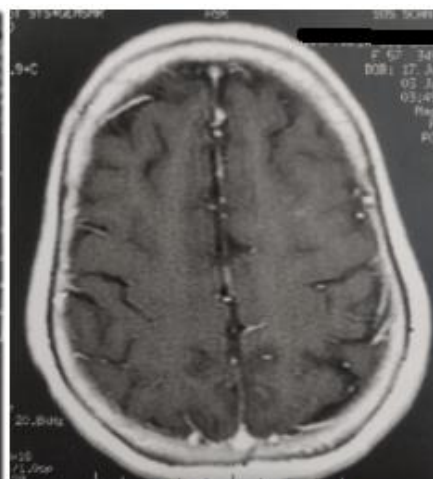


Figura 3: RMC Axial STIR

Não obstante o uso da IgIV, o quadro desmielinizante e inflamatório continuou a gerar outros sinais. A paciente desenvolveu a síndrome de Polirradiculoneuropatia Inflamatória Desmielinizante Aguda Clássica, associada aos sintomas que já apresentava da SMF e da encefalite de Biekerstaff. Houve, ainda, oclusão da artéria cerebral anterior esquerda, causando piora da sequela motora, com hemiplegia direita. Supôs-se tratar-se de vasculite associada à SGB, hipótese descartada pela Ângio-ressonância magnética dos vasos cerebrais realizada na primeira quinzena de fevereiro de 2016 (não havia imagem em contas de rosário da citada artéria).

Foi realizada, durante todo o período de permanência hospitalar, acompanhamento conjunto com a equipe de fisioterapia para recuperação motora, não sendo necessário ventilação mecânica. Ademais, a equipe de fonoaudiologia tornou-se fundamental para prevenção de complicações com as avaliações adequadas da capacidade de deglutição, tendo sido realizada a gastrostomia (GTT) antes da alta hospitalar, mormente pela presença de diplegia facial periférica.

A paciente permaneceu em acompanhamento no HFB por 62 dias, até fevereiro de 2016, tendo desenvolvido epilepsia farmacoresistente secundária à encefalite diagnosticada em julho de 2016. Atualmente, maio de 2022, utiliza valproato de sódio 300mg a cada doze horas (Torval CR®) e Clobazam 10 mg à noite (Frisium®). Já utilizou variados medicamentos em mono e politerapia, e este foi o esquema terapêutico que melhor controlou as crises, com o menor número de efeitos colaterais possível. Permanece com uma crise epilética a cada 40 dias em média, tônico-clônica generalizada, predominante ao lado direito e no período matinal, com duração menor de 5 minutos.

Dentre outras sequelas decorrentes da síndrome, a paciente evoluiu com dor crônica, e usa Gabapentina 300 mg 1 a 2 vezes ao dia, diparesia facial e disfagia alta. As alterações sensitivas consequentes da encefalite e da neuropatia estão restritas aos membros inferiores; interferem em seu equilíbrio e mobilidade ao afetar sua propriocepção.

Desde a alta hospitalar, realiza acompanhamento com fisioterapia e fonoaudiologia, onde vem apresentando excelente recuperação, e passou de cadeirante por tetraplegia flácida a deambulação independente no domicílio. A gastrostomia foi retirada após dois meses, com deglutição eficiente e sem apresentar intercorrências além das crises.

6 – DISCUSSÃO

A síndrome de Miller Fisher é uma variante autoimune, rara e benigna da síndrome de Guillain-Barré, caracterizada pela desmielinização dos nervos cranianos e medulares, resultando na diminuição da força muscular e dos reflexos, paralisia parcial ou completa dos músculos oculares, dificuldade de deglutição, distúrbios da linguagem e perda da coordenação e do equilíbrio motor. Normalmente, a SMF começa com um rápido desenvolvimento de três sinais clínicos que constituem a “tríade clássica de Fisher”: oftalmoplegia extrínseca, ataxia cerebelar e arreflexia profunda. Assim, a busca pelo atendimento médico costuma ser estimulada pela rápida redução da acuidade visual e pela dificuldade de deambular ao longo dos dias (1,2,16,17,18).

Dados epidemiológicos indicam que SMF é responsável por 1% a 5% dos casos de SGB nos países do oriente (19% em Taiwan e 25% no Japão), sendo duas vezes mais comum em homens do que em mulheres, atingindo todas as faixas etárias. Por ser rara no Brasil, não existem dados epidemiológicos consistentes em território nacional (8).

