

Immunoglobuliny w terapii zespołu Guillaina-Barrégo

Mariusz Siemiński

Klinika Neurologii Dorosłych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Zespół Guillaina Barrégo (GBS, *Guillain-Barré syndrome*) to ostra neuropatia zapalna o podłożu autoimmunologicznym. Jej wystąpienie jest często poprzedzone infekcją górnych dróg oddechowych lub przewodu pokarmowego. W obrazie klinicznym dominuje narastający niedowład, któremu mogą towarzyszyć zaburzenia czucia i bóle kończyn. U niektórych pacjentów w wyniku niedowładu mięśni oddechowych dochodzi do niewydolności oddechowej. W hipotezach dotyczących patomechanizmu choroby zwraca się uwagę na zjawisko mimikry molekularnej między antygenami drobnoustrojów wywołujących infekcję oraz antygenami komórek nerwowych i mieliny. W wyniku tego procesu dochodzi do komórkowych i humoralnych procesów autoimmunologicznych prowadzących do demielinizacji i uszkodzenia aksonalnego. Metodami terapeutycznymi w GBS są plazmafereza i podawanie dożylnych immunoglobulin (IVIG). Wykazano, że stosowanie IVIG jest skuteczną i bezpieczną metodą leczenia o wielokierunkowym mechanizmie działania.

Polski Przegląd Neurologiczny 2012; 8 (3): 120–128

Słowa kluczowe: zespół Guillaina-Barrégo, immunoglobuliny, plazmafereza

Wprowadzenie

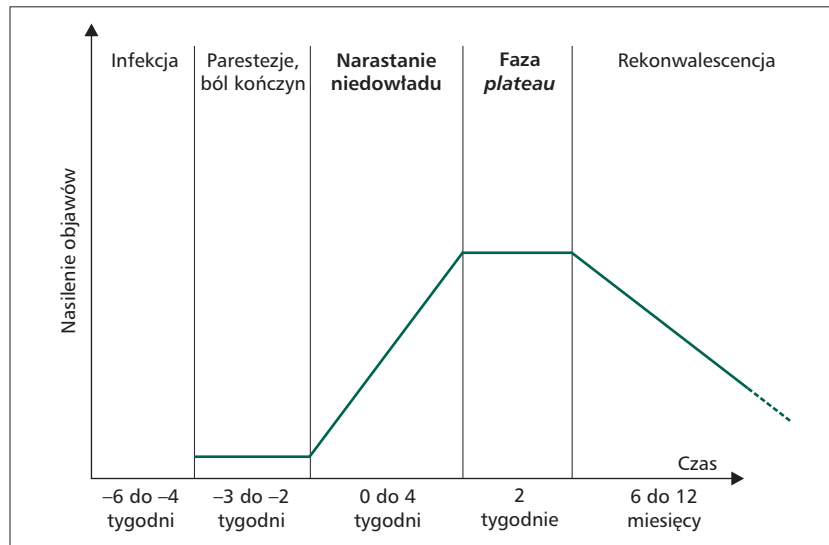
W 1916 roku Georges Guillain, Jean Alexandre Barré i Andre Strohl, pracujący w Centrum Neurologicznym V Armii Francuskiej, opisali dwóch żołnierzy hospitalizowanych z powodu osłabienia siły mięśniowej, parestezji i bólu mięśni. W badaniu

płynu mózgowo-rdzeniowego, przeprowadzonym przez Andre Strohla, autorzy stwierdzili podwyższenie stężenia albumin przy prawidłowej liczbie komórek. U obu pacjentów doszło do spontanicznej remisji. Od 1927 roku zespół poliradikuloneuropatii zapalnej z obecnością rozszczepienia białkowo-komórkowego określa się mianem zespołu Guillaina-Barrégo (GBS, *Guillain-Barré syndrome*) [1]. Eponim ten oznacza obecnie ostrą zapalną polineuropatię aksonalną i demielinizacyjną.

Epidemiologia zespołu Guillaina-Barrégo

W jednym z najnowszych opublikowanych doniesień, poświęconych epidemiologii GBS, Shui i wsp. [2] przedstawili wyniki dużego badania kohortowego przeprowadzonego w Stanach Zjednoczonych. Obserwacje prowadzono w latach 2000–2009, obejmując nimi 50 290 898 osobolat. W tej grupie zapadalność na GBS wynosiła 1,72/100 000 mieszkańców/rok. Autorzy stwierdzili również, że ryzyko zachorowania zwiększało się z wiekiem — o 50% na każde kolejne 10 lat życia. Płeć męska zwiększała ryzyko zachorowania o 40%; zapadalność wśród mężczyzn wynosiła 2,04/100 000 mieszkańców/rok, a wśród kobiet — 1,45/100 000 mieszkańców/rok. Stwierdzono także różnice w zapadalności związane z porą roku — ryzyko zachorowania na GBS było o 15% wyższe zimą i wiosną w porównaniu z latem i jesienią. Sejvar i wsp. [3] w 2011 roku opublikowali wyniki metaanalizy badań poświęconych zapadalności na GBS. Łącznie analizie poddano wyniki obserwacji 152,7 miliona osobolat. Autorzy stwierdzili, że opisywana zapadalność wahała się od 0,81 do 1,89/100 000 mieszkańców/rok. W kolejnych dekadach życia ryzyko zachorowania zwiększało się o 20%. Częściej chorowali mężczyźni; względne ryzyko zachorowania w przypadku płci męskiej wynosiło 1,78.

