

Ostra zapalna polineuropatia demielinizacyjna i aksonalna — zespół Guillaina-Barrégo

Hanna Drac

Klinika Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie
 Ośrodek Badawczo-Lecznicy Chorób Nerwowo-Mięśniowych, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie

STRESZCZENIE

We współczesnym ujęciu zespół Guillaina-Barrégo stanowi grupę neuropatii o ostrym początku i jednofazowym przebiegu. Poszczególne formy wyróżnia się na podstawie rodzaju i rozkładu objawów oraz zmian w badaniu elektrofizjologicznym. Najczęściej występująca postać to ostra polineuropatia demielinizacyjna, rzadziej występują formy aksonalne — dotyczące włókien ruchowych i czuciowych lub tylko ruchowych. Oddzielne miejsce zajmuje zespół Millera Fishera (oftalmoplegia, ataksja i arefleksja). W surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym w zwiększonym stężeniu występują rozpuszczalne cząsteczki przylegania, chemokiny, metaloproteiny, co wskazuje na czynną migrację komórek T przez barierę krew-nerw. W obrazie mikroskopowym w nerwie są widoczne makrofagi czynnie odszczepiające blaszki mieliny i fagocytyjące mielinę. Zjawiska te wskazują na autoimmunologiczny mechanizm uszkodzenia, najprawdopodobniej związany z molekularną mimikrą z patogenem, co udowodniono w stosunku do zakażenia *Campylobacter jejuni*. Leczenie (stosowanie immunoglobulin, plazmaferezy, leków immunosupresyjnych) jest skierowane przeciwko atakowi autoimmunologicznemu i jego skutkom.

Polski Przegląd Neurologiczny 2009; 5 (2): 61-67

Słowa kluczowe: zespół G-B klasyczny, formy aksonalne, zespół Fishera-Bickerstaffa, leczenie

Wprowadzenie

Pierwsze opisy objawów zespołu Guillaina-Barrégo (G-B), a właściwie zespołu Landry'ego-Guillaina-Barrégo-Sthrola, sięgają 90 lat wstecz. W ciągu kolejnych lat omawiano spektrum kliniczne, elektrofizjologiczne, immunopatogenezę i leczenie tej poliradikuloneuropatii. Haymaker i Kernohan [1] na podstawie badań 50 osób przedstawili obraz kliniczny i histopatologiczny choroby (obrzęk korzeni nerwów, rozpad mieliny, komórki zapalne). Odmienne niż opisani autorzy obecność limfocytów interpretowali Asbury i wsp. [2], przypisując im właściwość uszkodzania włókien. Różnorodność patomechanizmów uszkodzenia włókien wynikała także z innych prac na materiale ludzkim [3-5] i zwierzęcym [6]. Ostatecznie udowodniono udział w patogenezie aktywowanych limfocytów T, a także przeciwciał, zwłaszcza przeciwko gangliozydowi. Na podstawie badań ustalono opisaną poniżej sekwencję zjawisk immunologicznych w zespole G-B [7]. Aktywowane komórki T rozpoznają swoisty autoantygen prezentowany przez cząsteczki głównego układu zgodności tkankowej (MHC, *major histocompatibility complex*) klasy II, jednocześnie pojawiają się stymulujące sygnały na powierzchni komórek prezentujących antygen, takich jak makrofagi. Zjawisko to może wystąpić w przebiegu infekcji, w ramach molekularnej mimikry. Krążące limfocyty aktywowane przez antygeny przylegają do błony endotelialnej żył wewnątrznerwowych, a następnie przechodzą przez ściany naczyń do nerwu. W procesie tym uczestniczą różne komórkowe cząsteczki przyle-

Adres do korespondencji: dr n. med. Hanna Drac
 Katedra i Klinika Neurologii
 Warszawski Uniwersytet Medyczny
 ul. S. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
 tel.: 0 22 599 18 57, faks: 0 22 599 28 57
 e-mail: neurologia1-sekretariat@wum.edu.pl
 Polski Przegląd Neurologiczny 2009, tom 5, 2, 61-67
 Wydawca: „Via Medica sp. z o.o.” sp.k.
 Copyright © 2009 Via Medica

gania (CAM, *cellular adhesion molecules*) i metaloproteinazy (MMP, *matrix metalloproteinases*). W podścielisku nerwu komórki T aktywują makrofagi, zwiększając ich aktywność fagocytarną; wzrasta także produkcja cytokin i uwalnianie toksycznych mediatorów, takich jak tlenek azotu (NO, *nitric oxide*), MMP i prozapalne cytokiny (czynnik martwicy nowotworu α [TNF α , *tumor necrosis factor α*] i interferon γ [INF γ]). Autoprzeciwciała przechodzące przez uszkodzoną barierę krew–nerw lub wytwarzane miejscowo przez limfocyty B przyczyniają się do demielinizacji i uszkodzenia aksonu poprzez:

- zależną od przeciwciał cytotoksyczność komórkową (ADCC, *antibody-dependent cell cytotoxicity*);
- blokowanie odpowiednich epitopów powiązanych z przewodzeniem w nerwie;
- aktywację kaskady układu dopełniacza.

