

CASO CLÍNICO

1. Adjunto al servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela
 - a. Doctor en Ciencias Médicas, ORCID: 0000-0002-5433-7149
 - b. Doctora en Ciencias Médicas, ORCID: 0000-0002-9937-1850
 - c. Médico especialista en Ginecología y Obstetricia, ORCID: 0000-0001-9366-6343

Declaración de aspectos éticos

Reconocimiento de autoría: Todos los autores declaramos que hemos realizado aportes a la idea, diseño del estudio, recolección de datos, análisis e interpretación de datos, revisión crítica del contenido intelectual y aprobación final del manuscrito que estamos enviando.

Responsabilidades éticas: Protección de personas. Los autores declaramos que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaramos que hemos seguido los protocolos del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores hemos obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiamiento: Los autores certificamos que no hemos recibido apoyos financieros, equipos, en personal de trabajo o en especie de personas, instituciones públicas y/o privadas para la realización del estudio.

Recibido: 10 abril 2022

Aceptado: 11 mayo 2022

Publicación en línea: 12 de septiembre 2022

Correspondencia:

Dr. Eduardo Reyna-Villasmil

📍 Hospital Central "Dr. Urquinaona". Final Av. El Milagro. Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela

☎ 584162605233

✉ sippenbauch@gmail.com.

Citar como: Torres-Cepeda D, Rondón-Tapia M, Reyna-Villasmil E. Carcinoma primario puro de células escamosas de ovario. Rev peru ginecol obstet. 2022;68(3). DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v68i2437>

Síndrome de Miller-Fisher durante el embarazo

Miller-Fisher syndrome during pregnancy

Eduardo Reyna-Villasmil^{1,a}, Duly Torres-Cepeda^{1,b}, Martha Rondón-Tapia^{1,c}

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v68i2437>

RESUMEN

El síndrome de Miller-Fisher es un trastorno agudo, autoinmune y desmielinizante poco frecuente que se considera una variante del síndrome de Guillain-Barré. El mecanismo patológico no está claro, pero las polineuropatías desmielinizantes agudas pueden ser provocadas por infecciones bacterianas o virales, intervenciones quirúrgicas mayores o vacunación. El embarazo puede ser un desencadenante de la respuesta inmunitaria que causa la aparición del síndrome. El síndrome de Miller-Fisher está caracterizado por la aparición aguda, con afección predominante de los nervios faciales y craneales que resulta en oftalmoparesia, ataxia y arreflexia / hiporreflexia. El diagnóstico se basa en la sospecha clínica junto a la determinación de anticuerpos gangliósidos específicos y otras pruebas de laboratorio e imágenes. El tratamiento consiste en el uso de inmunoglobulina endovenosa y plasmaféresis, junto a medidas de apoyo. Existen pocos informes de aparición del síndrome en embarazadas. Se presenta un caso de síndrome de Miller-Fisher durante el embarazo.

Palabras clave. Síndrome de Miller-Fisher; Síndrome de Guillain-Barre; Oftalmoparesia; Ataxia; Embarazo.

ABSTRACT

Miller-Fisher syndrome is a rare, acute, autoimmune, demyelinating disorder which is considered a variant of Guillain-Barré syndrome. The pathologic mechanism is unclear, but acute demyelinating polyneuropathies may be triggered by bacterial or viral infections, major surgical interventions, or vaccination. Pregnancy may be a trigger of the immune response causing the onset of the syndrome. Miller-Fisher syndrome is characterized by acute onset, with predominant involvement of the facial and cranial nerves resulting in ophthalmoparesis, ataxia, and areflexia/hyporeflexia. Diagnosis is based on clinical suspicion together with the determination of specific ganglioside antibodies and other laboratory and imaging tests. Treatment consists of intravenous immunoglobulin and plasmapheresis, together with supportive measures. There are few reports of the syndrome occurring in pregnant women. A case of Miller-Fisher syndrome during pregnancy is presented.

Key words: Miller-Fisher syndrome, Guillain-Barre syndrome, Ophthalmoparesis, Ataxia, Pregnancy

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Miller-Fisher (SMF) es un trastorno raro que está caracterizado por la aparición aguda de oftalmoparesia, ataxia e hiporreflexia / arreflexia⁽¹⁾. Hace 60 años fue reconocido como una variante del síndrome de Guillain-Barré (SGB). La incidencia anual es de 0,09 por cada 100,000 personas y afecta más a hombres que a mujeres con una relación 2:1⁽²⁾.

