

Ca lâm sàng GBS

PGS.TS Cao Phi Phong

Bệnh án

Bn nam 80 tuổi

Nhập viện vì yếu tứ chi

Bệnh sử

Cách nhập viện 7 ngày, bn sốt buổi chiều (?) khó chịu, mệt mỏi, ăn uống không ngon miệng, đi lại bình thường.

Ngày hôm sau, nuốt khó, ăn hay sặc, đau nhức từ vùng bàn chân lên đến cẳng chân, từ vùng bàn tay lên cánh tay -> khám bv tỉnh Khánh Hòa chẩn đoán: tai biến mạch máu não.

BN cảm giác đau rát nhiều hơn, kèm tê kiểu châm chích, khi chạm vào chân tay thấy có một luồng điện nóng đi từ phía trong ra ngoài khiến bệnh nhân cảm thấy rất sợ hãi. 3 ngày sau khi nhập viện Khánh Hòa (ngày thứ 4 của bệnh) bn đi lại yếu dần, sau đó tay cử động khó khăn -> tự chuyển xuống BVCR.

Tại bệnh viện CR, bn được chẩn đoán TBMMN: chụp hình và làm xét nghiệm. Nhập viện 2 ngày (ngày thứ 6 của bệnh), bệnh nhân vẫn cảm thấy nóng rát nhiều không cải thiện, tay chân yếu nhiều hơn, ăn uống khó khăn, mắt nhắm không kín. Sau 3 ngày, BN được xuất viện với chẩn đoán TBMMN.

BN khám BV ĐHYD -> nhập viện



Thăm khám

SH: HA 150/90mmHg, t: 37, M: 89 l/ph, SpO2: 98%

BN tỉnh

- Nói khó, ăn uống nghẹn sặc, yếu cơ hầu họng
- mắt nhắm không kín. Liệt VII ngoại biên hai bên,
- Yếu tứ chi: chi trên: ngọn chi 3/5, gốc chi 4/5, chi dưới: ngọn và gốc chi 3/5
- Giảm cảm giác nông tay chân kiểu mang găng mang vớ,
- Mất toàn bộ phản xạ gân cơ

Chẩn đoán

Hội chứng liệt mềm tứ chi kiểu ngoại biên cấp tính
Căn nguyên: hội chứng Guillain Barre

Cận lâm sàng

DNT:

Protein: 160mg/dl. Đường dnt/ máu: 4.03/6.5

Tế bào: HC: 0, BC: 0

Điện cơ:

bất thường vận động kiểu mất myelin ưu thế: tiềm thời kéo dài rất nặng, vận tốc dẫn truyền thần kinh vận động giảm, biên độ CMAP giảm nặng

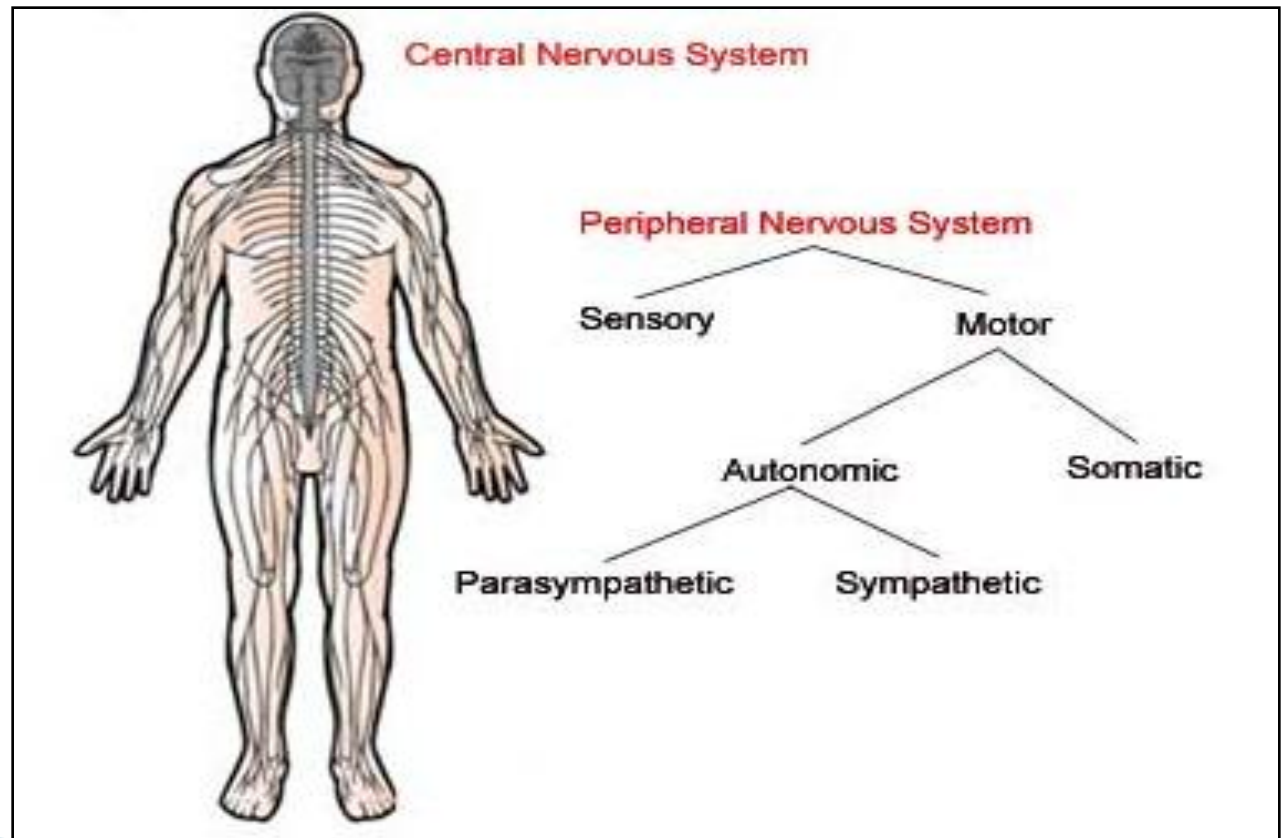
Không ghi được đáp ứng tất cả các dây thần kinh cảm giác
Điện cơ kim: có hiện tượng mất phân bố thần kinh và tái phân bố thần kinh giai đoạn mạn tính bán cấp tính

Kết luận: bệnh đa dây thần kinh vận động và cảm giác giai đoạn mạn tính cấp tính

Câu hỏi bàn luận

1. Triệu chứng vận động, cảm giác và thần kinh tự động trong tổn thương thần kinh ngoại biên?
2. Tiêu chuẩn chẩn đoán GBS ?
3. Tiên lượng GBS
 - dự hậu nặng?
 - dự hậu thở máy?
4. Điều trị theo các khuyến cáo hiện nay ?

1. Các triệu chứng vận động, cảm giác và thần kinh tự động trong tổn thương thần kinh ngoại biên?



Triệu chứng khi dây thần kinh ngoại biên tổn thương biểu hiện bằng hai loại:

- ❖ Triệu chứng âm tính (yếu cơ (weakness), tê bì (numbness)....

Phản ánh mất tín hiệu thần kinh

- ❖ Triệu chứng dương tính (rung giật bó cơ, vọp bẻ, đau nhói nhẹ trong da (tingling), đau rát bỏng (burning).....

Hoạt động tự phát thần kinh không phù hợp

Triệu chứng thần kinh vận động

- **Mất chức năng (*negative*) symptoms**
 - Yếu cơ (weakness),
 - Mệt mỏi (tiredness),
 - Nặng nề (heaviness)
 - Dáng đi bất thường (gait abnormalities)
- **Phục hồi chức năng (*positive*) symptoms**
 - Vọp bẻ (cramps),
 - Run (tremor)
 - Rung giật bó cơ (fasciculations).

Cảm giác

- Dysesthesias – an UNPLEASANT ABNORMAL sensation produced by NORMAL stimuli.
- Paresthesias – an abnormal sensation in ABSENCE of external stimulus.
- Allodynia – pain from NON NOXIOUS STIMULUS to normal skin.
- Hyperpathia – abnormal EXAGGERATED response to PAINFUL stimuli.

