

Guillain-Barréov sindrom udružen s infekcijom virusom gripe A: prikaz bolesnice

**Borislav VUKOVIĆ, mr. sc., dr. med.,
specijalist neurolog**
**Dobrinka PETKOVIĆ, dr. med., specijalist
infektolog**
**Ivana VUKOVIĆ, dr. med., specijalizant
pedijatrije**

Opća županijska bolnica Požega, Osječka 107,
Požega

Ključne riječi

*Guillain-Barréov sindrom
akutna inflamatorna demijelinizirajuća poli-
neuropatija
virus gripe A*

Key words

*Guillain-Barré syndrome
acute inflammatory demyelinating polyneuro-
pathy,
influenza A*

Primljeno: 2015–02–12

Received: 2015–02–12

Prihvaćeno: 2015–03–24

Accepted: 2015–03–24

Prikaz bolesnika

Guillain-Barréov sindrom (GBS) je akutna monofazička imunološki posredovana bolest perifernog živčanog sustava koja se najčešće javlja nakon bolesti probavnog ili dišnog sustava. Može se javiti i nakon gripe ili rjeđe nakon cijepljenja protiv gripe. Prikazat ćemo bolesnicu staru 57 godina s akutnom inflamatornom demijelinizirajućom poliradikuloneuropatijom (AIDP) nakon teške obostrane upale pluća i ARDS uzrokovane virusom gripe. Tijek bolesti je bio kompliciran novonastalom tetraplegijom uzrokovanom AIDP varijantom Guillain-Barréova sindroma. Nakon liječenja imunoglobulinima 0,4 g/kg/dnevno kroz pet dana i nakon provedene fizikalne terapije, dvije godine od početka bolesti, motorički deficit sva četiri ekstremiteta se oporavio do nivoa pareze 4-5/5 stupnja.

Guillain-Barré syndrome associated with influenza A virus infection: a case report

Case report

Guillain-Barré syndrome is an acute monophasic immune mediated disease of the peripheral nervous system that usually occurs after diseases of the digestive or respiratory system. It can occur after influenza or rarely after vaccination against influenza. We present a 57-year-old patient with acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy after severe bilateral pneumonia and ARDS caused by influenza virus. Disease course was complicated by a new onset of quadriplegia caused by AIDP variant of Guillain-Barré syndrome. After treatment with immunoglobulins 0.4 g/kg/day for five days and after completion of physical therapy, two years after the onset of the disease, motor deficit of all four limbs recovered to the level of paralysis 4-5/5 degree.

Uvod

Guillain-Barréov sindrom (GBS) je akutna monofazička imunološki posredovana bolest perifernog živčanog sustava koja simetrično zahvaća spinalne korijene živaca, ponekad i kranijalne živce, a klinički se manifestira kao akutna flakcidna klijenut [1]. Tipovi Guillain-Barréova sindroma uključuju najčešću varijantu akutnu inflamatornu demijelinizirajuću polineuropatiju (AIDP), akutnu motornu aksonalnu neuropatiju (AMAN), akutnu motornu i sensornu neuropatiju (AMSAN) i varijante kao što su Miller-Fischerov sindrom (MFS). Guillain-Barréov sindrom se može pojaviti u svakoj životnoj dobi. Najčešće se javlja nakon infektivne bolesti probavnog ili dišnog sustava, a prvenstveno se povezuje s infekcijom uzrokovanom

bakterijom *Campylobacter jejuni*, iako može nastati i nakon infekcije citomegalovirusom, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, Epstein-Barr virusom ili nakon cijepljenja protiv gripe [2, 3, 4, 5]. Iako mehanizam nastanka nije u potpunosti razjašnjen većina dokaza upućuje da je u osnovi oštećenja živčanog sustava razvoj protutijela na glikozide [6]. Analizom cerebrospinalnog likvora kod AIDP varijante GBS registrira se povećanje vrijednosti proteina i blaga pleocitoza s manje od 50 stanica/mm³. Varijante GBS se mogu razlikovati elektrofiziološki i po profilu antigangliozidnih protutijela [4, 7, 8]. U terapijske svrhe primjenjuju se imunoglobulini i plazmafereza. Oko 80 % bolesnika s AIDP varijantom GBS oporavi se u potpunosti ili s minimalnim deficitom [9]. Smrtnost je oko 2,58 % u bolnicama u SAD [10]. Prikazat

ćemo slučaj bolesnice s AIDP varijantom GBS nastale nakon opsežne obostrane upale pluća i ARDS uzrokovano virusom gripe.