Przeciwciała mogą działać w różnych miejscach obwodowego układu nerwowego, zwłaszcza tam, gdzie bariera krew–nerw jest niewystarczająca (korzenie nerwowe, zakończenia nerwowe). Przeciwciała wiążą się także w obrębie węzłów Ranviera, gdzie znajdują się receptory związane z przewodzeniem impulsów nerwowych. W tym drugim przypadku przeciwciała nie tylko zapoczątkowują odpowiedź immunologiczną, ale wykazują także efekt farmakologiczny blokowania transmisji nerwowo-mięśniowej. Do wygaśnięcia reakcji zapalnej dochodzi z udziałem makrofagów, poprzez indukcję apoptozy komórek T i wydzielania antyzapalnych cytokin (interleukina 10 [IL-10], transformujący czynnik wzrostu β [TGF- β , *transforming growth factor β*]).

Infekcje górnych dróg oddechowych i przewodu pokarmowego występują u 75% chorych z zespołem G-B (zakażenia *Campylobacter jejuni*, cytomegalowirusem [CMV]), wirusem *Epsteina-Barra*, *Mycoplasma pneumoniae*). Uważa się, że w około 25% przypadków zespołu G-B można zidentyfikować czynnik infekcyjny [8]. Obecnie nie budzą wątpliwości związki między występowaniem przeciwciał przeciwko gangliozydom a poprzedzającą infekcją *Campylobacter jejuni* (większość izolatów *Campylobacter jejuni* należy do szczepu *Penner*) oraz założenie, że przeciwciała te reagują krzyżowo z gangliozydami gospodarza [9].

Doświadczenia z ostatnich lat wskazują, że poszczególne przeciwciała mogą odpowiadać określonym cechom klinicznym zespołu G-B. Uważa się, że przeciwciała anti-GQ1b IgG są swoiste dla zespołu Millera Fishera (MF) lub zespołu G-B

z oftalmoplegią, a przeciwciała anti-GD1a IgG towarzyszą aksonalnej postaci zespołu G-B [10]. Przeciwciała anti-GT1a wykrywano u znacznego odsetka chorych (63%) z G-B, z objawami opuszkowymi [10]. Za istotny czynnik dla rozwoju zespołu G-B po infekcji *Campylobacter jejuni* uznano lipooligosacharyd (LOS) tej bakterii, ponieważ wykazuje on molekularną mimikrę z cząsteczkami cukrowymi gangliozydów GM1, GD1a, GQ1b [10, 11]. Tę teorię uwiarygodnia — poza związkiem epidemiologicznym między infekcją *Campylobacter jejuni* a zespołem G-B, obecnością w surowicy u chorych po przebyciu tej infekcji przeciwciał IgG anti-GM1 — uzyskanie modelu zwierzęcego zespołu G-B po immunizacji królika gangliozydami GM1 lub LOS *Campylobacter jejuni*. Model zwierzęcy odpowiada aksonalnej postaci zespołu G-B. Ważnym przyczynkiem do poznania związku między patogenami a występowaniem zespołu G-B było sklonowanie genów *Campylobacter jejuni* zaangażowanych w biosyntezę gangliozydopodobnych LOS. Okazało się, że gen *cst II* (gen sialylotransferazy II) ma zasadnicze znaczenie w tej syntezie. Szczepy *Campylobacter jejuni* z *cst II* (Thr51) mają ekspresję LOS GM1- i GD1a-podobnych. Chorzy zakażeni tymi szczepami wytwarzają autoprzeciwciała IgG anti-GM1 i GD1a i w ich przypadku rozwija się zespół G-B z niedowładem kończyn. Zakażenie szczepami z *cst II* (Asn51) powoduje wytworzenie autoprzeciwciał IgG anti-GQ1b oraz wystąpienie zespołu cechującego się oftalmoplegią i ataksją. Pozostaje pytanie, dlaczego mimo powszechności zakażenia jelitowego *Campylobacter jejuni* zespół G-B rozwija się u 1 na 3000 chorych. Niewątpliwie duże znaczenie ma podatność osobnicza, na co może wskazywać rodzinne występowanie tej choroby [12].

Zespół G-B jest najczęstszą przyczyną ostrego porażenia mięśni. Częstość jego występowania ocenia się na 1–2 na 100 000 osób rocznie. Występuje u dzieci i u dorosłych z nasileniem między 15. a 30. rokiem życia i w wieku 50–75 lat. Poprzedzająca infekcja pojawia się u około 60% chorych. Zwykle jest to zakażenie wirusem cytomegalii, wirusem Epsteina-Barra, ospy wietrznej i półpaśca, *Mycoplasma pneumoniae* oraz *Haemophilus influenzae*. Zespół G-B może się rozwijać po infekcji żołądkowo-jelitowej wywołanej przez *Campylobacter jejuni*, na co wykazuje wynik badania serologicznego. Obserwuje się znaczne, regionalne różnice zakażenia tym patogenem (76% w Chinach, 17–39% w Europie, Stanach Zjednoczonych i w Australii). Wzrost zachorowań w Stanach Zjed-

noczonych obserwowano po zastosowaniu szczepionki przeciwko grypie (1/1 000 000 szczepionych). Szczepienie to nadal jest zalecane u chorych z zespołem G-B w wywiadzie, jeśli należą do grupy podwyższonego ryzyka. Opisywano nawracający zespół G-B po podaniu anatoksyny błonniczej. Wśród czynników poprzedzających objawy polineuropatii opisywano także: transfuzje, zabiegi operacyjne, znieczulenie nadtwardówkowe, leczenie gangliozydami oraz innymi preparatami (kaptopril, zimelidyna, amitryptylina). Nie można jednak wykluczyć, że ich związek z chorobą był przypadkowy (poza gangliozydami).

