



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE BIOLOGÍA

TRABAJO FIN DE GRADO

**AFECTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO POR
EL SÍNDROME GUILLAIN-BARRÉ**

Morales Ordóñez, Lorena

Grado en Biología,

Departamento de Fisiología

Junio 2023

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	2
2. ENFERMEDADES QUE PRECEDEN AL SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ	3
3. ANTECEDENTES HISTÓRICOS Y DISPERSIÓN POR EL MUNDO	7
4. SUBTIPOS DEL SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ	9
4.1. Polirradiculoneuropatía Desmielinizante Inflamatoria Aguda (AIDP)	11
4.2. Neuropatía Axonal Motora Aguda (AMAN)	14
4.3. Neuropatía Axonal Motora y Sensorial Aguda (AMSAN)	15
5. DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME GUILLAIN-BARRÉ	16
6. TRATAMIENTOS	19
6.1. Recambio plasmático	20
6.1.1. Plasmaféresis	20
6.1.2. Inmunoadsorción	20
6.2. Inmunoglobulinas	20
7. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS	21
8. BIBLIOGRAFÍA	23

1. INTRODUCCIÓN

El síndrome de Guillain-Barré es la causa más frecuente y grave de neuropatía parálitica aguda, con una estimación de unos 100.000 nuevos casos al año en todo el mundo (Sejvar y col., 2011). Se trata de una polineuropatía inflamatoria de inicio agudo y progresión rápida que se caracteriza por la aparición de debilidad muscular, parálisis flácida simétrica de las extremidades, anomalías sensoriales, deambulación inestable, parálisis de los nervios craneales y disminución o ausencia de reflejos (Chen y col., 2020; Esposito y Longo, 2017). Aproximadamente el 5% de las personas que lo sufren mueren y más del 20% no pueden andar por sí solas en el primer año (Shahrizaila y col., 2021).

La causa exacta del síndrome de Guillain-Barré se desconoce, pero suele estar precedido por una infección u otra afectación del sistema inmunitario que induce una respuesta autoinmune anormal, desencadenada por una estimulación antigénica que provoca desmielinización y destrucción de los nervios periféricos (Hughes y Cornblath, 2005).

Se ha observado que el síndrome de Guillain-Barré puede estar producido por diferentes subtipos patológicos. El síndrome de Guillain-Barré se clasifica en los subtipos desmielinizante y axonal mediante criterios electrofisiológicos y patológicos (Kuwabara y col., 2003). El subtipo más común es la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP), y los subtipos axonales son la neuropatía axonal motora aguda (AMAN) y la neuropatía axonal motora y sensorial aguda (AMSAN). La polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda y los dos subtipos axonales suelen afectar a las cuatro extremidades y pueden comprometer los nervios craneales y la respiración (Hughes y Cornblath, 2005).

Más adelante, en este trabajo se explicará con más detalle los diferentes tipos de Guillain-Barré y cómo afectan al sistema nervioso. También veremos las patologías previas que pueden desencadenar el síndrome, qué tipos de pruebas pueden realizarse para detectar y distinguir cada subtipo del síndrome de Guillain-Barré y los antecedentes históricos y la dispersión de este síndrome por el mundo.

2. ENFERMEDADES QUE PRECEDEN AL SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

El sistema inmunitario ha coevolucionado con los microorganismos causantes de enfermedades infecciosas. Por lo que, las respuestas inmunitarias deben ser adecuadas para permitir la supervivencia tanto del individuo como de la especie (Zinkernagel, 2007). El síndrome de Guillain-Barré es un trastorno en el que la respuesta inmunitaria es inadecuada; el individuo afectado suele sufrir daños profundos y podría morir sin los cuidados hospitalarios necesarios.

Como hemos dicho anteriormente, la causa del síndrome de Guillain-Barré es desconocida, pero normalmente está precedida por algún tipo de infección. Aproximadamente el 76% de los casos de síndrome de Guillain-Barré se producen varios días o semanas después de una enfermedad infecciosa aparente, normalmente una enfermedad gastrointestinal o una infección de las vías respiratorias altas (Chen y col., 2020; Shahrizaila y col., 2021). La más común es la infección por *Campylobacter jejuni*, la causa bacteriana más frecuente de gastroenteritis en el mundo (Galanis, 2007).

Para explicar qué desencadena una neuropatía inflamatoria por un ataque inmunológico a los nervios, primero hay que definir qué es un gangliósido. Los gangliósidos son esfingolípidos de membrana cuya función principal es modular la transducción de señales celulares en la membrana plasmática, regulando la comunicación entre las células nerviosas, ya que constituyen el 6% de todos los fosfolípidos presentes en el sistema nervioso central y periférico, en particular en los nodos de Ranvier y las terminaciones nerviosas motoras (Shahrizaila y col., 2021). Los gangliósidos forman parte de los principales componentes estructurales de la vaina de mielina que protegen al axón y se ha observado que algunos virus y bacterias presentan moléculas estructuralmente similares a los gangliósidos en su estructura externa (figura 1 y tabla 1) (Chowdhury y Arora, 2001). En particular, hay pruebas de la asociación entre la infección por *C. jejuni* y el síndrome de Guillain-Barré causada por la reactividad cruzada entre epítomos del lipooligosacárido de la pared bacteriana y estos gangliósidos neuronales. Se ha demostrado que el lipooligosacárido de esta bacteria tiene estructuras de azúcares idénticas a las del tetrasacárido terminal del gangliósido GM1 (Yuki y col., 1992). Así que lo que podría ocurrir en una infección por *C. jejuni*, es que se produzcan anticuerpos GM1 por la activación de células B de memoria a partir de una exposición previa a un

antígeno de reacción cruzada (Chowdhury y Arora, 2001), ya que se ha visto que la presencia de estos anticuerpos antigangliósidos es frecuente en pacientes afectados por desórdenes del sistema nervioso periférico (figura 1). Además, los subtipos del síndrome de Guillain-Barré se asocian a menudo con anticuerpos antigangliósidos específicos que sugieren un enriquecimiento desproporcionado de glicolípidos diana en diferentes nervios (Shahrizaila y col., 2021); es decir, los anticuerpos antigangliósidos pueden unirse a glicanos estructuralmente idénticos presentes en los ganglios nerviosos (Willison y col., 2016). La inflamación que se produce en las raíces espinales puede provocar una disfunción local de la barrera hematoencefálica del SNC y permitir que los anticuerpos anti-GM1 se unan a las estructuras neurales de la médula espinal (Chowdhury y Arora, 2001). También se han observado asociaciones de dos gangliósidos diferentes, también denominados complejos gangliósidos (GM1/GalNAc-GD1a) (Créange y col., 2014). Estos complejos heteroméricos son glicolípidos estructuralmente distintos que interactúan para formar nuevas formas moleculares capaces de potenciar o atenuar el reconocimiento por parte de los autoanticuerpos.

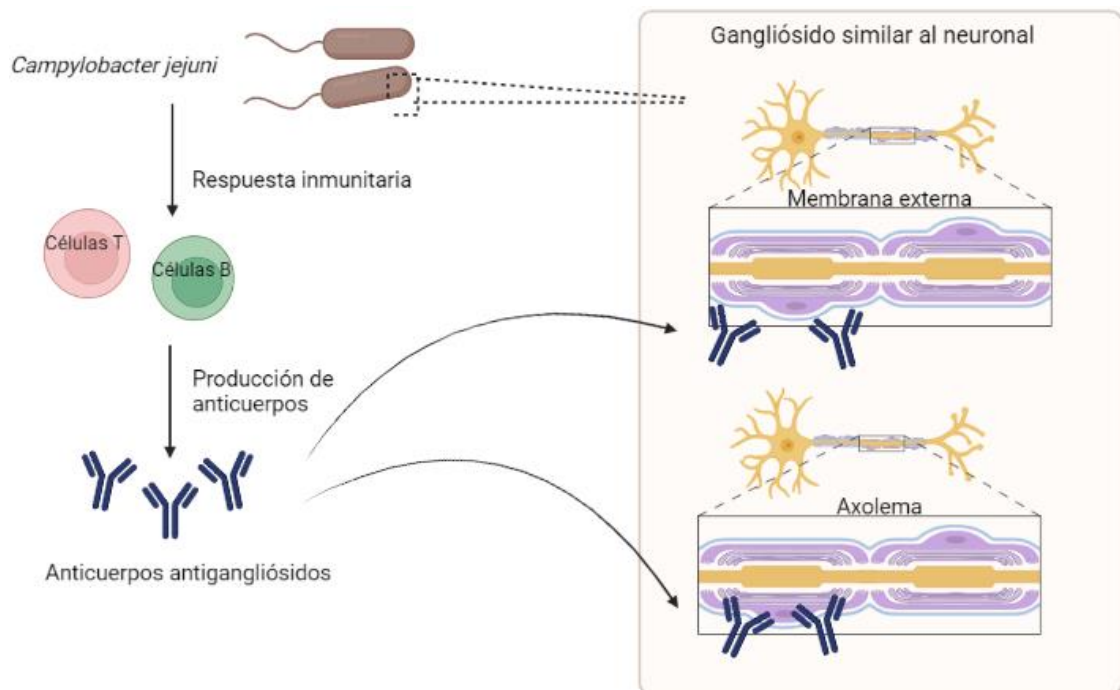


Figura 1. Esquema de la reacción inmunitaria anormal de los anticuerpos antigangliósidos con los gangliósidos de *Campylobacter jejuni* por reactividad cruzada entre epítopos del lipooligosacárido de la pared bacteriana y los gangliósidos neuronales. Elaboración propia, creado en BioRender.

