

U.O. CLINICA NEUROLOGICA U26 U26A1	OSPEDALE POLICLINICO SAN MARTINO	PDTAU26_0001_		
	PDTA	Rev. 0	Data 12/04/2021	Pag 1 di 8
	PDTA DELLE NEUROPATIE DISIMMUNI ACUTE			

NEUROPATIE DISIMMUNI ACUTE:

SINDROME DI GUILLAIN-BARRE' (GBS) E SUE VARIANTI

Codice esenzione malattia rara RF0183 per GBS con esiti invalidanti

Definizione

La Sindrome di Guillain-Barrè (GBS) è una poliradiculoneuropatia infiammatoria autoimmune che segue solitamente un evento infettivo, caratterizzata da deficit motorio ad esordio acuto e rapidamente progressivo degli arti associato ad areflessia, a cui possono variabilmente e non infrequentemente accompagnarsi disturbi sensitivi e/o dei nervi cranici e che completa il suo decorso clinico nel giro di 4 settimane. I sintomi motori, così come quelli sensitivi, esordiscono di solito simmetricamente alle estremità distali degli arti, specie quelli inferiori, per poi diffondersi in senso caudocraniale, configurando la cosiddetta paralisi ascendente ed esitano, attraverso l'interessamento dei muscoli deputati alla respirazione, in un quadro di insufficienza respiratoria di origine neuromuscolare tale da rendere necessaria la ventilazione artificiale e il ricovero del paziente in Unità di Terapia Intensiva.

La GBS è una malattia rara e secondo una recente metanalisi l'incidenza della sindrome nel mondo varia tra 0.81 e 1.89 (mediana 1.11) casi su 100 000 persone/anno.¹

In Italia le stime più accurate derivano da un recente studio condotto dall'*Italian Network for the study of GBS* (ITANG) su sette regioni italiane per coprire un numero di abitanti pari a 29 440 997, circa la metà della popolazione italiana: l'incidenza rilevata è stata di 1.84/100 000 casi ogni anno.²

In letteratura viene riportata una diversa frequenza dei diversi sottotipi, in Europa e in Nord America solo il 5% dei pazienti affetti presenta forme assonali, mentre in America Centrale e in Sud America, in Giappone e in Cina queste rappresentano il 30-47% dei casi.³ La mortalità, nonostante la terapia intensiva, arriva al 5% e l'incapacità a deambulare a 6 mesi è del 20%.³

Varianti cliniche incluse⁴:

- GBS "classica": paralisi flaccida acuta ai 4 arti
 suoi sottotipi: forma faringo-cervico-brachiale
 forma paraparetica AAI
 diplegia facciale con parestesie
- Sindrome di Miller-Fisher (MFS) "classica": atassia, areflessia, oftalmoplegia
 Forme "fruste": solo atassia, solo oftalmoplegia
 Forma con ipersonnia (encefalite di Bickerstaff)

Varianti elettrofisiologiche incluse:

- Forma demielinizzante (AIDP)
- Forma assonale motoria (AMAN), sensitivo-motoria (AMSAN)

Redatto UO	Controllato RAQ di U.O.	Approvato Direzione U.O.
---------------	----------------------------	-----------------------------

U.O. CLINICA NEUROLOGICA U26 U26A1	OSPEDALE POLICLINICO SAN MARTINO	PDTAU26_0001_		
	PDTA PDTA DELLE NEUROPATIE DISIMMUNI ACUTE	Rev. 0	Data 12/04/2021	Pag 2 di 8

Criteri di ingresso

Popolazione a cui rivolgersi

- 1) Pazienti con recente evento infettivo (15-30 gg prima) che giungono con sintomi o segni suggestivi di paralisi motoria ascendente simmetrica progressiva che può accompagnarsi a formicolii ai 4 arti e/o a deficit dei nervi cranici e/o dolore lombare nei giorni precedenti.
- 2) Pazienti con atassica e disturbi dell'oculomozione

Criteri diagnostici⁵

CRITERI CLINICI INDISPENSABILI

- ✓ Ipostenia progressiva in almeno 2 arti
- ✓ Areflessia

CRITERI CLINICI CHE SUPPORTANO LA DIAGNOSI

- ✓ Progressione (4 settimane)
- ✓ Disturbi simmetrici
- ✓ Deficit sensitivi modesti
- ✓ Nervi cranici coinvolti
- ✓ Miglioramento dopo 2-4 settimane dal termine della progressione dei sintomi
- ✓ Disfunzioni autonome
- ✓ Assenza di febbre all'esordio

La diagnosi all'esordio deve essere solo clinica perché sia il liquor che l'esame elettrofisiologico nella prima settimana possono essere assolutamente normali.