El SGB generalmente aparece posterior a infecciones por *Campylobacter jejuni*, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr y de la gripe o secundarios a cirugía mayor, embarazo o vacunación^(3,4). El SMF representa 5% a 10% de los casos de SGB y puede tener un componente autoinmune mayor, debido a la presencia de anticuerpos antigangliósidos. Durante la fase aguda de la enfermedad, estos anticuerpos tienen una sensibilidad y especificidad diagnóstica de 92% y 97%, respectivamente⁽⁵⁾. El SMF durante en embarazadas es raro y solo existen informes de 5 casos en gestantes. Se presenta un caso de síndrome de Miller-Fisher durante el embarazo.



CASO CLÍNICO

Se trató de paciente de 16 años, primigesta de 20 semanas, quien fue referida por presentar náuseas y vómitos incoercibles de cinco días de evolución, acompañado de visión doble, debilidad generalizada, ataxia, dificultad para la marcha, disfonía desde hacía 2 días. Negaba antecedentes de infecciones respiratorias y/o gastrointestinales o enfermedades neurológicas durante el embarazo. También denegaba antecedentes familiares de importancia.

Al examen físico la paciente estaba en regulares condiciones, afebril y ligeramente deshidratada. Los signos vitales eran: presión arterial de 145/82 mmHg, frecuencia cardíaca de 88 latidos por minuto y temperatura de 36,9°C. Se encontraba ansiosa e incómoda al interrogatorio, pero estaba orientada en las tres esferas. Las funciones mentales superiores estaban conservadas con lenguaje coherente y congruente, memoria anterógrada y retrógrada conservadas. Se observó oftalmoparesia bilateral con desviación ocular desconjugada no fluctuante, con restricción de la abducción del ojo izquierdo y limitación del movimiento ocular bilateral en todas las demás direcciones, sin evidencia de ptosis y nistagmos. Las pupilas eran isométricas, midriáticas y normoreactivas con fondo de ojo normal. No se encontró evidencia de alteración del resto de los pares craneales.

Además, se halló cuadriparesia de predominio proximal con reflejos osteotendinosos disminuidos (1/4) en las cuatro extremidades, Babinski negativo bilateral con ausencia de movimientos anormales y signos de irritación meníngea. La propiocepción estaba disminuida, pero la percepción de vibración y temperatura era normal. La ataxia era prominente en las extremidades inferiores durante la bipedestación y la marcha, a pesar de la conservación de la fuerza motora. El examen obstétrico mostró feto único, vivo, con altura uterina de 21 centímetros compatible con la edad gestacional y frecuencia cardíaca fetal de 149 latidos por minuto, sin evidencia de cambios cervicales y/o pérdida de líquido amniótico.

Las pruebas de hematología, función hepática y renal, perfil de coagulación, examen de orina y electrolitos estaban dentro de límites normales. Tanto las imágenes de tomografía computada y resonancia magnética como la angiografía por

tomografía computada y el venograma por resonancia magnética no presentaron anomalías. La electromiografía mostró evidencia de polineuropatía desmielinizante sensoriomotora severa, dependiente de longitud y simétrica, con mayor compromiso de extremidades inferiores, pero sin signos de trastorno de la unión presináptica. El análisis del líquido cefalorraquídeo obtenido por punción lumbar denotó ausencia de disociación albumino-citológica con concentraciones de proteínas de 0,60 g/L y glucosa de 70 mg/dL (glucosa central de 81 mg/dL). La tinción de Gram, cultivos y panel de serología para bacterias, virus del herpes simple y citomegalovirus fueron negativos. En vista de los hallazgos la paciente fue tratada con cuidados de apoyo.

