

# Zespół Guillaina-Barrégo

Jane Pritchard

Consultant neurologist, Neuromuscular Unit, 3 North, Imperial College Healthcare NHS Trust, Charing Cross Hospital, Londyn, Wielka Brytania

Guillain-Barré syndrome

Clinical Medicine 2010;10(4):399-401

Tłum. dr n. med. Mariusz Siemiński

**Z**espół Guillaina-Barrégo jest najczęstszą przyczyną niedowładu nerwowo-mięśniowego w krajach zachodnich, z roczną zachorowalnością wynoszącą 1-2 przypadki na 100 tys. Mimo stosowania nowoczesnej intensywnej terapii i leczenia za pomocą dożylnych wlewów immunoglobulin śmiertelność w fazie ostrej tego zespołu waha się od 3,5% do 12%,<sup>1</sup> a 20% pacjentów nie odzyskuje pełnej sprawności. U wielu innych pacjentów utrzymują się objawy zmęczenia.

## Wywiad i objawy w badaniu przedmiotowym

Zespół Guillaina-Barrégo może w początkowej fazie sprawiać trudności diagnostyczne ze względu na nieswoiste objawy podmiotowe, takie jak osłabienie, ból pleców lub karku oraz parestezje. Rozpoznanie choroby jest trudne także wtedy, gdy niedowłady rozmieszczone są w nietypowy sposób i obejmują np. wyłącznie kończyny górne albo mięśnie oddechowe, z zachowaniem siły mięśniowej kończyn. Nierzadko zdarza się, że zgłaszający się na izbę przyjęć pacjenci w początkowym okresie choroby są odsyłani do domu, podczas gdy w sytuacji podejrzenia zespołu Guillaina-Barrégo pacjent powinien zostać przyjęty do szpitala i poddany obserwacji na wypadek nagłego wystąpienia niedowładu lub zagrażających życiu objawów opuszkowych.

Gdy dojdzie do ewolucji choroby do klasycznego obrazu klinicznego, pozostaje niewiele wątpliwości diagnostycznych. Obserwuje się wówczas symetryczne porażenie czterokończynowe, mogą wystąpić także: osłabienie mięśni oddechowych, porażenie nerwu twarzonego i objawy opuszkowe. Dystrybucja niedowładu może być podobna jak w zespole piramidowym, z osłabieniem zginaczy biodra i kolana, bez innych objawów uszkodzenia górnego neuronu ruchowego. Po początkowej fazie osłabienia odruchów ścięgnistych może dojść do całkowitej arefleksji, niekiedy w ciągu kilku dni. Uważa się, że w zespole Guillaina-Barrégo progresja od stanu normalnego do największego nasilenia niedowładu trwa krócej niż 4 tygodnie;<sup>2</sup> najczęściej dochodzi do niej w okresie krótszym niż 2 tygodnie. U niewielkiego odsetka pacjentów obserwuje się podostry rozwój objawów, trwający od 4 do 8 tygodni, lecz jeśli nieprawidłowości nasilają się przez dłuższy okres,

należy wziąć pod uwagę inne rozpoznanie. Bardzo rzadko występuje nawracająca odmiana zespołu Guillaina-Barrégo. Objawy czuciowe są zwykle łagodne. Wśród innych wariantów choroby należy wymienić zespół Millera-Fishera, który początkowo został opisany jako współwystępowanie ataksji, oftalmoplegii i arefleksji, jednak dotyczy on także pacjentów z rozleglejszym zajęciem nerwów czaszkowych. Objawy zespołu Millera-Fishera mogą naśladować się na objawy zespołu Guillaina-Barrégo.

W zespole Guillaina-Barrégo zwykle nie występują zaburzenia widzenia, utrata słuchu lub wczesne zaburzenia zwieraczy. W przebiegu tej choroby nie obserwuje się też gorączki ani jasno odgraniczonych zaburzeń czucia przypisywanych do danego poziomu uszkodzenia.

