

# **SINDROME DE GUILLAIN-BARRÉ Y SUS VARIANTES**

**DR. ISRAEL MONTESDEOCA**

## **HISTORIA. INTRODUCCIÓN. DEFINICIÓN**

La poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda o síndrome de Guillain Barré (SGB), fue descrita por primera vez por Waldrop en 1834 y por Landry en 1859, cuando este último observó a 10 pacientes con el mismo desorden, agregándole la característica de ser una parálisis ascendente. Guillain-Barré-Strohl, en 1916, describen a dos soldados con este síndrome caracterizado por lesión motora, arreflexia, debilidad, y con la alteración del líquido cefalorraquídeo que sirvió para completar los criterios del síndrome, o sea la disociación albumino- citológica, que permitía diferenciar a esta condición de otras con alteración de desmielinización.

Strohl agregó el conocimiento de los cambios electromiográficos. Este artículo de Guillain-Barré, fue el más influyente para actualizar los conocimientos de las neuropatías desmielinizantes. Osler y Targowla en 1890, describieron las formas crónicas confirmadas posteriormente por Austin y Dyck en 1958.

Haymaker y Kernohan en 1949, realizaron revisión de la patología de 50 casos fatales y comprobaron que lo estudiado por Guillain-Barré y Landry era la misma condición. Asbury, Arnason y Adams en 1969, observaron la infiltración inflamatoria y la desmielinización segmentaria en las raíces y nervios periféricos, en 19 pacientes y establecieron la relación del SGB y su patogenia inmunológica.

Fisher en 1956 describe una de las formas variantes con características clínicas propias. En 1976 se acusó al gobierno de Estados Unidos por la relación entre la aparición del SGB y la vacuna contra la influenza.

Después de este relato histórico, de útil información para llegar actualmente al concepto o definición de estas condiciones de neuropatías desmielinizantes, se puede definir, refiriéndonos al SGB, como una poliradiculoneuropatía, que se acompaña de inflamación y principalmente de desmielinización y que puede tener evolución aguda o crónica y con variantes clínicas; pero con igual patogenia y patología, con características de auto inmunidad desencadenadas por eventos denominados “mimetismos moleculares”, el cual tendrá su explicación posteriormente. Particular comentario adicional a la definición anterior y en relación con algunas publicaciones se afirma, con criterios clínicos y patogénicos confirmados, que existen también lesiones que se extienden o comienzan en la medula nerviosa y/o en el encéfalo (SNC), razones para incluir los términos de mielo y encéfalo en la denominación de la condición y citarla como poliencefalomieloradiculoneuropatía. En este capítulo seguiremos usando el término clásico de poliradiculoneuropatía.

### **Etiología- Epidemiología**

Desde el punto de vista etiológico, no se conoce una causa específica del SGB (síndrome de Guillain-Barré-Strohl), o de algunas de sus variantes como el síndrome de Miller-Fisher. Se ubican ambas como reacciones de auto inmunidad que ocurren en nervios periféricos o craneales y desencadenadas en más del 90% de los casos por Infecciones, vacunaciones, o están asociadas a otras enfermedades autoinmunes, condiciones productoras de paraproteínas séricas; y de otros desencadenantes descritos como son los exantemas y la cirugía.

Después de la eliminación de la poliomielitis, el SGB es la parálisis flácida neuro muscular aguda más frecuente con extensión mundial. Incidencia: 1 a 2 casos/100.000 de población. Predomina en hombres 1,25 /1, a cualquier edad y puede ser más frecuente en el adulto mayor.

Se considera a las Infecciones, como se describirá en otros apartes de este trabajo, el desencadenante más importante en el 70% de los casos, y hay otros factores que también se mencionaran y que están presentes en una a tres semanas previas a la clínica, y raramente en la semana.

Los pacientes se recuperan la mayoría en forma total, y el 10% o 20% quedan en ventilación respiratoria y la muerte puede ocurrir entre el 5 al 10%. Las infecciones respiratorias preceden al síndrome en 2/3 de los casos, las vacunaciones contra influenza, rabia, infecciones como Epstein Barr virus, citomegalovirus 20%, influenza 8% hepatitis, VIH, entre las bacterias esencialmente campilobacter yeyuni 30%, micoplasma pneumoniae, borrelia burgdorferi y en ocasiones los actos quirúrgicos. En 1976 con la inmunización contra H1N1 en New Jersey y el swine flu (virus de cordero, cochino) hubo un riesgo aumentado de SGB.

Geográficamente el SGB ocurre en el 20% como S. de Miller-Fisher y el 25% en el Japón. El SGB, puede ocurrir tres meses después de las vacunaciones. En un estudio epidemiológico, se confirman 11 casos de SGB después de la vacunación con H1N1 en 86,6 millones de habitantes, de los cuales 8.067 tuvieron eventos adversos, siendo uno de ellos SGB (11 casos), 13 días después de la vacunación. Con relación a la infección viral de Zika, se harán comentarios apartes.

### **Estructura – Clasificación**

El sistema nervioso periférico (SNP), representa el 0,1% del tejido nervioso. Las células de Schwann caracterizan al SNP, con gran contenido de sustancias gangliósidos que clásicamente se inicia con las raíces, continua con los plexos, troncos nerviosos, nervios periféricos, nervios autonómicos y nervios craneales. Los axones y sus fascículos son o no mielinizados en forma segmentaria. Las células de Schwann envuelven al axón con la mielina que es interrumpida en los nódulos de Ranvier y los canales de Na.

