

SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ COM FLUTUAÇÕES RELACIONADAS AO TRATAMENTO COM IMUNOGLOBULINA HUMANA ENDOVENOSA

CURSO TRIFÁSICO

Relato de caso

MÁRIO EMÍLIO DOURADO, MARCOS LIMA DE FREITAS*, FÁBIO MELO DOS SANTOS**

RESUMO - Os autores apresentam um caso de síndrome de Guillain-Barré (SGB), com tetraplegia e ventilação mecânica, que foi tratado com imunoglobulina humana endovenosa (IgEV), 2 g/kg, apresentando melhora clínica inicial, tendo piorado na segunda semana. Foi realizada uma segunda sessão de IgEV, também com melhora inicial, seguida de piora aos 65 dias de doença. Uma terceira etapa de IgEV foi realizada, sendo a melhora definitiva e sem outros episódios após 3 anos de seguimento. Os autores revisam a literatura sobre flutuações relacionadas ao tratamento. Concluem que na SGB é importante uma observação clínica rigorosa nas primeiras semanas após tratamento com IgEV e que seriam necessários estudos para elaborar protocolos alternativos de prevenção nesses casos.

PALAVRAS-CHAVE: síndrome de Guillain-Barré, imunoglobulina endovenosa, flutuações relacionadas ao tratamento.

Fluctuations in Guillain-Barré syndrome related to treatment with intravenous human immunoglobulin (trifasic course): case report

ABSTRACT - The authors report the case of a patient with severe Guillain-Barré syndrome (tetraplegic and on mechanical ventilation), that was treated with intravenous immunoglobulin (IVIg), 2 g/Kg. At first, there was clinical improvement, followed by clinical deterioration two weeks later. On the second course of IVIg there was, again, clinical improvement and then deterioration, 65 days after treatment. Finally, on the third course of treatment definitive recovery was achieved and no more relapses happened so far (three years after the treatment). The authors review the literature about fluctuations related to treatment with IVIg. Conclusions are that these patients should be closely observed during the first weeks after IVIg treatment, and that further studies are still necessary to elaborate alternative protocols on the prevention of these cases.

KEY WORDS: Guillain-Barré syndrome, intravenous immunoglobulin, treatment related fluctuations.

A síndrome de Guillain-Barré (SGB) é caracterizada por inflamação e desmielinização dos nervos periféricos, provavelmente secundária a processo mediado imunologicamente contra antígenos mielínicos¹⁻³. O seu diagnóstico é clínico, apoiado por estudos complementares (líquor e eletroneuromiografia). Trata-se de doença monofásica e que raramente recidiva^{3,4}. Com a introdução de duas formas de tratamento, plasmafereze (PF) e imunoglobulinas humanas endovenosas (IgEV),

Estudo realizado no Setor de Investigação em Doenças Neuromusculares da UNINEURO-Natal:
*neurologista. Aceite: 25-março-1998.

Dr. Mário Emílio Dourado - UNINEURO - Rua Tuiuti 268 - 59014-160 Natal RN - Brasil. FAX 084 211 8527.

que atuam modulando o sistema imune, há relatos de aumento no número de flutuações clínicas relacionadas a estes tratamentos⁵. Apresentamos um caso de melhora seguida de piora clínica após duas etapas de IgEV em altas doses (curso trifásico).

RELATO DO CASO

Trata-se de homem de 26 anos de idade que, 2 dias antes do internamento, apresentou parestesias nos pés, seguidas de dificuldade para levantar da cadeira. No dia do internamento as parestesias ascenderam para as mãos e a debilidade comprometia a deambulação, também com dificuldade para levantar os braços. Também referia disфонia e dores lombares. Uma semana antes havia apresentado um quadro “gripal”.

