

La pesante eredità neurologica di un'infezione che sembrava banale

Marina Bosisio
Medicina generale
Monza

Una diagnosi rara ma, non eccezionale, cui occorre pensare in presenza di manifestazioni neurologiche inspiegate, dopo una virosi.

Se si pensa che l'incidenza della Guillain Barré (infiammazione acuta delle radici nervose, o poliradiculonevrite acuta) varia da meno di 1 ogni 100.000 persone nei soggetti sotto i 30 anni a 4 ogni 100.000 in quelli oltre i 75 anni, è evidente che il medico di famiglia non ha molte possibilità di vederne durante la propria vita professionale. E' bene però che di fronte a una persona che lamenta un'astenia progressiva importante, magari dopo un episodio febbrile, egli ammetta nella diagnosi differenziale anche questa malattia, la cui rapidità di progressione e il possibile coinvolgimento della muscolatura respiratoria rendono necessa-

ria una terapia intensiva in un quarto dei casi. In questo paziente l'astenia era insorta acutamente, seguita a distanza di poche ore da difficoltà motoria agli arti inferiori e parestesie prima e deficit motorio poi agli arti superiori: il quadro di compromissione sensitiva e motoria dei segmenti distali e prossimali è tipico delle polineuropatie.

A volte la sintomatologia non è così conclamata e ci può essere solo fatica a muoversi. In questo caso la diagnosi differenziale può essere con la miastenia, un deficit elettrolitico, una miopatia acuta (soprattutto se un paziente assume statine), un'intossicazione da botulino e, dove manchi la copertura vaccinale, con la poliomielite.

Molto importante è l'anamnesi:

- familiare: permette di ipotizzare una forma ereditaria;
- lavorativa: intende escludere neuropatie da intossicazione con metalli pesanti;
- patologica remota e prossima: indaga su forme metaboliche quali il diabete, o, come in questo paziente, su recenti malattie virali.

E' caratteristico della neuropatia di Guillain Barré il progredire in poche ore di un deficit sensitivo e motorio ai quattro arti, dopo un episodio infettivo. I **sintomi sensitivi** precedono quelli motori:

- formicolii;
- sensazione di puntura;
- bruciore;
- disestesia;
- iperestesia;
- iperpatia;
- sensazione di «qualcosa che stringe».

Inizialmente sono colpite le estremità degli arti inferiori con perdita di sensibilità e impossibilità alla dorsiflessione del piede; con il passar del tempo vengono coinvolte le parti inferiori delle gambe (sensazione di gambe di legno).

Compare iporiflessia dei segmenti osteotendinei: se il paziente dice di camminare «come uno zombi», la causa, all'inizio, non è tanto la

LA STORIA

Cammino come gli zombi dei film di Romero

Iperteso da un lustro, con qualche accenno di ansia, il signor Fabrizio G. di 63 anni è in pensione da tre, ma ancora molto attivo e, perciò, scarso frequentatore dell'ambulatorio.

Mi ha quindi allarmato, una sera, la preoccupazione che trapelava dalla sua telefonata in studio: dal pomeriggio sentiva le gambe molto stanche, deboli e la schiena dolente; adesso cominciava ad avere anche formicolii alle braccia. «Riesce a camminare?» gli ho chiesto, «Sì, ma come uno "zombi" in un film di Romero» è stata la sua risposta. Non aveva febbre, né altri sintomi. L'avevo visto qualche giorno prima per un *Herpes zoster* toracico, per il quale gli avevo prescritto aciclovir. Ero sulle spine, come sempre quando non capisco cosa stia succedendo e gli ho consigliato di andare in pronto soccorso se la situazione fosse peggiorata; altrimenti ci saremmo visti all'indomani.