Non è possibile aspettare tali elementi diagnostici di supporto perché, vista la gravità della malattia, la terapia deve essere tempestiva.

CRITERI LABORATORISTICI CHE SUPPORTANO LA DIAGNOSI

- Dissociazione albumino citologica nel liquor con aumento delle proteine
- La cellularità su liquor può essere solo lievemente aumentata, se supera 50 cell/mm³ pensare ad una GBS HIV correlata

CRITERI STRUMENTALI CHE SUPPORTANO LA DIAGNOSI

Elettroencefalografia.

Circa l'80% dei pazienti presenta i segni tipici di una demielinizzazione:

- Rallentamento della velocità di conduzione di più del 60%
- blocchi di conduzione motoria
- latenze distali aumentate fino a tre volte il normale
- onda F alterata

I "classici" criteri elettrofisiologici usati per classificare le forme assonali^{6,7} sono oggi stati soppiantati da quelli recenti che tengono in considerazione il concetto del reversible conduction failure (RCF).⁸

Redatto UO	Controllato RAQ di U.O.	Approvato Direzione U.O.
---------------	----------------------------	-----------------------------

U.O. CLINICA NEUROLOGICA U26 U26A1	OSPEDALE POLICLINICO SAN MARTINO	PDTAU26_0001_		
	PDTA PDTA DELLE NEUROPATIE DISIMMUNI ACUTE	Rev. 0	Data 12/04/2021	Pag 3 di 8

Quello che è indispensabile sapere secondo i nuovi criteri è che, per una giusta classificazione, l'esame elettrofisiologico deve essere ripetuto dopo 20-30 gg dall'esordio dei sintomi. Una diagnosi corretta di forma assonale versus forma demielinizante permette un corretto approccio al paziente, avendo la prima, una prognosi più severa.

CRITERI CLINICI E PARACLINICI CHE RENDONO DUBBIA LA DIAGNOSI

- Asimmetria persistente della ipostenia.
- Turbe sfinteriche all'esordio.
- Aumento superiore alle 50 cellule/mm³ nel liquor.
- Polimorfonucleati nel liquor cerebrospinale.
- Presenza di un livello sensitivo.

ULTERIORI ELEMENTI

(non essenziali per la diagnosi)

- ✓ Ingrossamento e presa di contrasto alla RMN delle radici lombosacrali
- ✓ Presenza di anticorpi IgG contro i gangliosidi (GM1, GM2, GD1a, GD1b, Gq1b)
- ✓ Presenza di IgM contro CMV, EBV, Mycoplasma Pneumoniae e Campilobacter

Criteria terapeutici

Il trattamento della Sindrome di Guillain-Barré prevede la combinazione di una terapia immunomodulante, plasmaferesi (PEX) o Immunoglobuline e.v (IVIg)⁹, una terapia di supporto qualora sia necessario ed una terapia riabilitativa.

TERAPIE MEDICHE

La PEX costituisce il “gold standard treatment”.

PEX e IVIg hanno stessa efficacia ma tempi di azione differenti, determinando la PEX un beneficio immediato mentre le IVIg dopo 15-21 gg dalla fine.

Nella scelta vanno valutate le controindicazioni essendo le IVIg più disponibili ed avendo meno effetti collaterali.

