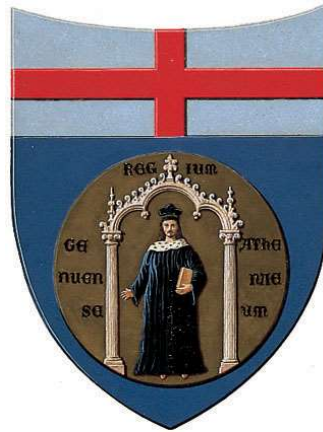


UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA



SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

TESI DI LAUREA

*“Sindrome di Guillain-Barrè correlata al vaccino anti-COVID-19:
esperienza multicentrica regionale Ligure e revisione della letteratura”*

RELATORE: Prof. Angelo Schenone

CORRELATRICE: Dott.ssa Luana Benedetti

CANDIDATO: Silvia Rossi

Anno accademico 2021-2022

INDICE GENERALE

CAPITOLO I - Introduzione	4
1.1 Definizione	4
1.2 Epidemiologia.....	5
1.3 Eziopatogenesi.....	6
1.4 Neuropatologia	8
1.5 Sintomatologia.....	9
1.6 Classificazione.....	10
1.7 Esami complementari	13
1.8 Criteri Diagnostici	16
1.9 Terapia	18
1.10 Decorso	21
1.11 Prognosi	22
1.12 Monitoraggio a lungo termine	27
1.13 GBS dopo vaccinazione.....	27
1.14 GBS dopo vaccinazione COVID-19.....	29
CAPITOLO II – Obiettivi	32
CAPITOLO III – Materiali e Metodi	33
3.1 Revisione della Letteratura	33
3.2 Case Series Multicentrico	33
CAPITOLO IV - Risultati	35

4.1 Revisione della letteratura	35
4.2 Case- Series Multicentrico.....	37
4.3 Ricorrenza di GBS post-vaccino COVID-19	39
CAPITOLO V - Discussione.....	42
CAPITOLO VI - Conclusioni	45
BIBLIOGRAFIA.....	46
TABELLE	58
FIGURE.....	76
RINGRAZIAMENTI	80

CAPITOLO I

Introduzione

1.1 Definizione

La Sindrome di Guillain- Barré (GBS) è una poliradiculoneuropatia infiammatoria che deve il proprio nome a Georges Charles Guillain e Jean Alexandre Barré, i due studiosi che per primi la descrissero nel 1916 con la collaborazione di André Strohl¹. Esordisce acutamente con deficit motorio rapidamente progressivo a livello degli arti associato a iporeflessia o areflessia a cui si accompagnano variabilmente e non infrequentemente disturbi sensitivi e/o dei nervi cranici. La GBS è monofasica, autolimitante e completa il suo quadro clinico in un periodo di circa 4 settimane nel 90% dei casi.

I sintomi motori, così come quelli sensitivi, esordiscono di solito simmetricamente alle estremità distali degli arti, specie quelli inferiori, per poi diffondersi in senso caudocraniale configurando la cosiddetta paralisi ascendente di Landry. Possono infine esitare, attraverso l'interessamento dei muscoli deputati alla respirazione, in un quadro di insufficienza respiratoria ipossiémico-ipercapnica da deficit di pompa ventilatoria di origine neuromuscolare, tale da rendere necessaria la ventilazione artificiale e il ricovero del paziente in Unità di Terapia Intensiva.

La GBS tipicamente esordisce a breve distanza temporale da un evento infettivo, da un vaccino, da un intervento chirurgico o talvolta in associazione a una malattia autoimmune. Si è così ipotizzato che sia la risposta immune a questi eventi il responsabile del danno nervoso, in particolare l'ipotesi più accreditata è quella di un meccanismo autoimmune di mimetismo molecolare che porta alla produzione di anticorpi e cellule infiammatorie che cross-reagiscono con i gangliosidi della membrana mielinica o assonale portando a demielinizzazione, danno assonale o ad entrambi.

Sulla base del tipo di danno, che viene messo in evidenza grazie all'elettro-neurofisiologia, si configurano sottotipi diversi di GBS: la forma classica demielinizzante o "*acute inflammatory demyelinating polyneuropathy*" (AIDP) e le

forme assonali “*acute motor axonal neuropathy*” (AMAN) e “*acute motor and sensory axonal neuropathy*” (AMSAN).

Nonostante le indagini laboratoristico- strumentali, quali l’elettroencefalografia e l’esame del liquor, siano utili per il completamento diagnostico, rimangono strumenti di supporto non indispensabili e la diagnosi è prevalentemente clinica. Sulla base della clinica è possibile inoltre orientarsi tra la GBS classica e la sua variante principale, la Sindrome di Miller- Fischer (MFS), entrambe con ulteriori sottotipi clinici e meglio approfondite in seguito.

1.2 Epidemiologia

La GBS è una patologia rara con un’incidenza stimata che non sempre è affidabile e universalmente riconosciuta proprio a causa del ridotto numero di pazienti reclutati negli studi di popolazione. Gli studi più estesi sono stati svolti tra Nord America ed Europa e hanno stimato un’incidenza grezza compresa tra 0,81 e 1,91 casi ogni 100 000 abitanti all’anno (mediana 1,11)². A differenza di ciò che accade in altre patologie su base autoimmune l’incidenza della GBS è maggiore nel sesso maschile con un rapporto M/F di circa 3/2. La GBS può insorgere ad ogni età, tuttavia l’incidenza aumenta con l’età avanzata passando dallo 0,62 ogni 100 000 abitanti per la fascia da 0 a 9 anni al 2,66 ogni 100 000 abitanti nella fascia 80-89 anni. Si stima che vi sia un incremento dell’incidenza del 20% per ogni aumento di età di 10 anni. È stata riscontrata inoltre una importante variabilità geografica del tasso di incidenza che risulta essere minimo in Finlandia (0,38/ 100 000/anno)³ e massimo presso l’isola caraibica di Curaçao (2,5-3/100000/anno)⁴.

