

Český národní registr Guillainova-Barrého syndromu.

M.Škorňa¹, J.Bednařík^{1,2}, J.Junkerová³, J.Staněk⁴, E.Ehler⁵, R.Mazanec⁶, J.Haberlová⁷, P.Ridzoň⁸, P.Otruba⁹, J.Kuchyňka¹⁰, L.Strmisková¹⁰, T.Božovský¹¹, M.Forgáč¹², P.Vaško¹³, E.Minks¹⁴, D.Kvasničková¹, M.Pátá¹⁵, M.Suchý¹⁵

¹Neurologická klinika LF MU a FN Brno, Jihlavská 20, Brno, Česká republika;

²Ceitec MU, Koliště 13a, Brno, Česká republika;

³Neurologická klinika FN Ostrava, 17. listopadu 1790, Ostrava, Česká republika;

⁴Oddělení dětské neurologie FN Ostrava, 17. listopadu 1790, Ostrava, Česká republika;

⁵Neurologická klinika PKN, a.s. a FZS Univerzity Pardubice, Kyjevská 44, Pardubice, Česká republika

⁶Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol Praha, V Úvalu 84, Praha, Česká republika;

⁷Klinika dětské neurologie 2. LF UK a FN Motol Praha, V Úvalu 84, Praha, Česká republika;

⁸Neurologické oddělení Thomayerovy nemocnice v Praze, Vídeňská 800, Praha, Česká republika;

⁹Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc, I. P. Pavlova 6, Olomouc, Česká republika;

¹⁰ Neurologická klinika LF UK a FN Hradec Králové, Sokolská 581, Hradec Králové, Česká republika;

¹¹Neurologická klinika LF UK a FN Plzeň, alej Svobody 80 Plzeň-Lochotín, Česká republika;

¹²Neurologická klinika 1.LF UK a VFN v Praze, Kateřinská 30, Praha, Česká republika;

¹³Neurologická klinika 3.LF UK a FNKV v Praze, Šrobárova 50, Praha, Česká republika;

¹⁴I. neurologická klinika Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Pekařská 53, Brno, Česká republika;

¹⁵Inaverz, o.p.s.

Souhrn

Úvod: Guillainův-Barrého syndrom (GBS) je akutní zánětlivá autoimunitní polyradikuloneuropatie patřící mezi vzácnější neurologická onemocnění, nicméně po téměř úplné eradikaci poliomyelitidy je celosvětově nejčastější příčinou akutně vzniklé chabé paralýzy a představuje závažné onemocnění z oblasti neurointenzivní péče. Registr GBS funguje v České republice od roku 2012 a poskytuje prospektivně zaznamenaná data epidemiologická, klinická, léčebná i ekonomická.

Cíl: Cílem registru je sledování klinického profilu, léčby a šestiměsíční prognózy nemocných s GBS.

Metodika: Data jsou do registru GBS zadávána prospektivně osobami pověřenými neuromuskulárními centry v České republice. Pacient je do registru zařazen v den přijetí k hospitalizaci na dané pracoviště a celková délka sledování činí šest měsíců od ukončení specifické imunoterapie. Klinický průběh je hodnocen na základě GBS disability scale a svalové síly pomocí Medical Research Council (MRC) sum score pro obličejové svalstvo a svalstvo končetin. Detailní klinické vyšetření je provedeno při přijetí pacienta k hospitalizaci, před léčbou, ihned po léčbě, za jeden měsíc a za šest měsíců od ukončení léčby.

Výsledky: Od 1.1.2012 do 17.8.2016 bylo v registru zaznamenáno celkem 272 případů GBS, u 137 z nich jsou k dispozici kompletní data za šest měsíců. Z těchto 137 pacientů bylo 52 léčeno intravenózním lidským imunoglobulinem (IVIg) a 85 výměnnou plazmaferézou (VPF). Dobrého výsledného klinického stavu po 6 měsících (schopnosti samostatné chůze; tj. GBS disability scale 0-2) dosáhlo celkem 85 % pacientů. Reziduální těžký neurologický deficit (neschopnost samostatné chůze) přetrvával po šesti měsících u 11 % pacientů. Zbylých šest pacientů (4 %) zemřelo. Nezaznamenali jsme rozdíl v účinnosti IVIg a VPF. Nebyl pozorován vliv pohlaví u jednotlivých léčebných modalit na výsledný klinický stav po šesti

měsících. Ani v podskupině nejtěžších pacientů (GBS disability scale 4-5 na počátku léčby) nebyl zaznamenán rozdíl v účinnosti VPF a IVIG.

Závěr: Prospektivní sběr dat za pomoci standardního protokolu je užitečným zdrojem informací, který je možné použít pro zhodnocení kvality péče jednotlivých center i na národní úrovni. Centralizace péče a dodržování standardů péče vedou k dobré prognóze nemocných s GBS srovnatelné s relevantními zdroji.

Klíčová slova: Guillain-Barrého syndrom, intravenózní lidský imunoglobulin, výměnná plazmaferéza

Abstract

Introduction: Guillain-Barré syndrome (GBS) is an acute inflammatory autoimmune polyradiculoneuropathy and belongs among rare neurologic diseases. Since poliomyelitis has nearly been eliminated, it is currently the most frequent cause of acute flaccid paralysis worldwide and constitutes one of the serious emergencies in neurology. GBS registry was formed in Czech republic in 2012 and is important source of prospectively recorded epidemiologic, clinical, therapeutic and economic data.

Goal: The goal of the registry is to follow up clinical profile, treatment and six month prognosis of GBS patients.

Methods: Data collect prospectively persons delegated by Neuromuscular centres in Czech republic. The patient enters the registry on the day of admission to the hospital and is followed up for six months from the end of specific immunotherapy. The clinical course is assessed on the basis of GBS disability scale and muscle strength according to Medical Research Council (MRC) sum score for facial muscles and extremity muscles. Detailed clinical investigation is done at the admission, before the treatment, immediately after the treatment, in one month and in six months from the end of the treatment.