A força muscular foi avaliada utilizando escala de déficit motor - Medical Research Council (MRC) - somando os pontos de 6 músculos de cada lado (deltóide, bíceps braquial, extensor do punho, íleo-psoas, quadríceps e tibial anterior)⁶. Nesta escala a força varia de 0 (plegia) a 60 pontos (força normal). No exame inicial, o paciente apresentava MRC-total de 50 pontos. O restante do exame mostrava integridade das funções superiores, discreta paresia facial periférica bilateral, tetraparesia de predomínio proximal 4/5 (deltóide, bíceps braquial, íleo-psoas, glúteos), arreflexia generalizada, reflexo cutâneo plantar flexor bilateral, hipoestesia distal em distribuição de luvas e meias. Eupnéico, afebril, ausculta respiratória normal. Hipertensão arterial e taquicardia.

A eletroneuromiografia, realizada no 60º dia de doença, mostrava: nervos sensitivos inexcitáveis; latência distal motora no mediano 24 ms e no cubital 25 ms; amplitude distal motora do mediano, 1,5 mV; sinais agudos de denervação abundantes (fibrilação e onda positiva, +3) em músculos proximais e distais das 4 extremidades; ausência de atividade voluntária em músculos distais; e perda de unidades motoras em músculos proximais, porém com potenciais de reinervação. No líquido havia 3 células/mm³ e 65 mg/dl de proteínas. Os exames imunológicos para lues e HIV e as pesquisas para auto-anticorpos foram negativos.

Evoluiu, nos primeiros dias, com debilidade muscular progressiva, tornando-se tetraplégico, disfágico, disfônico, com dificuldade para tossir e debilidade facial bilateral severa. No 6º dia de internamento, estando com MRC-total de 14 pontos, apresentou insuficiência respiratória, necessitando de ventilação mecânica. No 8º dia de internamento, com MRC-total de 10 pontos, foi realizada a primeira etapa de IgEV (0,4 g/Kg/dia, durante 5 dias). Houve melhora de força muscular e no 16º dia de internamento a MRC-total passou para 26 pontos. Posteriormente, a debilidade muscular voltou a aumentar, chegando a MRC-total de 12 pontos no 33º dia. Neste dia foi realizada nova etapa de IgEV, com a mesma dose anterior. Paulatinamente o paciente recuperou a força muscular e, no 48º dia de internamento, foi retirado da ventilação mecânica e o MRC-total era 31 pontos. Melhorou progressivamente para MRC-total de 40 pontos, até que no 65º dia de internamento (28 dias após o término da segunda etapa) voltou a apresentar aumento da debilidade muscular. O MRC-total retornou a 14 pontos, permanecendo por vários dias. Houve diminuição da capacidade vital, porém não necessitou de ventilação mecânica. No 90º dia foi reintroduzida a IgEV, havendo melhora gradativa e definitiva (Fig 1).

O paciente teve como complicações: insuficiência respiratória aguda, infecções respiratórias múltiplas, atelectasia e agranulocitose reversível provavelmente secundária a antibióticos.

No dia da alta o paciente já podia comer sem nenhuma dificuldade (inclusive alimentos sólidos), levar as mãos até a boca, sentar com ajuda, fletir a coxa e estender as pernas. Aproximadamente 6 meses depois do início da doença iniciou a deambulação. Após 3 anos de seguimento, o paciente encontra-se sem sequelas, e sem apresentar recidivas.

DISCUSSÃO

O paciente cumpria os critérios estabelecidos para o diagnóstico da forma clássica da SGB^{7,8}. A presença de tetraparesia em menos de 7 dias, ventilação mecânica e denervação acentuada na eletromiografia eram indicativos de mau prognóstico³.

Habitualmente a SGB é doença monofásica, com início agudo/subagudo, caracterizada por debilidade progressiva durante 4 semanas, um período de estabilidade (platô) e uma última fase de recuperação que pode durar meses^{3,4,8}. Na fase do platô, ou durante a melhora, podem ocorrer flutuações diárias da força muscular. Estas flutuações podem ser secundárias a infecção, extubação precoce, fisioterapia intensa, não significando uma inflamação nos nervos⁹. Recidiva depois de longo período assintomático não é habitual, podendo tratar-se de uma polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (PDIC)^{9,10}.