In letteratura viene riportata anche un’eterogenea frequenza dei diversi sottotipi in base alle aree geografiche. Da un punto di vista elettrofisiologico la forma più frequente universalmente è quella demielinizzante, in Europa e in Nord America infatti solo il 5% dei pazienti affetti presenta forme assonali, mentre in America Centrale e in Sud America, in Giappone e in Cina queste rappresentano il 30-47% dei casi⁵. La distinzione tra i sottotipi elettrofisiologici è importante perché ci sono differenze anche dal punto di vista dell’outcome, con un recupero più lento per i pazienti con forme assonali. Da un punto di vista delle varianti cliniche invece, uno studio condotto su tre aree geografiche, “Europa/America”, “Asia” (senza Bangladesh), e “Bangladesh” ha

dimostrato che la variante più frequente è la sensitivo-motoria in Europa/ America (69%) e in Asia (43%), mentre la variante motoria pura in Bangladesh (69%). La MFS e la sovrapposizione di MFS e GBS sono più frequenti in Asia rispetto agli altri paesi.⁶

In Italia l'incidenza della GBS è tra le più alte d'Europa. Le stime più accurate derivano da un recente studio condotto dall'*Italian Network for the study of GBS* (ITANG) su sette regioni italiane per coprire un numero di abitanti pari a circa la metà della popolazione italiana e dimostrano un'incidenza di 1.84/100 000/ anno, rispettivamente 2.30/100 000 negli uomini e 1.41/ 100 000 nelle donne e un rapporto M/F di 1.52⁷, che conferma anche a livello italiano l'incidenza maggiore nella popolazione maschile rispetto a quella femminile. Un altro dato che conferma tutti i precedenti studi condotti sul territorio Nord Americano ed Europeo è la maggiore incidenza delle forme demielinizzanti che rappresentano il 65% delle diagnosi nei pazienti in studio. Inoltre in questo studio sono state osservate delle variazioni stagionali dell'incidenza della sindrome con un aumento nei mesi invernali e un picco a gennaio e febbraio, probabilmente dovuto all'aumento sia degli eventi infettivi che delle vaccinazioni preventive.

1.3 Eziopatogenesi

La Sindrome di Guillain- Barrè si sviluppa generalmente entro 4 settimane da un evento che può essere un'infezione batterica o virale, nella maggior parte dei casi, oppure una vaccinazione, un intervento chirurgico o un evento che riduca la tolleranza immunologica.

L'evento infettivo più frequentemente associato alla GBS (da 30 a 50% dei casi⁸) è l'infezione da *Campylobacter Jejuni* (*C.J*), la più frequente causa di enterite batterica a livello mondiale. Questa può manifestarsi in maniera sintomatica, e in questo caso sembra essere facilitata la comparsa di GBS come evento post-infettivo, ma anche in maniera asintomatica, e ciò non esclude il presentarsi della GBS nelle settimane successive. Spesso, quando non ci sono infezioni recenti in anamnesi, si tratta di una forma legata al *C.J*. a decorso sub-clinico. Solo una ridotta percentuale di pazienti con *C.J* tuttavia sviluppa la GBS e questo dipende dalla suscettibilità individuale a produrre anticorpi cross-reattivi. Inoltre all'infezione da *C.J* si associa un quadro clinico di GBS in media più severo con decorso peggiore e recupero spesso incompleto. Vi è inoltre un'associazione tra il *C.J* e il sottotipo assonale AMAN⁹. Il

meccanismo immunologico è quello del *Molecular Mimicry* per cui alcuni epitopi nel lipopolisaccaride della parete batterica cross- reagiscono con i gangliosidi a livello del nervo. Il *C.J.* porta infatti spesso alla produzione di anticorpi GM1, GD1a, GaINac-GD1a e GD1b comunemente riscontrati nei pazienti con AMAN e AMSAN.

Altri batteri responsabili della GBS sono: *Mycoplasma Pneumoniae*, *Haemophilus Influenzae* e *Borrelia Burgdorferi*.

Esistono anche infezioni virali tipicamente correlate alla GBS: i virus della famiglia Herpes come il Citomegalovirus, il virus Epstein- Barr, il virus Zika, spesso correlato alla forma AIDP¹⁰, e i virus influenzali A e B. Il ruolo dei virus influenzali è stato spesso sottovalutato in passato ma ad oggi sempre più studi sottolineano la correlazione causale tra questi virus e la GBS¹¹.

Con lo scoppio della pandemia di COVID-19 a partire da gennaio 2020 è stata suggerita una correlazione tra l'infezione da SARS-COV-2 e la GBS¹². Sembra effettivamente che la GBS si manifesti come evento post- infettivo o para- infettivo in relazione a COVID-19, con una latenza variabile. Il meccanismo alla base è prevalentemente legato al mimetismo molecolare come già descritto precedentemente, tuttavia la tempesta citochinica caratteristica della malattia da SARS-COV-2 potrebbe contribuire all'amplificazione del processo disimmune¹³. I pazienti con GBS post-COVID-19 spesso presentano la forma AIDP, sviluppano un deficit motorio maggiore e più accessi in Terapia Intensiva, anche se la risposta al trattamento con Immunoglobuline e Plasmaferesi sembra sovrapponibile alle forme non legate a COVID-19¹². In questo ambito sono ancora necessari studi ad ampio spettro per chiarire l'incidenza, le varianti più coinvolte e l'outcome dei pazienti con questa forma di GBS.

Un ulteriore importante evento trigger associato alla sindrome di Guillain- Barrè è il vaccino. Esistono studi contrastanti riguardo al rischio di incorrere nella GBS dopo essersi sottoposti a una vaccinazione poiché da un lato le vaccinazioni diminuirebbero l'incidenza della patologia, il loro scopo è infatti quello di prevenire le infezioni, a loro volta responsabili della sindrome, dall'altro è stata dimostrata la presenza di un'associazione con l'insorgenza della GBS¹⁴.

Altri eventi indicati come responsabili sono le neoplasie viscerali, i linfomi, la malattia di Hodgkin e l'infezione da HIV. Sono stati riportati casi successivi a trapianto di midollo osseo¹⁵.