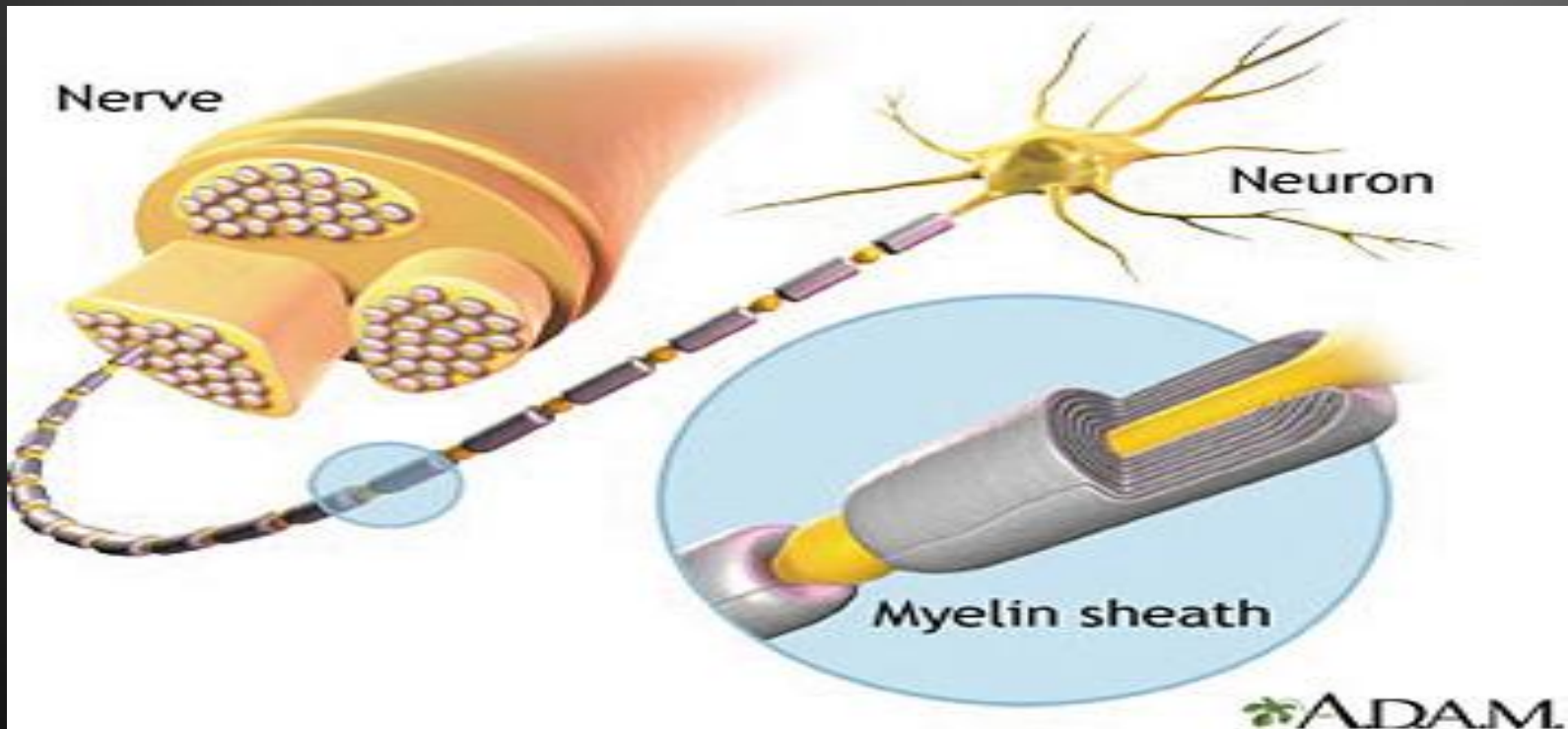
Loạn cảm
Dị cảm
Allodynia
Tăng cảm

Triệu chứng thần kinh cảm giác

- ***Mất chức năng (negative) symptoms,***
 - Tê bì (numbness)
 - Dáng đi bất thường (gait abnormality)
- ***Phục hồi chức năng (positive) symptoms***
 - Đau nhói nhẹ dưới da (Tingling)
 - Run (tremor)
 - Đau (pain)
 - Ngứa (itching)
 - Sồn gai ốc, bò lúc nhúc (Crawling)
 - Cảm giác kiến bò (pins and needles)

Phân loại thần kinh ngoại biên

Ba nhóm A,B và C



Nhóm A

Có 4 loại sợi thần kinh

A alpha fibers (afferent or efferent fibers)

A beta fibers (afferent or efferent fibers)

A gamma fibers (efferent fibers)

A delta fibers (afferent fibers)

} Vận động+cảm giác

Đường kính lớn, tốc độ dẫn truyền cao và có myelin

Nhóm B

Sợi thần kinh nhóm này có myelin, đường kính nhỏ. Sợi tiền hạch của thần kinh thực vật, có tốc độ dẫn truyền thấp

Nhóm C

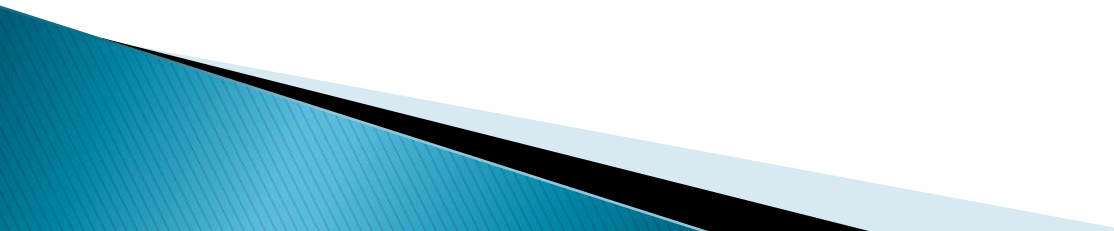
Sợi thần kinh nhóm C không có myelin, đường kính nhỏ và tốc độ dẫn truyền thấp:

Sợi hậu hạch hệ thần kinh thực vật

Sợi thần kinh rễ sau (IV fiber). Dẫn truyền cảm giác:

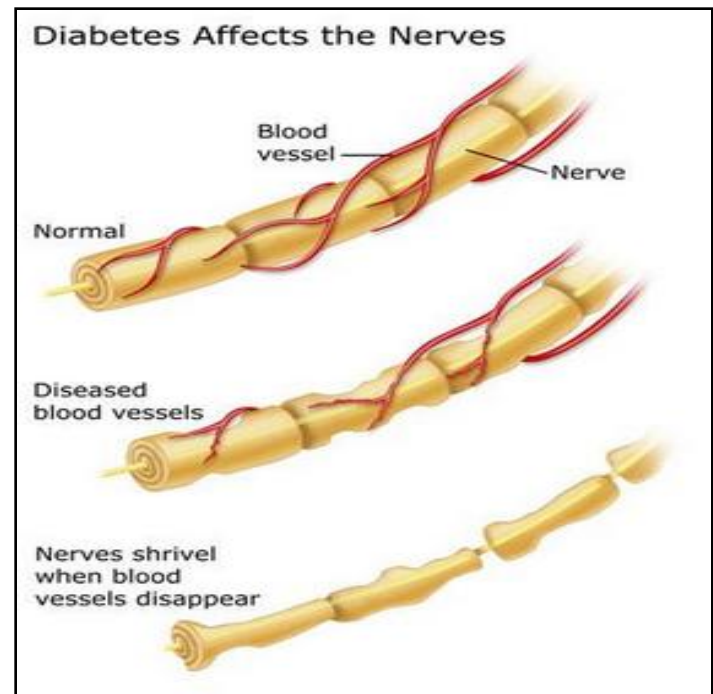
- đau (Nociception pain)
- nhiệt (Temperature)
- sờ (Touch)
- áp lực (Pressure)
- ngứa (Itch)

Cảm giác sợi lớn (Large Fiber Sensory)

1. giảm rung âm thoa và vị trí (Decreased vibration, position)
 2. giảm phản xạ (Hyporeflexia)
 3. cảm giác như kiến bò (Pins and needles)
 4. cảm giác đau nhói nhẹ dưới da (Tingling)
 5. dáng đi không vững, đặc biệt về đêm hay nhắm mắt (Unsteady gait, especially at night or with eyes closed)
- 

Cảm giác sợi nhỏ (small Fiber Sensory)

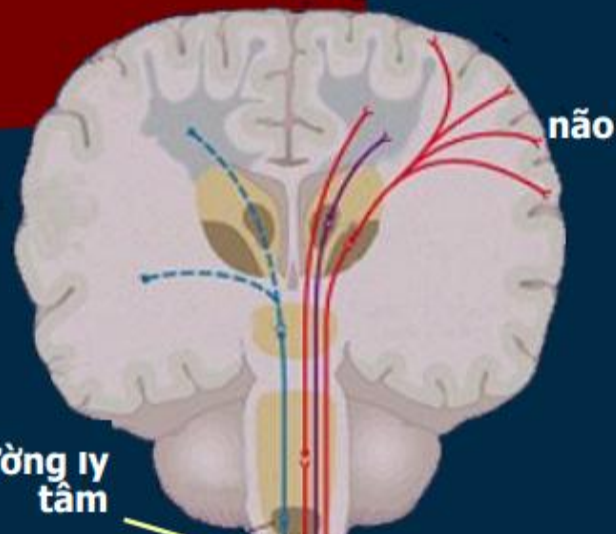
1. rát bỏng (Burning)
2. giảm cảm giác đau (Decreased pain sensation)
3. giảm cảm giác nhiệt (Decreased temperature sensation)
4. đâm mạnh vào (Jabbing)





Sang
thương

TK ngoại biên



não

Đường ly
tâm

Hạch
rễ
sau

Đường
hướng
tâm

Sừng
sau

Tủy sống

C-Fiber

A-beta Fiber

A-delta Fiber

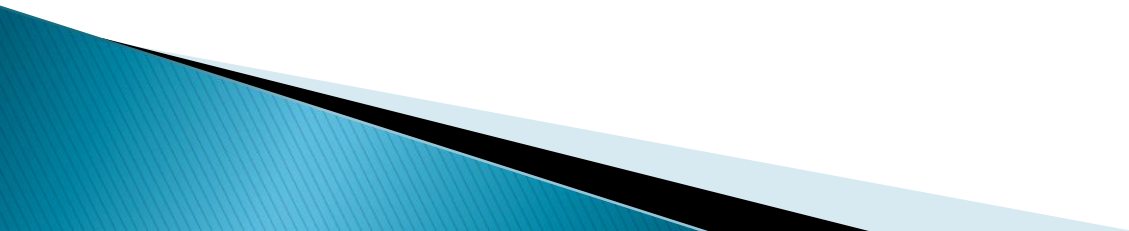
Sợi nhỏ



Sợi lớn

(Adapted with permission from WebMD Scientific American® Medicine).

