

Σύνδρομο Guillain-Barré

Ν. Μαΐση¹, Θ. Πολυχρονιάδης¹, Δ. Γουλές¹
1. Ομάδα Φοιτητών, Νέων Ιατρών και Συνεργατών ΕΕΛΙΑ
(Ένωση Ελευθεροεπαγγελματιών Ιατρών Αττικής)

Εισαγωγή

Το σύνδρομο Guillain-Barré (GBS) συνίσταται σε μια οξεία φλεγμονώδης ανοσοδιαμεσολαβούμενη πολυριζονευροπάθεια. Εμφανίζει κλινική ετερογένεια από την οξεία φλεγμονώδη απομυελινωτική πολυριζονευροπάθεια (AIDP), την οξεία κινητική αξονική νευροπάθεια (AMAN) μέχρι την οξεία κινητική – αισθητική νευροπάθεια (AMSAN) και το σύνδρομο Miller – Fisher (MFS). Πρόκειται για μια σπάνια μετά – λοιμώδη νευροπάθεια με πιο σύνηθες αρχικό συμβάν λοίμωξη από *Campylobacter jejuni*. Ωστόσο έχει επίσης αναφερθεί μετά από εμβολιασμό ή χειρουργική επέμβαση. Τα συμπτώματα εκδηλώνονται συνήθως με μυρμηγκιάσματα, προοδευτική αδυναμία, δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος και πόνο. Η θεραπεία συνίσταται σε άμεση χορήγηση ανοσοσφαιρίνης (IVIg) ή πλασμαφαίρεση και φυσικοθεραπεία. Η πρόγνωση ποικίλει ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου από πλήρη αποκατάσταση ασθενών, σε αυτούς που δεν μπορούν να περπατήσουν μετά από 6 μήνες μέχρι αυτούς στους οποίους έχει θανατηφόρα έκβαση.

Συσχέτιση SARS-COV-2 και GBS

Πολλές αναφορές έχουν υπάρξει της συσχέτισης μεταξύ SARS-COV-2 και αυτοάνοσων νευρολογικών νοσημάτων όπως GBS μέσω μηχανισμού αυτοάνοσης διασταυρούμενης αντίδρασης (1, 2). Ανασκόπηση κλινικών περιπτώσεων με GBS σχετιζομένων με COVID-19 συμπεριέλαβε 48 ασθενείς (31 άνδρες μέσης ηλικίας 36,4 ετών) (3). Τα συνηθισμένα συμπτώματα COVID-19 ήταν βήχας (60%) και πυρετός (56,3%). Στην πλειονότητα των περιπτώσεων ο μέσος χρόνος εκδήλωσης νευρολογικών συμπτωμάτων ήταν 12,1 ημέρες, ενώ 9 ασθενείς ανέπτυξαν GBS εντός 7 ημερών. Έντεκα ασθενείς (22,9%), παρουσίασαν προσβολή κρανιακού νεύρου χωρίς μυϊκή αδυναμία [4], 36 (75%) εμφάνισαν την τυπική αισθητικο-κινητική παραλλαγή, ενώ ένας (2,1%) είχε την αμιγώς κινητική παραλλαγή. Ωστόσο, έξι ασθενείς (12,5%) ανέπτυξαν GBS επί απουσίας των πιο κλασικών συμπτωμάτων COVID-19, ήταν δηλαδή είτε ασυμπτωματικοί, είτε εκδήλωσαν πυρετό, διάρροια, κεφαλαλγία, αδυναμία ή μυαλγία. Είναι δηλαδή πιθανή η εκδήλωση GBS σε ασυμπτωματικούς ή μη ανιχνεύσιμους ασθενείς με COVID-19, γεγονός που καθιστά αναγκαία τη διερεύνηση COVID-19 σε κάθε ασθενή με GBS, στο πλαίσιο της τρέχουσας πανδημίας [5]. Στην πλειονότητα των ασθενών (82,4%) το ηλεκτροδιαγνωστικό πρότυπο της νόσου ήταν η απομυελινωτική παραλλαγή του GBS. Η λοίμωξη με COVID-19 επιβεβαιώθηκε με ρινοφαρυγγικό επίχρισμα RT-PCR σε 42 ασθενείς. Οι υπόλοιποι είχαν αρνητική PCR αλλά θετικά IgM/IgG αντισώματα. Οι περισσότεροι ασθενείς (87,5%) έλαβαν ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη. Στο 64,6% των ασθενών τα νευρολογικά συμπτώματα υποχώρησαν [6], ενώ το 29,2% είχε αναπνευστική ανεπάρκεια και το 4,2% πέθανε μετά την εισαγωγή.

Άλλη μελέτη των Toscano και συν [2] ανέφερε την περίπτωση πέντε ασθενών με GBS οι οποίοι εμφάνισαν νευρολογικά συμπτώματα 5 με 10 ημέρες μετά από λοίμωξη με SARS-CoV-2. Οι 4 από αυτούς έλαβαν εφ IVIG, ενώ ένας πλασμαφαίρεση. Η ανταπόκριση στη θεραπεία ήταν επιτυχής εκτός μιας γυναίκας που ανέπτυξε μια

σοβαρή μορφή GBS. Προς το παρόν, η παραλλαγή του GBS που σχετίζεται κυρίως με τον SARS-CoV-2 είναι η απομυελινωτική.

