

11224
Fes.
10



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina

División de Estudios de Postgrado

Curso de especialización en Medicina del enfermo
en estado crítico

Hospital General del Centro Médico Nacional del
IMSS

ESTADO ACTUAL DE LA POLIRRADICULONEURITIS
INFLAMATORIA AGUDA.
SINDROME GUILLAIN BARRE STROHL

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el título de
Especialista en Medicina del Enfermo
en Estado Crítico

p r e s e n t a

Dr. Jorge R. Noroña Duque



México, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1986



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ESTADO ACTUAL DE LA POLIRRADICULONEURITIS INFLAMATORIA AGUDA

(P. I. D. A.)

SINDROME GULLAIN BARRE STROHL (SGBS)

CONTENIDO

- I. INTRODUCCION
- II. ANTECEDENTES Y CONSIDERACIONES DIAGNOSTICAS
- III. PATOLOGIA
- IV. FISIOPATOGENESIS
- V. ESTUDIOS ELECTROFISIOLÓGICOS
- VI. PAPEL DE LA INFECCION EN EL SGBS
- VII. PROTEINAS DE LA MIELINA
- VIII. ANTICUERPOS Y COMPLEJOS INMUNES EN EL SGBS
- IX. CARACTERISTICAS HISTOLOGICAS DE LAS BIOPSIAS DEL NER-
VIO SURAL
- X. TRATAMIENTO
- XI. BIBLIOGRAFIA

INDICE

PAGS.

Aspectos Epidemiológicos.....	1
Antecedentes.....	5
Patología.....	9
Agentes de destrucción de la mielina.....	11
Papel de los macrófagos.....	12
Patogénesis.....	14
Estudios electrofisiológicos.....	15
Las ondas F.....	18
Bases fisiológicas.....	19
Papel de la infección en el SGBS.....	25
Proteínas antigénicas.....	28
Papel de los anticuerpos y complejos inmunes.....	30
Anticuerpos antineurales en el SGBS.....	32
Complejos inmunes en el SGBS.....	37
Biopsias de nervios surales en el SGBS.....	38
Tratamiento.....	40
Esteroides.....	41
Plasmaféresis.....	44
Inmunosupresores.....	48
Tratamiento de las complicaciones.....	49
Conclusiones.....	54
Anexos.....	55
Bibliografía.....	60

SINDROME GUILLAIN BARRE STROHL

I N T R O D U C C I O N

ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS.

El síndrome Guillain Barré Strohl, es una entidad clínica -- bien reconocida, de carácter endémico. Su etiología permanece aún desconocida y se caracteriza por una evolución subaguda, con parálisis relativamente simétrica de la neurona motora inferior.

Este síndrome fué inicialmente descrito por Landry en 1859 (1) y posteriormente elucidado en 1916 por Guillain, Barré y Strohl (2). Aunque el diagnóstico de casos típicos, es relativamente fácil, los criterios para delimitar debidamente esta enfermedad han permanecido controversiales.

Se ha reportado una incidencia anual de 0.6 - 1.9 x 100.000 - habitantes, de los cuales 10 - 23% requieren ventilación mecánica, 7-22% presentan alteraciones residuales, 3-10% sufren recaídas y 2-3% fallecen (3.4.5.6.19).

Histopatológicamente el SGBS se caracteriza por infiltración linfocítica y desmielinización segmentaria del nervio perifé-

rico. Varios investigadores han propuesto una relación --- causal con una infección viral primaria. Sin embargo la hipótesis que actualmente prevalece es la que postula que este síndrome se debe a una reacción inmunológica aberrante, ocasionada por la exposición reciente a un agente exógeno (6.7), que es capaz de alterar a las raíces y a los nervios periféricos.

Un modelo experimental que sustenta ésta teoría, es la Neuritis Experimental alérgica (EAN) (60.61.62). Se ha descrito también la relación del SGBS con la vacuna contra la influenza, sin embargo, en un estudio de casos y controles realizados en poblaciones definidas, por el Comité de Vigilancia -- del SGBS del Centro de Control de enfermedades de los EUA, - (CCD), reveló un riesgo estadísticamente no significativo. - (9.10.11).

Leneman (12), después de revisar la literatura desde 1949 a 1966 recopiló una extensa lista de enfermedades con las cuales el SGBS estuvo asociado. (Tabla No. 1).

Estudios posteriores demostraron que el virus de la influenza tiene poco valor en la patogénesis del SGBS; ésto fue co rroborado durante las epidemias de influenza A2, en el lapso de 1960-61 y de influenza B en 1962, en las cuales la inci dencia del SGBS no fué mayor que el número de casos ocurri--

dos en 1959 cuando la incidencia de influenza fué comparativamente menor.

Algunos factores se consideran de riesgo para el desarrollo del SGBS: La historia reciente de infección respiratoria en una proporción del 58%, de infección gastrointestinal en un 22% y cuando se asocian ambas 11%. Se ha observado además - su asociación con ciertos agentes patógenos como herpes virus, Clamidia, Mycoplasma, Mycobacterium tuberculosis y en - personas jóvenes, más frecuentemente con Citomegalovirus - (14.15.16).

El tiempo transcurrido entre el desarrollo del síndrome neurológico y el antecedente infeccioso respiratorio y/o gastrointestinal generalmente es de dos semanas. En un 5% se refiere historia de cirugía previa, incluyendo cirugía dental dentro de las 8 semanas anteriores al inicio del cuadro.

No se ha encontrado relación con las estaciones climatológicas del año o con zonas geográficas. Se presenta más frecuentemente en hombres que en mujeres, en una proporción 3:1, esp cialmente mayores de 39 años y se ha reconocido una proporción 2:1 entre la raza blanca y la negra.

En febrero de 1978 el Centro de control de enfermedades de - EUA y la Asociación Americana de Neurólogos, formó el Comité

de Vigilancia del SGBS, con participación de 1.813 miembros, quienes reportaron de Enero de 1.978 a Marzo de 1.979, 1.034-casos (17). De ellos 67% (682 pacientes) tuvieron antecedentes de enfermedad previa antes del cuadro. 5% tuvo historia de infección respiratoria, 22% gastrointestinal. 11% tuvo -- componente respiratorio y gastrointestinal y en el 10% no hubo relación con enfermedad previa.

El intervalo transcurrido entre el desarrollo de los síntomas y el estado infeccioso previo, fué de 2 semanas (18). Un 3% tuvo historia de cirugía dentro de las 8 semanas anteriores -- al evento. No se encontró aumento en el riesgo para el desarrollo de la enfermedad después del programa de vacunación -- contra la influenza de 1979 y 1980 en los EUA, el cuál se calculó en 1.4 vs 6 reportado para el programa de vacunación de New Jersey en 1976 (9.10.11).

ANTECEDENTES

En el año de 1916, Guillain, Barré y Strohl, caracterizaron claramente las condiciones del SGBS con la presencia de trastornos motores, arreflexia osteotendinosa, disminución de la sensibilidad, aumento de las proteínas del LCR, ausencia del componente inflamatorio en su recuento celular y un pronóstico favorable.

En estudios posteriores se reconoció un componente inflamatorio neuronal (45.66), no fué sino hasta época reciente que se propuso la participación de una respuesta inmunológica alterada, necesaria, para el inicio de la secuencia de los eventos que culminan con la desmielinización del nervio periférico.

El patrón electrofisiológico que se ha descrito incluye la -- disminución de la velocidad de la conducción, latencia distal prolongada, dispersión de las respuestas evocadas y frecuentemente existe la evidencia de bloqueo de la conducción.

El SGBS forma parte del grupo de neuropatías desmielinizantes adquiridas, de las cuales representa el 40% (20), con un patrón clínico, electrofisiológico e histopatológico bien definido. Habitualmente tiene un curso agudo monofásico, de instalación rápida y progresiva, en tanto, existen algunas formas que progresan lentamente o presentan recaídas en su trans

curso (forma crónica).

Los elementos que permiten un diagnóstico acertado incluyen - criterios clínicos, electrofisiológicos y de laboratorio. - Existen numerosos trabajos que pretenden puntualizar los criterios diagnósticos del SGBS. Así Brown y Baker en 1947 lo clasificaron en 5 formas clínicas: 1) abortiva o mononeurítica. 2) Plineurítica. 3) Mielítica. 4) Bulbar. 5) Encefalítica. Ninguna de ellas continúa vigente en la clasificación moderna.

Osler y Sidel en 1960 propusieron 12 criterios clínicos diagnósticos. Farland y Heller en 1966, sentaron sus propias - consideraciones con discretas variantes clínicas. Posteriormente Munsat y Barnes describieron varios casos con participación únicamente de pares craneales, similares a los descritos por Fisher en 1956 (21).

En 1979 Asbury y Arnason, publicaron los criterios diagnósticos para el SGBS (22), los cuales son aceptados y rigen en la actualidad.

(APENDICE N°1)

Frecuentemente se encuentra la presencia de un evento que - precede al cuadro neurológico; la mayoría de los casos co---

responde a una infección viral, por mycoplasma o existe la historia de intervención quirúrgica reciente o vacunación.- Sin embargo también se asocia con enfermedades subyacentes, - tales como linfoma de Hodgkin o Lupus Eritematoso Sistémico. En algunos casos no existe ninguno de éstos antecedentes y - el diagnóstico debe hacerse de manera independiente.

El lapso que transcurre entre el antecedente y el inicio de la sintomatología varía entre 2 días a 2 semanas. En la mayoría de los casos (90%), las extremidades son las más afectadas y se manifiesta por parestesias, hormigueos, sensación de pesantez, fatiga o dolor. Algunos otros pueden presentar debilidad muscular y su distribución generalmente es distal. La progresión es rápida y tiende a ser ascendente.

La parálisis total aparece entre la 1a. y 3a. semana de evolución y compromete a las 4 extremidades (80%) en el acmé -- del padecimiento. En una pequeña proporción la parálisis es asimétrica. Los músculos más afectados son los distales y - los flexores; la atrofia muscular se presenta en una proporción hasta del 15%

La sensibilidad superficial es la más afectada; los reflejos profundos se encuentran ausentes y en una mínima proporción- los superficiales también están alterados (cremasteriano-abdominocutáneo). En algunos pacientes se menciona la existen -
cia de Babinski. (23)

Puede haber compromiso de los pares craneales y de entre --- ellos principalmente el facial, uni o bilateralmente, con me nor frecuencia el glossofaríngeo, motor ocular externo y paté tico en el 20%.

Los casos más graves cursan con insuficiencia respiratoria - aguda, que requiere de asistencia ventilatoria mecánica (19. 69), frecuentemente se asocian con trastornos autonómicos - que dan origen a inestabilidad cardiocirculatoria por hipo-- tensión, hipertensión arterial y taquiarritmias. También se ha descrito la presencia de fiebre, papiledema y oftalmople- jía en un número reducido de enfermos. Ocasionalmente cur-- san con abolición de la actividad de los esfínteres anal y - vesical.

El curso del padecimiento es muy variable, hay casos en los- que su duración es corta, la parálisis es discreta y la recu peración de la fuerza muscular es rápida. Sin embargo, cuan do la parálisis es progresiva y hay participación de los mús- culos respiratorios, pares craneales o se acompaña de otras- manifestaciones anexas, su curso es crónico y deja secuelas- residuales permanentes.

Las complicaciones ven tilatorias, embolismo pulmonar y los- disturbios autonómicos son la causa principal de muerte en el 2 - 5% (3.4.19.69) y generalmente ésta se presenta en el décimo día de su internamiento. De las complicaciones respi_

ratorias, la neumonía es la más frecuente seguida de las --
atelectasias y la tromboembolia pulmonar. En el sistema car-
dio circulatorio se ha mencionado la existencia de miocardi-
tis.