Agenti infettivi molto diversi tra loro o situazioni patologiche differenti sono quindi in grado di scatenare nell'ospite un identico quadro clinico e patologico.

La GBS sembra quindi essere una patologia su base autoimmune in cui si attivano sia la componente umorale, con produzione di auto-anticorpi, sia la componente cellulare con l'attivazione di linfociti T auto-reattivi. Per quanto riguarda le forme assonali della GBS, è ampiamente accettato il meccanismo del Molecular Mimicry, infatti sarebbero prodotti anticorpi (IgG) contro un ganglioside (GM1) presente nell'assolemma¹⁶. Per quanto riguarda le forme demielinizzanti risulta più complesso individuare specifici anticorpi responsabili della demielinizzazione, nonostante ciò molte prove suggeriscono che il meccanismo sottostante sia analogo.

Riguardo alla sequenza di eventi che conducono allo sviluppo della GBS, si pensa che, all'esordio della malattia, i linfociti T attivati rivestano un ruolo fondamentale nell'apertura della barriera emato-nervosa e che questo fenomeno sia fondamentale nel dare accesso all'endonevrio agli anticorpi diretti contro determinanti mielinici o del plasmalemma assonale. Successivamente vi sarebbero nelle forme assonali un'attivazione prevalentemente del sistema del complemento che fa da mediatore del danno¹⁷ e nelle forme demielinizzanti un'attivazione soprattutto delle cellule macrofagiche.¹⁸

1.4 Neuropatologia

Le caratteristiche neuropatologiche della malattia sono rappresentate da infiltrati infiammatori sparsi nel SNP ed una demielinizzazione segmentale delle fibre nervose. Gli infiltrati infiammatori, prevalentemente linfociti attivati, monociti e cellule macrofagiche, sono disposti in genere intorno ai piccoli vasi endonevriali, sede di accesso, più raramente intorno ai vasi perinevriali ed epinevriali, e sono presenti in tutto il SNP, in genere sotto forma di focolai dispersi e relativamente circoscritti. Di regola, infatti, alcune radici gravemente infiltrate si trovano accanto a radici apparentemente indenni e i vasi endonevriali circondati da cellule mononucleate si ritrovano accanto a vasi assolutamente privi di infiltrati.

Tutte le formazioni del SNP possono essere interessate: le radici anteriori, le radici posteriori, i gangli, i plessi e i nervi periferici, anche nelle porzioni più distali. L'infiltrazione predomina nelle radici anteriori nei casi dove i deficit motori sono più accentuati, mentre predomina nelle radici posteriori quando i sintomi sensitivi sono particolarmente evidenti, così come prevale nei nervi cranici, in caso di polineuropatia

craniale e nei gangli simpatici, se l'interessamento del sistema nervoso vegetativo rappresenta il sintomo più rilevante.

Le fibre mieliniche sono precocemente danneggiate dai macrofagi, con iniziale retrazione della guaina mielinica a livello dei nodi di Ranvier, successiva perdita della mielina nell'intero internodo e comparsa quindi di demielinizzazione segmentale in numerose fibre.

Il *teasing* (dissezione) delle singole fibre, conferma che il reperto più frequente è la demielinizzazione segmentale, ma non è raro riscontrare anche fibre in attiva degenerazione walleriana. Nei casi, infatti, dove il processo infiammatorio è più grave, si ha una compromissione anche dell'assone, con successiva degenerazione del segmento distale del nervo.

Quando è preminente la degenerazione walleriana, si possono osservare alterazioni del midollo spinale, secondarie alla patologia radicolare e periferica.

I motoneuroni spinali ed i neuroni dei nervi cranici possono allora presentare una cromatolisi centrale e, quando l'interruzione assonale è così grave e diffusa da non consentire una adeguata ricostruzione, fa seguito un raggrinzimento del corpo cellulare, con successiva morte del motoneurone.

La biopsia del nervo surale è spesso normale ma può evidenziare infiltrati infiammatori endonevriali oppure alterazioni aspecifiche per cui, attualmente, la sua esecuzione non appare giustificata, se non in casi particolari, quando i dati clinici e di laboratorio non permettono una diagnosi di certezza.

1.5 Sintomatologia

L'esordio consiste in un'ipostenia simmetrica rapidamente progressiva associata ad iporeflessia o areflessia che coinvolge soprattutto gli arti inferiori con successiva estensione al tronco e agli arti superiori. Molti pazienti presentano anche concomitanti turbe soggettive della sensibilità come parestesie e intorpidimento degli arti. La presentazione clinica della GBS è tuttavia estremamente variabile e può comprendere: deficit dei nervi cranici, sintomi sensitivi, atassia, dolore e disautonomia. In particolare nel 50% dei casi si associano alterazioni a livello dei nervi cranici, soprattutto: paralisi facciale bilaterale, disfagia e deficit muscolari extraoculari. Nel 54- 89% dei casi si associa dolore che include parestesie dolorose, dolore lombare, dolore muscolare e

meningismo che possono addirittura precedere l'esordio dell'ipostenia. In circa il 25% dei casi si presenta insufficienza respiratoria grave che richiede ventilazione meccanica assistita per coinvolgimento dei muscoli intercostali e diaframma. Infine circa due terzi dei pazienti sviluppa un grado variabile di disfunzione del SNA che spesso si esprime come una deregolazione cardiocircolatoria e quindi con aritmie cardiache, tachicardia sinusale, ipotensione e turbe vasomotorie. Sono inoltre presenti turbe sfinteriche in una percentuale minore di pazienti.

La diagnosi clinica può essere complicata da alcune forme specifiche di GBS che presentano solo alcuni degli elementi classici, vi sono infatti forme esclusivamente paraparetiche come anche casi in cui, nonostante l'ipostenia, i riflessi rimangono conservati (9% dei casi)¹⁹.

La GBS ha un andamento monofasico che completa il suo quadro clinico entro 2 settimane (50%) o 4 settimane (90%), dopodiché vi è una fase stazionaria di durata estremamente variabile prima che inizi la fase di recupero¹⁹.