Neurologiczne objawy ubytkowe zwykle pojawiają się w ciągu 2–28 dni. Przebieg choroby jest jednofazowy u 90% pacjentów; u pozostałych może przejść w proces przewlekły lub nawracający. Mimo ogólnie dobrego rokowania u 20% chorych może wystąpić niewydolność oddechowa, a 3–5% pacjentów umiera, najczęściej z przyczyn kardiologicznych. Opisywano nawroty choroby — często po infekcjach lub szczepieniach — nawet po wielu latach (4–36) od pierwszego zachorowania. Między nawrotami choroby utrzymywał się ubytek neurologiczny lub pacjenci byli wolni od objawów [1, 13–15].

O początku choroby, zwłaszcza po przebytej infekcji, może świadczyć rozwijający się po kilku lub kilkunastu dniach ból w okolicy międzyłopatkowej i łędźwiowej, najprawdopodobniej spowodowany obrzękiem korzeni nerwowych i wtórnym podrażnieniem opon mózgowych. U pacjentów w tym okresie można stwierdzić sztywność karku i objaw Kerniga. U części chorych pojawiają się bolesne parestezje lub drętwienie, niekiedy wyprzedzające objawy ruchowe. Niedowład najczęściej rozpoczyna się w kończynach dolnych, często w częściach dosiebnych; szerzy się, obejmując kończyny górne, mięśnie tułowia. Zajęcie nerwów międzyżebrowych i nerwów przeponowych prowadzi do niewydolności oddechowej. W miarę szerzenia się niedowładu zanikają odruchy. Po okresie narastania objawów (do 3 tygodni u 80% chorych) nadchodzi faza *plateau* (10–14 dni) i zwykle faza zdrowienia, trwająca nawet 6–14 miesięcy, jeśli niedowład ma znaczne nasilenie. U około 30–50% pacjentów z zespołem G-B dochodzi do zajęcia nerwów czaszkowych (twarzowego, językowo-gardłowego, błędnego, gałkoruchowych, trójdzielnego). Nerw twarzowy bywa zajęty obustronnie. Ubytek słuchu występuje rzadko, częściej wykrywa się zaburzenia w potencjałach słuchowych. Tarczy zastoinowa występuje u 5% cho-

rych w związku z zaburzeniami wchłaniania płynu mózgowo-rdzeniowego, w wyniku wzrostu ciśnienia w zatokach żylnych [16]. Zaburzenia czucia proprioceptywnego (ułożenie, wibracja) są częstsze niż zaburzenia czucia powierzchniowego (subiektywne i obiektywne). Pacjenci zgłaszają bóle korzeniowe i mialgię. U około 30% chorych z zespołem G-B występują objawy autonomiczne, a jeżeli dotyczą układu sercowo-naczyniowego, zwłaszcza u osób w starszym wieku, mogą stanowić zagrożenie życia [17]. Obserwuje się epizodyczne lub trwałe nadciśnienie tętnicze, zaburzenia rytmu serca (tachyarytmia, bradyarytmia). Bradykardia może wystąpić w czasie odsysania wydzieliny chorego. Inne objawy autonomiczne to zaburzenia zwieraczy, niedrożność porażenna, gastropareza, zaburzenia żreniczne i potowydzielnicze. W rzadkich przypadkach dysautonomia przejawia się „burzą wegetatywną” i naśladuje śmierć pnia mózgu. Tak zwane objawy mózgowie w ostrej fazie choroby to niepokój, splątanie, pobudzenia ruchowe i halucynacje [18]. Objawy ośrodkowe w zespole G-B najprawdopodobniej występują z powodu podobieństwa epitopów mieliny obwodowej i ośrodkowej [19].

Uwzględniając rozkład niedowładu, funkcję zajętych włókien i rodzaj procesu patologicznego, oprócz klasycznej postaci zespołu G-B wyróżnia się jego inne formy. Jedną z nich jest postać gardłowo-szyjno-ramieniowa, opisana przez Roppa w 1986 roku. Do symptomów tej postaci należą: oftalmoplegia, niedowład mięśni twarzy, objawy opuszkowe (uwaga na zapalenie płuc!), niedowład mięśni karku i ramion, rzadko dołącza się niedowład kończyn dolnych. W surowicy chorych często są obecne przeciwciała anti-GT1a i anti-GM1B. Występuje także forma paraparetyczna, która imituje zespół ogona końskiego. Ostatecznie udowodniono też istnienie postaci czuciowej zespołu G-B. Z morfologicznego punktu widzenia oprócz demielinizacyjnej formy zespołu G-B (95% chorych) odróżnia się rzadką, aksonalną postać opisaną przez Feasby'ego i wsp. [20] w 1986 roku. Ze względu na rozpad włókien i wtórny zanik mięśni jest postacią gorzej rokującą, a rehabilitacja i powrót funkcji może trwać przez wiele lat. Ostatecznie, istnienie aksonalnej formy zespołu G-B udowodniono w latach 90. XX wieku na podstawie badań, w tym autopsyjnych, u osób z ostrą, wiotką tetraparezą, która była poprzedzona infekcją *Campylobacter jejuni* lub *Haemophilus influenzae* [21, 22]. U chorych z ostrą aksonalną neuropatią ruchową (AMAN, *acute motor axonal neuropathy*)