El aspecto del LCR es normal, muy ocasionalmente se aprecia-
xantocrónico; la medición de la presión intraraquídea es nor-
mal y en el 90% de los casos el estudio citológico revela -
disociación albúmino/citológica, elevación de las proteínas-
y discreto aumento de la celularidad solamente en el 5%. Los
linfocitos aparecen predominantemente y el resto del estudio
no muestra alteración (glucosa, cloruros). Estos hallazgos-
se confirman entre los 10 y 15 días de evolución de la enfer-
medad.

PATOLOGIA DEL SINDROME GUILLAIN BARRE STROHL.

El SGBS es una polirradiculoneuropatía aguda, que se caracte-
riza histopatológicamente por la presencia de lesiones infla-
matorias esparcidas a través del tejido del sistema nervioso
periférico (SNP). Las lesiones constan de áreas de infiltra-
ción focal por linfocitos y macrófagos, los cuales destru-
yen la mielina. El daño de la mielina es secundario a la pe-
netración de los macrófagos en la membrana basal. En la ma-
yoría de los casos, las células de Schwann y los axones se
encuentran indemnes. Sin embargo, puede provocarse destruc-

ción a éste nivel sin que exista una adecuada explicación al respecto.

El primer estudio en el que se observó cambios en los nervios periféricos, en un caso de plinuropatía, fué reportado por Louis Dumenil en 1864, (42). El sujeto de éste reporte fué un hombre de 71 años, quien murió 5 meses después de un ataque progresivo de síntomas sensitivos y motores. Durante la autopsia, no se encontraron anomalías macroscópicas en el SNC y SNP. El examen microscópico del cerebro, cordón espinal, raíces nerviosas también fué normal; sin embargo, se encontró que había pérdida de las fibras nerviosas en los nervios periféricos distales de ambos brazos y piernas.

Ernest Von Leyden en 1890, fué el primero en reconocer la amiotrofia del cordón espinal y en el origen del nervio periférico. El estudio de Eichhorst (44), reportado en 1877, es citado comunmente como la primera descripción de los cambios -- histopatológicos en el SGBS. En él se menciona que el daño del nervio es difuso y generalizado. Sin embargo, no fué sino hasta el trabajo de Schmaus (63) en donde se describe una lesión focal dispersa a través del tejido del SNP, en especial en el plexo nervioso mayor y nervios espinales.

En una clasificación propuesta en 1938, se enlistó dos formas de la enfermedad. Una inflamatoria y de origen presumiblemen

te viral o reumática y otra de origen no inflamatorio de posible causa metabólica o tóxica (4E).

El hecho de que las fibras nerviosas estén dañadas y algunas zonas del nervio inflamadas con pérdida de la mielina y preservación del axón fué referido por Krucke en 1955. Se reconocen también varias entidades clínicas en las que hay formas inespecíficas de daño neuronal ya sea por compresión mecánica, formación de granulomas, reacciones de hipersensibilidad tardía y ruptura del perineurium.

CELULAS INFLAMATORIAS COMO AGENTES DE DESTRUCCION TISULAR.

Hamaker y Kernohan (48), en un estudio de 50 casos de curso fatal de SGBS, encontraron que los cambios histopatológicos más importantes se hallaban en el unión de las raíces anteriores y posteriores del cordón espinal. La secuencia histológica descrita señaló la existencia de edema en los 3 - 4 primeros días, tumefacción de la vaina de mielina en el 5° día, aparición de pocos linfocitos en el 9° día, presencia de fagocitos en el 11° y proliferación de las células de Schwann en el 13°. Todos estos cambios fueron progresivos, así que pasados los 46 días, la mayoría de los nervios periféricos estaban severamente afectados.

Asbury (37) en 1969, en los estados tempranos de la enfermedad, detectó células inflamatorias en los nervios periféricos

y sugirió que las células inflamatorias tenían una participación directa en el inicio de la destrucción de la mielina. Identificó la aparición principalmente de linfocitos, de células gigantes y tardíamente de células plasmáticas. Inicialmente no se detectaron macrófagos.

A pesar de los numerosos reportes, ninguno de éstos estudios proveen explicación del mecanismo exacto en que la mielina se pierde y desaparece de los nervios afectados en el SGBS.

LOS MACROFAGOS COMO AGENTES DESTRUCTORES DE LA MIELINA.

Los recientes estudios histopatológicos realizados en biopsias de nervio periférico de pacientes con SGBS, confirman -- que la desmielinización primaria ocurre solamente en tejidos infiltrados por células inflamatorias. Aunque las primeras -- alusiones acerca de este mecanismo estuvieron a cargo de Fí--nean y Woolf's (45), Wisniewski y col (66), notaron que la de -- generación de la mielina estaba restringida a las fibras -- nerviosas infiltradas por macrófagos.

El daño de la mielina se inicia con la disolución vesicular -- extracelular de la lámina superficial de la mielina que se en -- cuentra en contacto con los macrófagos invasores. La identi -- ficación de las células demuestra la presencia de linfocitos, células plasmáticas y linfoblastos, estos últimos conservan

una apariencia similar a la de aquellos presentes en la circulación sistémica. No se encontró infiltración linfocitaria - en la lámina basal de las fibras nerviosas afectadas. Carpenter (39), reportó los mismos hallazgos y concluyó que la presencia de los macrófagos en torno a la lámina basal era nocesaria para inducir la pérdida de la mielina.

Las observaciones por microscopía electrónica en un estudio - de Sidney (54.55) han esclarecido que además de la infiltración linfocítica existe fagocitosis macrocitaria de la mielina que conserva una apariencia normal. Después de infiltrar la lámina basal circundante y de desplazar el citoplasma de - las células de Schwann superficiales lejos de las vainas de - mielina estructuralmente intactas, los macrófagos invaden los organelos libres del proceso. La pérdida de los del retículo endoplásmico y de los ribosomas causan por ende la muerte celular. Posteriormente las células de Schwann lesionadas -- son reemplazadas por células normales.

A pesar de que un número escaso de linfocitos se identificó - junto con los macrófagos dentro de la lámina basal en las fibras nerviosas afectadas, no se les pudo atribuir participación alguna en la lesión celular. En contraste con estos hallazgos, otros estudios niegan la participación de los macrófagos en la patogenia del SCGBS. Sin embargo, el hecho de que las observaciones microscópicas hayan sido 15 horas después de la muerte de los sujetos estudiados, sugiere fuertemente la posibilidad de autólisis (70).

PATOGENESIS DEL SINDROME GBS.

El patrón de desmielinización observado en el SGBS es similar al encontrado de manera experimental en la EAN, lo cual valida la hipótesis que postula una participación inmunológica en la patogenia de la enfermedad. Si la destrucción de la mielina -- por macrófagos en el SGBS es parte de la respuesta inmune contra un constituyente de la mielina, cuál sería entonces el mecanismo inmunopatológico para este comportamiento de los macrófagos?.

Aunque los linfocitos y células con apariencia de linfocitos T transformados, acompañan a los macrófagos en el desarrollo de las lesiones de los nervios del SNP en la EAN y SGBS, nadie -- hasta el momento ha podido identificar in vitro o in vivo ninguna alteración estructural de la capa de la mielina o de las células de Schwann que sea mediada por los linfocitos y que -- anteceda a la fagocitosis y mielinosis causada por macrófagos.

Tanto en el SGBS y la EAN, la actividad de los macrófagos parece no estar mediada por los linfocitos T, sino por los anticuerpos humorales; ésta posibilidad ha merecido posteriores consideraciones debido a que:

- 1).- La fagocitosis de las células intactas o de partes de -- las células vivientes no es un mecanismo reconocido por las células T,

- 2).- La fagocitosis cuando ocurre, es total y se considera como un evento tardío que sigue a la muerte y desintegración de las células blanco.
- 3).- Está bien establecido que el anticuerpo humoral con o sin asistencia de los componentes del complemento pueden promover la fagocitosis de las membranas estructuralmente normales.
- 4).- Se han detectado anticuerpos humorales contra componentes de tejido nervioso en la circulación periférica en los pacientes con SGBS y EAN.
- 5).- Yonezawa(67). detectó en la EAN un factor sérico que ocasionó la agregación de los macrófagos a la vaina de la mielina in vitro, que originó en consecuencia la desmielinización del nervio periférico.

ESTUDIOS ELECTROFISIOLÓGICOS EN EL SGBS.-

Varios autores han reportado la utilidad de los estudios electrofisiológicos en el diagnóstico de este síndrome(71,73.74.75 76.77.80). Las mediciones de la conducción de las ondas "F" son útiles para detectar las lesiones de los segmentos proximales y de las raíces nerviosas (83,84). Sin embargo hay reportes que rebaten la correlación de las anomalías electrofisiológicas con la incapacidad clínica y su pronóstico (71.75).

McLeod(85) en un estudio de 114 pacientes con SGBS a quienes realizó mediciones electrofisiológicas, reportó que la latencia terminal motora estaba aumentada y que la velocidad de conducción era lenta; determinó además una disminución en la amplitud de los potenciales de acción al estimular la sensibilidad.

En 56 pacientes (49%) la velocidad de conducción motora y la latencia terminal, medida en uno o más nervios se encontró en rangos característicos de desmielinización primaria (latencia terminal) >7.0 mseg en nervio mediano ó >10 mseg en nervio poplíteo. Velocidad de conducción motora <40 m/seg en nervio mediano ó <30 m/seg en nervio poplíteo).

La severidad en el deterioro de la conducción, varió en los diferentes nervios de un mismo sujeto. Algunos pacientes presentaron marcadas anomalías en uno o más de los nervios explorados; en tanto que en otros la conducción fue normal. En 34 sujetos (30%), solamente se corroboró alteración en dos de los nervios estudiados.

Los cambios histopatológicos en los nervios periféricos en el SGBS, son característicos de la desmielinización primaria. La disminución marcada de la velocidad de conducción y la prolongación de la latencia terminal son lo más sobresaliente.

No existe una correlación aparente entre el grado de deterioro

de la conducción y la incapacidad clínica en pacientes con ---
SGBS (72.76), lo que revela la naturaleza y variabilidad de --
los cambios patológicos en el tejido del sistema nervioso parifé
férico.

Los pacientes con desmielinización segmentaria en las porcio--
nes proximales de los nervios o en sus raices, pueden estar señ
veramente paralizados pero tener una conducción nerviosa nor--
mal o visceversa. En contraste, en aquellos pacientes que pre--
sentan una mínima incapacidad, la conducción motora terminal -
puedo estar severamente disminuida. No se ha establecido aún -
una correlación estadística entre la severidad del deterioro -
de la conducción y el lapso de duración de la incapacidad cli--
nica. (76); sin embargo, Eissen y Humphrey (71) encontraron --
que los pacientes con anomalías electrofisiológicas se re--
cuperaron más lentamente que aquellos sin alteraciones.

Los reportes de Mc Quillen(78) son contrarios a los menciona--
dos anteriormente. Otros autores(71.85) han reportado que la -
fibrilación espontánea y otros hallazgos electromiográficos de
denervación se asocian con un tiempo prolongado de recupera--
ción. Por lo general estos hallazgos, indican que ha ocurrido--
un daño axonal severo y la correlación con un largo periodo de
incapacidad física es consistente.

Pleasure y col(80) si encontraron correlación entre la severi--

dad de la incapacidad motora residual, la extensión de las --- anormalidades electrofisiológicas y la disminución de la con-- ducción nerviosa. Probablemente este hecho se debió a que en - el estudio se incluyeron pacientes con polineuropatías recidi-- vantes o con cuadros subagudos en los cuales se espera una ve-- locidad de conducción persistentemente lenta.

