

616.833

L 65

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA  
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
NICOLAE TESTEMIȚANU**

**Vitalie LISNIC**

# **SINDROMUL GUILLAIN-BARRÉ**

**ELABORĂRI METODICE**

**CHIȘINĂU  
2013**

616.833(076)  
L 65

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA**  
**UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE**  
**NICOLAE TESTEMIȚANU**

**Catedra neurologie**

**Vitalie LISNIC**

# **SINDROMUL GUILLAIN-BARRÉ**

**ELABORĂRI METODICE**

**714194**

Universitatea de Stat de  
Medicină și Farmacie  
«Nicolae Testemițanu»  
Biblioteca Științifică Medicină

SL2

**CHIȘINĂU**  
**Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina***  
**2013**

CZU 616.8-009.1(076.5)

L 65

Lucrarea este aprobată de Consiliul de experți al Ministerului Sănătății;  
proces-verbal nr. 3 din 25 octombrie 2012.

**Autor:**

*Vitalie Lisnic* – dr. hab. med., conferențiar universitar, Catedra neurologie

**Recenzenți:**

*Mihail Gavriiliuc* – dr. hab. med., profesor universitar, șef Catedră  
neurologie

*Oleg Pascal* – dr. hab. med., conferențiar universitar, șef al laboratoru-  
lui boli cerebrovasculare și neurorecuperare al Institu-  
tului de Neurologie și Neurochirurgie

Lucrarea este destinată neurologilor, neurochirurgilor, interniştilor, medi-  
cilor de familie, specialiștilor în reabilitare, studenților și rezidenților.

**Redactor:** *Sofia Fleștor*

**Machetare computerizată:** *Vera Florea*

**Lisnic, Vitalie.**

Sindromul Guillain-Barré: Recomandări metodice / Vitalie Lisnic;  
Univ. de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. – Ch.:  
CEP *Medicina*, 2013. – 31 p.

Bibliogr.: p. 28-29 (24 tit). – 50 ex.

ISBN 978-9975-113-68-7

616.8-009.1(076.5)

L 65

ISBN 978-9975-113-68-7

© CEP *Medicina*, 2013

© Vitalie Lisnic, 2013

## Introducere

Neuropatiile imunmediate reprezintă un grup eterogen de maladii, în cadrul cărora suferă, de regulă, teaca mielinică a fibrelor nervoase cu manifestări clinice diverse (1). Procesul imunologic în cadrul acestor neuropatii afectează nervii periferici sau vasele sangvine care îi înconjoară. Sindroamele rezultante sunt influențate de ținta și specificitatea atacului imunologic. O țintă frecventă a răspunsurilor imunologice patologice este mielina nervilor periferici, astfel declanșându-se neuropatiile demielinizante. Spre deosebire de neuropatiile vasculitice, în care procesul patologic se concentrează la nivelul vaselor, în cele demielinizante se dezvoltă o pierdere axonală motorie și senzorială. Diagnosticul corect și inițierea tratamentului depind de cunoașterea manifestărilor clinice ale acestor entități și de utilizarea adecvată a testelor diagnostice.

Una din primele descrieri ale entității, pe care azi o considerăm sindromul Guillain-Barré (SGB), a fost găsită în raportul lui Landry din 1859, axat pe descrierea „paraliziei ascendente” la 10 pacienți. În 1916, Guillain, Barré și Strohl au „descriș cazurile clinice la doi ostași francezi cu slăbiciune motorie, areflexie și disociere albuminocitologică” în lichidul cefalorahidian (2). Ulterior, au fost descrise și alte cazuri similare, însă entitatea clinică a fost evidențiată prin eponimul Guillain și Barré. Nu se cunoaște de ce a fost ignorată contribuția lui Landry și Strohl. Actualmente, în afară de SGB, deseori se utilizează termenul *polineuropatie demielinizantă inflamatorie acută* (PDIA). Mai târziu au fost identificate diferite tipuri ale sindromului, cu particularități clinice distincte. Aceste distincții pot fi constatate în baza manifestărilor clinice, etiologiei și caracteristicilor electrofiziologice. La majoritatea pacienților cu SGB se determină o neuropatie demielinizantă, însă la unii pacienți se atestă semne de afectare axonală fără demielinizare. Din aceste considerente, SGB nu este echivalent cu PDIA, primul fiind preferențial (3, 4).

## Epidemiologie

Conform datelor epidemiologice din Europa, SUA și Australia, incidența anuală a SGB este de 1–3 cazuri la 100.000 de locuitori (5). Datele recente obținute prin meta-analiza a 13 studii epidemiologice din Europa și America de Nord indică o frecvență de la 0,81 până la 1,89 cazuri la 100.000 (6, 7). Sindromul poate fi întâlnit la orice categorie de vârstă. Curba specifică vârstei pare a avea o distribuție bimodală, două maxime fiind înregistrate la adulții tineri și la vârstnici. Cercetările efectuate relatează că frecvența acestui sindrom crește odată cu înaintarea în vârstă, mai ales la persoanele de vârstă înaintată. Bărbații se îmbolnăvesc de 1,78 ori mai frecvent decât femeile (5). Nu există variații geografice considerabile, deși unii cercetători au semnalat variații sezoniere. Riscul SGB este mai mic la femeile însărcinate și crește după naștere.

## Manifestări clinice

Un eveniment antecedent se determină în 60% din cazuri, deseori fiind o infecție a căilor respiratorii sau gastroenterită. Cele mai frecvente sunt infecțiile respiratorii, care sunt raportate în circa 40% din cazuri cu o lună înaintea debutului SGB. În 20% din cazuri, gastroenterita precede manifestările SGB. Cel mai frecvent virus asociat SGB este citomegalovirusul, iar cea mai frecventă bacterie – *Campylobacter jejuni*, cauza gastroenteritei. Alte infecții incriminate în declanșarea SGB sunt virusul Epstein-Barr, *Mycoplasma pneumoniae* și *Haemophilus influenzae* (8).

Simptomele neuropatice ale SGB tipic evoluează rapid timp de câteva zile sau câteva săptămâni. Prezentarea clinică clasică este o paralizie ascendentă rapidă. Cea mai frecventă manifestare clinică este slăbiciunea în membre, fiind mai exprimată în porțiunile proximale (*tab. 1*). Au fost menționate mai multe variante ce includ slăbiciunea proximală, slăbiciunea descendentă, varianta Miller-Fischer (oftalmoplegie, ataxie și areflexie). Pacienții acuză senzația de pierdere a echilibrului sau coordonare proastă în timpul mersului. Deseori, pacientul examinat în prima zi are doar o ușoară necoordonare a mersului, dar deja în următoarea zi prezintă o slăbiciune rapid progresivă.

**Manifestările clinice ale sindromului Guillain-Barré**

Disfuncție motorie	Slăbiciune simetrică în membre: proximală, distală sau globală
	Slăbiciune în mușchii cervicali
	Slăbiciune în mușchii căilor respiratorii
	Paralizia nervilor cranieni: III-VII, IX-XII
	Areflexie
	Hipotrofia mușchilor membrelor
Disfuncție senzorială	Durere
	Amorțeli, parestezii
	Pierderea simțurilor tactil, de durere, vibrație, proprioceptiv în porțiunile distale ale membrelor
	Ataxie
Disfuncție vegetativă	Tahicardie sau bradicardie sinuzală
	Alte aritmii cardiace
	Hipertensiune sau hipotensiune posturală
	Fluctuații importante ale pulsului și tensiunii arteriale
	Pupile tonice
	Hipersalivație
	Anhidroză sau sudoripare excesivă
	Tulburări ale funcției sfincterelor urinare
	Constipații
	Dismobilitate gastrică
Altele	Edemul discurilor nervilor optici

Simptomele senzitive sunt caracteristice. În circa jumătate de cazuri, maladia este precedată de semne senzoriale. În total, circa 80% din pacienți vor avea simptome senzoriale. Durerea este un simptom frecvent întâlnit la pacienții cu SGB, manifestată în 90% din cazuri, deseori fiind accentuată. Paresteziile distale, de obicei, se manifestă simultan în degetele mâinilor și picioarelor (ceea ce nu este caracteristic pentru alte polineuropatii). Tulburări de sensibilitate nu se depistează. Hipo- sau areflexia evoluează precoce în cursul maladiiei. Prezența reflexelor pune semne de întrebare referitor la diagnosticul de SGB (1, 4). Slăbiciunea bifacială se manifestă în circa 50% din cazuri. Semnele bulbare cu disartrie și disfagie de asemenea sunt frecvente. Alte neuropatii craniene nu sunt caracteristice. Durerile în regiunile lombară și radiculară se depistează în circa 50% din cazuri și pot necesita administrarea opiaceelor.