Tras un estudio japonés, el bloqueo reversible asociado a anticuerpos anti-complejos gangliósidos sugiere que estos complejos son diana en el bloqueo de conducción temprana observados en el síndrome de Guillain-Barré (Kaida y col., 2008). La consecuencia de todo esto sería que los anticuerpos anti-GM1 bloquean los canales de sodio (Hirota y col., 1997), lo que provoca bajas amplitudes distales del potencial de acción muscular compuesto (representa la suma de potenciales individuales de todas las fibras musculares subyacentes) (Kuwabara y col., 1998), una modulación de la función de los canales iónicos en los nodos de Ranvier, citotoxicidad dependiente del complemento en los ganglios y terminaciones nerviosas motoras, e interferencia en la regeneración nerviosa (Shahrizaila y col., 2021).

Se podría pensar que sabiendo la distribución y composición de los diferentes gangliósidos en nuestro cuerpo podríamos asociar los distintos fenotipos de afectación por el síndrome de Guillain-Barré. De hecho, hay estudios que hacen una comparación de la composición de gangliósidos totales de las raíces espinales humanas en los cuales se vio que hay mayor cantidad de gangliósido GM1 (asociado con anticuerpos en la neuropatía motora) en las raíces ventrales que en las raíces dorsales (Ogawa-Goto y col., 1992). Sin embargo, en estos estudios también se observó que los gangliósidos claves también están presentes en zonas no afectadas por la enfermedad. Por lo que, la distribución de estos gangliósidos no es una explicación suficiente de por qué se sufre un tipo u otro de Guillain-Barré según la localización de los mismos (Willison y Yuki, 2002).

Actualmente se está investigando cómo se regula la tolerancia de los linfocitos B a los glicolípidos durante la fase de iniciación de la enfermedad. El descubrimiento de estos anticuerpos antigangliósidos que se unen a complejos glicolipídicos heteroméricos ha generado nuevos conocimientos en este campo (Willison y Goodyear, 2013).

Además de *C. jejuni*, hay otros agentes patógenos que se asocian con el síndrome como se puede observar en la tabla 1 (Chowdhury y Arora, 2001; Esposito y Longo, 2017; Gonçalves, 2011; Hao y col., 2019; Kuitwaar y col., 2009; Shahrizaila y col., 2021).

Tabla 1: Resumen etiológico de los factores asociados al síndrome de Guillain-Barré. Entre paréntesis, las moléculas estructuralmente similares a los gangliósidos (elaboración propia).

Infecciones	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Bacterias</u> <p><i>Campylobacter jejuni</i> (GM1 GM1b, GD1a, Gal-Nac-GD1a, Gd3, GT1a, GQ1b)</p> <p><i>Mycoplasma pneumoniae</i> (Galactocerebrósido)</p> <p><i>Haemophilus influenzae</i> (GM1, GT1a)</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Virus</u> <p>Citomegalovirus (GM2)</p> <p>Epstein-Barr</p> <p>Gripe A</p> <p>Virus del Zika</p> <p>Hepatitis E</p> <p>Enterovirus D68</p> <p>Coronavirus (SARS-CoV-2)</p> <p>Dengue</p> <p>Chikungunya</p>
Vacunas	<p>Gripe A</p> <p>Hepatitis</p> <p>Rabia</p> <p>Tétanos</p> <p>VIH</p>

La naturaleza de la infección previa determina qué subtipo de síndrome de Guillain-Barré se desencadena (Willison y col., 2016). Por ejemplo, la infección por *C. jejuni* puede ir seguida de cualquier subtipo de síndrome de Guillain-Barré, aunque suele provocar mayoritariamente una neuropatía axonal, produciendo una debilidad grave en las extremidades del cuerpo (Shahrizaila y col., 2021). Por otra parte, fijándonos en los patógenos de la tabla 1, el citomegalovirus y el virus de Epstein-Barr suelen desencadenar una neuropatía desmielinizante (Hao y col., 2019); el virus del Zika suele provocar déficits sensoriomotores, parálisis facial, insuficiencia respiratoria de subtipo desmielinizante y, por último, el coronavirus provoca un síndrome respiratorio agudo grave que puede ser causado por la enfermedad de la COVID-19, por el propio síndrome Guillain-Barré o por ambas enfermedades (Shahrizaila y col., 2021).

Es importante aclarar que, aunque las vacunas podrían desencadenar el síndrome, la resistencia y las dudas ante la vacunación pueden provocar la reaparición de enfermedades potencialmente mortales que ya estaban erradicadas. Por lo que hay que hacer hincapié en esto al considerar los riesgos y beneficios de la vacunación. Además, el riesgo de sufrir el síndrome Guillain-Barré es mucho más alto cuando se sufre la infección gripal que por la vacuna antigripal. Tampoco se observa que la vacunación aumente el riesgo de volver a padecer el síndrome en individuos que ya lo habían sufrido previamente (Kuitwaar y col., 2009).

3. ANTECEDENTES HISTÓRICOS Y DISPERSIÓN POR EL MUNDO

En 1916, Georges Guillain, Jean Alexandre Barré y André Strohl describieron por primera vez el síndrome de Guillain-Barré cuando durante la Primera Guerra Mundial dos soldados presentaron parálisis parcial y disminución de reflejos (revisado por Murillo-Bonilla y col., 2011).

El síndrome de Guillain-Barré se ha descrito en diferentes países y presenta una gran variabilidad de incidencias según la zona (figura 2) (Doets y col., 2018). Anteriormente a los años 80 no se conocían los diferentes subtipos del síndrome de Guillain-Barré y se consideraba una única patología con un ataque inmunitario a los componentes de la mielina, dándose desmielinización y daño axonal secundario. Más

tarde se clasificó en dos categorías generales, desmielinizante o axonal, dependiendo del sitio del antígeno diana (Shahrizaila y col., 2021). Fue en 1986 cuando se describió por primera vez el síndrome axonal de Guillain-Barré por Feasby y colaboradores (revisado por Chowdhury y Arora, 2001). Esta clasificación, junto con el descubrimiento de anti-glicolípidos mencionado anteriormente, amplió los conocimientos sobre la patogénesis del síndrome de Guillain-Barré (figura 2).

Otra curiosidad es que se ha observado que el subtipo axonal es más frecuente en China, Japón y América Central que en Norteamérica y Europa, sufriendose éste entre el 30% - 47% de los casos (Hughes y Cornblath, 2005; Kuwabara y col., 2003). Mientras que, en Norteamérica y Europa, es más común la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP) y sólo alrededor del 5% de los pacientes tienen los subtipos axonales del síndrome (Hadden y col., 1998).

