

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com	
--	--	---

Guillain-Barre syndrome: a literature review

Brigita Klimbytė¹, Simona Petkutė¹, Vytautas Steponavičius¹, Vidas Košys²

¹*Lithuanian University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania*

²*Lithuanian University of Health Sciences Kaunas Clinics, Department of Family Medicine, Kaunas, Lithuania*

Abstract

Guillain-Barre Syndrome (GBS) is a heterogeneous group of immunocompromised diseases characterized by motor, sensory, and autonomic nerve damage provoked by a preceding infection. Typically, BGS manifests as acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. In most cases, the full range of clinical symptoms appear within 4 weeks of the onset of the disease, but some patients develop a lightning-fast course of the disease with severe paralysis and impaired pulmonary ventilation within 1 to 4 days. Guillain-Barré syndrome occurs world-wide with an overall incidence of 1 to 3 cases per 100,000 per year. GBS is thought to result from an immune response to a preceding infection that cross-reacts with peripheral nerve components because of molecular mimicry. The immune response can be directed towards the myelin or the axon of peripheral nerve, resulting in demyelinating and axonal forms of GBS. Clinically manifested as progressive, fairly symmetric ascending paralysis of the extremities, later involving the respiratory, facial, or oculomotor muscles, with slight sensory disturbances and autonomic symptoms. The clinical diagnosis of GBS is supported by cerebrospinal fluid (CSF) and electrodiagnostic studies. The main modalities of therapy for Guillain-Barré syndrome are plasmapheresis and administration of intravenous immune globulin.

Keywords: Guillain-Barre syndrome, demyelinating polyneuropathy.

Gijeno-Bare sindromas: literatūros apžvalga

Brigita Klimbytė¹, Simona Petkutė¹, Vytautas Steponavičius¹, Vidas Košys²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakulteta, Kaunas

²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kauno klinikos, Šeimos medicinos klinika, Kaunas, Lietuva

Santrauka

Gijeno-Bare (angl. Guillain-Barre) sindromas (GBS) yra heterogeniška sutrikusio imuniteto ligų grupė, kurioms būdingi motorinių, sensorinių ir autonominių nervų pažeidimai, išprovokuojami persirgtų ūminių infekcinių ligų. Tipiškai BGS pasireiškia kaip ūminė uždegiminė demielinizuojanti polineuropatija. Dažniausiai visas klinikinių simptomų spektras išryškėja per 4 savaites nuo ligos pradžios, tačiau kai kuriems pacientams pasireiškia žaibiška ligos eiga, kai per 1-4 paras išsivysto stiprūs paralyžiai ir sutrinka plaučių ventiliacija. Per metus šia liga susergera 1-3 iš 100 000 gyventojų. Visas GBS formas išprovokuoja ląstelinis ir humoralinis imuninis atsakas į svetimą antigeną, sergant infekcinėmis ligomis, rečiau - dėl kitų priežasčių. Dėl antigeninės mimikrijos nukenčia nervinio audinio struktūros, prasideda aksonų demielinizacija, o vėliau pažeidžiami ir patys aksonai, prasideda aksonų degeneracija. Dažniausiai kliniškai manifestuoja kaip greitai progresuojantis kylantis galūnių paralyžius, vėliau apimantis kvėpavimo, mimikos arba judinamuosius akies raumenis, su neryškiais jutimo sutrikimais ir autonomiais simptomais. Diagnozei patvirtinti atliekamas smegenų skysčio tyrimas ir ENMG. GBS yra gydomas intraveniniu žmogaus imunoglobulinu arba plazmafereze.

Raktiniai žodžiai: Gijeno-Bare sindromas, demielinizuojanti polineuropatija.