lub ostrą aksonalną neuropatią czuciowo-ruchową (AMSAN, *acute motor sensory axonal neuropathy*) w surowicy chorych stwierdzano przeciwciała anty-GD1a, anty-GalNAC-GD1a, anty-GD1b i anty-GM1. W nerwach uwidoczniono makrofagi wnikające w okolice przewężeń Ranviera do przestrzeni okołoaaksonalnej, a następnie niszczące akson; wtórnie rozpadała się osłonka mielinowa. W postaciach aksonalnych zespołu G-B nerwy czaszkowe są rzadziej zajęte niż w klasycznej demielinizacyjnej postaci zespołu G-B.

Inną odmianą zespołu G-B jest zespół MF. W oryginalnym opisie Fishera [23] u chorych stwierdzono oftalmoplegię, ataksję i zniesienie odruchów o nagłym początku. Związek z przebytą infekcją górnych dróg oddechowych i rozszczepienie białkowo-komórkowe u jednego pacjenta nasunęło autorowi podobieństwo choroby do zespołu G-B. U wielu chorych wystąpienie objawów poprzedza zakażenie *Campylobacter jejuni* lub *Haemophilus influenzae*, a u 45% pacjentów są obecne przeciwciała anty-GQ1b. Obserwuje się zewnętrzną oftalmoplegię z ptozą, obrzękiem, ataksją kończyn, zaburzenia równowagi i parestezje. Zespół objawów może narastać w ciągu kilku dni lub tygodni, zwykle dobrze rokuje, ale czasami nawraca; niekiedy dołącza się porażenie dolnych nerwów czaszkowych, porażenie kończyn, a badanie elektrofizjologiczne wykazuje aksonopatię. Powstaje pytanie dotyczące różnicowania przypadków zespołu MF z porażeniem kończyn i zespołu G-B z oftalmoplegią, zwłaszcza że w tych ostatnich przypadkach mogą także wystąpić przeciwciała anty-GQ-1b.

Bickerstaff [24] opisał 8 chorych, z których 7 miało oftalmoplegię, ataksję i zaburzenia świadomości o ostrym początku, według autora — wtórnie do zapalenia pnia mózgu. U jednego z pacjentów rozwinęło się następnie wiotkie porażenie kończyn, natomiast inni mieli osłabione lub zniesione odruchy. Następnie opisywano chorych, u których obserwowano zapalenie pnia mózgu i zespół MF, co sugerowało, że te schorzenia mogą stanowić *continuum* [24]. W zapaleniu pnia mózgu Bickerstaffa, poza oftalmoplegią i ataksją, występują: objawy piramidowe, połowiczne zaburzenia czucia, zaburzenia świadomości. Czasami występuje pleocytoza w płynie mózgowo-rdzeniowym, a w rezonansie magnetycznym są widoczne zmiany w pniu mózgu.

Ostatnio Ito i wsp. [25], analizując 581 przypadków, stwierdzili, że zarówno w zapaleniu pnia mózgu Brickerstaffa, jak i zespole MF poprzedzające infekcje były wielokrotnie spowodowane przez *Campylobacter jejuni* i *Haemophilus influenzae*, co

sugeruje podobną etiologię obu chorób. Znalazienie przeciwciał anty-GQ1b w obu procesach według autorów wskazuje, że zespół MF i zapalenie pnia mózgu Brickerstaffa są tą samą chorobą autoimmunologiczną, która w różnym stopniu zajmuje obwodowy i ośrodkowy układ nerwowy (OUN), a zatem postulują oni nazwę „zespół Fishera-Bickerstaffa” [25].

Częstość zespołu G-B u dzieci ocenia się na 0,5–1,5 na 100 000 osób. Mimo łagodniejszego przebiegu niż u dorosłych, u 10–20% chorych może dojść do niewydolności oddechowej. U dzieci częściej występują objawy z OUN: bóle głowy, zaburzenia psychiczne, podrażnienie opon mózgowych (dodatkowo objawy oponowe), obrzęk tarczy nerwu wzrokowego [26].

Zespół G-B może wystąpić w ciąży i przed wprowadzeniem nowoczesnego leczenia stanowił zagrożenie dla życia matki. Przedwczesne rozwiązanie ciąży nie poprawiało rokowania. Sukces terapeutyczny opiera się na odpowiednim postępowaniu (wczesne rozpoznanie, leczenie, zapobieganie powikłaniom) [27].

W większości przypadków rokowanie w zespole G-B jest dość dobre. Stwierdzono istotną statystycznie korelację między ostatecznym ubytkiem neurologicznym a ciężkością niedowładu w ostrej fazie choroby, trwaniem okresu *plateau* i czasem trwania sztucznej wentylacji. Za zły czynnik rokowniczy uważa się także poprzedzającą biegunkę, przebytą infekcję CV, wiek powyżej 50 lat, duże zmiany aksonalne w nerwie [28–30].