Disfuncția vegetativă se întâlnește în circa  $\frac{2}{3}$  cazuri, manifestată prin activitate excesivă sau redusă din partea sistemului nervos parasimpatic sau simpatic. Modificările pulsului sau tensiunii arteriale sunt cele mai frecvente manifestări ale disautonomiei vegetative. Este caracteristică o tahicardie fixă în repaus. Pot fi determinate și dereglări intermitente ale funcțiilor sfincteriene, aritmii, presiune arterială labilă, termoreglare perturbată.

Debutul poate fi acut sau subacut. La majoritatea pacienților, manifestările progresează pe parcursul zilelor și săptămânilor. La ei se depășește un stadiu platou înainte de recuperare, de obicei în zilele 6 și 8 ale maladiei. Progresia semnelor clinice cu durata ce depășește 4 săptămâni rareori se întâlnește la pacienții cu PDIA. Reconvalescența survine treptat, după o fază platou. În studii multicentrice s-a determinat că reconvalescența clinică durează de la 12 până la 200 zile (6). S-a constatat că pacienții ating faza de platou după 4 săptămâni de la debut. În alte studii, durata stadiului platou este de 12 zile.

### Evenimente antecedente

Circa două treimi din pacienții cu SGB vor menționa un eveniment antecedent evoluării simptomelor și semnelor propriu-zice ale neuropatiei.

Tabelul 2

### Evenimentele antecedente sindromului Guillain-Barré (după Grupul Italian de Studiu al SGB, 1996)

Evenimentul antecedent	%
Maladii respiratorii	58
Maladii gastrointestinale	22
Maladii respiratorii și gastrointestinale	10
Intervenție chirurgicală	5
Vaccinare	3
Altele	2
Evidență serologică a unui agent infecțios specific	
<i>Campylobacter jejuni</i>	26
<i>Cytomegalovirus</i>	15
HIV tip I	8
Virusul Epstein-Barr	8
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	10

**Infecții. *Campylobacter jejuni*.** Infecțiile sunt evenimente antecedente bine cunoscute în SGB. *Campylobacter jejuni* reprezintă cel mai frecvent agent patogen identificat. Circa 20% din numărul bolnavilor menționează o maladie asociată cu diaree. Cercetările efectuate în SUA și Europa au demonstrat o evidență serologică sau culturală a *C. jejuni* în 26-36% din cazuri, iar în Japonia – în 45%.

În asociere cu *C. jejuni*, pacienții tind să dezvolte mai frecvent neuropatia acută motorie axonală (NAMA) sau neuropatia acută motorie-senzitivă axonală (NAMSA), comparativ cu poliradiculoneuropatia demielinizantă inflamatorie acută. Această infecție rămâne și cea mai frecventă infecție antecedentă sindromului Miller-Fischer. S-a demonstrat că SGB urmat de *C. jejuni* se caracterizează printr-o recuperare mai lentă, dizabilitate reziduală mai severă și degenerare axonală.

Atât serotipul microorganismului, cât și sensibilizarea stăpânului joacă un rol important în patogenie. Sunt identificate câteva serotipuri ale *C. jejuni*. În Japonia, serotipul Penner 19 (0:19) cel mai frecvent este asociat cu SGB (în circa 80% cazuri); această tulpină este rară pentru cazurile sporadice de enterită *C. jejuni*. În SUA și Germania doar 29% din pacienți sunt pozitivi la 0:19. Cea mai frecventă tulpină asociată cu SGB, izolată în Africa de Sud, este 0:41. Cu sindromul Miller-Fischer mai frecvent se asociază serotipul 0:2. În baza datelor din SUA, se estimează riscul dezvoltării SGB după infecția cu *C. jejuni* de 1 din 1058, iar în cazul serotipului 0:19 – de 1 din 158.

Patogenia SGB asociat cu *C. jejuni* se explică prin mecanismul numit *mimicrie moleculară*. Gangliozidele reprezintă molecule superficiale importante ale sistemului nervos. Conform conceptului mimicrii moleculare, anticorpii formați contra epitopelor similare gangliozidelor din componența *C. jejuni* reacționează concomitent cu nervii periferici, afectându-i. Pentru prima dată, mimicria moleculară a fost demonstrată în lipopolizaharidele serotipului 0:49 și gangliozidele GM1 ale țesutului nervos.

Sensibilitatea stăpânului de asemenea pare a juca un rol important în determinarea consecințelor unei infecții cu *C. jejuni*. S-a demonstrat că campylobacterul izolat atât de la pacienții cu SGB, cât și de la cei cu enterită conține epitope similare gangliozidelor, iar cei care au dezvoltat SGB au titre înalte ale anticorpilor contra gangliozidelor GM1 și GD1a.



**Citomegalovirusurile.** Citomegalovirusurile reprezintă a doua infecție după frecvența declanșării SGB. Evidența unei infecții asociate cu citomegalovirus a fost notată în 5% din cazurile cu SGB în Japonia și în 11-13% cazuri în studiile europene. În Belgia s-a raportat prezența infecției asociate cu citomegalovirus tocmai în 22% cazuri.

SGB dezvoltat după infecția cu citomegalovirusuri pare a fi o entitate distinctă. El se întâlnește mai frecvent la femei și la pacienții tineri. Indivizii afectați inițial tind a avea o evoluție mai severă, cu dificultăți respiratorii. La ei deseori evoluează paraliziiile nervilor faciali (de obicei, paralizie facială bilaterală) și dereglările de sensibilitate. Reducerea potențialelor de acțiune ale nervilor senzoriali se întâlnește mai frecvent la această categorie, dar viteza de conducere în fibrele nervoase, frecvența blocajului de conducere și activitatea de denervare nu se deosebesc esențial de alte grupe. Recuperarea pacienților este, de obicei, întârziată. La acești pacienți poate fi determinată afectarea funcțiilor ficatului. Într-un studiu prospectiv cu includerea a 100 de pacienți, majorarea nivelului enzimelor în ficat s-a determinat la 38, iar la 10 din ei s-au înregistrat traseele infecției recente, determinate de citomegalovirus.

Patogenia exactă nu este clară. Mimicria moleculară de asemenea a fost propusă în calitate de cauză posibilă. Anticorprii anti-GM2 se întâlnesc semnificativ mai frecvent în citomegalovirusul asociat cu SGB decât în cazurile de control. Frecvența anticorpilor anti-GM2 în infecția acută produsă de citomegalovirus fără neuropatie conturează întrebarea rolului organismului stăpânului în patogenia SGB.

**Alte infecții.** Asocierile cu virusul Epstein-Barr și *Mycoplasma pneumoniae* mai frecvent se întâlnesc în SGB, comparativ cu pacienții din grupa de control (respectiv 10% și 5%). Evidențele serologice cu infecțiile determinate de *Haemophilus influenzae*, virusul parainfluenței de tip 1, virusurile influenței A și B, adenovirusurile, virusul varicelei Zoster, parvovirusurile B 19 nu se deosebesc de grupa de control.

Infecția HIV deseori se asociază cu SGB, care poate fi întâlnit în perioada seroconversiei. S-a raportat SGB și după boala Lyme. Au fost prezentate numeroase date referitoare la alte infecții preexistente – hepatitele A, B, C și D, tifosul, malaria falciparum –, dar datele variază de la caz la caz.

**Vaccinurile.** Până în prezent nu este clar dacă vaccinarea ar putea majora riscul dezvoltării SGB (9,10). Cazuri izolate și studii epidemio-

logice au atras atenția la posibila asociere a SGB cu unele vaccinuri – antirabic, poliooral, gripal, rujeolic, rubeolic/parotidic, antitetanic și contra hepatitei B. Însă, o asociere temporară dintre aceste două evenimente încă nu înseamnă o relație cauză–efect.