Results: We enrolled totally 272 cases of GBS from 1.1.2012 to 17.8.2016, we have complete six months data in 137 of them. 52 were treated with intravenous human immunoglobulin (IVIG) and 85 with plasma exchange (PE). Good clinical outcome after six months (ability to walk unassisted; GBS disability scale 0-2) reached 85 % of patients. Severe residual neurological deficit (unable to walk unassisted) persist after six months in 11 % of patients. Remaining six patients died. We did not find any difference in the efficiency of IVIG and PE. There was no difference between these therapeutic modalities in the subgroup of the severely disabled patients at the beginning of the treatment (GBS disability scale 4-5) and also gender did not influence six months clinical outcome.

Conclusion: Prospectively collected data according to the standardized protocol are very useful source of information which can be used for assessment of the quality care between the centres and also on the national level. Medical care centralization and maintaining the standard of care lead to the good clinical outcome of GBS patients which is comparable with relevant sources.

Key words: Guillain-Barré syndrome, intravenous human immunoglobulin, plasma exchange

Úvod

Guillainův-Barrého syndrom (GBS) je akutní zánětlivá autoimunitní polyradikuloneuropatie, které jeden až čtyři týdny před vznikem neurologické symptomatiky předchází až u 2/3 pacientů známý faktor, nejčastěji infekce.[1,2] S průměrnou incidencí 1,8/100000 obyvatel[1] patří mezi vzácnější neurologická onemocnění, nicméně po téměř úplné eradikaci poliomyelitidy je celosvětově nejčastější příčinou akutně vzniklé chabé paralýzy a představuje závažné onemocnění z oblasti neurointenzivní péče.[3] GBS není jedním onemocněním. Jedná se o heterogenní skupinu onemocnění lišících se vzájemně klinicky, patofyziologicky a elektrofyziologicky. Existuje řada klinických variant, jejich inkompletních forem a překryvných syndromů.[2,4] Nejčastější elektrofyziologickou formou v Evropě a Severní Americe (až 90 % případů) je demyelinizační varianta, axonální varianty včetně Miller Fisherova syndromu (MFS) jsou vzácnější.[1,3] GBS typicky postihuje periferní nervový systém, nicméně u malé části nemocných nacházíme klinické a paraklinické známky postižení centrálního nervového systému (CNS).[4] Prognóza onemocnění je u velké části nemocných dobrá, přesto až 20 % pacientů zůstane po šesti měsících těžce postižených a kolem 5 % jich zemře na komplikace jako sepse, plicní embolie či srdeční zástava na podkladě těžké autonomní dysfunkce.[1,3] Moderní neurointenzivní péče a včasné zahájení specifické imunoterapie výměnnou plazmaferézou (VPF) a intravenózním lidským imunoglobulinem (IVIG) výrazně zlepšuje prognózu, urychluje úpravu neurologického deficitu a snižuje mortalitu.[1-3]

V roce 2010 byl v České republice skupinou odborníků vytvořen "*Standard pro léčbu pacientů s autoimunitními nervosvalovými onemocněními intravenózním lidským imunoglobulinem a plazmaferézou*" s cílem sjednotit diagnostiku a léčbu relativně vzácných autoimunitních nervosvalových onemocnění, a to včetně GBS.[5] Na tento klinický standard navázal v roce 2012 vznik registru autoimunitních nervosvalových onemocnění (AINSO), a

právě GBS bylo prvním sledovaným onemocněním.[6] Registr poskytuje prospektivně sbíraná data epidemiologická, klinická, léčebná i ekonomická. Umožňuje hodnocení efektivity různých léčebných postupů v různých klinických situacích, srovnání na národní i mezinárodní úrovni, umožňuje sledovat, zda dochází k dodržování doporučení klinického standardu, a v neposlední řadě může být účinným nástrojem v diskuzi s plátcí péče těchto nákladných, ale účinných léčebných postupů. Následující článek prezentuje data případů GBS z registru AINSO zadaných od počátku roku 2012 do 17.8.2016.

Metodika

Data jsou do registru AINSO zadávána prospektivně osobami pověřenými neuromuskulárními centry v České republice. Do registru přispělo za uvedené období celkem devět neuromuskulárních center a dalších pět pracovišť, která se diagnostikou a terapií GBS zabývají. Sběr dat byl anonymní a každý pacient podepsal před vstupem do registru informovaný souhlas. Zařazení pacienta do registru proběhlo v den přijetí k hospitalizaci na dané pracoviště a celková délka sledování činila šest měsíců od ukončení specifické imunoterapie. Kromě zadání základních demografických dat (pohlaví, věk), komorbidit, odstupu prvních příznaků k přijetí k hospitalizaci a zvoleného terapeutického postupu (IVIg, VPF, ani IVIg ani VPF) včetně dávkování a komplikací léčby bylo provedeno detailní klinické vyšetření při přijetí pacienta k hospitalizaci, před léčbou, ihned po léčbě, za jeden měsíc a za šest měsíců od ukončení léčby. Klinický průběh byl hodnocen na základě GBS disability scale a svalové síly. GBS disability scale je obecně používanou škálou postižení u pacientů s GBS, která dosahuje hodnot od nuly (zdráv) do šesti (smrt)[7] (tab. 1). Svalová síla byla hodnocena pomocí Medical Research Council (MRC) sum score pro obličejové svalstvo (zvláště pro svaly inervované horní a dolní větví nervus facialis) a svalstvo končetin (tři svalové skupiny pro každou končetinu). MRC sum score je šestistupňová škála nabývající hodnot od nuly (žádný pohyb) do pěti (normální svalová síla)[8] (tab. 2). Sledování bylo