La lesión de la mielina puede ser primaria cuando es solo ella la lesionada, y secundaria cuando se lesiona solo el axón. Los cambios estructurales son los que originan la mayoría de la sintomatología como son: debilidad, fasciculaciones, mioquimias, calambres, parestesias, etc. El electromiograma permite clasificar a la polineuropatía en: A) axonales, cuando hay degeneración o pérdida del axón y B) desmielinizantes, cuando hay bloqueos o ausencia en la conducción.

Antes de mencionar la clasificación más aceptada de la neuropatías desmielinizantes, es conveniente comentar que la denominación del SGBes clásicamente conocida como poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda; pero actualmente se establece que las lesiones desmielinizantes no solo son de las raíces y nervios, sino que pueden haber lesiones de medula nerviosa y aún más del SNC, como se expresó anteriormente; pero hasta que no haya consenso en este aspecto de la extensión de las lesiones, se seguirá estudiando clínicamente el problema bajo la siguiente clasificación:

**Forma Principal:** poliradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante aguda (PIDA) (SGB).

**Formas Variantes:** neuropatía axonal motora aguda (NAMA) del SGB, neuropatía axonal motora y sensorial aguda (NAMS). síndrome de Miller-Fisher: (ataxia, oftalmoplejia, arreflexia), panautonómica neuropática aguda (PNA). Neuropatía sensorial pura aguda (NSPA) encefalitis del tronco cerebral de Bickerstaff.

**Formas crónicas:** poliradiculoneuropatía inflamatoria desmelinizante crónica (PIDC). PIDC con gammapatías monoclonales como mieloma múltiple, enfermedad de Waldestrom, "poems", neuropatía motora con bloqueo multifocal.

Este trabajo solo se ocupará de las formas agudas SGB y su variante el síndrome de Miller Fisher, y se harán breves comentarios de las formas crónicas. Uno de los puntos más importantes en esta clasificación es la producción de anticuerpos contra las diferentes sustancias gangliósidos, como son (IgG): GM1, GD1<sup>a</sup>, GQ1B, GT1.

## **Manifestaciones Clínicas**

El diagnóstico de SGB, es esencialmente clínico, aunque en algunos pacientes es necesario realizar diagnóstico diferencial y debe complementarse la clínica con el estudio del líquido cefalorraquídeo, y de la electromiografía.

Clínicamente, en el 95% de todos los pacientes aparece en forma aguda parálisis rápida, progresiva que puede ser motora-sensorial ascendente, que se inicia en forma distal de los miembros, tanto inferiores (predominantemente tobillos), como superiores (manos, muñecas), en dos o más miembros y en un tiempo de dos a cuatro semanas o menos.

Hay síntomas sensoriales como entumecimiento, hormigueo, punzadas. Pueden extenderse los síntomas hasta producir incapacidad respiratoria con disfagia, trastornos de deglución, debilidad facial y arreflexia.

En el sistema cardiovascular pueden aparecer: taquicardia, arritmias. En una semana aparecen los cambios del LCR (disociación albumino-citológica), con aumento en el 80% de las proteínas y ausencia de celularidad. Los anticuerpos antigangliósidos tardan un poco más de aparecer, después de una semana. Al realizar EMG después de una semana hay disminución de la velocidad de conducción motora y retardo de las ondas F. Las infecciones previas a la aparición de la clínica son de las características más importantes para la aparición del SGB. Existe múltiples infecciones que tienen este papel desencadenante como se enumeraron anteriormente, pero es importante mencionar, como lo observan la mayoría de los autores, con la infección por campilobacter yeyuni, produciendo esencialmente la forma axonal motora de la clasificación. Si se presentan las formas moto sensoriales entonces son más severas las manifestaciones clínicas.

El síndrome de Miller-Fisher (oftalmoplejía, arreflexia y ataxia) se presenta aisladamente o acompaña al SGB en el 5% de los casos; en estos pacientes aparecen anticuerpos antigangliósidos tipo GQ1b.

Si se asocian los síntomas autonómicos por lesión de este sistema, pueden aparecer pre-sincopes y en ocasiones llegar al síncope, manifestaciones de dolor abdominal, diarrea, constipación, con impotencia, disfunción vesical, sudoración, síntomas pupilares, haciendo que la recuperación sea lenta e incompleta.

Síntomas cardinales del SGB están representados por debilidad y parestesia, de carácter distal. Las parestesias se inician en el dedo mayor, luego en el resto de los dedos; progresan estos síntomas a la región tibio-tarsiana y en las manos en dedos y muñecas. Parestesias faciales usualmente periorales. La debilidad aparece un poco después de las parestesias, y días posteriores los síntomas se hacen presentes en forma proximal.

La debilidad en miembros inferiores imposibilita al paciente levantarse de las sillas, subir escaleras y hace que los enfermos se den cuenta de la gravedad del problema clínico.

Pasa la debilidad a los miembros superiores, donde puede ser simultaneo con los miembros inferiores, donde siempre es más intensa la debilidad y el resto de los síntomas. Los síntomas progresan en periodos y son totales en tres o cuatro semanas, el 50% alcanzan el nadir en dos semanas y 80% en tres semanas. La profundidad de la debilidad flácida va a depender de paciente a paciente, alcanzando los músculos respiratorios y faciales. La debilidad facial se observa en el 50% acompañado de fasciculaciones.