În cadrul programului de vaccinare contra gripei A/New Jersey, în anii 1976-1977 a fost raportat un număr sporit de cazuri SGB. Drept rezultat, în SUA a fost stabilit un control național și au fost inițiate studii epidemiologice, pentru a determina semnificația statistică a acestei asocieri. S-a determinat că riscul relativ al SGB în urma vaccinării era de la 4 până la 7,8 cazuri la un milion de persoane vaccinate pentru o perioadă de până la 6 săptămâni. Experții Grupului Neurologic din Centrul de Control al Maladiilor (Atlanta, SUA) au recalculat acest risc, apreciindu-l cu 7,1. S-a ajuns la concluzia că există un risc sporit de dezvoltare a SGB în primele 6 săptămâni după vaccinare, dar nu și după perioada menționată. De asemenea, s-a arătat că 8,6 cazuri de SGB la un milion de persoane vaccinate în Michigan și 9,7 cazuri la un milion în Minnesota erau cauzate de vaccinare.

Studiile ulterioare, însă, nu au confirmat acest risc relativ înalt. În campania de vaccinare din anii 1978–1979 riscul relativ al SGB după vaccinare era de 1,4 și această asociere s-a considerat a fi statistic nesemnificativă. În anii 1979–1980 și 1980–1981, riscul relativ era, respectiv, de 0,6 și 1,4. În perioada anilor 1980–1988 riscul era de 1,1 și nu a fost considerat semnificativ. Ulterior, s-a determinat un risc relativ mai mare de 1,7 – în anii 1992–1993 și 1993–1994. Calculele statistice au atribuit vaccinărilor un risc de 1,6 la un milion de vaccinați. Aceasta înseamnă că riscul de dezvoltare a SGB după vaccinare contra gripei este de 1–2 cazuri la un milion de vaccinați. Este necesar de menționat că n-au fost determinate cazuri de SGB în asociere cu vaccinarea la persoanele mai tinere de 45 de ani în campaniile anilor 1992–1993 și 1993–1994.

În 1999, rezumând experiența obținută de parcursul anilor de imunizare, Comitetul de Imunizare din SUA a ajuns la concluzia că, deși SGB a reprezentat un efect advers veridic al vaccinării, riscul estimat la SGB este puțin mai mare de un caz la un milion de persoane vaccinate, iar beneficiile potențiale ale vaccinării contra gripei în prevenirea evoluției unei boli grave, spitalizării și decesului de multe ori acoperă posibilul risc de asociere a SGB cu procesul de vaccinare.

Un studiu retrospectiv din Finlanda, bazat pe fișele de observație clinică, a arătat o incidență semnificativ mai mare a SGB pe parcursul unei campanii naționale de vaccinare polioorală. Însă studiile epidemiologice ulterioare din Finlanda și din sudul Californiei n-au demonstrat o relație cauză–efect între vaccinarea polioorală și SGB. Mai mult decât atât, un studiu efectuat pe scară largă în America Latină între anii 1989 și 1991 nu a găsit o asociere temporară între campania de vaccinare în masă polioorală și SGB.

Riscul dezvoltării SGB după vaccinare contra tetanosului a fost evaluat prin utilizarea datelor din două studii epidemiologice efectuate pe scară largă. S-au determinat mai puține cazuri de SGB după vaccinare decât au fost așteptate. Astfel, s-a ajuns la concluzia că nu există o asociere între fenomenele menționate.

Asocierea dintre SGB și vaccinul contra rubeolei este bazată mai mult pe date ocazionale. Un studiu extins efectuat în America de Sud, prin examinarea a 2000 de copii cu SGB după vaccinare contra rubeolei pe parcursul campaniilor anilor 1992 și 1993, nu a determinat vreo relație causală importantă.

Au fost prezentate date despre posibilitatea evoluției SGB după vaccinare contra hepatitei B. Un studiu al efectelor neurologice adverse după vaccinare contra hepatitei B a relevat 9 cazuri de SGB la 850.000 persoane recipiente ale vaccinului. Însă acest studiu nu arată vreo asociere epidemiologică importantă între efectele neurologice adverse și vaccinul în cauză.

Vaccinarea contra gripei porcine H1N1, în 2009, de asemenea nu a indus o creștere semnificativă a riscului SGB (3).

**Asocieri cazuale.** Au fost raportate câteva asocieri cu factori trigger, majoritatea din ele în formă de cazuri individuale. În acest context se includ: intervenția chirurgicală, anestezia epidurală, transplantul renal, transplantul măduvei osoase, lupusul eritematos sistemic, sarcoidoza, limfomul etc. Valoarea statistică a acestor relații nu este cunoscută. Și unele medicamente ar putea servi drept factori declanșatori. Un studiu bazat pe dovezi a demonstrat că pacienții cu SGB au utilizat mai des preparate ce influențează motilitatea și peniciline, iar contraceptive orale – mai rar. În publicațiile referitoare la drogurile asociate cu SGB nu se depistează vreo relație definită cauză–efect.

## Patogenia SGB

Evenimentele celulare care se produc în polineuropatia inflamatorie acută sunt prezentate în figura. 1. A. Limfocitele atacă pereții vaselor endonevrile și migrează prin peretele vascular, lărgindu-l și modificându-i structura. La acest stadiu are loc afectarea nervului. B. Mai multe limfocite migrează în țesuturile adiacente. Primul efect asupra nervului este afectarea mielinei cu păstrarea funcției axonului (demielinizare segmentară). Aceste modificări sunt mediate de exsudatul mononuclearelor, dar mecanismul nu este stabilit până la capăt. C. Procesul patologic este și mai intensiv; alături de limfocite sunt prezente și celulele polinucleare. Odată cu afectarea tecii mielinice se poate produce și întreruperea axonului. Drept rezultat, în mușchiul respectiv se începe atrofia, determinată de denervare. Celulele nervoase prezintă cromatoliză centrală. Dacă lezarea axonală se produce distal, corpul celulei nervoase va supraviețui și atunci sunt posibile regenerarea și recuperarea clinică. Dacă întreruperea axonală se produce proximal (D), din cauza unei leziuni radiculare sau a unui segment proximal al nervului, atunci soma celulei poate deceda și ulterior se produce dizolvarea ei. În aceste cazuri, regenerarea nu se mai produce, dar e posibilă reinervarea colaterală a mușchilor, datorată fibrelor nervoase ce supraviețuiesc.

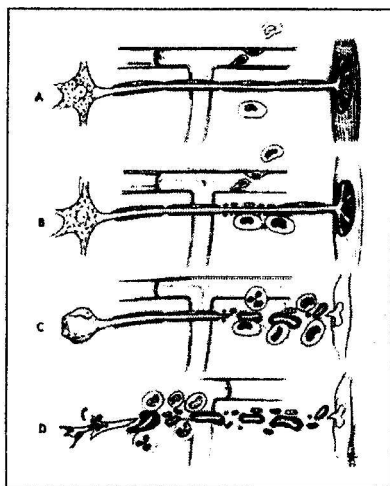


Fig. 1. Evenimentele celulare care se produc în SGB (după Asbury A. K.).

## Tipurile clinico-morfologice ale SGB

Există variații considerabile ale manifestărilor și evoluției SGB (1, 3, 4). Doar în circa 50% din cazuri se manifestă forma clasică de paralizie ascendentă cu debut în membrele inferioare. La unii pacienți, primele manifestări antrenează membrele superioare cu un patern descendent de răspândire a simptomelor și semnelor neurologice. În unele cazuri, slăbiciunea debutează concomitent și în membrele inferioare, și în cele superioare. Unele variante recunoscute includ paternul faringo-cervico-brahial, în cadrul căruia slăbiciunea se manifestă cu predilecție în mușchii faringo-cervico-brahiali. Se pot contura sindromul Miller-Fischer (oftalmoplegie, ataxie și areflexie), paternul de afectare multiplă a nervilor cranieni. O altă variantă ar putea fi paraplegia cu doar o ușoară implicare a membrelor superioare. În acest caz este necesar un diagnostic diferențial riguros cu patologia medulară sau a caudei equine, cu necesitatea evaluării neuroimagistice. Se pot determina și alte variante ale SGB datorate implicării selective a unui anumit tip de fibre nervoase: neuropatia acută cu afectarea fibrelor mici, neuropatia acută „pur” senzorială. Rareori, reflexele sunt prezente sau chiar înviorate până la instalarea slăbiciunii musculare marcate.