Anos após a primeira descrição da síndrome, Chiba e Kusunoki em 1992 descreveram a associação do anticorpo IgG anti-GQ1b com a SMF a partir de um estudo imuno-histoquímico(11). Em um curto espaço temporal, Robertset em 1994, comprovou que tal anticorpo é capaz de causar bloqueio neuromuscular, corroborando às hipóteses de Chiba e Kusunoki(21). Este anticorpo possui especificidade e sensibilidade satisfatórias para diagnóstico da síndrome de Miller Fisher, estando presentes em altas concentrações durante a fase aguda da doença e decaindo rapidamente à níveis indetectáveis após a cura, porém possui custo elevado para realização na prática clínica. Tais descobertas, permitiram o surgimento de diversos estudos acerca do tema, que contribuiu positivamente para a literatura.

O diagnóstico nos casos de síndrome de Miller Fisher parte da identificação da tríade clássica associada à história epidemiológica de infecção prévia (como um relato de síndrome febril por Zika vírus no quadro de A.M.S.P). Após a suspeita clínica, deve-se solicitar exame do LCR, no qual será evidenciado a dissociação albumino-citológico, ou seja, aumento da proteinorraquia com celularidade normal ou levemente aumentada (aceita-se até 50 células/ml). Após confirmação diagnóstica, deverá ser optado quanto a forma de condução do caso, devendo sempre ser bem proporcionada de maneira multidisciplinar e equilibrada (28,29,30)

A encefalite de Bickerstaff é uma condição na qual há correlação da tríade clássica da síndrome de Miller Fisher com sintomas do sistema nervoso central/tronco cerebral (como redução do nível de consciência – Substância Reticular Ativadora Ascendente é comprometida) e, por vezes, títulos detectáveis de anticorpo anti-GQ1b. Quando associada à SMF, EB é diagnosticada clinicamente, apesar de autores considerarem a encefalite uma entidade à parte. Dentre as complicações desta situação clínica, podemos citar, como relatado no caso de A.M.S.P, a epilepsia crônica de difícil controle(3,9,19).

Existem dois tipos de tratamento para síndrome de Miller Fisher que seguem de maneira conjunta e harmônica na condução do paciente: 1) tratamento modificador da doença (visando o menor tempo de recuperação e minimização de déficits); 2) antecipação e controle das comorbidades associadas. Não há recomendações de manutenção após a fase aguda da doença. Os tratamentos modificadores de doença preconizados para SMF incluem o tratamento não medicamentoso com plasmaférese e o tratamento medicamentoso com imunoglobulina humana por via endovenosa(13,15,32,33).

6.1) TRATAMENTO MODIFICADOR DA DOENÇA

6.1.1) PLASMAFÉRESE

A plasmaférese é um procedimento que consiste na separação do plasma e células sanguíneas, sendo que essas últimas serão reinfundidas após diluição em albumina diluída em plasma fresco. Seu uso na SMF ou na SGB baseia-se na remoção de anticorpos, complemento e outros fatores responsáveis pela lesão no sistema nervoso periférico. Este procedimento aumenta a probabilidade de os pacientes deambularem em 4 semanas, diminuindo o tempo de ventilação mecânica (quando necessário), risco de infecções graves, instabilidades cardiovasculares e arritmias cardíacas em relação ao tratamento de suporte. Tal conduta deve ser traçada visando realizar quatro a cinco sessões, em dias alternados, com 200-250ml/kg por troca de plasma por ciclo(13,15).

6.1.2) IMUNOGLOBULINA HUMANA

Pela facilidade de uso, tornou-se o tratamento de escolha na maioria dos países. Sua eficácia na recuperação motora, risco de morte e efeitos adversos comparada ao tratamento não farmacológico mostrou que os resultados dentro de duas semanas são semelhantes. A estratégia terapêutica ao uso de imunoglobulina venosa é a dose de 0,4g/kg/dia por 5 dias, devendo ser interrompida caso haja qualquer evidência de perda da função renal e anafilaxia. É indispensável a realizar avaliação prévia da função renal (especialmente em pacientes diabéticos), níveis séricos de IgA, sorologia para HIV e hidratação. Durante sua administração, deve-se controlar os sinais clínicos de reação anafilática e efeitos adversos, como dor moderada no peito, no quadril ou nas costas, náuseas, vômitos, calafrios, febre, fadiga e dispneia(13,15).

