

Síndrome de Guillain-Barré: una perspectiva desde Valdecilla

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) es una poliradiculoneuropatía inflamatoria e inmunomediada, y la causa más frecuente de parálisis ascendente aguda. Las variantes básicas del síndrome son las siguientes: desmielinizante (AIDP en el acrónimo anglosajón derivado de *acute inflammatory demyelinating polyneuropathy*), axonales (AMAN, *acute motor axonal neuropathy*; y AMSAN, *acute motor sensory axonal neuropathy*), y síndrome de Miller Fisher. El SGB ha constituido una de las líneas de investigación en el Servicio de Neurología de Valdecilla (Grupo de Enfermedades Neurodegenerativas del IDIVAL y de CIBERNED). A tal fin hemos coordinado esfuerzos con compañeros de los Servicios de Neurofisiología Clínica (Dr. Jesús Calleja [+2015, qepd], y Drs. Antonio García y Pedro Orizaola), Anatomía Patológica (Drs. Javier Figols y Nuria Terán-Villagrà), y Radiología (Dra. Elena Gallardo). Además y colaborando con los Profesores Miguel Lafarga y María Teresa Berciano (Departamento de Anatomía y Biología Celular, UC), hemos puesto en marcha un laboratorio de histopatología de nervio. En esta anotación pasamos breve revista a nuestras principales contribuciones a lo largo de las tres últimas décadas.

Nuestra serie inicial (1975-1988), que incluía 69 pacientes de SGB residentes en Cantabria, demostró una incidencia anual de 0,95 casos (IC 95%: 0,72-1,17), lo cual estaba en línea con lo descrito en otros países europeos (Sedano *et al*, 1994). Factores significativos de mal pronóstico a los 3 meses de curso clínico fueron los siguientes: fase de progresión rápida, mayor duración de la fase de meseta, edad por encima de los 40 años, mayor intensidad de la parálisis en el acmé, atenuación de los potenciales motores y presencia de desnervación. Si bien las formas axonales sólo representaron el 5,8% de los casos, en otro reciente estudio de 56 casos (2009-2017) hemos detectado que dichas formas axonales alcanzan el 28,5%, diferencia justificada por un mejor conocimiento nosológico del síndrome incluyendo el análisis sistemático de la reactividad antigangliósido (Sedano *et al*, 2019).

Los estudios necrópsicos con correlación neurofisiológica en estadios tempranos del curso clínico (≤ 10 días del inicio sintomático) en casos de SGB fatal eran muy escasos. Nuestro Grupo ha descrito cinco de ellos que resumimos a continuación (para revisión, ver Berciano 2003, 2015, 2018, 2019).

La forma motora “pura” del SGB era considerada ejemplo paradigmático de patología axonal. Haciendo uso de secciones semifinas, ultrafinas y de fibras separadas de las raíces lumbares (figura 1), demostramos que substrato patológico no es una patología axonal sino una desmielinización primaria y selectiva de las raíces raquídeas anteriores con degeneración axonal secundaria (Berciano *et al*, 1993). Entonces advertimos del paralelismo entre nuestros hallazgos histopatológicos radiculares y los descritos por Feasby y colaboradores en el SGB axonal (Brain 1986; 109: 1111-26); cuestión que ha sido recientemente reafirmada a partir de una figura compuesta con imágenes de ambos artículos (Berciano, 2018, 2019). Veremos más adelante la relevancia de las lesiones de los troncos proximales en cualquier variante de SGB en su fase precoz.

La pérdida de excitabilidad de los nervios ocurre en una pequeña proporción de casos de SGB. Nuestro segundo clínico-patológico concierne a un paciente con SGB fulminante, cuyos nervios eran inexcitables desde el tercer día de curso clínico (Berciano *et al*, 1997). En el estudio histológico nos topamos con un patrón desmielinizante puro en las raíces raquídeas, mientras que en troncos nerviosos más distantes tal patología iba asociada con una florida degeneración axonal activa. Si bien este marco neuropatológico era inédito en patología humana, hallazgos similares se habían descrito en la neuritis autoinmune experimental (NAE) inducida con el componente P2 de la mielina (Hahn *et al*, Acta Neuropathol 1991; 82: 60-5). El mecanismo de esta degeneración axonal en el seno de una patología primariamente desmielinizante había sido interpretada como secundaria a la inflamación endoneurial (*bystander effect*); dado que en nuestro material la infiltración inflamatoria endoneurial, sobre todo macrofágica, era ubicua, argumentamos que debía haber otras alternativas fisiopatológicas. Y, en efecto, en la NAE-P2 se había demostrado que la degeneración axonal puede ser centrofascicular (isquémica) y relacionarse con el pico de presión endoneurial en los troncos nerviosos dotados de epi-perineuro, esto es, desde los nervios espinales a los segmentos nerviosos pre-terminales (para revisión, ver Berciano *et al*, 2017).