McLeod (76), reexaminó a 18 pacientes en un intervalo de 6 -- meses a 5 1/2 años después de la instalación del síndrome neuroló-- gico y no encontró correlación entre la disminución de la velo-- cidad de conducción motora, el tiempo de evolución de la enfer-- medad y la incapacidad clínica.

ONDAS F.-

La onda F es una respuesta muscular evocada tardía, que ocurre después del potencial de acción muscular (respuesta M), en una estimulación supramaximal del nervio y resulta de una activa-- ción antidrómica y retroactivación de la neurona motora (77. - 86). Ha sido utilizada por varios autores como parámetro de me-- dida de la velocidad de conducción motora proximal en el SGB (83).

Kimura y Butzer (84) usaron las ondas F, como medida de la con-- ducción proximal, entre la axila y el cordón espinal en 9 pa-- cientes con SGBS. En 4 de ellos, la velocidad de conducción mo--

tora fué normal o levemente disminuida en las 4 primeras semanas de evolución de la enfermedad, con ondas F de morfología--anormal. La latencia de las ondas F, fué mayor cuando la velocidad de conducción nerviosa en los segmentos distales fué normal o en límites superiores. La aplicación de los estudios de las ondas F y potenciales evocados sómato sensoriales, pueden ayudar a detectar la desmielinización en las raíces o los segmentos proximales del sistema nervioso periférico.

BASES FISIOLÓGICAS DE LOS SINTOMAS EN EL SGBS.

Los conocimientos en relación a las bases fisiológicas de los síntomas en el SGBS, han sido provistos por los recientes estudios de experimentación.

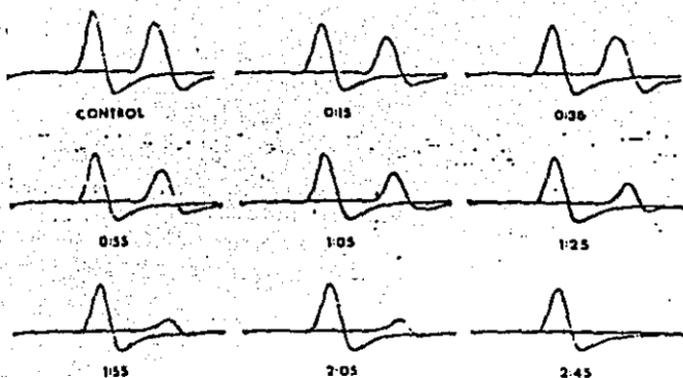
Al inyectar suero de los animales con Neuritis experimental --alérgica (EAN) y Encéfalitis experimental alérgica (EAE) ó anticuerpos antigalactocerebrósido, en pequeñas cantidades 50^{µl} 100 µl en el nervio ciático de las ratas (92.93.95.97), es posible obtener un registro electrofisiológico de las respuestas motoras de los músculos intrínsecos del pie, al ser evocados - por la estimulación nerviosa en el tobillo (respuesta distal)- y cerca del sitio de la inyección en el nervio ciático (res---puesta proximal). (99). Esta técnica permitió seguir de una manera cuantitativa la evolución secuencial de los cambios funcionales de la conducción nerviosa por el daño a los axones --

mielinizados, ocasionado por el antisuero.

La disminución en el tamaño de la respuesta proximal a los 30 minutos de la estimulación, indicó que existía bloqueo de la conducción en algunos axones motores. Se determino que dentro de los siguientes 2 a 4 horas, el bloqueo comprometió a la mayoría o a casi todos los axones motores estudiados.

La capacidad del antisuero para producir el bloqueo agudo en la conducción se asocia con un título alto de anticuerpos contra el galactocorrebrósido. Si se precalienta el suero a 56°C por 38 min., se produce una abolición en la actividad bloqueadora; en tanto que la adición de complemento fresco a la preparación la restablece parcialmente.

Hay evidencia morfológica de desmielinización en los nervios que muestran bloqueo agudo, aunque en fases tempranas de la lesión, los cambios de la mielina pueden ser sutiles o estar restringidos a una leve laceración vesicular paranodal. Las células de Schwann, muestran vacuolización del citoplasma y alteraciones de la membrana. La desmielinización puede ser secundaria a una respuesta inmunológica a las mismas células. A este respecto el bloqueo parece ser el resultado de un anticuerpo dependiente de la participación del complemento y lisis de la mielina debido a la presencia de anticuerpos antigalactocorrebrósidos en el suero de la EAN y EAE.



Registro en serie de la respuesta muscular, durante la estimulación nerviosa de los músculos del tobillo; antes y después de la inyección intraneural de 60 μ l de suero anti-galactocerebrósido en el nervio ciático de la rata.

El bloqueo de la conducción ocurrió a las 2 horas 45 minutos.

En la serie de registros obtenidos, el tiempo de conducción entre la respuesta proximal y distal, permanece virtualmente inalterable mientras el bloqueo progresa. La desmielinización y el bloqueo son consecuencia de un aumento tanto en la capacidad como en el tiempo de conducción internodal.

El retorno a la conducción normal se ha observado en 6 a 8 días (94). Al momento de la reaparición de la conducción normal algunos axones están rodeados por 2 a 8 laminillas de mielina; éste evento sugiere que la recuperación de la conducción y el proceso de remielinización están íntimamente asociados (94).

La velocidad de conducción estimada a través de la lesión es algo menor de 2 m/seg. Una vez que se inicia la recuperación, Hay un retorno súbito de la conducción en muchos axones en los días subsiguientes y que se asocia a la recuperación total de la función clínica de la extremidad afectada.

Los estudios electrofisiológicos, en este tiempo muestran una marcada disminución de la velocidad de conducción y dispersión en la respuesta proximal. La velocidad de conducción se normaliza totalmente dentro de los 25 a 35 días siguientes a la inyección.

Los animales inmunizados experimentalmente, con suero antigalactocerebrósido, desarrollaron EAN (96), 2 a 11 meses después de la inoculación. Los estudios electrofisiológicos, realiza--

dos en estos animales mostraron, lesiones similares a las encontradas en humanos con SGBS y a las neuropatías desmielinizantes crónicas. Al inicio de los síntomas, los estudios de conducción en los nervios periféricos fueron normales; después de la 2a semana se desarrolló un bloqueo en la conducción, indistinguible de la producida por la inyección intraneural de suero inmune.

El bloqueo estuvo generalmente asociado con prolongación marcada de la latencia motora distal y disminución de la velocidad de conducción motora (10 m/seg). Los estudios histológicos mostraron lesiones desmielinizantes perivasculares asociados con fagocitos en las raíces espinales y de los ganglios; además de lesiones dispersas en los nervios periféricos y datos compatibles con degeneración walleriana.

En el nervio periférico, el perineurium forma una barrera permeable a los agentes humorales activos del suero inmune. Sin embargo, para que sea efectivo, el suero debe ser inyectado subperineurialmente. En las raíces nerviosas ésta barrera no existe y la simple aplicación tópica de una gota de suero anti-galactocerebrósido produce bloqueo de la conducción (90.91).

Estos modelos experimentales han ilustrado una serie de características que han contribuido a un mejor entendimiento de las bases fisiológicas de los síntomas en el SGBS.

- 1).- Las lesiones focales de los nervios periféricos, mediadas por el antisuero, se asocia con una rápida evolución del bloqueo, el cual una vez establecido persiste por varios días después de recuperada la función.

- 2).- Los axones mielinizados de pequeño diámetro son afectados más tempranamente y más completamente que los de mayor diámetro.

- 3).- Las raíces nerviosas son altamente permeables al antisuero, ésta permeabilidad local de las raíces espinales, puede aumentar la predisposición para que las lesiones tempranas ocurran en éstos sitios.

- 4).- Hay un consenso general que los síntomas de debilidad muscular en el SGBS, resultan del bloqueo de los axones y no de la disminución de la conducción nerviosa.

PAPEL DE LA INFECCION EN EL SINDROME GUILLAIN BARRE

En 1892 Osler(125), notó que en algunos pacientes, existía una asociación entre estados infecciosos febriles y el desarrollo posterior de parálisis de las extremidades y diplejía facial.- Hoy sabemos que en la mayoría de los sujetos, los síntomas neurológicos aparecen después de un antecedente de infección o de cirugía previa; sin embargo, la naturaleza de este síndrome y su agente causal permanecen desconocidos.

Aunque el SGBS puede ser secundario a enfermedades de la infancia, como la varicela, sarampión(132), la rubeola (126.127), - esta condición, sin embargo, no es frecuente. Gracias a los avances actuales en laboratorio, se ha demostrado que las infecciones por herpesvirus, juegan un papel importante en la patogenia del SGBS, en donde los citomegavirus y Ebstein Barr, son los más frecuentemente involucrados (108).

Tanto en la infección respiratoria como en la gastrointestinal la identificación del agente específico es incompleta. Se han aislado virus del tipo ECHO, Coxsackie especialmente serotipos A y B (113.114.124.131). En la mayoría, se obtuvieron de las heces y en pocos enfermos del LCR; apesar de ello, estos hechos no proveen la certeza de su relación con la patogenia del SGBS.

Entre los agentes no virales, se ha ligado al mycoplasma Neumo

nise con el desarrollo del SGBS (133.134), lograndose mayor -- evidencia de su participación con los exámenes serológicos rea-- lizados en estos últimos años. Steel y col (129), reportaron - los casos de 4 niños, quienes cursaban con infección por myco- plasma y que desarrollaron SGBS. Desde entonces las investiga- ciones sobre esta asociación, han identificado los anticuerpos existentes en el suero de los enfermos con mycoplasma. La ele- vación de los valores de IgM, fué el hecho sobresaliente en -- estos estudios.

Es insuficiente la información acerca de la asociación de in-- fecciones por Clamydia, Plasmodium y otros gérmenes gram nega- tivos. (124.128).

La identificación de anticuerpos en el SGBS, se ha hecho por - medio de técnicas de inmunofluorescencia indirecta. En 33 de - 220 pacientes jóvenes, sin historia de enfermedad subyacente - en quienes los síntomas prodrómicos más frecuentes fueron los- de un leve resfriado, se encontraron anticuerpos séricos IgM es- pecíficos contra citomegalovirus. (CMV). (109.110.111).

En los pacientes con parálisis severa y prolongada, los títu-- los de anticuerpos séricos se encontraron persistentemente ele- vados; mientras una rápida desaparición, caracterizó a los ca- sos benignos. De manera similar se han encontrado anticuerpos- IgM específicos para Epstein Barr Virus y Citomegalo virus ---

(108.109). Al momento, son los dos agentes más comunmente relacionados con la patogenia del SGBS.

La primera descripción del SGBS asociado con (CMV), fué hecha por Klemala y col en 1967, (121.122). Posteriormente en 1971 en un estudio conjunto (123), se reportó 9 casos de SGBS asociados con infección por CMV y en 1973 el estudio serológico de los pacientes con SGBS (107.111), reveló títulos elevados de anticuerpos específicos para CMV en 30% de pacientes. En 1977-Schmitz y col (135), encontró que el 10% de los casos con SGBS se asociaron a infección activa por (CMV).

Varias características clínicas de la infección por citomegalovirus y su relación con el SGBS se desprenden de estos trabajos:

- 1).- El espectro de la enfermedad antecediendo al cuadro neurológico, es amplio en los pacientes Citomegalovirus positivos, variando desde infecciones asintomáticas (20%) a síntomas típicos de infección respiratoria o gastrointestinal.
- 2).- La predilección por SGBS/Citomegalovirus positivos, ocurre en pacientes menores de 30 años.
- 3).- Los pacientes con SGBS asociados a infección por CMV, tienen el mismo patrón serológico comunmente descrito en las

mononucleosis (119).