Importantă este constatarea celor mai frecvente tipuri clinico-morfologice de evoluție a SGB: PDIA, NAMA, NAMSA, sindromul Miller-Fischer.

**Poliradiculoneuropatia demielinizantă inflamatorie acută (PDIA)** este cel mai frecvent tip al SGB. Studiile morfologice au relevat infiltrația limfocitară a nervilor periferici și demielinizarea segmentară, mediată de macrofage. Infiltrarea cu celule T a endonervului a fost demonstrată în stadiile precoce. Poate fi marcată și pierderea axonală, mai ales în cazurile grave, reprezentând un eveniment secundar. Aceste modificări patologice par a fi mediate atât de imunitatea umorală, cât și de cea celulară. Particularitățile electrofiziologice caracteristice reflectă demielinizarea segmentară. Remielinizarea ulterioară se asociază cu recuperarea.

**Neuropatia acută motorie axonală.** Pe parcursul epidemiilor SGB în perioada de vară a anilor 1991 și 1992 în nordul Chinei, la o parte considerabilă de pacienți s-a determinat o formă pur axonală a neuropatiei și a fost propus termenul de NAMA (12). Circa 55-65% din cazuri corespundeau acestei categorii, din care 76% erau seropozitivi pentru

*C. jejuni*, în comparație cu 42% pentru cazurile PDIA. Printre cazurile sporadice ale SGB, circa 10-20% sunt de tipul NAMA. În această grupă pot fi determinați anticorpi antigangliozidici – anti-GM<sub>1</sub>, GD<sub>1a</sub> și GD<sub>1b</sub> (13, 14).

Electrofiziologic, potențialul de acțiune muscular complex (PAMC) este redus, dar latențele distale, vitezele de conducere motorii, potențialele de acțiune ale nervilor senzoriali și unda-F sunt în limitele normei. Studiile morfologice au relevat degenerarea walleriană, exclusiv a axonilor motorii. Cele mai precoce modificări sunt alungirea nodurilor Ranvier, distorsia mielinei paranodale, disecția axonului de la celula Schwann prin extinderea procesului macrofagic. Aceste modificări precoce nodale și periaxonale pot fi reversibile, ceea ce explică recuperarea rapidă în unele cazuri.

Reflexele tendinoase pot fi păstrate sau exacerbate, ceea ce se întâlnește frecvent în cazurile NAMA. Hiperreflexia este menționată în circa o treime din cazuri, de obicei în faza precoce de recuperare și ocazional în faza acută. Această modificare este în strânsă asociere cu prezența anticorpilor anti-GM<sub>1</sub> (14) și cu evoluția mai puțin gravă a maladiei. NAMA se caracterizează prin evoluție progresivă a slăbiciunii, deseori cu insuficiență respiratorie și recuperare bună.

**Neuropatia acută motorie senzorială axonală.** Prezența degenerării axonale a fost raportată de unii cercetători. În 1984, Brown și Feasby au descris răspunsuri musculare cu amplitudini foarte joase, care pot avea loc din cauza degenerării axonale în SGB, care se corelau cu denervarea mușchilor și un prognostic rezervat. În 1986 au fost publicate observațiile clinice a 7 pacienți care au suportat o maladie supraacută și severă cu disfuncții motorii și senzoriale, caracterizată prin atrofii musculare și recuperare limitată. Cercetările electrofiziologice au determinat inexcitabilitatea nervilor motorii și au evidențiat disfuncția axonală senzorială și motorie. Necropsia, efectuată într-un caz, a depistat degenerarea axonală fără demielinizare sau inflamare. Cercetătorii au ajuns la concluzia că forma respectivă reprezintă o entitate clinico-patologică nouă. Studiile ulterioare din China de Nord au evidențiat această grupă prin NAMSA, care poate evolua după infecția determinată de *C. jejuni*.

Studiile morfologice au relevat degenerarea walleriană a fibrelor motorii și senzoriale, cu puțină demielinizare sau infiltrare limfocitară. În spațiile periaxonale și intraaxonale au fost determinate numeroase

macrofage. Asemenea macrofage axonale pot fi determinate atât în NAMA, cât în NAMSA. Ele, probabil, indică prezența unei importante epitope în axolemă sau în spațiul periaxonal.

Evoluția bolii în cazurile de NAMSA este, de obicei, fulminantă, cu recuperare lentă și incompletă. Această grupă are, probabil, cea mai severă formă de afectare axonală imunomediata în cadrul SGB (15).

**Sindromul Miller-Fischer.** În 1956, Fischer a descris 3 pacienți cu ataxie, areflexie și oftalmoplegie (internă și externă) – triada clasică de semne specifice pentru sindromul Miller-Fischer (16). În cadrul sindromului pot fi menționate: slăbiciune moderată în membre, ptoză, paralizii facială și bulbară. Această entitate se întâlnește la circa 5% din bolnavii cu SGB.

S-a demonstrat că sindromul Miller-Fischer se asociază cu infecțiile preexistente cauzate de două tulpini de *C. jejuni*, serotipurile penner 2 și lior 4. Majoritatea absolută a pacienților vor avea anticorpi contra gangliozidei G<sub>1b</sub>, care joacă un rol-cheie în patogenie.

Anticorpii anti-GQ<sub>1b</sub> au fost determinați prin metode imunologice în regiunile paranodale ale nervilor cranieni III, IV și VI. De asemenea, s-a demonstrat că nervul oculomotor conține cea mai mare concentrație de gangliozide GQ<sub>1b</sub> (14). Posibil, afectarea mediată de anticorpi are loc în regiunea paranodală, ce conține epitopi GQ<sub>1b</sub>, și blocajul de conducere rezultat este cel mai apropiat mecanism al oftalmoplegiei. Importanța anticorpilor anti-GQ<sub>1b</sub> în patogenia oftalmoplegiei este confirmată prin prezența lor în SGB non-Miller-Fischer cu oftalmoplegie și lipsa lor în SGB fără oftalmoplegie. Anticorpii anti-GQ<sub>1b</sub> au fost determinați și în ganglionii radiculelor dorsale. Areflexia poate fi explicată prin afectarea mediată de anticorpi.

La unii pacienți poate fi notată și o slăbiciune în membre. S-a determinat că serul pacienților cu sindromul Miller-Fischer, care conține anti-GQ<sub>1b</sub>, influențează transmisiunea neuromusculară. Acesta ar putea fi mecanismul responsabil de slăbiciunea musculară.

Patogenia ataxiei rămâne a fi discutată. Pentru explicare au fost propuse atât mecanisme centrale, cât și periferice. Unii cercetători propun un mecanism periferic, fiind rezultatul perturbării simțului mio-artrokinetic și propriorecepției. Însă Fischer a observat că ataxia nu era în relație cu gradul deficitului senzorial. Originea centrală a ataxiei a fost propusă în baza datelor RMN și testelor electrofiziologice. O confir-

mare importantă în favoarea unui mecanism central a fost obținută prin colorarea imunocitochimică selectivă a stratului molecular cerebelos cu IgG anti-GQ1b.

Studiile morfologice nu sunt numeroase, deoarece sindromul Miller-Fischer reprezintă o maladie rară. Într-un caz cu necropsie s-au demonstrat manifestări de demielinizare și inflamație a nervilor cranieni III și VI, ganglionilor spinali, nervilor periferici. Aceste manifestări nu se asociau cu semnele de afectare axonală sau cu atrofia neurogenă. Histologic, sistemul nervos central a avut o aparență normală.

Cel mai consistent rezultat al evaluării electrofiziologice este reducerea sau absența potențialului activ al nervilor senzoriali. Vitezele de conducere motorii și senzoriale sunt plasate în limitele normale sau reduse la minimum. Atunci când sunt diminuate, ele se ameliorează odată cu ameliorarea clinică. De regulă, reflexul tibial H lipsește. La electromiografia cu electrozi, semnele de denervare în mușchii membrelor lipsesc.