Por todo lo descrito, planificamos que en futuros casos de SGB fatal, el estudio necrópsico incluyera una disección de la cola de caballo con apertura de los forámenes vertebrales L5 hasta alcanzar los ganglios raquídeos, nervios espinales y sus ramos ventrales y, más distantemente, segmentos representativos del plexo lumbosacro, y del nervio ciático y de sus ramos. Es oportuno recordar que las raíces anteriores y posteriores atraviesan el espacio subaracnoideo recubiertas por una tenue capa aracnoidea con alta compliancia, lo cual en caso de inflamación permite un incremento de su diámetro sin que ello suponga una elevación significativa de la presión endoneurial (figura 2). A partir del ángulo subaracnoideo la duramadre se continúa como epineuro y la aracnoides forma el perineuro, envolturas que acompañan a los troncos nerviosos hasta sus segmentos preterminales. El epi-perineuro tiene una baja compliancia, de modo que cualquier reacción inflamatoria endoneurial puede condicionar un incremento de su presión (ver figura 2 para más detalles). En dos enfermos con SGB grave, cuyos estudios neurofisiológicos iniciales demostraron un patrón axonal, había lesiones des-remielinizantes radiculares, mientras que en los nervios espinales y plexo lumbosacro la desmielinización iba acompañada de áreas centrofasciculares o en cuña con pérdida de fibras mielínicas gruesas y signos de regeneración axonal (figura 3); tales lesiones focales son características de una neuropatía isquémica sobrevenida (Berciano *et al*, 2000, 2009). Degeneración axonal activa (fibras con colapso de la mielina) fue la lesión predominante en el nervio sural. El diagrama de la figura 2 se ha diseñado para facilitar la comprensión de los mecanismos que operan en una histopatología con tal variabilidad topográfica próximo-distal.

Los estudios por resonancia magnética en el SGB temprano han demostrado, casi constantemente, un realce post-contraste de las raíces raquídeas, que es selectivo para las raíces ventrales en el GBS motor puro (para revisión, ver Berciano *et al*, 2017). La ultrasonografía (US) de nervio es ya una técnica de rutina en el estudio de las

enfermedades del sistema nervioso periférico. Nuestro Grupo ha reportado uno de los primeros estudios sonográficos en una serie de 6 pacientes consecutivos de SGB temprano, 4 catalogados como AIDP y 2 como AMSAN (Gallardo *et al*, 2015). Las alteraciones fundamentales recayeron en los ramos ventrales de los nervios C5-C7 consistiendo en una combinación variable de incremento del área seccional transversa y de borrosidad del anillo perineural hiperecoico fisiológico; tiene interés señalar que en un caso fatal hubo una perfecta correlación entre hallazgos sonográficos e histopatológicos (figura 4). En la variante paraparéctica y axonal de SGB las alteraciones sonográficas también recaen en los nervios espinales (Berciano *et al*, 2016). Se sabe que la eficiencia de la barrera hemato-endoneural es menor en las raíces raquídeas, ganglios raquídeos, nervios espinales y segmentos nerviosos terminales (Kanda, JNNP 2013; 84: 208-12). Esto explicaría que en el SGB temprano el edema inflamatorio predomine en estas áreas con barrera menos eficiente, lo cual en los nervios espinales (dotados de epi-perineuro) puede acarrear un incremento crítico de la presión endoneural, responsable del fallo de la conducción y eventualmente de la degeneración axonal (figura 2). Que el predominio lesional inicial en el SGB radique en los nervios espinales ya había sido señalado en el trabajo clásico de Haymaker y Kernohan (Medicine 1949; 28: 59-141) (Berciano, 2017).