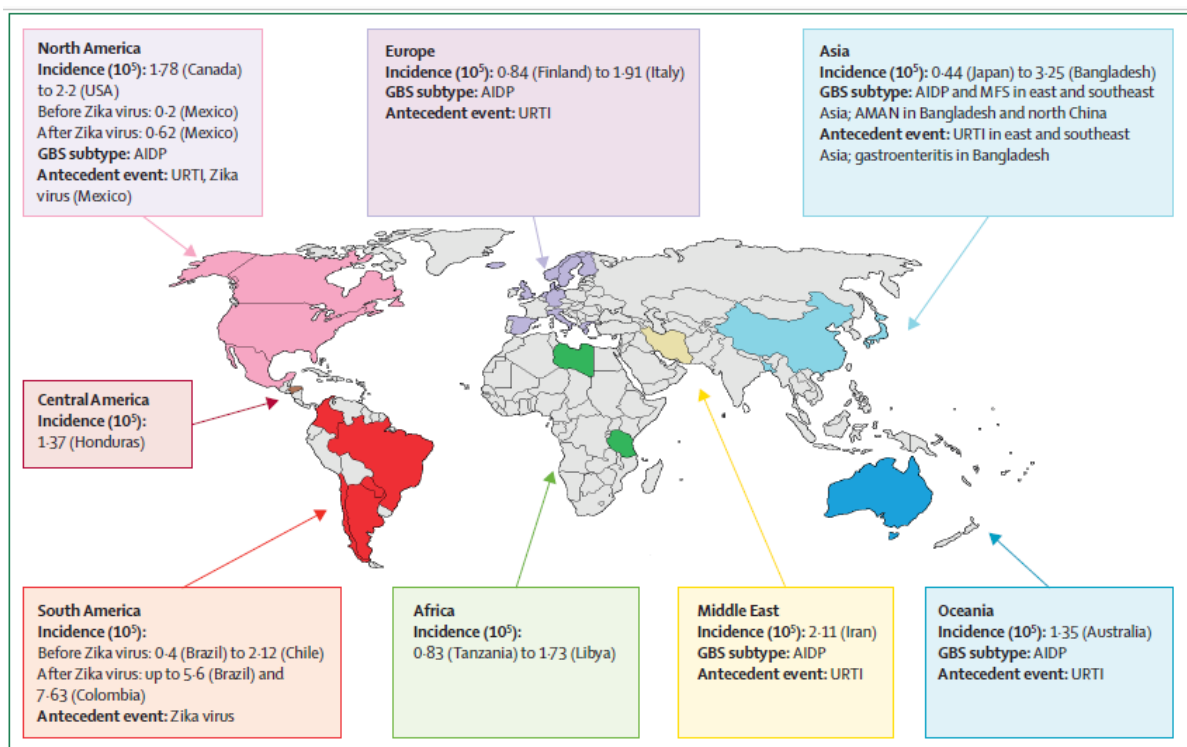


Figura 2. Epidemiología del síndrome de Guillain-Barré. El mapa destaca los países que han informado sobre la incidencia del síndrome de Guillain-Barré, el subtipo de síndrome de Guillain-Barré que predomina y las infecciones precedentes asociadas al síndrome de Guillain-Barré. AIDP = polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda. AMAN = neuropatía axonal motora aguda. URTI = infección del tracto respiratorio superior. Tomada de Shahrizaila y col., 2021.

Esta variación epidemiológica está influenciada por las diferencias regionales en demografía, mayores tasas de exposición a organismos infecciosos, antecedentes previos y tratamientos (Doets y col., 2018; Willison y col., 2016). Según el Estudio Internacional de Resultados del Síndrome de Guillain-Barré (International Guillain-Barré Outcome Study: IGOS), en Europa, Norteamérica y en el este y sudeste de Asia el 35% sufrió previamente alguna infección del tracto superior respiratorio, mientras que la gastroenteritis fue la enfermedad previa más común (27%) en Bangladesh (Shahrizaila y col., 2021).

Además de estas influencias se sabe que el riesgo de padecer el síndrome de Guillain-Barré aumenta con la edad y que los hombres tienen 1,5 veces más probabilidades de sufrirlo que las mujeres (figura 3) (Boglium y col., 2004; Esposito y Longo, 2017; Hughes y Cornblath, 2005).

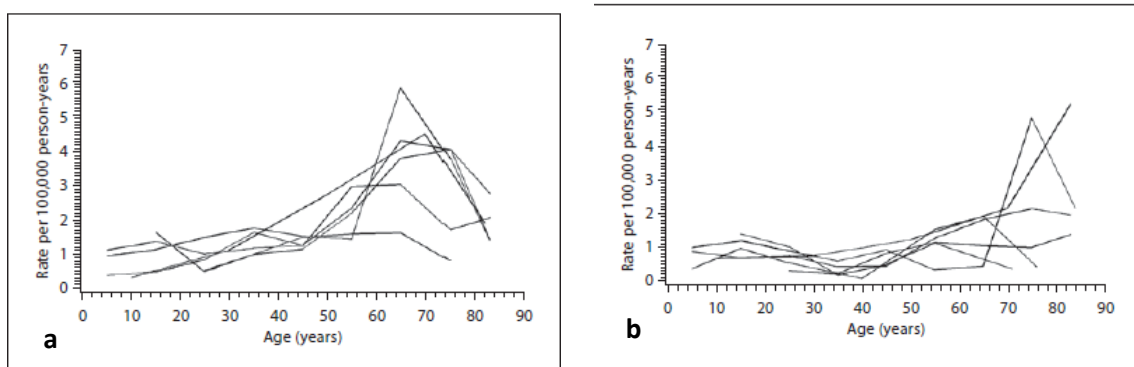


Figura 3. a. Gráfico de la tasa de incidencia específica por edad del síndrome de Guillain-Barré por 100.000 personas/año frente a la edad en años en hombres. **b.** Gráfico de la tasa de incidencia específica por edad del síndrome de Guillain-Barré por 100.000 personas/año frente a la edad en años en mujeres. Modificada de Sejvar y col., 2011.

4. SUBTIPOS DEL SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

Como hemos visto hasta ahora, la progresión del síndrome de Guillain-Barré puede estar relacionada con infecciones previas, vacunas e inhibidores del punto de control inmunitario que inducen una respuesta autoinmune anormal dirigida a los nervios periféricos y sus raíces espinales. Se ha demostrado que la inmunidad innata, la

inmunidad celular y la inmunidad humoral desempeñan papeles positivos en la patogénesis del síndrome Guillain-Barré (Xu y col., 2022).

La respuesta autoinmune puede ser contra la mielina y/o epítomos en la membrana superficial de las células de Schwann en la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP) (Hahn, 1998). También puede ser contra la membrana axonal en los casos de neuropatía axonal motora aguda (AMAN) y neuropatía axonal motora y sensorial aguda (AMSAN) (Pham y Shchwartz, 2019) (figura 4). En la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP), los macrófagos invaden las vainas de mielina y desnudan los axones. Sin embargo, en la neuropatía axonal motora aguda (AMAN), el déficit es puramente motor y los macrófagos invaden los nodos de Ranvier, se insertan entre el axón y el axolema de las células de Schwann, dejando la vaina de mielina intacta (Hafer-Macko y col., 1996a). Cuando además de estas alteraciones, se ven afectadas las fibras sensoriales, hablamos de la neuropatía axonal motora y sensorial aguda (AMSAN) (Griffin y col., 1996).

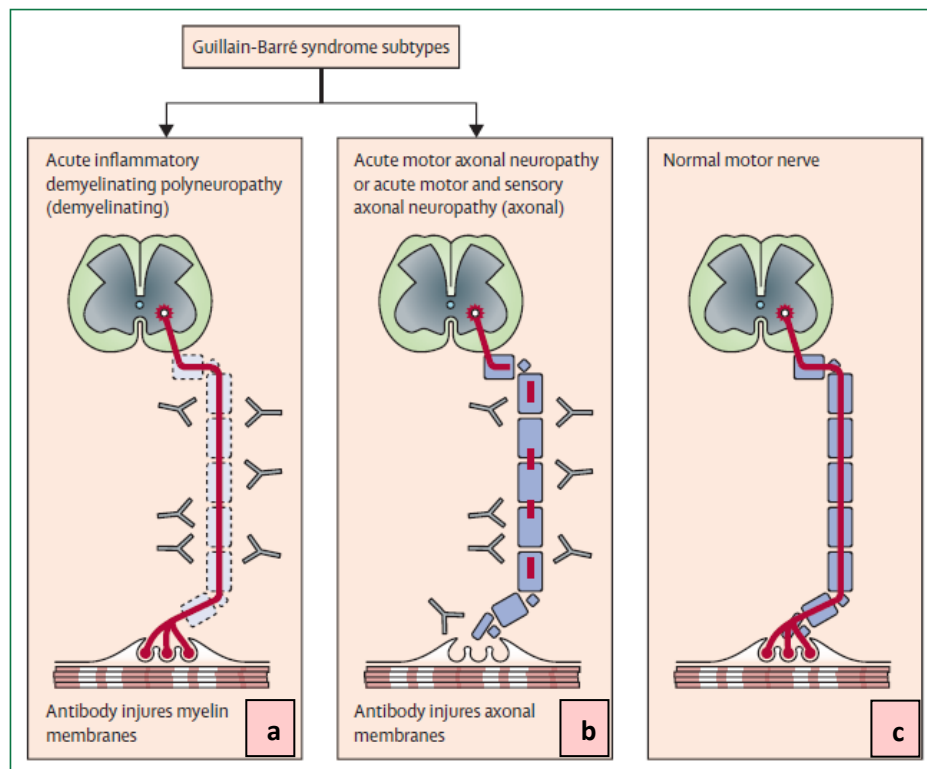


Figura 4. Esquema de los subtipos desmielinizante y axonales del síndrome de Guillain-Barré. En la imagen se observan las vías eferentes mediadas por anticuerpos, incluida la activación del complemento, que causan lesiones en las membranas mielínicas (a) o axonales (b)

con el consiguiente fallo en la conducción del potencial de acción. La situación control se muestra en c. Modificada de Willison y col., 2016.