Redatto UO	Controllato RAQ di U.O.	Approvato Direzione U.O.
---------------	----------------------------	-----------------------------

U.O. CLINICA NEUROLOGICA U26 U26A1	OSPEDALE POLICLINICO SAN MARTINO	PDTAU26_0001_		
	PDTA PDTA DELLE NEUROPATIE DISIMMUNI ACUTE	Rev. 0	Data 12/04/2021	Pag 4 di 8

Terapia	Dosaggio da utilizzare	Da effettuare entro	Da preferire
PEX	4 sedute per moderati e gravi, 2 per lievi	Entro 7 gg ma bene anche entro 30 gg	
IVIg	0.4g/Kg/die per 5 gg	Entro 15 gg	Bambini Anziani Cardiopatici GBS con sintomi vegetativi
Steroidi			Nessuna indicazione

Per quanto riguarda la terapia combinata (PEX seguite da IVIg rispetto alla PEX da sola) è stato dimostrato un maggior trend di efficacia per la terapia combinata ma il dato non è risultato significativo.¹⁷ Nella nostra pratica abituale se un paziente dopo una settimana dalla fine della PEX non ha mostrato miglioramenti o continua a peggiorare proseguiamo con un ciclo completo di IVIg.

TERAPIE MEDICHE PER IL DOLORE NEUROPATICO

Gabapentin fino a 2400 mg/die

Pregabalin fino a 300 mg/die

TERAPIA DI SUPPORTO RESPIRATORIO

- La sindrome di Guillain-Barrè rappresenta un'emergenza medica, e richiede un monitoraggio e un supporto costanti delle funzioni vitali, generalmente in un'unità di terapia intensiva. Deve essere misurata frequentemente la capacità vitale forzata, in maniera da poter assistere la respirazione se necessario; qualora la capacità vitale sia < 15 mL/kg, è indicata l'intubazione endotracheale. E' cruciale identificare precocemente i pz che potrebbero sviluppare una insufficienza respiratoria. E' stato dimostrato che il 48% dei pazienti viene intubato tra le ore 18.00pm-8.00am ed il 16% richiede una intubazione urgente per arresto cardiorespiratorio o severa insufficienza respiratoria.¹⁶

Redatto UO	Controllato RAQ di U.O.	Approvato Direzione U.O.
---------------	----------------------------	-----------------------------

U.O. CLINICA NEUROLOGICA U26 U26A1	OSPEDALE POLICLINICO SAN MARTINO	PDTAU26_0001_		
	PDTA PDTA DELLE NEUROPATIE DISIMMUNI ACUTE	Rev. 0	Data 12/04/2021	Pag 5 di 8

Criteria assoluti per l'intubazione

- ✓ Deterioramento stato di coscienza
- ✓ Arresto cardiaco o respiratorio
- ✓ Shock
- ✓ Aritmie
- ✓ Alterazioni EGA
- ✓ Disfunzioni bulbari con conferma di aspirazione

Se non ci sono i criteri assoluti è necessario monitorare il paziente

Segni generali di allarme

- ✓ Aumento ipostenia generalizzata
- ✓ Disfagia
- ✓ Disfonia
- ✓ Dispnea da sforzo e a riposo

Valutazione soggettiva

- ✓ Tachicardia
- ✓ Riflesso Tosse debole
- ✓ Discorso "interciso"
- ✓ Uso di mm accessori
- ✓ Ortopnea
- ✓ Debolezza trapezio e mm collo
- ✓ Conteggio espiratorio max < 15
- ✓ Tosse dopo deglutizione

Valutazione oggettiva:

- ✓ Capacità vitale (CV) < 15mL/Kg
- ✓ CV <50% in pos supina
- ✓ P insp max > - 30 cm/H₂O
- ✓ P esp max < 40 cm/H₂O
- ✓ Desaturazione notturna

ALTRE TERAPIE DI SUPPORTO

- Se l'assunzione di liquidi PO è difficoltosa, è necessaria una somministrazione di liquidi EV per mantenere un volume urinario di almeno 1–1,5 L/die.
- Se disfagia nutrizione parenterale o enterale.
- Le estremità degli arti devono essere protette contro i traumatismi o le pressioni dovute all'allettamento.
- L'eparina 4000 unità sc bid e l'uso delle calze elastiche aiutano a prevenire la trombosi venosa profonda nei pazienti allettati.
- Gestione dei fenomeni disautonomici (aritmie, ipo ed ipertensione)
- Trattamento delle complicanze infettive in caso di lunga degenza in rianimazione
- Trattamento ritenzione urinaria