Adres do korespondencji: dr n. med. Mariusz Siemiński
Klinika Neurologii Dorosłych
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80-952 Gdańsk
tel: 58 349 23 00, faks 58 349 23 20
e-mail: msiem@wp.pl
Polski Przegląd Neurologiczny 2012, tom 8, 3, 120–128
Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
Copyright © 2012 Via Medica



Rycina 1. Przebieg zespołu Guillaina-Barrégo

Istotnym czynnikiem ryzyka zachorowania na GBS jest przebiecie infekcji górnych dróg oddechowych lub przewodu pokarmowego (w badaniu Shui i wsp. [2] — 58% pacjentów z GBS). Hadden i wsp. [4] w grupie 229 pacjentów z GBS stwierdzili wcześniejsze infekcje *Campylobacter jejuni* u 23% chorych, wirusem cytomegalii u 8% oraz wirusem Epsteina-Barr u 2%. W innym badaniu Jacobs i wsp. [5] stwierdzili wcześniejsze infekcje *Campylobacter jejuni* u 32%, wirusem cytomegalii u 13%, wirusem Epsteina-Barr u 10%, *Mycoplasma pneumoniae* u 5%, a w nielicznych przypadkach — *Haemophilus influenzae*, wirusami grypy A i B, wirusem paragrypy, opryszczki i ospy.

Obraz kliniczny zespołu Guillaina-Barrégo

Pierwszymi objawami GBS są osłabienie siły mięśniowej, parestezje w dystalnych częściach kończyn oraz bóle mięśniowe. Należy zwrócić uwagę, że u 36% pacjentów dolegliwości bólowe mogą poprzedzać pojawienie się niedowład [6]. Osłabienie siły mięśniowej w większości przypadków w pierwszej kolejności obejmuje kończyny dolne, następnie mięśnie kończyn górnych i tułowia. Często do osłabienia kończyn dołącza się obustronne porażenie nerwu twarzonego. Postęp niedowład jest symetryczny. Progresja deficytu ruchowego, od momentu pojawienia się pierwszych objawów do ich maksymalnego nasilenia, może trwać od 12 godzin do 4 tygodni [7]. Następnie przez około 2 tygodnie trwa faza *plateau*, po

której niedowład zaczyna ustępować. Ten ostatni proces może trwać do kilku miesięcy. Narastaniu deficytu ruchowego towarzyszą osłabienie i zanik odruchów ścięgniastych. Jednocześnie utrzymują się parestezje w dystalnych częściach kończyn (ryc. 1).

Osłabienie mięśni tułowia może prowadzić do niewydolności oddechowej. W swojej metaanalizie Shui i wsp. [2] stwierdzili, że wentylacja mechaniczna była konieczna u 13% pacjentów. W pracach publikowanych przed wdrożeniem nowoczesnych form leczenia odsetek ten sięgał 28% [8]. W przebiegu choroby mogą także się rozwinąć zaburzenia połykania zagrażające aspiracją treści pokarmowej. Chen i wsp. [9], metodą wideofluoroskopii, stwierdzili zaburzenia połykania u wszystkich przebadanych pacjentów z GBS. U chorych może także wystąpić poważna dysfunkcja autonomicznego układu nerwowego, przejawiająca się zaburzeniami rytmu serca, znacznymi wahaniami wartości ciśnienia tętniczego, zaburzeniami perystaltyki jelit i zatrzymaniem moczu.

Zespół Guillaina-Barrégo jest najczęściej chorobą uogólnioną, z deficytem neurologicznym obejmującym kończyny górne i dolne oraz mięśnie tułowia. Opisano także postacie ogniskowe — obustronne porażenie nerwów twarzowych z parestezjami [10] i niedowład gardłowo-szyjno-ramienny [11]. Zespół Millera-Fishera jest wariantem GBS objawiającym się oftalmoplegią, ataksją i zniesieniem odruchów [12].

Tabela 1. Kryteria rozpoznania zespołu Guillaina-Barrégo (GBS, *Guillain-Barré syndrome*) według *Brighton Collaboration* (źródło [7])

Poziom 1. pewności diagnostycznej	Poziom 2. pewności diagnostycznej	Poziom 3. pewności diagnostycznej
Obustronny wiotki niedowład kończyn Osłabione lub zniesione odruchy ścięgniste w kończynach objętych niedowładem Jednofazowy przebieg choroby i czas od wystąpienia objawów do osiągnięcia ich maksymalnego natężenia od 12 h do 28 dni, a następnie faza <i>plateau</i>	Obustronny wiotki niedowład kończyn Osłabione lub zniesione odruchy ścięgniste w kończynach objętych niedowładem Jednofazowy przebieg choroby i czas od wystąpienia objawów do osiągnięcia ich maksymalnego natężenia od 12 h do 28 dni, a następnie faza <i>plateau</i>	Obustronny wiotki niedowład kończyn Osłabione lub zniesione odruchy ścięgniste w kończynach objętych niedowładem Jednofazowy przebieg choroby i czas od wystąpienia objawów do osiągnięcia ich maksymalnego natężenia od 12 h do 28 dni, a następnie faza <i>plateau</i>
Odchylenia w badaniach neurofizjologicznych typowe dla GBS	Liczba leukocytów w płynie mózgowo-rdzeniowym < 50/μl (z lub bez podwyższenia stężenia białka w płynie mózgowo-rdzeniowym) lub , jeżeli płynu mózgowo-rdzeniowego nie pobrano albo wyniki badania są niedostępne, odchylenia w badaniach neurofizjologicznych typowe dla GBS	Brak innej zidentyfikowanej przyczyny niedowład
Rozszczepienie białkowo-komórkowe (tzn. stężenie białka w płynie mózgowo- rdzeniowym powyżej wartości prawidłowej i liczba leukocytów < 50/μl Brak innej zidentyfikowanej przyczyny niedowład	Brak innej zidentyfikowanej przyczyny niedowład	

Badania dodatkowe w zespole Guillaina-Barrégo

Podstawowym badaniem laboratoryjnym, zastosowanym już przez Guillaina, Barrégo i Strohla, jest analiza płynu mózgowo-rdzeniowego, w którym stwierdza się podwyższone stężenie białka, przy prawidłowej lub nieznacznie podwyższonej cytozie. Należy jednak pamiętać, że zjawisko to, określane mianem rozszczepienia białkowo-komórkowego, w pierwszym tygodniu choroby może nie występować u połowy pacjentów [13].

W badaniu przewodnictwa nerwowego stwierdza się obecność bloku przewodzenia, redukcję szybkości przewodzenia, wydłużenie latencji końcowej, wydłużenie latencji fali F oraz zmniejszenie amplitudy odpowiedzi z włókien ruchowych i czuciowych.