El diagnóstico del SGB descansa fundamentalmente en los datos clínicos y en el estudio neurofisiológico, que permite establecer las variantes señaladas en el primer párrafo. Hay una enorme controversia en torno a la fiabilidad diagnóstica del estudio neurofisiológico en la fase muy temprana de la enfermedad (≤ 4 días del inicio). Nosotros abordamos la cuestión en 15 pacientes de SGB aplicando el siguiente plan de estudio (Berciano *et al*, 2020): i/ exploración clínica consecutiva protocolizada (Sedano *et al*, 1994, 2019); ii/ examen neurofisiológico inicial en los primeros cuatro días, y consecutivo a partir de la segunda semana; iii/ revisión de los registros neurofisiológicos para su clasificación siguiendo recientes criterios optimizados *ad hoc*; y iv/ en 14 casos, un estudio de mapa neural por US. Los resultados de los estudios neurofisiológicos consecutivos se ilustran en la figura 5. En síntesis, inicialmente en sólo 3 (20%) casos el patrón electrofisiológico fue específico, mientras que tras el examen consecutivo la tipificación fue posible en todos salvo uno cuyo trazado se había normalizado. Como en el estudio previo (*vide supra*), la US de nervio demostró que las principales alteraciones recaen en los ramos ventrales de los nervios C5-C7; esto tiene una enorme trascendencia para entender que el mecanismo de la parálisis puede radicar en un bloqueo proximal de la conducción nerviosa. En este trabajo planteamos nuevas ideas sobre los mecanismos que operan en las alteraciones muy precoces de la conducción nerviosa: lo patógeno no es la desmielinización ni la degeneración axonal, que todavía no han entrado en escena, sino el edema inflamatorio que afecta sobre todo a los nervios espinales donde puede causar un bloqueo de la conducción isquémico, que excepcional y selectivamente afecta a las fibras aferentes la (García *et al*, 2018). En casos de SGB grave, nuestros hallazgos plantean la necesidad de nuevas estrategias terapéuticas con fármacos antiedema (Berciano *et al*, 2017), lo cual es aplicable a pacientes con dolor neuropático rebelde (Berciano, 2018a).

Resumiendo, nuestro Grupo ha aportado nuevas perspectivas nosológicas al SGB temprano replanteando la trascendencia del edema inflamatorio en los nervios espinales, lo cual abre nuevos enfoques fisiopatológicos, diagnósticos, y terapéuticos.

José Berciano

Profesor emérito, UC y CIBERNED

Universidad de Cantabria

Servicio de Neurología

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

Grupo de Investigación de Enfermedades Neurodegenerativas del Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL) y del Centro de Investigación en Red de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED)

Santander, 16 de enero de 2020

E-mail: jaberciano@humv.es; joseberciano51@hotmail.com

Referencias

Berciano J. [Axonal pathology in Guillain-Barré syndrome: a complex pathophysiology]. *Neurologia*. 2003 Apr;18(3):121-31. Review. Spanish. No abstract available. PMID: 12677477.

Berciano J. Guillain-Barré syndrome. LAP Lambert Academic Publishing, Saarbrücken, Germany, 2015: 1-178.

Berciano J. Spinal nerve involvement in early Guillain-Barré syndrome: The Haymaker and Kernohan's legacy. *J Neurol Sci*. 2017 Nov 15;382:1-9. doi: 10.1016/j.jns.2017.09.017. Epub 2017 Sep 13. Review. PMID: 29110997.

Berciano J. Axonal pathology in early stages of Guillain-Barré syndrome. *Neurologia*. 2018 Jul 26. pii: S0213-4853(18)30176-2. doi: 10.1016/j.nrl.2018.06.002. [Epub ahead of print] English, Spanish. PMID: 30057217.

Berciano J. Neuropathic Pain in Early Guillain-Barré Syndrome. *Pain Physician*. 2018a May;21(3):E279-E280. No abstract available. PMID: 29871382

Berciano J. Pathology of early Guillain-Barré syndrome. *Neurol Disord & Epilepsy J*. 2019; 2 (2) 125.

Berciano J, Coria F, Montón F, Calleja J, Figols J, Lafarga M. Axonal form of Guillain-Barré syndrome: evidence for macrophage-associated demyelination. *Muscle Nerve*. 1993 Jul;16(7):744-51. PMID: 8505931.

Berciano J, Figols J, García A, Calle E, Illa I, Lafarga M, Berciano MT. Fulminant Guillain-Barré syndrome with universal inexcitability of peripheral nerves: a clinicopathological study. *Muscle Nerve*. 1997 Jul;20(7):846-57. PMID: 9179157.

Berciano J, García A, Figols J, Muñoz R, Berciano MT, Lafarga M. Perineurium contributes to axonal damage in acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology*. 2000 Aug 22;55(4):552-9. PMID: 10953191.

Berciano J, García A, Villagrà NT, González F, Ramón C, Illa I, Berciano MT, Lafarga M. Severe Guillain-Barré syndrome: sorting out the pathological hallmark in an electrophysiological axonal case. *J Peripher Nerv Syst*. 2009 Mar;14(1):54-63. doi: 10.1111/j.1529-8027.2009.00206.x. PMID: 19335540.

Berciano J, Gallardo E, Orizaola P, de Lucas EM, García A, Pelayo-Negro AL, Sedano MJ. Early axonal Guillain-Barré syndrome with normal peripheral conduction: imaging evidence for changes in proximal nerve segments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 May;87(5):563-5. doi: 10.1136/jnnp-2015-310601. Epub 2015 May 13. No abstract available. PMID: 25972276.

