

La sindrome di Guillain-Barré

Piero Pavone

Dipartimento di Pediatria, Università di Catania, UO Pediatria, Ospedale Civile-Ompa, Ragusa

La sindrome di Guillain-Barré - anche denominata poliradicoloneuropatia acuta infiammatoria, sindrome di Landry-Guillain-Barré-Strohl, polineurite post-infettiva, poliradicoloneurite o polineurite idiopatica - è una poliradicoloneuropatia infiammatoria demielinizante a decorso acuto e/o subacuto, caratterizzata da infiltrati linfocitari e macrofagici a livello dei nervi periferici e delle radici nervose e da distruzione della mielina.

Le poliradicoloneuropatie sono affezioni a eziologia varia, che coinvolgono le radici nervose e i nervi periferici. Si distinguono forme genetiche e forme acquisite. A loro volta le forme acquisite vengono suddivise in diversi gruppi in rapporto alla loro eziologia (**tabella I**). La sindrome di Guillain-Barré è la più nota tra le neuropatie acquisite.

La sindrome di Guillain-Barré comprende diverse entità cliniche:

- la poliradicoloneuropatia acuta infiammatoria demielinizante (AIDP), che è la più comune neuropatia demielinizante principalmente motoria, a prognosi buona;
- la neuropatia assonale acuta motoria (AMAN), che è una neuropatia assonale prevalentemente motoria, a prognosi buona;
- la neuropatia assonale acuta sensitivo-motoria (AMSAN), caratterizzata da gravi deficit della sensibilità, a prognosi sfavorevole.
- la sindrome di Miller-Fisher (MFS), caratterizzata da oftalmoplegia, atassia e arreflessia.

EPIDEMIOLOGIA

La sindrome di Guillain-Barré è un' affezione in generale poco frequente (ogni anno vengono colpiti da 1 a 4

Tabella I Le poliradicoloneuropatie

POLIRADICOLONEUROPATIE IMMUNOMEDIATE

- Poliradicoloneuropatie acute
 - Sindrome di Guillain-Barré
 - Sindrome di Miller Fisher
 - Neuropatia assonale acuta motoria
 - Neuropatia assonale acuta sensitivo-motoria

■ Poliradicoloneuropatie croniche

- Polineuropatie in corso di malattie autoimmuni sistemiche
 - Lupus eritematoso sistemico
 - Sindrome di Sjögren
 - Malattia celiaca

■ Polineuropatie in corso di vasculiti

- Panarterite nodosa
- Porpora di Schonlein-Henoch

■ Polineuropatie paraneoplastiche

POLINEUROPATIE IN CORSO DI MALATTIE SISTEMICHE

- Diabete mellito
- Disfunzioni tiroidee
- Porfiria
- Crioglobulinemia
- Amiloidosi
- Gammopatie monoclonali

POLINEUROPATIE CARENZIALI

- Deficit di vitamina B6
- Deficit di vitamina B12
- Deficit di acido folico

POLINEUROPATIE IATROGENE E TOSSICHE

soggetti su 100.000 tra adulti e bambini), ma più di due terzi dei casi si presentano in età infantile, soprattutto fra i 4 e i 9 anni di età e molto raramente al di sotto dei due anni. In Sicilia si riscontrano 15-20 nuovi casi per anno; l'incidenza è più frequente nei mesi invernali ed è costante per ciascun anno.

Tabella II Progresse infezioni sierologicamente determinate in pazienti con sindrome di Guillain-Barré

	Nord-America ed Europa 1993-1995 (n=383)	Altri Paesi 1987-96 (n=476)
■ <i>Campylobacter jejuni</i>	23	32
■ Citomegalovirus	8	18
■ Virus Epstein-Barr	2	7
■ <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	non testato	9

EZIOLOGIA

La sindrome è secondaria a diverse eziologie, ma in prevalenza ad affezioni che coinvolgono le alte vie respiratorie o l'apparato gastroenterico.

In base a una casistica della Clinica pediatrica di Catania gli avvenimenti anamnestici precedenti l'episodio acuto sono stati i seguenti: infezioni nel 53% dei casi; anamnesi infettiva silente nel 30% dei casi; iniezione di anestetici nel 7,6% dei casi; vaccinazioni e sindrome di Kawasaki nel 3,8% dei casi.