Na podstawie badań elektrofizjologicznych można rozróżnić trzy podtypy GBS: ostrą zapalną polineuropatię demielinizacyjną (AIDP, *acute inflammatory demyelinating polyneuropathy*), ostrą ruchową neuropatię aksonalną (AMAN, *acute motor axonal neuropaty*) i ostrą ruchowo-czuciową neuropatię aksonalną (AMSAN, *acute motor and*

sensory axonal neuropaty). W Europie i Ameryce Północnej najczęściej (90%) występującą postacią jest AIDP, natomiast w Azji postacią aksonalną stanowią 30–47% przypadków [12]. Postaci te są zbliżone pod względem obrazu klinicznego, ale formy aksonalne przebiegają gwałtowniej i ciężiej, z większą częstością występowania niewydolności oddechowej [14].

Kryteria rozpoznania zespołu Guillaina-Barrégo

Najnowsze kryteria rozpoznania GBS opublikowała w 2011 roku Grupa Robocza *Brighton Collaboration* [7]. Autorzy zaproponowali trzy kolejne poziomy pewności rozpoznania, uzależnione od rodzaju wykonanych badań dodatkowych i ich wyników. Zawsze należy dążyć do osiągnięcia najwyższego, czyli pierwszego, poziomu pewności diagnostycznej. Kryteria rozpoznania GBS przedstawiono w tabelach 1 i 2.

Patomechanizm zespołu Guillaina-Barrégo

Dane epidemiologiczne, cytowane powyżej, wskazują, że w większości przypadków GBS był

Tabela 2. Kryteria rozpoznania zespołu Millera-Fishera według *Brighton Collaboration* (źródło [7])

Poziom 1. pewności diagnostycznej	Poziom 2. pewności diagnostycznej	Poziom 3. pewności diagnostycznej
Obustronna oftalmoplegia i obustronne osłabienie lub zniesienie odruchów ścięgnistych i ataksja	Obustronna oftalmoplegia i obustronne osłabienie lub zniesienie odruchów ścięgnistych i ataksja	Obustronna oftalmoplegia i obustronne osłabienie lub zniesienie odruchów ścięgnistych i ataksja
Brak niedowładu kończyn	Brak niedowładu kończyn	Brak niedowładu kończyn
Jednofazowy przebieg choroby i czas od wystąpienia objawów do osiągnięcia ich maksymalnego natężenia od 12 h do 28 dni, a następnie faza <i>plateau</i>	Jednofazowy przebieg choroby i czas od wystąpienia objawów do osiągnięcia ich maksymalnego natężenia od 12 h do 28 dni, a następnie faza <i>plateau</i>	Jednofazowy przebieg choroby i czas od wystąpienia objawów do osiągnięcia ich maksymalnego natężenia od 12 h do 28 dni, a następnie faza <i>plateau</i>
Rozszczepienie białkowo-komórkowe (tzn. stężenie białka w płynie mózgowo-rdzeniowym powyżej wartości prawidłowej i liczba leukocytów < 50/μl)	Liczba leukocytów w płynie mózgowo-rdzeniowym < 50/μl (z lub bez podwyższenia stężenia białka w płynie mózgowo-rdzeniowym) lub prawidłowy wynik badania przewodnictwa nerwowego, lub cechy zajęcia tylko nerwów czuciowych	Brak zaburzeń świadomości i cech uszkodzenia dróg korowo-rdzeniowych
Prawidłowy wynik badania przewodnictwa nerwowego lub cechy zajęcia tylko nerwów czuciowych	Brak zaburzeń świadomości i cech uszkodzenia dróg korowo-rdzeniowych	Brak innej zidentyfikowanej przyczyny objawów
Brak zaburzeń świadomości i cech uszkodzenia dróg korowo-rdzeniowych	Brak innej zidentyfikowanej przyczyny objawów	
Brak innej zidentyfikowanej przyczyny objawów		

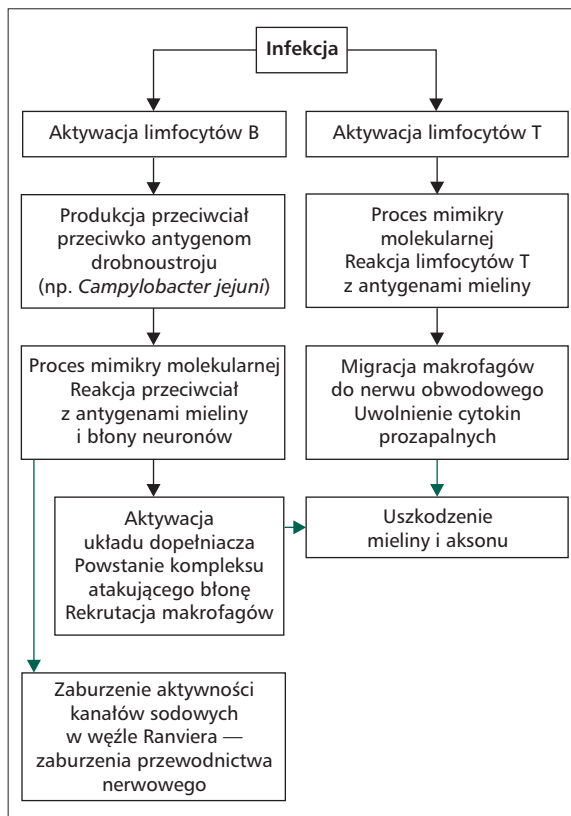
poprzedzony infekcją. Obserwacja ta stanowi punkt wyjścia do rozważań nad patomechanizmem choroby. Sprowokowana infekcją aktywacja układu odpornościowego może prowadzić do autoimmunologicznego uszkodzenia nerwów obwodowych dwiema drogami. Pierwsza z nich to droga komórkowa — aktywowane w przebiegu infekcji limfocyty T łączą się z antygenami na powierzchni komórki Schwanna, wywołując migrację makrofagów w kierunku zajętego nerwu. Aktywacja makrofagów, z uwolnieniem mediatorów stanu zapalnego, prowadzi do uszkodzenia mieliny [15]. Druga droga to droga humoralna — zaktywowane w przebiegu infekcji limfocyty B zaczynają produkować przeciwciała wiążące się następnie z powierzchnią komórek Schwanna i neuronu. Przyłączenie się przeciwciał do antygenów mieliny lub neuronu aktywuje układ dopełniacza, doprowadzając do powstania kompleksu atakującego błonę i do uszkodzenia komórek. Jednocześnie reakcja między przeciwciałami i antygenami mieliny oraz neuronu prowadzi do nacieczenia nerwu przez makrofagi i powoduje jego dalsze uszkodzenie [16].