Berciano J, Sedano MJ, Pelayo-Negro AL, García A, Orizaola P, Gallardo E, Lafarga M, Berciano MT, Jacobs BC. Proximal nerve lesions in early Guillain-Barré syndrome: implications for pathogenesis and disease classification. *J Neurol*. 2017 Feb;264(2):221-236. doi: 10.1007/s00415-016-8204-2. Epub 2016 Jun 17. Review. PMID: 2731496.

Berciano J, Orizaola P, Gallardo E, Pelayo-Negro AL, Sánchez-Juan P, Infante J, Sedano MJ. Very early Guillain-Barré syndrome: A clinical-electrophysiological and ultrasonographic study. *Clin Neurophysiol Pract*. 2020; 5: 1-9. doi: 10.1016/j.cnp.2019.11.003. eCollection 2020. PMID: 31886449.

Gallardo E, Sedano MJ, Orizaola P, Sánchez-Juan P, González-Suárez A, García A, Terán-Villagrà N, Ruiz-Soto M, Álvaro RL, Berciano MT, Lafarga M, Berciano J. Spinal nerve involvement in early Guillain-Barré syndrome: a clinico-electrophysiological, ultrasonographic and pathological study. *Clin Neurophysiol*. 2015 Apr;126(4):810-9. doi: 10.1016/j.clinph.2014.06.051. Epub 2014 Aug 21. PMID: 25213352.

García A, Sedano MJ, Álvarez-Paradelo S, Berciano J. Reversible conduction failure on the deep tendon reflex response recording in early Guillain-Barré syndrome. *Clin Neurophysiol Pract*. 2018 Nov 3;3:159-163. doi: 10.1016/j.cnp.2018.09.001. eCollection 2018. PMID: 30560219.

Sedano MJ, Calleja J, Canga E, Berciano J. Guillain-Barré syndrome in Cantabria, Spain. An epidemiological and clinical study. *Acta Neurol Scand*. 1994 Apr;89(4):287-92. PMID: 8042448.

Sedano MJ, Orizaola P, Gallardo E, García A, Pelayo-Negro AL, Sánchez-Juan P, Infante J, Berciano J. A unicenter, prospective study of Guillain-Barré syndrome in Spain. *Acta Neurol Scand*. 2019 Jun;139(6):546-554. doi: 10.1111/ane.13092. Epub 2019 Apr 10. PMID: 30929269