Se inducen lesiones nerviosas mediante la fijación del complemento, el reclutamiento de macrófagos y el depósito de complejo de ataque en la membrana del axolema. Esta cascada inmunológica altera la integridad anatómica y fisiológica de las membranas nerviosas en las terminaciones nerviosas y nodos de Ranvier (figura 4), causando un bloqueo de la conducción nerviosa que en algunos casos es reversible o, en casos graves, provoca una degeneración axonal grave y generalizada con escasa recuperación (Willison y col., 2016).

También existen formas localizadas del síndrome de Guillain-Barré que se distinguen por la afectación de determinados grupos musculares o nervios. La diplejía facial con parestesia (sensaciones anormales de cosquilleo) es una forma localizada del síndrome de Guillain-Barré desmielinizante, mientras que la debilidad faríngeo-cervical-braquial, que se caracteriza por una debilidad aguda de los músculos orofaríngeos, del cuello y de los hombros, representa una forma localizada del síndrome de Guillain-Barré axonal (Yuki y Hartung, 2012).

4.1. Polirradiculoneuropatía Desmielinizante Inflamatoria Aguda (AIDP)

La polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP) es una forma sensorial y motora del síndrome de Guillain-Barré que suele ir acompañada de déficits en los nervios craneales, disfunción del sistema autónomo y dolor (Van den Berg y col., 2014).

En la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP), la inmunidad celular parece desempeñar un papel crucial, y la lesión inmunitaria tiene lugar específicamente en la vaina de mielina y en los componentes relacionados con las células de Schwann, con infiltrados inflamatorios (formados principalmente por células T y macrófagos) y áreas de desmielinización segmentaria a menudo asociadas con signos de degeneración axonal secundaria, que pueden detectarse en las raíces espinales, así como en los nervios motores y sensoriales grandes y pequeños (Yuki y col., 2012; Wanschitz y col., 2003; Willison y col., 2016).

Los antígenos diana en la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP) se encuentran, posiblemente, en la vaina de mielina. La unión de anticuerpos fijadores del complemento a epítomos expuestos en la membrana externa de la superficie de las células de Schwann podría conducir a la activación del complemento y hacer que se depositen los componentes activados del complemento a lo largo de las fibras nerviosas mielinizadas, lo que conduce a la formación del complejo membrana-ataque en la superficie externa de las células de Schwann. Esto parece que provoca la disrupción vesicular de la mielina; es decir, se iniciaría la disrupción de la mielina compacta, progresando desde el exterior hacia el interior y la invasión de la mielina por macrófagos, los cuales completarían el proceso de desmielinización (figura 5) (Hafer-Macko y col., 1996b; Van den Berg y col., 2014). Los macrófagos rara vez se asocian a la vaina de mielina en la fase de deposición del complemento, normalmente aparecen 1 semana más tarde del daño en la membrana mediado por el complemento (figura 6) (Yuki y col., 2012).

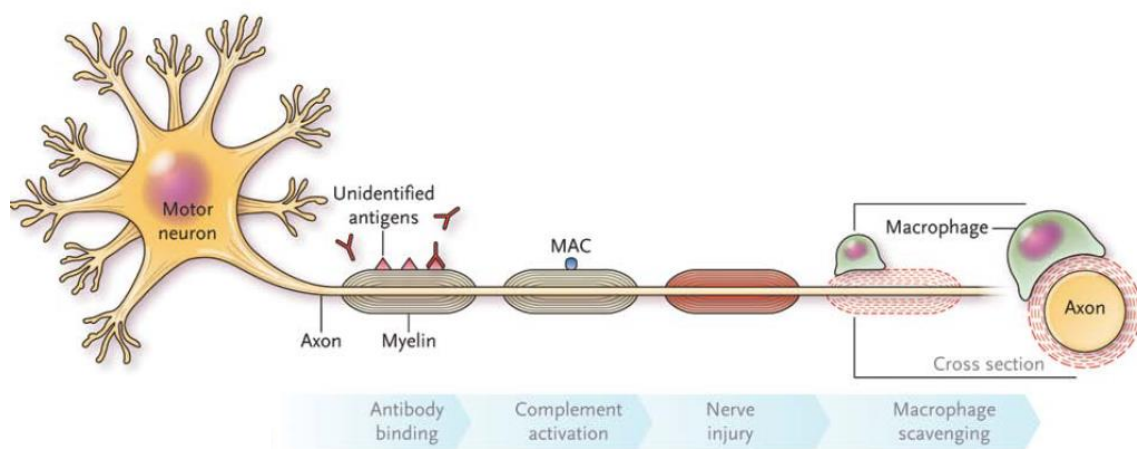


Figura 5. Esquema de la inmunopatogenia de la polirradiculoneuropatía desmielinizante aguda (AIDP). Los autoanticuerpos se unen a los antígenos de la mielina y activan el complemento. A continuación, se forma el complejo membrana-ataque (MAC) en la superficie externa de las células de Schwann y se inicia la degeneración vesicular. Después, los macrófagos invaden la mielina y actúan como carroñeros para eliminar los restos de mielina. Modificada de Yuki y col., 2012.

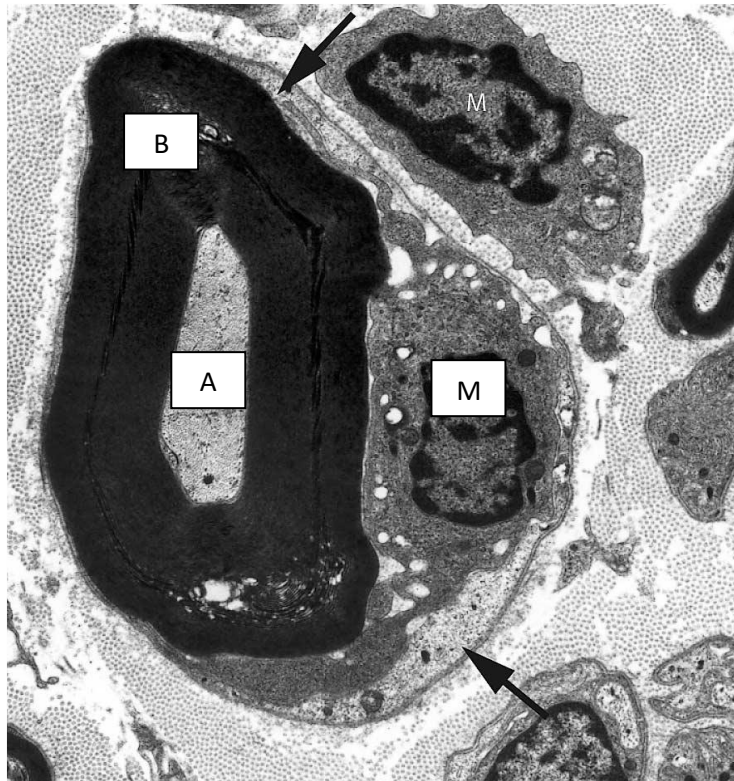


Figura 6. Fibra nerviosa de un paciente con polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP). La micrografía electrónica muestra un axón (A) rodeado de mielina (B) y un macrófago (M, enmarcado sobre fondo blanco) que ha invadido la membrana basal de la célula de Schwann y ha eliminado casi todo el citoplasma de la célula de Schwann (flechas). Modificada de Hughes y Cornblath, 2005.

Lo primero que ocurre en el proceso inmunitario es la alteración multifocal de los segmentos de mielina, que da lugar a hallazgos electrofisiológicos característicos: ralentización de las velocidades de conducción nerviosa (más lenta que el 75% del límite inferior de la normalidad), prolongación de las latencias de las ondas F y distales (un 130% por encima del límite superior de la normalidad), y bloqueo de la conducción de los potenciales de acción (Chung y col., 2014; Esposito y Longo, 2017). La activación antidrómica (conducción que se realiza en una fibra nerviosa en dirección inversa al sentido habitual, es decir, hacia el soma) de las motoneuronas produce una serie de ondas de baja amplitud, de latencias y formas variables, que se conocen como respuestas u ondas F. Esta respuesta puede ser registrada en cualquier músculo después de la estimulación del nervio periférico que supla al mismo (Fisher, 1982; Fisher, 2007).