1.6 Classificazione

La GBS può essere classificata usando due diversi criteri, esiste infatti una classificazione in base alla clinica, che distingue la forma classica con i suoi sottotipi dalle varianti e una classificazione in base all'elettrofisiologia.

Classificazione in base alla clinica

In primo luogo esiste la GBS classica, caratterizzata da paralisi flaccida acuta ai quattro arti, e i suoi sottotipi, ovvero le forme localizzate:

- *GBS classica*: si presenta con ipostenia e areflessia/iporeflessia ai quattro arti, inizia solitamente agli arti inferiori con andamento ascendente, raramente può interessare inizialmente gli arti superiori. L'ipostenia può avere una gravità variabile da lieve fino alla completa paralisi. I muscoli innervati dai nervi cranici e i muscoli respiratori possono essere coinvolti. I ROT possono essere normali o aumentati nel 10% dei casi²⁰.
- *Ipostenia faringo- cervico- brachiale*: forma localizzata con interessamento dei muscoli orofaringei, del collo, del cingolo scapolare e degli arti superiori a cui si associa anche iporeflessia. Sono generalmente risparmiati gli arti inferiori, talvolta può essere presente lieve ipostenia ma

la sintomatologia a livello faringo-cervico-brachiale è sempre preminente. L'assenza di una di queste caratteristiche indica una forma incompleta: i pazienti senza ipostenia degli arti superiori e cervicale presentano una *Paralisi Orofaringea Acuta*, mentre i pazienti senza paralisi faringea hanno un'*Ipostenia Cervico-Brachiale Acuta*.

- *GBS Paraparetica*: questa forma è caratterizzata da paralisi flaccida e iporeflessia/areflessia degli arti inferiori, mentre sono assenti deficit degli arti superiori e la funzione vescicale è sempre preservata; dal punto di vista somestesico non è presente un livello sensitivo ben definito.
- *Diplegia Facciale con Parestesie*: è sufficiente una paralisi facciale bilaterale in assenza di deficit di forza agli arti, oftalmoplegia e atassia per fare diagnosi, talvolta le parestesie possono infatti essere assenti^{21,22}.

Esiste poi la Sindrome di Miller-Fisher (MFS), caratterizzata da atassia, areflessia e oftalmoplegia acuta, con i suoi sottotipi: quadri clinici incompleti o quadri con sintomi additivi.

- *MFS classica*: rappresenta circa il 5% di tutte le varianti di GBS. Nel 95% dei casi si trovano, nella fase acuta, anticorpi IgG diretti contro il ganglioside GQ1b²³, particolarmente espresso nei nervi oculomotori e nella formazione reticolare, tali anticorpi spesso cross-reagiscono con gangliosidi strutturalmente simili come il GT1a²⁴ ed il GD3²⁵. La mancanza degli Ab anti-GQ1b nei controlli sani o affetti da altre patologie dimostra l'elevata specificità di questa associazione. La MFS ha una buona prognosi, il recupero è in media dopo 10 settimane e il titolo anticorpale scende progressivamente con la risoluzione della malattia.
- *Forme incomplete di MFS*: comprendono la *Neuropatia Atassica Acuta*, che può essere diagnosticata in assenza di oftalmoplegia²⁶, e l'*Oftalmoparesi Acuta*, che può essere diagnosticata in assenza di atassia²⁷. Forme ancora più incomplete di MFS possono presentarsi unicamente con ptosi o midriasi isolate^{28,29}. La presenza di anticorpi della classe IgG anti-GQ1b può confermare la diagnosi clinica di questi sottotipi di MFS.
- *Encefalite Troncoencefalica di Bickerstaff (BEE)*: si tratta di una variante della MFS caratterizzata da un coinvolgimento del sistema nervoso

centrale^{30,31}. I pazienti presentano tipicamente atassia, oftalmoplegia e sonnolenza o talvolta alterazioni dello stato di coscienza fino al coma. Sebbene nessuno dei pazienti originariamente descritti da Bickerstaff presentasse iperreflessia, alcuni ricercatori suggeriscono che la presenza di iperreflessia sia sufficiente per fare diagnosi di *Bickerstaff's Brainstem Encephalitis* anche in assenza di sonnolenza, dal momento che entrambe le manifestazioni implicano un interessamento del sistema nervoso centrale³². Ciononostante, dal momento che alcuni pazienti affetti dalla GBS possono presentare iperreflessia³³, alcuni ricercatori classificano queste forme come MFS piuttosto che BBE. La forma incompleta di BBE, conosciuta come *Sonnolenza Atassica Acuta*, può essere diagnosticata nei pazienti con evidenza di atassia e sonnolenza in assenza di oftalmoplegia³⁴. Gli anticorpi della classe IgG anti-GQ1b sono presenti nel 68% delle forme di BEE e quando riscontrati possono confermare la diagnosi clinica.

Esistono infine delle forme “overlap”, alcuni esempi sono: una forma di MFS in cui si sviluppa tetraplegia, una forma di GBS faringo-cervico-brachiale che sviluppa ipostenia agli arti inferiori oppure una forma di GBS classica che nella fase di recupero sviluppa un'ipostenia faringo-cervico-brachiale

Classificazione in base all'elettrofisiologia

Esistono due principali aspetti elettrofisiologici: demielinizzante ed assonale.

La forma demielinizzante di GBS (AIDP) è la più comune ed è generalmente preceduta da infezioni virali o batteriche. Ha una presentazione tipica: dopo 2-4 settimane da una malattia respiratoria o gastrointestinale si presenta con debolezza degli arti inferiori che progredisce nell'arco di ore o giorni per coinvolgere gli arti superiori, i muscoli troncali, i nervi cranici e i muscoli della respirazione.

Le principali caratteristiche cliniche interessano:

- Nervi cranici: facial drop, diplopia, disartria, disfagia, oftalmoplegia e disturbi pupillari.
- Sensibilità: parestesie che iniziano dalle dita, per poi proseguire prossimalmente (generalmente non oltre i polsi o le caviglie).