6.2) ANTECIPAÇÃO E CONTROLE DAS COMORBIDADES

A antecipação dos cuidados e controle das comorbidades associadas devem ocorrer de maneira harmônica por uma equipe multidisciplinar competente para abordagem do quadro. Este grupo de trabalho deverá ser composto por, pelo menos, médicos, fisioterapeutas, enfermeiros e psicólogos, cada indivíduo com uma função específica para melhor condução do caso.

6.2.1) MÉDICOS

Os médicos atuam nos casos de SMF como o principal mediador dos cuidados. Este deve ser responsável por traçar condutas para melhor tratamento do paciente. Também é uma das peças mais importantes para decisões de intervenções invasivas, como intubação orotraqueal ou traqueostomia precoces, início de tratamento (plasmaférese ou IgIV) e gastrostomia. Cabe a este profissional decidir quanto ao início do tratamento de possíveis complicações associadas (infecções bacterianas, úlceras de pressão e trombose venosa profunda) e monitorizar as funções vitais do paciente. Médicos especialistas tornam-se fundamentais para a condução do caso, podendo citar as especialidades de neurologia e médico intensivista.

6.2.2) ENFERMAGEM

Fundamental para o seguimento em saúde, os enfermeiros devem atuar na prestação de assistência ao paciente para garantir a melhor qualidade de vida, na administração dos medicamentos da maneira correta, na realização de procedimentos (sondagem vesical, orogástrica, acessos periféricos e medição de sinais vitais). Nota-se que a monitorização multimodal e posicionamento adequado no leito, em pacientes internados por causa neurológica, é complexa e fundamental, cujo objetivo é evitar lesões secundárias. Suas intervenções são consideradas indispensáveis frente ao paciente com SMF, podendo promover uma evolução positiva e diminuindo o tempo de internações por complicações não desejáveis.

6.2.3) FISIOTERAPIA

A equipe de fisioterapia tem importância imensurável e inestimável na condução dos casos de SMF. Esta deve ser responsável pela vigilância da capacidade respiratória e capacidade vital (volume de ar que pode ser exalado dos pulmões após uma inspiração máxima), a fim de determinar condutas de maneira precoce para melhor condução do caso. Também é de extrema importância para reabilitação das habilidades motoras com reeducação muscular da área afetada, recuperação da força e prevenção de deformidades decorrentes da falta de movimento.

6.2.4) PSICOLOGIA

Ansiedade e depressão são frequentes em pacientes com SGB e SMF, dessa forma, a equipe de psicologia deve atuar para manejo dessas complicações. Os pacientes costumam referir que o tratamento com psicólogo ainda no momento de internação hospitalar é de extrema importância para manter a esperança no tratamento e recuperação da sua vitalidade(18).

6.2.5) FONOAUDIOLOGIA

Esta especialidade é de importância fundamental para avaliações constantes da capacidade de deglutição e evolução da forma de dieta. A paciente supracitada iniciou com dieta nasoenteral devido a incapacidade mastigatória, tendo recebido alta hospitalar com gastrostomia, seguiu com acompanhamento com fonoaudiologia, evoluindo para mastigação e deglutição eficientes, tornando possível a retirada da GTT.

6.2.6) NUTRIÇÃO

Durante a internação, cabe a equipe de nutrição, determinar, junto com as outras especialidades, a consistência da dieta, sua infusão e calorias. Assim, é fundamental para suporte do paciente tanto no período de internação, quanto no momento pós alta hospitalar.

Torna-se evidente, portanto, que o trabalho multidisciplinar nos casos de síndrome de Miller-Fisher são fundamentais para tratamento da fase aguda e manejo das consequências do período de internação prolongado. Assim, é importante que sempre haja acompanhamento conjunto, onde todas especialidades e formações se comuniquem de maneira efetiva, para que a condução do caso seja favorável e não traumatizante ao paciente.