Ivadas

Gijeno-Bare (angl. Guillain-Barre) sindromas (BGS) yra heterogeniška sutrikusio imuniteto ligų grupė, kurioms būdingi motorinių, sensorinių ir autonominių nervų pažeidimai, išprovokuojami persirgtų ūminių infekcinių ligų [1]. Klasikinė GBS forma – ūminė uždegiminė demielinizuojanti polineuropatija, tačiau liga gali pasireikšti ir kaip Milerio Fišerio sindromas (angl. Miller Fisher) (MFS), ūminė motorinė aksoninė neuropatija (angl. AMAN) arba ūminė motorinė sensorinė aksoninė neuropatija (angl. AMSAN). Kiekviena GBS forma turi skiriamuosius klinikinius, patologinius ir patofiziologinius požymius. Dažniausiai visas klinikinių simptomų spektras išryškėja per 4 savaites nuo ligos pradžios, tačiau kai kuriems pacientams pasireiškia žaibiška ligos eiga, kai per 1-4 paras išsivysto stiprūs paralyžiai ir sutrinka plaučių ventilacija [2].

Epidemiologija

Per metus šia liga susergera 1-3 iš 100 000 gyventojų, dažniau vyrai. Būdingas sezoniškumas: dažniau sergama pavasarį ir rudenį. Dažniausiai serga 20-30 metų ir vyresni kaip 55 metų asmenys, tačiau liga gali pasireikšti bet kokio amžiaus žmonių grupėje [1, 3].

Etiologija ir patogenezė

GBS nėra nei paveldimas, nei užkrečiamas. Visas GBS formas išprovokuoja ląstelinis ir humoralinis imuninis atsakas į svetimą antigeną, sergant virusinėmis, bakterinėmis infekcinėmis ligomis, po vakcinacijos [2]. Virusinės infekcijos gali pasireikšti prieš 1-6 savaites, dažniausios yra Zika viruso, citomegalo viruso, Epstein-Barr viruso, gripo virusų, Herpes viruso infekcijos. Šiuo metu registruojami susirgimai GBS po SARS-CoV-2 viruso infekcijos [7,8]. Dažniausias bakterinis susirgimas, po kurio gali pasireikšti GBS yra *Campylobacter jejuni* sukelta žarnyno infekcija. Iki 5 proc. atvejų GBS susergama po chirurginių operacijų, išmatų transplantacijos [1]. Esant infekcijai, organizmas sukelia humoralinį autoimuninį atsaką – susidaro antikūnų nuo GM1, GM2 ir GQ1b ganglioizidų komponentų, kartu sukeliamas ir ląstelinis imuninis atsakas. Dėl antigeninės mimikrijos pažeidžiamos nervinio audinio struktūros. Šis imuninis atsakas gali būti nukreiptas tiek į mielininį dangalą, tiek į periferinių nervų aksonus [3]. Pažeidžiami gali būti bet kurie mielinizuoti nervai.

Imuninės reakcijos nukreiptos prieš Švano ląstelių (angl. Schwann cell) paviršiaus membranos ar mielino epitopus, gali sukelti ūminę uždegiminę demielinizuojančią polineuropatiją ir Miller Fisher sindromą, kai aktyvinti limfocitai infiltruoja nugarinių nervų šakneles ir periferinius nervus, susidaro aktyvinto komplekto atsargos išoriniame

Švano ląstelių paviršiuje, mielino dangale susidaro pūslelės, įtraukiami makrofagai, sukeliantys segmentinę uždegiminę periferinių nervų demielinizaciją. Antikūnai nuo GM1 pažeidžia Ranvier sąsmaukose esančius Na kanalus, taip sutrikdomas nervinio impulso perdavimas. Intensyvus uždegimas, edema ir tiesioginis toksinis imuninių kompleksų poveikis pažeidžia aksoną [2, 4-5]. Ūminės reakcijos prieš aksoninėje membranoje esančius epitopus sukelia ūmines aksonines GBS formas: ūminę motorinę aksoninę neuropatiją ir ūminę motorinę sensorinę aksoninę neuropatiją [6]. Nesunkiais atvejais aksono funkcija išlieka nepažeista ir periferinių nervų funkcija greitai atsigauna įvykus grįžtamajai mielinizacijai, tačiau sunkiais atvejais, kai pasireiškia ūminė motorinė aksoninė neuropatija, arba ūminė motorinė sensorinė aksoninė neuropatija ir įvyksta aksono degeneracija, atsistatymas priklauso nuo aksono regeneracijos greičio.