Los estudios serológicos mostraron anticuerpos antigangliósido (anti-GQ1b, anti GD1b y anti-GT1a) positivos, mientras la determinación de anticuerpos contra la glicoproteína asociada a la mielina, bandas oligoclonales, cribado de autoanticuerpos (antinucleares, antiribonucleoproteínas nucleares pequeñas, antimitocondrial, antireticulina, anticélulas parietales gástricas y anticitoplasma de neutrófilos) fueron negativas. Las pruebas de trastornos del tejido conectivo, anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea y contra tiroglobulina serología de enfermedad de Lyme, IgM de micoplasma y pruebas de sífilis fueron negativas. En vista de los hallazgos se realizó el diagnóstico de SMF.

A las 48 horas del ingreso, la paciente desarrolló ausencia de reflejos tendinosos profundos, insuficiencia respiratoria, hipoxemia e hipercapnia en forma progresiva asociada a debilidad bulbar, por lo que fue intubada y trasladada a la unidad de cuidados intensivos. Se inició tratamiento de plasmaféresis (con recambio total de 5 volúmenes de plasma) e inmunoglobulina intravenosa (400 mg/kg/día). Se observó mejoría clínica significativa después del segundo recambio. Luego de 5 sesiones la paciente fue pasada a hospitalización, siendo dada alta a los 18 días después del ingreso. No se encontraron evidencias de alteraciones del bienestar fetal durante la hospitalización.

La paciente fue tratada por el servicio de neurología durante el seguimiento. Se realizó un control ambulatorio al mes del egreso hospitalario con el resultado del estudio electromiográfico, con mejoría de la fuerza muscular en miembros inferiores.



res es de 4/5 y superiores 5/5, tanto distal como proximal. A los 6 meses de la aparición de los síntomas aún necesita ayuda para ponerse en pie.

La paciente fue seguida semanalmente en la consulta prenatal de alto riesgo sin presentar complicaciones. A las 38 semanas presentó parto vaginal espontáneo sin complicaciones, obteniéndose recién nacido vivo femenino de 3200 gramos, con puntaje de Apgar al minuto y a los 5 minutos de 6 y 9 puntos, respectivamente. No se observó ninguna alteración neurológica al momento del examen físico posnatal.

DISCUSIÓN

El SMF es una polineuropatía aguda autoinmune y desmielinizante caracterizada por la aparición aguda de oftalmoparesia, ataxia y arreflexia / hiporreflexia, pero también pueden presentarse con signos y síntomas indicativos de neuropatía generalizada⁽³⁾. Las polineuropatías desmielinizantes pueden ser desencadenadas por una respuesta inflamatoria aguda con evidencia de infiltrados inflamatorios y áreas de desmielinización segmentaria. En algunos casos estas han sido asociadas a infecciones respiratorias / gastrointestinales, infección aguda por citomegalovirus, vacunación por gripe, neurotoxicidad por inhibidores de la calcineurina y rechazo de aloinjertos⁽⁶⁾.

La etiopatogenia del SMF está asociada a un fenómeno de mimetismo molecular entre los gangliósidos (componentes importantes de los nervios periféricos) y algunos agentes infecciosos⁽⁷⁾. Los gangliósidos son ceramidas unidas a hexosas y ácido N-acetilneuramínico, enlazados a un núcleo de oligosacárido. Cuatro gangliósidos, GM1, GD1a, GT1a y GQ1b, difieren en cuanto al número y posición de los ácidos siálicos⁽⁸⁾. La hipótesis más común sobre el mecanismo subyacente es la respuesta inmunitaria humoral con depósito de complementos activados e inmunoglobulinas con respuesta celular de macrófagos y células T infiltrantes. Además, la localización de estos antígenos gangliósidos está asociado con patrones clínicos distintos⁽⁴⁾.

El diagnóstico de SMF está basado en la sintomatología. Los síntomas generalmente tienen inicio agudo en horas o días y los signos clínicos son diplopía (63%), alteración sensitiva (52%), blefaroptosis (35%), parálisis facial (35%), ataxia (33%),

debilidad muscular (25%) y disestesias (17%). La diplopía es consecuencia de la oftalmoparesia, que es un hallazgo temprano. Las anomalías pupilares también son comunes y pueden incluir asimetría pupilar y reactividad lenta a la luz⁽⁹⁾. Por otra parte, la ataxia generalmente es severa y dificulta la deambulación independiente, a pesar de la conservación de la fuerza muscular.