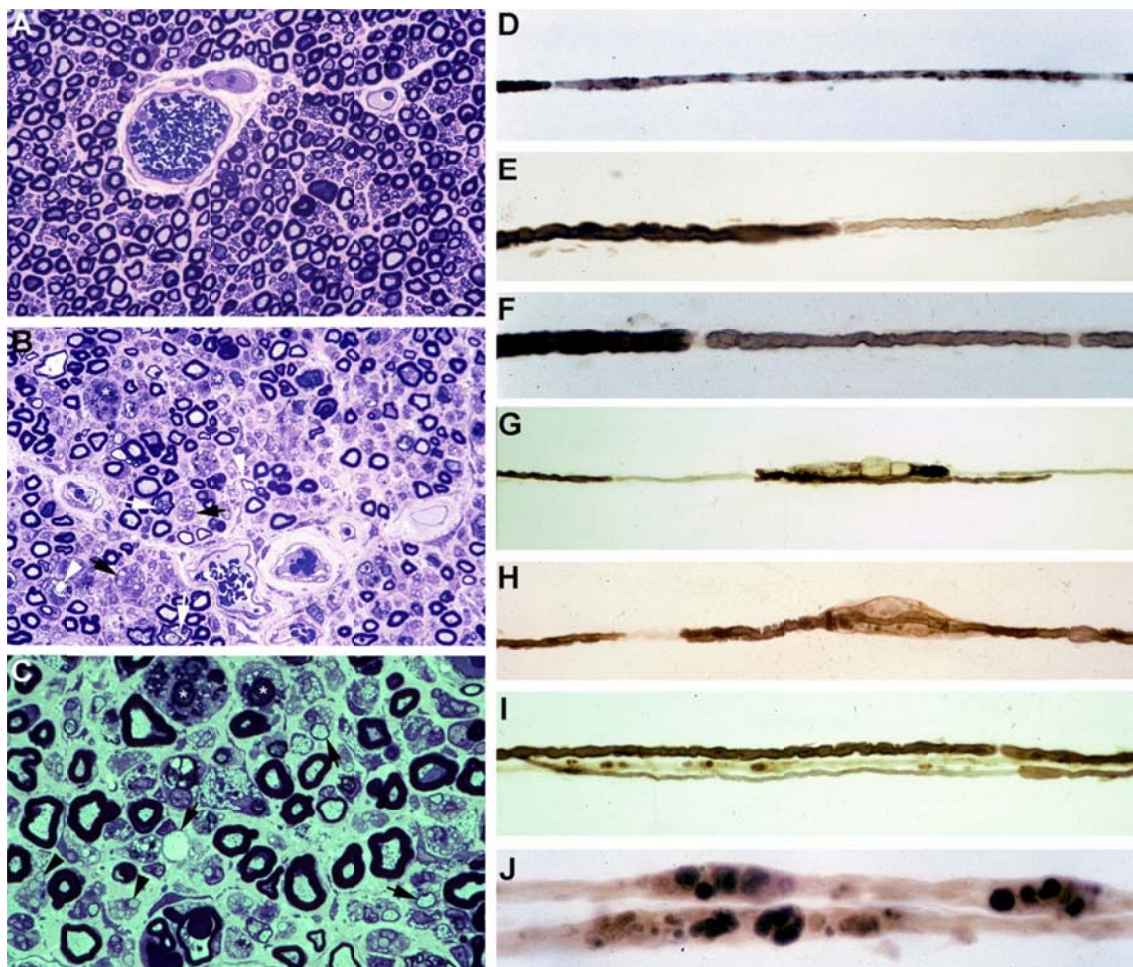


Figura 1. Patología en el SGB motor puro. Hemos mantenido la leyenda original (Berciano *et al*, 1993). (A, B) Transverse semithin sections of L5 dorsal (A) and ventral roots (B). Density of myelinated fibers appears preserved in dorsal root and reduced in ventral root (for diameter-frequency histograms, see figure 2 in reference 29). In ventral root note the presence of numerous lipid-laden macrophages, fibers exhibiting vesiculo-vacuolar dissolution of myelin (white arrows), de-remyelinated fibers (white arrowheads), degenerated fibers with myelin collapse indicative of axonal degeneration (asterisks), and clusters of regeneration containing either non-myelinated or re-myelinated axons (black arrows). No lesions are observed in dorsal root (Toluidine blue; x400 before reduction). (C) Transverse semithin section of L5 ventral root at higher magnification showing numerous endoneurial lipid-laden macrophages sometimes encircling degenerated fibers. Note the presence of de-remyelinated fibers (black arrows), fibers exhibiting axonal degeneration (white asterisks), and clusters of regeneration containing non-myelinated axons (black arrowheads) (Toluidine blue; x630 before reduction). Starting from these semithin sections, it is not an easy task to establish if we are confronted with either a primary demyelinating or an axonal process. (D-J) To clarify the issue we carried out teased fiber preparation from L5 ventral root, which showed the following features: (D) entire internodal demyelination (x100 before reduction); (E, F) entire internodal de-remyelination (x250 before reduction); (G, H) paranodal demyelination and vesiculovacuolar dissolution of myelin (x160 and x100 before reduction); (I) three fibers showing normal texture (upper one), axonal degeneration (middle one), and extensive demyelination (lower one) (x160 before reduction); and (J) wallerian-like degeneration with linear rows of osmiophilic droplets (x400 before reduction). In short, teased fiber study unambiguously shows that we are confronted with a primary demyelinating process with secondary axonal degeneration.