ukončeno po šesti měsících od poslední podané léčby nebo ihned v případě úmrtí a za situace, kdy specifická terapie nebyla vzhledem k lehkému klinickému průběhu indikována. Pokud bylo v průběhu sledování zjištěno, že se jedná o jiné onemocnění než GBS, pacient byl z registru a dalšího statistického zpracování vyřazen. Srovnání použitých léčebných metod (IVIG a VPF) bylo provedeno pomocí GBS disability scale a MRC sum score v různých časových odstupech po léčbě. Pacienti museli mít kompletní všechna hodnocení v průběhu sledování. Efekt obou léčebných modalit byl posouzen i pro další kohorty - IVIG muži vs. IVIG ženy, VPF muži vs. VPF ženy, pacienti s GBS disability scale ≥ 4 při započetí léčby, pacienti s hodnocením pouze po jednom měsíci. Zlepšení stavu bylo hodnoceno proporčním z-testem na hladině významnosti 0,05.

Výsledky

Od 1.1.2012 do 17.8.2016 bylo v registru zaznamenáno celkem 272 případů GBS, u 137 z nich máme kompletní data za šest měsíců. Jejich charakteristiky jsou uvedeny v tab. 3. Muži mírně převažovali nad ženami (155:117 = 1,3:1). Z grafu 1 je zřejmé, že incidence narůstala s věkem a maxima dosáhla v sedmé dekádě. Většina případů (221; 81 %) byla primárně zachycena v nemocnici příslušného pracoviště, které se na tvorbě registru podílí. 15 z nich bylo léčeno či zachyceno na jiném oddělení než na neurologickém, téměř polovina (sedm) pak na infekčním oddělení. Nejčastější a významné komorbidity prezentuje tab. 4. Z těchto 272 případů bylo celkově šest vyřazeno pro nesprávnou diagnózu. U dvou z nich se jednalo chronickou zánětlivou demyelinizační polyneuropatii s akutním začátkem (A-CIDP), u jednoho šlo o Wegenerovu granulomatózu, u dalšího o myeloradikulitidu (neautoimunitní) a u zbylých dvou nebyla diagnóza uvedena.

Nejčastějším léčebným postupem byla VPF (131 pacientů), léčbu IVIG podstoupilo 103 pacientů a 38 pacientů žádnou specifickou imunoterapii nevyžadovalo vzhledem k mírnému neurologickému deficitu.

Komplikace léčby se vyskytly u tří pacientů léčených IVIG a u 11 pacientů léčených VPF. V případě IVIG se jednalo u jednoho pacienta o flu-like příznaky (zimnice, třesavka) a hypertenzní reakci, u druhého byla popsána "zmatenost", desorientace, kardiopulmonální nestabilita a hyponatrémie v souvislosti s podáváním IVIG, a u třetího byla zaznamenána sinusová tachykardie. Žádná z těchto komplikací nebyla závažná a nevyžadovala ukončení léčby. U pacientů léčených VPF se objevily tyto komplikace: ve dvou případech se jednalo o nezávažnou alergickou reakci (u jednoho pacienta kašel a dušnost, u druhého exantém), která ustoupila po farmakologické terapii; u čtyř pacientů došlo během VPF k oběhové nestabilitě (kolísání tlaku krve, hypertenzi, hypotenzi, ortostatické hypotenzi, presynkopě a tachykardií); u dalších tří pacientů byly zaznamenány komplikace v oblasti vstupu do cévního řečiště (u jednoho z nich šlo o malfunkci přístupového portu kanyly, u dalšího o insuficienci periferního žilního přístupu s nutností opakovaného zavedení periferního žilního katetru a u posledního o problémy s centrálním venózním katetrem, které vyžadovaly předčasné ukončení výkonu); u jednoho pacienta došlo k perforaci arteria femoralis communis při kanylaci vena femoralis; a u posledního pacienta byla popsána ischemie v okcipitálním laloku jako suspektní PRES (posterior reversible encephalopathy syndrome); u jednoho z pacientů s oběhovými komplikacemi byly navíc popsány bolesti zad a produktivní kašel v souvislosti s VPF.

Kompletní data za šest měsíců jsou k dispozici u 137 pacientů, za jeden měsíc u 159 pacientů, u zbylých pacientů jsou data inkompletní nebo jejich sledování nebylo ještě ukončeno. Těchto 137 (resp. 159) pacientů bylo podrobena detailnější analýze a vyhodnocena účinnost léčby, vyjádřen výsledný klinický stav po šesti měsících sledování, provedeno srovnání pacientů léčených IVIG a VPF a vyjádřen vliv pohlaví a tíže deficitu před započítáním léčby na výsledný klinický stav u obou léčebných modalit.

Z těchto 137 pacientů mělo na počátku léčby 55 % GBS disability scale ≥ 4 , po jednom měsíci klesl tento podíl na 15 % a po šesti měsících činil podíl tří nejzávažnějších stavů 9 %.

Ke kompletní úpravě neurologického deficitu došlo po šesti měsících u 26 % pacientů (graf 2a). S tímto koreluje statisticky signifikantní zlepšení MRC sum score svalů končetin při srovnání na počátku léčby (medián MRC sum score 42) a po šesti měsících (medián MRC sum score 60; $p < 0,001$; graf 2b). Porovnáním obou typů imunoterapie nebyl nalezen rozdíl mezi jejich účinností, výsledky vývoje GBS disability scale a MRC sum score jsou pro VPF (85 pacientů) a IVIG (52 pacientů) srovnatelné (graf 3a-d).