Il giorno dopo la moglie mi ha avvertito che si era imposta la prima soluzione, perché durante la notte era diventato difficile per Fabrizio muovere le braccia. Eseguiti gli esami del caso (elettromiografia ed esame del liquor) è stata posta diagnosi di Guillain Barré, probabilmente conseguente all'*Herpes zoster*. Ha avuto un decorso che definirei «violento»: nonostante la plasmateresi e le immunoglobuline il paziente ha sperimentato tutti i deficit e le complicanze possibili (non deglutiva, non si scaricava, fibrillava) e, dopo una settimana di ricovero, ha dovuto essere trasferito in rianimazione per insufficienza respiratoria. Ora, però, i colleghi rianimatori mi assicurano che la prognosi *quoad vitam* è buona.

debolezza muscolare, quanto proprio la perdita della sensibilità propriocettiva.

La sintomatologia motoria inizia con la debolezza muscolare (estensoria più che flessoria) e raggiunge l'apice con la compromissione multisetoriale (muscolatura degli arti, della deglutizione, della masticazione, della respirazione, del comparto autonomo): nel giro di un mese il malato non riesce più a muovere nessun segmento muscolare.

Oltre che dall'infezione da *Herpes zoster*, che aveva colpito il signor Fabrizio nei giorni immediatamente precedenti la sindrome di Guillain Barré, questa può essere preceduta da infezioni da *Campilobacter jejuni*, *Mycoplasma*, *Haemophilus influenzae* e *Citomegalovirus*. L'infezione di questi microrganismi provoca, sporadicamente, anticorpi che presentano reattività crociata con antigeni neurali e determinano una neuropatia infiammatoria (Hughes 2005). Qualche piccola epidemia si presenta dopo un dilagare di gastroenteriti virali o dell'influenza. E' stato anche ipotizzato (Juurlink 2006) un aumento di casi dopo la vaccinazione antinfluenzale; questo dato ha segnalazioni ancora controverse (Hughes 2006, Anonimo 2007).

A seconda del tipo di danno assonale, si distinguono varie forme:

- poliradicoloneuropatia demielinizzante acuta infiammatoria (AIDP);
- neuropatia assonale motoria acuta (AMAN),
- neuropatia acuta assonale motoria e sensitiva (AMSAN);
- forma acuta pandisautonomica (con coinvolgimento del simpatico e del parasimpatico) nelle varianti della sindrome di Fisher e orofaringea.

La AIDP e la Fisher si caratterizzano per la demielinizzazione e la sintomatologia dipende dalla distribuzione dell'infiltrazione dei macrofagi che è multifocale: essi invadono la mielina e denudano gli assoni, colpendo gli antigeni sulla superficie delle cellule di Schwann, con attivazione del complemento. Nella AMAN e nella AMSAN, invece, gli antigeni bersaglio sono quelli dei gangliosidi sull'asse mielinico, per cui la mielina resta intatta, mentre viene danneggiato l'assone.

La conferma diagnostica di polineuropatia si ottiene con lo studio neurofisiologico. L'elettromiografia serve per differenziare il danno

RIMUOVERE DAL SANGUE CIÒ CHE NUOCE

BOX 1

Nella plasmateresi terapeutica un separatore cellulare estrae il plasma del paziente, mentre le emazie sono restituite in un fluido (per esempio albumina al 5 per cento). Dopo aver rimosso i componenti plasmatici indesiderati la quota rimanente del plasma viene infusa nuovamente nel paziente. Per essere di beneficio, la plasmateresi deve essere usata nelle condizioni morbose nelle quali il plasma contiene una sostanza patogenetica nota e che può essere rimossa più rapidamente di quanto l'organismo la produca: è utile nel trattamento iniziale di processi autoimmuni rapidamente progressivi. La plasmateresi terapeutica spesso è ripetuta; il volume da scambiare, la frequenza, il tipo del liquido di sostituzione e altre variabili, sono decisi in base alla gravità della condizione. Le indicazioni correnti per la plasmateresi, secondo l'American Association of Blood Banks, sono elencate nella tabella 1.