I germi più frequentemente interessati nell'ambito infettivo sono il *Campylobacter jejuni*, il Citomegalovirus, l'EBV, il *Mycoplasma pneumoniae*, i virus influenzali (**tabella II**). Considerati per singolo patogeno i germi rilevati nella casistica della nostra Clinica sono il *Campylobacter jejuni* nel 39% dei casi, la mononucleosi nel 25%, il *Mycoplasma pneumoniae* nel 20%, il Citomegalovirus nel 15%, e più raramente, nell'1% dei casi, i virus varicella-zoster e dell'epatite.

SINTOMATOLOGIA

I sintomi iniziali consistono in dolori, parestesie e ipotonia agli arti. Quest'ultima può essere inizialmente prossimale, distale o mista. Nei bambini il dolore è un sintomo prominente. L'interessamento è simmetrico e provoca paralisi flaccida. I riflessi sono assenti e i muscoli facciali possono essere coinvolti. In casi eccezionali l'affezione può progredire in senso ascendente, compromettendo i centri bulbari. Possono essere altresì presenti papilledema e oftalmoplegia (per interessamento dei nervi oculomotori). Nella casistica sopra riportata i segni clinici nelle prime due settimane di malattia sono stati i seguenti: debolezza agli arti inferiori nel 10% dei casi e agli arti superiori nel

17%, parestesie nel 38%, compromissione respiratoria lieve nel 34%, coinvolgimento dei nervi cranici nel 30%, compromissione del sensorio nel 30%. Frequente è il coinvolgimento del sistema autonomo, che causa ritenzione urinaria, ileo paralitico, tachicardia, aritmia cardiaca e ipotensione.

Nella gran parte dei casi il grado massimo di ipotonia si raggiunge entro due settimane dall'inizio della sintomatologia.

Esistono forme segmentali, molto rare, che sono localizzate ai muscoli respiratori e facciali.

Le complicanze comprendono: la paralisi dei muscoli respiratori e le disfunzioni del sistema nervoso autonomo.

DIAGNOSI

Tra gli accertamenti diagnostici fondamentale è l'**esame del liquido cefalo-rachidiano**, nel quale si rileva un alto livello di proteine, fino a valori di 200-300 mg/dl. L'aumento delle proteine può non essere presente nei primi giorni di malattia ed evidenziarsi successivamente, dopo la prima settimana. Le proteine sono costituite da immunoglobuline e bande oligoclonali. Le cellule liquorali sono solo lievemente aumentate (10-20 cellule pcm).

Il quadro liquorale quindi è costituito da una caratteristica dissociazione albumino-citologica (**box 1**).

In sintesi, la diagnosi si basa, oltre che sui segni clinici, sulla dissociazione albumino/citologica, sull'aumento delle proteine a livello del liquor e sulla presenza di anticorpi antigangliosidi (GM1, GD1a, GD1b, GT1b, LM1).

Elementi utili possono derivare anche dagli **esami elettrofisiologici**, elettromiografia (EMG) e velocità di conduzione nervosa (VCN), che mettono in evidenza una diminuzione della velocità di conduzione nervosa del 50-60%, che raggiunge l'85% ed è dovuta al blocco di conduzione determinato dalla demielinizzazione segmentale (**tabella III**).

Per quanto riguarda le **forme correlate** alla sindrome di Guillain-Barré, alcune caratteristiche diagnostiche sono descritte nelle **tabelle IV e V**.

La **diagnosi differenziale** viene effettuata principalmente con le seguenti affezioni: botulismo, poliomielite, tumori midollari, avvelenamenti.

Rispetto al botulismo la diagnosi differenziale viene fatta in base alla presenza di stipsi, anomalie pupillari e reperti neurofisiologici specifici. Rispetto alla poliomielite in ba-

se alla presenza di febbre, asimmetria della paralisi e assenza di coinvolgimento della sensibilità. Rispetto ai tumori midollari, e in particolare al neuroblastoma, in base alla presenza di disturbi sfinterici, asimmetria del deficit, dolore del rachide, disturbi della sensibilità, assenza di anomalie liquorali. Infine, nell'avvelenamento da metalli, tossine, farmaci, sono dirimenti i dati anamnestici.

DECORSO CLINICO E PROGNOSI

Nella gran parte dei casi la prognosi in età pediatrica è favorevole: la mortalità è senz'altro eccezionale; la guarigione avviene nell'arco di settimane o mesi (nel 75% dei casi ha luogo entro un mese dall'inizio dell'affezione) e diviene quasi sempre completa (nel giro di 6-12 mesi);

Box 1 Il caso di Marco

Marco, un bambino di 6 anni, primogenito di genitori non consanguinei e con anamnesi familiare negativa per patologie del sistema nervoso centrale e periferico, presenta da quattro giorni debolezza muscolare e algie agli arti inferiori, con difficoltà alla deambulazione.