Triệu chứng tổn thương thần kinh
tự động?



Triệu chứng thần kinh tự động

- **Bàng quang:**
bàng quang không giữ được hay bí tiểu
- **Dạ dày ruột:**
 - nuốt khó, đau bụng, nôn, buồn nôn, kém hấp thu, đi cầu không kiểm soát, liệt nhẹ dạ dày, tiêu chảy, táo bón...
 - (dysphagia, abdominal pain, nausea, vomiting, malabsorption, fecal incontinence, gastroparesis, diarrhea, constipation)*

Triệu chứng thần kinh tự động

- **Hệ tim mạch:**

rối loạn nhịp tim (tachycardia, bradycardia), orthostatic hypotension, gia tăng nhịp tim không đầy đủ khi gắng sức. Huyết áp dao động

- **Khác:**

hypoglycemia unawareness (mất ý thức do hạ đường huyết); genital impotence; sweat disturbances

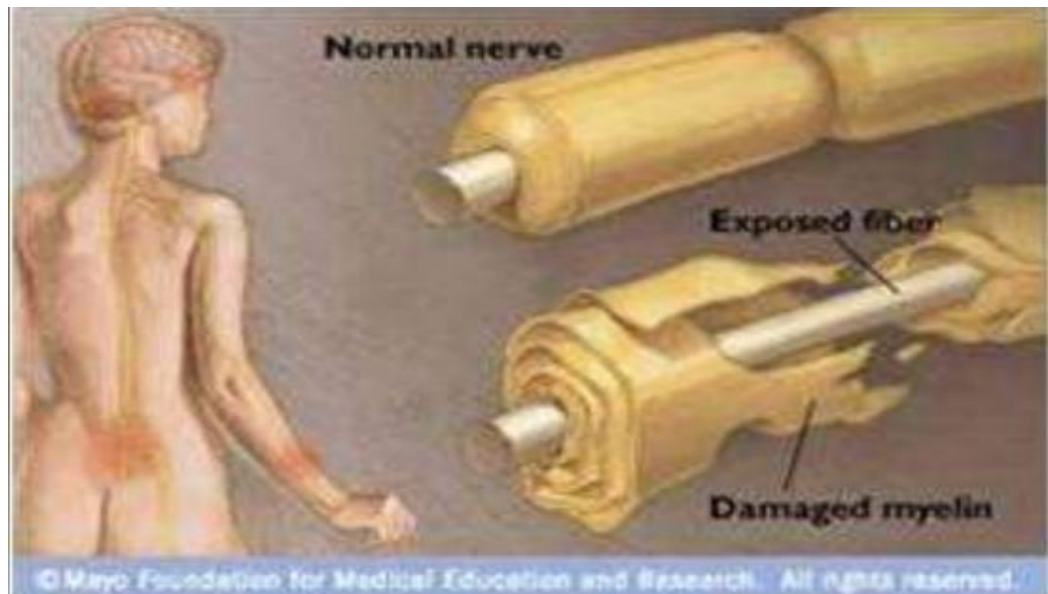
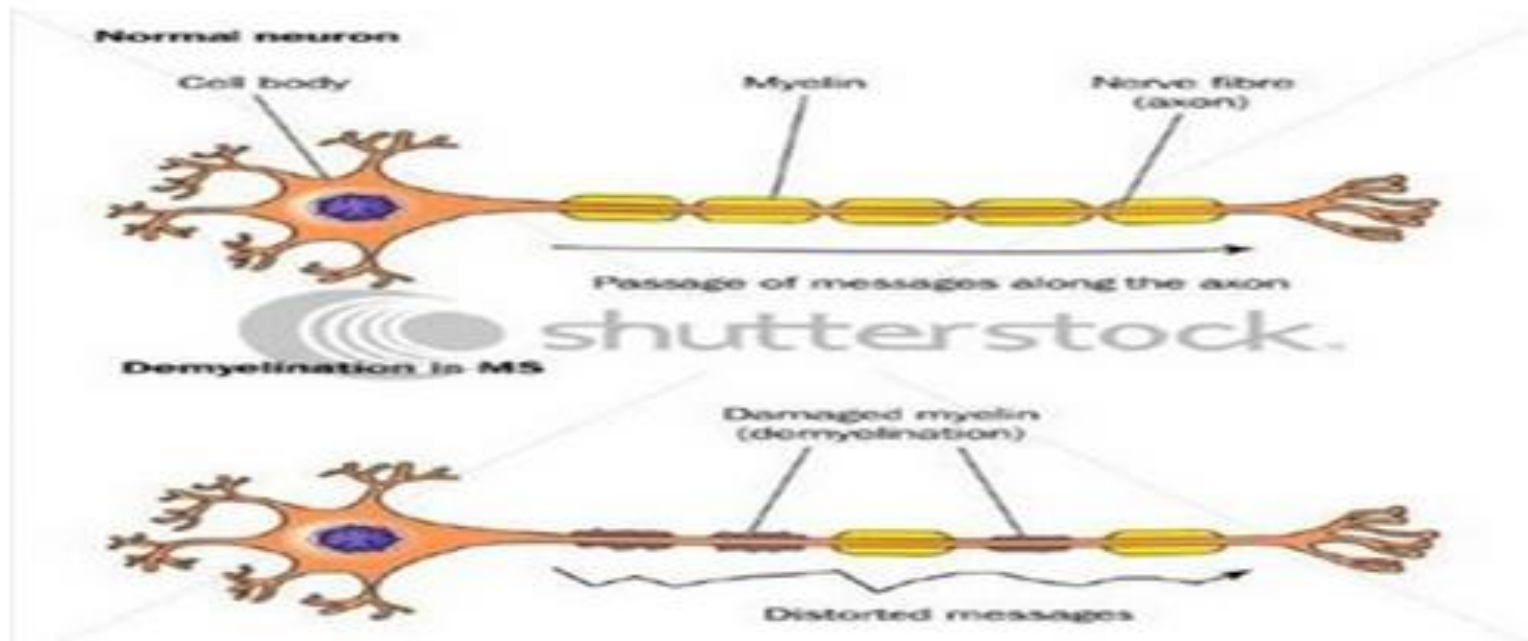
Định nghĩa GBS

Rối loạn cấp đa dây thần kinh(polyneuropathic)
của hệ thần kinh ngoại biên

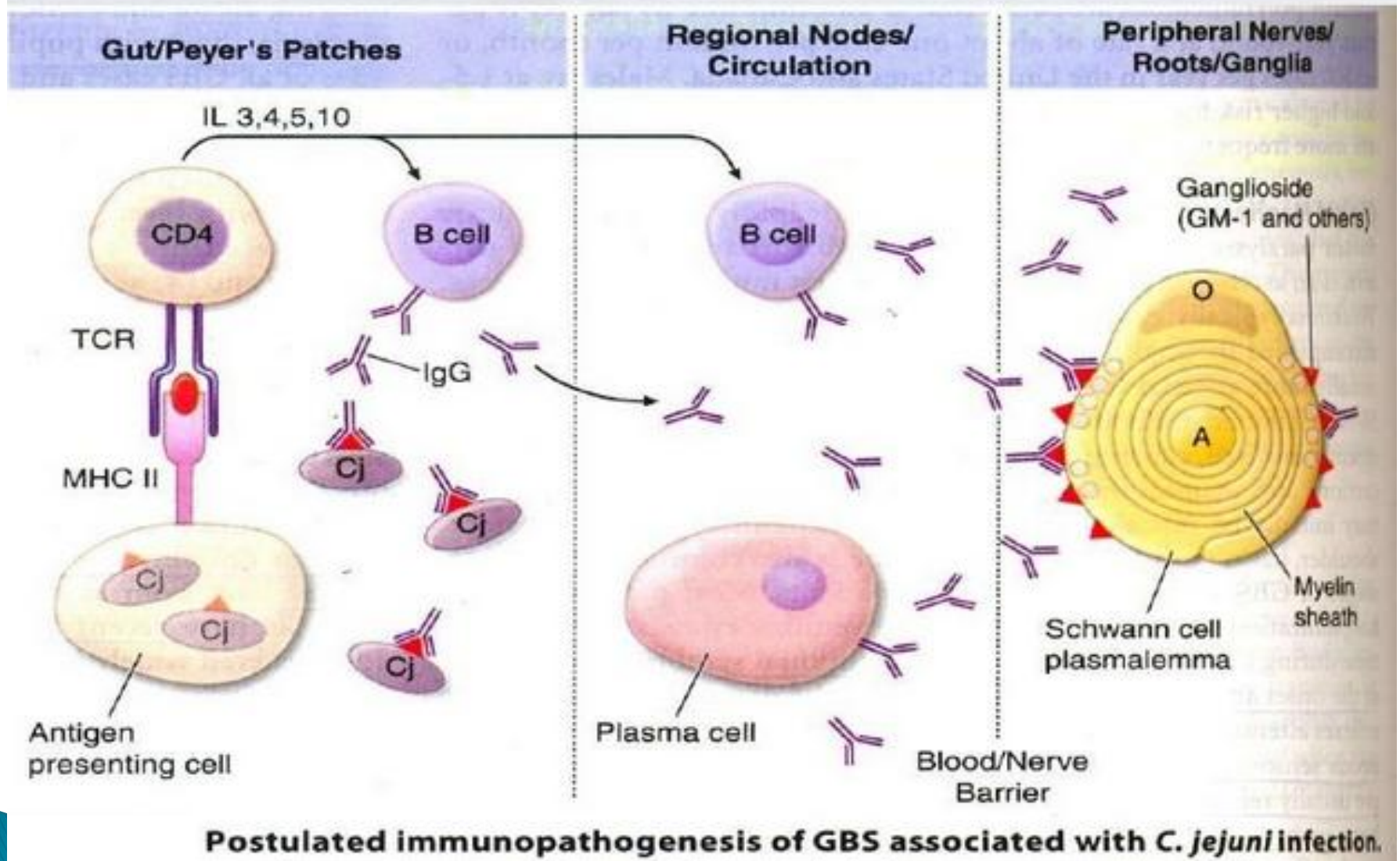
GBS là rối loạn hệ miễn dịch cơ thể và tấn công thần kinh ngoại biên