- Dolore: cingolo scapolare, schiena, natiche e cosce. Anche con minimi movimenti.
- Sistema nervoso autonomo: tachicardia, bradicardia, arrossamento del viso, ipertensione parossistica, ipotensione ortostatica, anidrosi e/o diaforesi e ritenzione urinaria.

Le forme assonali di GBS (AMSAN e AMAN) invece presentano segni neurofisiologici di grave e precoce compromissione dell'assone. Queste forme sono scatenate spesso da una precedente enterite da *C. Jejuni*³⁵ ed hanno abitualmente un andamento iperacuto, con evoluzione fino alla insufficienza respiratoria in meno di 7 giorni, ed una prognosi peggiore rispetto alle classiche forme demielinizzanti. Per lo più è presente un interessamento contemporaneo della forza e delle sensibilità, tanto che questa variante viene definita "*acute motor sensory axonal neuropathy*" (AMSAN). In alcuni rari casi le turbe della sensibilità sono assenti per cui questa variante viene definita "*acute motor axonal neuropathy*" (AMAN). Gli Ab più frequentemente ritrovati in queste forme ed in particolar modo nella AMAN, sono IgG anti-GM1³⁶ e soprattutto anti-GD1A^{37(p1)} la stretta associazione fra IgG anti-GD1a e AMAN sembra che aiuti a discriminare tra AMAN e AIDP più della presenza di Ab anti-GM1³⁸. La AMAN è più frequente in età pediatrica³⁹, mentre AMSAN in età adulta. Un terzo dei pazienti con AMAN è iperreflessico, probabilmente ciò è causato da una disfunzione del sistema inibitore, attraverso gli interneuroni motori, che può aumentare l'eccitabilità del neurone motore.

1.7 Esami complementari

Esame del liquor

Nei primi giorni è tipicamente normale, successivamente si nota un aumento anche importante della componente proteica associato a una conta cellulare nella norma o solo modestamente aumentata, questo riscontro viene definito *dissociazione albumino-citologica* (CSF) ed è caratteristico della GBS. Solamente il 64% dei pazienti tuttavia presenta una dissociazione albumino-citologica quindi, in sua assenza, non è raccomandato ripetere l'esame e può comunque essere fatta diagnosi di GBS sulla base della clinica. Se il numero di cellule aumenta (>50 cellule per μ l) devono essere prese in considerazione anche altre ipotesi diagnostiche come linfoma, radiculite da CMV o

forme di polineuropatia legate a infezione da HIV. Bande oligoclonali di IgG sono in genere presenti sia nel siero che nel liquor, ma non sono costanti e tendono a scomparire con il tempo.

Esami di laboratorio

La ricerca di anticorpi anti-ganglioside riveste un significato diagnostico limitato. In generale, la frequenza di positività ad ogni anticorpo specifico è piuttosto bassa, per cui il valore predittivo negativo del test è anch'esso molto basso: anche in presenza di un test per gli anticorpi negativo, non è possibile escludere la diagnosi di GBS.

A ciò si aggiunge il fatto che i test che rilevano questi anticorpi hanno un limitato valore predittivo positivo, dal momento che gli anticorpi anti-ganglioside (specialmente quelli della classe IgM) risultano positivi anche in altre malattie.

Gli anticorpi anti-GQ1b potrebbero rappresentare un'eccezione a questa regola, dal momento che sono presenti nel siero di almeno il 90% dei pazienti con MFS, così come anche gli anticorpi IgG anti-GM1 e anti-GD1a, che vengono spesso rilevati nei pazienti affetti da AMAN^{23(p1),40,41,42,43,44,45}.

Il riscontro della positività di questi anticorpi specifici potrebbe essere d'aiuto dal punto di vista diagnostico, purché siano adoperate metodiche validate.

Ha un certo valore anche la ricerca di anticorpi anti-Campylobacter Jejuni, CMV, EBV, HSV, Mycoplasma Pneumoniae e HIV in quanto consente di stabilire una relazione causale e temporale tra un evento infettivo e la GBS e perciò chiarificarne l'eziologia.

Elettroneurofisiologia

L'elettroencefalografia (ENG) tramite la velocità di conduzione nervosa motoria (VCM) e sensitiva (VCS) può aiutare a supportare la diagnosi clinica di GBS e discriminare tra forme demielinizzanti ed assonali. La diagnosi può tuttavia essere difficile nella prime fasi della malattia perché l'ENG, così come il liquor, può essere assolutamente normale all'esordio dei sintomi e per tutta la prima settimana. Le anomalie elettrofisiologiche tendono a raggiungere il picco dopo le prime 2 settimane dall'esordio dei sintomi⁴⁶. Spesso le prime alterazioni sono caratterizzate da un'onda F prolungata o assente con conduzioni nervose ancora normali.

Per aumentare l'accuratezza diagnostica dovrebbero essere studiati almeno 4 nervi motori, 3 nervi sensitivi e le onde F. Le anomalie riscontrate alle prove di conduzione nervosa dipendono dal sottotipo della GBS (AIDP, AMAN o AMSAN).

Nei pazienti affetti da AIDP l'elettrofisiologia rivela segni di demielinizzazione, tra cui un'aumentata latenza motoria distale, una ridotta velocità di conduzione nervosa, una prolungata latenza dell'onda F, un'aumentata dispersione temporale, e un blocco di conduzione. Il potenziale sensitivo surale è di solito conservato⁴⁷.

Le forme assonali presentano una ridotta ampiezza dei potenziali motori e/o sensitivi, di solito in assenza di segni di demielinizzazione. Lo studio elettrofisiologico dei nervi sensitivi può aiutare a differenziare tra AMAN e AMSAN.

Nel sottotipo AMAN il profilo elettrofisiologico può essere molto complesso, dal momento che alcuni pazienti con questa condizione possono avere un blocco o un rallentamento di conduzione transitorio, che regredisce rapidamente nel corso della malattia: un fenomeno chiamato *reversible conduction failure*^{40, 48, 49, 50, 51}.