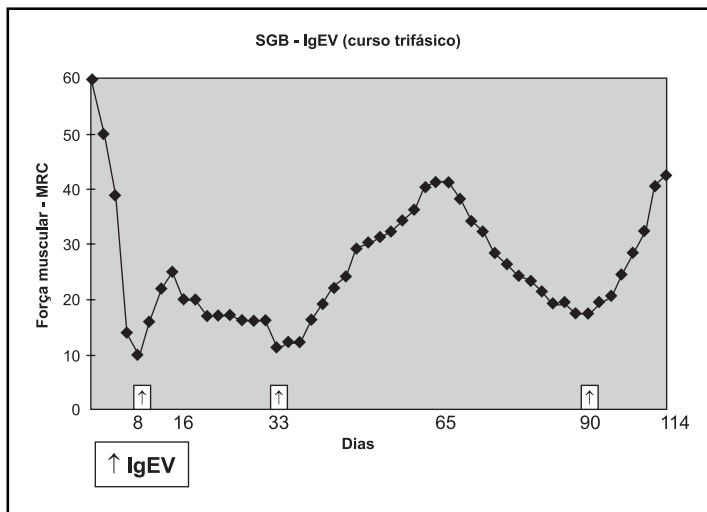


Fig 1. Representação gráfica da força muscular diária, avaliada através da Medical Research Council (MRC), somando os pontos de 6 músculos de cada lado (deltóide, biceps braquial, extensor do punho, íleo-psoas e tibial anterior). As setas indicam o dia do início da IgEV (0,4 g/Kg/dia, por 5 dias consecutivos). Notar a evolução das flutuações relacionadas ao tratamento (curso trifásico).

Com a introdução de tratamento específico, PF e/ou IgEV, tem-se observado deterioramento clínico após melhora inicial em 0 a 10% dos casos^{6,10-17}. Para evitar confusão com recidivas da PDIC, Kleyweg e van der Merché⁵ sugeriram a utilização do termo “flutuações relacionadas com o tratamento”.

A definição de flutuações relacionadas com o tratamento não é uniforme na literatura. Para Irani e col.¹⁸, a flutuação é definida quando um paciente, após período de estabilidade ou de melhora em até 1 ponto por mais de uma semana na escala funcional de Hughes¹⁹, apresenta piora de um ponto desta escala por uma semana. Para van der Merché e col.⁶, a utilização destas escalas funcionais pode não evidenciar flutuações clínicas motoras; nestes casos são úteis as escalas de déficit motor (somatória da força muscular utilizando MRC). Portanto, a flutuação também seria definida como estabilização clínica por mais que uma semana seguida de piora em mais de 5 pontos no MRC-total⁵.

Utilizando os critérios de Kleyweb e van der Merché⁵, o paciente-caso apresentou flutuações relacionadas com o tratamento caracterizando uma evolução “trifásica”. As flutuações ocorreram no 15º dia após a primeira infusão, e no 28º dia após a segunda (Fig 1). A ausência de recidivas no seguimento de 3 anos afasta uma PDIC.

Castro e Ropper²⁰ e Irani e col.¹⁸ publicaram simultaneamente dois estudos relatando a alta frequência de recaídas precoces após uso de IgEV (5 de 7 e 7 de 15 casos, respectivamente). Os estudos foram criticados pelo número reduzido de pacientes e pela presença de casos selecionados²¹.

Tanto a PF como IgEV promovem efeito imunoregulador temporário. Acredita-se que a flutuação relacionada ao tratamento ocorra devido à persistência de auto-anticorpos, após finalizado o efeito do tratamento, especialmente quando utilizado numa fase inicial, como no caso em discussão (8º dia)¹⁰. Em alguns pacientes foram observados aumentos em “rebote” dos anticorpos anti-mielina, depois de completado o tratamento com PF²². Estas piores responderam à repetição do tratamento.

Sete pacientes tratados por Kleyweg e van der Merché⁵, 4 com PF e 3 com IgEV, necessitaram de cursos repetitivos de tratamento. Um desses pacientes necessitou de 5 etapas de tratamento com IgEV. Nestes pacientes, presume-se que a duração da doença seja superior ao tempo de tratamento; portanto, seria necessária a elaboração de protocolos de tratamento prolongado com IgEV ou PF. As associações de metilprednisona com IgEV e de PF com IgEV não diminuíram as recaídas^{17,23}. A administração de uma dose extra (0,4 g/Kg) após 15 dias do tratamento poderia ser testada num estudo com maior número de casos.