Rozpoznanie

Zespół G-B rozpoznaje się na podstawie obrazu klinicznego, analizy płynu mózgowo-rdzeniowego i badania elektrofizjologicznego. Najbardziej przydatne w rozpoznaniu są kryteria adaptowane przez Wienberga [30].

Objawy konieczne do rozpoznania to postępujący wiotki niedowład kończyn górnych i dolnych z osłabieniem odruchów. Do objawów podtrzymujących rozpoznanie należą:

- narastanie objawów przez okres do 4 tygodni;
- względna symetria objawów;
- łagodne objawy czuciowe;
- zajęcie nerwów czaszkowych, zwłaszcza obu nerwów twarzowych;
- początek zdrowienia w ciągu 2–4 tygodni od zakończenia narastania objawów;
- zaburzenia autonomiczne;
- początek objawów bez gorączki;
- podwyższone stężenie białka w płynie mózgowo-rdzeniowym;

- cytoza z komórek jednojądrzastych w płynie mózgowo-rdzeniowym nieprzekraczająca 10 komórek w 1 mm³.
Rozpoznanie mogą podważać następujące objawy:
- znaczna, utrzymująca się asymetria objawów;
- utrzymujące się zaburzenia czynności zwieraczy;
- poziom zaburzeń czucia;
- cytoza w płynie mózgowo-rdzeniowym przekraczająca 50 komórek w 1 mm³;
- obecność komórek wielojądrzastych w płynie mózgowo-rdzeniowym.

Ze względu na wspólne objawy, takie jak: ostry początek, niekiedy przewaga niedowładu dosiebnego nad odsiebnym, niedowład obu nerwów twarzowych, niewydolność oddechowa, zespół G-B, należy różnicować z napadem porfirii. Konieczne jest także wykluczenie zaburzeń elektrolitowych (hipokaliemia, hiperkaliemia — przebiegają z niedowładem i ubytkiem odruchów), zapalenia rdzenia, zwłaszcza w postaci paraparetycznej, neuropatii toksycznych (zwykle mają charakter aksonalny).

W badaniach laboratoryjnych czasami stwierdza się niewielkie podwyższenie wskaźników wątrobowych, zwiększone stężenie kinazy kreatynowej (CK, *creatine kinase*) (w przypadku infekcji) oraz nasiloną hiponatremię, jeśli dochodzi do zaburzeń wydzielania hormonu antydiuretycznego. Ponadto w surowicy występują przeciwciała anti-GM1, anti-MAG, anti-PO i inne, ale ich stężenie nie ma znaczenia diagnostycznego. W zespole G-B, w zespole MF występują przeciwciała anti-GQ1b. Przesunięcia w proteinogramie, podwyższone wartości OB, przesunięcie stężeń poszczególnych immunoglobulin sugerują konieczność poszukiwania choroby towarzyszącej (toczeń, sarkoidoza, nowotwór, infekcja HIV). Rozszczepienie białkowo-komórkowe w płynie mózgowo-rdzeniowym u większości chorych jest widoczne już w pierwszym tygodniu choroby, ale u 10% pacjentów może w ogóle nie wystąpić. Prążki oligoklonalne wykrywa się u 10–30% chorych. Cytoza w płynie nie powinna przekraczać 10 komórek jądrzastych w 1 mm³ (dopuszcza się wyższe wartości cytozy, jeśli jest jednojądrzasta) [15].

Badania elektrofizjologiczne

Nieprawidłowy wynik badania elektrokardiograficznego najprawdopodobniej wskazuje na zaburzenia autonomiczne i nie ma znaczenia diagnostycznego. Wynik badania elektrofizjologicznego nerwów i mięśni zwykle odzwierciedla rodzaj procesu patologicznego w nerwach. Jednak brak po-

budliwości nerwów w bardzo ciężkich przypadkach nie różnicuje, czy nerwy są niepobudliwe z powodu demielinizacji, czy przyczyną jest zwyrodnienie aksonalne. Zaburzenia elektrofizjologiczne na początku choroby mogą być niewielkie lub nietypowe. Zmiany elektrofizjologiczne we wczesnym okresie zespołu G-B wyczerpująco omówiono w badaniach holenderskiej grupy do spraw badań nad tym zespołem [31]. Typowo w zespole G-B występuje znaczne zwolnienie szybkości przewodzenia we włóknach ruchowych i czuciowych oraz znaczne wydłużenie latencji końcowej, wydłużenie latencji lub brak fali F oraz wieloogniskowy blok przewodzenia, co odzwierciedla uszkodzenie demielinizacyjne w nerwach. Może mu towarzyszyć niska amplituda odpowiedzi M (z włókien ruchowych) i niska amplituda odpowiedzi czuciowych. Jeżeli amplitudy odpowiedzi są szczególnie niskie, można podejrzewać współistnienie procesu aksonalnego, zwłaszcza jeśli w mięśniach są obecne fibrylacje i dodatnie potencjały odnerwienia, a w późniejszym okresie choroby występuje wzrost amplitudy, pola i czasu trwania potencjałów jednostki ruchowej (dowody reinerwacji). Zmiany szybkości przewodzenia w nerwach pojawiają się czasami dopiero po 1–2 tygodniach od wystąpienia choroby i najwcześniej dotyczą fali F, co odzwierciedla zmiany w korzeniach nerwowych. Zwolnienie szybkości przewodzenia dotyczy całej długości nerwu i bywa większe we włóknach ruchowych. Blok przewodzenia dotyczy zwykle kilku nerwów, występuje odcinkowo (amplituda i pole odpowiedzi na stymulację powyżej, dosiebnie w stosunku do bloku, są niższe niż w stymulacji poniżej — odsiebnie do bloku). Blok przewodzenia we włóknach ruchowych najprawdopodobniej jest przyczyną ostrego niedowładu. Latencja końcowa w nerwach twarzowych i nerwach krótkich jest wydłużona. Znaczne obniżenie amplitudy odpowiedzi ruchowych i czuciowych przy prawidłowej lub nieznacznie zwolnionej szybkości przewodzenia wskazuje na obecność procesu aksonalnego i jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym w zespole G-B. Zmiany aksonalne w nerwach i mięśniach są rejestrowane po około 3 tygodniach od początku choroby. Zmiany elektrofizjologiczne w nerwach mogą się utrzymywać przez wiele miesięcy i czasami na początku poprawy klinicznej są większe niż w początkowej fazie choroby.