Los cambios clínicos son predominantemente motores, pero puede aparecer dolor, a veces sin localización, asociado a calambres y especialmente nocturnos en hombros, espalda y muslos. En muchos pacientes la disminución de los reflejos precede en días a la debilidad. Alteraciones de la sensibilidad vibratoria y propioceptiva son severas, y llevan a la ataxia. La sensibilidad superficial puede ser normal. Hay caída de los pies y el Romberg está presente. En las formas atípicas como la axonal aguda, la evolución es rápida y tiene pobre recuperación en su evolución. El síndrome de Miller Fisher es menos severo que la presentación clásica periférica; pero se expresa, además de la dificultad en facies, con oftalmoplejia, disartria, disfagia, ptosis y anomalías pupilares.

El SGB y sus variantes pueden producir en algún momento de su evolución dolor en columna vertebral alta, común en niños y no en las formas crónicas.

Los pacientes con SGB tienen sintomatología de características casi inequívocamente neurológicas y en mayor proporción simétrica, incluyendo los cambios respiratorios (15-30%), los problemas de retención urinaria, ileus, y constipación son de la misma naturaleza. El síndrome de Miller Fisher, tiene su nadir en la primera semana y mejora en la segunda y la recuperación ocurre en uno a tres meses, y es completa a los seis meses.

Las formas moto-sensorial (mixta) pueden ser más comunes. La disautonomía, mejor llamada pan-disautonomica se caracteriza por la multiplicidad de síntomas: como visión borrosa, dolores cólicos, hipotensión, incontinencia esfinterianas. Recordar que el SGB es una condición que puede evolucionar clínicamente como monofásica y algunos pacientes solo lo refieren como tórax “apretado” y otros pacientes junto a la parte clínica motora tienen presencia de Babinsky.

### **Manifestaciones clínicas de las Neuropatías desmielinizantes Crónicas**

La poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC), se caracteriza por ser progresiva, con una evolución mayor después de cuatro a seis semanas, con debilidad proximal y distal con o sin cambios sensoriales y de carácter autoinmune como el SGB.

Tiene una prevalencia 1,25-7/ 100.000 de la población; fue descrita por Osler (1892) y Austin (1958) como una forma crónica del SGB. Clínicamente tiene su nadir a las ocho semanas. Es simétrica, con recurrencias. Puede o no haber alteración albumino-citológica en LCR y con algunos cambios cuando se asocia la infección por VIH. En el electromiograma hay lenta conducción y el 30% tienen anticuerpos circulantes.

Los macrófagos, en esta forma clínica, producen desmielinización en el endoneurion con edema en las células de Schwann, lo que indica inflamación y es de carácter multifocal con niveles circulantes de IL2, TNFalfa y complemento activado, que

contribuyen a la inflamación crónica. La patogenia es similar al SGB y tiene como factores ambientales desencadenantes la infección en el 16 al 32%, en un periodo de seis a ocho semanas como antecedente. A diferencia del SGB agudo, algunos pacientes responden a los esteroides y también a la plasmaféresis o a la inmunoglobulina i.v.

La PDIC también tiene un mecanismo inmuno- mediado tanto inflamatorio como desmielinizante. Las lesiones se producen en las mismas estructuras neurológicas como el SGB, con predominio de raíces y nervios proximales. Tiene los mismos desencadenantes que el SGB, aparece a cualquier edad, pero es de peor pronóstico en las embarazadas. Clínicamente se requiere hasta ocho semanas para el desarrollo de los síntomas. Hay predominio de la debilidad, raramente requiere ventilación mecánica respiratoria. Hay dolor en el 20% de los casos. Lesiones faciales puede expresarse como diplopía, debilidad facial y disartria. Puede ocurrir asimetría con la debilidad en miembros inferiores, produciendo ataxia. Responde a los esteroides e inmunosupresores tipo azathioprina o ciclofosfamida. 40% se hacen asintomáticos y el 50% quedan con síntomas menores. En la RM, pueden observarse lesiones similares a la esclerosis múltiple o al síndrome de Horner y con permanente temblor tipo cerebeloso. Puede estar asociada a otras enfermedades como lupus, Hashimoto, tirotoxicosis, hepatitis, urticaria, eczemas y psoriasis.

El diagnóstico diferencial se hace con las polineuropatías diabéticas, urémicas, de hipertiroidismo y acromegalia. El LCR en el 60% es normal y, cuando está relacionado con las gammopatías monoclonales, se diferencia por la presencia de la proteína M. Estas formas evolucionan en meses y años y pueden llevar a la muerte, con clínica como se comentó muy similar al SGB. Las formas crónicas, pueden ocurrir asociada con una enfermedad ya establecida como lupus. enfermedad de Hodgkin, sarcoidosis y infección por VIH. El SGB ocurre en embarazos (3º trimestre) o en el post-partum, pero no afecta al feto y el pasaje transplacentario de anticuerpos IgG, no produce inflamación o desmielinización.



## **Patogenia. Patología**

No existen explicaciones definitivas hasta el momento sobre la patogenia y fisiopatología del SGB y de sus variantes, se acepta a la autoinmunidad, como la patogenia más probable, ya que estas neuropatías están asociadas con los anticuerpos contra las glicoproteínas de la mielina (MAG); pero con un desencadenante principal como son las infecciones produciendo las reacciones de las células T y de otros componente inmunes, que actúan como efectores cruciales de esta condición.