U pacientů s kompletními daty po jednom měsíci (159 pacientů; 60 pacientů bylo léčeno pomocí IVIG a 99 pomocí VPF) byla navíc vypočítána průměrná změna GBS disability scale po jednom měsíci oproti výchozímu stavu. Průměrná změna GBS disability scale činila pro VPF -1,1 a pro IVIG -1,2. Jejich průměrný rozdíl s 95% konfidenčním intervalem (CI) činil 0,07 (-0,30; 0,44). O jeden nebo více stupňů v GBS disability scale se po jednom měsíci zlepšilo 75 pacientů léčených VPF (76 %) a 44 pacientů léčených IVIG (73 %). Risk ratio (RR) s 95% CI (IVIG versus VPF) bylo 0,91 (0,53; 1,6). I z těchto analýz je patrné, že nebyl nalezen statisticky významný rozdíl v účinnosti IVIG a VPF.

Dobrého výsledného klinického stavu po šesti měsících (schopnosti samostatné chůze; tj. GBS disability scale 0-2) dosáhlo celkem 85 % pacientů. Reziduální těžký neurologický deficit (neschopnost samostatné chůze) přetrvával po šesti měsících u 11 % pacientů. Zbýlých šest pacientů (4 %) zemřelo.

Ve skupině pacientů s kompletními daty za šest měsíců byla dále vyhodnocena lateralizace svalové slabosti. Z grafu 4 je patrné, že postižení svalů bylo stranově symetrické, průměrná svalová síla dle MRC sum score dolních končetin byla výrazně nižší než svalů horních končetin a distální svaly byly lehce více postiženy než svaly proximální. Časový vývoj svalové síly demonstruje, že k úpravě došlo nejdříve u svalů méně postižených, úprava svalové síly více postižených svalů trvala delší dobu.

Efekt imunoterapie byl dále vyhodnocen ve vztahu k pohlaví a v podskupině pacientů s GBS disability scale ≥ 4 na počátku léčby, tj. u pacientů, kteří byli odkázáni na sedačku či postel nebo závislí na umělé plicní ventilaci (UPV).

Nebyl pozorován vliv pohlaví u jednotlivých léčebných modalit na výsledný klinický stav po šesti měsících. Podíl pacientů zcela zdravých (GBS disability scale 0) po šesti měsících činil u mužů léčených IVIG i VPF 29 % a u žen 21 %.

Podíl pacientů s GBS disability scale ≥ 4 na počátku léčby byl 55 % (75 pacientů). Po šesti měsících došlo ke kompletnímu uzdravení u 11 % pacientů (GBS disability scale 0) a podíl těchto tří nejzávažnějších stavů poklesl na 17 %, z nich šest zemřelo (graf 5a). Všechna zaznamenaná úmrtí z celého souboru 137 pacientů byla tedy ve skupině nejvíce postižených pacientů na počátku léčby. U MRC sum score došlo opět ke statisticky signifikantnímu zlepšení při srovnání na počátku léčby (medián MRC sum score 33) a po šesti měsících (medián MRC sum score 58; $p < 0,001$; graf 5b). Ani v této podskupině nebyl zaznamenán rozdíl v účinnosti VPF (47 pacientů) a IVIG (28 pacientů). Podíl zcela uzdravených pacientů po šesti měsících léčených VPF (13 %) je srovnatelný s podílem pacientů léčených IVIG (7 %); $p=0,778$ (graf 6a-d). Při srovnání pacientů s GBS disability scale 1-3 s pacienty s GBS disability scale 4-5 došlo bez ohledu na GBS disability scale při započetí léčby po šesti měsících ke zlepšení MRC sum score na srovnatelnou hladinu u obou podskupin (graf 7).

Diskuze

Tato publikace prezentuje pilotní data z národního registru GBS sbíraná po dobu necelých pěti let jeho fungování. Popisuje zejména účinnost obou léčebných modalit, vzájemně je srovnává a vyjadřuje výsledný klinický stav po šestiměsíčním sledování.

První léčebnou modalitou, která prokázala účinnost v léčbě GBS, byla VPF. Toto dokumentuje Cochranova metaanalýza šesti studií, které porovnávaly efekt VPF proti

podpůrné léčbě. Efekt VPF byl statisticky významně lepší u řady proměnných (časnější dosažení schopnosti chůze s pomocí, časnější nástup úpravy motoriky, větší podíl pacientů schopných chůze s pomocí po čtyřech týdnech, zlepšení o jeden nebo více stupňů v GBS disability scale po čtyřech týdnech, dřívější schopnost chůze bez pomoci, nižší riziko nutnosti umělé plicní ventilace, vyšší pravděpodobnost úpravy svalové síly do normy po jednom roce a menší pravděpodobnost těžkého reziduálního motorického deficitu).[9] U dalších studií, které následně sledovaly účinnost IVIG, byla srovnávanou léčbou právě VPF. Tyto studie srovnávaly účinnost IVIG samotného nebo přidaného k VPF/imunoabsorpci s účinností VPF či imunoabsorpce. Cochranova metaanalýza těchto studií prokázala srovnatelnou účinnost obou léčebných modalit, nebyl pozorován jasný efekt IVIG přidaného k VPF nebo imunoabsorpci.[10] Primárním „outcomem“ v metaanalýze studií srovnávajících efekt IVIG a VPF byla průměrná změna GBS disability scale po čtyřech týdnech [11-15] a počet pacientů zlepšených alespoň o jeden bod v GBS disability scale po čtyřech týdnech.[11-16] V této metaanalýze byla průměrná změna GBS disability scale za čtyři týdny po léčbě -0,86 u pacientů léčených VPF a -0,84 u pacientů léčených IVIG, průměrný rozdíl s 95% CI byl -0,02 (-0,25; 0,2). U 60 % pacientů léčených IVIG (177/293) a u 56 % pacientů léčených VPF (154/274) došlo po čtyřech týdnech ke zlepšení v GBS disability scale alespoň o jeden stupeň, mírně větší pravděpodobnost zlepšení byla zjištěna pro IVIG (RR 1,08), ale nebyl nalezen statisticky významný rozdíl (95% CI 0,94; 1,23). V našem souboru pacientů analyzovaných po jednom měsíci od léčby jsme dospěli k podobným výsledkům. Ani my jsme nenalezli statisticky signifikantní rozdíl v efektu obou typů imunoterapie při hodnocení těchto proměnných.