La mayoría de los pacientes con SMF tienen resultados de estudios por imágenes normales, especialmente aquellos con sintomatología parcial⁽¹⁰⁾. El análisis del líquido cefalorraquídeo, aunque al inicio puede ser normal, pueden mostrar disociación citológica-albúmina, No obstante, sus resultados solo son útiles para excluir otras patologías con sintomatología similar⁽⁵⁾. Los estudios de conducción nerviosa y la electromiografía pueden ayudar en el diagnóstico, pero tienen un papel limitado, ya que solo en algunos casos aparecen anomalías, las cuales son más pronunciadas dos semanas después del inicio de los síntomas⁽²⁾.

Los diagnósticos diferenciales son con otras patologías neurológicas infecciosas o autoinmunes, como encefalitis de Bickerstaff, esclerosis múltiple, síndrome de Tolosa-Hunt, síndromes paraneoplásicos (síndrome de Eaton-Lambert), botulismo, miastenia gravis, poliomielitis y difteria^(1,2). El principal diagnóstico diferencial durante el embarazo es la encefalitis de Wernicke, que se caracteriza por una tríada clínica (nistagmo y oftalmoplejía, cambios en el estado mental y ataxia) asociada generalmente a deficiencia de tiamina. Las imágenes de resonancia magnética muestran alteraciones simétricas de la intensidad de la señal en T2 en tálamo medial, cuerpos mamilares, placa tectal y área periacueductal⁽¹¹⁾.

Aproximadamente 80% a 90% de los pacientes con SMF tienen anticuerpos contra GQ1b. Estos desempeñan un papel fundamental en la patogénesis del síndrome, ya que la oftalmoparesia y la ataxia están fuertemente asociadas a la presencia de anticuerpos. Además, existen informes de concentraciones superiores de los anticuerpos en el líquido cefalorraquídeo durante las primeras 3 semanas de la enfermedad⁽¹²⁾.

Los datos relativos al tratamiento obtenidos a partir de ensayos clínicos de SMF son escasos, por lo que el manejo se basa en las mismas directrices utilizadas para el SGB y debe iniciarse lo



más pronto posible con el fin de prevenir el daño nervioso irreversible, principalmente en pacientes con debilidad rápidamente progresiva. La administración intravenosa de altas dosis de inmunoglobulina ha mostrado ser tan eficaz como la plasmaféresis en el SGB y sus variantes, junto con los cuidados de apoyo⁽¹³⁾. Varios informes indican disminución del daño nervioso y mejoría clínica más rápida luego del tratamiento. Se ha descrito buena respuesta al tratamiento en dos tercios de los pacientes, cuando se le inicia dentro de las dos semanas posteriores a la aparición de los síntomas, y las funciones se recuperan completamente en los tres a cinco meses siguientes⁽¹²⁾.

Las polineuropatías desmielinizantes durante el embarazo son raras y ocurren más frecuentemente en el segundo y tercer trimestre del embarazo y en el primer mes posparto, debido al predominio de células Th1 que producen citoquinas citotóxicas proinflamatorias durante este periodo. Antes de la aparición de las inmunoterapias, las pacientes obstétricas experimentaban morbimortalidad significativa con 20% de pacientes con discapacidad, 35% con soporte ventilatorio y una tasa de mortalidad de 13%. La frecuencia de parto pretérmino también aumentaba en casos severos. Tanto la rapidez de aparición de la enfermedad como la severidad y duración de la parálisis son indicadores de mal pronóstico⁽¹⁴⁾. Hasta la fecha se desconoce el impacto del SMF durante el embarazo y los resultados perinatales a largo plazo.

Todos los pacientes con SMF deben permanecer bajo observación hospitalaria hasta que se haya establecido que no existe evidencia de progresión clínica. En el manejo de las pacientes debe incluirse la prevención de la trombosis venosa profunda, identificación y manejo de infecciones, tratamiento del dolor, cateterización vesical en caso de retención urinaria, laxantes en caso de estreñimiento, manejo del estrés psicosocial resultante de la enfermedad e implementación de programas de rehabilitación temprana, activa e individualizada. Estas medidas pueden ayudar a lograr una resultante favorable⁽¹⁵⁾.