Stwierdzono również, że wiązanie się przeciwciał z antygenami błony komórkowej neuronu w okolicy węzła Ranviera blokuje kanały sodowe, prowadząc do zaburzeń polaryzacji komórki, które są przyczyną spowolnienia przewodnictwa nerwowego [17].

Wiele dowodów wskazuje na to, że przyczyną skierowania aktywności układu odpornościowego, wzbudzonego przebytą infekcją, przeciwko tkance nerwowej jest zjawisko mimikry molekularnej. Lipooligosacharydy, znajdujące się na powierzchni drobnoustrojów wywołujących infekcję poprzedzającą GBS (np. *Campylobacter jejuni*), są „podobne” do gangliozydów znajdujących się na powierzchni komórek nerwowych i komórek Schwanna — GM1, GD1a, GD1b, GQ1b. Z tego powodu u chorych z GBS pojawiają się przeciwciała anti-GM1, anti-GD1a (w AMAN i AMSAN) czy anti-GQ1b (w zespole Millera-Fishera) [18] (ryc. 2).

Postępowanie w zespole Guillaina-Barrégo

Jak wyżej zaznaczono, u znacznego odsetka pacjentów z GBS może dojść do niewydolności odde-



Rycina 2. Hipotetyczny patomechanizm zespołu Guillaina-Barrégo

chowej i poważnych zaburzeń autonomicznych. Z tego względu chorzy powinni być hospitalizowani do momentu ustabilizowania się stanu klinicznego. Hospitalizacja pozwala także na prowadzenie działań zapobiegających powikłaniom. U pacjentów z GBS należy monitorować rytm serca i ciśnienie tętnicze, saturację krwi, pojemność życiową płuc i ewentualne zaburzenia połykania. U części pacjentów, ze względu na osłabienie mięśni oddechowych, konieczna może być wentylacja mechaniczna. Chorzy z zaburzeniami autonomicznymi mogą wymagać terapii nadciśnienia tętniczego i zaburzeń rytmu serca. U pacjentów z objawami opuszkowymi wskazane jest prowadzenie żywienia przez zgłębnik nosowo-żołądkowy, by uniknąć aspiracji treści pokarmowej. U osób unieruchomionych konieczna jest profilaktyka przeciwzakrzepowa (podawanie heparyny drobnocząsteczkowej). Niektórzy chorzy wymagają leczenia bólu neuropatycznego (podawanie leków przeciwpadaczkowych lub opioidów). Wskazana jest wczesna i zindywidualizowana rehabilitacja [19].

Skutecznymi metodami leczenia przyczynowego w GBS są podawanie dożylnych immunoglobulin (IVIg, *intravenous immune globulin*) i plazmafereza (PE, *plasma exchange*).

Po raz pierwszy PE zastosowano w 1978 roku [20]. W opublikowanej w 2012 roku metaanalizie przeprowadzonej przez *Cochrane Collaboration* udowodniono, że PE jest skuteczna w terapii GBS, prowadząc do istotnego skrócenia czasu, po jakim pacjenci odzyskują możliwość chodzenia, oraz do skrócenia czasu prowadzenia wentylacji mechanicznej. Jednocześnie metoda ta zwiększała prawdopodobieństwo powrotu siły mięśniowej. Autorzy metaanalizy zauważyli ponadto, że w porównaniu z grupą poddaną leczeniu objawowemu i profilaktycznemu, u pacjentów poddanych zabiegom PE częściej dochodzi do nawrotu choroby. Między tymi grupami nie stwierdzono różnicy w zakresie liczby zgonów [21].

W 2010 roku opublikowano metaanalizę przeprowadzoną przez *Cochrane Collaboration* dotyczącą stosowaniu kortykosteroidów w GBS [22]. Autorzy jednoznacznie stwierdzili, że przyspieszają one proces zdrowienia, zwrócili jednak uwagę na wyniki niektórych badań sugerujące, że terapia taka może prowadzić do opóźnienia powrotu sprawności pacjentów.

Kolejna metaanaliza, przeprowadzona w 2011 roku, dotyczyła innych niż PE i podanie immunoglobulin, farmakologicznych metod leczenia GBS. Analizowano publikacje poświęcone stosowaniu interferonu beta 1a, mózgowego czynnika wzrostu, filtracji płynu mózgowo-rdzeniowego i poli-glikozydu tripterygium (chiński lek ziołowy). Autorzy podsumowali metaanalizę stwierdzeniem, że żadna z tych metod nie przynosi istotnych korzyści terapeutycznych [23].

Stosowanie immunoglobulin w terapii zespołu Guillaina-Barrégo

Po raz pierwszy doniesienie o skuteczności immunoglobuliny w terapii GBS opublikowano w 1988 roku. Kleyweg i wsp. [24] stwierdzili, że podanie immunoglobulin pacjentom z ciężką postacią GBS wpłynęło pozytywnie na przebieg choroby. Po tym doniesieniu rozpoczęto serię randomizowanych badań klinicznych poświęconych skuteczności immunoglobulin w terapii GBS. Należy pamiętać, że w tym okresie znano już pozytywne wyniki stosowania PE i z tego względu w badaniach klinicznych porównywano efekty leczenia z zastosowaniem IVIG i PE.