Nezjistili jsme rozdílnou účinnost jednotlivých typů imunoterapie ve vztahu k pohlaví. Ani v podskupině nejvíce postižených pacientů na počátku léčby (GBS disability scale \geq 4) nebyl pozorován rozdíl v účinnosti IVIG a VPF. Existují studie či analýzy podskupin s velmi

malými počty pacientů, které favorizují IVIG nebo VPF, nicméně dle Cochranovy metaanalýzy nebyla jednoznačně identifikována podskupina, která by profitovala více z IVIG nebo VPF.[10] Jedna studie prokázala lepší efekt VPF u malé podskupiny ventilovaných pacientů[12], další zjistila, že u těžce postižených dětí léčených VPF byla doba trvání UPV lehce, ale statisticky signifikantně kratší, než u dětí léčených IVIG.[16] Naproti tomu další malá studie prokázala rychlejší úpravu klinického stavu u dětí léčených IVIG než dětí léčených VPF.[17] Stejně tak byl malými studiemi popsán lepší efekt IVIG u pacientů s pozitivními protilátkami proti gangliosidům GM1.[18-20]

Většina námi zaznamenaných nežádoucích účinků léčby nebyla závažná a pouze u jednoho pacienta bylo nutno ukončit VPF předčasně. U pacientů léčených IVIG jsme komplikace zaznamenali u tří (3 %), u pacientů léčených VPF 11 (8 %). V metaanalýze čtyř studií bylo méně komplikací u pacientů léčených IVIG (23/196; 12 %) než u pacientů léčených VPF (29/192; 15 %), nicméně rozdíl nebyl statisticky významný (RR 0,84, 95% CI 0,54; 1,3).[12,14-16] Riziko přerušení léčby bylo však významně nižší u pacientů léčených IVIG.[10] Jako léčba první volby je tak vzhledem k příznivějšímu bezpečnostnímu profilu obecně doporučován IVIG.[2,3,21]

U jednoho našeho pacienta byla jako komplikace léčby VPF uveden PRES. My se domníváme, že PRES je většinou komplikací samotného GBS než vlastní léčby. Přesná incidence PRES u GBS není známá, nicméně je jeho výskyt u GBS udáván jako extrémně vzácný. V literatuře existují pouze kazuistická sdělení. Soubor 13 případů PRES asociovaného s GBS, který publikovali autoři Chen et al, představuje většinu doposud popsáných případů.[22] U dvou z nich byl průběh subklinický a diagnóza byla provedena na základě nálezu na magnetické rezonanci. Z tohoto vyplývá, že subklinická porucha cerebrovaskulární autoregulace může být častější, než je dokumentováno. Existuje několik hypotéz vzniku PRES u GBS: první je jako spouštěcí mechanismus uváděna arteriální

hypertenze při autonomní neuropatii; další uvádí roli cytokinů, jejichž hladina je u GBS v likvoru elevována; a jako poslední je PRES dáván do souvislosti s léčbou IVIG.[23] Z těchto 13 popsaných případů došlo u 12 z nich k rozvoji PRES ještě před podáním léčby, u zbylého pacienta vznikl PRES krátce po započetí léčby IVIG. Z výše uvedeného lze usoudit, že PRES je spíše komplikací GBS než samotné léčby, nicméně souvislost s podáním IVIG je jistě možná. Kazuistika autorů Nabi et al popisuje rozvoj PRES až po provedení VPF (stejně jako v případě našeho pacienta), nicméně autoři vznik PRES nedávají do souvislosti s VPF.[23]

U dalšího pacienta léčeného IVIG byla uvedena jako komplikace léčby hyponatrémie. U pacientů léčených IVIG může dojít k poklesu natrémie. Nemusí se však jednat o pravou hyponatrémii, ale může jít pouze o pseudohyponatrémii, laboratorní chybu danou zvýšením koncentrace proteinů v séru po podání IVIG.[24] Pravá hyponatrémie, způsobená nejčastěji syndromem inadekvátní sekrece antidiuretického hormonu (SIADH), bývá poměrně častým jevem u GBS. V prospektivní observační studii s 50 pacienty s GBS byl SIADH popsán u 48 % z nich a byl asociován s těžším průběhem GBS.[25] Myslet na možnost vzniku pseudohyponatrémie u pacientů léčených IVIG je důležité, protože může zabránit potenciálně škodlivé restrikci tekutin a substituci hypertonickými roztoky natria, tedy opatřením, které představují léčbu SIADH. V našem registru není SIADH systematicky sledován, proto přesná data o jeho výskytu nemáme.

I přes relativně dobrou prognózu má značná část pacientů těžký reziduální neurologický deficit. Neschopnost samostatné chůze (= GBS disability scale ≥ 3) je po šesti měsících udávána až ve 20 % případů.[2,21] Zemře 3-10 % pacientů.[2,21,26] V souboru 489 dospělých pacientů s GBS z Nizozemí (pacienti ze čtyř studií s končetinovou slabostí) bylo po šesti měsících schopno samostatné chůze 82 %.[26] V další práci z Indie, která zahrnovala 90 pacientů (2/3 axonální varianta GBS, pouze 13 pacientů podstoupilo specifickou imunoterapii - IVIG), byla šestiměsíční prognóza o něco horší. Samostatné chůze bylo schopno 72 %

pacientů, neschopných samostatné chůze a mrtvých bylo 28 % pacientů.[27] V našem souboru bylo po šesti měsících schopno samostatné chůze 85 % pacientů, těžký reziduální neurologický deficit jsme zaznamenali u 11 % pacientů a zbylých šest pacientů (4 %) zemřelo.

