

Guillain-Barré-syndroom

B.C. JACOBS

Het syndroom van Guillain-Barré (GBS) is in Nederland de meest voorkomende vorm van acute neuromusculaire verlamming. Per jaar worden ongeveer 1 à 2 per 100.000 personen getroffen door deze beschadiging van perifere zenuwen en zenuwwortels (polyradiculoneuropathie) (1). Afhankelijk van de uitgebreidheid en plaats van de zenuwbeschadiging kan GBS leiden tot milde of ernstige uitval van de motore, sensibele en autonome zenuwfuncties. De motore uitval staat voorop en wordt klinisch gekenmerkt door een snel progressief krachtsverlies van de spieren in armen en benen. Bij sommige patiënten ontstaan tevens problemen met slikken of een verlamming van de aangezichtsspieren of ademhalingsspieren. Ongeveer 25% van de patiënten moet daarvoor kunstmatig beademd worden op een intensive care (1). Door beschadiging van de sensibele zenuwvezels ontstaat bij sommige patiënten een uitval van de pijnzin en positiezin welke kunnen leiden tot ernstige gevoels- en coördinatiestoornissen. Dysfunctie van de autonome zenuwvezels kan leiden tot wisselingen van de bloeddruk en hartfrequentie, die zo ernstig kunnen zijn dat patiënten daaraan overlijden. Patiënten vertonen een opvallend grote onderlinge variatie ten aanzien van de ernst en de aard van de neurologische uitval. Er zijn zelfs een aantal ziektebeelden die als een variant van het GBS worden beschouwd. De belangrijkste is het Miller-Fisher-syndroom (MFS) waarbij de verlamming zich beperkt tot de oogbolmotoriek (oftalmoplegie) en er verder vaak sprake is van coördinatiestoornissen (ataxie). GBS is een monofasische aandoening waarbij patiënten na de progressieve fase (die dagen tot maximaal 4 weken kan duren), eerst stabiliseren en daarna langzaam verbeteren. Patiënten met een ernstige GBS worden standaard behandeld met intraveneus toegediende immunoglobulinen. Uiteindelijk verbeteren hierop de meeste patiënten, ofschoon meestal niet volledig. Uiteindelijk overlijdt 1 tot 5% van de patiënten en houdt 20% blijvende ernstige restuitval (1).

GBS is een typische postinfectieuze immunogemedieerde aandoening (1-3). Ongeveer tweederde van de patiënten geeft aan een voorafgaande respiratoire of gastro-intestinale infectie te hebben doorgemaakt (3). Op het moment dat de eerste neurologische uitval ontstaat zijn de klachten van deze infectie meestal alweer verdwenen. Bij ongeveer eenderde van de patiënten wordt deze voorafgaande infectie veroorzaakt

door de *Campylobacter jejuni*. Bij andere patiënten worden infecties gevonden met cytomegalovirus (10-15%), Epstein-Barr-virus (10-15%) en *Mycoplasma pneumoniae* (5%) (1, 3). Er zijn geen aanwijzingen dat deze infecties leiden tot een directe beschadiging van de zenuwen. Wel wordt bij ongeveer de helft van de patiënten in het bloed antistoffen gevonden tegen gangliosiden (1-3). Deze gangliosiden zijn glycolipiden die in hoge concentraties zijn te vinden in het celmembraan van zenuwvezels. IgG-, IgM- en/of IgA-antistoffen tegen diverse gangliosiden worden gevonden in de acute fase van GBS, waarna ze meestal verdwijnen. Deze antistoffen zijn vaak gericht tegen GM1, GM2, GD1a, GD1b, GD3, GT1a en GQ1b, maar kunnen ook gericht zijn tegen andere gangliosiden. Er is een opvallende associatie gevonden tussen de specificiteit van deze antistoffen en de klinische manifestaties. Zo zijn antistoffen tegen GM1 en GD1a geassocieerd met een ernstige, puur motore variant van GBS (zonder sensibele uitval). Antistoffen tegen GT1a en GQ1b komen daarentegen vaak voor bij patiënten met oftalmoplegie (1-3). Sommige van deze antiganglioside-antistoffen veroorzaken in diermodellen een complementgemedeerde beschadiging van perifere zenuwen. De specificiteit van de antistoffen bepaalt waar deze aan zenuwweefsel binden en daarmee de aard van neurologische uitval. De tijdelijke aanwezigheid van de antistoffen verklaart waarschijnlijk het monofasische klinische beloop. De therapeutische werking van immunoglobulinen berust mogelijk deels op het tegengaan van de pathogene effecten van antiganglioside-antistoffen (2).

