

# SINDROMUL GUILLAIN-BARRÉ LA COPIL: ATITUDINE TERAPEUTICĂ, EVOLUȚIE ȘI SECHELE

Elisabeta RACOȘ-SZABO<sup>1</sup>, Gabriela BUICU<sup>2</sup>, F. BUICU<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>Clinica Neuro-Psichiatrie Pediatrică, Tg.Mureș, <sup>2</sup>Clinica Psihiatrie Nr.1, Tg.Mureș,  
<sup>3</sup>Departamentul de Management Sanitar, UMF-Tg.Mureș

## Rezumat:

Sindromul Guillain Barré este o polineuropatie acută demielinizantă. Incidența bolii este de 0,5-2 la 100.000 locuitori, iar rata mortalității este de 5%. Clinic pacientul prezintă deficit motor simetric, progresiv, are reflexie, tulburări de sensibilitate, afectarea nervilor cranieni, uneori paralizia mușchilor respiratori.

20% dintre pacienți rămân cu deficit motor cronic de intensitate variabilă. La examinări EMG 80% din pacienți prezintă scăderea de conducere în nervii motori sau senzitivi.

În tratamentul sy. Guillain-Barré administrarea de imunoglobuline iv. și plasmafereza sunt la fel de eficiente. Terapia diferă în funcție de severitatea bolii. Se administrează 2g / kg corp imunoglobuline iv, iar prin plasmafereză se schimbă până la 250 ml plasmă / kg corp în 8-10 zile. La copil cele mai utilizate tratamente constau în corticoterapie și administrare de imunoglobuline iv.

Cuvinte cheie: SGB, diagnostic, aspecte clinice, tratament: imunoglobuline iv, plasmafereză ± cortizonice.

## Summary

The Guillain-Barré syndrome is an acquired demyelinating polyneuropathy. The incidence of GB syndrome is between 0,5 and 2 per 100,000 of the population per year. The mortality is around 5%.

Clinically there is an acute progressive and symmetrical motor weakness of the bulbar of facial muscles, areflexia and mild sensory impairment. The muscles of the trunk are often affected, there is a risk of respiratory paralysis. Some 20% of patients are left with residual functional impairment.

About 80% of patients show a fall in motor and sensory nerve conduction velocity.

In the treatment of Guillain – Barré syndrome administration of intravenous immunoglobulin and therapeutic plasma-exchange are highly effective therapeutic option.

Individual treatment schedules are indicated depending on severity of disease. The dose of intravenous immunoglobulin to be given is 2g / kg body weight.

Standard plasmapheresis consist on five treatment, exchanging 250 ml of plasma / kg body weight over 8-10 days.

For children the most used therapies are oral corticosteroids and intravenous immunoglobulin.

Key words: SGB, diagnosis, clinical features, treatment; intravenous immunoglobulin , plasmapheresis ± corticosteroids.

Sindromul Guillain-Barré este o polineuropatie acută demielinizantă, fiind cauzată de un proces autoimun împotriva nervilor periferici. (13, 14)

Incidența bolii este de 0,5-2 la 100.000 locuitori, iar rata mortalității este în jur de 5%. Afecțiunea apare după un episod viral și are o evoluție limitată, de obicei favorabilă dar și cu posibilitatea unor sechele, în principal motorii. La ≈ 5% din cazuri boala poate apare la 1-4 săptămâni de la o intervenție chirurgicală.

După imunizare pot apare fie complicații autoimune cu sy Guillain-Barré la vaccin contra influenza, rabie și DTP, ori reacții alergice din partea sistemului nervos periferic : sy Guillain-Barré ± mielită . (1)

Debutul în Sy. Guillain-Barré este acut sau subacut, constând în deficite motorii la nivel rizomic, cu caracter simetric, progresiv, de asemenea parestezii la nivel ectomic și uneori dureri musculare tranzitorii. Clinic pacientul prezintă areflexie. Afectarea nervilor cranieni este destul de frecventă.

La 2/3 din pacienți, debutul în Sy Guillain-Barré este precedat de o infecție pulmonară sau gastrointestinală. Agenții patogeni implicați pot fi : Campylobacter jejuni, Mycoplasma pneumoniae, CMV, virusul herpetic 6, virusul Epstein-Barr, Borrelia burgdorferi, Hemophilus influenzae. (6, 11)

AICARDI afirmă că se poate vorbi de două mecanisme patologice :

- demielinizare primară;
- leziune axonală primară(1)

Boala este rară și severă la copilul sub 1 an.