Il reversible conduction failure può mimare una demielinizzazione ed è probabilmente causato da un'alterata conduzione a livello dei nodi di Ranvier causato dagli anticorpi anti-ganglioside.

Oltre al reversible conduction failure, altri segni caratteristici di demielinizzazione possono essere osservati nella fase acuta delle forme assonali di GBS⁵².

I pazienti che presentano reversible conduction failure possono essere erroneamente diagnosticati come affetti da AIDP invece che da AMAN, forma che potrebbe così risultare sotto-diagnosticata.

Sono quindi necessari studi di conduzione seriati per distinguere in modo affidabile questi due sottotipi di GBS. In uno studio italiano, per esempio, il 24% dei pazienti inizialmente classificati come affetti da AIDP sono stati riclassificati dopo studi di ENG seriati come affetti da AMAN⁵⁰.

Dal momento che non vi è ancora sufficiente consenso per decidere quali siano i criteri neurofisiologici ottimali per confermare la diagnosi del sottotipo di GBS, sono attualmente in uso diversi sistemi di classificazione^{46, 53, 54}.

La classificazione dei sottotipi non sembra influenzare le scelte di trattamento, dato che, almeno in un primo momento, i pazienti con forme assonali e quelli con forme demielinizzanti ricevono la stessa terapia.

Risonanza Magnetica

La risonanza magnetica lombosacrale può mostrare un segnale anomalo a livello delle radici dorsali dei nervi spinali dopo somministrazione di gadolinio. Ciò si verifica per

una condizione di infiammazione e compromissione della barriera emato-nervosa conseguenti al danno immunologico.

È sensibile, ma non specifica per la diagnosi di GBS, rappresenta infatti solamente uno strumento di supporto alla diagnosi. Vi è inoltre un aumento di segnale selettivo e caratteristico a livello della radice anteriore che è indicativo di GBS^{55,56,57}.

1.8 Criteri Diagnostici

La diagnosi si basa sul riscontro di una poliradiculoneuropatia, prevalentemente motoria, a decorso subacuto, che si completa nell'arco di 2-4 settimane, associata o meno ad un aumento delle proteine del liquor e segni neurofisiologici di sofferenza mielinica o assonale. La presenza di un evento antecedente l'esordio è frequente, tuttavia non rientra nei criteri diagnostici indispensabili e la sua assenza non dovrebbe distogliere dalla diagnosi di GBS.

I criteri diagnostici, stabiliti da Asbury et al. (1978, poi riaffermati nel 1990)³⁹, sono qui di seguito riportati.

I Criteri clinici indispensabili

- ipostenia progressiva in almeno due arti; il grado di ipostenia è variabile, da una modesta diminuzione di forza agli arti inferiori fino a una completa paralisi dei quattro arti, con compromissione dei muscoli troncali, facciali ed oftalmoplegia;
- areflessia profonda; in alcuni casi è possibile che ad una areflessia distale, si associ solo una diminuzione dei riflessi bicipitali e rotulei.

II Criteri clinici e para-clinici fortemente indicativi:

- Criteri clinici:
 - Progressione: l'ipostenia si sviluppa rapidamente e cessa di progredire, nel 90% dei casi, in 4 settimane dall'esordio.
 - I disturbi sono relativamente simmetrici.
 - I disturbi sensitivi sono modesti.
 - Nervi cranici: l'ipostenia facciale, spesso bilaterale, è presente nel 50% dei casi; possono essere interessati i muscoli ad innervazione bulbare e talvolta i muscoli oculari estrinseci.

- Miglioramento clinico: comincia 2-4 settimane dopo il termine della progressione dei sintomi. Il recupero completo si osserva nella maggioranza dei casi.
- Turbe vegetative: può essere presente tachicardia, aritmia cardiaca, ipotensione posturale, turbe vasomotorie e ipertensione arteriosa.
- Assenza di febbre all'esordio.
- In alcuni casi la febbre può essere presente e le turbe sensitive con dolori muscolari ai quattro arti possono essere rilevanti; i sintomi possono peggiorare per più di 4 settimane, possono residuare importanti deficit neurologici e possono essere presenti turbe sfinteriche; molto raramente possono comparire segni di sofferenza del SNC, quali turbe dello stato di coscienza ed alterazioni EEG.
- Criteri liquorali:
 - Dopo la prima settimana dall'esordio le proteine sono elevate.
 - Le cellule sono inferiori a $10 / \text{mm}^3$.
 - In alcuni rari casi le proteine rimangono normali e in altri le cellule aumentano fino a un massimo di $50/\text{mm}^3$ (in questi casi va considerata la diagnosi di GBS HIV-correlata).
- Criteri elettrofisiologici: Circa l'80% dei pazienti presenta una velocità di conduzione rallentata o blocchi di conduzione motoria. La velocità di conduzione è ridotta di più del 60%, ma non tutti i tronchi nervosi sono interessati nella stessa misura. Le latenze distali sono aumentate fino a tre volte il normale. L'onda F è frequentemente alterata ed esprime un rallentamento della conduzione nervosa nelle porzioni prossimali del SNP. In circa il 20% dei casi, tuttavia, la velocità di conduzione nervosa appare normale. I "classici" criteri elettrofisiologici sono oggi stati soppiantati da quelli recenti che tengono in considerazione il concetto del RCF^{46,52,54}.

III Criteri clinici e paraclinici che rendono dubbia la diagnosi:

- Ipostenia marcatamente e persistentemente asimmetrica.
- Turbe sfinteriche all'esordio.
- Turbe sfinteriche persistenti.
- Aumento superiore alle 50 cellule/ mm^3 nel liquor.
- Polimorfonucleati nel liquor cerebrospinale.

- Presenza di un livello sensitivo.

IV Criteri clinici e para-clinici che escludono la diagnosi:

- Anamnesi positiva per intossicazione da esacarboni.
- Abnorme metabolismo delle porfirine.
- Infezione difterica.
- Intossicazione da piombo.
- Turbe esclusivamente sensitive.
- Diagnosi possibile di poliomielite, botulismo o neuropatia tossica.