Prikaz bolesnice

U ožujku 2013. godine, bolesnica stara 53 godine, koja unazad 20 godina boluje od povišenog krvnog tlaka i šećerne bolesti primljena je na interni odjel Opće županijske bolnice Požega za vrijeme epidemije influenzae A pod dijagnozom akutne lijevostrane pneumonije s progresijom u ARDS-a što je indiciralo nastavak liječenja u jedinici intenzivnog liječenja kroz mjesec i pol dana. Epidemiološki se doznaje da bolesnica nije procijepljena protiv influenzae. Dva dana prije hospitalizacije bolesnica razvija kliničku sliku akutne febrilne bolesti praćenu respiratornim simptomima kašlja uz opći algički sindrom. Drugog dana hospitalizacije dolazi do pogoršanja bolesti. U kliničkom statusu se registrira hipotenzija, hipoksemija, tahipneja, GCS 15, auskultatorno na plućima obostrano čujni su bronhitički hropci. Obavljeni laboratorijska dijagnostika i radiološki nalaz torakalnih organa upućivali su na upalni infiltrat pluća lokaliziran parakardijalno lijevo. Premještena je u jedinicu intenzivnog liječenja pod kliničkom slikom akutne respiratorne insuficijencije ARDS-a te se četvrtog dana mehanički ventilira. Metodom DIF-a iz obriska nazofarinksa dokazan je virus influenzae A. Četrnaesti dan hospitalizacije, dok je bila mehanički ventilirana registrirana je motorička slabost sva četiri ekstremiteta 1/5 stupnja (kroz dva dana je registriran razvoj slabosti donjih ekstremiteta, slabosti muskulature trupa, potom i gornjih ekstremiteta), miotatska arefleksija na donjim ekstremitetima i atenuirani miotatski refleksi na gornjim ekstremitetima. Kranijalni živci nisu bili zahvaćeni. Sfinktere nije kontrolirala. Učinjenim MSCT mozga i MSCT vratne kralježnice nije registrirano svježih lezija. Drugi dan nakon što je registrirana motorička slabost ekstremiteta učinjena je lumbalna punkcija. Biokemijski, citološki i bakteriološki nalaz likvora je bio uredan (bistar i bezbojan likvor, mononuklearne stanice $4/3 \times 10^6/L$, polimorfonuklearne stanice $1/3 \times 10^6/L$, uk. proteini 0,4 g/L). EMNG-om učinjenim sedmi dan nakon nastanka motoričkog deficita registriran je jače reduciran inervacijski uzorak u malim mišićima šaka i stopala, srednje težak u ostalim mišićima ekstremiteta, spontana denervacijska aktivnost tipa fibrilacija u mišićima stopala i šaka, neurografskom analizom se dobio nizak M potencijal u svim ispitivanim živcima, nizak SNAP za n. medianus obostrano i lijevi n. ulnaris, lakše sniženje brzine provođenja u osjetnim živcima. Kontrolnim EMNG učinjenim tri tjedna kasnije registrirana je teška neuralna lezija u mišićima stopala i šaka uz detektiranu spontanu denervacijsku aktivnost tipa fibrilacija u mišićima stopala i prednjoj strani lijeve potkoljenice. Za oba n. medianusa produžene distalne latence,

reducirani CMAP, granične brzine, reducirane amplitude senzornih potencijala, sporije brzine. Za lijevi n. ulnaris reducirani CMAP, granična brzina motorne provodljivosti, reducirana amplituda SNAP, sporija brzina osjetne provodljivosti. Teško reducirane amplitude M potencijala za oba n. peroneus prof., nešto duže distalne latence, sporije brzine motorne provodljivosti, desno blok provođenja.

Deseti dan od nastanka motoričkog deficita u terapiju su uvedeni imunoglobulini 0,4g/kg/dnevno kroz pet dana, kontinuirano je provedena tromboprofilaksa i fizikalna terapija. Nakon mjesec i pol liječenja u jedinici intenzivnog liječenja premještena je na odjel neurologije gdje je liječena kroz narednih mjesec i pol uz nastavak fizikalne terapije i tromboprofilakse. Bolest je komplicirana elektrolitskim disbalansom u sklopu neprimjerenog lučenja ADH. Dvije godine od početka bolesti, a nakon završenog stacionarnog rehabilitacijskog liječenja u toplicama i ambulantno provedene fizikalne terapije, motorički deficit sva četiri ekstremiteta se oporavio do nivoa pareze 4/5 stupnja.