Nutnost UPV je udávána u 25 % pacientů s GBS.[2,21] V průběhu jednoho týdne od přijetí ji lze predikovat na základě klinických charakteristik zjištěných při přijetí pomocí skóre EGRIS (*Erasmus GBS Respiratory Insufficiency Scale*).[28] Přesná data o prognóze těchto pacientů závislých na UPV jsou limitovaná, jak ukazuje přehledná práce Boisangera. Mortalita v sedmi analyzovaných studiích dosahovala 8,3 - 20 %.[29] Ve čtyřech studiích byl výsledný stav vyjádřen pomocí GBS disability scale. Netto et al dokumentovali GBS disability scale 0-3 při propuštění u 30,9 % pacientů.[30] Fletcher et al zjistili, že dobrého klinického výsledku (GBS disability scale 0-2) dosáhlo po půl roce kolem 30 % pacientů, po roce 52 % a v období maximálního zlepšení 61 %.[31] Witsch et al definovali dobrý výsledný klinický stav jako GBS disability scale 0-1 a dosáhlo na něj po 1 roce a delším časovém intervalu 53,8 % pacientů.[32] Köhrmann et al zjistili, že dobrého klinického výsledku (0-2) dosáhlo po roce 63 % pacientů.[33] Obecně lze tedy říci, že prognóza těchto pacientů je horší. Srovnání našich dat s těmito výsledky je poměrně obtížné. Nejstarší publikovaná studie pochází sice z roku 2000, ale data jsou sbírána v širokém časovém intervalu (nejstarší data pochází z roku 1976), kdy nebyla dostupná současná terapie, a nemusí tedy reflektovat prognózu v současné době. Dalším problémem je heterogenita období, v níž je výsledný klinický stav stanoven. V našem souboru máme k dispozici šestiměsíční prognózu mechanicky ventilovaných pacientů. Ze 137 jich potřebovalo kdykoliv v průběhu onemocnění UPV pouze devět (7 %). Dva z nich zemřeli a dobrého klinického výsledku (GBS disability scale 0-2) dosáhli tři pacienti (33,3 %).

Efekt imunoterapie je největší, pokud je zahájena do dvou týdnů od rozvoje motorického deficitu.[2,3,21] Proto je velmi důležité rychlé stanovení správné diagnózy, což většinou

nečiní výraznější potíže, obzvláště u pacientů s klasickým průběhem. Diferenciální diagnostika je však poměrně široká, proto je nutné znát i atypický průběh onemocnění a stavy, které mohou GBS napodobovat.[2,21,34] V našem souboru byl medián vzniku neurologické symptomatiky do zahájení léčby devět dnů (75. kvantil 14 dnů) a medián od přijetí k hospitalizaci k zahájení léčby jeden den (75. kvantil dva dny). Z uvedeného vyplývá, že zahájení léčby bylo u většiny pacientů včasné (do 14 dnů) a diagnostika byla rychlá. Nesprávné označení jiného onemocnění za GBS však může významně oddálit zavedení účinné léčby (např. chirurgické léčby u kompresivních lézí nervového systému). V našem souboru byla nesprávná diagnóza iniciálně stanovena u šesti pacientů. U dvou nebyla finální diagnóza uvedena, u dvou se jednalo o A-CIDP, u jednoho pacienta šlo o Wegenerovu granulomatózu a u posledního byla finální diagnózou myeloradikulitida jiná než autoimunitní. Přibližně u 5 % pacientů s předpokládaným GBS jde ve skutečnosti o A-CIDP.[35] Rozeznat GBS od A-CIDP je v iniciální fázi velmi složité až nemožné i vzhledem k faktu, že až u 11 % pacientů s GBS můžeme pozorovat po iniciálním zlepšení nebo stabilizaci zhoršení neurologického deficitu tzv. "treatment-related clinical fluctuation" (TRF). V klinickém obraze bývá u pacientů s GBS častější postižení hlavových nervů, svalová slabost má rychlejší nástup a je těžší, oproti tomu pacienti s A-CIPD většinou nepotřebují ventilační podporu, mají více vyjádřenou senzitivní symptomatiku včetně senzitivní ataxie, mají méně autonomních příznaků a vyšší proteinorachii.[21,35] Tyto klinické markery jsou však málo spolehlivé a až další průběh onemocnění ukáže, že jde o A-CIDP. Pro A-CIDP svědčí progresse symptomatiky po dobu více jak osm týdnů a tři a více exacerbací/TRF, které se navíc vyskytují později než u GBS.[21,35] TRF bývají u pacientů s GBS maximálně dvě a vyskytují se do osmi týdnů od začátku onemocnění[21] nebo od začátku léčby[26], dle různých zdrojů.

Nález nemocí oběhové soustavy jako nejčastějších komorbidit v našem souboru není překvapivý vzhledem k jejich velké prevalenci v obecné populaci, zvláště u starších lidí, u kterých je i incidence GBS vyšší. Zajímavou komorbiditou/přidruženým stavem z hlediska terapie a patogeneze jsou nádorová onemocnění (šest pacientů) a těhotenství a puerperium (jeden pacient).