7 – CONCLUSÃO

Foi relatado neste trabalho, de forma descritiva, um relato de caso clínico de uma paciente feminina adulta que desenvolveu síndrome de Miller Fisher com encefalite após infecção pelo Zika vírus no ano de 2015. Dessa forma, tornou-se possível realizar uma revisão bibliográfica não sistemática da literatura acerca do tema.

Como uma polirradiculopatia autoimune do sistema nervoso periférico, caracterizada por oftalmoplegia extrínseca, ataxia cerebelar e arreflexia profunda, SMF possui gatilho para a manifestações desses sintomas clássicos. Pode-se citar infecções bacterianas pelo *Campilobacter jejuni* ou virais como Zika vírus.

Com baixa mortalidade, mas com alto potencial de letalidade, a síndrome necessita de cuidados atenciosos de terapia intensiva e por vezes, condutas precoces. O tratamento desse paciente deve ser por meio de um sistema multidisciplinar apto e organizado para manejo dos potenciais complicações.

Dada a importância do tratamento, entende-se, pois, que este não deve ser postergado após a suspeita clínica. A pesquisa diagnóstica do líquido deverá ser realizada o quanto antes, assim como o início do tratamento com a imunoglobulina intravenosa ou plasmaférese. Dessa forma, será possível reduzir o tempo de internação do paciente em unidade de terapia intensiva, assim como as possíveis complicações, reduzindo assim sua morbimortalidade.

8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fisher M. An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia). Vol. 255. 1956. p. 57–65.
2. Bell W, Van M, Blackman AJ. Fisher Syndrome in Childhood. Vol. 12, Develop. Med. Child Neurol. 1970.
3. Overell JR, Willison HJ. Recent developments in Miller Fisher syndrome and related disorders. New Engl J Med. 2005 Jun 12;255(2):562–6.
4. Damiani D, Laudanna N, Damiani D. Síndrome de Miller Fisher: considerações diagnósticas e diagnósticos diferenciais. Revista Brasileira de Clínica Médica. 2011 Nov;9(6):423–7.
5. Nóbrega MEB da, Araújo EL de L, Wada MY, Leite PLE, Dimech GS, Pércio J. Surto de síndrome de Guillain-Barré possivelmente relacionado à infecção prévia pelo vírus Zika, Região Metropolitana do Recife, Pernambuco, Brasil, 2015. Epidemiologia e serviços de saúde : revista do Sistema Único de Saúde do Brasil. 2018 Jun 28;27(2):e2017039.
6. Wilder-Smith A, Preet R, Renhorn KE, Ximenes RA, Rodrigues LC, Solomon T, et al. ZikaPLAN: Zika Preparedness Latin American Network. Global Health Action. 2017;10(1).
7. Donofrio PD. Guillain-Barré Syndrome. Vol. 23, Continuum (Minneapolis Minn). Nashville; 2017 Oct.
8. Damasceno A, França Jr MC, Pimenta DS, de Deus-Silva L, Nucci A, Damasceno BP. Bickerstaff's encephalitis, Guillain-Barré syndrome and idiopathic intracranial hypertension: are they related conditions? Arq Neuropsiquiatr. 2008;66(B):744–6.
9. Odaka M, Yuki N, Yamada M, Koga M, Takemi T, Hirata K, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis: Clinical features of 62 cases and a subgroup associated with Guillain-Barré syndrome. Vol. 126, Brain. 2003. p. 2279–90.
10. Willison HJ, Veitch J, Paterson G, Kennedy GE. Miller Fisher syndrome is associated with serum antibodies to GQ1b ganglioside [Internet]. Vol. 56, Neurosurgery, and Psychiatry. 1993. Available from: <http://jnnp.bmj.com/>
11. Chiba A, Kusunoki S, Obata H, Machinami R, Kanazawa I. Serum anti-GQ1b antibody is associated with ophthalmoplegia in Miller Fisher syndrome and Guillain-Barré syndrome: Clinical and immunohistochemical studies. 1992.