Una vez que las reacciones inmunitarias se detienen, la reparación y la remielinización se inician rápidamente, lo que se correlaciona con una recuperación

rápida y, en la mayoría de los casos completa, de la parálisis flácida. Sin embargo, en muchos pacientes con polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP), especialmente en los que padecen una enfermedad grave, la desmielinización inflamatoria va acompañada de una alteración y pérdida variable de los axones nerviosos (Berciano y col., 1997; Hahn, 1998).

4.2. Neuropatía Axonal Motora Aguda (AMAN)

En la neuropatía axonal motora aguda (AMAN), la inmonoglobulina G (IgG) se deposita en los nódulos de Ranvier, las células B perpetúan la degeneración axonal produciendo autoanticuerpos y activando los macrófagos y los sistemas del complemento, seguido de la formación del complejo membrana-ataque, el alargamiento de la región nodal y el desprendimiento de los bucles terminales paranodales de mielina (figura 7). Se cree que esta última característica representa una desmielinización paranodal, pero no olvidemos que la patología primaria es axonal y no miélnica. El alargamiento nodal resultante va seguido de una degeneración axonal de las fibras motoras sin inflamación linfocítica ni desmielinización (McKhann y col., 1993; Yuki y col., 2012). Los autoanticuerpos IgG contra GM1 y GD1a (tabla 1) se asocian con el subtipo de neuropatía axonal pero no con el subtipo desmielinizante (Sekiguchi y col., 2012).

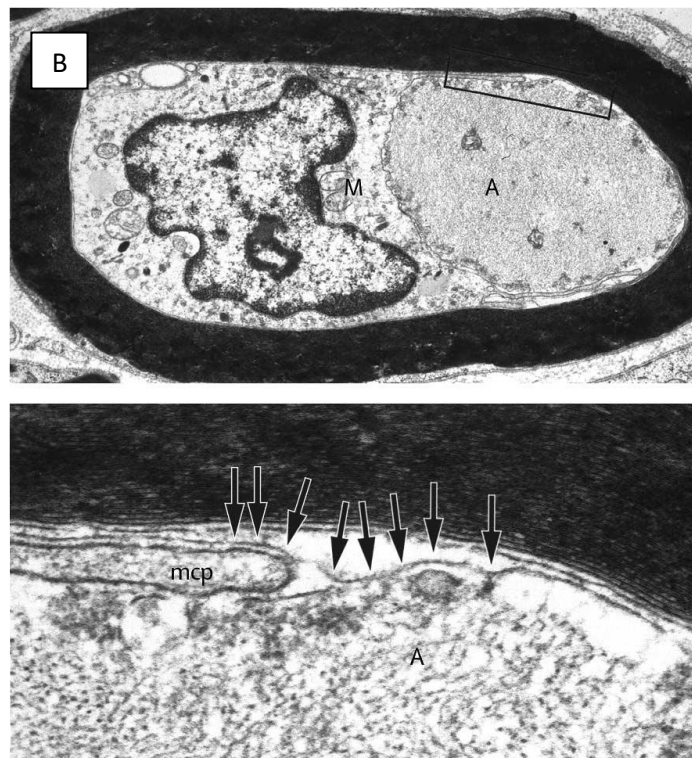


Figura 7. Fibra nerviosa de un paciente con neuropatía axonal motora aguda (AMAN). *La primera fotografía muestra una imagen de microscopía electrónica donde, desde fuera hacia dentro de la imagen se puede observar la vaina de mielina (B), el macrófago (M) y el axón (A). El panel inferior es una ampliación del área delimitada por las líneas en el panel superior. La micrografía electrónica muestra un macrófago (mcp) que ha invadido el espacio periaxonal y el axolema (flechas) rodeando al axón (A). mcp = procesos macrofágicos. Modificada de Hughes y Cornblath, 2005.*

En la neuropatía axonal motora aguda (AMAN), los hallazgos neurofisiológicos pueden ser muy complejos, ya que algunos pacientes con esta afección presentan un bloqueo o enlentecimiento transitorio de la conducción, que se recupera rápidamente durante el transcurso de la enfermedad, un fenómeno denominado fallo de conducción reversible (Créange y col., 2014). El fallo de conducción reversible puede simular desmielinización, y probablemente está causado por una alteración de la conducción en el nodo de Ranvier causada por anticuerpos antigangliósidos. En algunos pacientes con anticuerpos antigangliósidos, el bloqueo de la conducción se recupera rápidamente sin el enlentecimiento que se produce cuando la recuperación es por remielinización (Hong y col., 2011). Los pacientes con fallo de conducción reversible pueden ser diagnosticados erróneamente de polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP) en lugar de neuropatía axonal motora aguda (AMAN) (Van den Berg y col., 2014).

4.3. Neuropatía Axonal Motora y Sensorial Aguda (AMSAN)

En la neuropatía axonal motora y sensorial (AMSAN), como en la neuropatía axonal motora (AMAN), la patología se debe a un daño axonal primario en el nodo de Ranvier con la diferencia de que tanto las raíces dorsales como las ventrales están afectadas. Se sabe que en la neuropatía axonal motora y sensorial (AMSAN) hay una clara afectación de las fibras sensoriales, pero hay estudios detallados que han sugerido que se producen cambios leves en los nervios sensoriales de algunos pacientes con neuropatía axonal motora aguda (AMAN) (Capasso y col., 2011).

La sintomatología característica de la neuropatía axonal motora y sensorial (AMSAN) es la arreflexia, la debilidad y la pérdida sensorial. La mayoría de los pacientes presentan una debilidad grave que requiere ventilación mecánica, nervios motores y sensoriales no excitables y una mala evolución (Feasby y col., 1993).

Los estudios sensorio-nerviosos pueden ayudar a diferenciar entre la neuropatía axonal motora aguda (AMAN) y la neuropatía axonal motora y sensorial aguda (AMSAN) (Van den Berg y col., 2014), porque se sabe que existen diferencias biofísicas entre los axones motores y sensoriales humanos. Por ejemplo, los axones sensoriales toleran mejor las corrientes hiperpolarizantes de larga duración que los axones motores. Las fibras sensoriales tienen un umbral de estimulación más bajo que el de las fibras motoras, en consecuencia, requieren menos corriente para lograr la estimulación supramáxima. Así que debido a estas características biofísicas diferenciales se podría explicar el hecho de que las fibras motoras se vean más afectadas que las fibras sensoriales por el ataque del mismo anticuerpo y la coexistencia de síntomas sensoriales positivos como la parestesia en algunos pacientes con neuropatía axonal motora aguda (AMAN) (Capasso y col., 2011).

5. DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME GUILLAIN-BARRÉ

Dolor en las extremidades, dolor de espalda y parestesia, son síntomas frecuentes. Al principio de la evolución de la enfermedad, estas sintomatologías pueden atribuirse fácilmente a otra etiología (Kenan y col., 2022). Los estudios electrofisiológicos donde se evalúan músculo y nervio son considerados indispensables en la práctica de algunas especialidades médicas como la neurología para la aproximación al diagnóstico de este síndrome. Dado que no existe consenso sobre qué criterios neurofisiológicos son los mejores para confirmar el diagnóstico de los diferentes subtipos de Guillain-Barré, se utilizan múltiples sistemas de clasificación (Willison y col., 2016)

Una parte importante de los pacientes que se diagnostican con síndrome de Guillain-Barré no pueden clasificarse en ninguna categoría (desmielinizante o axonal), porque los nervios tratables (es decir, los nervios de las extremidades superiores e inferiores a los que se puede acceder fácilmente con los electrodos de superficie utilizados en electrofisiología clínica) están tan gravemente afectados que no son excitables o, por el contrario, puede suceder que sean fisiológicamente normales (figura 8). Ambos estados son poco informativos para la clasificación como neuropatía axonal (AMAN o AMSAN) o polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP) (Uncini, 2012). Además, los registros electrofisiológicos son ambiguos, cambian durante el curso clínico

en cualquier individuo, y dan un patrón de polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP) al principio y un patrón de neuropatía axonal más tarde. Por lo tanto, la lesión inflamatoria de las membranas gliales o axonales (o ambas simultáneamente) en el complejo nodal podría dar lugar a características electrofisiológicas muy similares al fallo reversible de la conducción.