**Alte variante.** Au fost descrise câteva variante suplimentare de SGB. Această grupă include variantele pur senzitiv, pur disautonom, cervicobrahio-faringian și paraparetic. Ele constituie circa 10% din toate cazurile de SGB.

SGB senzitiv se caracterizează prin pierderea simetrică a sensibilității, areflexie, lipsa slăbiciunii sau un grad ușor de exprimare a ei. Analiza lichidului cefalorahidian (LCR) și testele electrofiziologice sunt compatibile cu SGB. Un studiu prin necropsie a demonstrat demielinizare cu infiltrarea celulelor mononucleare în fibrele și rădăcinile posterioare ale nervilor.

Depistarea semnelor de disautonomie în SGB este ceva obișnuit. Rareori, neuropatia autonomă poate fi manifestarea de bază. Manifestările clinice variază, implicarea cardiovasculară fiind cea mai caracteristică prezentare. S-a determinat creșterea nivelului cortizolului și catecolaminelor plasmei la pacienții cu disautonomie, manifestată prin hipertensiune și tahicardie. În circa o treime din cazuri se determină modificări electrocardiografice – depresia ST, inversia T, majorarea undei T, prelungirea intervalului Q–T. La necropsie s-a depistat infiltrarea limfocitară a ganglionilor autonomi și infiltrarea limfocitară perivasculară în hipotalamus și trunchiul cerebral.



În cazurile fatale de disautonomie s-au determinat fluctuații largi ale pulsului și tensiunii arteriale. Într-un lot de 100 de pacienți, 31% din cazurile letale au fost determinate de aritmii cardiace; probabil, secundare disfuncției autonome. S-a demonstrat că reducerea variației intervalului R-R pe electrocardiogramă este un predicator specific al dezvoltării ulterioare a aritmiilor severe. Fluctuațiile importante ale pulsului și presiunii arteriale, hipertensiunea sistolică și necesitatea ventilației mecanice au prezentat alți prevestitori. Suprasolicitarea vagală, determinată prin sensibilitate patologică la aplicarea externă a presiunii asupra globilor oculari, se consideră un test util, aplicat la patul pacientului pentru determinarea riscului sporit de dezvoltare a bradiaritmii serioase.

### **Investigații și diagnosticare**

Criteriile de diagnosticare a SGB se bazează pe particularitățile clinice, de laborator și electrofiziologice. Slăbiciunea motorie progresivă și areflexia sunt primele cerințe necesare pentru stabilirea diagnosticului. Analiza LCR este unicul criteriu de laborator. Însă, și alte teste de laborator pot pune în evidență date utile pentru diagnosticare și tratament.

#### **Investigațiile opționale în cadrul sindromului Guillain-Barré**

- LCR
- Anticorpi antigangliozidici
- Cultura *C. jejuni*
- Anticorpi către *C. jejuni*, citomegalovirus, EBV, HSV, HIV, *M. pneumoniae*
- Screening biochimic (uree, electroliți, enzimele hepatice)
- Analiza generală a sângelui
- ECG
- Teste vegetative
- Electrofiziologie

În LCR se depistează un nivel înalt de proteine pe fundal de 10 sau mai puține celule mononucleare într-un milimetru cub. Disocierea albuminocitologică a fost descrisă în prezentarea originală de către Guillain, Barré și Strohl (2). Această modificare este nespecifică și poate fi constatată în cadrul infecțiilor, neoplaziilor, maladiilor vasculare sau inflamatorii ale creierului și măduvei spinării. Concentrația proteinelor în LCR poate fi normală pe parcursul primei săptămâni. Circa 10–12% din

pacienți pot avea mai mult de 5 celule/mcl. Prezența a 50 sau mai multe mononucleare induce dubii referitoare la diagnostic. Pleiocitoza LCR este bine cunoscută în cazurile de HIV asociate cu SGB.

### **Examenul electromiografic**

Pe parcursul primelor zile ale maladiei, rezultatele examenului de stimulodectecție pot fi în limitele normei. Primele manifestări constau în prelungirea latențelor sau absența undelor F, reflexului H, ce reflectă demielinizarea proximală la nivel radicular. Ulterior, examenul conducibilității în fibrele motorii relevă prelungirea latențelor distale (LD), ca și alte semne evidente pentru procesul de demielinizare segmentară, așa ca blocul de conducere și dispersia temporară. Aceste schimbări sunt prezente la 50% din pacienți în a doua săptămână de evoluție și la 85% în cea de-a treia săptămână. Gradul de progresie variază foarte mult, de la caz la caz. La unii pacienți, nervii devin electric inexcitabili precoce în cadrul evoluției maladiei, din cauza degenerării walleriene sau a dezvoltării demielinizării distale. Este necesar de menționat că 10% din pacienți nu satisfac criteriile de demielinizare dobândită, deoarece răspunsurile motorii lipsesc. Deși PDIA, în majoritatea cazurilor, este o polineuropatie demielinizantă, există cazuri rare cu manifestări clinice similare, în cadrul cărora examenul electrofiziologic relevă modificări axonale. Este important ca acești pacienți să fie examinați în vederea porfirinei, o altă cauză a polineuropatiei acute axonale sever exprimate.

Pentru a dovedi demielinizarea segmentară la examenul de stimulodectecție în fibrele motorii, este necesară demonstrarea unei combinații între blocajul de conducere sau dispersie temporară, reducerea evidentă a vitezelor de conducere și majorarea latențelor distale, prelungirea sau absența răspunsurilor tardive.

### **Criteriile electrofiziologice pentru polineuropatia demielinizantă inflamatorie acută**

Demonstrarea a cel puțin 3 manifestări din cele enumerate:

1. Prelungirea latenței distale (în doi sau mai mulți nervi, în afara zonei unei posibile compresiuni):

LD > 115% de la LSN (pentru amplitudini în limitele normei a PAMC);

LD > 125% de la LSN (pentru amplitudini PAMC < valorile normale).

2. Diminuarea vitezei de conducere (în doi sau mai mulți nervi, în afara zonei de posibilă compresiune):  
 $VC < 90\% \text{ LIN}$  (pentru PAMC cu amplitudini  $> 50\% \text{ LIN}$ );  
 $VC < 80\% \text{ LIN}$  (pentru PAMC cu amplitudini  $< 50\% \text{ LIN}$ ).
3. Răspunsuri tardive prelungite: răspunsurile F și reflexul H (în doi sau mai mulți nervi)  $> 125\% \text{ LSN}$ .
4. Bloc de conducere/dispersie temporară (în doi sau mai mulți nervi).

Bloc cert de conducere: aria PAMC proximal/distal  $< 0,5$ .

Dispersie temporară: durata PAMC proximal/distal  $> 1,15$ .

Bloc posibil de conducere: amplitudinea PAMC proximal/distal  $< 0,7$ .

*Notă:* LD – latență distală; PAMC – potențial de acțiune muscular complex; VC – viteză de conducere; LSN – limita superioară a normei; LIN – limita inferioară a normei (17).

Deși circa 90% din pacienți vor demonstra modificări motorii pe parcursul primelor săptămâni, mult mai puțini vor avea modificări de conducere în fibrele senzoriale. În debutul maladiei, răspunsurile senzoriale pot fi normale. Mai târziu, pe parcursul a 1–2 săptămâni, examenul electrofiziologic senzitiv poate depista așa-numita *păstrare surală* (răspunsul nervului sural este normal, pe când răspunsurile senzitive de pe nervul median sau ulnar sunt reduse sau lipsesc). Acest patern nu este caracteristic pentru polineuropatia axonală. Cercetătorii consideră că păstrarea răspunsului sural este în favoarea diagnosticului de PDIA. De ce se produce acest fenomen nu este clar, dar, posibil, el se referă la afectarea preferențială a fibrelor mielinizate mai subțiri în cadrul PDIA. Potențialul înregistrat de pe n. sural este mai larg și, respectiv, fibrele lui conțin mai multă mielină, comparativ cu fibrele senzoriale ale n. median sau ulnar. În cadrul examenului de rutină al fibrelor senzoriale ale nervilor median și ulnar răspunsul se înregistrează deasupra degetelor, unde diametrele nervilor sunt mai mici decât diametrul n. sural, atât la nivelul stimulării, cât și la cel al înregistrării răspunsului senzitiv. Se presupune că fibrele cu un diametru mai mare, care compun n. sural, sunt mai rezistente la un atac inflamator demielinizant.