Redatto UO	Controllato RAQ di U.O.	Approvato Direzione U.O.
---------------	----------------------------	-----------------------------

U.O. CLINICA NEUROLOGICA U26 U26A1	OSPEDALE POLICLINICO SAN MARTINO	PDTAU26_0001_		
	PDTA PDTA DELLE NEUROPATIE DISIMMUNI ACUTE	Rev. 0	Data 12/04/2021	Pag 6 di 8

- Trattamento stipsi
- Trattamento psicologico per paziente e parenti

TERAPIA RIABILITATIVA

Secondo la letteratura internazionale, sulle neuropatie disimmuni la fisiochinesiterapia pur non avendo un effetto terapeutico diretto sulla patologia, è in grado di aumentare la forza muscolare del paziente, ridurre il livello di disabilità, minimizzare la retrazione muscolo-tendinea e il danno articolare secondario.¹⁰

Fin dall'inizio della malattia deve essere evitata l'immobilizzazione che può causare anchilosi e retrazioni e si devono praticare subito movimenti passivi ad ampio raggio delle articolazioni. Non appena le condizioni cliniche lo permettano, effettuare esercizi attivi.

Monitoraggio

ELENCO DEGLI ESAMI/VISITE DA PROPORRE AL PAZIENTE DURANTE IL FOLLOW-UP CLINICO

Esame/Procedura	Frequenza di esecuzione
Visita neurologica	1 mese dopo la dimissione e poi ogni 3 mesi fino a recupero completo
Elettroencefalografia	Obbligatoria ad un mese dall'esordio Opzionale a 6-12 mesi
Esami di laboratorio: emocromo, azotemia, creatininemia, glicemia basale e postprandiale, sodio, potassio, AST, ALT, gammaGT, elettroforesi, dosaggio immunoglobuline, VES, Proteina C reattiva, screening coagulazione, esame urine,	Prima e durante la terapia. Nel follow-up a lungo termine solo nel caso in cui la GBS si sia accompagnata ad altre complicanze post-infettive tipo epatite, o autoimmuni tipo glomerulonefrite e trombocitopenia idiopatica
EGA	Nei primi 30 gg dall'esordio dei sintomi
Visita foniiatrica	Durante il ricovero e fino a completa ripresa della deglutizione
Visita del rianimatore	Nei primi 30 gg dall'esordio dei sintomi
Visita riabilitativa	Durante il ricovero e fino a completo recupero. A volte si rende necessario il trasferimento in struttura riabilitativa intensiva

Redatto UO	Controllato RAQ di U.O.	Approvato Direzione U.O.
---------------	----------------------------	-----------------------------

U.O. CLINICA NEUROLOGICA U26 U26A1	OSPEDALE POLICLINICO SAN MARTINO	PDTAU26_0001_		
	PDTA PDTA DELLE NEUROPATIE DISIMMUNI ACUTE	Rev. 0	Data 12/04/2021	Pag 7 di 8

ELENCO DEGLI SPECIALISTI DA COINVOLGERE

Visita specialistica	Motivazione
Fisiatra	In caso di limitazione funzionale con indicazione alla fisioterapia
Ematologo	In occasione della plasmateresi o in caso di associazione con altre malattie autoimmuni tipo trombocitopenia idiopatica
Nefrologo	In caso di associazione con altre malattie autoimmuni tipo glomerulonefrite
Rianimatore	In caso di insufficienza respiratoria
Foniatra	In caso di disfagia