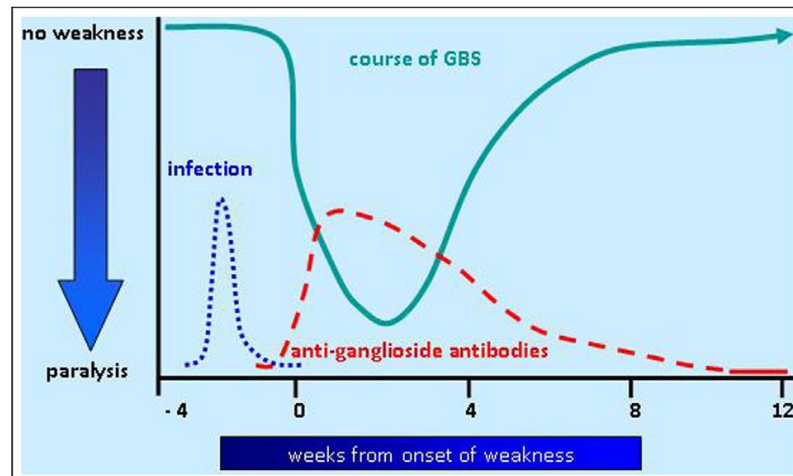


Figura 8. Evolución del síndrome de Guillain-Barré (GBS) a lo largo del tiempo, infecciones previas y anticuerpos antigangliósidos. *Las anomalías de la conducción nerviosa tienden a alcanzar su máximo 2 semanas después de la aparición de la debilidad. Tomada de Van Doorn, 2013.*

Además, existe un amplio diagnóstico diferencial del síndrome de Guillain-Barré, que depende de la presentación clínica, la edad y el país de origen de los pacientes como hemos mencionado anteriormente (figuras 2 y 3).

Por otra parte, el líquido cefalorraquídeo suele mostrar el patrón de disociación albuminocitológica (es decir, proteínas elevadas en el líquido cefalorraquídeo con un recuento normal de leucocitos). Se realiza una punción lumbar o punción espinal para analizar el líquido cefalorraquídeo. Es un procedimiento estéril, donde se pide al paciente que se recueste sobre el costado con las rodillas contra el pecho o, si puede, que se siente con las rodillas contra el pecho. Esto se hace para abrir los espacios entre las vértebras en la espalda. A continuación, se inserta una aguja en el espacio que rodea la médula espinal entre la tercera y la cuarta vértebras lumbares (L3 y L4), y se extrae una pequeña cantidad de líquido cefalorraquídeo que se analiza en el laboratorio. La combinación de un nivel elevado de proteínas y un recuento normal de células en el líquido cefalorraquídeo

(denominada disociación albuminocitológica) se considera una característica distintiva del síndrome de Guillain-Barré. Sin embargo, un error frecuente es creer que la disociación albuminocitológica debe estar siempre presente para confirmar el diagnóstico, ya que sólo el 64% de los pacientes con síndrome de Guillain-Barré presentan esta característica. Solo se encuentran niveles elevados de proteínas en el líquido cefalorraquídeo en el 50% de los pacientes aproximadamente en los 3 primeros días tras el inicio de la debilidad y aumenta al 80% tras la primera semana (Van den Berg y col., 2014; Van Doorn, 2013). Este análisis debe realizarse antes de cualquier tratamiento con inmunoglobulina intravenosa, ya que puede causar meningitis aséptica. Además, es necesario realizar más pruebas para excluir causas de enfermedades similares que puedan confundirse con el síndrome de Guillain-Barré o para identificar posibles infecciones (Hughes y Cornblath, 2005).

Un procedimiento básico para la evaluación electrodiagnóstica serían el estudio de conducción nerviosa, ya que es un método eficaz para evaluar la función e integridad del sistema nervioso periférico, y el análisis de la electromiografía de aguja (Feasby y col., 1986; Pham y Shewartz, 2019; Willison y col., 2016). Según Van den Berg y colaboradores (2014), para aumentar el rendimiento del diagnóstico en la conducción nerviosa, deben investigarse al menos cuatro nervios motores, tres nervios sensitivos y ondas F. El estudio de conducción nerviosa nos ayuda a identificar si existe o no lesión del sistema nervioso periférico, si la lesión es del nervio o del músculo o de la unión neuromuscular, localizar el nivel de lesión, evaluar el carácter fisiopatológico fundamental de la lesión describiendo si hay daño axonal o desmielinizante, de igual manera determina la intensidad de la lesión y, en ocasiones, proporciona datos de valor pronóstico y la respuesta al tratamiento (Van Doorn, 2013).

La electromiografía consiste en la evaluación clínica y electrofisiológica de un sistema neuromuscular: sistema nervioso periférico, unión neuromuscular y músculos esqueléticos. La electromiografía puede ser útil para confirmar el diagnóstico en casos clínicamente difíciles, como en pacientes con dolor extremo y es especialmente necesaria para subclasificar el síndrome de Guillain-Barré en los subtipos de neuropatía axonal motora aguda (AMAN) y polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP) (Van Doorn y col., 2008).

Las bajas amplitudes distales del potencial de acción muscular compuesto están causadas por un bloqueo de la conducción por desmielinización o por una degeneración axonal, y potencialmente por la inactivación de los canales de sodio. El mecanismo primario de esta anomalía de la conducción no puede determinarse a partir de los resultados de un único estudio neurofisiológico (Kuwabara y col., 1998). Por ello, existen pruebas diagnósticas adicionales que podrían ayudar a distinguir la forma de desmielinización de la forma axonal de la enfermedad. Entre los factores electrofisiológicos asociados a mal pronóstico funcional y/o recuperación tardía, están la baja amplitud del potencial de acción muscular compuesto y la falta de excitabilidad de nervios motores. Aunque algunos estudios no han encontrado diferencias en las recuperaciones funcionales entre los distintos subtipos, sí se han observado cursos temporales variables entre los portadores de las variantes axonales, con tiempos de recuperación que van desde los 6 meses a los 3 años (González y col., 2016).

Además, se ha observado que los anticuerpos antigangliósidos (figura 1) se detectan aproximadamente en el 50% del total de los casos, aunque son más frecuentes en algunos subtipos. Y, también se realizan otros estudios analíticos como serologías o cultivos para investigar el germen relacionado (tabla 1). Los biomarcadores séricos, como albúmina, un pequeño aumento de la inmunoglobulina y una cadena ligera de neurofilamentos sérica alta, también se han asociados con una evolución menos favorable (Shahrizaila y col., 2021).

No obstante, en la actualidad, la clasificación por subtipos no sugiere necesariamente que el paciente vaya a necesitar un tratamiento específico o adaptado en este momento porque los pacientes con formas axonales y desmielinizantes que padecen el síndrome de Guillain-Barré reciben un tratamiento similar, al menos en principio (García y col., 2022; Shahrizaila y col., 2021).

6. TRATAMIENTOS

Hasta la fecha, la inmunoglobulina intravenosa y el recambio plasmático son los únicos tratamientos inmunoterapéuticos reconocidos que pueden acelerar la recuperación en el síndrome de Guillain-Barré y ambos han demostrado tener una eficacia similar. Se

ha observado que el inicio precoz de ambos tratamientos está relacionado con una mejor respuesta, deben iniciarse antes de que se produzcan daños nerviosos irreversibles (Esposito y Longo, 2017; García y col., 2022; Shahrizaila y col., 2021). Pero la mayoría de los pacientes de países subdesarrollados solo reciben cuidados de apoyo (Doets y col., 2016).

6.1. Recambio plasmático

6.1.1. Plasmaféresis

Se basa en la retirada de los anticuerpos circulantes que producen el daño nervioso y el complemento (González y col., 2016). Se debe tener en cuenta que, tras el tratamiento, los niveles de inmunoglobulinas pueden bajar hasta un 30-40%. Las complicaciones de esta opción dependen de la condición del paciente, el número de recambios, el fluido de reemplazo y el acceso venoso. La plasmaféresis acelera la recuperación hasta en el 52% de los pacientes (Dalakas, 2004).

6.1.2. Inmunoadsorción

Esta técnica se basa en la extracción de sangre completa y su paso por un filtro absorbiendo distintos factores humorales de forma selectiva, sobre todo inmunoglobulinas G. Una vez completado este proceso, la sangre filtrada se devuelve al paciente (García y col., 2022).

6.2. Inmunoglobulinas

Los anticuerpos IgG antigangliósidos están fuertemente implicados en la patogénesis de algunas formas del síndrome de Guillain-Barré mediante la activación del complemento durante la fase inflamatoria aguda (Kuwabara y col., 1998; Sekiguchi y col., 2012). Las inmunoglobulinas interfieren con la activación de linfocitos T y B, modulan la expresión de receptores Fc y evitan la activación del complemento, entre otros mecanismos de acción. Se cree que actúan suprimiendo la respuesta inflamatoria e inmunitaria (Dalakas, 2004).