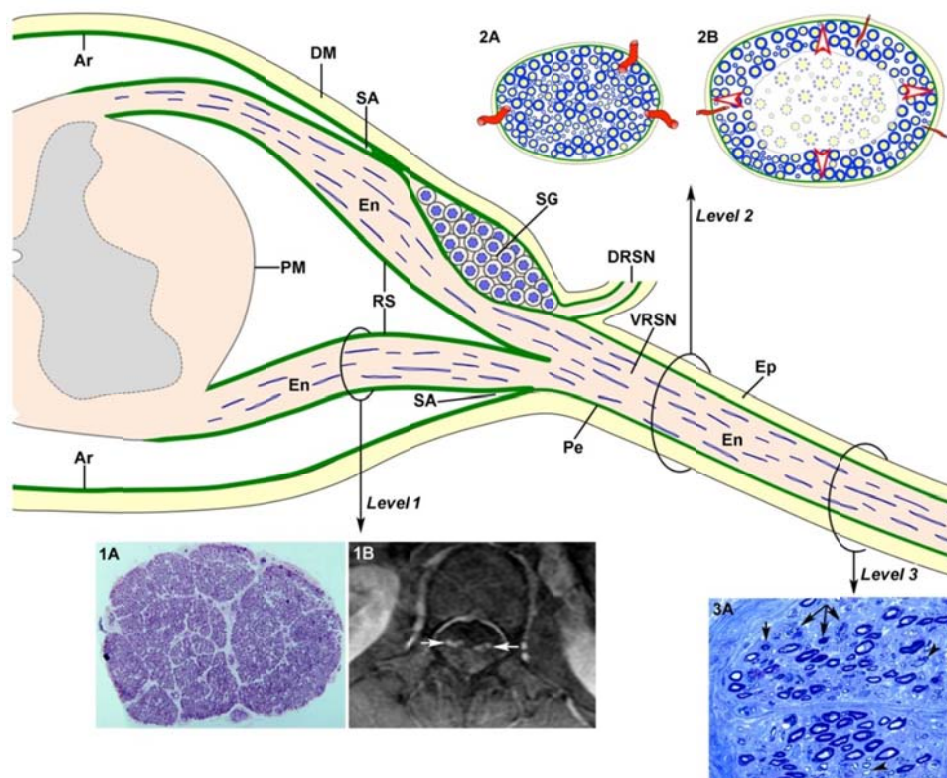


Figura 2. Diagrama de la anatomía microscópica de la médula espinal, raíces raquídeas y nervio espinal con ilustración de las lesiones representativas en el SGB temprano. Hemos mantenido la leyenda original (Berciano *et al*, 2017). As of subarachnoid angle (SA), the epineurium (Ep) is in continuity with the dura mater (DM). The endoneurium (En) persists from the peripheral nerves through the spinal roots to their junction with the spinal cord. At the SA, the greater portion of the perineurium (Pe) passes between the dura and the arachnoid (Ar), but a few layers appear to continue over the roots as the inner layer of the root sheath (RS). The arachnoid is reflected over the roots at the SA and becomes continuous with the external layers of the RS. At the junction with the spinal cord, the outer layers become continuous with the pia mater (PM). Immediately beyond the spinal ganglion (SG), at the SA, the ventral and dorsal nerve roots unite to form the spinal nerve, which emerges through the intervertebral foramen and divides into a dorsal ramus (DRSN) and a ventral ramus (VRSN). Therefore intrathecal nerve roots are covered by an elastic root sheath derived from the arachnoid, whereas spinal nerves possess epi-perineurium which is relatively inelastic. Proximal-to-distal early GBS inflammatory lesions are illustrated as follows: ventral lumbar root (*level 1*), spinal nerve (*level 2*) and sciatic nerve (*level 3*). At *level 1*, this semithin complete cross section of ventral L5 root shows preservation of the density myelinated fibers (**1A**), though inflammatory lesions, observable at higher augmentation (not shown), may account for increased surface area, and thickening and contrast enhancement of ventral roots on spinal MRI (**1B**, arrows). Both cartoons at *level 2* illustrate the following features: i/ normal anatomy of spinal nerve, usually monofascicular with epi-perineurial covering (**2A**), which account for its sonographic appearance usually consisting of a hypoechoic oval structure surrounded by hyperechoic perineurial rim; and ii/ endoneurial inflammatory edema may cause a critical elevation in EFP that constricts transperineurial vessels by stretching the perineurium beyond the compliance limits (**2B**, arrowheads), which could result in areas of endoneurial ischemia, here centrofascicular. As illustrated here (**2A vs 2B**), despite low spinal nerve compliance, early inflammatory events in GBS may cause an increase of CSA; moreover, perineurial inflammation accounts for loss of hyperechoic perineurial rim. At *level 3* (**3A**), this cross semithin section of sciatic nerve from a fatal AIDP patient shows several myelinated fibers exhibiting wallerian-like degeneration (myelin collapse, arrows) secondary to more proximal demyelinating lesions; note the presence of remyelinated fibers (arrowheads) and lipid-laden macrophages. Without knowledge of proximal nerve pathology, such distal florid wallerian-like lesions would make it very difficult to reach an accurate diagnosis.