Rasprava

Prikazali smo bolesnicu s AIDP varijantom GBS udruženom s infekcijom virusom influenzae A. Bolesnica oboljela od pandemijske influenzae A razvila je tešku obostranu upalu pluća i ARDS-a, s potrebom mehaničke ventilacije uz simetrični razvoj motoričke slabosti donjih ekstremiteta, muskulature trupa, potom i gornjih ekstremiteta kroz naredna dva dana, autonomnu disfunkciju te insuficijenciju respiratorne muskulature. Učinjenom dodatnom obradom, MSCT mozga i vratne kralježnice isključeni su drugi mogući uzroci motoričkog deficita, a EMNG u korelaciji s kliničkom slikom odgovarao je akutnom poliradikuloneuritisu. Lumbalnom punkcijom učinjenom drugi dan nakon pojave motoričkog deficita nije registrirano albuminocitološke disocijacije, koja se inače registrira kod devet od deset bolesnika unutar prvog tjedna bolesti, a za ponovljenu lumbalnu punkciju bolesnica se nije odlučila [11]. Liječena je i.v. imunoglobulinima, provedena je fizikalna terapija uz dobar oporavak motoričkog deficita nakon dvije godine od početka bolesti. Tipizacija virusa influenzae A nije obavljena. Virus gripe može biti triger faktor za razvoj GBS kao što je do sada objavljeno u literaturi [5, 8, 12, 13]. Teški bolesnici, kao što je i prikazana bolesnica, koji se liječe u jedinicama intenzivnog liječenja često razvijaju neuromuskularnu bolest: miopatiju, polineuropatiju, bolest motoričke spojnice, rabodmiolizu i rijetko GBS što produžuje hospitalno liječenje i povećava smrtnost [8, 14, 15]. Kod teških bolesnika liječenih u jedinicama intenzivnog liječenja najčešće se registriraju akutna polineuropatija i miopatija [14, 15]. Pojava motoričkog deficita zahtijeva kliničko praćenje i dodatnu obradu, EMNG, CT i/ili MR radi postavljanja etiološke dijagnoze i pravodobne primjene terapijskih postupaka.

Kod prikazane bolesnice, učinjenim hematološko-biokemijskim laboratorijskim nalazima (uključujući i CK koji je bio unutar referentnih vrijednosti) i prema terapijskim postupcima koji nisu uključivali primjenu steroida te učinjenim EMNG, isključena je miopatija kao mogući uzrok [14]. Akutna polineuropatija može biti komplikacija teških sepsa uz senzomotornu afekciju više distalnih dijelova ekstremiteta, a manifestira se simultanom pojavom na gornjim i donjim ekstremitetima uz poštedu aksijalne muskulature [15]. Kod bolesnice nisu primjenjivani blokatori neuromuskularne spojnice koji mogu dovesti do slabosti muskulature. Nije učinjen MR mozga i vratne kralježnice iz tehničkih razloga, već je učinjen MSCT. Kod bolesnika koji razviju flakcidnu tetraplegiju, kao kod navedene bolesnice, potrebno je učiniti i antigangliozidna protutijela [2, 3, 4, 6, 8]. Diferencijalno dijagnostički kod takvih bolesnika treba razmotriti i GBS kao uzrok flakcidnog motoričkog deficita kao što je slučaj kod prikazane bolesnice. Sumnja ili dokaz da se radi o GBS zahtijeva terapiju imunoglobulinima ili plazmaferezom čime se poboljšava motorički deficit i smanjuje mogućnost smrtnog ishoda [8].