Se ha visto que la combinación de ambos tratamientos (recambio plasmático e inmunoglobulinas) no es mejor que la aplicación de cada uno de ellos por separado, y no hay pruebas a favor de un segundo ciclo de inmunoglobulina intravenosa (Esposito y Longo, 2017). De momento, no hay evidencia suficiente que apoye la superioridad de alguno de estos tratamientos en términos de eficacia y coste-efectividad (González y col., 2016).

A pesar del efecto de los tratamientos con inmunoglobulina o con recambio plasmático, alrededor del 20% de los pacientes que están gravemente afectados siguen sin poder caminar pasados 6 meses (Van Doorn y col., 2008). Esto se debe a que las respuestas inmunitarias humorales parecen predominar en las primeras fases del síndrome de Guillain-Barré y que, en etapas posteriores, otros mecanismos celulares como las células T citotóxicas son las que contribuyen a dañar la mielina (Wanschitz y col., 2003).

Además de estas terapias, en los últimos años se han estudiado varios, nuevos y prometedores tratamientos. Por ejemplo, se ha visto que los inhibidores del complemento han mostrado tanto resultados *in vivo* como *in vitro* (Florian y col., 2021). Se trata de un anticuerpo monoclonal dirigido a una proteína del complemento que podría mejorar la evolución de los pacientes del síndrome de Guillain-Barré. Lo que hace este inhibidor es impedir la formación del complejo de ataque-membrana. También se ha observado que este tratamiento es seguro, se puede combinar con el tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas y es el único inhibidor de complemento comercialmente aprobado para su uso en el hombre (Davidson y col., 2017).

7. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Aunque se ha recopilado una gran cantidad de información sobre la inmunopatogenia de los distintos subtipos del síndrome de Guillain-Barré, aún es necesario seguir investigando. En los últimos años, la Organización dedicada al Estudio Internacional de Resultados del Síndrome de Guillain-Barré (International Guillain-Barré Outcome Study: IGOS) ha iniciado nuevos estudios clínicos a gran escala basados en colaboraciones a nivel mundial que ayudarán a definir mejor este síndrome y a optimizar la atención de los pacientes afectados (Van den Berg y col., 2014). Además, desde que en

2020 sufrimos la pandemia mundial de la COVID-19 han aumentado las investigaciones relacionadas con la interacción de las vacunas con el síndrome de Guillain-Barré y esta enfermedad se ha sumado a la lista de infecciones precedentes al síndrome.

Como hemos visto, el diagnóstico del síndrome de Guillain-Barré es bastante impreciso, así que a medida que se vayan introduciendo nuevas terapias en los ensayos clínicos y se investigue más para superar la degeneración axonal y potenciar la regeneración neuronal, las perspectivas de futuro para el síndrome de Guillain-Barré serán más positivas, ya que cuanto antes se diagnostique, más probabilidades habrá de aplicar el tratamiento con prontitud y de tener una mejor recuperación. Esto permitirá a los pacientes tener menos secuelas tras el síndrome, mejorando su movilidad y recuperándose de una enfermedad que resulta altamente dolorosa e incapacitante. Por desgracia, los ensayos de posibles tratamientos, especialmente en enfermedades raras, suelen requerir un largo periodo de tiempo para incluir un número suficiente de pacientes.

También sería interesante estudiar la relación que puedan tener los factores que puedan modificar la epigenética con el síndrome de Guillain-Barré, ya que las respuestas inmunitarias inflamatorias, las infecciones previas al síndrome de Guillain-Barré, la alteración de procesos transcripcionales genéticos y las condiciones ambientales podrían influir en la epigenética y todo ello en los niveles de citoquinas y sus receptores.

El síndrome de Guillain-Barré puede ser una enfermedad potencialmente mortal, que requiere tanto una excelente atención médica como unos tratamientos inmunológicos eficaces.

8. BIBLIOGRAFÍA

Berciano, J., Figols, J., García, A., Calle, E., Illa, I., Lafarga, M., & Berciano, M. T. (1997). Fulminant Guillain–Barré syndrome with universal inexcitability of peripheral nerves: a clinicopathological study. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*, 20(7), 846-857.

Bogliun, G., Beghi, E., & Italian GBS Registry Study Group. (2004). Incidence and clinical features of acute inflammatory polyradiculoneuropathy in Lombardy, Italy, 1996. *Acta Neurologica Scandinavica*, 110(2), 100-106.

Capasso, M., Notturmo, F., Manzoli, C., & Uncini, A. (2011). Involvement of sensory fibres in axonal subtypes of Guillain–Barré syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 82(6), 664-670.

Chen, Y., Zhang, J., Chu, X., Xu, Y., & Ma, F. (2020). Vaccines and the risk of Guillain-Barré syndrome. *European Journal of Epidemiology*, 35, 363-370.

Chowdhury, D., & Arora, A. (2001). Axonal Guillain–Barré syndrome: a critical review. *Acta Neurologica Scandinavica*, 103(5), 267-277.

Chung, T., Prasad, K., & Lloyd, T. E. (2014). Peripheral neuropathy: clinical and electrophysiological considerations. *Neuroimaging Clinics*, 24(1), 49-65.

Créange, A., Shahrizaila, N., Salhi, H., Lefaucheur, J. P., & Yuki, N. (2014). Association of antibodies to ganglioside complexes and conduction blocks in axonal Guillain-Barré syndrome presenting as acute motor conduction block neuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 19(2), 115-120.

Dalakas, M. C. (2004). The use of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: evidence-based indications and safety profile. *Pharmacology & Therapeutics*, 102(3), 177-193.

Davidson, A. I., Halstead, S. K., Goodfellow, J. A., Chavada, G., Mallik, A., Overell, J., Lunn, M. P., McConnachie, A., van Doorn, P., & Willison, H. J. (2017). Inhibition of complement in Guillain-Barré syndrome: the ICA-GBS study. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 22(1), 4-12.

Doets, A. Y., Verboon, C., van den Berg, B., Harbo, T., Cornblath, D. R., Willison, H. J., Islam, Z., Attarian, S., Barroso, F. A., Bateman, K., Benedetti, L., van den Bergh, P., Casasnovas, C., Cavaletti, G., Chavada, G., Claeys, K. G., Dardiots, E., Davidson, A., van Doorn, P. A., Feasby, T. E., Galassi, G., Gorson, K. C., Hartung, H-P., Hsieh, S-T., Hughes, R. A. C., Illa, I., Islam, B., Kusunoki, S., Kuwabara, S., Lehmann, H. C., Miller, J. A. L., Mohammad, Q. D., Monges, S., Orazio, E. N., Pardo, J., Pereon, Y., Rinaldi, S., Querol, L., Reddel, S. W., Reisin, R. C., Shahrizaila, N., Sindrup, S. H., Waqar, W., Jacobs, B. C. (2018). Regional variation of Guillain-Barré syndrome. *Brain*, *141*(10), 2866-2877.

Esposito, S., & Longo, M. R. (2017). Guillain-barré syndrome. *Autoimmunity Reviews*, *16*(1), 96-101.

Feasby, T. E., Gilbert, J. J., Brown, W. F., Bolton, C. F., Hahn, A. F., Koopman, W. F., & Zochodne, D. W. (1986). An acute axonal form of Guillain-Barré polyneuropathy. *Brain*, *109*(6), 1115-1126.

Feasby, T. E., Hahn, A. F., Brown, W. F., Bolton, C. F., Gilbert, J. J., & Koopman, W. J. (1993). Severe axonal degeneration in acute Guillain-Barre syndrome: evidence of two different mechanisms? *Journal of the Neurological Sciences*, *116*(2), 185-192.

Fisher, M. A. (1982). F response latency determination. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*, *5*(9), 730-734.

Fisher, M. A. (2007). F waves physiology and clinical uses. *The Scientific World Journal* *7*, 144-160.

Florian, I. A., Lupan, I., Sur, L., Samasca, G., & Timiș, T. L. (2021). To be, or not to be... Guillain-Barré Syndrome. *Autoimmunity Reviews*, *20*(12), 102983.

Galanis, E. (2007). Campylobacter and bacterial gastroenteritis. *Cmaj*, *177*(6), 570-571.

García, L. C., Escudero, J. M. E., de Benito, D. N., Ortez, C., & Nascimento, A. (2022). Neuropatías hereditarias y síndrome de Guillain-Barré. *Unidad de Enfermedades Neuromusculares. Servicio de Neurología. Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona. Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos en Pediatría. 1:197-205.*

Gonçalves, E. (2011). Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (Guillain-Barré syndrome) following dengue fever. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 53, 223-225.

González, P., García, X., Guerra, A., Arango, J. C., Delgado, H., Uribe, C. S., Sará, J., López de Mesa, J. C., & Hernández, O. (2016). Experiencia del síndrome de Guillain-Barré en una Unidad de Cuidados Intensivos neurológicos. *Neurología*, 31(6), 389-394.