Klinikiniai požymiai

Klasikinei GBS formai - ūminei uždegiminei demielinizuojančiai polineuropatijai, būdingas sparčiai progresuojantis simetriškas kylantis raumenų silpnumas, kurį lydi sausgyslinių refleksų susilpnėjimas arba išnykimas, atsiradęs praėjus 2-4 savaitėms nuo viršutinių kvėpavimo takų ar žarnyno infekcijos. Raumenų silpnumas gali varijuoti nuo sunkumo vaikstant iki visiško galūnių, veido, kvėpavimo raumenų paralyžiaus [9, 10]. Paprastai silpnumas prasideda kojose ir progresuoja proksimaliųjų kryptimi, tačiau maždaug 10 proc. pacientų jis prasideda rankų ar veido raumenyse. Ligai progresuojant, daugiau kaip 50 proc. atvejų, simptomai apima veidą, kai pažeidžiami apatiniai galviniai nervai. Esant vienpusiam ar abipusiam veidinio nervo pažeidimui tampa sunku užsimerkti, pajudinti mimikos raumenis. Dalinis arba visiškas akies judinamųjų raumenų paralyžius nustatomas iki 5 proc. pacientų [1]. Esant bulbarinių nervų (IX, X, XI n.) pažeidimui išryškėja disfagija, dizartrija, sunku palaikyti atvirus kvėpavimo takus ir valingai kvėpuoti. Sunkus kvėpavimo raumenų silpnumas, dėl kurio reikalingas dirbtinis ventilacijos palaikymas, išsivysto nuo 10 iki 30 proc. atvejų [2, 11]. Maždaug pusei pacientų ligos pradžioje būdingos rankų ir kojų parestezijos, nustatomos hipostezijos („kojinių arba pirštinių“ tipo) tačiau jutimo sutrikimai dažnai būna neryškūs [1].

Dėl juntamųjų šaknelių pažeidimo maždaug du trečdaliai pacientų patiria šaknelinius skausmus, dažniausiai nugaroje ir galūnėse, kurie būdingi visoms GBS formoms [12].

Autonominių skaidulų pažeidimas gali pasireikšti gyvybei pavojingais širdies ritmo sutrikimais, arterine hipotenzija arba hipertenzija. Rečiau pasireiškia dubens organų funkcijos sutrikimai. Svarbu atpažinti

autonominę disfunkciją, nes tai gali būti staigios mirties priežastimi [13].

Liga progresuoja 2-3 savaites, po kurių stebima „plato“ fazė, kai simptomai lieka stabilūs, vėliau vyksta regeneracijos procesas, kuris gali tęstis savaites ar mėnesius [2].

Retesni BGS variantai yra Miller Fisher sindromas, ūminė motorinė aksoninė neuropatija (AMAN) ir ūminė motorinė sensorinė aksoninė neuropatija (AMSAN).

Miller Fisher sindromas, priešingai nei įprastas GBS, gali prasidėti kaip nusileidžiantis paralyzius [1]. Tipiškai pažeidžiami akių judinamieji nervai, pasireiškia oftalmoplegija kartu su ataksija ir arefleksija [14]. 90 proc. pacientų, sergančių Miller Fisher sindromu, nustatoma Anti-GQ1b antikūnų [1]. Ūminės motorinės aksoninės neuropatijos (AMAN) metu pažeidžiamos išskirtinai motorinių skaidulų Ranvier sąsmaukos. Ūminės motorinės sensorinės aksoninės neuropatijos (AMSAN) metu kartu su motorinių nervinių skaidulų pažeidimu yra pažeidžiamos ir užpakalinės sensorinės šaknelės [1].