En casos en los que hay historia de cirugía previa al inicio del síndrome neurítico, se presupone, que las transfusiones -- sanguíneas o de sus componentes, en el pre, trans y postoperatorio, podrían representar el vehículo para la transmisión de -- posibles infecciones relacionadas con la patogenia de la enfermedad.

PROTEINAS ANTIGENICAS DE LA MIELINA DEL SNP.

Al inducir EAN en los animales de experimentación, con la inyección de preparados homogéneos de nervio periférico de sujetos con SGBS, se demostró la presencia de un agente con capacidad antigénica. Es evidente que dos de los componentes de la -- mielina del SNP, poseen capacidad para producir inflamación y desmielinización del SNP. Uno de éstos componentes es la P2 -- (proteína 2) (136.141), el segundo es un lípido denominado galactocerebrósido (136.141), constituyente tanto de la mielina del SNC como del SNP. La presencia de estos antígenos, pueden -- provocar la formación de anticuerpos que serían los responsa-- bles de la inflamación y subsecuente desmielinización del nervio periférico.

El SNP, contiene una variedad de proteínas, lípidos y carbohidratos, los que pueden actuar como agentes inmunógenos y provo

car una respuesta inmune ó también como antígenos, participando en diversas reacciones inmunológicas.

La mielina del SNP contiene 3 tipos de proteínas designadas como P0, P1 y P2, las cuales suman el 70% de las proteínas de la mielina. La P0 es la principal y mayor proteína de la mielina del SNP, muestra la característica de una glucoproteína y no está presente en la mielina del SNC. Aunque se ha sugerido actividad antigénica de ésta proteína, no hay evidencia convincente en tal sentido. Tiene un peso molecular de 28.000 y representa del 45-65% de las proteínas del SNP. Actualmente se ha determinado la secuencia de los aminoácidos que la constituyen. Los tipos de proteínas referidas como X y Y; representan probablemente productos de degradación de la P0.

La P1, tiene un peso molecular de 18.300, es similar, pero no idéntica a la proteína básica (PB), de la mielina del SNC, la cual tiene capacidad de producir EAE. Su estructura y secuencia de aminoácidos se ha determinado tanto en humanos como en animales bovinos.

La P2 ha demostrado ser el mayor componente antigénico de la mielina del SNP(136.138.141), como se demostró al inducir EAN en animales de experimentación.

Esta propiedad antigénica radica probablemente en sus componentes moleculares y su especial delineación estructural. Aunque-

la P2 es característica de la mielina del SNP, puede detectarse en el cordón espinal. Su peso molecular es de 14.800. La -- composición y secuencia de los aminoácidos, características fi sicas, reactividad inmunoquímica, indican que es diferente de la P1. Su estructura se mantiene en PH extremos o en presencia de determinados agentes. La cantidad de P2 en la mielina del - SNP, varía ampliamente en cada especie; existe también diferencia en el contenido de la P2 en los diferentes nervios de una misma especie.

La P2 ha sido identificada completamente en modelos bovinos.-- Su actividad antigénica se localiza entre los péptidos 21 al - 113; sin embargo, la secuencia exacta del sitio antigénico no ha sido bien elucidado. Estos hallazgos son traspolados a la - estructura de la P2 humana.

Actualmente pruebas sensibles de radioinmunoensayo, son capaces de determinar, niveles de P2 y su titulación en el LCR pueden proporcionar información muy valiosa, acerca de la mielina del sistema nervioso periférico lesionada.

PAPEL DE LOS ANTICUERPOS Y COMPLEJOS INMUNES EN EL SGBS.

El acúmulo de evidencias hasta el momento, sugiere, la posibilidad de un origen inmunitario del daño neuronal en éste desorden, (142.143); sin embargo, la relación precisa entre la in--

fección, otros estados, que frecuentemente preceden al síndrome y la respuesta inmunológica, sea humoral o celular, que causa la desmielinización del nervio periférico, no ha sido completamente definida.

Los mecanismos para la inmunopatogénesis de las lesiones en el SGBS incluyen:

- 1).- Anticuerpos (inmunidad celular), para un agente infeccioso, presente en el SNP.
- 2).- Autoanticuerpos para constituyentes del tejido del SNP.
- 3).- Desmielinización debida a depósitos de complejos inmunocirculantes antígeno/anticuerpo, en los vasos sanguíneos de nervios periféricos.

Un gran número de padecimientos, a los cuales se les asocia al SGBS, incluyen a las infecciones, vasculitis, cirugía neoplasias e hipersensibilidad a drogas, tienen como denominador común a alguna alteración en la respuesta inmunológica que ocasionaría el daño en la mielina del SNP.

La similitud existente, entre los hallazgos del modelo experimental de la EAN y el SGBS, son prácticamente indistinguibles entre sí y consisten en la presencia de:

- 1).- Inmunoblastos circulantes en la sangre, en relación a la actividad de la enfermedad (149.150).
- 2).- Niveles elevados de inmunoglobulinas en el suero y LCR, -- los que retornan a la normalidad, con la mejoría clínica.
- 3).- Presencia de autoanticuerpos para eritrocitos.
- 4).- Complejos inmunes circulantes antígeno/anticuerpo, para -- tejido nervioso periférico, (144.146.147.149).

Estas evidencias colectivas favorecen la condición de una base inmunitaria para la desmielinización del SNP en el SGBS, pero no permiten distinguir entre un desorden autoinmune y el daño neuronal, por respuesta inmunitaria a un antígeno viral, presente en el tejido nervioso. Del análisis de las lesiones histológicas, no se puede concluir, el mecanismo preciso por el -- cuál se inicia la desmielinización.

PAPEL DE LOS ANTICUERPOS ANTINEURALES EN EL SGBS.

El concepto de que los anticuerpos para el SNP, pueden contribuir en la desmielinización, no es nuevo (148). Meinick en --- 1963, fué el primero en demostrar la presencia de anticuerpos antineurales, en el suero de pacientes con SGBS. En su estudio 19 de 36 pacientes, se demostraron anticuerpos contra antígenos de cordón espinal, por medio de reacciones de fijación del

complemento; mientras que solo 6 de 98 pacientes con otros --- trastornos neurológicos; 5 de 183 sujetos normales y 6 de ---- 1.035 pacientes con otras entidades, tuvieron títulos de anticuerpos comparativamente similares.

Puede no resultar, sorprendente encontrar anticuerpos antineurales en los pacientes con padecimientos generalizados asociados a estados inmunitarios alterados como por ejemplo Lupus -- eritematosos sistémico. Sin embargo, la presencia de anticuerpos antineurales en pacientes con otras neuropatías (diabetes) aumentan la posibilidad de que éstos, representen una respuesta secundaria al daño nervioso, antes que un factor causal primario.

En la fase aguda de la enfermedad la titulación de los anticuerpos es considerablemente alta, la cual declina conforme a la evolución de la enfermedad.

Tzé y col. utilizaron la técnica de inmunofluorescencia indirecta y encontraron que el suero de 4 a 6 pacientes con SGBS, teñían la mielina del cordón espinal y tejido nervioso periférico. La actividad de los anticuerpos antimielina fué asociada con elevación de las IgG, IgM e IgA; las cuales declinaron con la mejoría clínica de los pacientes.

Usando la técnica de consumo de antiglobulinas, se encontró --

las IgG séricas antinervio periférico, estaban elevadas en la fase aguda del padecimiento. (150). Las biopsias de nervio sural de pacientes con SGBS ha demostrado la presencia de IGM depositadas en el espacio subperineurial y endoneurium.

El hecho de que existe transferencia pasiva en la desmielinización primaria en animales normales, con la inyección de suero de la EAN y la mejoría dramática observada en algunos pacientes en quienes se practicó plasmaféresis, sugieren la posibilidad, de que ciertos factores humorales participan en la desmielinización del SNP.

Para establecer que el trastorno tiene una base autoinmune secundaria a anticuerpos circulantes, se debe reunir los siguientes criterios:

- 1).- Los anticuerpos deben estar presentes en el suero, en algún estadio de la enfermedad; pero el título, no necesariamente estará en relación con la actividad de la enfermedad.
- 2).- Los anticuerpos pueden estar presentes en los grupos controles, pero en titulaciones comparativamente más bajas.
- 3).- Los anticuerpos, deben demostrarse en el órgano afectado en algún momento de la enfermedad.

- 4).- Los anticuerpos deben tener organo/especificidad.
- 5).- La enfermedad debe ser transferible con anticuerpos; ya sea in vivo. in vitro o en ambas.
- 6).- El o los antígenos deben ser susceptibles de identificación.
- 7).- La inmunización de los animales de experimentación deben reproducir un cuadro clínico patológico, similar, con anticuerpos detectables en suero y órgano afectado.
- 8).- Debe haber mejoría clínica, secundaria al empleo de plasmáferesis, esteroides o inmunosupresores.

No obstante, en el SGBS, los siguientes criterios se han reunido en favor de la etiología inmunológica.

- 1).- Los anticuerpos séricos para SNC y SNP, están presentes - en la mayoría de pacientes, los cuales han sido identificados por una variedad de técnicas serológicas, entre las cuales se incluye la fijación por complemento, inmunofluorescencia y consumo de antiglobulinas. Los anticuerpos están generalmente presentes en la fase aguda de la enfermedad. No existe relación entre el título de anticuerpos y la actividad de la enfermedad. La IgG y la IgM parecen -- ser las responsables de la desmielinización.

- 2).- Pocos controles normales y otras enfermedades neurológicas, tienen anticuerpos séricos antineurales.
- 3).- IgM e IgG así como depósitos de complemento, se encuentran en biopsias de nervios periféricos de pacientes con SGBS.
- 4).- Los anticuerpos parecen ser específicos para tejido nervioso.
- 5).- La desmielinización primaria puede ser producida in vitro con lesiones similares a aquellas vistas in vivo.
- 6).- El o los antígenos responsables del SGBS, son desconocidos.
- 7).- La desmielinización del nervio periférico, puede reproducirse experimentalmente por transferencia pasiva.
- 8).- Estudios preliminares, sugieren que la plasmaféresis y altas dosis de esteroides, pueden mejorar algunos casos agudos de SGBS y polineuropatías crónicas recidivante.

Hay por lo tanto evidencias directas como indirectas que sostienen la hipótesis de que el SGBS, es un padecimiento mediado por una reacción inmunológica.

PAPEL DE LOS COMPLEJOS INMUNES.

Los complejos circulantes antígeno/anticuerpo, pueden depositarse en las paredes de los vasos y causar daño tisular (146). El tamaño y peso molecular de los complejos circulantes, dependen del tipo de anticuerpo, tamaño del antígeno, valencia del antígeno/anticuerpo y su absoluta o relativa concentración.

La capacidad para ser identificados en el suero depende de sus características físicas, biológicas y ultimamente de su patogenicidad y afinidad por ciertos tejidos. En la actualidad, -- una gran variedad de métodos se han desarrollado para detectar complejos inmunes circulantes, pero ninguno ha demostrado ser ideal en términos de especificidad y sensibilidad.

La posibilidad de que los complejos inmunes circulantes estén presentes en el suero de enfermos con SGBS, fue referido por Dowling y col (148.150), quienes al analizar el suero de sujetos controles y enfermos con SGBS por ultracentrifugación analítica, encontraron materiales de sedimentación intermedia en el 40% de pacientes con SGBS, pero no en los sueros controles. También se encontró crioglobulinas en el suero de varios enfermos. En base a estos hallazgos se sugiere que los complejos inmunes circulantes, antígeno/anticuerpo, pueden tener participación importante en la lesión del nervio periférico.