Pierwsze wyniki takiego badania opublikowano w 1992 roku [25]. Uczestniczyło w nim 150 pacjentów, losowo przydzielanych do grup otrzymujących IVIG w dawce 0,4 g/kg mc/dobę przez 5 dni

lub poddanych 5 zabiegom PE w ciągu 7–14 dni. Kryterium włączenia do badania była niemożność samodzielnego pokonania dystansu 10 metrów. Liczbę uczestników badania, ze względów etycznych, ograniczono do 150. W czasie wstępnej analizy stwierdzono istotnie wyższą skuteczność stosowania IVIG w porównaniu z PE. W grupie otrzymującej IVIG poprawę odnotowano u 53% chorych, natomiast w grupie poddanej PE — u 34%. W grupie leczonej IVIG istotnie krótszy był także czas, po którym pojawiała się istotna poprawa kliniczna. Do kolejnego randomizowanego badania klinicznego włączono pacjentów, u których zaobserwowano istotną niesprawność rąk [26]. W terapii zastosowano dożylny wlew immunoglobuliny, w dawce 0,5 g/kg mc./dobę przez 5 dni lub 5 zabiegów PE. Autorzy stwierdzili poprawę u 69% pacjentów otrzymujących IVIG i u 61% leczonych PE. W grupie leczonej PE odnotowano więcej zdarzeń niepożądanych, lecz ze względu na niewielką liczbę uczestników badania nie wykazano istotności statystycznej różnic.

W kolejnym, największym z dotychczas przeprowadzonych, wieloośrodkowym randomizowanym badaniu klinicznym, którego wyniki opublikowano w 1997 roku [27], wzięło udział 379 pacjentów z GBS. Autorzy zastosowali dwa kryteria włączenia do badania — czas od momentu zachorowania (do 14 dni od wystąpienia pierwszych objawów neuropatycznych) oraz sprawność pacjentów (niezdolność do samodzielnego chodzenia lub większe nasilenie deficytu). Chorzy zostali losowo przydzieleni do jednej z trzech grup: (I) otrzymujących IVIG w dawce 0,4 g/kg mc./dobę przez 5 dni, (II) poddanych 5 zabiegom PE i (III) poddanych 5 zabiegom PE, po których przez 5 dni podawano IVIG w dawce 0,4 g/kg mc./dobę. Głównym punktem końcowym badania była poprawa w 7-stopniowej skali niesprawności, oceniana 4 tygodnie po zakończeniu leczenia. Drugorzędowymi punktami końcowymi były: czas upływający od randomizacji do odzyskania zdolności samodzielnego chodzenia, czas upływający do wycofania mechanicznej wentylacji oraz poprawa stwierdzona po 48 tygodniach obserwacji. Autorzy nie stwierdzili istotnej różnicy między grupami w odniesieniu do głównego punktu końcowego. Nie odnotowano także różnic dotyczących drugorzędowych punktów końcowych. Jedyne zgon związany z zastosowaną terapią nastąpił w grupie leczonej tylko PE. Między grupami nie zaobserwowano istotnych różnic co do częstości występowania działań niepożądanych. Najistotniejszym wnio-

skiem z tego badania było stwierdzenie, że podawanie immunoglobulin pacjentom poddanym uprzednio PE nie wpływa istotnie na przebieg leczenia.

W 2001 roku przeprowadzono niewielkie badanie, w którym porównywano IVIG, PE i immunoadsorbpcję [28]. W badaniu wzięło udział 74 pacjentów, przydzielonych losowo do jednej z trzech grup. Autorzy nie stwierdzili istotnych różnic w zakresie wyników obu grup, ale niewielka liczebność grup ogranicza wagę tego badania.

Immunoglobuliny pozostają jedyną alternatywą u pacjentów, u których występują przeciwwskazania do zastosowania PE. Dotyczy to 4–10% chorych, a jej przyczynami mogą być ciężkie zaburzenia układu krzepnięcia, niestabilność hemodynamiczna lub ciężka posocznica. Raphael i wsp. [29] opublikowali wyniki badania, którego celem było opracowanie najskuteczniejszej metody stosowania immunoglobulin u takich pacjentów. W badaniu wzięło udział 39 chorych, których przydzielono do grupy otrzymującej immunoglobuliny w dawce 0,4 g/kg mc./dobę przez 3 dni lub do grupy otrzymującej IVIG w takiej samej dawce dobowej przez 6 dni. Autorzy stwierdzili, że chorzy z grupy otrzymującej IVIG przez 6 dni szybciej powracali do sprawności oraz krócej wymagali stosowania wentylacji mechanicznej. Wyniki tego badania sugerują, że efekt terapeutyczny IVIG zależy od dawki.

Van Koningsveld i wsp. [30] przeprowadzili randomizowane, wieloośrodkowe badanie, kontrolowane placebo, którego celem było ustalenie, czy włączenie w trakcie terapii IVIG metyloprednizolonu poprawi rokowania pacjentów. W badaniu uczestniczyło 233 chorych. Wszyscy byli leczeni IVIG w dawce 0,4 g/kg mc./dobę przez 5 dni. Jednocześnie 116 z nich otrzymywało dożylnie 500 mg metyloprednizolonu, a 117 — placebo. Głównym punktem końcowym badania była poprawa w skali niesprawności oceniana 4 tygodnie po randomizacji, a drugorzędowymi punktami końcowymi były powrót możliwości samodzielnego chodzenia po 8 tygodniach od randomizacji, poziom niesprawności po 6 miesiącach oraz po roku, a także konieczność i czas stosowania wentylacji mechanicznej.