Triệu chứng:

yếu cơ hay châm chích (tingling) dưới da ở chi dưới



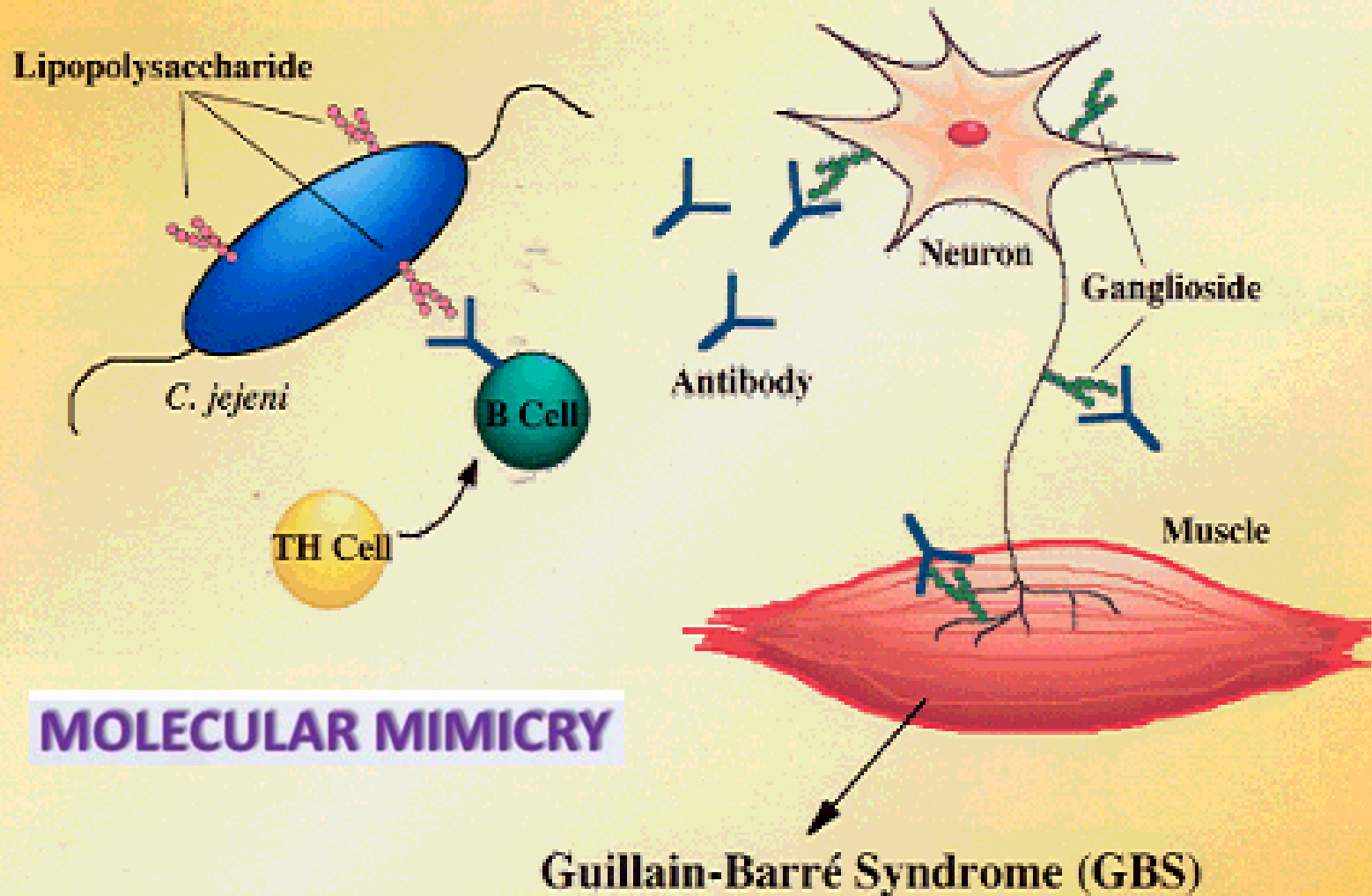
MOLECULAR MIMICRY



Cơ chế bệnh sinh miễn dịch được công nhận

1. TCR=T-cell receptor, is a molecule found on the surface of T lymphocytes that is responsible for recognizing antigens bound to major histocompatibility complex (MHC) molecules
2. In molecular biology, **CD4** (cluster of differentiation 4) is a glycoprotein found on the surface of immune cells such as T helper cells, monocytes, macrophages, and dendritic cells

Mechanism of Guillain-Barré Syndrome



GANGLIOSIDES

- Complex glycosphingolipids
- One or more sialic acid residues.
- Involved in cell-cell interactions, modulation of receptors, regulation of growth.
- Seen on plasma membrane of cells.
- Targets for antibody mediated attack
- Abundant in human nervous tissue, nodes of ranvier.



IMMUNOPATHOGENESIS

- An autoimmune basis.
- Both cellular and humoral immunity involved.
- T cells activation –IL2,IL2 receptor,IL-6,TNF alpha,IFN gamma.
- All GBS results from immune responses to non self **antigen** (infectious agents,vaccines) that misdirect to host nerve tissue through a resemblance of epitope(molecular mimicry).
- Neural targets are gangliosides.
- Anti ganglioside ab –GM1 (20-50% cases of C.jejuni)
- Anti GQ1b ab - >90% MFS

Anti-Glycolipid Antibodies in GBS

Subtype	Antibody target	Usual isotype
AIDP	No clear patterns, GM1: most common	IgG (polyclonal)
AMAN, AMSAN	GD1a, GM1, GM1b, GalNAc-GD1a (<50% for any)	IgG (polyclonal)
MFS	GQ1b (>90%) GT1b	IgG (polyclonal)
APCBN	GT1a (? Most)	IgG (polyclonal)

Nguyên nhân GBS

1. Phản ứng tự miễn
2. Nhiễm trùng
3. Nhiễm đường hô hấp và tiêu hóa
4. Vaccines
5. Thuốc

Lâm sàng

- Cảm giác ảnh hưởng đầu tiên
- Liệt mềm, hướng lên, cơ gốc và ngọn chi
- Pxxg giảm hay mất trong vài ngày đầu
- Đối xứng vận động, cảm giác
- Liệt mặt(50-70%), hành tủy thường gặp
- Rối loạn cơ vòng trẻ và nhẹ

Yếu cơ đối xứng



Tổn thương dây so: sụp mí



Nuốt khó hầu họng: chảy nước miếng (dysphagia)





Facial muscle paralysis
Respiratory muscle weakness

Sensory impairments

1. Areflexia
2. Loss of pain/ temperature
3. Bladder dysfunction
4. Systemic changes
5. Pulse and BP variation
6. Cardiac arrhythmias

Triệu chứng thần kinh tự động

Autonomic dysfunction is an important but frequently overlooked feature

Occurs in 65% of patients.

It may occur even in patients with mild weakness.

These features require close monitoring and management and can be fatal.

May contribute to mortality.

SIADH is a well known complication of GBS and can cause symptomatic hyponatremia.