CARACTERÍSTICAS INMUNOLÓGICAS DE LA BIOPSIA DEL NERVIIO SURAL.

Se ha demostrado que en el curso del SGBS, se activan comple--
jos mecanismos inmunológicos (152,154). La reacción de adheren-
cia inmune entre microorganismos tratados con anticuerpos, com-
plemento y eritrocitos humanos, indicaron que las células de -
los mamíferos poseen receptores para los componentes activados
del complemento. Posteriormente se demostró que el receptor pa-
ra el tercer componente del complemento (C3b), tiene una am-
plia distribución en los tejidos.

Los receptores para la fracción Fc de las inmunoglobulinas se-
reconocieron en 1968, originalmente, en monocitos y macrófagos.
Recientes observaciones han identificado en distintos tejidos-
y órganos.

La aparición de un patrón difuso en las células del fascículo-
nervioso, identificado por técnica de inmunofluorescencia indi-
recta, indica que los receptores para la fracción C3b del com-
plemento está localizada a lo largo de la fibra nerviosa. Sin-
embargo en varios casos crónicos de SGBS, las biopsias mostra-
ron disminución de la inmunofluorescencia, revelando menor acti-
vidad de éstos receptores; en éstos casos se demostró depósi-
tos de complemento en la fibra nerviosa.(157).

Hay evidencias de que tanto la forma aguda o crónica del SGBS,
son variantes de una misma reacción inmunológica. (156) en los

cuales la destrucción de la mielina del nervio periférico ---
ocurre en presencia de un infiltrado de células mononucleares.
El infiltrado celular identificado en la mayoría de biopsias, -
consiste en linfocitos y macrófagos principalmente.

El examen histoquímico del material de las biopsias del nervio
sural, muestra elevados niveles de proteínas y fosfatasas áci-
das, las cuales parecen ser las responsables de la activación-
lisosomal dentro de los macrófagos.

TRATAMIENTO DEL SINDROME GUILLAIN BARRE STROHL

Debido al desconocimiento de la causa etiológica de ésta enfermedad y a la recuperación favorable, observada en la gran mayoría de los pacientes afectados por este síndrome, han aparecido variados esquemas terapéuticos.

Landry en sus memorias publicadas en 1859, refiere haber tratado a varios de los pacientes con quinina, a otros con inhalaciones de cloroformo y opio, refiriendo mejoría en varios de ellos; mientras que dos que recibieron estimulaciones eléctricas, fallecieron.

Guillaín en 1936, al considerar que el factor causal era un virus neurótrofo, prescribió a varios pacientes antisépticos - particularmente salicilatos de sodio, methenamína y preparados de plata; en tanto que otros pacientes recibieron baños de calor y electroterapia, sin obtener resultados favorables.

En la actualidad, a pesar de los avances logrados, en el conocimiento de la etiopatogenia del SGBS, en la cuál un agente viral, una reacción inflamatoria y/o una reacción inmunitaria --- aberrante, participarían en la desmielinización del nervio periférico, no se ha logrado establecer el tratamiento médico de elección. Sin embargo, los esteroides, la plasmaféresis y en menor proporción los agentes inmunosupresores han sido propues

to como recursos terapéuticos útiles en el SGBS.

Debido a las complicaciones inherentes a la evolución del padecimiento, el cuidado y manejo del enfermo es multidisciplinario, en donde el neurólogo, el hematólogo, el psiquiatra, el nutricionista, fisioterapeuta y tanto el médico como la enfermera intensivista, juegan un papel importante.

ESTEROIDES.-

Desde la introducción de los corticosteroides y de la hormona adenocorticotrófica (ACTH), en la década de los 50, como agentes inmunoreguladores, han aparecido innumerables trabajos experimentales y ensayos clínicos, que pretenden elucidar los efectos celulares de éstos agentes en la respuesta inmunológica en el SGBS.

Shy y Mc Eachern(151), reportaron la ausencia de respuesta en los pacientes con SGBS, tratados con cortisona y ACTH. Stilman y Ganong, reportaron mejoría y evolución favorable de los pacientes con SGBS, tratados con esteroides.

Plum en 1953, al resumir los resultados obtenidos, en los primeros años del uso de esteroides en el SGBS, describió a la respuesta como ocasional, impredecible y probablemente coincidental.

Cuatro años después, Jackson y Miller encontraron que 19 de 66 pacientes con SGBS, se recuperaron más rápidamente y por ende disminuyó la mortalidad del grupo estudiado. Estos hallazgos se corroboraron más tarde en la revisión de pacientes tratados con cortisona y ACTH en el lapso de 1957 a 1960.

Durante 1960; la segunda década del empleo de los esteroides la conclusión mayoritaria es que los esteroides, detienen el progreso de la enfermedad y mejoran la recuperación de éstos enfermos.

Frick y col. encontraron que 37 pacientes tratados con 30-50 mg de prednisolona, mejoraron más rápidamente que 29 pacientes no tratados con esteroides; sin embargo, reportaron un promedio de estancia hospitalaria mayor, en el primer grupo, al parecer por complicaciones presentadas en el curso de la enfermedad.

La tercera década de los esteroides (1970-80), fué mucho más escéptica que las anteriores. Un estudio controlado en Birmingham, (Inglaterra), demostró que la recuperación de 7 enfermos con cuadro leve, tratados con esteroides, la recuperación fue significativamente más larga (22 ± 14 semanas), que en el grupo no tratado. En el mismo estudio, 16 pacientes con cuadro clínico severo, tratados con esteroides, el tiempo de evolución de la enfermedad fue también más prolongado (21 ± 11

semanas) que el grupo control (15+5). (152).

Recientemente en un estudio realizado en la india, se reportó no existir diferencia entre los 256 pacientes tratados con -- prednisona y 46 pacientes del grupo control. Tampoco se refirió modificación en el promedio de estancia ni en la calidad de recuperación.

Los estudios realizados por Saxon y col en 1977. (153), evidenciaron que con las dosis farmacológicas de metilprednisona, se produce linfopenia, disminución de la actividad de los linfocitos supresores, disminución importante en la producción de IgG. Aunque existen varias hipótesis sobre el mecanismo bioquímico de la acción de los esteroides, sobre los -- linfocitos T, por ejemplo, linfoólisis, inhibición de la síntesis de DNA, redistribución de otros compartimentos corporales, competencia con receptores tisulares; ninguna de ellas -- ha sido suficientemente demostrada.

En términos generales, existen pocos estudios clínicos controlados, de pacientes con SGBS, tratados en la fase aguda, con corticoesteroides, Swich y McQuillen en 1976 (154), reportaron acortamiento en la recuperación en pacientes tratados con dosis altas de metilprednisolona, no encontraron modificación de la severidad inicial de la enfermedad ni disminución en el tiempo de permanencia hospitalaria. En tanto que en 1981, ---

Hughes y col, cuestionan la utilidad de los corticoides en el SGBS y afirman que existe mayor número de casos recidivantes, en el grupo tratado con esteroides.

Anderson en 1982, en un estudio clínico de 60 pacientes, tratados con ACTH y prednisona, reportó mejoría no significativa estadísticamente, en relación a la calidad de recuperación en comparación con el grupo control. En 1983, Cabañas y col, en un estudio de 20 pacientes con SGBS, realizado en México; reportó efecto favorable en los pacientes a quienes administró megadosis de metilprednisolona, en relación especialmente a la calidad de recuperación.

Por lo expuesto anteriormente y pese a los numerosos estudios clínicos reportados, podemos asegurar que aún a la presente - fecha, la utilidad de los esteroides en el tratamiento del SGBS, permanece controvertido.

PLASMAFERESIS.

La evidencia de un mecanismo inmunológico, mediado por respuesta celular o humoral, autoanticuerpos contra la P2; presencia de complejos inmunes circulantes antígeno/anticuerpo, y factores miélin tóxicos en suero, como causa de la lesión neuronal; confieren las bases racionales sólidas, para considerar útil la plasmáferesis en el tratamiento de este síndrome.

Desde época del renacimiento, existió la creencia de que algunas enfermedades podían mejorar al realizar sangrías al enfermo. Sin embargo, este procedimiento se limitó debido a los riesgos que implicaba su procedimiento. Hay evidencias de que Luis XIII y George Washington, murieron a consecuencia de ella.

La separación selectiva del plasma (Plasmaferesis), fué llevada a cabo por primera vez a principios de siglo por Fleig y Abel (155), pero por las dificultades técnicas para llevarla a cabo, hubo mucho desaliento. En 1960 Schwab y Fahey. (155) reportaron el incuestionable beneficio de la plasmaferesis en los enfermos de macroglobulinemia de Waldenström y síndrome de hiperviscosidad, por lo que llegó a constituir parte de la terapia regular de estos padecimientos.

El avance tecnológico en los últimos años, ha facilitado este procedimiento con el advenimiento de las máquinas separadoras de las células plasmáticas; el mecanismo de separación celular se realiza por centrifugación automática, la cuál opera por principio de flujo continuo o discontinuo. Durante la centrifugación de flujo continuo, la sangre es extraída continuamente de paciente y separada en sus componentes y devuelta después de separar uno ó más de ellos. Con el flujo discontinuo, pequeños volúmenes de sangre (275 cc 375 cc), son procesadas secuencialmente y retornadas al paciente.

Más recientemente, la inclusión de filtros de membrana, permite separar el plasma de toda la sangre, durante la perfusión extracorpórea.

Con el material, equipo disponible y las bases teóricas racionales, la plasmáferesis, puede ser de valiosa ayuda en los pacientes que tienen una respuesta inadecuada al tratamiento convencional. La situación sin embargo debe afrontarse no solamente desde el punto de vista clínico sino también económico.

La primera aplicación de la plasmáfóresis en el SGBS fué reportada en 1978, con resultados aparentemente beneficiosos (156).

En 1979, Fowler y col (157), reportaron buenos resultados en los pacientes con SGBS, tratados con plasmáfóresis. Posteriormente Mendell y asoc, reportaron utilidad de la plasmáfóresis aunque ésta no fué estadísticamente significativa.

Grenwood y Hughes, en un estudio controlado, multicéntrico -- realizado en Inglaterra en 1984, reportaron la utilidad del procedimiento en 30 pacientes con SGBS en fase aguda, pero -- sin significado estadístico. (158).

En el mismo año, otro estudio multicéntrico, realizado en -- Suecia, reportó resultados beneficiosos en 30 pacientes, que-

fueron estadísticamente significativos; tanto en la recuperación de la enfermedad a los 2 y 6 meses de evolución, como en la relación costo/beneficio. (159).

Por último, en el estudio multicéntrico más grande realizado hasta la fecha, con la participación de 21 centros hospitalarios de la EUA. en 1985, en el cual se comparó la utilidad de la plasmáferesis con el tratamiento convencional, reportó una diferencia favorable, estadísticamente significativa en los pacientes tratados con plasmáféresis, en relación al tiempo de mejoría clínica, el nivel de recuperación según la escala de graduación funcional. El grupo del estudio reportó particularmente efectiva en los pacientes que recibieron este tratamiento dentro de los primeros 7 días de evolución del síndrome.

COMPLICACIONES.

Prevalece el criterio de que la plasmáféresis es un procedimiento seguro y benigno. Sin embargo, hay algunas complicaciones en este tipo de tratamiento y que están principalmente relacionadas con el reemplazo de los líquidos a administrarse. (155).

Se puede presentar en algunos pacientes, una respuesta vasovagal, con la consiguiente hipotensión arterial, aunque se debe tener cuidado que ésta no sea debida a una hipovolemia ver

dadera.