Examenul EMG cu ac-electrozi relevă paternul caracteristic al demielinizării: lipsa semnelor de denervare, morfologia normală a potențialelor de acțiune a unităților motorii (PAUM), dar în același timp și o

recrutare redusă a mușchilor slăbiți. Rareori pot fi înregistrate PAUM mai mari. Aceste PAUM rezultă nu din procesul de renervare, ci din aceeași cauză ca și pentru păstrarea răspunsului sural: fibrele mielinizate subțiri se afectează în primul rând în PDIA. PAUM normale (și mai mici) sunt blocate, deoarece ele sunt inervate de fibrele nervoase cu un diametru mai mic. PAUM normale, dar largi, sunt cele rămase nebloca-te. Aceste PAUM, care sunt mai mari, de obicei, nu se înregistrează la examenul EMG. Ele se recrotează ultimele la contracția maximă și nu se evidențiază pe traseul interferențial.

În cursul evoluției PDIA în stadiile precoce, în repaus nu se depistează activitate bioelectrică spontană. Unica excepție o fac descărcările miochimice ocazionale. Descărcările miochimice pot fi înregistrate în mușchii membrelor și mai des în mușchii mimetici, chiar în absența manifestărilor clinice de miochimie.

În pofida faptului că în cadrul PDIA preponderent patofiziologic evoluează un proces demielinizant, se depistează și unele semne de pierdere axonală. Pierderea axonală se manifestă prin fibrilații înregistrate prin EMG cu ac-electrozi. Ele se dezvoltă la 2–5 săptămâni și au o expresie maximă la 6–10 săptămâni. Este necesar de menționat că fibrilațiile sunt caracteristice atât pentru mușchii distali, cât și pentru cei proximali. Fibrilațiile pot persista pe parcursul mai multor luni. După denervare, PAUM devin mai polifazice (de obicei, la cea de-a patra săptămână de evoluție a maladiei), apoi amplitudinea și durata lor încep să crească.

Deși examenul de stimulodetecție și EMG se utilizează cu predilecție în stabilirea diagnosticului, această metodă este utilă și pentru aprecierea prognosticului. Cel mai bun factor predictor al prognosticului este amplitudinea distală a PAMC. Amplitudinea distală joasă (0-20% din limita inferioară a normei la 3–5 săptămâni de evoluție a maladiei) este un indicator important pentru o evoluție nefastă și de lungă durată a manifestărilor clinice. Alți indici ai examenului de stimulodetecție și EMG (incluzând cantitatea potențialelor de fibrilație) corelează mai puțin cu prognosticul. Este necesar de menționat că la unii pacienți rezultatele examenului de stimulodetecție sunt în deteriorare, în pofida aparentei ameliorări clinice. Acest fenomen reprezintă recuperarea precoce a fibrelor motorii care anterior erau blocate, iar ulterior sunt apte de a conduce, deși foarte lent (*fig.2*).

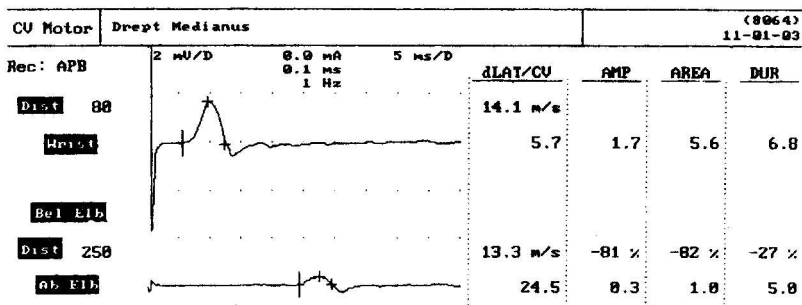


Fig. 2. Examenul de stimulodectecție în fibrele nervilor periferici în cazul neuropatiei demielinizante. Se vizualizează majorarea latenței distale – 5,7 ms, diminuarea vitezei de conducere – 13,3 m/s, bloc exprimat de conducere – 81%.

Tabelul 3

### Criteriile electrofiziologice ale unor variante de sindrom Guillain-Barré

PDIA	Reducerea vitezei de conducere
	Blocaj de conducere sau dispersie temporară patologică
	Latență terminală prelungită
	Unde F absente sau latențe prelungite ale undei F
NAMA	Potențial de acțiune muscular complex (PAMC) absent sau reducerea amplitudinii lui
	Latență terminală și viteză de conducere în limitele normei
	Potențial de acțiune al nervului senzorial (PANS) normal
NAMSA	PANS absent sau reducerea amplitudinii lui
	PAMC absent sau reducerea amplitudinii lui
	Latență terminală motorie și viteză de conducere în limitele normei

Imaginea prin rezonanță magnetică poate fi utilă pentru diagnosticare, mai ales atunci când datele electrofiziologice sunt echivoce. Acest test este sensibil, dar în același timp nespecific. Captarea sporită a gadoliniumului de către radiculele nervilor spinali, vizualizată prin RMN, este o particularitate nespecifică, determinată în procesele inflamatorii și cauzată de alterarea barierei hemato-nervoase. Captarea selectivă a rădăcinilor anterioare pare a fi puternic sugestivă pentru SGB. S-a demonstrat că la 83% din pacienți se vizualiza captarea sporită de către ra-

diculele caudei equina. O corelație strânsă a fost determinată între cap-tarea radiculelor și durere, gradul de dizabilitate, timpul necesar pentru recuperare.

Tabelul 4

### Diagnosticul diferențial al SGB

Entitatea	Similarități cu sindromul Guillain-Barré	Puncte de reper în diagnosticul diferențial
Myasthenia gravis	Slăbiciune simetrică, difuză, adesea asociată cu insuficiență respiratorie	Debut mai lent Prezența reflexelor Ptoză, oftalmoplegie, slăbiciune disproporțională a mușchilor cervicali și bulbari Lipsa tulburărilor de sensibilitate LCR în limite normale Anticorpi contra receptorilor de acetilcolină/ kina-ză specifică musculară Decrement la stimulări electrice repetative
Mielita transversă și alte mielopatii acute	Parapareză sau tetrapareză mai jos de nivelul afectării medulare Șocul spinal poate induce areflexie Creșterea concentrației proteinelor în LCR	Retenția urinării apare precoce disproporțional cu slăbiciunea în membre Lipsa slăbiciunii mușchilor mimetici și bulbari Nivel de tulburare a sensibilității Pleiocitoză în LCR
Botulismul	Slăbiciune simetrică, difuză, adesea asociată cu insuficiență respiratorie Reflexele pot fi abolite	Ptoză, pupile modificate, slăbiciunea mușchilor cervicali în stadiile precoce Paralizie descendentă Lipsa tulburărilor de sensibilitate LCR în limite normale Modificări „miopatie” la EMG cu ac-electrozi Decrement la stimulări electrice repetative

Poliomielita cauzată de poliovirus, virusul West Nile, alte virusuri	Instalarea rapidă a slăbiciunii după un prodrom viral Insuficiență respiratorie Creșterea concentrației proteinelor în LCR	Slăbiciune asimetrică Păstrarea reflexelor în membrele neafectate și abolirea lor în mușchii implicați Lipsa tulburărilor de sensibilitate Pleiocitoză în LCR
Neuropatiile toxice acute (cu taliu, arsenic, plumb)	Slăbiciune generală cu pierderea reflexelor	Debut de obicei mai lent (săptămâni) Slăbiciune mai exprimată în porțiunile distale ale membrelor Grețuri, vome, dureri abdominale Modificări cutanate (talium, arsenic) Linii Mees (plumb, arsenic)
Paralizia indusă de căpușe	Slăbiciune generalizată instalată acut	Debut extrem de rapid (1-2 zile) de obicei la copii Ptoză și slăbiciune cervicală în stadiile precoce Contractări musculare, mioclonii, coree (în unele cazuri) LCR în limite normale Descoperirea și înlăturarea căpușei duce la recuperare rapidă
Meningita carcinomatoasă	Slăbiciune acută generalizată, deseori cu durere Pot fi implicați nervii cranieni Majorarea concentrației proteinelor în LCR	Implicare asimetrică, regională Debut lent (săptămâni) Encefalopatie (cefalee, tulburări mintale, convulsii) Pleiocitoză în LCR, citologie modificată, scăderea nivelului glucozei

## Tratament

Pacienții cu SGB necesită a fi spitalizați și strict monitorizați în stadiul acut al maladiei, deoarece tulburările de respirație se întâlnesc în circa 25% din cazuri. Sunt necesare oximetria, spirometria, monitorizarea presiunii de inspirație și expirație (18). Pacienții cu disfuncție autonomă pot avea instabilitate cardiovasculară, ileus, retenția urinării – modificări ce necesită o abordare intensivă specială.