Randomizowane badania kliniczne, dotyczące stosowania immunoglobulin w GBS, podsumowano w metaanalizie *Cochrane Collaboration* opublikowanej w 2010 roku [31]. Autorzy, na podstawie 5 badań, w których łącznie uczestniczyło 536 chorych, stwierdzili, że leczenie immunoglobulinami nieznacznie korzystniej wpływa na poprawę sprawności pacjentów w porównaniu z PE, ale różnica

ta nie była istotna statystycznie. Badacze odnotowali większą liczbę zgonów w łącznej populacji chorych leczonych PE w porównaniu z chorymi otrzymującymi IVIG. W dwóch spośród analizowanych badań obserwacja dotyczyła także nawrotów choroby — w grupie leczonej IVIG stwierdzono mniejszą częstość nawrotów. Autorzy metaanalizy zwrócili także uwagę na fakt, że w grupach poddanych terapii IVIG zgłaszano mniej działań niepożądanych. Kolejnym analizowanym aspektem była częstość przerywania terapii. W grupie leczonej PE obserwowano istotnie więcej przypadków przedwczesnego zakończenia leczenia. Jako możliwe wyjaśnienie zaproponowano znaczną łatwość podawania immunoglobulin dożylnie, w porównaniu ze stosowaniem PE.

W przypadku nieuzyskania satysfakcjonującej poprawy po zastosowaniu standardowej dawki immunoglobulin (0,4 g/kg mc./d. przez 5 dni) korzystne może być powtórne podanie dawki, co zasugerowali w swojej publikacji Farcas i wsp. [32].

Większość niepożądanych działań IVIG jest łagodnych. Wśród nich należy wymienić: gorączkę, bóle mięśniowe, bóle głowy, pokrzywkę, wyprysk skórny, wymioty, ból w klatce piersiowej. Ciężkie powikłania zdarzają się znacznie rzadziej i są to: ostra martwica kanalików nerkowych, epizody zakrzepowo-zatorowe, reakcje anafilaktyczne oraz aseptyczne zapalenie opon mózgowych. Sporadycznie obserwowano również spadek ciśnienia tętniczego, obrzęk i skurcz oskrzeli, duszność i zaburzenia świadomości. Za ciężkie objawy niepożądane najczęściej jest odpowiedzialna reakcja przeciwciał anty-IgA pacjenta przeciwko IgA znajdującym się w podanym preparacie. Z tego względu należy się spodziewać ograniczenia liczby działań niepożądanych w przypadku stosowania preparatów o jak najniższym stężeniu IgA.

Czynniki prognostyczne w terapii zespołu Guillaina-Barrégo

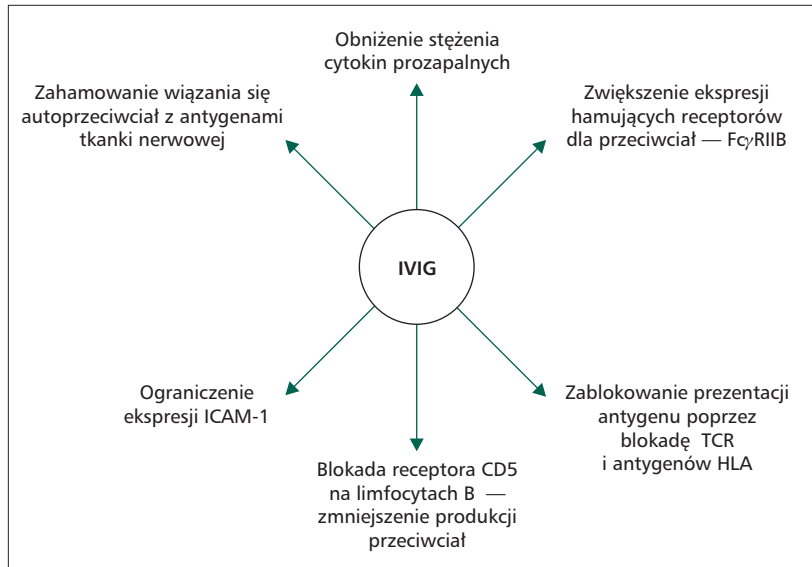
Przebieg choroby jest bardzo zindywidualizowany i z tego powodu nie udało się dotychczas jednoznacznie określić zbyt wielu czynników zwiększających ryzyko braku poprawy sprawności pacjenta. Durand i wsp. [33] opublikowali dane, z których wynika, że czynnikami prognostycznymi co do wystąpienia niewydolności oddechowej są obecność bloku przewodzenia w nerwie strzałkowym i życiowa pojemność płuc, natomiast wiek powyżej 40 lat i obecność bloku przewodzenia wiązały się z niekorzystnym rokowaniem dotyczącym powrotu sprawności.

W odniesieniu do terapii immunoglobulinami ich skuteczność można powiązać z ich farmakodynamiką. Po dożylnym podaniu immunoglobulin obserwuje się wzrost stężenia IgG w surowicy pacjenta. Kuitwaard i wsp. [34] przeprowadzili badanie, w którym mierzono stężenie IgG w surowicy chorych przed leczeniem i 2 tygodnie po rozpoczęciu podawania IVIG. Autorzy stwierdzili, że chorzy, u których wywołany leczeniem przyrost stężenia IgG był najmniejszy, najwolniej odzyskiwali sprawność.

Mechanizm działania immunoglobulin w zespole Guillaina-Barrégo

Immunoglobuliny działają przeciwzapalnie poprzez wiele różnych mechanizmów: redukcję stężenia cytokin prozapalnych, zmianę procesu prezentowania antygenów, ograniczenie ekspresji cząsteczek adhezyjnych oraz blokowanie aktywności autoprzeciwciał.

Terapia IVIG prowadzi do obniżenia u pacjentów stężeń cytokin prozapalnych — czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-alfa, *tumor necrosis factor alpha*) i interleukiny 1beta [35]. Jednocześnie może u nich dochodzić do zablokowania receptorów limfocytów T (TCR, *T-cell receptor*) i układu ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA, *human leukocyte antigens*) uczestniczących w procesie prezentowania antygenów limfocytom T. Kolejnym mechanizmem jest reakcja IVIG z antygenem CD5 limfocytów B prowadząca do zahamowania uwalniania autoprzeciwciał przez te komórki [36]. Jedną z kluczowych cząsteczek umożliwiających migrację leukocytów do miejsca, w którym toczy się proces zapalny (np. do nerwu obwodowego), jest cząsteczka adhezji międzykomórkowej 1 (ICAM-1, *intracellular adhesion molecule*). Créange i wsp. [37] stwierdzili, że terapia IVIG prowadzi do zmniejszenia liczby leukocytów, na których powierzchni jest obecna ta cząsteczka. W wyniku tego do miejsca toczącego się procesu zapalnego może docierać mniejsza liczba leukocytów. Kolejnym mechanizmem prowadzącym do wyhamowania reakcji zapalnej jest zwiększenie ekspresji hamujących receptorów dla przeciwciał — FcγRIIB, na powierzchni limfocytów B [38]. Dożylnie immunoglobuliny mogą także bezpośrednio wpływać na aktywność autoprzeciwciał. W kilku eksperymentach wykazano, że przeciwciała przeciwko gangliozynom GD1a i GQ1b mogą prowadzić do uszkodzenia komórek nerwowych poprzez aktywację układu dopełniacza. Obecność IVIG prowadziła do ograniczenia wiązania się przeciwciał z antygena-