Biopsja nerwu, zależnie od okresu i typu choroby, wykazuje demielinizację z udziałem makrofagów i nacieki limfocytarne, demielinizację oraz

zwyrodnienie aksonalne w ciężkich przypadkach lub tylko zwyrodnienie aksonalne włókien. Ponadto obserwuje się zróżnicowany stopień obrzęku endoneurium [2, 13, 32].

Biopsja nerwu nie ma znaczenia diagnostycznego w zespole G-B (pobiera się odsiebny odcinek nerwu czuciowego, a proces patologiczny zwykle jest nasilony dosiebnie i, jeżeli jest masywny, może powodować odsiebne zwyrodnienie aksonalne). Długi czas trwania opracowania wycinka opóźnia rozpoznanie choroby.

Leczenie

Każda osoba z podejrzeniem zespołu G-B wymaga skierowania do szpitala, ponieważ nie można przewidzieć postępu nasilenia objawów choroby. Pacjenci z narastającymi objawami wymagają umieszczenia na oddziale intensywnej terapii w celu monitorowania wydolności oddechowej i rytmu serca. W przypadku chorych unieruchomionych należy wdrożyć profilaktykę zakrzepowo-zatorową.

Pierwszym leczeniem, które wywołało korzystne efekty, było zastosowanie plazmaferezy (PE). W badaniach kontrolowanych wykazano, że skracająca ona czas unieruchomienia, okres stosowania respiratora oraz zwiększa odsetek chorych, którzy odzyskują siłę mięśni w ciągu roku. Z badań francuskiej grupy [33] zajmującej się stosowaniem PE w zespole G-B wynika, że w łagodnej formie tego schorzenia dwie PE działają lepiej niż żadna; w umiarkowanej postaci tego zespołu cztery PE są bardziej korzystne niż dwie — zarówno w aspekcie skrócenia okresu unieruchomienia chorego, jak i osiągnięcia pełnej siły mięśniowej w ciągu roku (z 64% do 46%). W ciężkich przypadkach sześć PE nie dawało lepszych wyników niż cztery. Pacjent z łagodną formą zespołu G-B przy przyjęciu do szpitala powinien otrzymać dwie PE, zaś stan osób z umiarkowaną i ciężką formą choroby powinien się poprawiać po dalszych dwóch PE. Warunkiem skuteczności PE jest wymiana odpowiedniej objętości osocza (40–50 ml/kg mc.). Zabiegi wykonuje się co drugi dzień. Leczenie należy wprowadzić w ciągu pierwszych 2 tygodni choroby. Konieczna jest kontrola morfologii przed zabiegiem i po nim, a po zabiegach — oznaczenie stężenia IgG. Plazmafereza jest leczeniem inwazyjnym; przeciwwskazaniami są nasilone zaburzenia autonomiczne i elektrolitowe oraz konieczność zachowania stałego poziomu leków stosowanych przez pacjenta z powodu innych chorób. Równoważnym

leczeniem w zespole G-B są immunoglobuliny podawane dożylnie [34].

W wyniku infuzji stężenie IgG w surowicy wzrasta 5-krotnie i powraca do normy w ciągu tygodnia. Dalakas [35] zaleca podawanie całej dawki 2 g/kg mc. w ciągu 2 dni, zwłaszcza u młodszych chorych z prawidłową funkcją nerek i bez obciążenia krążeniowych (nie należy jednak przekraczać dawki 80 g/d.). Osiągnięcie wyższych stężeń Ig w krótkim czasie może się łączyć z lepszym efektem terapeutycznym, co obserwowano w leczeniu zespołu G-B u dzieci. Istotne, choć rzadko występujące komplikacje leczenia to powikłania zakrzepowo-zatorowe (udar mózgu, zawał serca, zakrzepił głębokich) i ostra martwica kanalików nerkowych. Umiarkowanie rzadkie powikłania to zmiany skórne (pokrzywka, świąd, wybroczyny), utrzymujące się od 30 dni do kilku miesięcy, aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych oraz silne bóle głowy. Do częstych, łagodnych działań niepożądanych leczenia immunoglobulinami podawanymi dożylnie należą: łagodne bóle głowy, mialgia, podwyższona temperatura ciała, dreszcze (objawy grypowe ustępują po zastosowaniu leków przeciwgorączkowych, np. paracetamolu). Mogą także występować niewielkie nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych.