Rối loạn thần kinh tự động thường bỏ sót, có thể góp phần tử vong

Rối loạn chức năng thần kinh tự động

- 1 Autonomic dysfunction: gặp rất nhiều, nguyên nhân quan trọng tử vong
2. Dysautonomia: xảy ra 70% bn GBS
 - *tachycardia (the most common),*
 - *urinary retention,*
 - *hypertension alternating with hypotension,*
 - *orthostatic hypotension,*
 - *bradycardia, other arrhythmias,*
 - *ileus,*
 - *loss of sweating.*

Chẩn đoán

Electrodiagnosis

- Electrodiagnostic features are mild or absent in the early stages of GBS and lag behind the clinical evolution.
- Essential to subtype various forms of GBS.

Ho TW et al. *Neurology* 1997; 48: 695–700.

- **Demyelination:** prolonged distal latencies, conduction velocity slowing, conduction block, and temporal dispersion of CMAPs are the usual features.
- **Primary axonal pathology:** reduced amplitude (CMAP/ SNAP) without conduction slowing or prolongation of distal latencies.

Kéo dài tiềm thời, tốc độ dẫn truyền, thấp, block. CMAP phân tán

Dịch não tủy

Elevated CSF protein [100–1000 mg/dL] without pleocytosis (<10 cells/mm³) is a distinctive finding.

CSF is often normal in the first week; protein is elevated in 90% by the end of first week.

van der Meché FG et al. Eur Neurol 2001; 45: 133–39.

In a series of patients with MFS, 25% of patients had raised CSF protein in Week 1 and 84% in Week 3.

Nishimoto Y et al. J Neuroimmunol 2004; 148: 200–05.

CSF protein in patients with MFS and APBCN are generally lower and most often normal.

No association between protein levels and outcome.

Tiêu chuẩn chẩn đoán GBS

Required	
1. Progressive weakness of 2 or more limbs due to neuropathy ^o	
2. Areflexia	3. Disease course < 4 weeks
4. Exclusion of other causes [e.g., vasculitis, toxins, botulism, diphtheria, porphyria, localized spinal cord or cauda equina syndrome]	
Supportive	
1. Relatively symmetrical weakness	4. Absence of fever
2. Mild sensory involvement	5. Typical CSF profile (cytoalbumin dissociation)
3. Facial or other cranial nerve involvement	6. Electrophysiologic evidence of demyelination

^oExcluding M. Fisher and other variant syndromes

Modified from AK Asbury, DR Cornblath: Ann Neurol 1990; 27: S21, 1990.

***Đòi hỏi: 4 tiêu chuẩn
Hỗ trợ: 6 tiêu chuẩn***

Asbury Criteria for diagnosis

REQUIRED :

- 1.progressive weakness of 2 or more limbs due to neuropathy.
- 2.areflexia
- 3.disease course < 4 weeks
- 4 exclusion of other causes (vasculitis,PAN,SLE,churg strauss syndrome,toxins,lead,botulism,diphtheria,porphyria,cauda equinal syndrome)

SUPPORTIVE:

- 1.relatively symmetric weakness
- 2.mild sensory involvement
- 3.facial nerve or other cranial nerve involvement
- 4.absence of fever
- 5.typical CSF profile(aceelualr,increase in protein level)
- 6.electrophysiologic evidence of demyelination

Các thể GBS

- AIDP
- MFS
- AMAN
- AMSAN
- APN
- Bickerstaff's brain stem encephalitis

1. Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy
2. Miller fisher syndrome
3. Acute motor axonal neuropathy
4. Acute motor sensory axonal neuropathy
5. Acute panautonomic neuropathy
6. Bickerstaff's brain stem encephalitis

AIDP

- Adults > children
- Rapid recovery
- Anti GM1 ab (50%)
- Demyelinating
- First attack on schwann cell surface
- Widespread myelin damage
- Lymphocyte infiltration
- Variable sec axonal damage (Tổn thương sợi trục nặng)

AMAN (ACUTE MOTOR AXONAL NEUROPATHY)

- Children ,young adults
- Seasonal
- Recovery rapid
- Anti GD1 a ab
- Axonal
- First attack on motor nodes of ranvier
- Macrophage activation
- Axonal damage is variable

- Frequently described from China, Japan, Mexico, India.
- Strongly associated with *C. jejuni* infection.
- Exclusively motor syndrome with pattern of weakness similar to AIDP.
- Sensory findings are absent, however, some children show resistance to neck flexion.
- DTRs are preserved until severe weakness supervenes, reflecting lack of afferent involvement.
- Respiratory insufficiency occurs with less frequency compared to AIDP.

*Châu á, liên quan C jejuni
Ít suy hô hấp so AIDP*

Electrophysiology:

- **Reduced CMAP amplitudes.**
- **Preserved SNAP amplitudes.**
- **Early evidence of denervation on EMG.**
- **No evidence of demyelination.**

CSF Analysis:

- **Similar to AIDP**

Prognosis:

Good prognosis, similar to AIDP

Dự hậu tốt, tương tự AIDP

AMSAN

- Characterised by severe prolonged weakness.
- Axonal pattern of motor and sensory involvement is seen in NCS.
- Response to immunotherapy is poor.
- Prognosis: comparatively poor.

*Đáp ứng điều trị miễn dịch kém
Dự hậu xấu*

Miller Fischer Syndrome

- This disorder accounts for about 5% of all GBS cases
- Classic triad of ophthalmoplegia, areflexia, and ataxia.
- Benign variant; most do not need immunotherapy.
- MFS may present with only fragments of the classic picture, or may have additional features that overlap with findings in AIDP.
- These include unilateral or bilateral facial weakness, dysarthria, dysphagia, abnormal pupillary reactivity, and extremity weakness.

Chiếm 5% GBS

Tam chứng: liệt vận nhãn, mất phản xạ gân xương và thất điều

Kháng thể với GQ1b ganglioside

Liệt mặt, nuốt khó....

Không điều trị miễn dịch

Miller Fischer Syndrome

- The exact pathogenesis is unclear
- Electrodiagnostic testing may also be normal.
- The most likely finding is patchy loss of SNAP amplitudes in the arm and leg, without significant abnormalities along motor nerve trunks.
- Other abnormalities have included loss of facial motor CMAP amplitudes and nonspecific abnormalities of the blink reflexes.

Anti-GQ1b in MFS

- Antibodies to the GQ1b ganglioside are present in the serum of about 95% of patients with the Fisher syndrome.
- Titers of IgG are highest early in the course of MFS.
- The GQ1b antigen been found on oculomotor nerves, sensory nerves, DRG, cerebellar neurons, and on the cell membranes of C. jejuni.
- Anti-GQ1b antibodies are not found in other forms of GBS unless there is extraocular motor nerve involvement.



Bệnh lý cảm giác sợi nhỏ cấp

Characterised by:

- acute onset numbness, and burning dysaesthesia
- normal muscle strength
- symmetrical glove and stocking sensory loss for pain and temperature
- normal proprioception and vibration senses
- normal or brisk tendon reflexes.
- Selective involvement of small calibre sensory fibres is postulated.
- Favourable prognosis.

Seneviratne U et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002; 72:540-2.

***Khởi phát cấp tê bì, loạn cảm
Sức cơ bình thường
Mất cảm giác đau nhiệt ngọn chi
Pxx bình thường***

GBS tái phát

Definition: 2 or more episodes of GBS (NINCDS criteria) with a minimum time between episodes of 2 months (full recovery in between) or 4 months (only partial recovery).

The clinical symptoms remain similar, but severity of the symptoms and the nature of the preceding infections vary.

Patients are younger (<30 yrs) and more often had MFS.

Genetic or immunological host factors may play an important role, since these patients can develop similar symptoms after different preceding infections.

K Kuitwaard et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009;80:56–59.

- 2 hay nhiều đợt GBS, thời gian 2 hay 4 tháng
- triệu chứng tương tự, nặng hơn
- Bn trẻ <30 tuổi và thường có MFS

GBS trẻ em

- GB syndrome does not show any childhood predilection.
- Both AMAN and AIDP are frequent in children, with AMAN being the dominant type in most studies.
- *C. jejuni* infection was commonly associated with both AMAN and AIDP.
- Children with AMAN were more likely to have a preceding diarrheal illness than AIDP.

Nachamkin I et al. *Neurology* 69:1665–1671.

- Anti-ganglioside antibodies do not correlate with severity or subtype (but anti GD1a is more common in AMAN).

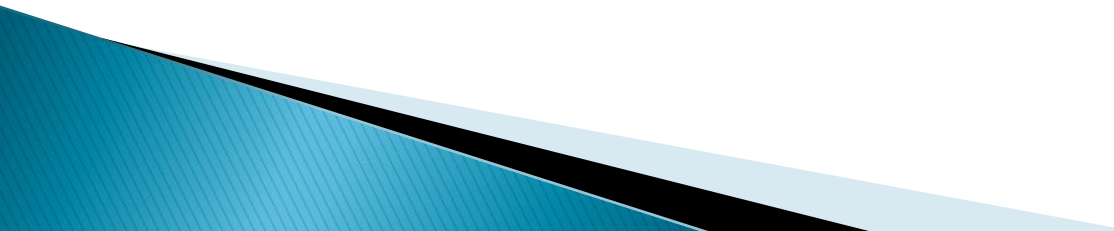
Nagasawa K et al. *Muscle Nerve* 2006; 33:766–770.