Sviluppo di dataset minimo di dati

Dati anamnestici e di base al momento del ricovero	Dati legati al singolo controllo clinico durante il follow-up
Anamnesi	Raccordo anamnestico
Visita Neurologica con le seguenti scale prognostiche <ul style="list-style-type: none"> - mEGOS (Modified Erasmus GBS Outcome Scale)¹¹ - EGRIS (Erasmus GBS Respiratory Insufficiency Score)¹² scale cliniche <ul style="list-style-type: none"> - GBS Disability scale¹³ - MRC sum score¹⁴ - ONLS (Overall Neuropathy Limitation Scale)¹⁵ - RODS (Rasch-built overall disability scale)¹⁵ 	Visita Neurologica con le seguenti scale cliniche: <ul style="list-style-type: none"> - GBS Disability scale¹³ - MRC sum score¹⁴ - ONLS (Overall Neuropathy Limitation Scale)¹⁵ - RODS (Rasch-built overall disability scale)¹⁵
Elettroencefalografia (ENG)	
Esame del liquido cerebrospinale	
Dosaggio Ab anti-gangliosidi	
Dosaggio IgM contro CMV, EBV, Mycoplasma pneumoniae, Campilobacter Jejuni. Tampone e Sierologia per SARS-COV2	

Redatto UO	Controllato RAQ di U.O.	Approvato Direzione U.O.
---------------	----------------------------	-----------------------------

U.O. CLINICA NEUROLOGICA U26 U26A1	OSPEDALE POLICLINICO SAN MARTINO PDTA	PDTAU26_0001_		
	PDTA DELLE NEUROPATIE DISIMMUNI ACUTE	Rev. 0	Data 12/04/2021	Pag 8 di 8

BIBLIOGRAFIA

- 1) Sejvar J.J., Baughman A.L., Wise M. et al.: Population Incidence of Guillain-Barré Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology* 2011; 36: 123-133.
- 2) Benedetti M.D., Pugliatti M., D'Alessandro R. et al. A Multicentric Prospective Incidence Study of Guillain-Barré Syndrome in Italy. The ITANG Study. *Neuroepidemiology* 2015; 45:90–99
- 3) Hughes RA, Cornblath DR.: Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2005; 366: 1653–1666.
- 4) Wakerley B. R., Uncini A., Yuki N. et al.: Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes--new diagnostic classification. *Nat. Rev. Neurol.* 2014; 10, 537–544
- 5) Asbury AK, Cornblath DR. et al.: Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré Syndrome. *Ann Neurol* 1990; 27(Suppl.): S21-S24
- 6) Hadden, R. D. et al. Electrophysiological classification of Guillain-Barré syndrome: clinical associations and outcome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. *Ann. Neurol.* 44, 780–788 (1998).
- 7) Ho, T. W. et al. Guillain-Barré syndrome in northern China. Relationship to *Campylobacter jejuni* infection and anti-glycolipid antibodies. *Brain* 118, 597–605 (1995).
- 8) Uncini, A. & Kuwabara, S. Electrodiagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome: a critical revision and the need for an update. *Clin. Neurophysiol.* 123, 1487–1495 (2012).
- 9) Hughes, R. A. et al. Immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: a systematic review. *Brain* 130, 2245–2257 (2007).
- 10) White CM, Pritchard J, Turner – Stokes L. Exercise for people with peripheral neuropathy (Cochrane Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 3. Art. No.: CD003904.
- 11) Walgaard C, Lingsma HF, Ruts L, et al. Early recognition of poor prognosis in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2011; 76: 968—975.
- 12) Walgaard C., Lingsma H.F., Ruts L., Drenthen J., van Koningsveld R., Garssen M.J., and al. Prediction of respiratory insufficiency in Guillain-Barré syndrome *Ann Neurol* 2010 ; 67 : 781-787.
- 13) Lawn, N. D. & Wijdicks, E. F. Fatal Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 52, 635–638 (1999).
- 14) Kleyweg RP, van der Mechè FGA, Schmitz PIM. Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve* 1991; 14:1103-1109
- 15) Draak TH, Vanhoutte EK, van Nes SI et al. PeriNomS Study Group. Changing outcome in inflammatory neuropathies: Rasch-comparative responsiveness. *Neurology*. 2014 Dec 2;83(23):2124-32.
- 16) Lawn ND, Fletcher DD, Henderson RD, Wolter TD, Wijdicks EF. Anticipating mechanical ventilation in Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol.* 2001 Jun;58(6):893-8.
- 17) Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Jul 11;(7): CD002063.doi:10.1002/14651858.CD002063.pub5.

Redatto UO	Controllato RAQ di U.O.	Approvato Direzione U.O.
---------------	----------------------------	-----------------------------