Griffin, J. W., Li, C. Y., Ho, T. W., Tian, M., Gao, C. Y., Xue, P., Mishu, B., Cornblath, D. R., Macko, C., McKhann, G. M., & Asbury, A. K. (1996). Pathology of the motor-sensory axonal Guillain-Barré syndrome. *Annals of Neurology*, 39(1), 17-28.

Hadden, R. D. M., Cornblath, D. R., Hughes, R. A. C., Zielasek, J., Hartung, H. P., Toyka, K. V., Swan, A. V. (1998). Electrophysiological classification of Guillain-Barré syndrome: clinical associations and outcome. *Annals of Neurology*, 44(5), 780-788.

Hafer-Macko, C. E., Hsieh, S. T., Li, C. Y., Ho, T. W., Sheikh, K., Cornblath, D. R., McKhann, G. M., Asbury, A. K., & Griffin, J. W. (1996a). Acute motor axonal neuropathy: an antibody-mediated attack on axolemma. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 40(4), 635-644.

Hafer-Macko, C. E., Sheikh, K. A., Li, C. Y., Ho, T. W., Cornblath, D. R., McKhann, G. M., Asbury, A. K., & Griffin, J. W. (1996b). Immune attack on the Schwann cell surface in acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 39(5), 625-635.

Hahn, A. F. (1998). Guillain-barré syndrome. *The Lancet*, 352(9128), 635-641.

Hao, Y., Wang, W., Jacobs, B. C., Qiao, B., Chen, M., Liu, D., Feng, X., & Wang, Y. (2019). Antecedent infections in Guillain-Barré syndrome: a single-center, prospective study. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 6(12), 2510-2517.

Hardy, T. A., Blum, S., McCombe, P. A., & Reddel, S. W. (2011). Guillain-barré syndrome: modern theories of etiology. *Current Allergy and Asthma Reports*, 11, 197-204.

Hirota, N., Kaji, R., Bostock, H., Shindo, K., Kawasaki, T., Mizutani, K., Oka, N., Kohara, N., Saida, T., & Kimura, J. (1997). The physiological effect of anti-GM1 antibodies

on saltatory conduction and transmembrane currents in single motor axons. *Brain: A Journal of Neurology*, 120(12), 2159-2169.

Hong, Y. H., Sung, J. J., Oh, M. Y., Moon, H. J., Park, K. S., & Lee, K. W. (2011). Axonal conduction block at intermediate nerve segments in pure motor Guillain-Barré syndrome. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 16(1), 37-46.

Hughes, R. A., & Cornblath, D. R. (2005). Guillain-Barré syndrome. *The Lancet*, 366(9497), 1653-1666.

Kaida, K., Sonoo, M., Ogawa, G., Kamakura, K., Ueda-Sada, M., Arita, M., Motoyoshi, K., & Kusunoki, S. (2008). GM1/GalNAc-GD1a complex: a target for pure motor Guillain-Barré syndrome. *Neurology*, 71(21), 1683-1690.

Kenan, G., Regev, T., Kushnir, M., Cohen, O., Gandelman-Marton, R., Kimiagar, I., & Armon, C. (2022). Reasons for delayed treatment initiation in Guillain-Barre syndrome. *Journal of the Neurological Sciences*, 434, 120179.

Kuitwaard, K., Bos-Eyssen, M. E., Blomkwist-Markens, P. H., & Van Doorn, P. A. (2009). Recurrences, vaccinations and long-term symptoms in GBS and CIDP. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 14(4), 310-315.

Kuwabara, S., Bostock, H., Ogawara, K., Sung, J. Y., Kanai, K., Mori, M., Hattori, T., & Burke, D. (2003). The refractory period of transmission is impaired in axonal Guillain-Barré syndrome. *Muscle & Nerve*, 28(6), 683-689.

Kuwabara, S., Yuki, N., Koga, M., Hattori, T., Matsuura, D., Miyake, M., & Noda, M. (1998). IgG anti-GM1 antibody is associated with reversible conduction failure and axonal degeneration in Guillain-Barré syndrome. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 44(2), 202-208.

McKhann, G. M., Cornblath, D. R., Griffin, J. W., Ho, T. W., Li, C. Y., Jiang, Z., Wu, H. S., Zhaori, G., Liu, Y., Jou, L. P., Liu, T. C., Gao, C. Y., Mao, J. Y., Blaser, M. J., Mishu, B., & Asbury, A. K. (1993). Acute motor axonal neuropathy: a frequent cause of acute flaccid paralysis in China. *Annals of Neurology*, 33(4), 333-342.

Murillo-Bonilla, L. M., Mendez-Gonzalez, C., Alvarez, B., & Ramirez, C. (2011). Acute motor axonal neuropathy with hyperreflexia and central demyelination associated to anti-GA1 antibodies. *Revista de Neurología*, *52*(5), 283-288.

Ogawa-Goto, K., Funamoto, N., Ohta, Y., Abe, T., & Nagashima, K. (1992). Myelin gangliosides of human peripheral nervous system: an enrichment of GM1 in the motor nerve myelin isolated from cauda equina. *Journal of Neurochemistry*, *59*(5), 1844-1849.

Pham, H. P., & Schwartz, J. (2019). Therapeutic Plasma Exchange in Guillain-Barre Syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *La Presse Médicale*, *48*(11), 338-346.

Sejvar, J. J., Baughman, A. L., Wise, M., & Morgan, O. W. (2011). Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*, *36*(2), 123-133.

Sekiguchi, Y., Uncini, A., Yuki, N., Misawa, S., Notturmo, F., Nasu, S., Kanai, K., Noto, Y., Fujimaki, Y., Shibuya, K., Ohmori, S., Sato, Y., & Kuwabara, S. (2012). Antiganglioside antibodies are associated with axonal Guillain-Barré syndrome: a Japanese-Italian collaborative study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *83*(1), 23-28.

Shahrizaila, N., Lehmann, H. C., & Kuwabara, S. (2021). Guillain-Barré syndrome. *The Lancet*, *397*(10280), 1214-1228.

Uncini, A. (2012). A common mechanism and a new categorization for anti-ganglioside antibody-mediated neuropathies. *Experimental Neurology*, *235*(2), 513-516.

Van den Berg, B., Walgaard, C., Drenthen, J., Fokke, C., Jacobs, B. C., & Van Doorn, P. A. (2014). Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nature Reviews Neurology*, *10*(8), 469-482.

Van Doorn, P. A. (2013). Diagnosis, treatment and prognosis of Guillain-Barré syndrome (GBS). *La Presse Médicale*, *42*(6), e193-e201.

Van Doorn, P. A., Ruts, L., & Jacobs, B. C. (2008). Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barré syndrome. *The Lancet Neurology*, *7*(10), 939-950.

Wanschitz, J., Maier, H., Lassmann, H., Budka, H., & Berger, T. (2003). Distinct time pattern of complement activation and cytotoxic T cell response in Guillain–Barré syndrome. *Brain*, *126*(9), 2034-2042.

Willison, H. J., Jacobs, B. C., & van Doorn, P. A. (2016). Guillain-Barré syndrome. *The Lancet*, *388*(10045), 717-727.

Willison, H. J., & Goodyear, C. S. (2013). Glycolipid antigens and autoantibodies in autoimmune neuropathies. *Trends in Immunology*, *34*(9), 453-459.

Willison, H. J., & Yuki, N. (2002). Peripheral neuropathies and anti-glycolipid antibodies. *Brain*, *125*(12), 2591-2625.

Xu, L., Gao, T. X., Chang, S. H., Jiang, S. M., Zhang, L. J., & Yang, L. (2022). Role of lymphocyte-related immune-inflammatory biomarkers in detecting early progression of Guillain-Barré syndrome. *Journal of Clinical Neuroscience*, *105*, 31-36

Yuki, N. (2001). Infectious origins of, and molecular mimicry in, Guillain-Barré and Fisher syndromes. *The Lancet Infectious Diseases*, *1*(1), 29-37.

Yuki, N., Handa, S., Taki, T., Kasama, T., Takahashi, M., Saito, K., & Miyatake, T. (1992). Cross-reactive antigen between nervous tissue and a bacterium elicits Guillain-Barré syndrome: Molecular mimicry between ganglioside GM1, and lipopolysaccharide from Penner's serotype 19 of *Campylobacter jejuni*. *Biomedical Research*, *13*(6), 451-453.

Yuki, N., & Hartung, H. P. (2012). Guillain–Barré syndrome. *New England Journal of Medicine*, *366*(24), 2294-2304.

Zinkernagel, R. (2007). On observing and analyzing disease versus signals. *Nature Immunology*, *8*(1), 8-10.