Características autoinmunes: El mecanismo inmunológico y que lleva a la autoinmunidad en el SGB es a través de un evento complejo denominado "**Mimetismo molecular**". Una explicación breve de este singular mecanismo es necesario, porque la autoinmunidad en este síndrome es desencadenado por factores externos como son las infecciones principalmente, y otros elementos que fueron mencionados. Existe la aparición del SGB, sin antecedentes externos pero son excepcionales.

El resultado final del mimetismo molecular inmunológico es la producción de anticuerpos contra la mielina que envuelve al axón, como también secundariamente a este último. Son anticuerpos contra los antígenos gangliósidos (antigangliósidos), policlonales IgG, en número de 15 para SGB (100%) y de 90% para el síndrome de Fisher. Los anticuerpos se unen en los nódulos de Ranvier, donde están ubicados los antígenos, provocando destrucción de la mielina, bloqueo de la función de los canales esencialmente de Na y lesión de los axones mismos. Las lesiones se ubican en las raíces y en las partes moto-sensoriales del nervio y produciendo bloqueos neuromusculares.

Mención especial para la mayoría de los autores lo constituye la infección por campilobacter yeyuni, que es un entero patógeno que causa gastroenteritis, y está presente en forma muy variable entre el 13 al 72% de los casos de SGB y la mayoría de las veces es interpretado que el c. yeyuni tiene moléculas parecidas (GDI), a los gangliósidos de la mielina; comportándose como un potente antígeno y por lo tanto produce una activación autoinmune siendo el mejor ejemplo del fenómeno del mimetismo molecular.

Al producirse la participación del factor ambiental, sea infeccioso (c.yeyuni) o de otra naturaleza, se desencadena el estímulo para que la células macrófagos, procese el material externo y se comporte como célula presentadora de antígeno, el cual es tomado por las células Th ayudadores, estas hacen la captación del antígeno por acción del sistema MCH (complejo de histocompatibilidad mayor) y se produzca así el siguiente paso como es la producción de los anticuerpos por procesamiento de las células B y su transformación en células plasmáticas.

Los anticuerpos formados son específicos contra los antígenos gangliósidos, siendo los importantes: GM1, GM1b, GD1a, GD1B, GD3, GT1B y el GQ1b, este último el más relevante para el síndrome Miller Fisher. Hay mecanismos inmunológicos adicionales en el caso de las lesiones de los nervios, como es la diapédesis a través del endotelio vascular y de la lámina basal facilitada por la matriz de las metalo-proteínas (MMP) especialmente la MMPg, implicadas en el SGB.

Los gangliósidos GM1 y GD1<sup>a</sup> son expresados en los nódulos de Ranvier donde se localizan los poros y canales de los voltajes del Na y K y los anticuerpos IgG a esos gangliósidos se unen y hacen posible la falla de la conducción y de la debilidad muscular.

4 Gangliósidos GM1, GD1<sup>a</sup>, GT1<sup>a</sup>, GQ1b, son compuestos de ceramida, unidos a 2 o más hexosas y ácido siálico, luego se unen a núcleos oligosacáridos componentes de los nervios periféricos. Los dos primeros se unen a los anticuerpos IgG y están asociados a las formas motoras, moto-sensoriales y bloqueos de conducción y los 2 restantes están asociados al síndrome Miller –Fisher y a la encefalitis del tronco cerebral de Bickerstaff.

Pacientes con debilidad de la faringe, cervical y braquial tienen anticuerpos anti-GT1<sup>a</sup> con reacción cruzada con GQ1b y GD1; debido al reconocimiento específico de un epitopo conformacional formado por estos gangliósidos. En resumen, la patogenia del SGB es tanto de carácter de inmunidad celular y humoral y donde la presencia de anticuerpos puede ser removidos por plasmaféresis.

Los macrófagos son el principal componente para perpetuar la inflamación endoneural a través de la presentación del antígeno, e induce a las células de Schwann a hacerlo también. Además, los macrófagos en el endoneurion secretan mediadores inflamatorios como TNF $\alpha$ , óxido nítrico, eicosanoides, proteasas neutrales, lipasas y fosfolipasas, que contribuyen al daño del nervio. Favorablemente los mismos macrófagos orientan la apoptosis y eliminación de los detritus de la desmielinización y favorecen la recuperación.

Lo esencial consiste en que el organismo permite a un antígeno, proveniente de una infección o de otra naturaleza (ambiental), que se comporte como un estímulo desencadenante para la aparición de auto anticuerpos, y que tienen una reacción cruzada con el antígeno externo (microbiano o no), como ocurre también con los anti-DNA del lupus y los EBNA de la infección por EBV (Epstein Barr Virus), los antígenos de las vacunas, los antígenos de las infecciones virales más variadas como se mencionaron. Todos esos factores antigénicos producen reactividad de las células T del sistema linfático, de las células plasmáticas y en totalidad como fenómeno de autoinmunidad que aplicado a la patogenia del SGB, son los responsables de la inflamación y desmielinización del sistema periférico, raíces, medula y SNC. Se resumen en dos los mecanismos esenciales el "Mimetismo molecular" que son:

- 1) Las células T auto reactivas circulantes son energizadas o suprimidas través de las células T regulatorias (Tr) y se activan con la inflamación y la citocinas de la infección.
- 2) El antígeno específico provoca sobre las células T una reactividad cruzada, como se mencionó anteriormente.