del nervo da quello del muscolo o da quello della giunzione neuromuscolare. Lo studio della conduzione nervosa (di solito su tre nervi sensitivi e tre nervi motori) distingue il danno da demielinizzazione o da perdita di assoni, a seconda che rallenti la velocità di conduzione o si riduca l'ampiezza dei potenziali di azione evocati: si possono così avere indicazioni sul grado e sulla sede della compromissione nervosa per il giudizio prognostico. Se, fatto precocemente, il test è normale, va ripetuto a distanza di 1-2 settimane. L'elettromiografia eseguita a paziente stabilizzato >>>

QUANDO SERVE RIPULIRE IL PLASMA

TABELLA 1

Come terapia primaria:

- polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica
- crioglobulinemia
- sindrome di Goodpasture
- sindrome di Guillain Barré
- ipercolesterolemia familiare omozigote
- sindrome da iperviscosità
- miastenia gravis
- porpora post-trasfusionale
- morbo di Refsum (raro dismetabolismo lipidico ereditario)
- porpora trombotica trombocitopenica

Come intervento aggiuntivo:

- malattia da agglutinine fredde
- sovradosaggio di farmaci
- sindrome HELLP (emolisi, aumento degli enzimi epatici e bassa conta piastrinica)
- sindrome emolitico-uremica
- pemfigus vulgaris

- trombocitopenia da chinina - chinidina
- glomerulonefrite rapidamente progressiva
- vasculite sistemica (primitiva o secondaria ad AR o LES)

Incerto rapporto rischio beneficio:

- trapianto d'organo o di midollo ABO-incompatibile
- shock da ustione, refrattario
- inibitori di fattori coagulativi
- porpora trombocitopenica idiopatica (adsorbimento su proteina A)
- trattamento materno di incompatibilità materno-fetale
- sclerosi multipla
- sclerosi sistemica progressiva
- aplasia pura dei GR
- marasma tireotossico
- refrattarietà trasfusionale dovuta ad alloanticorpi (GR, piastrine, HLA)
- anemia emolitica autoimmune da anticorpi caldi

Bibliografia

Anonimo. Segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccini: i dati della Rete nazionale di farmacovigilanza. *BIF* 2007; 1: 17.

Cheng BC et al. Predictive factors and long term outcome of respiratory failure after Guillain Barré syndrome. *Am J Med Sci* 2004; 327: 336.

Forsberg A et al. Use of health care, patient satisfaction and burden of care in Guillain Barré Syndrome. *J Rehabil Med* 2006; 38: 230.

Hughes RA et al. Guillain Barré Syndrome. *Lancet* 2005; 366: 1653.

Hughes RA et al. No association between immunization and Guillain Barré syndrome in UK 1992 to 2000. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1301.

Juurink DN et al. Guillain Barré syndrome after influenza vaccination in adults: a population based study. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2217.

Raphael JC. Guillain Barré. *Rev Prat* 2005; 55: 823.

Guillain Barré Syndrome

Occhio Clinico 2007; 5: 8

Key words

Polyneuropathy;
Guillain Barré

Summary

The inflammatory neuropathy of Guillain Barré syndrome, has an incidence of 4 in every 100,000 people aged over 75. The first symptoms are growing asthenia affecting first the lower limbs then the upper ones, followed by the appearance of sensorial and motor defects, problems with swallowing the cardiac and respiratory muscles. The treatment consists of repeated plasmapheresis or of administering immunoglobulin. Neither treatment is preferable over the other, and using them together is not coadjutant. The quicker the disease evolves, the slower treatment will take.

CHE NE SARÀ DI LORO?

BOX 2

Un campione di 44 pazienti è stato seguito in Svezia e analizzato per quanto riguarda la disabilità residua e la qualità di vita 2 settimane, 2 e 6 mesi, 1 e 2 anni dalla comparsa della malattia (Forsberg 2006). L'impatto della sindrome di Guillain Barré sulle cosiddette activities of daily living (attività lavorativa, della vita sociale) e sulla percezione della qualità di vita è decisamente ne-

gativo: dopo 2 anni, il 17 per cento dei soggetti non può lavorare; dopo un anno, il 14 per cento e dopo 2 anni il 12 per cento degli affetti vive ancora in stato di dipendenza. In una percentuale ancora maggiore vi è impossibilità a manovrare strumenti di uso comune. Se non c'è una ripresa consistente dopo un anno, difficilmente c'è un miglioramento dopo due.