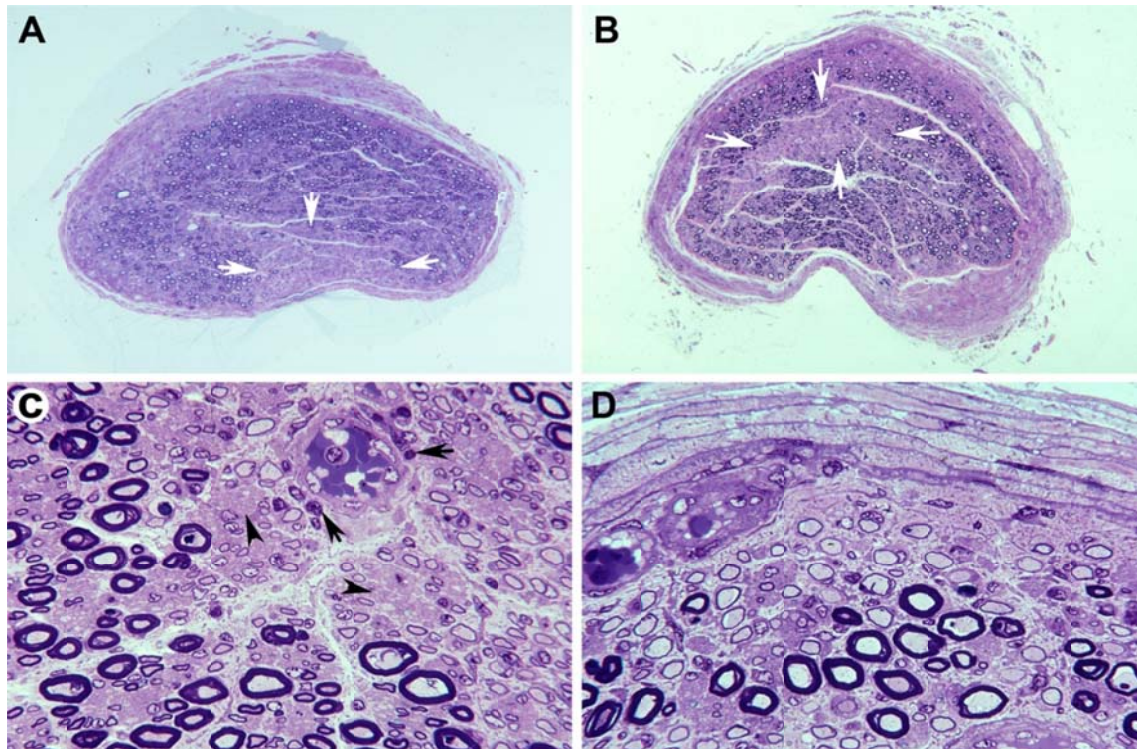


Figura 3. Lesiones isquémicas de los troncos nerviosos proximales en AIDP. Hemos mantenido la leyenda original (Berciano *et al*, 2000). **(A)** Semithin cross-section of the third lumbar nerve showing a wedge-shape area (arrows) with marked loss of myelinated fibers (Toluidine blue; x62 before reduction). **(B)** Semithin cross-section of the lumbosacral trunk with a centrofascicular area (arrows) also exhibiting marked loss of myelinated fibers (Toluidine blue; x62 before reduction). Both in **A** and **B** note apparent widespread diminution of myelinated fibers. **(C)** This high-power view of the central region of the lumbosacral trunk illustrates severe reduction of large myelinated fibers, thinly myelinated small axons, preserved unmyelinated axons (arrowheads), and widespread endoneurial mononuclear inflammatory cells, some of them with perivascular distribution (arrows) (Toluidine blue; x375 before reduction). **(D)** This high-power view of the subperineurial region of the lumbosacral trunk shows numerous demyelinated fibers and mononuclear cells; such extensive demyelination accounts, to some degree, for the apparent widespread loss of myelinated fibers observed in **A** and **B** (Toluidine blue; x475 before reduction).