Rycina 3. Hipotetyczne mechanizmy działania dożylnych immunoglobulin (IVIG, *intravenous immune globulin*); ICAM-1 (*intracellular adhesion molecule 1*) — cząsteczka adhezji międzykomórkowej 1; TCR (*T-cell receptor*) — receptory limfocytów T; HLA (*human leukocyte antigens*) — ludzkie antygeny leukocytarne

mi gangliozydowymi oraz osłabiała aktywację dopełniacza, zmniejszając w ten sposób efekt cytotoksyczny [36].

Stosowanie immunoglobulin w terapii zespołu Guillaina-Barrégo według zaleceń towarzystw naukowych

W 2003 roku Amerykańska Akademia Neurologii (AAN, *American Academy of Neurology*) opublikowała zalecenia dotyczące immunoterapii w leczeniu GBS [39]. W dokumencie tym stwierdzono, że stosowanie IVIG jest zalecane u pacjentów, u których niedowład uniemożliwia samodzielne chodzenie, w ciągu 2–4 tygodni od wystąpienia objawów neuropatycznych.

W 2008 roku opublikowano zalecenia Europejskiej Federacji Towarzystw Neurologicznych (EFNS, *European Federation of Neurological Societies*) [40]. Stwierdzono w nich, że podawanie IVIG w dawce 0,4 g/kg mc./dobę przez 5 dni jest leczeniem pierwszego rzutu w GBS (jak i PE) (poziom zaleceń A). Autorzy zaleceń stwierdzili jednocześnie, że odsetek powikłań jest mniejszy u pacjentów leczonych IVIG (poziom zalecenia B). Nie ma podstaw do zalecenia stosowania IVIG po zabiegach PE, gdyż takie postępowanie nie przynosi dodatkowej korzyści (poziom zaleceń C). U pacjentów, u których po początkowej poprawie po leczeniu IVIG doszło do kolejnego pogorszenia, należy ponownie zastosować IVIG

(zasada dobrej praktyki klinicznej). Pacjentom, u których po podaniu pierwszej pełnej dawki IVIG nie uzyska się poprawy klinicznej, można podać kolejny cykl IVIG (zasada dobrej praktyki klinicznej).

Amerykańskie Towarzystwo Medycyny Nerwowo-Mięśniowej i Elektrodiagnostycznej (AANEM, *American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine*) opublikowało swoje stanowisko dotyczące stosowania IVIG w chorobach nerwowo-mięśniowych w 2009 roku [41]. Autorzy uznali, że istnieją dowody klasy I przemawiające za tym, że IVIG są skuteczne w terapii GBS, i zalecają standardową dawkę 0,4 g/kg mc./dobę przez 5 dni.

Podsumowanie

Zarówno immunoglobuliny, jak i PE, stanowią bezpieczną i skuteczną formę leczenia GBS. Ze względu na łatwość podania oraz korzystny profil działań niepożądanych IVIG stają się zdecydowanie częściej wybieraną metodą terapeutyczną. Nie bez znaczenia pozostaje również fakt, że według aktualnych szacunków terapia IVIG jest tańsza niż zastosowanie PE [42]. Aby maksymalnie poprawić rokowania pacjentów, należy jak najbardziej usprawnić proces diagnostyczny prowadzący do właściwego rozpoznania oraz skrócić czas do włączenia leczenia modyfikującego przebieg choroby.