La autoinmunidad natural no requiere de factores externos para ocurrir, lo que la diferencia del mimetismo molecular, que necesita de las reacciones cruzadas y del factor externo y así como los epitopos de las células T, activadas y nativas, que hacen proveer tal mimetismo. Los macrófagos tienen la propiedad después de recibir el material antigénico, de producir el estímulo a los linfocitos T, penetra la lámina que rodea el axón desplaza las células de Schwann, llega a la mielina

la cual es fagocitada en forma segmentaria. Se producen así las lesiones, en forma importante, en las raíces en su parte dorsal y ventral y llegan hasta los nervios periféricos.

Los estudios de post-mortem, y con la correlación clínico-patológica, muestran infiltrado inflamatorio con células T y macrófagos, desmielinización y degeneración axonal, activación de complemento con unión de los anticuerpos de las células de Schwann y vesiculación de la mielina.

### **Diagnóstico Diferencial**

El síndrome de Guillan Barre es el más común de las polineuropatías agudas, rápidas y progresivas y por tanto el diagnóstico diferencial con otras condiciones no presenta mayor dificultad por la agudización clínica característica; pero no sucede igual con la forma crónica, cuando si existe dificultad para su diagnóstico. En las formas agudas, debe diferenciarse de poliomielitis ya desaparecida, rabia, enterovirus, mielitis transversa, compresión medular, difteria, toxicidad por drogas, enfermedad de Lyme, vasculitis, lesiones por metales pesados, arsénico, alcoholismo, toxicidad por órganos fosforados, hexacarbono, botulismo, miastenia gravis, envenenamiento ofídico, hipermagnesemia y desordenes musculares por hiperkalemia.

Se calcula en 50 las entidades con las cuales hacer el diagnóstico diferencial. Una de ellas a tomar muy en cuenta es la mielitis transversa. Los resultados de laboratorio en SGB son normales. En ocasiones solo el LCR por la disociación albumino- citológica que empieza en la primera semana, puede establecer una diferenciación como se describió anteriormente. El EMG, es otro procedimiento que facilita el diagnostico, es variable en cada nervio y puede ser normal en la primera semana.

Otras condiciones o enfermedades que se expresan por polineuropatías agudaas periféricas, y con las cuales es necesario establecer la diferenciación con SGB,

algunas de ellas fueron mencionadas anteriormente y pueden ser sistematizadas en la forma siguiente:

A) mononeuritis múltiple: que está asociada a vasculitis, pero es segmentaria, asimétrica, su Dx se hace por biopsia. B) por toxinas: algas marinas, metales, C) virus: Infección por VIH, que tiene pleocitosis en LCR, hepatitis E, que puede complicarse con SGB. D) porfiria: (daño axonal) y evoluciona en forma subaguda y crónicas. E) en la enfermedad de Leigh: desorden metabólico genético precipitada por barbitúricos, Charcot-Marie-Tooth = tipo 1A es gradual en sus síntomas. H) desórdenes de transmisión neuromuscular; Lambert-Eaton = síndrome miasténico.

El diagnóstico del SGB se basa esencialmente por las manifestaciones clínicas descritas en otra parte de este capítulo. Los métodos adicionales para diagnosticarla son los siguientes:

LCR: (Líquido céfalo-raquídeo), donde los cambios, se caracterizan por lo que los autores denominan disociación albumino/citológica. La determinación de albumina con cifras mayor de 50 mg/dl (de 50-300 mg/dl con promedio de 110 mg/dl) y células (citología) no más de 10 cel/mm<sup>3</sup> que puede ser negativo, esta relación está presente en el 80% en la primera semana, luego llega a 59% y a 75% en la tercera semana. Algunas enfermedades como enfermedad de Lyme, infección por VIH, poliomielitis, linfomatosis, pueden dar los mismos resultados.

EMG: (electromiograma) que precisa lesiones de encéfalo, medula nerviosa, raíces, nervios, sistema autonómico, con daño de la mielina (desmielinización) y de los axones. Se producen trastornos sensoriales, motores, con alteraciones ondas F y bloqueo de conducción, que son los más sensibles y específicos.

Laboratorio: A) determinación de anticuerpos específicos en relación con la reacción de auto inmunidad e inflamatoria, que se describe por la presencia de las diferentes formas de gangliósidos integrantes de la mielina. B) determinación de gammapatías monoclonales y cuando existe la polineuropatía periférica, como componente de las manifestaciones clínicas de esas condiciones con proteína M, como variantes crónicas. como el mieloma múltiple, enfermedad de Waldstrom, MGUS, poems.

La sintomatología del SGB se ha determinado anteriormente como simétrica en 100% de los casos y es un punto muy importante al considerarse el diagnóstico. El SGB, puede tener pocas recurrencias a diferenciar de las formas crónicas, especialmente a los 7 años. Si es verdad que la poliomielitis desapareció, no obstante, actualmente se presentan otras condiciones con las cuales hacer diagnósticos diferenciales como infecciones por coxakie, echo 70, virus de Nilo occidental. Existen las formas oligosintomáticas con solo debilidad, sin parestesias, lo cual si dificulta el diagnóstico clínico.