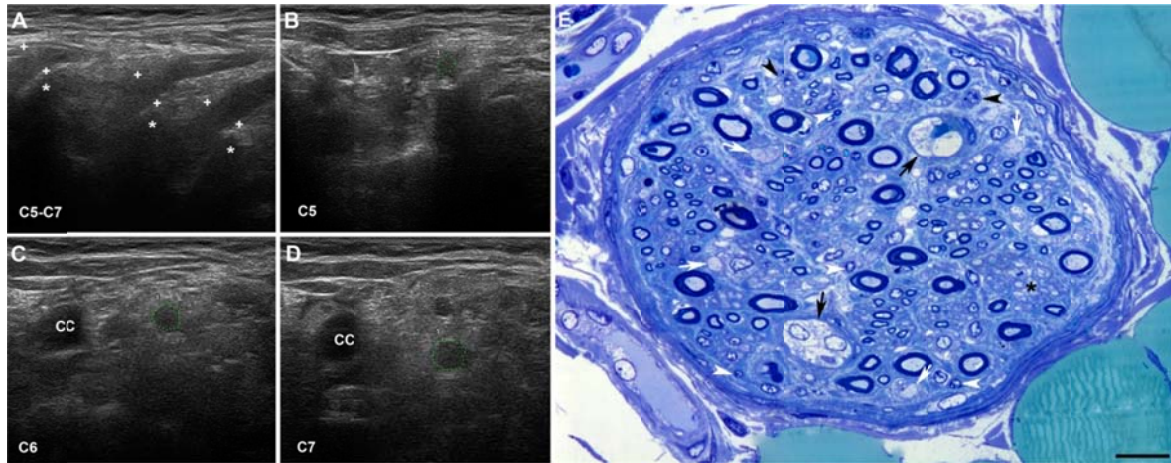


Figura 4. Hallazgos ultrasonográficos (quinto día de curso clínico) y patológicos (noveno día) en un caso de AIDP fatal. Hemos mantenido la leyenda original (Gallardo *et al*, 2015). (A) Sagittal sonogram showing blurred boundaries of the 3 scanned cervical nerves (callipers). Asterisks indicate transverse vertebral processes. (B-D) Short-axis sonograms showing the CSA of each cervical nerve (dotted green tracings; for values); note that perineurial hyperechoic rims are not identified and that the edge between the nerve and the surrounding fat is not clear. CC indicates common carotid artery. (E) Semithin cross section of a small fascicle of the ventral ramus of the sixth cervical nerve. Note the presence of denuded large axons (white arrows), endoneurial infiltration of mononuclear cells (white arrowheads), and lipid-laden macrophages (black arrowheads). Preserved clusters of unmyelinated fibres can be seen (asterisk). The two post-capillary venules exhibit plump endothelial cells (black arrows). No images of acute axonal degeneration are identified. To some degree, denuded axons and widespread inflammatory oedema could account for the apparent reduction of myelinated fibres. Note also the presence of epi-perineurial inflammatory cells, which account for loss of physiologic perineurial hyperchoic rims. (Bar, 20 μ m).

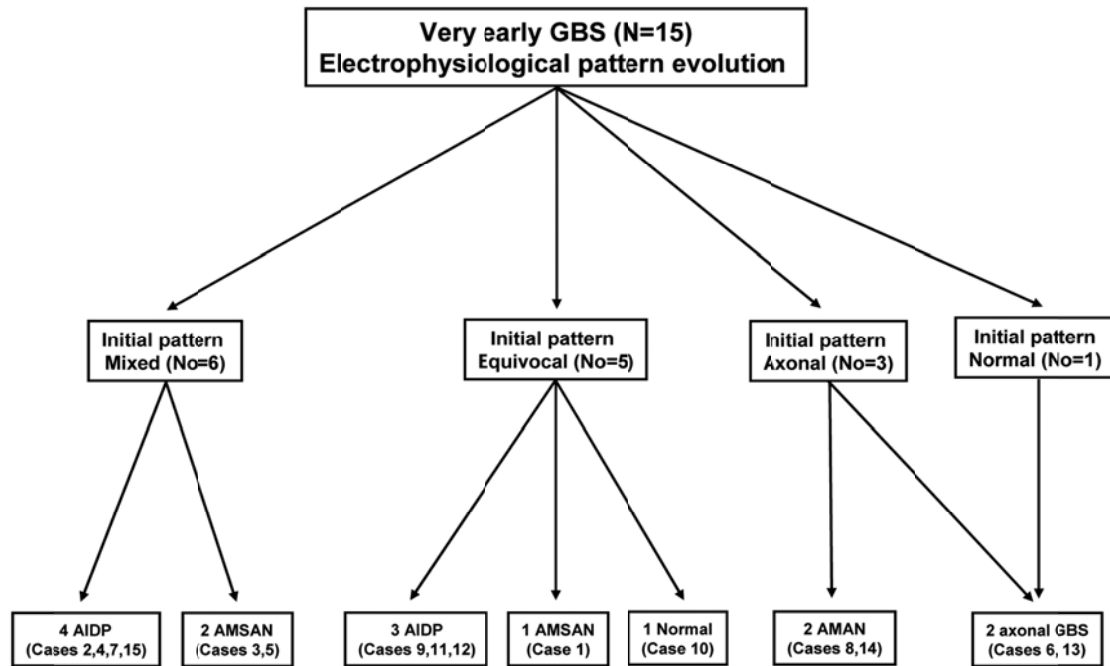


Figura 5. Flujograma del diagnóstico neurofisiológico consecutivo. Hemos mantenido la leyenda original (Berciano *et al*, 2020) Flow chart of VEGBS patient ascertainment according to initial (≤ 4 days after onset) and subsequent electrophysiological evaluations. The middle panel of boxes indicates that initially accurate GBS sub-typing was only possible in 3 (20%) cases categorized as axonal pattern. Initial mixed pattern (combining criteria of both axonal failure and demyelination) evolved into either AIDP or AMSAN. Initial equivocal pattern resulted in AIDP, AMSAN or normalization. For all 3 axonal GBS patients, sub-typing did not change. The only VEGBS patient showing initial normal NCS evolved into axonal GBS. Note that after serial electrodiagnosis, disease sub-typing was not possible in 1 (6.7%) case (No. 10).