Severitatea maximă a bolii este la ≈ 90% din cazuri, în jurul săptămânii 4 .

După intervalul de timp de la debutul bolii până la severitatea maximă a bolii se poate vorbi de neuropatii acute, când acest interval este mai mic de 4 săptămâni și cronice atunci când acesta este mai mare de 8 săptămâni . (19)

Pe baza unor criterii clinice, electrofiziologice și patologice, se pot descrie următoarele forme clinice :

- poliradiculoneuropatia acută demielinizantă inflamatorie
- neuropatia motorie axonală acută
- neuropatia senzori-motorie axonală acută
- sy MILLER-FISCHER (areflexie, oftalmoplegie externă, ataxie). (14)

Pe lângă deficitul motor progresiv, simetric, unii pacienți prezintă semne de afectare a sistemului simpatic și parasimpatic : aritmii cardiace, tahicardie, hiposau hipertensiune arterială, hiperhidroză.

În dg-ul pozitiv al Sy Guillain-Barré criterii obligatorii sunt pe lângă tabloul clinic, modificările din LCR și examenul EMG.

În LCR în săptămâna a 2-a a bolii se constată o proteinorahie de 0,7-2g/l, datorită afectării barierei sânge-nerv, de asemenea o disociație albuminocitologică.

LCR poate fi normal, în primele două săptămâni de la debut, motiv pentru care este necesară repetarea examenului.

La ≈ 80% din pacienți se constată modificări electrofiziologice : scăderea vitezei de conducere în nervii motori sau senzitivi.

Din punct de vedere fiziopatologic în Sy Guillain-Barré se produce activarea sistemului imunitar celular și umoral, în principal printr-o infecție, apoi permeabilizarea barierei sânge-nerv, prin anticorpi, datorită moleculelor de adeziune de celulele imunitare activate, apoi o reactivare și proliferare a limfocitelor T și B și a macrofagelar, ducând la o eliberare de citokine, anticorpi și diferite substanțe neuropatogene, cum ar fi activarea complementului (8, 9, 16). Mecanismelepatogenetice în Sy Guillain-Barré nu sunt complet elucidate încă. Antigenele bacteriene, autoantigenele și autoanticorpii, activează macrofagele, limfocitele, celulele endoteliale, producându-se un exces de citokine circulante cum ar fi : IF- $\gamma$  (interferon gama), IL-2, IL-6, TNF-alfa (citokine proinflamatorii), cauzând activare patologică crescută a celulelor T, fenomen observat atât în polineuropatii cât și în vasculite, probabil provocat de efectul așa numitelor superantigene : exotoxine și endotoxine. Se produce o creștere a mediatorilor inflamatori, ceea ce duce la creșterea permeabilității vasculare și migrarea leucocitelor în țesutul nervos. Celulele T activate și macrofagele intră prin endoteliul capilar acumulându-se la sediul leziunii și atacând oligodendroglia, mielina și în final terminațiile axonale. Mielina distrusă devine autoantigen (proteina bazică a mielinei MBP) determinând procesul autoimun.(9)

În cadrul acestui proces mielina este capabilă să activeze local cascada complementului seric (complementul C3b și C5 – C9) care este calea finală comună a distrugerii tisulare celulare.

Antigenele SNP sunt ținta atacului imun. Bariera sânge-nerv este absentă la nivelul rădăcinilor, a ganglionilor spinali și terminațiilor nervoase. (16)

Autoimunitatea din sy Guillain-Barré este explicată prin conceptul de „mimetism molecular”. (proteine virale imită proteine ale țesutului nervos periferic).

Din punct de vedere electrofiziologic în sy Guillain-Barré, deficitul motor periferic este consecința unui bloc de conducere fiziologic complet sau parțial, alungirea latentelor distale motorii sau unde F. Fazele precoce ale bolii sunt caracterizate prin prezența unui bloc de conducere multifocal, care se manifestă prin modificări tipice asociate unei alungiri ale latențelor distale motorii și / sau unde F, iar faza de platou este caracterizată prin diminuarea vitezei de conducere motorii, alterarea potențialelor senzitive și eventual apariția semnelor de degenerescență axonală (7,15). Semnele electrodiagnostice ale demielinizării sunt : încetinirea vitezei de conducere nervoasă, dispersia potențialelor evocate compuse de acțiune, bloc de conducere și alungirea marcată a latențelor distale. (5) Diagnosticul diferențial este foarte important în sy Guillain-Barré. Acesta se face cu :