**Enfermedades asociadas** El SGB puede estar asociado a enfermedades como el lupus y el síndrome antifosfolípido, con anticuerpos IgA, anticoagulante lúpico (ACL) presentes. Pueden asociarse a las neuritis ópticas y auditivas. Para algunos autores la parálisis de Bell y SGB, son la misma condición, recordar que esta última puede producir daño a cualquier nervio craneal, donde ocurre cromatolisis en los núcleos de los mismos. Algunos autores como Glaser, opinan que el síndrome de Miller-Fisher puede no siempre ser una variante de SGB, sino que pueden representar condiciones diferentes. Una asociación que merece más detenidos comentarios es la asociación con la infección por el virus Zika y el SGB. No vamos a describir en esta oportunidad las consecuencias importantes de la infección viral Zika sobre la embarazada y el feto, produciendo daños cerebrales en este últimos, como es la microcefalia, y que debe ser motivo de un análisis muy particular.

El informe de Parra y colaboradores, es un detenido estudio epidemiológico y clínico, realizado en Colombia, sobre la infección del Zika y su relación con el SGB. Zika es un síndrome febril viral, autolimitado, caracterizado en el 89% de los casos por erupción macropapular (93%), prurito (76%), fiebre, cefalea, artralgias y conjuntivitis (55%). Los autores hacen la observación de la epidemia por Zika ocurrida en la Polinesia Francesa del aumento de casos de SGB y de microcefalia. Los casos de SGB, fueron diagnosticados con base en los criterios del Brighton Collaboration SGB Working Group.

Los criterios para diagnóstico se basan en 3 aspectos; tomando en cuenta electromiograma, líquido cefaloraquídeo y la clínica y el diagnóstico de Zika por el Laboratorio con el RT-PCR (“reverse transcriptasa-polimerasa chain reaction”). En el

estudio de estos autores, de 58.780 casos sospechados, se confirmó el diagnóstico de Zika en 2.603, de los cuales 401 tenían problemas neurológicos y de estos 207 (67%) fueron SGB. En la epidemia ocurrían 90 casos por mes y 68 cumplieron los criterios establecidos, 58 con SGB, cuatro con Miller-Fisher y dos con otras variantes. Y el 97% tenían la clínica de Zika. El promedio en días, entre el comienzo de Zika y la aparición del SGB fue de siete días y la clínica de este fue similar a la descrita por otros autores (debilidad 97%, parestesia 76%, parálisis facial 32%).

En el caso de la infección por Zika la aparición de los síntomas del SGB, no fue siempre precedida, sino paralela a la infección, y se debe al evento de autoinmunidad que ocurre en el SGB, como es el mimetismo molecular descrito en otra parte de este capítulo.

Frontera y col., hacen observaciones al trabajo de Parra y expresan: por la existencia de reacciones cruzadas serológicas con dengue, chikungunya, encefalitis japonesa y en general con todos los flavivirus, estos autores recomiendan más el estudio de la orina para el diagnóstico Zika (IgM). Recientes estudios demuestran que el Zika tiene sobreposición entre las proteínas del Zika y las proteínas de la mielina y el axón, lo que sugiere un mecanismo inmuno-mediado; aunque los epitopos y los anticuerpos envueltos en el SGB no son iguales a los del Zika, por lo tanto, se requiere de una investigación mayor, aun más cuando actualmente existe pandemia de Zika en EU y África.

El virus del Zika fue aislado en 1947, pero actualmente ha tomado importancia por las lesiones neurológicas que produce, como el SGB y las lesiones fetales durante el embarazo como la microcefalia, restricción de crecimiento y muerte fetal. Hoy se conoce que la contaminación, además de por vectores, se hace por vía sexual, debido a la contaminación del semen y la saliva. Existe una intensa investigación para lograr la vacuna anti Zika. Hasta ahora se ha logrado en la fase experimental animal, pero no ha pasado por la fase de los humanos. En la epidemia de Zika en la Polinesia Francesa en 2003, se detectó el virus en 36 casos de SGB, que ocurrieron de 28.000 personas que acudieron a la ayuda médica. En la epidemia de Brasil en mayo de 2015 se diagnosticó en el 19% de los casos de SGB y con comprobación del virus. Cuando

existe duda entre el Dx de Zika y de dengue, se puede utilizar la prueba PRNT (“plate reduction neutralization test”) y el TR-PCR y los anticuerpos IgM en orina para hacer la diferenciación.

Con la pandemia del COVID-19, se ha precisado que es un nuevo factor infeccioso viral, y ha originado mas de 200 publicaciones en relación con SGB. Así en Italia, en un solo hospital, se ingresaron mas de 1.000 casos con COVID-19 entre febrero y marzo del 2020, y se comprobó el diagnóstico de cinco casos de SGB, lo cual en forma prospectiva mundial, este síndrome aumentara su incidencia y prevalencia y por lo tanto se cambiará el pronostico del COVID-19 y del mismo síndrome de GB.

### **Conducta y Tratamiento**

Las vías de tratamiento para lograr alguna forma de mejoría y detener el progreso del SGB está representado por las siguientes conductas por: **A) soporte general. B) plasmaféresis C) inmunoglobulina I.V.** En el futuro hay otras posibilidades entre ellas la más importantes es la inmuno-absorción de los anticuerpos antigangliósidos. No existe ninguna posible prevención para el SGB, excepto la recomendación de algunos autores de no repetir las vacunaciones.