## Kluczowe zagadnienia

- Zespół Guillaina-Barrégo jest to kliniczne rozpoznanie choroby objawiającej się postępującym niedowładem i arefleksją, rozwijającymi się w okresie krótszym niż cztery tygodnie.
- U 25% pacjentów z typowym wariantem zespołu Guillaina-Barrégo z ostrą demielinizacją obecne są przeciwciała przeciwko gangliozynom; w zespole Millera-Fishera u 95% pacjentów stwierdza się przeciwciała przeciwko gangliozydowi GQ1b.
- Liczba leukocytów w płynie mózgowo-rdzeniowym >10 sugeruje inne rozpoznanie niż zespół Guillaina-Barrégo, w tym zakażenie HIV.
- Leczenie w fazie ostrej musi obejmować monitorowanie pojemności życiowej i akcji serca oraz wczesną intubację chorych z rozwijającą się niewydolnością oddechową i zaburzeniami opuszkowymi.
- Standardowym leczeniem jest podawanie dożylnie immunoglobulin w dawce 0,4g/kg m.c./24h przez pięć kolejnych dni u pacjentów hospitalizowanych.

---

Około 2/3 pacjentów podaje w wywiadzie, że w okresie 6 tygodni przed zachorowaniem wystąpiło u nich zakażenie (np. biegunka, najczęściej wywołana przez *Campylobacter jejuni*,<sup>3</sup> lub zakażenie górnych dróg oddechowych). Pojedyncze doniesienia opisywały rozwój zespołu Guillaina-Barrégo po szczepieniu, lecz tylko w USA odnotowano pewien związek przyczynowy między programem szczepień przeciwko świńskiej grypie z 1976 r. a rozwojem zespołu Guillaina-Barrégo.<sup>4</sup>

## Etiologia

Uważa się, że zespół Guillaina-Barrégo jest konsekwencją autoimmunologicznej reakcji skierowanej przeciwko nerwom obwodowym, do której dochodzi u pacjentów uprzednio zdrowych, bez cech innych chorób autoimmunologicznych. Niektóre drobnoustroje, które powodują zakażenia poprzedzające rozwój zespołu Guillaina-Barrégo (np. *C. jejuni*), cechują się strukturalnym podobieństwem do elementów nerwów obwodowych. W badaniach *post mortem* i w biopsjach nerwów stwierdzono obecność przeciwciał i złogów dopełniacza, limfocytów T oraz nacieków nerwów przez makrofagi. W ostrej fazie zespołu Guillaina-Barrégo opisano wiele zaburzeń immunologicznych, spośród których najistotniejsza była obecność przeciwciał skierowanych przeciwko pojedynczym gangliozydom lub ich kombinacjom.

## Diagnostyka różnicowa

Diagnostyka różnicowa we wczesnej fazie choroby jest szeroka (tab.1) i początkowo koncentruje się na lokalizowaniu patologii w korzeniach nerwowych i nerwach obwodowych. Po ustaleniu rozpoznania neuropatii w różnicowaniu należy uwzględnić:

- zakażenie (borelioza, błonica)
- zapalenie (neurosarkoidoza)
- zespół paranowotworowy
- naciek nowotworowy korzeni nerwowych
- zapalenie naczyń
- zaburzenia metaboliczne (choroba beri-beri wywołana niedoborem witaminy B<sub>1</sub>)
- polineuropatię poinfekcyjną typu autoimmunologicznego (zespół Guillaina-Barrégo).

## Badania dodatkowe potwierdzające rozpoznanie

Zespół Guillaina-Barrégo rozpoznaje się po wykluczeniu schorzeń, które go przypominają, oraz po wykonaniu badań dodatkowych.<sup>5</sup>

**Badania neurofizjologiczne:** w początkowej fazie choroby nieprawidłowości stwierdza się u 85% pacjentów, mogą być one jednak bardzo subtelne (np. wydłużenie latencji fali F, dyspersja potencjałów ruchowych oraz wydłużenie dystalnych latencji ruchowych).<sup>6</sup> Ocena neurofizjologiczna pozwala na rozróżnienie podtypów choroby – głównie demielinizacyjnego lub głównie aksonalnego. W Wielkiej Brytanii warianty aksonalne występują rzadko, natomiast dominują w Chinach, pojawiając się po sezonowych wzrostach częstości zakażeń wywoływanych przez *C. jejuni*.<sup>7</sup>

**Nakłucie łądźwiowe** powinno być wykonane przed wdrożeniem leczenia. Wykrycie, że liczba leukocytów w płynie mózgowo-rdzeniowym przekracza 10/ $\mu$ l, świadczy o prawdopodobieństwie rozpoznania procesu nowotworowego obejmującego opony mó-

Tabela 1. Różnicowe rozpoznanie anatomiczne i etiologiczne postępującego niedowładu