1.9 Terapia

Il trattamento della GBS prevede di solito una combinazione di terapia di supporto e immunoterapia.

Immunoterapia

Per quanto riguarda l'immunoterapia la somministrazione di immunoglobuline (IVIg) per via endovenosa e la plasmaferesi sono trattamenti di provata efficacia^{58, 59, 60}.

Plasmaferesi e immunoglobuline producono diversi meccanismi immunomodulatori pleiotropi, ma resta ancora da spiegare quali di questi meccanismi siano effettivamente alla base della loro efficacia terapeutica nella GBS e se gli stessi meccanismi siano comuni a tutti i pazienti e a tutti i sottotipi di GBS.

Il trattamento con immunoglobuline per via endovenosa potrebbe inibire l'attivazione Fc-mediata delle cellule del sistema immunitario, il legame degli anticorpi anti-ganglioside ai loro antigeni neurali o ancora l'attivazione locale del complemento^{59, 61}. La glicosilazione della porzione Fc delle IgG sieriche sembra essere associata alla gravità della malattia e potrebbe influenzare gli effetti immunomodulatori delle immunoglobuline⁶².

La plasmaferesi invece si pensa sia in grado di rimuovere gli anticorpi neurotossici, i fattori del complemento e altri mediatori umorali dell'infiammazione^{58,60}.

La plasmaferesi ha un'efficacia quando praticata entro 4 settimane dall'insorgenza del deficit di forza, ma gli effetti maggiori si vedono quando il trattamento viene iniziato entro 2 settimane^{58,60,63,64}.

Il regime usuale della plasmateresi consiste di 5 sedute distribuite in 2 settimane, per un totale di circa 5 volumi di plasma. In pazienti affetti da malattia di grado lieve, 2 sedute di plasmateresi hanno indotto un più rapido inizio di recupero motorio rispetto ai pazienti non sottoposti a plasmateresi⁶⁵.

L'infusione di immunoglobuline per via endovenosa prevede un dosaggio di 0.4 g/kg al giorno per 5 giorni consecutivi (o 1 g/kg al giorno per 2 giorni), ed è stato dimostrato essere un regime altrettanto efficace rispetto al ciclo completo di plasmateresi. Il trattamento con IVIg è efficace se iniziato entro 2 settimane dall'insorgenza del deficit di forza^{58, 59}.

Dal momento che la terapia con immunoglobuline per via endovenosa è facilmente disponibile, non richiede una particolare attrezzatura e di solito ha solo effetti collaterali di minore entità, ha rimpiazzato la plasmateresi come trattamento standard in molti ospedali^{58, 59}.

La scelta del trattamento dipende sia da fattori intrinseci del paziente che da fattori socioeconomici. Per esempio, la plasmateresi richiede una speciale apparecchiatura che non è sempre disponibile in tutti gli ospedali. In aggiunta, la plasmateresi può essere praticata con difficoltà nei pazienti pediatrici e bisogna fare attenzione ai pazienti con instabilità emodinamica su base autonoma a causa della grande quantità di plasma mobilizzato nel corso della procedura. Malgrado ciò, il costo variabile della terapia con immunoglobuline può risultare più di due volte maggiore di quello della plasmateresi, rendendo questa scelta di trattamento meno appetibile per i paesi a basso reddito^{66, 67}.

Non vi è ancora sufficiente evidenza invece per stabilire se i pazienti affetti da AMAN debbano ricevere lo stesso trattamento di quelli affetti da AIDP.

I risultati di un piccolo studio, che presenta tuttavia alcuni errori metodologici, suggeriscono che i pazienti affetti da AMAN potrebbero avere risultati migliori a seguito del trattamento con plasmateresi piuttosto che con immunoglobuline e che la plasmateresi sia anche il trattamento più costo-efficace⁶⁸.

La combinazione di plasmateresi e immunoglobuline per via endovenosa non è significativamente superiore ai due trattamenti praticati singolarmente^{58, 69}.

Sia la somministrazione orale di steroidi che quella endovenosa di metilprednisolone non hanno portato beneficio ai pazienti^{58, 70, 71}. Alcuni studi hanno addirittura dimostrato che il loro utilizzo sarebbe responsabile di un ritardo nel recupero.

L'utilizzo di metilprednisolone in combinazione con IVIg accelera il recupero, ma non influisce sul lungo termine⁷¹.

Non sono stati condotti studi caso controllo su pazienti affetti da MFS. Un'analisi retrospettiva ha dimostrato però che il recupero funzionale motorio è leggermente più precoce nei pazienti affetti da MFS trattati con IVIg che in quelli che sono stati trattati con plasmferesi o che non sono stati sottoposti ad alcuna immunoterapia. Ciononostante, i risultati finali erano sovrapponibili per tutti e tre i gruppi. Infatti, quasi tutti i pazienti affetti da MFS guariscono completamente, a prescindere dall'immunoterapia^{72, 73}.

A causa della scarsa evidenza di effetti benefici delle immunoglobuline per via endovenosa o della plasmferesi nei pazienti con MFS e del buon recupero spontaneo osservato in questi pazienti, la scelta di non praticare l'immunoterapia in questi casi sembra essere giustificata.

Diverso è per i pazienti con sindrome da overlap tra MFS e GBS, i quali possono peggiorare rapidamente, per cui il trattamento con IVIg o plasmferesi rimane un'opzione da valutare.

Va tenuto in considerazione che nessun trial caso-controllo randomizzato su larga scala è stato fino ad ora condotto per stabilire il trattamento ottimale nei pazienti di età pediatrica, i quali vengono pertanto trattati con le stesse modalità degli adulti affetti da GBS⁷⁴.

Per concludere, non ci sono studi randomizzati controllati che indichino una gestione terapeutica ottimale e la scelta dipende strettamente dalla valutazione clinica del paziente.

Le IVIg sono più semplici da somministrare e potenzialmente più sicure: è preferibile il loro utilizzo nei bambini, negli anziani e nei pazienti emodinamicamente instabili. Nei pazienti che non rispondono inizialmente, una seconda dose può essere utile⁷⁵.