Moleculaire mimicry speelt een cruciale rol bij het ontstaan van GBS, in ieder geval bij de patiënten met een voorafgaande *C. jejuni*-infectie en antiganglioside-antistoffen. Bacteriën die bij patiënten werden geïsoleerd bleken meestal een lipo-oligosaccharide tot expressie te brengen met dezelfde oligosaccharide-structuur als die van gangliosiden. Meer specifiek worden *C. jejuni*-isolaten met een GM1- en GD1a-mimicry vaker gevonden bij patiënten met antistoffen tegen GM1 en GD1a. Patiënten met antistoffen tegen GT1a en GQ1b hebben daarentegen meestal een infectie met een op deze gangliosiden gelijkende *C. jejuni*. Deze antiganglioside-antistoffen bleken ook te kunnen kruisreageren met het lipo-oligosaccharide van de geïsoleerde *C. jejuni* (3). Identieke kruisreagerende antistoffen konden worden opgewekt door muizen en konijnen te immuniseren met dit lipo-oligosaccharide (2). Daarbij ontwikkelden de konijnen ook een vorm van polyradiculoneuropathie die sterk lijkt op die van sommige patiënten met GBS. De molecu-

Afdeling Immunologie en Neurologie, Erasmus MC, Rotterdam

E-mail: b.jacobs@erasmusmc.nl

Tabel 1. Belangrijkste neuropathieën die zijn gerelateerd aan serum antistoffen tegen gangliosiden. GBS, Guillain-Barré-syndroom; MFS, Miller Fisher syndrome; multifocale motore neuropathie, MMN; PP-PNP, paraproteïne-gerelateerde polyneuropathie

	GBS	MFS	MMN	PP-PNP
<i>Kliniek</i>				
Begin	acuut	acuut	chronisch	chronisch
Ziektebeloop	monofasisch	monofasisch	progressief	progressief
Klinische fenotype	variabel	ophthalmoplegia ataxia	pure motor	variabel
Symmetrie	symmetrisch	symmetrisch	asymmetrisch	symmetrisch
<i>Antistoffen</i>				
Frequentie	40 - 50%	>95%	40%	10 - 20%
Isotype	IgG, IgM, IgA	IgG, IgM, IgA	IgM	IgM, IgG
Klonaliteit	polyklonaal	polyklonaal	polyklonaal	monoklonaal
Aanwezigheid	monofasisch	monofasisch	chronisch	chronisch
Specificiteit	GM1, GM1b, GM2, GD1a, GD1b, GD3, GT1a, GQ1b	GQ1b, GT1a, GD3, GD2, GD1b	GM1	GM1, GM2, GD1b, GD3, GT1a, GQ1b

laire mimicry van de *C. jejuni* bepaalt derhalve de specificiteit van de antiganglioside-antistoffen en daarmee de kliniek. Niet iedere infectie met *C. jejuni* wordt echter gevolgd door een kruisreactieve immunrespons en zenuwbeschadiging. Slechts 1 op de 1000 à 5000 infecties met *C. jejuni* wordt gevolgd door GBS (1, 3). Mogelijk is het ontstaan van GBS na een dergelijke infectie mede afhankelijk van nog niet nader bepaalde gastheerfactoren.