Uszkodzenie pnia mózgu	Udar Zapalenie mózgu
Rdzeń kręgowy	Zakażenie wirusem polio ( <i>poliomyelitis</i> ) Japońskie zapalenie mózgu Zakażenie enterowirusem 71 Zakażenie wirusem gorączki Zachodniego Nilu Zapalne, infekcyjne, mechaniczne uszkodzenia rdzenia lub ogona końskiego
Złącze nerwowo-mięśniowe	Miastenia Zatrucie toksyną botulinową
Mięśnie	Zaburzenia metaboliczne Niskie stężenie jonów K/PO <sub>4</sub> Zapalenie mięśni Choroby infekcyjne mięśni

zgowo-rdzeniowe, zakażenia HIV lub innej choroby zakaźnej (np. boreliozy lub *poliomyelitis*). W badaniach klinicznych dopuszcza się jednak wzrost liczby leukocytów w płynie mózgowo-rdzeniowym do 50/ $\mu$ l. Podawane dożylnie immunoglobuliny sporadycznie wywołują aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Zwykle po pierwszym tygodniu choroby stężenie białka w płynie mózgowo-rdzeniowym wzrasta do wartości przekraczającej 1g/l.

**Rutynowe badania krwi** powinny obejmować oznaczenie stężenia kinazy kreatynowej, inne badania biochemiczne oraz oznaczenie stężenia immunoglobulin. Wykonuje się je w celu wykluczenia innych przyczyn niedowładu oraz zmniejszenia ryzyka powikłań po dożylnym podaniu immunoglobulin. Niewydolność nerek jest względnym przeciwwskazaniem do dożylnego podawania immunoglobulin. U pacjentów z niedoborem IgA bardziej prawdopodobne jest wystąpienie reakcji anafilaktycznej.

**Oznaczenie miana przeciwciał przeciwko gangliozdom** jest wskazane, lecz ich nieobecność nie wyklucza rozpoznania zespołu Guillaina-Barrégo. Coraz więcej danych naukowych sugeruje, że mają one kluczowe znaczenie w patogenezie choroby.<sup>8</sup> Gangliozdy są bardzo rozpowszechnione w układzie nerwowym, gdyż podtrzymują strukturę błony komórkowej:

- U 25% pacjentów z wariantem zespołu Guillaina-Barrégo z ostrą zapalną demielinizacyjną polineuropatią (AIDP – *acu-*

*te inflammatory demyelinating polyneuropathy*) stwierdza się obecność przeciwciał przeciwko gangliozdom (najczęściej przeciwko GM1).

- U 95% pacjentów z zespołem Millera-Fishera stwierdza się obecność przeciwciał anti-GQ1b.
- U 50% pacjentów z wariantem aksonalnym (ostrą ruchową neuropatią aksonalną) stwierdza się przeciwciała przeciwko gangliozdom GM1.

### Postępowanie ratujące życie (tab. 2)

Zagrożenie życia w przebiegu zespołu Guillaina-Barrégo może być konsekwencją zaburzeń rytmu serca i pogarszającej się wydolności oddechowej. Niezbędne jest stosowanie kardiomonitora i regularne mierzenie pojemności życiowej płuc pacjenta, przynajmniej tak długo, jak długo jest on w stanie się poruszać. Częstotliwość pomiarów pojemności życiowej płuc (od wykonywanych co godzinę do jednego pomiaru na sześć godzin) powinna być uzależniona od stanu klinicznego pacjenta. Pomiar przepływu powietrza na szczyt wydechu nie jest substytutem pomiaru pojemności życiowej. Gdy pojawią się jakiegokolwiek objawy opuszkowe, należy niezwłocznie powiadomić oddział intensywnej terapii. Elektrywna intubacja pacjenta jest zalecana przy spadku pojemności życiowej do 15 ml/kg.<sup>9</sup> Spadek saturacji i zmiany w wartościach gazometrii krwi tętnicznej mogą świadczyć o zagrożeniu zatrzymania akcji oddechowej. Należy zapobiegać rozwojowi zakrzepicy żył głębokich, stosując pończochy uciskowe oraz heparynę podawaną podskórną.