- poliomielita
- botulismul
- miopatiile
- bolile joncțiunii neuromusculare
- meningite, meningoencefalite
- mielopatii
- sy. cerebelos (leziuni structurale sau ataxie postinfecțioasă)
- leziuni ale nervilor periferici : difteria, boala Lyme, medicamente, toxine, porfirie acută, boala mitocondrială etc.
- boli musculare: miozite infecțioase sau autoimune
- miopatii metabolice
- paralizii periodice (19)

Tratamentul în sy Guillain-Barré depinde de severitatea tulburărilor neurologice, imunologice și progresivitatea bolii (10). În formele acute de Sy Guillain-Barré, plasmafereza și administrarea de imunoglobuline intravenos, s-au dovedit a fi eficiente în egală măsură (12,17).

Plasmafereza poate elimina rapid factorii patogeni din circulație, cum ar fi: autoanti-corpii, complexe imune, complementul seric activat, citokinele și alți mediatori ai inflamației (18).

Plasmafereza este o procedură medicală care necesită aparatură specială și constă în separarea celulelor sanguine de plasmă. Plasma se elimină, fiind înlocuită cu plasmă proaspătă congelată, albumină și / sau constituenți plasmatici. Plasmafereza terapeutică este

destinată eliminării substanțelor cu greutate moleculară mare din plasmă (autoanticorpi, complexe imune, crioglobuline), cu scopul de a reduce impactul lezional și de a opri procesul patologic.

În sy. Guillain-Barré sever, în primele 2 săptămâni de la debut și pentru cei care nu merg la terapia obișnuită în primele 4 săptămâni sau la cei care sunt imobilizați la pat plasmafereza este metoda terapeutică aplicată cu succes. (18)

La copil se fac 2 până la 5 ședințe, schimbându-se între 50 și 250 ml plasmă/kg c într-un interval de 7-14 zile, în zilele 1,3,5,7. Dacă se produce recădere în 10 zile de la debut, se recomandă repetarea tratamentului cu ½ din doză. Plasmafereza a fost prima terapie eficientă în sy. Guillain-Barré. (2)

Contraindicațiile acestei metode sunt: tulburările de coagulare, instabilitatea hemodinamică, tulburările sau disfuncțiile autonome. Reacțiile adverse rare pot fi întâlnite sunt: hipotensiunea, aritmiile cardiace, hemoragiile, trombozele, stările septic.

Plasmafereza este costisitoare și dificil de aplicat, dar este vitală pentru unele boli neurologice, cum ar fi: Sy Guillain-Barré, polineuropatia cronică inflamatorie demielinizantă forma severă, miastenia gravis și encefalomielita acută diseminată. (2)

Administrarea de imunoglobuline intravenos neutralizează antigenele bacteriene și virale, autoantigenale, superantigenele (endo și exotoxine), autoanticorpii, reduce activarea monocitelor, macrofagelor, limfocitelor, crește activitatea celulelor T supresoare, controlează producerea de autoanticorpi, crește mecanismele umorale ale apărării imune, controlează cascada complementului, stimulează fagocitoza și astfel activează mecanismele apărării imune nespecifice, activează proliferarea celulară și susține regenerarea tisulară. Doza de imunoglobuline intravenos este 2 g/kg, administrându-se 2 zile câte 1 g/kg sau 5 zile în doză de 400mg/kg pe zi. (17, 4) Administrarea imunoglobulinelor intravenos se face foarte lent. Contraindicațiile acestei metode terapeutice sunt: insuficiența renală, insuficiența cardiacă, deficitul sever de Ig.A, reacțiile anterioare anafilactice. Reacțiile adverse care pot fi întâlnite sunt: cefaleea, meningita aseptică, reacțiile anafilactice, afectarea renală.

Administrarea de imunoglobuline intravenos este mai eficientă la copii decât la adulți (4, 17). În formele acute de boală se face plasmafereză, apoi se administrează imunoglobuline intravenos. (3)

În formele cronice, în ciuda controverselor din literatura de specialitate și a orientării din ultimii ani, se recomandă mai ales la copii (SUMNER 2005) cortizonice în asocierie cu plasmafereză și administrarea de imunoglobuline intravenos.

Se folosește terapia cu Prednison sau Metilprednisolon (doză de 1 mg/kgc).