Uno studio ha preso in considerazione gli esiti a distanza di 25 soggetti che erano stati sottoposti alla ventilazione meccanica: 7 erano tornati normali dopo 1 anno, 6 camminavano autonomamente, ma a fatica, 3 avevano ancora bisogno di aiuto per camminare, 6 vivevano in carrozzina o a letto e 3 erano deceduti per complicanze infettive (Cheng 2004).

mostra i danni residui da perdita assonale e, pertanto, è in grado di dare indicazioni prognostiche. Ulteriore conferma diagnostica è fornita da un esame del liquor in cui si riscontrano l'aumento delle proteine liquorali.

Dopo la diagnosi

La terapia della Guillain Barré si avvale della plasmaferesi (vedi il box a pagina 9) o della somministrazione di immunoglobuline e va iniziata il più precocemente possibile. Il numero delle aferesi necessarie varia da due a quattro, in dipendenza della gravità della forma (Raphael 2005). Ove non sia disponibile la plasmaferesi, le immunoglobuline in vena sono una valida alternativa e in effetti la scelta tra le due terapie dipende soprattutto dal contesto in cui il paziente viene ricoverato, dal momento che, finora, non ci sono studi che permettano di affermare la superiorità di un trattamento sull'altro nel ridurre il rischio

di complicanze ed esiti a distanza. Il meccanismo di azione delle immunoglobuline è molteplice: blocco dei recettori per l'FC (frammento costante) degli anticorpi anti neuroni, funzione di anticorpi antiidiotipi, interferenza con l'attivazione del complemento e regolazione delle cellule T. L'associazione delle due terapie non sembra offrire vantaggi (vedi il box 3). Oltre alle terapie dirette sul danno neurologico, vanno controllate e curate le complicanze infettive e tromboemboliche, la difficoltà della deglutizione (possibile polmonite ab ingestis) e della minzione, la stipsi (che può arrivare all'ileo paralitico), i disturbi del ritmo cardiaco, l'ipertensione e l'ipotensione posturale (per compromissione autonoma). A quanto pare Fabrizio è incorso in molte di queste complicanze: in terapia intensiva gli avranno posizionato un sondino nasogastrico e l'avranno ventilato meccanicamente; superata la fase acuta, dovrà affrontare una lunga riabilitazione. Il decorso della malattia è tanto più lungo quante più sono le funzioni compromesse e le complicanze avvenute. Il miglioramento della sintomatologia neurologica segue l'iter della compromissione all'inverso: dalle zone prossimali a quelle periferiche. C'è da augurarsi che i colleghi della terapia intensiva non siano stati troppo ottimisti: quando il decorso è rapidissimo, la prognosi è, infatti, spesso sfavorevole, con mortalità intorno al 5 per cento, come lo è anche nelle forme conseguenti a *Citomegalovirus* o *C. jejuni* e nei pazienti con test neurofisiologici molto compromessi (vedi anche il box 2). Questo paziente e la sua famiglia vanno preparati e aiutati nel lungo iter riabilitativo fisico e psicologico che li attende. ■

COCHRANE DIXIT

BOX 3

Secondo la Cochrane Collaboration:

- plasmaferesi e immunoglobuline hanno la stessa efficacia;
- la combinazione delle due terapie non aumenta l'efficacia;
- il cortisone non è efficace e non viene raccomandato come terapia (in attesa delle conclusioni di uno studio sul cortisone in associazione alle immunoglobuline).

L'impiego di queste terapie viene raccomandato per sintomi gravi entro 4 settimane dall'esordio per pazienti che non sono in grado di camminare ed entro 2 settimane se i pazienti sono in grado di camminare.