Los pacientes con enfermedad hepática son particularmente susceptibles a presentar toxicidad por citratos. Aquellos pacientes con anomalías electrolíticas, encambio pueden desarrollar arritmias cardíacas.

Se menciona, complicaciones relacionadas con estados infecciosos intercurrentes (hepatitis, infección de la línea venosa - etc) y menos frecuentemente reacciones anafilácticas, particularmente cuando se usa plasma o componentes sanguíneos.

INMUNOSUPRESORES EN EL TRATAMIENTO DEL SGBS.

Ultimamente han aparecido reportes anecdóticos del empleo de altas dosis de esteroides y drogas inmunosupresoras en el tratamiento de este síndrome.

La azathioprina se ha administrado a pequeñas series de pacientes con SGBS. Hay el reporte de dos pacientes en SGBS, -- quienes se recuperaron después de la administración de este -- medicamento, el cual se administró de las 2 semanas de inicio de la enfermedad; al igual que otros 2 casos de polineuropatía idiopática.

Palmer reportó, respuesta favorable en dos pacientes tratados

con 6 Mercaptopurina y azathioprina (162). Rossen y Vastola, reportaron respuesta aparentemente favorable en 15 pacientes en fase aguda de la enfermedad, a quienes administraron altas dosis de ciclofosfamida; sin embargo en el grupo de estudio tuvieron 3 fallecidos y 4 pacientes con recidivas.

La limitada información y reportes que se tienen al momento en relación al empleo de inmunosupresores en el SGBS, imposibilitan el establecer la utilidad y el valor de estas drogas en el tratamiento del SGBS.

TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES EN EL SGBS.

La falla respiratoria es la complicación más frecuente del SGBS (5.19.59.160), 10-23% de los pacientes requieren de ventilación mecánica y en la misma proporción traqueostomía, la incidencia de mortalidad es del 2.4 a 5.6%.

Se recomienda por tanto, monitorizar cuidadosamente la ventilación, especialmente en la fase aguda de la enfermedad, en la cual la intubación endotraqueal y la asistencia ventilatoria mecánica deberá instituirse, tan pronto se detecten anomalías en las mediciones de la capacidad vital, fuerzas -- inspiratoria/espíatorias y de los gases sanguíneos arteriales.

Si la ventilación mecánica va a requerirse por más de dos se-

manas, se deberá entonces realizar la traqueostomía, de preferencia en quirófanos y bajo condiciones de asepsia, para evitar complicaciones inherentes a este procedimiento. Gracey - (69), en una revisión de 79 pacientes con SGBS, en un periodo de 6 años reportó, que 21 de ellos requirieron monitoreo cardiorespiratorio, debido a que desarrollaron insuficiencia respiratoria aguda. El tiempo promedio de estancia en la UCI -- fue de 20-141 días (82 ± 20). Todos los pacientes requirieron de sonda nasotraqueal y tuvieron asistencia ventilatoria de mecánica. La cánula se mantuvo de 1 a 17 días, posterior a lo cual se les realizó traqueostomía; el promedio de duración de la traqueostomía fue de 10 a 104 días (50 ± 27). El tiempo-promedio de la ventilación mecánica fué de 6 a 93 días (37 ± 29) con ventiladores de volumen. 8 pacientes requirieron PEEP -- (2.5 a 7.5 cm de H₂O). Los criterios utilizados para retirar el apoyo ventilatorio fueron capacidad vital de 1.6 ± 0.4 lts; la presión inspiratoria máxima - 48 ± 21 cm de H₂O; la presión expiratoria máxima de $+ 42 \pm 33$ cm de H₂O, pH de 7.35; - pCO₂ (45 torr.)

En otras series (163), encontraron que el 25% de pacientes - con SGBS, requirieron de asistencia ventilatoria mecánica. Ho - wer en cambio en un 80%. (164).

Mc Cleave y col (165), reportaron qu el aumento de tiempo en la asistencia ventilatoria estuvo en relación con la edad. -

En aquellos menores de 46 años el promedio fué de 20 ± 5 días mientras que el grupo de mayor edad, el tiempo requerido fué de 56 ± 20 días.

La mayoría de las complicaciones que presentan estos pacientes en relación a la ventilación, son debidas a la intubación prolongada; de entre ellas la estenosis traqueal consecutiva a la presencia de la cánula endotraqueal; hemorragia de la mucosa traqueal, la formación de fístula tráqueo-cutánea y frecuentemente obstrucción de la vía aérea.

Especial atención merecen los procesos infecciosos broncopulmonares que a menudo complican la evolución de los pacientes con SCBS, decidiendo el empleo de una adecuada antibioterapia, solo si el proceso infeccioso pulmonar es evidente.

La atelectasias lobares o de segmentos pulmonares requieren frecuentemente de broncoscopias y fisioterapia del torax en forma continua.

La ausencia de movilidad por varias semanas, el reposo prolongado y otros factores aumentan el riesgo de fenómenos tromboembólicos, especialmente a nivel del territorio pulmonar. Raman y col (166), reportaron una alta incidencia de embolismo pulmonar en 30 pacientes con SCBS. En base de estas observaciones y reportes, se recomienda la administración temprana-

de heparina en dosis profilácticas 5.000Un SC c/12 hs.

Aunque el dolor es característico común en los pacientes con SGBS, puede que éste no ceda a la administración de analgésicos comunes, requiriendo en varios casos del empleo de derivados morfínicos y de acción central.

La sedación durante el día y la administración de hipnóticos en la noche se vuelve necesaria, para vencer la ansiedad y estados depresivos, asociados frecuentemente a la evolución de éste síndrome y a la prolongada permanencia en las Unidades de cuidados intensivos.

Un adecuado aporte calórico/proteico es necesario desde las fases tempranas de la enfermedad, particularmente si el estado catabólico se vé incrementado por infecciones intercurrentes. La sonda de Levin (SNG), debe colocarse para asegurar una adecuada ingesta nutricional; la cual (SIG), se retirará tan pronto los músculos faríngeos sean suficientemente fuertes para evitar la aspiración bronquial.

De entre las complicaciones cardiovasculares; las arritmias son las más frecuentes, posiblemente debidas a disfunciones autónicas del sistema simpático y parasimpático. Reportes bien documentados, dan evidencia de fibrilación ventricular como causa de muerte en algunos pacientes (167).

La taquicardia sinusal y la enfermedad del seno coronario son frecuentes en la mayoría de pacientes con alteraciones del ritmo. Se ha propuesto que la variación de intervalos R - R en el ECG, como dato de valor para predecir tempranamente las anomalías vagales en el SGBS. (167).

La hiponatremia es una bien reconocida complicación del SGBS, probablemente debida a la secreción inapropiada de la hormona antidiurética, causada por disturbio en la conducción nerviosa de los receptores de volumen; la cual responde favorablemente a la restricción de volumen.

CONCLUSIONES

Aunque el curso y el pronóstico del síndrome Guillain Barré - Strohl, es bueno; existe un buen número de pacientes en quienes esta premisa no se cumple. Por ésta razón persiste la necesidad por encontrar un tratamiento efectivo, que reduzca la morbi-mortalidad, disminuya al máximo las secuelas funcionales y acorte el período de recuperación.

Evidentemente, que prescindiendo de la contribución que tanto el empleo de esteroides plasmaféresis drogas inmunosupresoras han aportado en el tratamiento de éste enigmático desorden neurológico, los cuidados médicos intensivos y de enfermería, son por el momento la base del manejo terapéutico en los pacientes con SGBS.

T A B L A N º 1

ESTADOS ASOCIADOS CON EL SINDROME GUILLAIN BARRE STROHL

REVISION DE LA LITERATURA DE 1949 a 1966.

Infecciones	638 casos
Fenómenos alérgicos	150 casos
Disturbios metabólicos	96 casos
Agentes tóxicos	14 casos
Neoplasias	35 casos
Misceláneos (traumáticos y vasculares)	92 casos
Vacuna contra la influenza	1 caso
Sin relación a estado infeccioso previo ó enfermedad subyacente	365 casos.

Leneman y col.

A P E N D I C E N º 1

I.- CARACTERISTICAS NECESARIAS PARA EL DIAGNOSTICO

- a.- Debilidad motora progresiva de más de una extremidad; - paresia, ataxia o parálisis total de los músculos de -- las extremidades. Parálisis bulbar, facial y oftalmo-- plejía externa.

- b.- Arreflexia. (regla universal)

- c.- Progresión rápida de los signos y síntomas hasta la 4a. semana. El 50% alcanza el nadir a las 2 semanas; 80% - a las 3 semanas y más del 90% a la 4a semana.

- d.- Simetría relativa. Ocasionalmente es absoluta.

- e.- Singos y síntomas sensoriales leves.

- f.- Nervios craneales involucrados. La parálisis facial -- ocurre en el 50% de los casos y frecuentemente es bila-- teral. El glosofaríngeo y el motor ocular externo en - el 20%.

- g.- Evolución generalmente benigna. Después de la 2 a 4 se-- manas se inicia la recuperación la cuál en algunos ca--

sos puede prolongarse por varios meses.

- h.- Disfunción autonómica caracterizada por taquiarritmias, - hipotensión postural y síntomas vasomotores.
- i.- Ausencia de fiebre durante el desarrollo de los síntomas-neurológicos.

VARIANTES.

- a.- Fiebre durante la presentación del cuadro neurítico.
- b.- Disminución severa de la sensibilidad.
- c.- Progresión de los síntomas después de la 4a semana.
- d.- Recuperación lenta con mayor componente residual.
- e.- Función de esfínteres conservada. Puede cursar con paresia vesical y del esfínter anal.
- f.- SNC involucrado. Su participación es controvertida. Cuando es de origen cerebelar se presenta ataxia.

II.- HALLAZGOS EN EL LCR.

- a.- Aumento de las proteínas en LCR después de la 1a semana.

b.- Recuento celular con menos de 10 monocucleares por mm^3 .

VARIANTES

a.- No hay aumento de las proteínas en LCR en 1 a 10 semanas.

b.- Cuenta celular con 11 a 50 mononucleares por mm^3 .

III.- CARACTERISTICAS ELECTRODIAGNOSTICAS

a.- El 80% tiene bloqueo o disminución de la conducción nerviosa.

b.- Latencia distal aumentada

IV.- CARACTERISTICAS CLINICAS DE DUDOSO DIAGNOSTICO

a.- Marcada y persistente asimetría

b.- Persistente disfunción vesical.

c.- Más de 50 mononucleares (leuc/mm^3)

d.- Presencia de plimorfonucleares (leucocitos en LCR.

e.- Sensibilidad alterada.

V.- CARACTERISTICAS QUE EXCLUYEN EL DIAGNOSTICO

- a.- Antecedente de contacto frecuente con solventes volátiles (hexacarbono).
- b.- Anormalidades en el metabolismo de las porfirinas.
- c.- Infección diftérica reciente.
- d.- Evidencia clínica de intoxicación.