Los cuidados de **soporte general** están representados principalmente por ventilación mecánica cuando está indicado, (30%). Tratamientos sintomáticos cuando hay problemas disautonómicos. Si hay trombo embolía, (5%) se debe indicar heparina de bajo peso molecular. Al hacerse evidente la alteración de los músculos respiratorios y déficit funcional diafragmático, y por alteración de la musculatura bulbar, con una capacidad vital baja, son indicadores absolutos de la ventilación mecánica. Debe el médico estar alerta a la presencia de sincope, hipertensión, arritmias, hiperkalemia, hiponatremia y a las hemorragias digestivas, debido a úlceras por estrés.

### **Tratamiento específico**

1. **plasmaféresis**, indicada desde 1978, especialmente en niños. Se observa mejoría en el 50% de los pacientes, en las dos primeras semanas. 150-250 ml/Kg en la primera



semana y al menos por 10 días. 2. **inmunoglobulinas I.V.** (IVIg) 2 gm/Kg sobre los dos a cinco días.

3. Se ha demostrado, por varios estudios, que los esteroides son inefectivos en las formas agudas, pero si estan indicados en las formas crónicas, 40 a 60 mgs /VO. El uso de ACTH solo aminora los problemas. Hacer profilaxis de la trombosis venosa profunda y recibir tratamiento específico. 1/3 de los pacientes tienen manifestaciones del SNC como se menciona, por encefalitis del tronco-cerebral con alucinaciones y psicosis y deben recibir tratamiento específico.

### **Evaluación. Pronóstico y Perspectivas**

De acuerdo con las diferentes series de artículos publicados sobre SGB y sus variantes, no siempre es una enfermedad de evolución y progresión benigna, puede tener un alto porcentaje de recuperación; pero aun así no se tiene un criterio único, lo que sí es importante de este síndrome y sus variantes, es que deja por tiempo prolongado una incapacidad grave y de perspectivas indescifrables para cada paciente. Estos pacientes requieren hospitalización hasta por varios meses, especialmente si necesitan ventilación mecánica. De 2 al 5% y para algunos autores hasta el 10%, los pacientes fallecen; pero 15 al 20% de los que ingresan a la UCI también fallecen. El 75% se recuperan sin lesiones residuales; pero debe esperarse entre los 6 a 12 meses y hasta 18 meses para quedar sanos. 25% tienen persistencia de algunos síntomas parestesias, debilidad o perdida sensorial y 7% quedan con esos síntomas de por vida; con pobre recuperación en pacientes adultos mayores. El pronóstico es bueno cuando solo hay desmielinización sin lesión axonal.

El SGB es una emergencia neurológica igualmente cuando se asocia al síndrome Miller-Fisher. El síndrome sigue progresando desde la primera y tercera semana, 2/3 tienen incapacidad de caminar hasta por 6 meses. En su evolución aparece 25% de Insuficiencia respiratoria y se complica con neumonía, sepsis, embolia pulmonar, sangrado digestivo (60% en pacientes intubados); de acuerdo a estas complicaciones es difícil de establecer un pronóstico, aunque haya algunas escalas para evaluarlo. El

pronóstico puede ser mejor en las formas mixtas o en aquellas en donde hay lesión de grupos musculares como diplejía facial con parestesia (forma desmielinizantes) o debilidad de faringe, cervical, braquial que es de carácter axonal. El 90% del SGB se recuperan en 4 semanas, pero las otras formas y variantes pueden ser mayor la recuperación que ocurre en 4 meses.

En prevención, solo se espera la aplicación de vacunación en humanos en los casos de las infecciones como el Zika y observar su real protección y así poder contrarrestar de esta forma un síndrome que deberíamos clasificar más como enfermedad, con características de emergencia neurológica y cuya mortalidad, aunque no es alta. Sin embargo, la morbilidad por la incapacidad que produce, justifica la investigación para lograr la prevención.

### **Bibliografías Recomendadas**

1. - Posner J.B, Saper C.B, Schiff N.D., Plum F. Diagnosis of Stupor and coma 4th Edition Oxford, University press 2007. pp.: 76-77
2. -Wilkinson I.M.S. Essential neurology. Oxford. Blackwell Scientific Publication. London. 1992.
3. - Lunn M.P. Sheikh K.A. Peripheral Neuropathy in The Autoimmune Diseases. Elsevier Academic Press Amsterdam 2006. pp.: 633-651.
4. - Guillain, G., Barre J.A, and Strohl A. Sur in Syndrome de radiculo-neurite avec hyperalbuminose du liquide cepharachidien sans reaction cellulaire. Remarques Sur les cliniques et graphiques des reflexes tendineux. Bull Soc. Med. Hop. Paris 1916, 40. 142-1470.
5. - Shields R.W. Jr. Wilbourn A.J. Demyelinating disorders of the Peripheral Nervous System in Textbook of Clinical Neurology. Goetz C.G. Pappert. E.J. W.B Saunders Company Philadelphia 1ª Edition 1999 pp.: 990-1000.