Tekgul H et al. *Pediatr Neurol* 2003;28:295–299.

***Không có sự chọn lựa đặc biệt nào
AIDP, AMAN
Tiền căn tiêu chảy trong AMAN***

Yếu tố tiên lượng GBS ?

Dự hậu (Prognosis)

- Most of the time recovery starts after the 4th week from onset of disease
 - 80% complete recovery within months to a year;
Areflexia usually persists
 - 5–10% have relapse ⇔ CIDP
 - Mortality rate is <5% in optimal settings
 - Death results usually from pulmonary complications
- 

Dự hậu nặng ?

Yếu tố dự hậu

- Older age
- Rapid onset (less than seven days) prior to presentation
- Need for ventilatory support
- An average distal motor response amplitude reduction to <20 percent of normal (EMG) (*giảm đáp ứng biên độ vận động trung bình ngón chi <20% của EMG bình thường*)
- Preceding diarrheal illness

dự hậu tử vong

Mortality: 10.4%

Predictors of mortality

- Bulbar dysfunction.
- Autonomic dysfunction
- Severe weakness.
- Rapid onset to peak (<3 d)
- Age > 60 years.
- Reduced median CMAP amplitude
- Pulmonary infections
- Hypokalemia

Netto A et al. 2009 (unpublished)

Dự hậu suy hô hấp?

Predictors of respiratory failure

- Time of onset to admission less than seven days
- Inability to cough
- Inability to stand
- Inability to lift the elbows
- Inability to lift the head
- Liver enzyme increases

In patients with at least four of these six predictors, mechanical ventilation was required in >85 percent.

4/6=85% thở máy

***Chỉ định đặt nội khí quản,
thở máy?***

Respiratory failure

Parameters warn of impending respiratory arrest(sắp ngưng hô hấp) and are an indication for intubation

- Forced vital capacity <20 mL/kg (dung tích sống)
- Maximum inspiratory pressure <30 cmH₂O
- Maximum expiratory pressure <40 cmH₂O

Khuyến cáo điều trị hiện nay

Điều trị

- Very few randomized controlled trials (RCT) on GBS treatment were published in the last 5 years.

3 components of management:

- Monitoring, supportive and critical care.
- Immunotherapy.
- Rehabilitation.

Điều trị nâng đỡ và chăm sóc đặc biệt

The single biggest advance in management of GBS.

- **Monitoring vital parameters.**
- **Nutrition.**
- **DVT prophylaxis.**
- **Ventilator assistance.**
- **Managing autonomic dysfunction.**
- **Chest and general physiotherapy.**
- **Frequent turning and assiduous skin care.**
- **Management of pain, constipation.**
- **Prevention of exposure keratitis.**
- **Constant reassurance.**

Điều trị Cardiovascular

Khuyến cáo

- monitoring mạch, huyết áp tất cả bn GBS nặng
(admission and continued until ventilatory support is no longer necessary or until recovery)
- bn liệt tứ chi không cần theo dõi orthostatic hypotension
- Intravascular volume sẽ duy trì đặc biệt trong positive-pressure ventilation
- thuốc gây tác dụng phụ hạ huyết áp tránh nếu có thể
- arrhythmias thường xảy ra khi hút đàm nhớt bn
- plasma exchange có thể gây hypotension và rối loạn điện giải

Hô hấp hỗ trợ(ventilator assistance)

- Among severely affected patients (those unable to walk), about 25% need artificial ventilation.

Indications for intubation:

- VC of 15 ml/kg
- Significant hypercarbia, hypoxia
- Death is not due to ventilatory insufficiency, but due to intercurrent infection, MI or Pulmonary embolism.
- Serious infections occur in 60% of those on the ventilator for > 3 weeks.

60% Nhiễm trùng do thở máy > 3 tuần

Điều trị miễn dịch

Thời gian điều trị

1. Khởi đầu điều trị sau khi chẩn đoán
2. Hiệu quả nhiều nhất khi thay huyết tương trong 2 tuần đầu khởi phát
3. Mỗi ngày sau 2 tuần khởi phát triệu chứng vận động, điều trị miễn dịch rất ít hiệu quả

Chọn lựa điều trị

Chọn lựa giữa thay huyết tương và IVIG

1. Tùy thuộc vào điều kiện tại chỗ, yếu tố nguy cơ của bệnh nhân, chống chỉ định và sự ưa chuộng.
2. Do dễ sử dụng và thuận tiện, IVIG thường ưa chuộng hơn

Chọn lựa immunotherapy

1. IVIG hay thay huyết tương (PE) có thể điều trị khởi đầu, hiệu quả giống nhau
2. Điều trị kết hợp không ích lợi
3. Phân tích gộp nghiên cứu ngẫu nhiên cho thấy:
 - PE giảm nhu cầu thở máy từ 27% đến 14%
 - Gia tăng khả năng hồi phục hoàn toàn sau 1 năm từ 55% đến 68%
4. Hiệu quả chứng minh tốt nhất của điều trị là nhanh hồi phục
5. Không ảnh hưởng đến tử vong

Hughes RA et al. *Brain* 2007. 130:2245–2257.

Khuyến cáo AAN điều trị GBS

- Plasma exchange được khuyến cáo cho GBS người lớn không đi lại được(nonambulatory) khởi đầu điều trị trong 4 tuần đầu sau khởi phát triệu chứng thần kinh ngoại biên. PE cũng được khuyến cáo cho bn đi lại được khởi bệnh trong 2 tuần
- IVIG được khuyến cáo bn GBS không đi lại được có thể khởi đầu điều trị trong 2 tuần hay 4 tuần khởi phát triệu chứng

Plasma exchange

- NC đa trung tâm, ngẫu nhiên bn GBS nặng: cải thiện sức cơ sớm hơn, giảm nhu cầu thở máy và hồi phục tốt hơn
- Cập nhật (2012) meta-analysis 6 RCT và 649 bn GBS, điều trị PE tốt hơn điều trị nâng đỡ:
 - Thời gian trung bình phục hồi đi bộ với phụ giúp ngắn hơn trong PE hơn trong nhóm chứng trong 2 nghiên cứu
 - Thời gian khởi phát phục hồi BN nhẹ sớm hơn trong PE trong 1 NC
- Dự hậu thứ phát, PE gia tăng tỉ lệ một hay nhiều bậc thang điểm bất lực trong 4 tuần trong 4 NC.
- PE cải thiện hồi phục bn đi bộ không trợ giúp, bn đòi hỏi thở máy, thời gian thở máy, phục hồi sức cơ toàn bộ sau một năm và di chứng nặng sau một năm so nhóm chứng

- PE hiệu quả nhất trong 7 ngày đầu. Một NC bắc Mỹ cho thấy cải thiện lên đến 30 ngày
- Thay 4 lần tốt hơn 2 lần trong BN GBS trung bình nặng. Tuy nhiên bn nặng thở máy, 6 lần thay thì không tốt hơn 4 lần (*phương pháp nc tốt, không có mù đôi*)

.

Liều PE

- A course of plasmapheresis consists of ~40–50 mL/kg plasma exchange (PE) 4-5 times over 2 weeks.
- Two plasma exchanges may be sufficient in mild cases, and six exchanges are not superior to four in severely affected patients.
- This therapy should ideally be administered within the first 2 weeks and not later than 4 weeks from clinical onset.

French Cooperative Group on PE in GBS. *Ann Neurol* 1997; 41: 298–306.
Raphael JC et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 2: CD001798.

Liều Immunoglobulins

IVIG is as effective as plasmapheresis, at least in the first 2 weeks.

IVIg is preferred as initial therapy because of its ease of administration and good safety record.

Dose: 5 daily infusions for a total dose of 2 g/kg/wt.

Hughes RA et al. Cochrane Database Syst Rev 2006; 1: CD002063.

Combining mycophenolate mofetil to the standard IVIg regimen has been ineffective.

Garssen MP et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007; 78:1012–1013



Intravenous immune globulin

Liều: 0.4 gram/kg/ngày trong 5 ngày.

Side effects:

- aseptic meningitis,
- rash,
- acute renal failure (mostly related to sucrose containing products),
- (rarely) hyperviscosity leading to stroke.
- IgA deficiency can lead to anaphylaxis

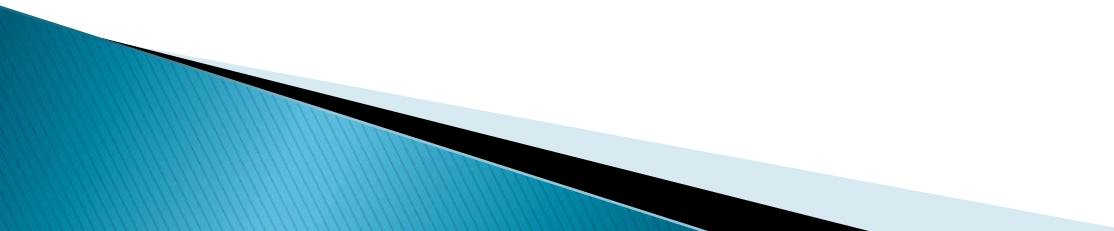
Chú ý

- Intravenous immunoglobulin (IVIg) at a dose of 0.4 g/kg/day for 5 days. This is generally well tolerated and adverse side effects such as **myalgia, headache, or flu-like symptoms** often resolve with a reduced infusion rate.
- If IVIg is contraindicated (renal failure, IgA deficiency), plasmapheresis can be initiated with four alternate-day exchanges over 7 to 10 days for a total of 200 to 250mL/kg.