**Tratamentul specific.** Plasmafereza și imunoglobulinele administrate intravenos (IGIV) sunt eficiente în egală măsură, dacă sunt administrate în primele două săptămâni ale maladiei (19, 20). Metoda de tratament se alege în funcție de accesibilitate și contraindicații. Nicio metodă nu ameliorează imediat starea pacienților. În unele cazuri, manifestările clinice pot chiar progresa după inițierea tratamentului specific. După o stabilizare inițială, un puseu se constată la circa 10% din pacienți. Se recomandă administrarea unei noi cure de plasmafereză sau IGIV (1, 21).

**Schimbul de plasmă.** În 1978, Brettle și colaboratorii săi au fost primii care au obținut un rezultat mai bun la pacienții cu SGB supuși schimbului de plasmă. Ulterior, eficiența schimbului de plasmă a fost demonstrată prin trialuri multicentrice extinse (19–22). Schimbul de plasmă, inițiat în primele două săptămâni ale bolii, reduce perioada de spitalizare, durata ventilației mecanice și timpul necesar pentru ca pacientul să devină apt de deplasare.

În trialul din America de Nord pacienții erau supuși unui schimb de plasmă de 200–250 ml/kg de masă corporală pe parcursul a 7–14 zile. Nu s-a ajuns la un consens referitor la numărul schimburilor de plasmă necesare în raport cu diferite grade de dizabilitate. Grupul Cooperativ Francez în Schimbul de Plasmă le recomandă pacienților cu SGB 2 ședințe în cazurile ușoare și 4 – în cazurile moderate sau severe, în baza studiului randomizat cu implicarea a peste 500 de pacienți. Complicațiile schimbului de plasmă includ hipotensiunea, septicemia, hipocalcemia și coagularea patologică. Ele pot fi deosebit de periculoase la pacienții hemodinamic instabili.

**Administrarea intravenoasă a imunoglobulinelor** se utilizează în tratamentul mai multor maladii imunologic mediate. Se presupune influența câtorva mecanisme, inclusiv a supresiunii autoanticorpilor. Beneficiile imunoglobulinelor administrate intravenos în SGB au fost prezentate pentru prima dată de Kleyweg et al., în 1988 (19).



Un trial extins multicentric randomizat (22) a comparat plasmafereza, administrarea intravenoasă a imunoglobulinelor și tratamentul combinat – schimb de plasmă, urmat de imunoglobuline administrate intravenos. Pacienții erau randomizați în 3 grupe, pentru a li se aplica schimb de plasmă (5 ședințe a câte 50 ml/kg masă corporală, efectuate pe parcursul a 13 zile), imunoglobuline administrate intravenos (0,4 g/kg masă corporală timp de 5 zile) sau tratament combinat. La analiza finală nu s-au determinat diferențe importante între eficiența schimbului de plasmă și cea a imunoglobulinelor administrate intravenos, reflectate prin criteriul de bază al eficienței (ameliorarea medie a gradului de dizabilitate după 4 săptămâni) și criteriile secundare (timpul necesar până la posibilitatea mersului fără de ajutor, timpul până la discontinuarea ventilației artificiale și gradul mediu de recuperare peste 48 de săptămâni). Niciun avantaj important al tratamentului combinat n-a fost pus în evidență. În baza rezultatelor obținute, s-a decis că tratamentul cu imunoglobuline administrate intravenos poate fi preferabil schimbului de plasmă la etapa inițială (în primele două săptămâni) la adulții cu forme grave, care nu au contraindicații la administrarea imunoglobulinelor, deoarece este o metodă mai convenabilă, tot atât de eficientă și la un preț acceptabil. Un studiu retrospectiv multicentric a determinat că imunoglobulinele administrate intravenos accelerează recuperarea la copiii cu SGB, care inițial nu puteau merge.

Două rapoarte publicate în 1993 au evidențiat puseuri după tratamentul cu imunoglobuline administrate intravenos. Observațiile erau bazate pe, respectiv, 15 și 7 pacienți. Un studiu efectuat mai târziu, cu implicarea a 172 de pacienți (16 – cu puseuri și 156 – fără ele), a determinat că fluctuațiile relatate se întâlneau la 10% din bolnavi și nu era mare diferență între cei care erau tratați prin plasmafereză și cei cu imunoglobuline administrate intravenos sau în combinație cu methylprednisolone intravenos. Puseurile menționate se tratează printr-un alt ciclu de tratament. De asemenea, s-a demonstrat că cei care prezintă fluctuații în general ating perioada manifestărilor maxime mai lent. Puseurile nu s-au întâlnit la pacienții cu neuropatie motorie acută, slăbiciune preponderent distală, anticorpi anti-GM<sub>1</sub> și maladii gastrointestinale precedente. Aceste observații nu mărturisesc despre o relație cu infecția *C. jejuni*, care a fost întâlnită în proporții egale atât la pacienții cu puseuri, cât și la cei fără exacerbări.

Imunoglobulinele administrate intravenos rămân a fi tratamentul preferențial în SGB. Este o formă sigură de tratament, deși efectele adverse și contraindicațiile trebuie luate în seamă.

*Tabelul 5*

**Tratamentul cu imunoglobuline administrate intravenos**

Contraindicații	Deficiență selectivă a IgA
	Reacții anafilactice la administrarea precedentă a soluțiilor intravenoase cu imunoglobuline
Contraindicații relative	Insuficiență cardiacă congestivă severă
	Insuficiență renală
Efecte adverse	Fatigabilitate, mialgii, febră, frisoane
	Simptome vasomotorii, cefalee
	Grețuri, vomismente
	Creșterea tranzitului de enzime hepatice
	Necroză tubulară renală, insuficiență renală acută
	Meningită aseptică
	Status hipercoagulant
	Anafilaxie
	Encefalopatie
	Reacții alergice

**Corticosteroizii.** Tratamentul SGB cu steroizi nu a dat rezultate satisfăcătoare. Acest aspect a fost studiat într-un studiu dublu orb, placebo verificat, multicentric (23). 242 de pacienți au fost randomizați pentru a primi sau doze mari de methylprednisolone intravenos (500 mg/zi timp de 5 zile pe parcursul a două săptămâni de la debut), sau placebo. Datele nu au arătat o diferență semnificativă între ambele grupe. Un studiu-pilot sugerează o reușită mai importantă a administrării combinate de methylprednisolone (0,5 g/zi, intravenos) și imunoglobuline (intravenos, 0,4 g/kg masă corporală/zi) timp de cinci zile, comparativ cu administrarea separată a imunoglobulinelor intravenos (24).

**Rezultate și prognostic**

Rezultatele și prognosticul SGB depind de câțiva factori. În general, peste un an circa două treimi din bolnavi se vindecă complet. Suportul ventilator este necesar la o pătrime din pacienți. După un an de la debutul maladiei, 18% din pacienți nu pot alerga, 9% nu pot merge fără ajutor și 4% sunt imobilizați la pat sau chiar dependenți de respirația di-

riată. Într-un studiu prospectiv s-a arătat că la 36% din bolnavi ameliorarea începe pe parcursul primei săptămâni, iar la 85% – pe parcursul primelor 4 săptămâni. Letalitatea variază de la un grup la altul, ajungând la 13% (tab. 6).