Οι Alberti et al. [1], επίσης ανέφεραν την περίπτωση ενός 71χρονου άνδρα ο οποίος εισήχθη στο νοσοκομείο δευτερογενώς λόγω παραισθησίας, προοδευτικής αδυναμίας, έλλειψης αντανάκλαστικών και αύξησης των πρωτεϊνών στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, πληρώνοντας τα κριτήρια για τη διάγνωση GBS. Εβδομάδες πριν από τη διάγνωση, ο ασθενής αυτός είχε παρουσιάσει πυρετό και κατά τη διάρκεια της νοσηλείας, παρουσίασε δύσπνοια και σοβαρή υποξία. Η αξονική τομογραφία θώρακος έδειξε πολλαπλές αμφοτερόπλευρες σκιάσεις θολής υάλου και πυκνώσεις, όλες τυπικές για πνευμονία COVID-19. Ωστόσο, δεν έγινε επιβεβαίωση του SARS-CoV-2.

Οι Dinkin et al. [7] τέλος, κατέγραψαν 2 ασθενείς με COVID-19 και οφθαλμική κινητική παράλυση. Σε έναν ασθενή υπήρχαν υποψίες για σύνδρομο Miller Fisher και φλεγμονή του οφθαλμοκινητικού νεύρου, ενώ ο δεύτερος ασθενής παρουσίασε προσβολή του έκτου κρανιακού νεύρου. Οι περιπτώσεις αυτές υποστηρίζουν τη συσχέτιση μεταξύ του COVID-19 και της εμφάνισης φλεγμονωδών νευροπαθειών παρόμοιων με το GBS και δεν θα πρέπει να αποκλείονται αυτοάνοσες διεργασίες που πυροδοτούνται από λοίμωξη με COVID-19.

Ανοσοαιτιοπαθογένεια του GBS

• Αιτιοπαθογένεση

Το GBS είναι μια αυτοάνοση νόσος που μπορεί να προκληθεί από αρκετά παθογόνα. Έχει συσχετιστεί με ιούς όπως της γρίπης, εντεροϊούς, κυτταρομεγαλοϊό, Epstein-Barr, απλού έρπητα, ηπατίτιδας και HIV [8]. Τα κρούσματα GBS έχουν επίσης συσχετιστεί με ιογενείς επιδημίες, όπως ο ιός H1N1, ο δάγκειος πυρετός, το chikungunya και ο Zika, καθώς και με τον κορονοϊό COVID-19, το αναπνευστικό σύνδρομο της Μέσης Ανατολής (MERS) -CoV και SARS-CoV. Η διασταυρούμενη ανοσία ωστόσο, μεταξύ των ιογενών αντιγόνων και των γλυκολιπιδίων του περιφερικού νεύρου, δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί πλήρως [9].

• Ανοσολογική Βάση

Η **ανοσολογική βλάβη** στην οξεία φλεγμονώδη απομυελινωτική πολυνευροπάθεια, λαμβάνει χώρα ειδικά στο έλυτρο της μυελίνης και στα συναφή συστατικά των κυττάρων Schwann ενώ στην οξεία κινητική αξονική νευροπάθεια, οι μεμβράνες του νευράξονα (αξόλλημα) είναι ο πρωταρχικός στόχος ανοσολογικής προσβολής [10].

Έχει παρατηρηθεί ότι οι ασθενείς με λεμφοπενία, υποσμμία και υπογευσία έχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης νευρολογικών εκδηλώσεων [7].

Η φλεγμονή δύναται να θέσει σε κίνδυνο την ακεραιότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και αυτό διευκολύνει την προσβολή των νευρικών δομών [11]. Από την άλλη πλευρά, τα μακροφάγα που εκφράζουν υποδοχείς ACE2 μπορούν να παρατείνουν τη φλεγμονή στον νευρικό ιστό [12].

Συμπέρασμα

Η νόσος COVID-19 είναι μια νέα ασθένεια που γρήγορα αποτέλεσε κυρίαρχο ζήτημα παγκόσμιας υγείας, στο οποίο η διεπιστημονική και ομαδική εργασία έχει γίνει πιο σημαντική από ποτέ. Οι ιοί είναι γνωστό ότι πυροδοτούν αρκετές αυτοφλεγμονώδεις και αυτοάνοσες νόσους, και πολλές ανοσολογικές ανωμαλίες που έχουν περιγραφεί μέχρι στιγμής σε ασθενείς με COVID-19 μπορούν να παρατηρηθούν σε αυτοφλεγμονώδεις/αυτοάνοσες καταστάσεις. Η τρέχουσα ωστόσο κατανόηση των