L'esame obiettivo neurologico mette in evidenza sensorio integro, una buona interazione con l'ambiente, nervi cranici apparentemente indenni, assenza di segni meningei, prova indice-naso negativa. La debolezza muscolare è simmetrica e localizzata agli arti inferiori, con riduzione dei movimenti passivi e assenza dei movimenti attivi, mentre agli arti superiori si rileva una lieve riduzione della forza muscolare. La sensibilità è conservata. I riflessi rotulei sono assenti, mentre sono presenti quelli bicipitali.

La TAC e la RM dell'encefalo sono nella norma. Gli esami elettrofisiologici (EMG-VCN) mostrano una diminuzione della velocità di conduzione motoria agli arti inferiori e un prolungamento delle latenze distali.

La indagini sierologiche per i principali agenti virali e batterici su siero e su liquor (CMV, EBV, Herpes, Mycoplasma, Campylobacter, Borrelia, Chlamydia) e gli esami colturali risultano negativi. I dosaggi anticorpali sono negativi.

I risultati dell'esame del liquor sono i seguenti:

- Colore	limpido
- Pressione	normale
- Citometria	2 leucociti pcm
- Glucosio	40 mg/dl (v.n. 45-80)
- Proteine totali	170 mg/dl (v.n. 9-46)
- Albumina	91,5 mg/dl (v.n. 13,4-23,7)
- IgG	50,1 mg/dl (v.n. 0,5-6,1)
- Indice IgG/alb	0,54 (v.n. <0,2)
- Rapporto alb liquor/siero	24,9 (v.n. 7,4)
- Indice di Link	0,77 (v.n. <0,7)
- Sintesi intratecale IgG	101 mg/die

Tabella III Indagini da effettuare in caso di sindrome di Guillain-Barré

VALUTAZIONE DELLE CONDIZIONI CLINICHE GENERALI

- Analisi delle urine
- Emocromo
- VES
- Indagini ematochimiche
- Prove di coagulazione
- ECG
- Rx-torace
- Prove di funzionalità respiratoria

ESAMI DIAGNOSTICI

- Studi elettrofisiologici con inclusione di almeno tre nervi sensitivi (velocità e ampiezza di conduzione), tre nervi motori (latenza distale, ampiezza e velocità di conduzione), onde F e riflessi tibiali bilaterali
- Esame del liquido cerebrospinale con ricerca di glucosio, dosaggio delle proteine, conta cellulare e coltura batterica

ESAMI DA ESEGUIRE IN PARTICOLARI CIRCOSTANZE

- Concentrazione urinaria di porfobilinogeno e acido delta-aminolevulinico
- Fattore antinucleare
- Test HIV in soggetti a rischio
- Dosaggio di farmaci e tossine

INDAGINI EZIOLOGICHE

- Coprocultura e sierologia per *Campylobacter jejuni*
- Coprocultura per poliovirus nelle sindromi motorie pure
- Sierologia per CMV, EBV e *Mycoplasma pneumoniae* almeno in fase acuta e in convalescenza
- Anticorpi anti-ganglioside GM1, GD1a e GQ1b

Tabella IV Gli anticorpi antiganglioside nei disordini correlati alla sindrome di Guillain-Barré

Patologia	Anticorpi
■ Poliradicoloneuropatia demielinizzante infiammatoria acuta (AIDP)	Sconosciuti
■ Neuropatia acuta assonale sensitiva e motoria (AMSAN)	GM1, GM1b, GD1a
■ Neuropatia acuta assonale motoria (AMAN)	GM1, GM1b, GD1a, GalNac-GD1a
■ Neuropatia acuta sensoriale	GD1b
■ Disautonomia acuta	
- Varianti regionali	
- Sindrome di Fisher	GQ1b, GT1a
- Orofaringea	GT1a
■ Sindrome da sovrapposizione tra sindrome di Fisher e sindrome di Guillain-Barré	GQ1b, GM1, GM1b, GD1a, GalNac-GD1a

Tabella V Criteri elettrofisiologici per AIDP, AMSAN e AMAN

■ AIDP

- Almeno due nervi oppure almeno due dei criteri seguenti: un solo nervo se tutti gli altri nervi sono inecceccitabili e dCMAP >10% LLN
- Velocità di conduzione motoria <90% LLN (85% se dCMAP <50% LLN)
 - Latenza motoria distale >110% ULN (>120% se dCMAP <100% LLN)
 - pCMAP/dCMAP ratio <0,5 e dCMAP >20% LLN
 - Latenza *f-response* >120% ULN