Diagnostika

GBS diagnostika remiasi būdingais klinikiniais požymiais: progresuojančiu, dažniausiai kylančiu, galūnių paralyžiumi, apimančiu kvėpavimo, mimikos arba judinamuosius akies raumenis, su nežymiais jutimo sutrikimais ir autonomiais simptomais. Diagnozė pagrindžiama smegenų skystyje radus baltymo (albumino)/ląstelių disociaciją (angl. albuminocytologic dissociation), kai padaugėja baltymo, o citozė išlieka normali. Tačiau reiktų įsidėmėti, kad anksti atlikus smegenų skysčio tyrimą, šių požymių galima neaptikti, todėl, jeigu diagnozė išlieka neaiški, gali prireikti tyrimą kartoti [2, 15].

Elektroneuromiografijos (ENMG) tyrimas atliekamas siekiant nustatyti, kurie nervai yra pažeisti (motoriniai ar/ir sensoriniai), pažeidimo tipą (demyelinizacija ar aksonų pažeidimas), įvertinti proceso aktyvumą bei trukmę. Pirmieji pokyčiai ENMG nustatomi 4-7 ligos parą [2]. Stebimas sulėtėjęs impulso plitimas motoriniais ir sensoriniais nervais bei pailgėjusi latencija, H refleksas, nenormali F banga. Jei ankstyvoje ligos stadijoje ENMG metu randama denervacija su fibriliacijomis ar teigiamomis aštriomis bangomis, reiktų pagalvoti apie AMAN ar AMSAN [16].

Diferencinė diagnostika

GBS reiktų diferencijuoti nuo ūminės mielopatijos, kuriai būdingi šlapinimosi, tuštinimosi sutrikimai bei jutimų sutrikimo „lygmuo“. Taip pat nuo neuroinfekcijų, kurių metu stebimas karščiavimas, smegenų skysčio citozė. Miastenijos, kurios metu vyrauja proksimaliųjų raumenų grupių silpnumas, ir kuriai nebūdingas skausmas, jutimo sutrikimai bei

autonominė disfunkcija. GBS sindromą gali imituoti neurosarkoidozė, lėtinė uždegiminė demielinizuojanti polineuropatija, Laimo liga, elektrolitų disbalansas, vaskulitinė neuropatija. Diferencinei diagnostikai tikslinga atlikti tyrimus galimoms infekcijoms nustatyti, EKG, laboratorinius elektrolitų tyrimus, vaizdinius radiologinius tyrimus ir kt. [1, 17-19].

Gydymas ir prognozė

Pagrindiniai BGS gydymo metodai yra intraveninis žmogaus imunoglobulinas (IVIG) arba plazmaferezė. Kadangi jų veiksmingumas stabdant ligos progresavimą yra panašus, pasirinkimas priklauso nuo gydymo įstaigos patirties taikant šiuos gydymo metodus, gretutinių ligų. Svarbu gydymą pradėti kaip įmanoma anksčiau. Jei yra tipiška GBS eiga, pokyčiai smegenų skystyje, bet nėra galimybių atlikti ENMG arba anksti atlikus tyrimo metu nerasta pokyčių, GBS gydymas neturi būti atidedamas [20].

Plazmaferezė kurso trukmė parenkama atsižvelgiant į ligos sunkumą: nesunkiais atvejais skiriamos dvi procedūros, vidutinio sunkumo ir sunkiais – keturios ir daugiau. Pašalintą plazmos dalį reikia kompensuoti papildomai skiriant albumino preparato į veną [1, 21]. Intraveninio žmogaus imunoglobulino skiriama 0,4g/kg per dieną 5 dienas. [1, 22].

Labai svarbu įvertinti paciento kvėpavimo funkciją, monitoruojant gyvybinę plaučių talpą (VC) ir neigiamą įkvėpimo jėgą (NIF). Intubacija indikuotina, kai gyvybinė plaučių talpa yra mažesnė nei 20ml/kg, maksimalus įkvėpimo slėgis mažesnis nei 30cmH₂O, maksimalus iškvėpimo slėgis mažesnis nei 40cmH₂O [23].