En conclusión, el SMF, una variante del SGB, es una condición rara durante el embarazo. Está caracterizado por oftalmoparesia, ataxia y arreflexia/hiporreflexia y puede ser tratado con éxito con inmunoglobulina intravenosa o plasmaféresis. Es necesario lograr el diagnóstico preciso

y el tratamiento oportuno y estar alerta ante los trastornos neurológicos autoinmunes inesperados durante el embarazo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Durcan R, Murphy O, Reid V, Lynch T. Guillain-Barré syndrome mimicking botulism in early disease course. *Pract Neurol*. 2018;18(6):501-4. doi: 10.1136/practneurol-2018-001891
2. Ono M, Sato H, Shirahashi M, Tomioka N, Maeda J, Watanabe K, et al. Clinical features of Miller-Fisher syndrome in pregnancy. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2015;2015:840680. doi: 10.1155/2015/840680
3. Hiew FL, Ramlan R, Viswanathan S, Puvanarajah S. Guillain-Barré Syndrome, variants & forms frustre: Reclassification with new criteria. *Clin Neurol Neurosurg*. 2017;158:114-8. doi: 10.1016/j.clineuro.2017.05.006
4. Kwan J, Biliciler S. Guillain-Barré syndrome and other acute polyneuropathies. *Clin Geriatr Med*. 2021;37(2):313-26. doi: 10.1016/j.cger.2021.01.005
5. de Bruyn A, Poesen K, Bossuyt X, Heremans IP, Claeys T, Depuydt CE, et al. Clinical spectrum of the anti-GQ1b antibody syndrome: a case series of eight patients. *Acta Neurol Belg*. 2019;119(1):29-36. doi: 10.1007/s13760-019-01093-8
6. Ramirez-Sanchez C, Syed R, Meier A, LaBuzetta JN, Hylton DJ, Taremi M. A unique case of Miller Fisher-Guillain-Barré overlap syndrome in a liver transplant recipient. *J Neurovirol*. 2021;27(5):797-801. doi: 10.1007/s13365-021-01015-6
7. Spyromitrou-Xioufi P, Ntoulis G, Ladomenou F, Niotakis G, Tritou I, Vlachaki G. Miller Fisher syndrome triggered by infections: A review of the literature and a case report. *J Child Neurol*. 2021;36(9):785-94. doi: 10.1177/0883073820988428
8. Sekiguchi Y, Uncini A, Yuki N, Misawa S, Notturmo F, Nasu S, et al. Antiganglioside antibodies are associated with axonal Guillain-Barré syndrome: a Japanese-Italian collaborative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(1):23-8. doi: 10.1136/jnnp-2011-300309
9. Man BL. Total internal and external ophthalmoplegia as presenting symptoms of Miller Fisher syndrome. *BMJ Case Rep*. 2014;2014:bcr2014205554. doi: 10.1136/bcr-2014-205554
10. Malhotra A, Zhang M, Wu X, Jindal S, Durand D, Makhani N. MRI findings of optic pathway involvement in Miller Fisher syndrome in 3 pediatric patients and a review of the literature. *J Clin Neurosci*. 2017;39:63-7. doi: 10.1016/j.jocn.2016.12.049
11. Eren OE, Schöberl F, Campana M, Habs M, Conrad J. A unique MRI-pattern in alcohol-associated Wernicke encephalopathy. *Acta Neurol Belg*. 2020;120(6):1439-41. doi: 10.1007/s13760-020-01463-7
12. Karanfil FC, Atilla H. Acute bilateral external ophthalmoplegia in Miller Fisher syndrome. *Beyoglu Eye J*. 2019;4(2):123-5. doi: 10.14744/bej.2019.97269
13. Rose MQ, Santos CD, Rubin DI, Siegel JL, Freeman WD. Guillain-Barre syndrome after acute hepatitis E infection: A case report and literature review. *Crit Care Nurse*. 2021;41(4):47-53. doi: 10.4037/ccn2021129



14. Jain R, Rathi PS, Telang K, Zaidi A. A case of Guillain-Barre syndrome with pregnancy who delivered in ICU: a rare outcome of rare co-occurrence. *BMJ Case Rep.* 2019;12(11);e230650. doi: 10.1136/bcr-2019-230650
15. Shahrizaila N, Lehmann HC, Kuwabara S. Guillain-Barré syndrome. *Lancet.* 2021;397(10280):1214-28. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00517-1