παθογενετικών μηχανισμών της νόσου είναι πολύ περιορισμένη. Ασθενείς με GBS σχετιζόμενο με COVID-19 έχουν περιγραφεί στη βιβλιογραφία. Ωστόσο, ο επιπολασμός των ασθενών αυτών εξακολουθεί να είναι άγνωστος και είναι πιθανό ότι όχι μόνο οι ασθενείς με ήπιας μορφής συμπτώματα GBS, να μην διαγιγνώσκονται, αλλά και οι ασθενείς με σοβαρή νόσο μπορεί να συγχέονται ότι πάσχουν από κάποια κρίσιμη πολυνευροπάθεια. Το GBS σε ασθενείς με λοίμωξη SARS-CoV-2 μοιάζει κλινικά και ηλεκτροφυσιολογικά με τις κλασικές μορφές GBS. Περαιτέρω μελέτες είναι απαραίτητες για να κατανοήσουμε εάν η συχνότητα GBS αυξάνεται στην πραγματικότητα λόγω της λοίμωξης SARS-CoV-2 και να διερευνηθούν οι παθογενετικοί μηχανισμοί (3).

Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν καθιερωμένες θεραπείες βασισμένες σε δεδομένα για τη νέα αυτή λοίμωξη από COVID-19, εντούτοις, ο αριθμός των αναφορών που δείχνουν ευεργετικά αποτελέσματα από ανοσοτροποποιητικά φάρμακα φαίνεται να αυξάνεται. Ορισμένα από αυτά τα φάρμακα διαθέτουν τόσο αντιικές όσο και ανοσοτροποποιητικές επιδράσεις [13]. Τα μονοκλωνικά αντισώματα μελετώνται επί του παρόντος για τη θεραπεία της νόσου. Ομοίως, η κολχικίνη, ένα "παλιό φάρμακο" που χρησιμοποιείται στις αυτοφλεγμονώδεις διαταραχές, βρίσκεται επίσης υπό αξιολόγηση, γεγονός που υποδηλώνει ότι η διαμόρφωση και ο έλεγχος της φλεγμονής είναι ζωτικής σημασίας και ότι υπάρχει ένα σημείο κατά την πορεία της νόσου όπου η ανοσοκατασταλτική θεραπεία ίσως αποτελεί μια συνετή πορεία για τη θεραπεία αυτής της νέας παθολογικής κατάστασης [14].

Βιβλιογραφία

1. P. Alberti, S. Beretta, M. Piatti, A. Karantzoulis, M.L. Piatti, P. Santoro, M. Vigano, G. Giovannelli, F. Pirro, D.A. Montisano, I. Appollonio, C. Ferrarese, Guillain-Barre syndrome related to COVID-19 infection, *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflammation*. 7 (2020) e741
2. G. Toscano, F. Palmerini, S. Ravaglia, L. Ruiz, P. Invernizzi, M.G. Cuzzoni, D. Franciotta, F. Baldanti, R. Daturi, P. Postorino, A. Cavallini, G. Micieli, Guillain-barre syndrome associated with SARS-CoV-2, *N. Engl. J. Med.* (2020), In press NEJMc2009191.
3. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020; 77: 683-90.
4. Doets AY, Verboon C, van den Berg B, Harbo T, Cornblath DR, Willison HJ, et al. Regional variation of Guillain-Barré syndrome. *Brain* 2018; 141: 2866-77.
5. Scheidl E, Diez Canseco D, Hadji-Naumov A, Bereznai B. Guillain-Barre syndrome during SARS-CoV-2 pandemic: a case report and review of recent literature. *J Peripher Nerv Syst* 2020; 25: 204-7.
6. Carod-Artal FJ. Neurological complications of coronavirus and COVID-19. *Rev Neurol* 2020; 70: 311-22.
7. M. Dinkin, V. Gao, J. Kahan, S. Bobker, M. Simonetto, P. Wechsler, J. Harpe, C. Greer, G. Mints, G. Salama, A.J. Tsiouris, D. Leifer, COVID-19 presenting with ophthalmoparesis from cranial nerve palsy, *Neurology* (2020).
8. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2016; 388: 717-27.
9. Gupta A, Paliwal VK, Garg RK. Is COVID-19-related Guillain-Barré syndrome different? *Brain Behav Immun* 2020; 87: 177-8.
10. Y. Rodriguez, M. Rojas, Y. Pacheco, Y. Acosta-Ampudia, C. Ramirez-Santana, D.M. Monsalve, M.E. Gershwin, J.-M. Anaya, Guillain-Barre syndrome,

transverse myelitis and infectious diseases, *Cell. Mol. Immunol.* 15 (2018) 547–562.

11. A.M. Baig, A. Khaleeq, U. Ali, H. Syeda, Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host–virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms, *ACS Chem. Neurosci.* 11 (2020) 995–998.
12. F. Costello, M.C. Dalakas, Cranial neuropathies and COVID-19: neurotropism and autoimmunity, *Neurology* (2020).
13. F. Touret, X. de Lamballerie, Of chloroquine and COVID-19, *Antivir. Res.* 177 (2020) 104762.
14. G.M. P. Sarzi-Puttini, V. Giorgi, S. Sirotti, D. Marotto, S. Ardizzone, G. Rizzardini, S. Antinori, COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin. Exp. Rheumatol.* 38 (2020) 337–342.