Dėl galimos autonominės disfunkcijos svarbu sekti paciento širdies ritmą, kraujo spaudimą ir, esant poreikiui, taikyti gydymą jų korekcijai. [23]

Skausmo malšinimui gali būti naudojami nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo, tačiau jie dažnai nėra pakankamai veiksmingi, todėl skausmo simptomų slopinimui tinkamas Gabapentinas, Karbamazepinas [23, 24].

Ūminėje ligos stadijoje taikomas reabilitacinis gydymas, kurio metu stengiamasi atkurti prarastas funkcijas pasitelkiant švelnią individualią stiprinimo programą, apimančią izometrinius, izotoninius, izokinetinius pratimus. Po ūminės fazės pacientus turėtų gydyti daugiadisciplininė reabilitacijos komanda. Reabilitacinis gydymas priklauso nuo ligos sunkumo, gydymo apimtį apsprendžia gydytojas reabilitologas.

Apie 80 proc. pacientų būklė visiškai atsistato per 6-12 mėnesių, tačiau atsistatymas gali užsitęsti ir ilgiau. Daugeliui pacientų išlieka liekamieji reiškiniai: susilpnėję refleksai, nuovargis, fizinio krūvio netolerancija. Maždaug 5-10proc. pacientų lieka sunki negalia. GBS pacientų mirštamumas gali siekti iki 10 procentų, dalis šių mirčių įvyksta dėl staigios autonominės disfunkcijos. Kartais regeneracijos fazėje GBS simptomai pasikartoja, tuomet jiems gali

būti nustatoma lėtinė uždegiminė demielinizuojanti polineuropatija, kuriai reikalingas gydymas gliukokortikoidais ir citostatikais [1, 2, 25]

Išvados

Gijeno-Bare sindromas išlieka svarbia problema klinikinėje praktikoje, ypač šiuo metu, nes literatūroje yra aprašomi atvejai, kai Gijeno-Bare sindromas išsivystė persirgus Covid-19 infekcija. Dažniausias GBS variantas yra progresuojantis, simetriškas, kylantis galūnių paralyžius, lydymas sausgyslinių refleksų susilpnėjimo ar išnykimo, vėliau apimantis mimikos ir kvėpavimo raumenis, su neryškiais jutimo sutrikimais ir autonominiiais simptomais. Diagnozę patvirtina smegenų skysčio albumino/ląstelių disociacija bei ENMG tyrimo metu randami nervinio impulso plitimo greičio pakitimai bei pailgėjusi latencija. Esant tipiskai GBS klinikinei eigai ir pokyčiams smegenų skystyje, tačiau nenustačius pokyčių ENMG, gydymas neturi būti atidedamas. Laiku pradėtas gydymas plazmaferėzėmis arba intraveniniu žmogaus imunoglobulinu bei pagalbinė terapija, ypač užtikrinant kvėpavimo funkciją, padeda visiškai pasveikti ar išgyventi. Tačiau, ryškiai sutrikus kvėpavimo ir autonominės nervų sistemos funkcijoms, pavienių mirties atvejų vis dar pasitaiko.