GBS bývá diagnostikován v průběhu těhotenství vzácně, nebyla zjištěna vyšší incidence oproti běžné populaci a těhotenství neovlivňuje přirozený průběh nemoci. Existují pouze sporá data o vyšším riziku relapsu onemocnění časně postpartálně. Imunoterapie je v těhotenství shodná, pouze u VPF je nutno mít na mysli specifická opatření. GBS není sám o sobě indikací k císařskému řezu.[36]

V literatuře existuje řada zmínek o současném výskytu malignity a GBS. Příkladem je kazuistika GBS s atypickým průběhem a renálním karcinomem.[37] Nejčastěji bývá popisována v souvislosti s GBS hematologická malignita, z karcinomů pak karcinom plic. Není však jasné zda jde pouze o koincidence či paraneoplastický projev maligního onemocnění. Současný výskyt GBS a malignity je udáván kolem 2 %.[37] Toto dokumentuje i retrospektivní studie (435 pacientů s GBS), která zjistila současný výskyt malignity u devíti pacientů, což je více než dvojnásobná incidence oproti předpokladu v běžné populaci.[38] Z tohoto vyplývá, že alespoň u části pacientů se o paraneoplastickou manifestaci může jednat. V našem souboru 272 pacientů jsme zjistili současný výskyt malignity u šesti z nich (2,2 %). U dvou pacientů se jednalo o hematologickou malignitu (chronickou lymfatickou leukémií z B-buněk a folikulární lymfom), u jednoho pacienta šlo zhoubný novotvar prsu, u dalšího o zhoubný novotvar dělohy, dále o zhoubný novotvar ledviny a u posledního pacienta byl diagnostikován zhoubný novotvar kůže obličeje.

Hlavní výhodou dat získaných z registru je jejich prospektivní a standardizovaný charakter, což umožňuje srovnání kvality diagnostiky, efektu léčby a šestiměsíční prognózy na různých pracovištích i na celonárodní úrovni. Zároveň jsme si vědomi řady limitací naší práce a nedostatků dat získaných z registru. Z počtu zadaných případů GBS nelze usuzovat na incidenci onemocnění v ČR. Toto je dáno faktem, že ne všechna neurologická pracoviště, která se diagnostikou a léčbou GBS zabývají, na registru spolupracují a současně některá spolupracující pracoviště nezadávají všechny pacienty. Dalším nedostatkem je absence kompletních dat za šest měsíců u některých pacientů, což znemožňuje zpracování širšího souboru pacientů. Řada dat není v registru systematicky sledována, proto četnost některých udaných jevů může být zkreslená. Příkladem jsou komplikace léčby, jejichž udaná četnost je zřetelně nižší než četnost udávaná v randomizovaných studiích. Hlavním cílem do budoucna by měla být snaha rozšířit počet spolupracujících pracovišť a zefektivnit zadávání dat u pracovišť stávajících.

Závěr

Efekt IVIG/VPF a výsledný klinický stav po šesti měsících, zjištěný na základě našich dat registru, je srovnatelný se světově publikovanými daty.

I přes účinnost těchto léčebných postupů je nutno hledat další možnosti léčby vzhledem ke špatné prognóze určité části pacientů. V současné době probíhá studie u pacientů s GBS se špatnou prognózou (tito pacienti jsou identifikováni na základě "*modified Erasmus GBS Outcome Score*"[39]), kde je sledován efekt druhé dávky IVIG podané krátce po první dávce - randomizovaná kontrolovaná studie SID-GBS (Nizozemí). Efekt jiné léčebné strategie se snaží nalézt další studie, v níž je sledován efekt eculizumabu, monoklonální protilátky, která se váže na C5 faktor komplementu a zabraňuje jeho štěpení a tím tvorbu terminálního cytolytického komplexu.[40-42]

Registr pacientů s GBS představuje velmi významný prvek v péči o pacienty s GBS, neboť umožňuje systematicky sledovat efekt jednotlivých léčebných postupů za různých klinických situací a umožňuje jednak srovnání běžné klinické praxe s daty randomizovaných klinických studií, jednak srovnání na úrovni národní i mezinárodní a je tedy i jakýmsi ukazatelem kvality péče.

Literatura

1. Katirji B, Koontz D. Disorders of Peripheral Nerves. In: Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, Mazziotta J. Bradley's Neurology in Clinical Practice. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2012:1955-1964.
2. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 2016;388(10045):717-27.
3. Yuki N, Hartung HP. Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366(24):2294-304.
4. Wakerley BR, Uncini A, Yuki N, Group GC. Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes--new diagnostic classification. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(9):537-44.
5. Bednařík J, Vohánka S, Ehler E, Ambler Z, Piřha J, Vencovský J, et al. Standard pro léčbu pacientů s autoimunitními nervosvalovými onemocněními intravenózním lidským imunoglobulinem a plazmaferézou. *Cesk Slov Neurol N*. 2010;73/106(5):579-89.
6. [Available from: <http://ainso.cz/>].
7. Hughes RA, Newsom-Davis JM, Perkin GD, Pierce JM. Controlled trial prednisolone in acute polyneuropathy. *Lancet*. 1978;2(8093):750-3.
8. Kleyweg RP, van der Meché FG, Schmitz PI. Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve*. 1991;14(11):1103-9.
9. Raphaël JC, Chevret S, Hughes RA, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(7):CD001798.
10. Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(9):CD002063.
11. van der Meché FG, Schmitz PI. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. Dutch Guillain-Barré Study Group. *N Engl J Med*. 1992;326(17):1123-9.
12. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. *Lancet*. 1997;349(9047):225-30.
13. Bril V, Ilse WK, Pearce R, Dhanani A, Sutton D, Kong K. Pilot trial of immunoglobulin versus plasma exchange in patients with Guillain-Barré syndrome. *Neurology*. 1996;46(1):100-3.
14. Diener HC, Haupt WF, Kloss TM, Rosenow F, Philipp T, Koeppen S, et al. A preliminary, randomized, multicenter study comparing intravenous immunoglobulin, plasma exchange, and immune adsorption in Guillain-Barré syndrome. *Eur Neurol*. 2001;46(2):107-9.
15. Nomura K, Hamaguchi K, Hosokawa T, T Satou, T, Mannen T. A randomized controlled trial comparing intravenous immunoglobulin and plasmapheresis in Guillain-Barré syndrome. *Neurological Therapeutics*. 2001;18(1):69-81.
16. El-Bayoumi MA, El-Refaey AM, Abdelkader AM, El-Assmy MM, Alwakeel AA, El-Tahan HM. Comparison of intravenous immunoglobulin and plasma exchange in treatment of mechanically ventilated children with Guillain Barré syndrome: a randomized study. *Crit Care*. 2011;15(4):R164.
17. Wang R, Feng A, Sun W, Wen Z. Intravenous immunoglobulin therapy in children with Guillain-Barre syndrome. *Journal of Applied Clinical Pediatrics*. 2001;16(4):223-4.
18. Yuki N, Ang CW, Koga M, Jacobs BC, van Doorn PA, Hirata K, et al. Clinical features and response to treatment in Guillain-Barré syndrome associated with antibodies to GM1b ganglioside. *Ann Neurol*. 2000;47(3):314-21.
19. Kuwabara S, Mori M, Ogawara K, Hattori T, Yuki N. Indicators of rapid clinical recovery in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70(4):560-2.
20. Jacobs BC, van Doorn PA, Schmitz PI, Tio-Gillen AP, Herbrink P, Visser LH, et al. *Campylobacter jejuni* infections and anti-GM1 antibodies in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol*. 1996;40(2):181-7.
21. van Doorn PA. Diagnosis, treatment and prognosis of Guillain-Barré syndrome (GBS). *Presse Med*. 2013;42(6 Pt 2):e193-201.