- 6.-Burns T.M., Russell J.A., Jones R. Jr. Acquired Demyelinating Polyradiculo neuropathies: Guillain-Barre Syndrome and Chronic Inflammatory demyelinating polyradiculo neuropathy. In Neurology Netters. Jones H. Royden Jr. MD. Icon Learning System Teterboro, New Jersey 2005 pp: 818-826.
7. - Lisak R.P. The immunology of neuromuscular disease. In Disorders of voluntary muscle. John Walton Churchill Living stone. Edinburgh Sixth Edition 1994 pp.: 381-414.
8. - Dyck P.J. Diseases of peripheral nerves In Myology Editor Andrew G. Engels Mc Graw-Hill, Inc. International Edition 1994. pp.: 1890-1892
9. - Yuki, N., Hartung H.P. Guillain- Barre Syndrome. N. Engl. J.Med. 2012, 366: 2294-2304.
- 10.- Parra B, Lizarazo J, Jimenez-Arango J.A. et al. Guillain Barre Syndrome Associated with Zika virus. Infection in Colombia. N. Engl. J. Med. 2016; 375: 1513-1523.
- 11.- McCool F.D, Tzelepis G.E. Current Concepts: Dysfunction of the diaphragm (video) N.Engl. J. Med. 2012; 366: 932-942.
- 12.- Wu. J, Xu. F, Lu L et al . Safety and effectiveness of a 2009 H1N1 Vaccine in Beijing. N.Engl. J. Med. 2010, 363: 2416-2423.
13. - Petersen L.R., Jamieson D.J., Powers A.M., Honein. M. A. Zika virus. N.Engl. J. Med. 2016; 374: 1552-163.
14. - Frontera J.A., da Silva, I.R.F. Zika getting on your Nerves? The association with the Guillain-Barre Syndrome. N. Engl. J. Med. 2016; 375: 1581-1582.
15. - Liang X.F, Liu D.W. Safety of influenza A (H1N1) vaccine in Post-marketing Surveillance in China. N.Engl. J. Med. 1011, 364: 638-647.
16. - Rens J.H. et al. Campylobacter yeyuni Infection and Guillain-Barre Syndrome. N.Engl.J.Med. 1995, 333: 1374-1379.
17. - Ropper A.H. The Guillain Barre Syndrome. N.Engl J. Med. 1992, 326: 1130-1136.

18. - Harris EN, Engler H, Derve G. et al. Antiphospholip antibodies in acute Guillain-Barre Syndrome. Lancet 1983, 11: 1361-1362.
19. - Navarrete M.G., Brey Levine S.R. Cerebral Disease in the antiphospholipid Syndrome Editor Springer London. 2000, pp.: 52.
20. - Glaser J.S, Bachynski B. Infranuclear disorders of eye movement in Neuro-ophthalmology. Edition Glaser J.S. 2nd. Edition J.B. Lippincott Company. Philadelphia New York. 1990, pp.: 379-380.
21. - Fisher C.M. An unusual variant of acute idiopathic polineuritis (Syndrome of ophthal moplejia, ataxia and arreflexia). N. Engl. J. Med. 1956, 255-57.
- 22.- Shy M.E. Neuropatias periféricas. En Cecil. Tratado de Medicina Interna Vol. II Edición Goldman-Ansiello 23 Edición Elsevier. Amsterdam 2009, pp.: 2807-2809.
23. - Thomas S.J. Zika Virus. Vaccines. A full field and looking for the closers. N.Engl.J.Med. 2017; 376: 1883-1886.
- 24.- Anderson K.B., Thomas S.J. The emergence of Zika Virus. A narrative review. Ann Intern Med. 2016; 165 (3): 175-183.
25. - Israel E, et al. Guillan Barre Syndrome a classical autoimmune disease triggered by infection or vaccination. Clin. Rev. Allergy Immunol. 2012; 42: 121-130.
26. - Simon O, et al. Early Guillain-Barre Syndrome associated with acute dengue fever. J.Clin.Virol, 2016; 77: 29-31.
27. Navas A. M, Ramos Z. K, Lanza P, Allong J, Granados A. Síndrome de Guillain-Barre e Infección por Virus Zika en Ciudad Bolívar, Venezuela (2015-2016)  
Med Intern. 2017; 33 (3): 156-16
- 28.-Montesdeoca I. Skeletal muscle ultrastructural alterations in Guillain-Barre Syndrome

Acta Científica Venezolana. 1991;42: 39-44

29.-Asbury A K, Cornblath D R. Current diagnostic criteria for Guillain-Barre syndrome. Ann Neurol 1990; 27:1: S22-S24.

30.- Haymaker W, Kernohan J. W. The Laundry-Guillain-Barre syndrome; a clinical-pathology: report of fifty fatal cases and critique of literature. Medicine 1949; 28: 59-141

31.- Laundry O. Note sur le paralysie ascendante. Gazette Hebdomadaire Med Chir 1999; 53(2):409-410

32.- Fisher M. An unusual variant of acute idiopathic polineuropathy. (Syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and arreflexia). N. Engl. J Med. 1956; 255 (2): 57-65

33.-Organizacion Mundial de la Salud (OMS) 2016, Febrero. Sindrome de Guillain-Barre. Colombia-Venezuela (En línea) <http://www.who.int/cst/don/12-february-2016-gbs-colombia-venezuela/>{Noviembre.2016}.

34.- Hughes R. A., Wijdicks E.F., Benson E et al. Supportive care for patients with Guillain-Barre Syndrome. Arch Neurol 2005; 62: 1194-8

35. Toscano Gianpaolo et al. Guillain Barre Syndrome associated with SARS COVID2 N Engl J Med 2020 382, 2574 2576. Correspondence