Rizik od GBS-a nakon cijepljenja protiv gripe je vrlo nizak i procjenjuje se na oko jedan dodatni slučaj GBS-a na milijun cijepljenih [16, 17]. Sva nacionalna savjetodavna tijela preporučuju cijepljenje protiv gripe jer korist od cijepljenja protiv gripe u smislu sprečavanja bolesti, pojave komplikacija, poglavito teških, nadmašuje potencijalni rizik od nastanka GBS-a nakon cijepljenja [18]

Zaključak

Prikazali smo slučaj bolesnice s AIDP varijantom GBS trigeriranim virusom gripe A. Nakon što su isključeni drugi uzroci flakcidne tetrapareze, virus gripe je povezan s razvojem iste. Nakon primjene imunoglobulina i provedene fizikalne terapije, motorički deficit se zadovoljava juće oporavio nakon dvije godine od početka bolesti. Kod sumnje ili dokaza GBS potrebno je odmah primijeniti terapiju imunoglobulinima ili plazmaferezu čime se povećava mogućnost preživljavanja i oporavka bolesnika.

Literatura

- [1] Hughes RA, Conrblath DR. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2005; 366 (9497): 1653–66.
- [2] Ogawara K, Kuwabara S, Mori M, Hattori T, Koga M, Yuki N. Axonal Guillain-Barré syndrome: realation to anti-ganglioside antibodies and *Campylobacter jejuni* infection in Japan. *Ann Neurol* 2000; 48: 624–31.
- [3] Mori M, Kuwabara S, Miyake M, i sur. Haemophylus influenzae has a GM1 ganglioside-like structure and elicit Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1999; 52:1282–4.
- [4] Heckmann JG, Sommer JB, Druschky A, Erbguth FJ, Steck AJ, Neundorfer B. Acute motor axonal neuropathy associated with IgM anti-GM1 following *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Eur Neurol* 1999; 41: 175–6.
- [5] Lehmann HC, Hartung HP, Kieseier BC, Hughes RA. Gullian-Barre syndrome after exposure to influenza virus. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 643–51.
- [6] Willison HJ, Yuki N. Peripheral neuropathies and anti-glycolipid antibodies. *Brain* 2002; 125: 2591–2625.
- [7] Alfonsi E, Merlo IM, Clerici AM, Candeloro E, Marchioni E, Moglia A. Proximal nerve conduction by high-voltage electrical stimulation in S1 radiculopathies and acquired demyelinating neuropathies. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 239–47.
- [8] Kutleša M, Santini M, Krajinović V, Raffanelli D, Baršić B. Acute motor axonal neuropathy associated with pandemic H1N1 influenza A infection. *Neurocrit Care* 2010;13:98–100.
- [9] Lee JH, Sung IY, Rew IS. Clinical presentation and prognosis of childhood Guillain-Barré syndrome. *J Paediatr Child Health* 2008; 44: 449–54.
- [10] Alshekhlee A, Hussain Z, Sultan B, Katirji B. Guillain-Barré syndrome: incidence and mortality rates in US hospitals. *Neurology* 2008; 70: 1608–13.
- [11] Samuels MA. *Manual of Neurologic Therapeutics*. 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams&Wilkins; 2004: 204–7.
- [12] Chaari A, Bahloul M, Dammark H, i sur. Guillain-Barré syndrome related to pandemic influenza A (N1H1) infection. *Intensive Care Med* 2010; 36: 1275.
- [13] Cortese A, Baldanti F, Tavazzi E, i sur. Guillain-Barré syndrome associated with the D 222 E variant of th. 2009 pandemic influenza A (N1H1) virus: Case report and review of the literature. *J Neurol Sci* 2012; 312: 173–6.
- [14] Lacomis D, Giuliani MJ, Van Cott A, Kramer DJ. Acute myopathy of intensive care: clinical, electromyographic and pathological aspects. *Ann Neurol*. 1996; 40: 645–54.
- [15] Zochodne DW, Bolton CF, Wells GA, i sur. Critical illness polyneuropathy. A complication of sepsis and multiple organ failure. *Brain* 1987; 110(Pt4): 819–41.
- [16] Andrews N, Stowe J, Al-Shahi Salman R, Miller E. Gullain-Barre syndrome and H1N1 (2009) pandemic influenza vaccination using an AS03 adjuvanted vaccine in the United Kingdom: self-controlled case series. *Vaccine* 2011; 29: 7878–82.
- [17] Dieleman J, Romio S, Johansen K, Weibel D, Bonhoeffer J, Sturkenboom M, and the VAESCO-GBS Case-Control Study Group. Guillain-Barré syndrome and adjuvanted pandemic influenza A (H1N1) 2009 vaccine: multinational case-control study in Europe. *BMJ* 2011; 343: d3908.
- [18] Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, i sur. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010; 59(RR-8): 1–62.