Em conclusão, pacientes tratados com IgEV podem sofrer piora, após melhora inicial. Portanto, necessitam de vigilância rigorosa nas primeiras semanas após tratamento.

Agradecimentos - Às equipes médica (intensivista, pneumologista, infectologista), de enfermagem e de fisioterapia que colaboram no Grupo de Estudo da SGB-Natal.

REFERÊNCIAS

1. Dyck PJ. Is there an axonal variety of SGB. *Neurology* 1993;43:1277-1280.
2. Hartung HP, Pollard JD, Harvey G, Toyka KL. Immunopathogenesis and treatment of the Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve* 1995;18:137-153.
3. Ropper AH. The Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 1992;326:1130-1136.
4. Mckhann GM. Guillain-Barré syndrome: clinical and therapeutic observations. *Ann Neurol* 1990;27(Suppl):S13-S16.
5. Kleyweg RP, van der Merche FGA. Treatment-related fluctuations in Guillain-Barré syndrome after high-dose immunoglobulins or plasma exchange. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:957-960.
6. van der Merché FGA, Schmitz PIM, Dutch Guillain-Barré Study Group. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 1992;326:1123-1129.
7. Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1990;27(Suppl):S21-S24.
8. Ropper AH, Wijdicks EFM, Truax BT. Diagnostic criteria. Guillain-Barré syndrome. *Contemporary Neurology Series*. Philadelphia: Davis 1991:18-21.
9. Ropper AH, Wijdicks EFM, Truax BT. Relapsing and chronic inflammatory polyneuropathy: Guillain-Barré syndrome. *Contemporary Neurology Series*. Philadelphia: Davis 1991:128-145.
10. Ropper AH, Albers JW, Addison R. Limited relapse in Guillain-Barré syndrome after plasma exchange. *Arch Neurol* 1985;45:314-315.
11. Dourado ME. Síndrome de Guillain-Barré: análise clínica, eletrofisiológica e evolução a curto-médio prazo em 19 pacientes (Abstr). *Arq Neuropsiquiatr* 1996(Suppl), 54:234.
12. Dourado ME, Prat C, Escartin A, Illa I. Tratamiento del síndrome de Guillain-Barré con inmunoglobulinas intravenosas (Abstr). *Neurología (Barcelona)* 1993;8:343.
13. French Cooperative Group in Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: role of replacement fluids. *Ann Neurol* 1987;22:753-761.
14. Guillain-Barré Syndrome Study Group. Plasmapheresis and acute Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1985;35:1096-1104.
15. Jackson MC, Godwin-Austen RB, Whiteley AM. High-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of Guillain-Barré syndrome: a preliminary open study. *J Neurol* 1993;240:51-53.
16. Osterman PO, Fagius J, Sawenberg J, Danielsson BG, Wikstrom B. Early relapses after plasma exchange in acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Lancet* 1986;2:1161.
17. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1997;349:225-230
18. Irani DN, Cornblath DR, Chaudhry V, Borel C, Hanley DF. Relapse in Guillain-Barré syndrome after treatment with human immune globulin. *Neurology* 1993;43:872-875.
19. Hughes RAC, Newson-Davis JM, Perkins GD, Pierce JM. Controlled trial of prednisolone in acute polyneuropathy. *Lancet* 1978;2:750-753
20. Castro LHM, Ropper AH. Human immune globulin infusion in Guillain-Barré syndrome: worsening during and after treatment. *Neurology* 1993;43:1034-1036.
21. van der Merché FGA, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: immune mechanisms and update on current therapies. *Neurology* 1995;37(Suppl):S14-S31.
22. Rudnicki S, Vriesendorp F, Koski CL, Mayer RF. Electrophysiologic studies in the Guillain-Barré syndrome: effects of plasma exchange and antibody rebound. *Muscle Nerve* 1992;15:57-62.
23. Dutch Guillain-Barré Study Group. Treatment of Guillain-Barré syndrome with high-dose immune globulins combined with methylprednisolone: a pilot study. *Ann Neurol* 1994;35:749-752.