GBS maakt onderdeel uit van een spectrum van neuropathieën die zijn geassocieerd met de aanwezigheid van antistoffen tegen gangliosiden (2). De meest voorkomende van deze ziektebeelden worden genoemd in tabel 1. Het gaat daarbij om acute ziektebeelden zoals GBS en MFS waarbij de antistoffen meestal slechts kortdurend aanwezig zijn. Er zijn echter ook chronische neuropathieën waarbij de antistoffen meestal blijvend in het serum kunnen worden aangetoond. Een belangrijk voorbeeld hiervan is de multifocale motore neuropathie (MMN) waarbij sprake is van uitval van afzonderlijke perifere zenuwen waardoor een asymmetrische krachtsverlies optreedt dat zich in de loop van jaren steeds verder kan uitbreiden. Deze motore neuropathie is sterk geassocieerd met de aanwezigheid van IgM-antistoffen tegen GM1. Er is dus een parallel met anti-GM1-antistoffen bij de puur motore GBS. Een andere chronische neuropathie is die welke wordt gevonden bij patiënten met een monoklonale gammopathie of paraproteïne (PP-PNP). Het klinisch beeld bij deze patiënten is variabel en mede afhankelijk van de specificiteit van de antiganglioside-antistoffen. Als de monoklonale antistoffen bij deze patiënten zijn gericht tegen GM1, dan gaat het meestal opnieuw om een puur motore neuropathie. Als de antistoffen gericht zijn tegen GD1b en GD3 dan overweegt de ataxie, net als bij patiënten met het MFS. Uit dit overzicht blijkt opnieuw de duidelijke relatie tussen kliniek en antistoffen (2). Antiganglioside-antistoffen worden soms ook gevonden bij patiënten met andere ziektebeelden en zelfs bij gezonde controlepersonen. Vrijwel altijd gaat het dan om lage titers aan IgM-antistoffen (4, 5).

In bepaalde klinische situaties kan het bepalen van antiganglioside-antistoffen in het serum van patiënten helpen bij het stellen van de diagnose (2, 5). Het aan-

tonen van deze antistoffen is echter complex en wordt bemoeilijkt door: (a) de onzuiverheid van de commercieel verkrijgbare gangliosiden, (b) de zwakke binding van deze gangliosiden aan vaste dragers als ELISA-platen, (c) de hoge achtergrond bij het gebruik van vaste dragers die nodig zijn om de gangliosiden toch te kunnen binden, en (d) de relatief lage aviditeit van antistoffen tegen suikers (5). Daardoor zijn de resultaten sterk afhankelijk van de gebruikte methode om de antistoffen aan te tonen. Er is echter een gestandaardiseerde techniek ontwikkeld op initiatief van een aantal samenwerkende Europese neuromusculaire centra, de zogenaamde Inflammatory Neuropathy Cause And Treatment group (INCAT) (2). Deze ELISA geeft redelijk goed reproduceerbare resultaten, zowel binnen één laboratorium alstussen verschillende laboratoria (4, 5). Recent werd deze INCAT-ELISA voor het bepalen van antistoffen tegen GM1 gevalideerd in een uitgebreide studie (4). Deze techniek wordt in het Erasmus MC gebruikt voor de diagnostische bepaling van serum-IgM- en -IgG-antistoffen tegen GM1, GD1a en GQ1b (Front Service Diagnostiek, kamer Ee875, Afdeling Immunologie, Erasmus MC, 's-Gravendijkwal 230, 3015 CE, Rotterdam). De toekomst zal zich richten op het verbeteren van de serologische technieken, kwaliteitscontroles en het ontwikkelen van nieuwe vormen van therapie voor patiënten met een van deze vormen van neuropathie.

Referenties

- Hughes RA, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2005; 366: 1653-66 (Review).
- Willison HJ. The immunobiology of Guillain-Barré syndromes. *J Peripher Nerv Syst* 2005; 10: 94-112
- Ang CW, Jacobs BC, Laman JD. The Guillain-Barré syndrome: a thru case of molecular mimicry. *Trends Immunol* 2004; 25: 61-6.
- Willison HJ, Veitch J, Swan AV, Baumann N, Comi G, Gregson NA, Illa I, Jacobs BC, Zielasek J, Hughes RAC. Inter-laboratory validation of an ELISA for the determination of serum anti-ganglioside antibodies. *Eur J Neurol* 1999; 6: 71-7.
- Kuijff ML, Doorn PA van, Tio-Gillen AP, Geleijns K, Ang CW, Hooijkaas H, Hop WC, Jacobs BC. Diagnostic value of anti-GM1 ganglioside serology and validation of the INCAT-ELISA. *J Neurol Sci* 2005; 239: 37-44.