Mecanismul de acțiune al cortizonicelor constă în imunosupresia efectuată pe celulele proinflamatorii cât și pe stimularea celulelor T helper, în acest mod întrerupându-se cercul vicios al procesului autoimun și favorizându-se regenerarea țesutului nervos distrus, prin secreția de citokine cu caracter reparator.

Glucocorticoizii au fost folosiți de mulți ani ca medicamente antiinflamatoare în multe boli autoimune și inflamatorii, dar ei tind să fie înlocuiți, folosindu-se alte căi terapeutice, datorită survenirii rezistenței (care s-a dovedit că este secundar unui defect genetic sau dobândit al axei hipotalamo-hipofizo-suprarenal) sau survenirii efectelor secundare la terapia prelungită (WEBSTER).

În unele forme de sy Guillain-Barré, evoluția este spre remisie și spontan. În ciuda intervenției terapeutice complexe și precoce, ≈ 20% dintre pacienții cu sy. Guillain-Barré rămân cu sechele și anume deficite motorii cronice de intensitate variabilă.

Formele severe ascendente (tip Landry) de boală, pun în pericol viața pacientului. Dintre aceștia 15% necesită ventilația mecanică datorită paraliziei mușchilor respiratori.

#### Bibliografie

1. AICARDI - Parainfectious and other inflammatory disorders of immunological origin. Neurological disease of children, 1998, p.438-459
2. Anghel și colab. (Anghel D, Cîmpeanu A, Radu R, Chirvasitu I), Plasmafereza în tratamentul bolilor autoimune. Revista română de Neurologie 2007, nr.6: S13-14
3. Constantopoulos A., Langone, E.: Intravenous immunoglobulin in children with Guillain-Barré syndrome. Neuropediatrics (1994) 25:165
4. Farcas, P :Efficacy of repeated iv immunoglobulin in severe unresponsive Guillain-Barré syndrome. Lancet (1997) 350: 1747
5. Feasby T.E., Brown WF: The pathological basis of conduction block in human neuropathies . J. Neurol. Neurosurg Psychiatry 1985; 48: 239-244
6. Feasby T.E., Hughes RAC: Campylobacter jejuni, antänganglioside antibodies and Guillain-Barré syndrome. Neurology 51: 340-342
7. Fournier E : Examen electromiographique et étude de la conduction nerveuse. Edition Médicales Internationales 1998; 587p.

8. Hartung H-P, Pollard J.D: Guillain-Barré syndrome, Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy and other chronic immune-mediated neuropathies. *Curr Opin Neurol* 1998; 11: 497-513
9. Hartung H-P : Pathogenesis of inflammatory demyelination: implication for therapy. *Curr Opin Neurol* 1995; 8: 191-199
10. Hartung, H.P: Immunopathogenesis and treatment of the Guillain-Barré syndrome. Part II *Muscle Nerve* (1995) 18: 154-164
11. Jacobs B.C. ,van Doorn : Cytomegalovirus infections and anti-GM2 antibodies in G-B syndrome. *J.Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997, 62: 641-643
12. Johnson R.T. Griffin JW and Mc. Arthur Jc (Eds) :Current therapy in neurologic disease, 6 th ed, Mosby, ST. Louis, 2002
13. Kazim A. : Guillain-Barré syndrome, in Johnson RT, Griffin JW and Mc. Arthur JC (Eds), Current therapy in neurological disease, 6-th ed, Mosby, St. Lois,2002
14. Parry, G.J.: Guillain-Barré syndrome (1993), New-York: Thieme Med. Publ. Inc.
15. Ropper A.H., Shahani BT. Electrodiagnostic abnormalities in patients with G-B syndrome. *Arch Neurol* 1990; 47:881-7
16. Rostami, A.M. : Guillain-Barré syndrome: clinical and immunological aspects. *Springer semin. Immunopathol.* (1995), 17:29-42
17. Sater, R.A. Rostami, A. : Treatment of Guillain-Barré syndrome with intravenous immunoglobulin: *Neurology* (1998) 51: supl. 5,59
18. Singer H.S., Kossoff EH, Hartman AL, Crawford Th O (Eds). Treatment of pediatric neurologic disorders, Ed. Taylor and Francis Group, Boca Raton-London-NY-Singapore, 2005
19. Sumner, C: Inflammatory Neuropathies: Guillain-Barré sy and chronic inflammatory Demyelinating poliradiculoneuropathy, 2005
20. Vallat J.M., Jauberteau M-O, Couratier P.: Syndrome de Guillain-Barré, *Med. Therap.* 1999; 5: 195-200