Asbury A k: Ann Neurol 9 (suppl)
1981.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Landry O: Note sur la paralysie ascendante aigue. Gaz Hebdomad Med Chir. 6:472-474. 486-488 1959
- 2.- Guillaïn G, Barré JA, Strohl A: Sur un syndrome de radiculo-nevrite avec hyperalbuminose du liquide cephalo rachidien sans reaction cellulaire. Bull Soc Med Hop Paris 40: -- 1462-70, 1916.
- 3.- Kennedy R, Danielson M, Mulder D, Kurian L: Guillaïn Barré syndrome a 42 years epidemiological and clinical study Mayo Clin Proc 1978;53:93-99
- 4.- Moore P, James O: Guillaïn Barré syndrome: incidence management and outcome of major complications. QJ, Med Crit Care Med 9:549-55, 1968.
- 5.- Hewer RL, Hilton PJ, Crampton S: Acute polyneuritis requiring artificial respiration. QJ. Med 37-479-491. 1968
- 6.- Dowling PC, Menonna JP, Cook SD: Guillaïn Barré S, in greater N. York-N.Yersey. JAMA 238:317-318. 1977
- 7.- Brown F, Wild T, Rowe L: Comparison of swine vesicular disease virus and coxsackie B5 virus by serological and RNA-hybridisation methods. J. Gen Virol 31:231-37 1976.
- 8.- Buchman TG, Roisman B: Restriction endonuclease fingerprinting of herpes simplex virus DNA, a novel epidemiological tool applied to a nosocomial outbreak J Infect Dis 138:488. 1978
- 9.- Cooper PD et al: "Picornaviridae" Second report of the study group to the vertebrate virus sub Committee Inter virology 10:165-180. 1978

- 10.- Palese P, Schulman J: RNA pattern of swine influenza virus isolated from man is similar to those of other swine influenza viruses. Nature 263:528-30. 1976
- 11.- Lawrence B, Schonberger M: GBS its epidemiology and associations with influenza vaccination. Ann Neurol 9 suppl; - 31-38. 1981
- 12.- Leneman F: Guillain Barré syndrome: definition, etiology and review of 1100 cases. Arch Int Med 118:139-144. 1966
- 13.- Kaplan JE; Schonberger LB: GBS in USA: Neurology N.Y. -- May 33(5), 133-37. 1983
- 14.- Dowling P, Cook S: Cytomegalovirus antibodies in GBS (abstract). Clin Resp. 21:974. 1973
- 15.- Dowling P, Cook S: IgM, cytomegalovirus antibodies in GBS J Neurophatol Exp Neurol 34:88 .1975
- 16.- Dowling P, Menonna J, Cook S: Cytomegalovirus complement-fixation antibody in GBS. Neurol (Minneapolis) 27, 1153-1156 1977
- 17.- Dowling P, Cook S: role of infection in GBS; laboratory confirmation of herpes virus in 41 cases: Ann Neurol ---- suppl, 44-55. 1981
- 18.- Kalica AR, Sereno M et al: Comparison of human and animal rotavirus strains by gel electrophoresis of viral RNA: Virology 87:247-255. 1978
- 19.- Mac Khan and study group: Plasmapheresis and ACUTE GBS -- Neurology 35, 1096-1104. 1985

- 20.- Prineas J: Polineuropaties of infetermines cause. *Ac Neurol Scand* 44: 1-72. 1970
- 21.- Leneman F: The Guillain Barré syndrome, *Arch Int Med* 118, 140. 1966.
- 22.- Asbury A, Arnason B, Karp H: Criteria for diagnosis of -- GBS, *An Neurol* 3: 565-66. 1978
- 23.- Masucci and Kurtake D: Diagnostic criteria for the GBS -- An analysis of 50 cases. *J Neurol Sci*: 483. 1971
- 24.- Asbury A, Arnason B: The inflamtory lesion in idiopathic-polyneuritis: its role in pathogenesis. *Medicine* 48:173--215, 1969
- 25.- Elizan TS y col: Syndrome of acute idiopathic ophthal moplegia with ataxia and reflexia. *Neurology* 21:281-292, -- 1972.
- 26.- Fisher M: An usual variant of acute idiopathic polyneuritis *N. Engl Med.* 255:57-65, 1956
- 27.- Gibberd F: Ophthalmoplegia in acute polyneuritis. *Arch -- Neurol* 23: 161-164, 1970
- 28.- Haymaker W, Kernochan J: The Landry- Guillain Barré synd- a clinical pathologic report of 50 fatal cases and review of the literature. *Medicine* 28: 59-141, 1949
- 29.- Loffel N and col: Landry, Guillain Barré syndrome: compli- cations, prognosis and natural history in 123 cases N. -- *Neurol Sci* 33:71-79. 1977

- 30.- Marshall J; The Landry, Guillain Barré S, Brain 86:55-66. 1963.
- 31.- McLeod J, Walsh J, Prineas J: acute idiopathic polyneuritis: a clinical and electrophysiological followup study.- J Neurol Sci 27: 145-162, 1976.
- 32.- Osler L, Sidell A: The GBS, the need for exact diagnostic criteria. N. Engl Med 262:964-69. 1960
- 33.- Prineas J: Polynuropathies of undetermined cause. Acta - Neurol Scand 46 Suppl 44: 1-72. 1970
- 34.- Sterman A, Asbury A: The acute sensory neuropathy syndrome: a distinct clinical entity. Ann Neurol 7: 354-58. -- 1980.
- 35.- Widerholt W, Mulder D: The Landry Guillain Barré S or --- polyradiculoneuropathy, historical review. Mayo Clin Proc 39: 427-451, 1964
- 36.- Young R, Asbury A: Pure pandysautonomia with recovery description and discussion of diagnostic criteria. Brain 98: 613-636, 1975.
- 37.- Asbury A, Arnason B: The inflammatory lesion in idiopathic polyneuritis. Its role in pathogenesis, Medicine Baltimore 48: 173-215. 1969.
- 38.- Astron K, Arnason B: The initial lesion in experimental - allergic neuritis. J, Exp Med 128-469, 1968.
- 39.- Carpenter S: An ultrastructural study of an acute fatal -- case of GBS J. Neurol Sci 15, 125-140, 1972.

- 40.- Cook S, Dowling P: Circulating demyelinating factors in - acute idiopathic polyneuropathy, Arch Neurol 24:136-44 --- 1977.
- 41.- Prneas J: pathology of the Guillain Barré S, Ann Neurol - 9 suppl 6-19, 1981
- 42.- Dumanil L: Paralyse peripherique du mouvement et du sentiment portant surles quatres membres. Gaz Hebdom Med --- 1:203-207, 1864
- 43.- Dick PJ an et: Chronic inflamatory polyneuropathy. Mayo - Clin Proc 50: 621-637, 1975
- 44.- Eichhorts H: Neuritis acuta progresiva. Pathol Anat 67: - 265-74, 1877
- 45.- Finean JB, Woolf A: An electromicroscope study of degenerative changes in human cutaneous nerve. J. Neurophatol Exp. Neurol 21:105-111, 1962
- 46.- Griffin F an et: Studies to mechanism of phagocytosis- J. Exp Med 142:1263-1282, 1975.
- 47.- Griffin F an et: Studies to the mechanism of phagocytosis II. J. Exp Med 144:788-809. 1976
- 48.- Hamaker W, Keronhan J: The Landry GBS, A clinic pathologic report of fifty fatal cases and e critique of literature. Medicine Baltimore 28:59-141. 1949
- 49.- Hirano A, Cook S: Eine structural aspect of desmielination in vitro. The effects of SGB serum. J. Neurophatol - Exp Neurol 30:249-265, 1971.

- 50.- Lappert P and Col: Demyelination in allergic an Marek's-disease virus induced neuritis. comparative electron microscope studies. Acta Neurophatol 40:103-110. 1972
- 51.- Pleasure D: Onion Bulb neuropaties. Arch Neurol 26:289 - 301, 1971.
- 52.- Prineas J: Polineropaties of undetermined cause. Acta -- Neurol Scand 46: suppl 44. 1970.
- 53.- Prineas J: Demyelination an remyelination in recurrent - idiopathic polynuropathy. An electron microscope study - Acta Neuropathol 18: 34-57, 1971
- 54.- Prineas J: Acute idiopathic polineuritis an electron microscope study, Lab Invest 26: 133-146,1972
- 55.- Prineas J, MacLeod J: Chronic relapsing polyneuritis J- Neurol Sci. 27:427-458 , 1976
- 56.- Prineas J. McLeod J: Endoneurial deposits of amyloid-like fibrils in a recurrent demyelinating neuropathy. Ann-electron microscope study J. Neuropathol Exp. Neurol 30: 583-592, 1971
- 57.- Prineas J: fine structure of peripheral nerve lesion in a virus induced demyelinating disease in fowl. Lab Inv -- 26: 548-557, 1972.
- 58.- Raine C, Wisniewski H. Prineas J: An ultrastructural study of experimental demyelination an remyelination . Lab -- Invest 21: 316-327. 1969

- 59.- Saida, Saida T: In vivo demyelination induced by intraneural injection of antigalactocerebroside serum. *Am J Pathol* 95:99-110, 1979
- 60.- Saida K, Saida T: Antiserum mediated demyelination in vivo. *Lab Invest* 39: 449-462. 1978
- 61.- Saida T, Saida K: Experimental allergic neuritis induced by sensitization with galactocerebroside, *Science* 204: -- 1103-1106. 1979
- 62.- Saida T, Saida K: Transfer of demyelination by intraneural injection of experimental allergic neuritis serum. *Nature* 272:639-641, 1978
- 63.- Schamaus H: Die Landry'schen Paralyse. *Pathol Anat* 1;396 - 416, 1904.
- 64.- Wisniewski H: Primary demyelination as a non specific consequence of a cell mediated immune reaction. *J. Exp. Med.* 141: 346-359, 1975
- 65.- Wisniewski H: ultrastructural study of experimental allergic encephalomyelitis in the peripheral nervous system. *Lab. Invest* 21: 105-118. 1969
- 66.- Wisniewski H: The landry GBS, a primary demyelinating disease. *Arch Neurol* 21: 269-276. 1969
- 67.- Yonezawa T: Studies on experimental allergic peripheral neuritis. Demyelinating patterns studied in vivo. *J. Neuro pathol Exp. Neurol* 27:453-463, 1968
- 68.- Yonezawa T: in vitro demyelination produced by sera from GBS. The sixth International congress of neuropathol 1970

- 69.- Gracey D, McNichan J: Respiratory failure in Guillain Barré, syndrome A 6 years experience. Mayo Clin Proc 57: -- 742- 746, 1982
- 70.- Hart M: Ultrastructural observations in SGBS. Arch pa--- thol 93: 552-555, 1972
- 71.- Eissen A, Humphreys P: The Guillain Barré syndrome, Arch-Neurol 30: 438-443, 1974
- 72.- Finean J, Woolf An microscope study of the degenerative -- changes in human cutaneous nerve. J, Neuropathol 21:105 -- 115. 1962
- 73.- Isch F: Valeur diagnostique e pronostique des donnees elec- tromiogrphiques. Rev. Neurol 117: 21-34, 1967
- 74.- Lambert H, Mulder: Nerve conduction in the GBS. Electrono... encephalogr Clin Neurophysiol 17:86. 1964
- 75.- Löffel M: Die prognose des Landry Guillaín Barré. Neurol- Psychiatr 45:279-292. 1977
- 76.- McLeod J, Walsh J: acute idiopathic polyneuritis a clini- cal and electrophysiological study J. Neurol Sci. 27: 145 - 162. 1976
- 77.- McLeod J: An experimental study of the F-wave. J. Neurol Neurosurg 29:196-200, 1966
- 78.- McQuillen M: Idiopathic polyneuritis: serial study of -- nerve and immune functions. J. Neurol Neurosurg Psychia-- try 34: 607-615, 1971.