Intravenous immune globulin

1. Intravenous immune globulin (IVIg) hiệu quả tương tự PE trong điều trị GBS.

(2012 review and meta-analysis and American Academy of Neurology guideline on IVIG in the treatment of neuromuscular disorders (2012). 2012 meta-analysis found no significant difference in the primary outcome measure, the change in a seven-grade disability scale at four weeks, with IVIG compared with plasma exchange (weighted mean difference -0.02, 95% CI -0.25 to 0.20). In addition, there were no statistically significant differences in other outcome measures.



2. *Không có nghiên cứu ngẫu nhiên so sánh IVIG với placebo, nc so sánh giữa IVIG và PE, BN chỉ định IVIG ít bỏ điều trị hơn PE*

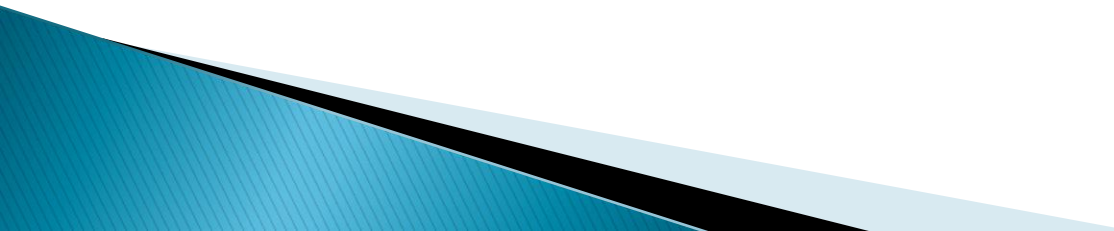
(The 2012 meta-analysis found that patients assigned to IVIG were significantly less likely to discontinue treatment than patients assigned to plasma exchange (relative risk 0.14, 95% CI 0.05-0.36))

3. Bn lâm sàng nặng có thể ích lợi hơn khi kéo dài gian điều trị IVIG

(This observation is suggested but not established by a small study that compared outcomes in 39 patients with contraindications to plasma exchange randomly assigned to either three or six days of IVIG 0.4 g/kg). The primary outcome measure (time until patients were able to stand with assistance) was nonsignificantly shorter in the group treated with IVIG for six days compared with those treated for three days. However, six days of treatment significantly improved the rate of recovery for the subgroup of patients who required mechanical ventilation. A trial studying the efficacy of a repeat course of IVIG in severely affected patients has been planned)

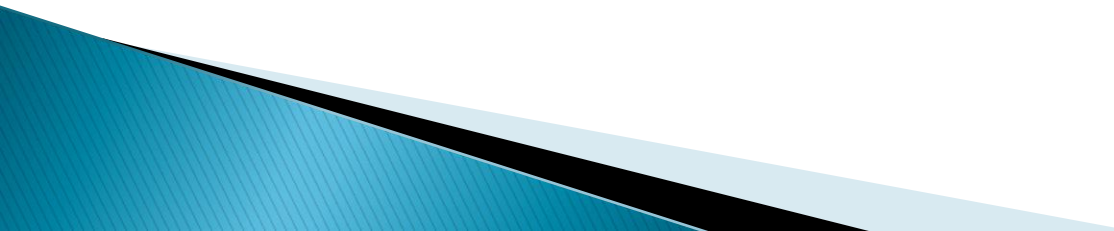
4. Tăng IgG nhẹ sau điều trị IVIG và thường kết hợp dự hậu lâm sàng xấu, đề nghị điều trị liều cao hay lập lại IVIG có thể ích lợi trong bn tăng nhẹ IgG

(A retrospective analysis of randomized trial data found that the increase in serum levels of IgG after IVIG treatment compared with baseline varied considerably among patients with GBS, and that a small increase in serum IgG levels two weeks after treatment was associated with a worse clinical outcome . These data suggest that a higher dose or a repeat course of IVIG may be useful in patients with a small increase in serum IgG, but this hypothesis requires confirmation).



5. Kết hợp IVIG với PE không ích lợi trong bn GBS, không có sự khác biệt hồi phục bn điều trị IVIG, PE và kết hợp

(Combining IVIG with plasma exchange does not appear to be beneficial for patients with GBS. Supporting evidence comes from a trial of 379 nonambulatory patients with severe GBS who were within two weeks of symptom onset and were randomly assigned to treatment with five or six plasma exchanges, or five days of IVIG, or plasma exchange followed by IVIG. There were no significant differences in measures of recovery among patients treated with plasma exchange, IVIG, or the combination of plasma exchange and IVIG)



Điều trị steroids

Explanation for this ineffectiveness is unclear:

Steroids have minimal effect on the toxicity of anti-ganglioside antibodies and subsequent complement activation.

May adversely affect macrophages that clear myelin debris, thus hampering remyelination.

Rich MM et al. Ann Neurol 2001; 50: 26–33.

***Giải thích cho sự không hiệu quả steroids?
Cản trở sự tái tạo myelin***

Các điều trị khác

- Chinese medicine herbal medicine tripterygium polyglycoside compared with dexamethasone.
- CSF filtration compared with PE.

Wollinsky KH et al. Neurology 2001; 57: 774–80.

- IVIg + brain derived neurotrophic factor.

Bensa S et al. Eur J Neurol 2000; 7: 423–6.

- IVIg + beta-interferon.

Pritchard J et al. Neurology 2003; 61: 1282–4.

- None of these trials were large enough to detect even moderate treatment effects.

Tóm tắt (Summary)

1. Guillain-Barré syndrome (GBS): là nguyên nhân quan trọng liệt thần kinh cơ cấp(acute neuromuscular paralysis).
2. Molecular mimicry, cross-reactive immune response giữ vai trò chủ yếu trong cơ chế bệnh sinh
(*least in those cases with a preceding Campylobacter jejuni infection and with antibodies to gangliosides*).
3. Intravenous immunoglobulin (IVIg) và plasma exchange thì hiệu quả trong điều trị; (IVIg được ưa chuộng trong điều trị).

Tóm tắt (Summary)

- 4. Bn nhẹ hay MFS ích lợi với IVIG thì chưa rõ
- 1. Mặc dù điều trị nội, GBS thường còn bệnh nặng, 3-10% tử vong và 20% không đi bộ được sau 6 tháng. Nhiều bn còn đau và mệt mỗi tồn tại nhiều tháng hay nhiều năm

Khi nào chẩn đoán A-CIDP ?

- Answer is not yet fully known.
- GBS and CIDP differs essentially in the duration of progressive weakness.
- Some with initial presentation like GBS, finally turn out to have CIDP.

A-CIDP should be suspected if:

3 or more episodes of deterioration occur in a patient with GBS during the first attack of illness despite treatment.

A subsequent deterioration 9 weeks from onset of GBS.

- The importance is that treatment differ in the 2 groups.

- 3 hay nhiều cơn trong đợt đầu GBS dù điều trị
- Xấu đi sau 9 tuần khởi phát GBS

Ruts L et al. Neurology 2005; 65: 138–40.
Odaka M et al. J Neurol 2003; 250: 913–16.

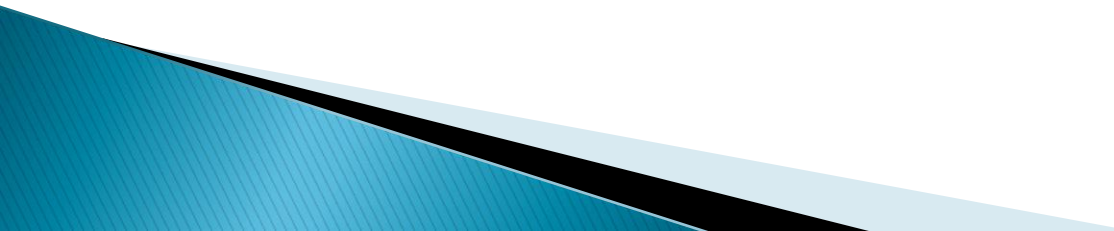
CIDP

- Chronic course.
- Gradual onset.
- >9 weeks from onset –deterioration
- Both motor and sensory involved
- Can be asymmetric
- Tremor in 10 % cases
- Death is uncommon
- Biopsy reveals onion bulb changes (imbricated layers of attenuated schwann cell processes surrounding an axon)
- Responds to glucocorticoids

Phụ lục

Điều trị sửa đổi bệnh

The main modalities of therapy for Guillain-Barré syndrome (GBS) include plasma exchange (also called plasmapheresis) and administration of intravenous immune globulin (IVIG).