### Leczenie

W badaniach klinicznych z randomizacją wykazano, że u hospitalizowanych pacjentów najlepsze efekty leczenia uzyskuje się, jeśli w ciągu dwóch tygodni od wystąpienia objawów rozpoczęta zostanie terapia immunoglobuliną podawaną dożylnie w dawce 0,4 g/kg/24h przez 5 dni lub przeprowadzonych zostanie 4-6 zabiegów plazmaferezy.<sup>10,11</sup> Zabiegi plazmaferezy mogą być także pomocne u pacjentów ambulatoryjnych oraz u chorych, u których terapię rozpoczęto w ciągu 30 dni od wystąpienia objawów. Ekstrapolując te dane, można

Tabela 2. Sugerowane działania w leczeniu ostrej fazy zespołu Guillaina-Barrégo

Pomiar pojemności życiowej płuc co godzinę  
Zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej  
Pomiar saturacji/gazometria krwi tętnicznej wyjściowo  
Monitorowanie akcji serca  
Ocena zaburzeń potykania  
Zastosowanie pończoch zapobiegających zakrzepicy żyłnej  
Analiza laboratoryjna krwi obejmująca: stężenie kinazy kreatynowej, OB, badania biochemiczne, stężenie immunoglobulin

spodziewać się podobnych korzystnych efektów przy podawaniu immunoglobulin dożylnie, lecz w tych grupach chorych nie zostały przeprowadzone badania kliniczne potwierdzające tę hipotezę.

Leczenie należy rozpocząć tak szybko, jak to możliwe, lecz nie ma dowodów, że rozpoczęcie terapii 12 h wcześniej (np. wieczorem zamiast następnego dnia rano) ma jakieś znaczenie. Obecnie leczeniem pierwszego rzutu jest dożylna terapia immunoglobuliną ze względu na łatwość podania. U niektórych pacjentów obserwuje się początkową odpowiedź na dożylne podanie immunoglobulin, lecz poprawa ustępuje w ciągu sześciu tygodni. Z pojedynczych doniesień wynika, że w takiej sytuacji korzystne jest podanie kolejnych dawek immunoglobulin (zagadnienie to omówiono w pozycji 12. piśmiennictwa). Nie ma dowodów, że podawanie kolejnych dawek immunoglobulin pacjentom, którzy nie zareagowali na leczenie, jest korzystne. Problem ten jest obecnie przedmiotem badania klinicznego (doniesienie osobiste: Inflammatory Neuropathy Consortium).

Nie potwierdzono skuteczności glikokortykosteroidów, jednak nie są one szkodliwe, zatem należy je podawać, jeśli są wskazane z innych powodów.<sup>13</sup> Nie ma również doniesień potwierdzających wyższość zabiegów plazmaferezy, po których podaje się immunoglobuliny, nad samymi zabiegami plazmaferezy.

## Rehabilitacja

Proces powrotu do zdrowia jest powolny, ale przebiega stabilnie. W tym czasie niezbędne są łagodzenie bólu, złożona rehabilitacja oraz edukacja pacjenta. Poprawy można się spodziewać w okresie do dwóch lat od zachorowania. Brytyjska grupa wsparcia dla osób z zespołem Guillaina-Barrégo (Guillain-Barré Syndrome Support Group) oferuje przydatną stronę internetową ([www.gbs.org.uk](http://www.gbs.org.uk)) i informacyjną linię telefoniczną. Odpowiednikiem tej organizacji w USA jest Guillain-Barré Syndrome Foundation International ([www.gbs-cidp.org](http://www.gbs-cidp.org)).

## Nowości

Zespół Guillaina-Barrégo ostatnio częściej pojawia się w mediach ze względu na obawy, że w trakcie epidemii świńskiej grypy może zwiększyć się liczba zachorowań. Wszystkie przypadki zespołu Guillaina-Barrégo w Wielkiej Brytanii, niezależnie od tego, czy są izolowane, czy też związane z zachorowaniem na świńską grypę lub ze szczepieniem przeciwko świńskiej grypie, powinny być zgłasza-

ne do British Neurological Surveillance Unit. Niedawno przeprowadzona analiza danych historycznych sugeruje, że przynajmniej w przypadku grypy sezonowej bardziej prawdopodobne jest wywołanie zespołu Guillaina-Barrégo przez wirus niż przez szczepionkę.<sup>14</sup> Aby uzyskać ogólne informacje na temat stosowania szczepionek po przebiegu zespołu Guillaina-Barrégo, pacjenci powinni konsultować się ze swoim lekarzem pierwszego kontaktu i neurologiem lub zapoznać ze wskazówkami na stronie GBS Support Group.