Tabelul 6

### Rezultatele evoluției SGB în diferite studii

Studiul	Numărul pacienților incluși	S-au restabilit (%)	Deficit rezidual (%)	Deces (%)
Rees J.H. et al. (Marea Britanie, 1998)	79	62	30	8
Grupul de Studiu Italian al SGB (Italia, 1996)	297	71	16	11
Winer J.B. et al., 1998	100	67	20	13

Circa 5% din pacienți decedează în secțiile de terapie intensivă. Letalitatea este mai înaltă la bolnavii de vârstă înaintată. Circa 25% din decese survin pe parcursul primei săptămâni, iar circa 50% – pe parcursul primei luni a maladiei. Stopul cardiac survenit în urma disfuncției vegetative este cea mai frecventă cauză a deceselor (20–30%). Alte cauze ale deceselor sunt: infecțiile pulmonare, embolia pulmonară și insuficiența respiratorie.

Prognosticul este influențat de câțiva factori: etiologia, particularitățile clinice, electrofiziologice și biochimice (6).

Tabelul 7

### Factorii asociați cu un prognostic nefast

Etiologia	Infecția gastrointestinală precedentă Infecția cu <i>C. jejuni</i> Cytomegalovirus
Particularitățile clinice	Vârsta înaintată Latența mai mică până la apogeu Timp mai îndelungat până la ameliorarea clinică Necesitatea ventilației mecanice Dizabilitate și gravitate mai importante ale maladiei Implicarea mușchilor mimici și bulbari
Particularitățile electrofiziologice	PAMC absente sau reduse (amplitudinea medie distală a PAMC < 20% din limita inferioară a normei)

	Nervi inexcitabili
Markerii biochimici	Anticorpi anti-GM <sub>1</sub> Enolază specifică neuronală și proteine S-100 b în LCR

Grupul de Studiu Italian al SGB a determinat că prezența manifestărilor electrofiziologice de axonopatie modifică negativ posibilitatea de recuperare. Alți cercetători nu au determinat o astfel de valoare predictivă. Însă, este necesar de menționat că determinarea inițială a nervilor inexcitabili și a potențialelor de acțiune musculare compuse reduse se asociază cu un prognostic mai nefast.

Markerii biochimici sunt utili în prezicerea rezultatului. S-a determinat că concentrațiile înalte ale enolazei specifice neuronului și proteinei S-100b în LCR se asociază cu o durată mai lungă a maladiei. O creștere îndelungată a IgM anti-GM<sub>1</sub> prezice o recuperare întârziată. Însă nivelul absolut al anticorpilor nu se corelează nici cu durata perioadei de recuperare, nici cu dizabilitatea clinică la apogeu.

Circa 80% din pacienți se pot deplasa de sine stătător după 6 luni de la debutul SGB. O recuperare mai puțin optimă se constată la pacienții cu slăbiciune exprimată în stadiul manifestărilor majore, la cei cu diaree antecedentă (3). Rata puseurilor variază între 2 și 6%. Nu se știe dacă suportarea SGB reprezintă o contraindicație pentru vaccinările ulterioare. Din 106 pacienți cu SGB care au urmat 775 de vaccinări nimeni n-a menționat o recurență a SGB (6).

Pacienții cu SGB sunt mai bine tratați în centrele terțiare, unde sunt accesibile facilitățile și expertiza necesară. În pofida facilităților de terapie intensivă modernă și tratament imunomodulator, circa 20–30% din pacienți rămân cu deficit rezidual după un an. Prin urmare, depistarea strategiilor de sporire a posibilităților de recuperare rămâne o necesitate primordială.

## Bibliografie

1. Léger J.M., Larue S., Dashi F. Dysimmune neuropathies: Current diagnosis and therapy. *Rev. Prat.* 2008, Nov 15;58(17):1887-9, 1892-1894.
2. Guillain G., Barré J.A., Strohl A. Radiculoneuritis syndrome with hyperalbuminosis of cerebrospinal fluid without cellular reaction. Notes on clinical features and graphs of tendon reflexes. 1916. *AnnMed Interne (Paris)* 1999;150(1):24-32.
3. Yuen T.So. Immune-mediated neuropathies. *Continuum Lifelong Learning Neurol.* 2012; 18(1):85-105.
4. Barohn R.J., Saperstein D.S. Guillain-Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Semin Neurol.* 1998;18:49–61.
5. McGrogan A., Madle G.C., Seaman H.E. et al. The epidemiology of Guillain-Barré syndrome worldwide. *Neuroepidemiology* 2009; 32: 150-163.
6. Rajabally Y.A., Uncini A. Outcome and its predictors in Guillain-Barré syndrome. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:711-718.
7. Sejvar J.J., Baughman A.L., Wise M. et al. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology* 2011;36:123-133.
8. Van Doorn P.A., Ruts L., Jacobs B.C. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barre' syndrome. *Lancet Neurol* 2008; 7:939-950.
9. Kuitwaard K., Bos-Eyssen M.E., Blomkwist-Markens P.H., van Doorn P.A. Recurrences, vaccinations and long-term symptoms in GBS and CIDP. *J Peripher Nerv Syst* 2009;14(4):310-315.
10. Pritchard J., Mukherjee R., Hughes R.A.C. Risk of relapse of Guillain-Barré syndrome or chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy following immunization. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;73:343–350.
11. Asbury A.K., Cornblath D.R. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1990;27 (suppl):S21–4.
12. McKhann G.M., Cornblath D.R., Griffin J.W. et al. Acute motor axonal neuropathy: a frequent cause of acute flaccid paralysis in China. *Ann Neurol* 1993;33:333-342.

13. Willison H.J., Yuki N. Peripheral neuropathies and anti-glycolipid antibodies. *Brain* 2002; 125:2591–2625.
14. Gong Y., Tagawa Y., Lunn M.P. et al. Localization of major gangliosides in the PNS - Implications for immune neuropathies. *Brain* 2002; 125:2491–2506.
15. Waagaard C., Lingsma H.F., Ruts L. et al. Early recognition of poor prognosis in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2011; 76 (11): 968-975.
16. Fross R.D., Daube J.R. Neuropathy in the Miller Fisher syndrome: clinical and electrophysiological findings. *Neurology* 1987; 37: 1493–8.
17. Albers J.W., Kelly J.J. Acquired inflammatory demyelinating polyneuropathies: clinical and electrodiagnostic features. *Muscle Nerve* 1989; 12:435-451.
18. Koski C.L. Guillain-Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: pathogenesis and treatment. *Semin Neurol.* 1994;14:123–130.
19. Kleyweg R.P., Van der Meché F.G., Meulstee J. Treatment of Guillain-Barré syndrome with highdose gammaglobulin. *Neurology* 1988; 38 (10): 1639–41.
20. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1997;349(9047):225-230.
21. Guillain-Barré Study Group. Plasmapheresis and acute Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1985;35(8):1096-1104.
22. Hughes R.A. Give or take? Intravenous immunoglobulin or plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Crit Care.* 2011 Jul 28;15(4):174.
23. Guillain-Barré Syndrome Steroid Trial Group. Double-blind trial of intravenous methylprednisolone in Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1993;341(8845):586-590.
24. Van Koningsveld R., Schmitz P.I., Meché F.G. et al Dutch GBS Study Group. Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome: randomised trial. *Lancet* 2004; 363(9404):192-196.

## ABREVIERI

IGIV	-	imunoglobuline administrate intravenos
LCR	-	lichid cefalorahidian
LD	-	latență distală
LIN	-	limita inferioară a normei
LSN	-	limita superioară a normei
NAMA	-	neuropatie acută motorie axonală
NAMSA	-	neuropatie acută motorie-senzitivă axonală
PAMC	-	potențial de acțiune muscular complex
PAUM	-	potențiale de acțiune a unităților motorii
PDIA	-	polineuropatie demielinizantă inflamatorie acută
SGB	-	sindromul Guillain-Barré
VC	-	viteză de conducere

## CUPRINS

Introducere.....	3
Epidemiologie.....	4
Manifestări clinice.....	4
Evenimente antecedente.....	6
Patogenia SGB.....	11
Tipurile clinico-morfologice ale SGB .....	12
Investigații și diagnosticare.....	16
Tratament.....	23
Bibliografie.....	28
Abrevieri.....	30