22. Chen A, Kim J, Henderson G, Berkowitz A. Posterior reversible encephalopathy syndrome in Guillain-Barré syndrome. *J Clin Neurosci*. 2015;22(5):914-6.
23. Nabi S, Rajput HM, Badshah M, Ahmed S. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) as a complication of Guillain-Barre' syndrome (GBS). *BMJ Case Rep*. 2016; doi: 10.1136/bcr-2016-216757.
24. Lawn N, Wijdicks EF, Burritt MF. Intravenous immune globulin and pseudohyponatremia. *N Engl J Med*. 1998;339(9):632.
25. Saifudheen K, Jose J, Gafoor VA, Musthafa M. Guillain-Barre syndrome and SIADH. *Neurology*. 2011;76(8):701-4.
26. Fokke C, van den Berg B, Drenthen J, Walgaard C, van Doorn PA, Jacobs BC. Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of Brighton criteria. *Brain*. 2014;137(Pt 1):33-43.
27. Verma R, Chaudhari TS, Raut TP, Garg RK. Clinico-electrophysiological profile and predictors of functional outcome in Guillain-Barre syndrome (GBS). *J Neurol Sci*. 2013;335(1-2):105-11.
28. Walgaard C, Lingsma HF, Ruts L, Drenthen J, van Koningsveld R, Garssen MJ, et al. Prediction of respiratory insufficiency in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol*. 2010;67(6):781-7.
29. de Boisanger L. Outcomes for patients with Guillain-Barré syndrome requiring mechanical ventilation: a literature review. *Ir J Med Sci*. 2016;185(1):11-5.
30. Netto AB, Taly AB, Kulkarni GB, Uma Maheshwara Rao GS, Rao S. Prognosis of patients with Guillain-Barré syndrome requiring mechanical ventilation. *Neurol India*. 2011;59(5):707-11.
31. Fletcher DD, Lawn ND, Wolter TD, Wijdicks EF. Long-term outcome in patients with Guillain-Barré syndrome requiring mechanical ventilation. *Neurology*. 2000;54(12):2311-5.
32. Witsch J, Galldiks N, Bender A, Kollmar R, Bösel J, Hobohm C, et al. Long-term outcome in patients with Guillain-Barré syndrome requiring mechanical ventilation. *J Neurol*. 2013;260(5):1367-74.
33. Köhrmann M, Huttner HB, Nowe T, Schellinger PD, Schwab S. Mechanical ventilation in Guillain-Barré syndrome: does age influence functional outcome? *Eur Neurol*. 2009;61(6):358-63.
34. Levin KH. Variants and mimics of Guillain Barré Syndrome. *Neurologist*. 2004;10(2):61-74.
35. Anadani M, Katirji B. Acute-onset chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: An electrodiagnostic study. *Muscle Nerve*. 2015;52(5):900-5.
36. Pacheco LD, Saad AF, Hankins GD, Chiosi G, Saade G. Guillain-Barré Syndrome in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2016;128(5):1105-10.
37. Večeřa L, Bednařík J. Kazuistika Guillainova-Barrého syndromu u pacienta s renálním karcinomem. *Cesk Slov Neurol N*. 2012;75/108(1):84-87.
38. Vigliani MC, Magistrello M, Polo P, Mutani R, Chiò A, Piemonte and Valle d'Aosta Register for Guillain-Barré Syndrome. Risk of cancer in patients with Guillain-Barré syndrome (GBS). A population-based study. *J Neurol*. 2004;251(3):321-6.
39. Walgaard C, Lingsma HF, Ruts L, van Doorn PA, Steyerberg EW, Jacobs BC. Early recognition of poor prognosis in Guillain-Barre syndrome. *Neurology*. 2011;76(11):968-75.
40. Fitzpatrick AM, Mann CA, Barry S, Brennan K, Overell JR, Willison HJ. An open label clinical trial of complement inhibition in multifocal motor neuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2011;16(2):84-91.
41. Halstead SK, Zitman FM, Humphreys PD, Greenshields K, Verschuuren JJ, Jacobs BC, et al. Eculizumab prevents anti-ganglioside antibody-mediated neuropathy in a murine model. *Brain*. 2008;131(Pt 5):1197-208.
42. Yamaguchi N, Misawa S, Sato Y, Nagashima K, Katayama K, Sekiguchi Y, et al. A Prospective, Multicenter, Randomized Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Eculizumab in Patients with Guillain-Barré Syndrome (GBS): Protocol of Japanese Eculizumab Trial for GBS (JET-GBS). *JMIR Res Protoc*. 2016;5(4):e210.