12. Yuki N. Guillain-Barré syndrome and anti-ganglioside antibodies: A clinician-scientist's journey. Vol. 88, Proceedings of the Japan Academy Series B: Physical and Biological Sciences. 2012. p. 299–326.
13. Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FAA, Bateman K, Ferreira MLB, Cornblath DR, et al. Diagnosis and management of Guillain–Barré syndrome in ten steps. *Nature Reviews Neurology*. 2019 Nov 1;15(11):671–83.
14. Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, Hattori T. Intravenous immunoglobulin therapy for Miller Fisher syndrome [Internet]. 2007. Available from: www.neurology.org
15. al Othman B, Raabe J, Kini A, Lee AG. Update: The Miller Fisher variants of Guillain-Barré syndrome. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2019 Nov 1;30(6):462–6.
16. Smith JL, Walsh FB. Syndrome of External Ophthalmoplegia, Ataxia, and Areflexia (Fisher) Ocular Manifestations in Acute Idiopathic Polyneuritis (Guillain-Barré Syndrome); Report of Two Cases [Internet]. 1957. Available from: <http://archophth.jamanetwork.com/>
17. Neubert FR. Complete ophthalmoplegia in acute toxic polyneuritis. *British Journal of Ophthalmology*. 1958;42(10):632–3.
18. Rocha Cabrero F, Morrison M. Miller Fisher Syndrome. *StatPearls*. 2021 Jul 20;
19. Bickerstaff ER. BRAINSTEM ENCEPHALITIS* FURTHER OBSERVATIONS ON A GRAVE SYNDROME WITH BENIGN PROGNOSIS. 1957.
20. Svennerholm L, Fredman P. Antibody Detection in Gdian-Barré Syndrome. 1990.
21. Yuki N, Sato S, Tsuji S, Ohsawa T, Miyatake T, Willison HJ, et al. Gangliosides and bacterial toxins in Guillain-Barré syndrome. Vol. 31, *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1992.
22. Paparounas K. Anti-GQ1b Ganglioside Antibody in Peripheral Nervous System Disorders Pathophysiologic Role and Clinical Relevance [Internet]. 2004. Available from: <https://jamanetwork.com/>
23. Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, Yuki N, Hattori T. Clinical features and prognosis of Miller Fisher syndrome. *Neurology*. 2001 Apr 24;56(8):1104–6.
24. Yuki N, Odaka M, Hirata K. Acute Ophthalmoparesis (without Ataxia) Associated with Anti-GQ1b IgG Antibody Clinical Features. Vol. 108, *Ophthalmology*. 2001.
25. Yuki N, Susuki K, Hirata K. Ataxic Guillain-Barré syndrome with anti-GQ1b antibody: Relation to Miller Fisher syndrome. Vol. 54, *NEUROLOGY*. 2000.

26. Verboon C, Doets AY, Galassi G, Davidson A, Waheed W, Péréon Y, et al. Current treatment practice of Guillain-Barré syndrome. *Neurology*. 2019 Jul 2;93(1):E59–76.
27. Yuki N. Infectious origins of, and molecular mimicry in Guillain-Barré and Fisher syndromes. 2001 Aug.
28. Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of Current Diagnostic Criteria for Guillain-Barré Syndrome.
29. Vucic S, Cairns KD, Black KR, Tick Chong PS, Cros D. Neurophysiologic findings in early acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Clinical Neurophysiology*. 2004 Oct;115(10):2329–35.
30. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. Vol. 388, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2016. p. 717–27.
31. Jacobs BC, O’Hanlon GM, Bullens RWM, Veitch J, Plomp JJ, Willison HJ. Immunoglobulins inhibit pathophysiological effects of anti-GQ1b-positive sera at motor nerve terminals through inhibition of antibody binding. *Brain*. 2003 Oct;126(10):2220–34.
32. Hughes RAC, Swan A v., Raphaël JC, Annane D, van Koningsveld R, van Doorn PA. Immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: A systematic review. Vol. 130, *Brain*. 2007. p. 2245–57.
33. Verboon C, Doets AY, Galassi G, Davidson A, Waheed W, Péréon Y, et al. Current treatment practice of Guillain-Barré syndrome. *Neurology*. 2019 Jul 2;93(1):E59–76.
34. Sekiguchi Y, Mori M, Misawa S, Sawai S, Yuki N, Beppu M, et al. How often and when Fisher syndrome is overlapped by Guillain-Barré syndrome or Bickerstaff brainstem encephalitis? *European Journal of Neurology*. 2016 Jun 1;23(6):1058–63.
35. Verboon C, van Doorn PA, Jacobs BC. Treatment dilemmas in Guillain-Barré syndrome. Vol. 88, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. BMJ Publishing Group; 2017. p. 346–52.