W badaniach przeprowadzonych w dużych grupach chorych wykazano, że PE i dożylnie podawane immunoglobuliny są równoważnymi sposobami leczenia [35, 37]. Połączenie obu metod nie zapewnia dodatkowych korzyści. Steroidy nie są stosowane w leczeniu zespołu G-B (w wybranych przypadkach dopuszcza się zastosowanie metyloprednizolonu, po leczeniu wlewami immunoglobulin). Doświadczenia wynikające ze stosowania PE i immunoglobulin w zespole G-B wnikają z leczenia pacjentów z cięższą postacią choroby, nieporuszających się samodzielnie, zagrożonych niewydolnością oddechową — są to podstawowe wskazania do rozpoczęcia terapii. Pozostaje grupa osób z łagodnym przebiegiem choroby (chorzy poruszający się samodzielnie) i kwestia ich leczenia. Mimo łagodnego przebiegu u pacjentów stwierdza się zaburzenia funkcji ruchowych (bieganie) po 3–6 miesiącach od zachorowania. Z opracowań wynika, że leczenie nie jest konieczne u osób, które chodzą bez pomocy w 2. tygodniu choroby. U około 10% chorych po poprawie lub stabilizacji związanej z leczeniem objawy się nasilają. Należy wówczas powtórzyć terapię (u części z tych pacjentów rozwija się przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna) [34, 36–38].

Inne sposoby leczenia zespołu Guillaina-Barrégo

W leczeniu zespołu G-B stosowano filtrację płynu mózgowo-rdzeniowego i immunoabsorpcję. Wyniki leczenia małej grupy chorych były podobne do rezultatów terapii z użyciem PE. Sporadycznie w terapii stosowano leki hamujące cyklooksygenazę 2, linomid, czynniki neurotroficzne, czynniki wzrostu [15, 39]. Zaburzenia autonomiczne wymagają leczenia objawowego (nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne, zaburzenia czynności zwieraczy). U wszystkich chorych z niedowładem stosuje się fizjoterapię i rehabilitację ruchową kończyn. W leczeniu bólu (występuje u ok. 70% chorych) stosuje się: niesteroidowe leki przeciwzapalne, karbamazepinę, gabapentynę (dawka działająca to u niektórych chorych nawet 3600 mg, zwykle < 1200–1800 mg/d.), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (amitryptylina, imipramina), czasem opioidy. W leczeniu objawów zespołu zmęczenia, występującego nawet u 80% chorych, stosowano amantadynę.

Leczenie w zespole Millera Fishera i innych odmianach zespołu Guillaina-Barrégo

Zespół MF zwykle przebiega łagodnie i nie wymaga leczenia. W cięższych przypadkach można rozważyć podanie immunoglobulin lub zastosowanie PE. Aksonalne postacie zespołu G-B rzadko występują w krajach europejskich; stosuje się leczenie jak w klasycznym, demielinizacyjnym zespole G-B. Zespół G-B występujący u kobiet w ciąży i u dzieci leczy się tak, jak u dorosłych chorych (ze względu na łatwość zastosowania, u dzieci częściej podaje się immunoglobuliny niż wykonuje PE).