## Przyszłość

Wciąż pozostaje wiele do zrobienia w zakresie ograniczania niesprawności występującej po zespole Guillaina-Barrégo. Wczesne ustalenie, którzy pacjenci nie reagują lub reagują słabo na stosowaną terapię, umożliwi jej zmianę. Z ostatnich badań wynika, że metabolizm immunoglobulin podawanych dożylnie przebiega odmiennie u poszczególnych osób, przez co konieczne może być indywidualne dobieranie dawek lub ich liczby.<sup>15</sup> Lepsze zrozumienie patogenezы i kluczowego antygeny reakcji autoimmunologicznej odpowiadającej za najczęstszy wariant zespołu Guillaina-Barrégo (AIDP) będzie miało przełomowe znaczenie. Leczenie jednofazowej choroby autoimmunologicznej, takiej jak zespół Guillaina-Barrégo, jest trudne ze względu na ograniczone możliwości hamowania procesu patologicznego, który rozwija się w znacznym stopniu jeszcze przed wystąpieniem objawów.

Biologiczne metody leczenia, które są na etapie badań klinicznych, obejmują podawanie przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko składowym dopełniaczom; zapobiegają one rozwojowi neuropatii wywołanej przeciwciałami przeciwko gangliozydom w mysim modelu choroby.<sup>16</sup> Badania kliniczne nad nowymi metodami terapeutycznymi są obecnie utrudnione, ponieważ nowe substancje lecznicze powinny być stosowane dodatkowo, oprócz standardowego leczenia immunoglobulinami podawanymi dożylnie, które są obecnie złotym standardem w terapii. Rekrutację pacjentów do badań znacznie utrudnia fakt, że obecnie, z uwagi na możliwość standardowego leczenia immunoglobulinami i plazmaferezą, pacjenci są częściej leczeni w szpitalach ogólnych niż w okresie wcześniejszych dużych badań klinicznych oceniających te metody leczenia.

Adres do korespondencji: Dr J. Pritchard, Neuromuscular Unit, 3 North, Imperial College Healthcare NHS Trust, Charing Cross Hospital, Fulham Palace Road, Lon-

### Piśmiennictwo:

1. Hughes RA, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2005;366:1653-66.
2. Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1990;27(Suppl):S21-4.
3. Rees JH, Soudain SE, Gregson NA, Hughes RA. Campylobacter jejuni infection and Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 1995;333:1374-9.
4. Langmuir AD, Bregman DJ, Kurland LT, Nathanson N, Victor M. An epidemiologic and clinical evaluation of Guillain-Barré syndrome reported in association with the administration of swine influenza vaccines. *Am J Epidemiol* 1984;119:841-79.
5. Pritchard J. What's new in Guillain-Barré syndrome? *Pract Neurol* 2006;6:208-17.
6. Hadden RD, Cornblath DR, Hughes RA et al. Electrophysiological classification of Guillain-Barré Syndrome: clinical associations and outcome. Plasma Exchange/ Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. *Ann Neurol* 1998;44:780-8.
7. McKhann GM, Cornblath DR, Ho T et al. Clinical and electrophysiological aspects of acute paralytic disease of children and young adults in northern China. *Lancet* 1991;338:593-7.
8. Willison HJ, Yuki N. Peripheral neuropathies and anti-glycolipid antibodies. *Brain* 2002;125:2591-625.
9. Mehta S. Neuromuscular disease causing acute respiratory failure. *Respir Care* 2006;51:1016-21.
10. Hughes RA, Raphaël JC, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD002063.
11. Raphaël JC, Chevret S, Hughes RA, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome (update). *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD001798.
12. Winer JB. What to do - when the Guillain-Barre patient fails to respond to treatment. *Pract Neurol* 2009;9:227-30.
13. Hughes RA, Swan AV, Van Koningsveld R, van Doorn PA. Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD001446.
14. Kuitwaard K, de Gelder J, Tio-Gillen AP et al. Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin and outcome in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 2009;66:597-603.
15. Stowe J, Andrews N, Wise L, Miller E. Investigation of the temporal association of Guillain-Barré syndrome with influenza vaccine and influenza like illness using the United Kingdom General Practice Research Database. *Am J Epidemiol* 2009;169:382-8.
16. Halstead SK, Zitman FM, Humphreys PD et al. Eculizumab prevents anti-ganglioside antibody-mediated neuropathy in a murine model. *Brain* 2008;131(Pt 5):1197-208.