Literatūros šaltiniai

1. M.Endzinienė, G.Jurkevičienė, K.Laučkaitė, D.Mickevičienė, D.Obelienienė, K.Petrikonis, D.Rastenytė, A.Ščiupokas, N.Vaičienė-Magistris, A.Vaitkus. Kn: Neurologijos pagrindai. 2-asis leid. Kaunas: LSMU leidybos namai; 2019. p. 168-170
2. A. Ambrozaitis, E. Broslavskis, V. Budrys, G. Daubaras, M. Endzinienė, R. Gleiznienė, E. Jaržemskas, D. Jatužis, G. F. Kaubrys, R. Kizlaitienė, A. Klimašauskienė, R. Kvaščevičius, A. Laiškonis, V. Liesienė, R. Mameniškienė, A. Marcinkutė, D. Obelienienė, R. Parnauskienė, V. Pauza, K. Petrikonis, A. Prasauskienė, D. Rastenytė, K. Ryliskienė, S. Ročka, B. Skerlienė, A. Ščiupokas, I. Ulozienė, N. Vaičienė – Magistris, A. Vaitkus. Kn: Klinikinė neurologija. Vilnius: Vaistų žinios; 2009. P. 709-714
3. N. Yuki, H.P. Hartung. Guillain-Barre syndrome. N Engl J Med 2012; 366:2294.
4. CE Hafer-Macko, KA Sheikh, CY Li, et al. Immune attack on the Schwann cell surface in acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. Ann nEUROL 1996; 39:625
5. BC Kieseier, R Kiefer, R. Gold, et al. Advances in understanding and treatment of immune-mediated disorders of the peripheral nervous system. Muscle Nerve 2004; 30:131
6. Hahn AF. Guillain-Barre syndrome. Lancet 1998; 352:635
7. H. Zhao, D. Shen, H. Zhou, et al. Guillain-Barre syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? Lancet Neurol 2020; 19:383
8. G. Toscano, F. Palmerini, S. Ravaglia, et al. Guillain-Barre Syndrome Associated with SARS-CoV-2. N Engl J Med 2020; 382:2574.
9. Ropper AH. The Guillain-Barre syndrome. N Engl J Med 1992; 326:1130
10. Fokke C, van der Berg B, Drenthen J, et al. Diagnosis of Guillain-Barre syndrome and validation of Brighton criteria. Brain 2014; 137:33.
11. Alshekhlee A, Hussain Z, Sultan B, Katirji B. Guillain-Barre syndrome: incidence and mortality rates in US hospitals. Neurology 2008; 70:1608.
12. Ruts L, Drenthen J, Jongen JL, et al. Pain in Guillain-Barre syndrome: a long-term follow-up study. Neurology 2010; 75:1439
13. Anandan C, Khuder SA, Koffman BM. Prevalence of autonomic dysfunction in hospitalized patients with Guillain-Barre syndrome. Muscle Nerve 2017; 56:331.
14. Lo YL. Clinical and immunological spectrum of the Miller Fisher syndrome. Muscle Nerve 2007; 36:615.
15. Ropper AH, Wijdicks EFM, Tru ax BT. Guillain-barre syndrome. FA Davis, Philadelphia 1991, p.57.
16. Gordon PH, Wilbourn AJ. Early electrodiagnostic findings in Guillain-Barre syndrome. Arch Neurol 2001; 58:913
17. Ruts L, Drenthen J, Jacobs BC, et al. Distinguishing acute-onset CIDP from fluctuating Guillain-Barre syndrome: a prospective study. Neurology 2010; 74:1680
18. Kissel JT, Mendel JR. Vasculitic neuropathy. Neurol Clin 1992; 10:761
19. Perry JR, Fung A, Poon P, Bayer N. Magnetic resonance imaging of nerve root inflammation in the Guillain-Barre syndrome. Neuroradiology 1994; 36:139.
20. Patwa HS, Chaudhry V, Katzberg H, et al. Evidence-based guideline: Intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of American Academy of Neurology. Neurology 2012; 78:1009
21. Raphael JC, Chevret S, Hughes RA, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barre syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2012;:CD001798.
22. Dalakas MC. The use of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: evidence-based indications and safety profile. Pharmacol Ther 2004; 102:177
23. Hughes RA, Wijdicks EF, Benson E, et al. Supportive care for patients with Guillain-Barre syndrome. Arch Neurol 2005; 62:1194.
24. Liu J, Wang LN, McNicol ED. Pharmacological treatment for pain in Guillain-Barre syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2015;:CD009950

25. Rajabally YA, Uncini A. Outcome and its predictors in Guillain-Barre syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012; 83:711