PIŚMIENNICTWO

1. Schott B. History of Guillain-Barré syndrome. *Rev. Neurol. (Paris)* 1982; 138: 931–938.
2. Shui I.M., Rett M.D., Weintraub E. i wsp. Guillain-Barré syndrome incidence in a large united states cohort (2000–2009). *Neuroepidemiology* 2012; 39: 109–115.
3. Sejvar J.J., Baughman A.L., Wise M., Morgan O. W. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology* 2011; 36: 123–133.
4. Hadden R.D., Karch H., Hartung H.P. i wsp. Preceding infections, immune factors, and outcome in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2001; 56: 758–765.
5. Jacobs B.C., Rothbarth P.H., van der Meché F.G. i wsp. The spectrum of antecedent infections in Guillain-Barré syndrome: a case-control study. *Neurology* 1998; 51: 1110–1115.
6. Ruts L., Drenthen J., Jongen J.L.M. i wsp. Pain in Guillain-Barré syndrome: a long-term follow-up study. *Neurology* 2010; 75: 1439–1447.
7. Sejvar J.J., Kohl K.S., Gidudu J. i wsp. Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome: case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2011; 29: 599–612.
8. Moore P., James O. Guillain-Barré syndrome: incidence, management and outcome of major complications. *Crit. Care Med* 1981; 9: 549–555.
9. Chen M.Y., Donofrio P.D., Frederick M.G., Ott D.J., Pikna L.A. Videofluoroscopic evaluation of patients with Guillain-Barré syndrome. *Dysphagia* 1996; 11: 11–13.
10. Ropper A.H. Further regional variants of acute immune polyneuropathy. Bilateral weakness or sixth nerve paresis with paresthesias, lumbar polyradiculopathy, and ataxia with pharyngeal-cervical-brachial weakness. *Arch. Neurol.* 1994; 51: 671–675.
11. Nagashima T., Koga M., Odaka M., Hirata K., Yuki N. Continuous spectrum of pharyngeal-cervical-brachial variant of Guillain-Barré syndrome. *Arch. Neurol.* 2007; 64: 1519–1523.
12. Vucic S., Kiernan M.C., Cornblath D.R. Guillain-Barré syndrome: an update. *J. Clin. Neurosci.* 2009; 16: 733–741.
13. Nishimoto Y., Odaka M., Hirata K., Yuki N. Usefulness of anti-GQ1b IgG antibody testing in Fisher syndrome compared with cerebrospinal fluid examination. *J. Neuroimmunol.* 2004; 148: 200–205.
14. Hiraga A., Mori M., Ogawara K. i wsp. Recovery patterns and long term prognosis for axonal Guillain-Barré syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2005; 76: 719–722.
15. Harness J., McCombe P.A. Increased levels of activated T-cells and reduced levels of CD4/CD25+ cells in peripheral blood of Guillain-Barré syndrome patients compared to controls. *J. Clin. Neurosci.* 2008; 15: 1031–1035.
16. Hafer-Macko C.E., Sheikh K.A., Li C.Y. i wsp. Immune attack on the Schwann cell surface in acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann. Neurol.* 1996; 39: 625–635.
17. Takigawa T., Yasuda H., Kikkawa R., Shigeta Y., Saida T., Kitasato H. Antibodies against GM1 ganglioside affect K+ and Na+ currents in isolated rat myelinated nerve fibers. *Ann. Neurol.* 1995; 37: 436–442.
18. Yuki N., Hartung H.-P. Guillain-Barré syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 2294–2304.
19. Hughes R.A.C., Wijdicks E.F.M., Benson E. i wsp. Supportive care for patients with Guillain-Barré syndrome. *Arch. Neurol.* 2005; 62: 1194–1198.
20. Brettell R.P., Gross M., Legg N.J., Lockwood M., Pallis C. Treatment of acute polyneuropathy by plasma exchange. *Lancet* 1978; 2: 1100.
21. Raphaël J.C., Chevret S., Hughes R.A.C., Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 7: CD001798.
22. Hughes R.A., Swan A.V., van Doorn P.A. Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; 2: CD001446.
23. Hughes R.A., Pritchard J., Hadden R.D. Pharmacological treatment other than corticosteroids, intravenous immunoglobulin and plasma exchange for Guillain Barré syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; 3: CD008630.
24. Kleyweg R.P., van der Meché F.G., Meulstee J. Treatment of Guillain-Barré syndrome with high-dose gammaglobulin. *Neurology* 1988; 38: 1639–1641.
25. van der Meché F.G., Schmitz P.I. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. Dutch Guillain-Barré Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 1123–1129.
26. Bril V., Ilse W.K., Pearce R., Dhanani A., Sutton D., Kong K. Pilot trial of immunoglobulin versus plasma exchange in patients with Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1996; 46: 100–103.
27. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. *Lancet* 1997; 349: 225–230.
28. Diener H.C., Haupt W.F., Kloss T.M. i wsp. A preliminary, randomized, multicenter study comparing intravenous immunoglobulin, plasma exchange, and immune adsorption in Guillain-Barré syndrome. *Eur. Neurol.* 2001; 46: 107–109.
29. Raphael J.C., Chevret S., Harboun M., Jars-Guinestre M.C. Intravenous immune globulins in patients with Guillain-Barré syndrome and contraindications to plasma exchange: 3 days versus 6 days. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2001; 71: 235–238.
30. van Koningsveld R., Schmitz P.I.M., Meché F.G.A., Visser L.H., Meulstee J., van Doorn P.A. Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome: randomised trial. *Lancet* 2004; 363:192–196.
31. Hughes R.A., Swan A.V., van Doorn P. A. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; 6: CD002063.
32. Farcas P., Avnun L., Frisher S., Herishanu Y.O., Wirguin I. Efficacy of repeated intravenous immunoglobulin in severe unresponsive Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1997; 350: 1747.
33. Durand M.-C., Porcher R., Orlikowski D. i wsp. Clinical and electrophysiological predictors of respiratory failure in Guillain-Barré syndrome: a prospective study. *Lancet Neurol.* 2006; 5:1021–1028.
34. Kuitwaard K., de Gelder J., Tio-Gillen A.P. i wsp. Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin and outcome in Guillain-Barré syndrome. *Ann. Neurol.* 2009; 66: 597–603.
35. Sharief M.K., Ingram D.A., Swash M., Thompson E.J. I.v. immunoglobulin reduces circulating proinflammatory cytokines in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1999; 52: 1833–1838.
36. Lehmann H.C., Hartung H.-P. Plasma exchange and intravenous immunoglobulins: mechanism of action in immune-mediated neuropathies. *J. Neuroimmunol.* 2011; 231: 61–69.
37. Créange A., Gregson N.A., Hughes R.A.C. Intravenous immunoglobulin modulates lymphocyte CD54 and monocyte FcγRIII expression in patients with chronic inflammatory neuropathies. *J. Neuroimmunol.* 2003; 135: 91–95.
38. Tackenberg B., Jelcic I., Baerenwaldt A. i wsp. Impaired inhibitory FcγRIII expression on B cells in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2009; 106: 4788–4792.
39. Hughes R.A.C., Wijdicks E.F.M., Barohn R. i wsp. Practice parameter: immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003; 61: 736–740.
40. Elovaara I., Apostolski S., van Doorn P. i wsp. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *Eur. J. Neurol.* 2008; 15: 893–908.
41. Donofrio P.D., Berger A., Brannagan 3rd T.H. i wsp. Consensus statement: the use of intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular conditions report of the AANEM ad hoc committee. *Muscle Nerve* 2009; 40: 890–900.
42. Tsai C.-P., Wang K.-C., Liu C.-Y., Sheng W.-Y., Lee T.-C. Pharmacoeconomics of therapy for Guillain-Barré syndrome: plasma exchange and intravenous immunoglobulin. *J. Clin. Neurosci.* 2007; 14: 625–629.