PIŚMIENNICTWO

- Haymaker W., Kernohan J.W. The Landry Guillain-Barré syndrome: a clinicopathological report of fifty fatal cases and a critique revue of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1949; 28: 59–141.
- Asbury A.K., Aranson B.G., Adams R.D. The inflammatory lesion in idiopathic polyneuritis: its role in pathogenesis. *Medicine (Baltimore)* 1969; 48: 173–215.
- Vriesendorp F.S., Mishu B., Blaser K.J., Koski C.L. Serum antibodies to GM1, GD1b, peripheral nerve myelin and *Campylobacter jejuni* in patients with Guillain-Barré syndrome and controls: correlation and prognosis. *Ann. Nerve* 1993; 50: 1301–1303.
- Rees J.H., Gregson N.A., Hughes R.A.C. Anti-ganglioside antibodies in Guillain-Barré syndrome and their relationship to *Campylobacter jejuni* infection. *Ann. Neurol.* 1995; 38: 809–816.
- Khaliki-Shirazi A., Gregson N., Gray I. i wsp. Antiganglioside antibodies in Guillain-Barré syndrome after a recent cytomegalovirus infection. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1999; 66: 376–379.
- Santorio M., Uncini A., Corbo M. i wsp. Experimental conduction block induced by serum from a patient with anti-GM1 antibodies. *Ann. Neurol.* 1992; 31: 385–390.
- Toyka K.V. Eight three years of the Guillain-Barre syndrome: clinical and immunopathological aspects, current and future treatments. *Rev. Neurol.* 1999; 155: 849–856.
- D'Alessandro R., Casmiro M., Guarino M.; Emilia-Romagna Study Group on Clinical and Epidemiological Problems in Neurology. Risk factors for Guillain-Barré syndrome: a population-based case control study. *J. Neurol.* 1999; 246: 1004–1009.
- Yuki N. Carbohydrate mimicry: a new paradigm of autoimmune diseases. *Curr. Opin. Immunol.* 2005; 17: 577–582.
- Koga M., Takahashi M., Masuda M. i wsp. *Campylobacter* gene polymorphism as a determinant of clinical features of Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2005; 65: 1376–1381.
- Yuki N., Koga M. Zakażenia bakteryjne w zespole Guillain-Barré i w zespole Fishera. *Curr. Opin. Neurol.* 2006; 19: 451–457. [wyd. pol.].
- Geleijns K., Brouwer B., Jacobs B.C. i wsp. The occurrence of Guillain-Barré syndrome within families. *Neurology* 2004; 63: 1747–1750.
- Honhar M., Tharakan J.K., Hughes R.A.C. i wsp. A clinicopathological study of the Guillain-Barré syndrome. Nine cases and literature review. *Brain* 1991; 114: 1245–1269.
- Winer B., Hughes R.A., Anderson M.J. i wsp. A prospective study of acute idiopathic neuropathy. II antecedent events. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1988; 51: 613–618.
- Drac H. Zespół Guillaina-Barrégo. W: Losy J., Selmaj K. red. *Neuroimmunologia kliniczna*. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2007: 91–106.
- Winner J.B., Hughes R.A.C., Osmond C. A prospective study of acute idiopathic neuropathy. I Clinical features and their prognostic value. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 1988a; 51: 605–612.
- Maier H., Schmidbauer M., Pfansler B. i wsp. Central nervous system pathology in patients with the Guillain-Barré syndrome. *Brain* 1997; 120: 451–464.
- Weiss H., Rastan V., Mullges W. i wsp. Psychotic symptoms and emotional distress in patients with Guillain-Barré. *Eur. Neurol.* 2002; 47: 74–78.
- Ropper A.H. The CNS in Guillain-Barré syndrome. *Arch. Neurol.* 1983; 40: 397–398.
- Feasby T.E., Gilbert J.J., Brown W.F. i wsp. An acute axonal form of Guillain-Barré polyneuropathy. *Brain* 1986; 109: 1115–1118.
- Griffin J.W., Li C.Y., Ho T.W. i wsp. Guillain-Barré syndrome in northern China. The spectrum of neuropathological changes in clinically defined cases. *Brain* 1995; 118: 557–578.
- Griffin J.W., Li C.Y., Ho T.W. i wsp. Pathology of the motor-sensory axonal Guillain-Barré syndrome. *Ann. Neurol.* 1996; 39: 17–28.
- Fisher M. Syndrome of ophtalmoplegia ataxia and areflexia. *N. Engl. J. Med.* 1956; 255: 57–65.
- Al-Din A.N., Anderson M., Bickerstaff E.R. i wsp. Brainstem encephalitis and the syndrome of Miller-Fisher: a clinical study. *Brain* 1982; 105: 481–485.
- Ito M., Kuwabara S., Odaka M. i wsp. Bickerstaff's brainstem encephalitis and Fisher syndrome form a continuous spectrum. *J. Neurol.* 2008; 255: 674–682.
- Jones H.R. Childhood Guillain-Barré syndrome: clinical presentation diagnosis and therapy. *J. Child Neurol.* 1996; 11: 4–12.
- Yik-Si Chand L., Hang-Yuet Tsui, Ngong Leung Tse i wsp. Guillain-Barré syndrome in pregnancy. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2004; 83: 319–322.
- Jager A.E., Minderhoud J.M. Residual signes in severe Guillain-Barré syndrome analysis of 57 patients. *J. Neurol. Sci.* 1991; 104: 151–156.
- Jager A.E., Skiter H.J. Clinical signs in severe Guillain-Barré syndrome, analysis of 63 patients. *J. Neurol. Sci.* 1991; 104: 143–150.
- Wienberg D.H. Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve* 1999; 22: 271–281.
- Meulstee J., van der Meche F.G.A.; The Dutch Guillain-Barré study group. Electrodiagnostic criteria for polyneuropathy and demyelination: application in 135 patients with Guillain-Barré syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1995; 59: 482–486.
- Prineas J.W. Pathology of the Guillain-Barré syndrome. *Ann. Neurol.* 1981; 9 (supl.): 6–19.
- The French Cooperative Group on plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. Appropriate number of plasma exchanges in Guillain-Barré syndrome. *Ann. Neurol.* 1997; 41: 298–306.
- Kieseier B.C., Horste Meyer G., Lehmann C. Intravenous immunoglobulins in the treatment of immune neuropathies. *Curr. Opin. Neurol.* 2008; 21: 555–562.
- Dalakas M.C. Intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: present status and practical therapeutic guidelines. *Muscle Nerve* 1999; 22: 1479–1497.
- Lehmann H.C., Hartung H.P., Horste Meyer G., Kieseier B.C. Plasma exchange in immune-mediated neuropathies. *Curr. Opin. Neurol.* 2008; 21: 547–554.
- Visser L.H., Schmitz P.I.M., Meulstee J. i wsp. Prognostic factor of Guillain-Barré syndrome after intravenous immunoglobulin or plasma exchange. *Neurology* 1999; 53: 598–604.
- Kazatchkine M.D., Kaveri S.V. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 747–755.
- Miyamoto K., Oka N., Kawasaki T. i wsp. New cyclooxygenase-2-inhibitors for treatment of experimental autoimmune neuritis. *Muscle Nerve* 2002; 25: 280–282.