■ AMSAN

- Nessuna delle caratteristiche della AIDP eccetto una caratteristica demielinizzazione riguardante un solo nervo se dCMAP <10% LLN.
- Ampiezza dei potenziali d'azione sensoriali <LLN

■ AMAN

- Nessuna delle caratteristiche della AIDP eccetto una caratteristica demielinizzazione riguardante un solo nervo se dCMAP <10% LLN.
- Ampiezza dei potenziali d'azione sensoriali <LLN

■ INECCECITABILI

- dCMAP assente in tutti i nervi o presente in solo un nervo con dCMAP <10% LLN

Legenda

- dCMAP= ampiezza del potenziale d'azione motorio composto dopo stimolazione distale
- pCMAP ampiezza del potenziale d'azione motorio composto dopo stimolazione prossimale
- LLN= limiti inferiori di normalità
- ULN= limiti superiori di normalità

le recidive sono piuttosto rare (nel 7% dei casi), così come i deficit neurologici permanenti.

La risoluzione della sintomatologia avviene gradualmente con miglioramento della forza muscolare nei distretti prossimali e poi in quelli distali. In genere i distretti colpiti per ultimi migliorano più precocemente.

Fattori predittivi di prognosi infausta sono la paralisi dei muscoli respiratori, il rapido inizio della malattia, il coinvolgimento dei nervi cranici e alti livelli di proteine liquorali. Nei casi da noi osservati non si sono mai verificati decessi e solo in due casi si è avuta una ricaduta entro un anno dall'inizio del precedente episodio.

In età adulta, invece, la prognosi sembra più grave: Hughes e Cornblath (2003) riferiscono tassi di mortalità compresi tra il 4% e il 15%, mentre in oltre il 20% persiste disabilità dopo un anno dall'esordio della malattia. Secondo questi autori, negli adulti l'affezione lascia residui rilevabili

cl clinicamente, come la facile stancabilità, e anomalie elettromiografiche anche nei casi a decorso benigno.

TERAPIA

La terapia consiste in plasmateresi, immunoglobuline per via endovenosa, steroidi, supporto ventilatorio, nutrizione parenterale.

La terapia di scelta è comunque rappresentata dalle **immunoglobuline** endovena. Il meccanismo di azione delle immunoglobuline è probabilmente multifattoriale, legato possibilmente al blocco dei recettori Fc, all'apporto di autoanticorpi anti-idiotipi, all'interferenza con l'attivazione del complemento e alla regolazione delle cellule T.

La dose consigliata è di 1 g/kg per due giorni consecutivi o di 400 mg/kg per cinque giorni (dose totale 2 g/kg). Altri autori consigliano dosi più alte, cioè 2 g/kg per un periodo variabile da due a cinque giorni. Il trattamento da noi attuato consiste in 1 g/kg per cicli di due giorni.

È importante assicurare un attento monitoraggio dei parametri vitali e in particolare di quelli respiratori. Nei casi con interessamento bulbare l'alimentazione deve essere principalmente liquida e nei pazienti più gravi, che presentano alterazioni della deglutizione, deve essere somministrata tramite sondino gastrico o per via parenterale. Alcuni studi recenti hanno evidenziato che plasmateresi e immunoglobuline hanno la stessa efficacia e che la combinazione della plasmateresi con le immunoglobuline non ne aumenta l'efficacia. Il cortisone non è efficace e non viene raccomandato in questi pazienti.

PER APPROFONDIRE

Delanoe C, Sebire G, Landrieu P, et al. Acute inflammatory demyelinating polyradiculopathy in children: Clinical and electrodiagnostic studies. *Ann Neurol* 1998;44:350-6.

Gold R, Kieseier BC. Therapy of immune neuropathies with intravenous immunoglobulins. *J Neurol* 2006;253(S5):v59-v63.

Hughes, RAC, Wijdicks, EFM, Barohn R, et al. Practice parameter: immunotherapy for Guillain-Barré syndrome. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003;61:736-40.

Morris AM, Elliott EJ, D'Souza RM, et al. Acute flaccid paralysis in Australian children. *J Paediatr Child Health* 2003;39:22-6.

Pavone L, Ruggieri M. *Neurologia Pediatrica* (2 ed). Milano: Elsevier-Masson, 2006.

Ryan MM. Guillain-Barré syndrome in childhood. *J Paediatr Child Health* 2005;41:237-41.