- 1. Plasmapheresis is thought to remove circulating antibodies, complement, and soluble biological response modifiers.*
 - 2. The precise mechanism of action for intravenous immune globulin (IVIG) in GBS is unknown but may include providing anti-idiotypic antibodies, modulating expression and function of Fc receptors, interfering with activation of complement and production of cytokines, and interfering with activation and effector functions of T and B cells*
- 

Ảnh hưởng “nhẹ” trên bn điều trị

- In Europe, a third of patients with GBS are able to walk.
van Koningsveld R et al. Neurology 2000; 54: 620–25.
- These patients often have residual disabilities.
- No RCTs comparing PE/ IVIg with placebo.
- One large French RCT studied the effect of PE in patients who could walk with or without aid, but could not run.
French Cooperative Group on Plasma Exchange in GBS. Ann Neurol 1997.
- Motor recovery was faster in patients who received two PE sessions than in those who received no PE.
- Mildly affected patients may be treated with PE.

Bn xấu đi mặc dù điều trị

- These patients might have a severe or prolonged immune attack that causes severe axonal degeneration.

Hughes RA et al. Brain 2007; 130: 2245–57

- No recent RCTs have addressed this group.
- PE followed by IVIg is no better than PE or IVIg alone. There was however a slight trend towards a better outcome with combination therapy in this study.

Plasma Exchange/Sandoglobulin GBS Trial Group. Lancet 1997.

- A second course of IVIg in severe unresponsive patients may be effective.

Farcas P et al. Lancet 1997; 350: 1747.

Điều trị liên quan đến thay đổi bất thường

- About 5–10% of patients with GBS deteriorate after initial improvement or stabilisation.
- This occurs at about 6 weeks after treatment with IVIg.
- This may reflect the therapeutic effect of IVIg wearing off.
Kleyweg RP et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 957–60.
- These patients probably have a prolonged immune response requiring a longer duration of treatment.
Visser LH et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 242–44.
- Some patients suffer several episodes of deterioration.
- They have to be differentiated from acute onset CIDP.
- 3% may progress to CIDP.

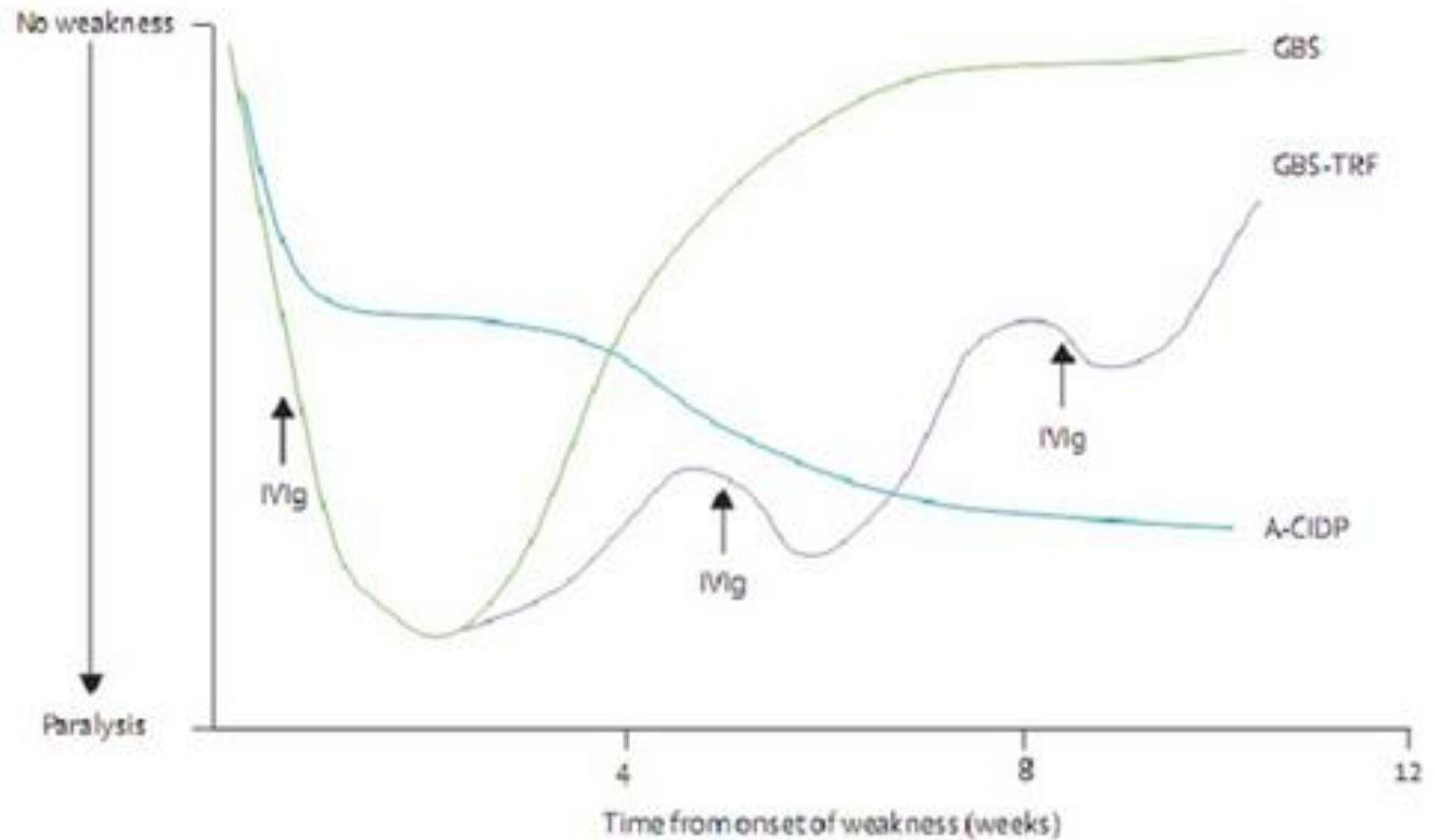
Điều trị liên quan đến thay đổi bất thường

- No RCTs have assessed the therapy in this condition.
- Repeating the initial effective therapy is likely to be effective and has become common practice.

Hughes RA et al. *Brain* 2007; 130: 2245–57

- A significant deterioration of more than one clinical grade was considered by consensus, a reasonable threshold for giving a second course of IVIg.
- There is some weak evidence that a higher dose of IVIg is a little better than a lower dose.

Raphael J-C et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71:235–8.



Treatment-related fluctuations (TRF), and acute-onset CIDP (A-CIDP)

Khuyến cáo

- IVIG (0.4 g/kg/d for 5 d) or PE can be used as first line treatment and are equally effective (level A).
- IVIG has lesser side effects than PE and this would favour IVIG over PE treatment (level B).
- IVIG treatment after PE, as standard combination, has no significant benefit and can not be recommended (level B).
- Combining high-dose IV methylprednisolone with IVIG may have a minor short-term benefit (level C).

Khuyến cáo

- Children, who generally have a better prognosis, should be treated with IVIG as first-line treatment (level C).
- Treatment related fluctuations after IVIG should preferentially be retreated with a second course of IVIG (good practice point).
- In patients unresponsive to the first course of IVIG a second course may be tried (good practice point).
- **No recommendations:** regarding IVIg in 'mild GBS' patients or patients with MFS.

Tóm tắt điều trị

- GB Syndrome is one of the few neurologic disorders with solid evidence based treatment.
- Immunotherapies shorten time to recovery and prevent progression to more severe stages.
- **However, quality of critical care is the most important determinant of mortality.**
- Outcome remains unsatisfactory in a substantial number of patients.
- Newer modalities of treatment, especially focusing on remyelination and axonal regeneration are required.

Dự hậu

- Around 85% of patients achieve a full functional recovery within few months to a year; minor findings (eg areflexia) may persist for years.
- The remaining 15% have functionally important residua.
- 20% of patients not ambulant at presentation remained so even after 6 months, despite immunotherapy.
- Even 3–6 years later, GBS has a large impact on social life and the ability to perform activities.

Hughes RA et al. Brain 2007; 130: 2245–57
de la Dornonville CC et al. Neurology 2005; 64: 246–53.

Dự hậu

- The outlook is worst in patients with severe proximal motor and sensory axonal damage.
- Peroneal nerve conduction block and age above 40 years are independent predictors of disability at 6 months.

Durand MC et al. Lancet Neurol 2006; 5: 1021–28.

- AMAN: Recovery occurs in about 2 months, but the extent of recovery may be less than in AIDP
- MFS: In general, the prognosis is excellent.

Markers cho dự hậu xấu

- Mortality of 1.25% to 2.5% has remained so in the last decade.
- Death usually results from secondary pulmonary complications.

Advanced age	Comorbidities
Severity of the attack (intubation)	Cardiac complications
Delay in onset of treatment	Sepsis
Degree of axonal damage	

Alshekhlee A et al. Neurology 2008; 70:1608–1613.

Kết luận

Research on various aspects of pathogenesis like Campylobacter genes, single nucleotide polymorphisms in GBS patients, anti-ganglioside antibodies, animal models and the role of complement has progressed.

Prognostic modeling for GBS is being fine tuned.

Progress on improved treatment lags behind.

In the coming years newer strategies like a second IVIg dose in severely ill GBS patients, use of complement inhibitors in GBS will be tested.