- 79.- Paterman A: Infectious neuronitis (SGBS) in children. --
Neurology (minneapolis) 9:533-539, 1959
- 80.- Pleasure D: The prognosis of acute polyradiculoneuritis.
Neurology 18:1143-1148, 1968
- 81.- Wisniewski H, Cook S: Landry-Guillain Barré syndrome a -
primary demyelinating disease. Arch Neurol 4:269-76, 1969
- 82.- Humphrey J: Motor nerve conduction studies in the GBS. -
E. Clin Neurophysiol 17: 96. 1964
- 83.- Kimura HE: Proximal vs distal slowing of motor nerve con-
duction velocity in the GBS. Ann Neurol 3:344-350, 1978
- 84.- Kimura H, Butzer J: F-wave conduction velocity in the pro-
ximal nerve in the GBS. Ann Neurol 32:524-29, 1975
- 85.- Raman T: Prognostic significance of electrodiagnostic --
studies in the GBS. J. N. Neurosurg Psychiatry 39:163-70
1976.
- 86.- Mayer F: Observation on the nature of the F wave in man-
Neurology (Minneapolis) 17: 147-56. 1977
- 87.- Bostock H: Continuous conduction in the demyelinating mam-
malian nerve fibers. Nature 263. 786-87, 1976
- 88.- Feasby T: Passive transfer of the demyelinating activity-
in the GBS. Neurology 30:363, 1980
- 89.- Marks B: Plasmaferesis in idiopathic inflammatory polyra-
dicoloneuropathy. Neurology 30:361, 1980

- 90.- Raminsky M: Internodal conduction in demyelinated nerve-fibers J. Physiol 227: 323-350, 1972
- 91.- Rasminski: Development of conduction block in single rat spinal root fibers locally exposed to antigalactocerebroside serum. Neurology 30: 324. 1980
- 92.- Saida K, Saida T: antiserum mediated demyelinating in -- vivo Lab Invest 39:449-462. 1978
- 93.- Saida T, Saida : antiserum mediated demyelination: relationship between remyelination and functional recovery An Neurol 8: 12-24, 1980
- 94.- Saida T, Saida K; In vivo demyelination induced by intraneural injection of antigalactocerebroside serum. Am J.-Pathol 195:99-110. 1979
- 95.- Saida T, Saida K; Peripheral nerve demyelination induced by intraneural injection of E.A.E. serum J Neuropathol - Exp Neurol 138: 498-518, 1979
- 96.- Saida T, Saida K; Experimental allergic neuritis induced by sensitization with galactocerebroside. Science 204: - 1103-1106, 1979
- 97.- Saida T, Saida K; Transfer of demyelination by intraneural injection of experimental allergic neuritis serum. - Nature 272: 639-641. 1978.
- 98.- Experience with plasma exchange and cyclophosphamide in the treatment of chronic relapsing inflammatory polyneuropathy. Neurology 30: 362. 1980.

- 99.- Sumner and col: Acute conduction block produced by intra neural injection of EAE. Neurology 29:581. 1979.
- 100.- Sumner A: The physiological basis for symptoms in GBS - Ann Neurol (suppl) 9:28-30. 1981.
- 101.- Dowling P. Cook S: Role of infection in the GBS: laboratory confirmation of herpesvirus in 41 cases. Ann Neurol suppl 9. 44-55. 1981.
- 102.- Arnold A y col: Cytomegalovirus infections and the GBS- Postgrad Med J:54: 112-114, 1978.
- 103.- Bernstein L: the hepatitis Knowledge base. A prototipe-information transfer sistem. Ann Inter Med suppl 93:165-222, 1980.
- 104.- Center for disease control GBS, preliminary surveillance report: January-June 1978.
- 105.- Collens W: Mumps plynneuritis quadriplegia with bilateral facial paralysis. Arch Inter Med 41: 61-65. 1928.
- 106.- Constantino T: The GBS as a complications of the perfusion syndrome. Am Heart J.84: 678-680. 1972.
- 107.- Dowling P, cook S, Citomegalovirus antibodies in GBS - clin Resp 21: 974. 1973.
- 108.- Dowling P. Cook S: Epstein Barr virus antibodies in the GBS. Clin Res 22: 440, 1974.
- 110.- Dowling P, Mennna J: Citomegalovirus complement fixation 'antibodie in GBS. Neurology 27: 1153-56, 1977.

- 111.- Dowling P, Menonna J: Serology of demyelinating disease. *Neurology (minneap)* 26: 66-67. 1976.
- 112.- Drucke T and col: Measles virus and GBS, during long - term hemodialysis *Am J. Med* 68: 444-46. 1976.
- 113.- Eiben R: Recognition, prognosis an treatment of the GBS. *Med clin N. Am.* 47: 1371-80. 1963.
- 114.- Estrada Gonzalez: Virological studies in acute polyneuritis -LGBS type. Various findings in relation to Coxsakie A4 virus. *Neurol Neurosurg Psichiatry* 18 supl 2-3 527. - 1972.
- 115.- Evans A: Seroepidemiologic studies of infectious mononucleosis with EB virus. *N Engl J. Med* 279: 1121-27, 1968.
- 116.- Goldschmit B: Mycoplasma antibodies in GB and other neurological disorders. *Ann Neurol* 7: 108-112. 1980.
- 117.- Grose C: Primary Epstein Barr virus infection in acute-neurological diseases. *N Engl J. Med* 292: 392-95. 1975.
- 118.- Holt S, Khan M: Polyrradiculoneuritis and mycoplasma neu moniae infection. *Postgrad Med. J.* 53: 416-418. 1977.
- 119.- Jordan M: Spontaneous cytomegalovirus monnucleosis. *Ann Inter Med.* 79: 153-160, 1973.
- 120.- Kabins S: acute idiopathic polyneuritis causes by cytomegalovirus. *Arc Inter Med* 136: 100-101. 1976.
- 121.- Klemola E: cytomegalovirus as possible cause of a disease resembling infections mononucleo sis, *Br Med J.* 2. 1039-- 1102. 1965.

- 122.- Klemola E: The GBS associated with cytomegalovirus infection. Acta Med Scand. 181. 603-607. 1967.
- 123.- Leonard T: Polyneuritis associated with cytomegalovirus a report from varicosus centres Q.J. Med 40: 435-42, 1971.
- 124.- Malnick S: Role of the infections in the GBS. J. Neurol Neurosurg Psichiatriy 27:407, 1964.
- 125.- Osler W: Principales and Practice of medicine. First edition. 1892.
- 126.- Phillips P; GBS after measles Br Med J 4:50-57 1973.
- 127.- Saeed A: Landry GBS, after rubella Postgrad Med J. 54:333 334. 1978.
- 128.- Samantray S: GBS a study of 302 cases Med J. Aust 2:84-91 1977.
- 129.- Steele J: Mycoplasma N as as a determinant of the GBS.- Lancet 2:710-714. 1979.
- 130.- Urano T: GBS associated with ECHO Type 7 infection. Pediatrics 45:294-295. 1970.
- 131.- Usui T: A case of the SGBS associated with coxsackie B5 virus J. Med Exp 21: 17-19. 1974.
- 132.- Welch R: Chickens pox and the GBS. Arc dis child 37:557 559. 1962.
- 133.- Le bigot P: Neurologic manifestations of mycoplasma Neurol 132: 791-798, 1976.

- 134.- Murray H: The protean manifestations of mycoplasma pneumoniae infection in adult. *Arc Inte Med* 58:229-42. 1975.
- 135.- Schmitz H: Cytomegalovirus as a frequent cause of GBS. *J. Med Virol*: 21-27. 1977.
- 136.- Abramski O: Purification and partial characterization of two basic proteins from human peripheral nerve. *Biochim Acta* 393:556-562. 1975.
- 137.- Allt G: Involvement of the perineurium in EAN. *Acta -- Neuropathol* 20: 139-149, 1972.
- 138.- Barberese E: Identification of prelarge and presmall basic protein in mouse myelin and their structural relationship to large and small basic proteins. *Proc Natl Acad Sci.* 74:3360-64, 1977.
- 139.- Bencina B: Encephalitogenic basic protein from sciatic nerve. *Lett.* 4:9. 1969.
140. Broekers JP: A surface antigenic marker for rat Schwann cells. *Nature* 266:364-66. 1977.
- 141.- Withaker JN: The proteins antigens of peripheral nerve - myelin. *Ann Neurol (suppl)* 9 56-64. 1981.
- 142.- Arnason B.G: Inflammatory polyradiculoneuropathies, Saunders 1975, 1110-1148.
- 143.- Arnason B, Asbury A: Idiopathic polyneuritis after surgery. *Arch Neurol* 18:500-507. 1968.
- 144.- Asbury A, Arnason B: The inflammatory lesion in idiopathic polyneuritis. *Medicine* 48:173-215. 1969.

- 145.- Brettle RP: Treatment of acute polyneuropath by plasma-exchange. Lancet 2: 1100. 1978.
- 146.- Circulating immunes complexes: immunochemistry, detection and importance. Ann Inter Med. 91:430-440. 1979.
- 147.- Cook S: Circulating demyelinating factors in acute idiopathic polyneuropathy. Arc. Neurol 24: 136-144. 1971.
- 148.- Cook JD: Plasma exchange as a treatment of acute and - chronic idiopathic autoimmune polyneuropathy. Neurology 30:361. 1980.
- 149.- Cook S: The Guillain Barré syndrome: relationship of - circulating immunocytes to disease activity. Arch. Neurol 22:470-74. 1970.
- 150.- Cook S, Dowling P: The role of autoantibody and immune complexes in the patogenesis of GBS. Ann Neurol supp - 19. 70-79. 1981.
151. Shy GM: Further studies on the effect of cortisone and - ACTH in neurologic disorder. Brain 74:354-62. 1952.
- 152.- Hughes R: Controlled trialepednisolone in acute polyneu- ropathy. Lancet 11:750-53. 1978.
- 153.- Saxon A et al: Glucocorticoids asministred in vivo inhi- bit human suppresort T linfocyte function and diminish B linfocyte responsive in vitro immunoglobulin synthesis J. clin Invest 922-33. 1978.
- 154.- Swick HM: The use of the steroids in the treatment of - idiopathic polyneuropathies. Neurology 26:205-212. 1976

- 155.- Kenneth H: Therapeutic plasma exchange. The N. Engl J -
of Medicine. 22. 1984.
- 156.- Brettle RP: Treatment of acute polyneuropathy by plasma
exchange. Lancet 1978. 2: 1100.
- 157.- Fowler H: Recovery from chronic progressive polyneuropathy
after treatment with plasma exchange and cyclophosphamide.
Lancet 2: 1193. 1979.
- 158.- Greenwood R, Hughes R: Controlled trial of plasma exchange
in acute polyneuropathy, Lancet 2: 1296-99 1984.
- 159.- Osterman PG: Beneficial effects of plasma exchange in -
acute inflammatory polyradiculoneuropathy. Lancet 2: -
1296-99. 1984.
- 160.- Mc Khann: The Guillain Barré Syndrome Study group. Plas-
maapheresis and acute GBS. Neurology 35:1096-1104. 1985.
- 161.- Fowler H, Mark G: Recovery from chronic progressive po-
lyneuropathy after treatment with plasma exchange and -
cyclophosphamide. Lancet 1193. 1979.
- 162.- Hughes R: Treatment of acute polyneuropathy. Ann Neurol
suppl 9: 125-133. 1981.
163. Moore P, James O: Guillain Barré syndrome, incidence, -
management and outcome of major complications, Crit Care
Med. 9: 549-555. 1981.
- 164.- Haver RL: Acute polyneuritis requiring artificial res-
piration. Q.J. Med 37: 479-491. 1968.
- 165.- Mc Cleave D: The GBS in intensive Care. Anesth Intens -
Care. 4:52. 1976.

166.- Raman TK: Pulmonary embolism in Landry Guillain Barré - syndrome. Chest 60:555-557. 1971.

167.- Hagman A, Malmberg K: Electrocardiographic abnormalities and autonomic dysfunctions in Guillain Barré syndrome. Br Med J. 285: Aug 28. 1982.