Un precoce trattamento è sicuramente importante per la prognosi a lungo termine soprattutto nei pazienti che hanno fattori prognostici sfavorevoli come l'età, la rapidità di progressione e sintomatologia gastroenterica antecedente.

Terapia di supporto

Oltre all'immunoterapia, la terapia di supporto è di fondamentale importanza nei pazienti con GBS.

I pazienti nella fase acuta progressiva della GBS necessitano di essere ricoverati in ospedale per uno stretto monitoraggio, fino a raggiungere la fase di stabilità oppure un miglioramento.

La patologia può infatti evolvere rapidamente verso condizioni che mettono in pericolo la vita del paziente o che possono influenzare il decorso e il recupero. Tali condizioni sono: l'insufficienza respiratoria, la disfunzione autonoma con complicanze cardiovascolari e la paralisi bulbare^{76,77}.

In un terzo dei pazienti è necessario il trasferimento in Terapia Intensiva per lo più a causa dell'insufficienza respiratoria. Spesso questi pazienti necessitano di una ventilazione meccanica invasiva per lo sviluppo di ipossia, declino rapido della funzionalità respiratoria, difficoltà a tossire o tosse non efficace e infine sospetta aspirazione. La nutrizione enterale o parenterale è utilizzata nei pazienti ventilati meccanicamente o che presentano severa disfagia ed è utile per prevenire l'aspirazione.

Risulta quindi fondamentale il monitoraggio della funzione respiratoria attraverso misurazioni, ripetute e frequenti, della capacità vitale e altri parametri clinici profondità degli atti respiratori, frequenza respiratoria ed efficacia della tosse. La frequenza ottimale con cui valutare questi parametri non è stata indagata, ma è verosimilmente una volta ogni 1-4 ore, a seconda della velocità del deterioramento. Altri punti che richiedono attenzione sono il monitoraggio cardiaco ed emodinamico, la profilassi per la trombosi venosa profonda, la gestione di eventuali dismotilità vescicali o intestinali, la gestione del dolore, la fisioterapia, la riabilitazione e il supporto psicosociale^{78,79}.

La GBS è spesso associata ad una disabilità residua importante ma, nonostante questo, in confronto ad altre patologie neurologiche che comportano esiti invalidanti come ictus o sclerosi multipla, sono scarsi e spesso incompleti gli studi pubblicati in letteratura volti a valutare l'efficacia della FKT nel recupero della GBS⁸⁰.

1.10 Decorso

Fluttuazione legata al trattamento

Circa il 10% dei pazienti affetti da GBS che sono stati trattati con IVIg o con plasmaferesi peggiorano dopo un iniziale miglioramento o stabilizzazione clinica: si tratta di un fenomeno che viene nominato "fluttuazione legata al trattamento" o "treatment-related fluctuation" (TRF)⁸¹.

Questi pazienti solitamente migliorano a seguito di un secondo trattamento con IVIg o plasmaferesi, perciò questo tipo di approccio è entrato a far parte della pratica clinica⁸².

GBS con estesa fase di progressione

Alcuni pazienti sperimentano diverse fasi di peggioramento dei sintomi oppure vanno incontro a una fase di progressione che supera le quattro settimane. Questi pazienti entrano in diagnosi differenziale con la *polineuropatia infiammatoria demielinizzante cronica ad esordio acuto* (A-CIDP).

La diagnosi di A-CIDP dovrebbe essere considerata quando i pazienti, che erano stati precedentemente diagnosticati come affetti da GBS, hanno tre o più ricadute cliniche entro otto settimane dall'esordio della malattia⁸³.

È quindi di fondamentale importanza riconoscere ogni segno ulteriore o tardivo di deterioramento clinico, perché i pazienti con GBS-TRF possono migliorare dopo un secondo trattamento con IVIg, mentre quelli con A-CIDP spesso richiedono una terapia di mantenimento cronica con IVIg o un cambio di terapia per passare a quella steroidea.

1.11 Prognosi

Dopo il periodo di plateau inizia la fase di recupero del deficit neurologico che si completa nell'80% dei casi in 4-6 mesi. Nonostante questo, esiste comunque una percentuale di mortalità che si attesta intorno al 5%.

I casi con prognosi più grave sono quelli con deficit motorio grave e diffuso, quelli con insufficienza respiratoria insorta acutamente e quelli che non mostrano segni di miglioramento entro tre settimane dal periodo di plateau.

Pazienti adulti affetti da GBS riportano frequentemente deficit residui che limitano le loro attività quotidiane e la loro qualità di vita^{84,85,86,87,88,89}. Circa il 20% dei pazienti con GBS a sei mesi dall'insorgenza della malattia non è in grado di camminare privo di aiuto^{5,79}.

I progressi più evidenti si manifestano entro il primo anno dall'esordio, ma possono continuare anche successivamente^{90,91}. I deficit residui più comuni sono: la riduzione della forza muscolare, la persistenza di sintomi sensitivi, la fatica e il dolore⁹².

Anche pazienti senza deficit neurologici importanti e con un buon outcome funzionale hanno un peggioramento dello stato di salute psicosociale⁸⁵. Proprio per questa ragione

sembrerebbe utile una riabilitazione intensiva multidisciplinare che spesso ha mostrato di migliorare a lungo termine la qualità di vita dei pazienti.

Nella maggior parte dei pazienti affetti da GBS sono presenti sintomi di faticabilità di lunga durata⁹³. La faticabilità può essere valutata utilizzando la *fatigue severity scale*, o la *Rasch-built fatigue severity scale*⁹⁴. I meccanismi fisiopatologici precisi alla base della faticabilità non sono ancora del tutto compresi, ma il danno assonale sembra essere un fattore contribuente⁹⁵. Nei pazienti che hanno avuto un buon recupero dal punto di vista neurologico, ma che hanno ancora una grave faticabilità, la fisioterapia sembrerebbe uno strumento applicabile ed efficace⁹³.

Il dolore da moderato a severo è molto comune nei pazienti affetti da GBS. Uno studio prospettico di follow-up ha dimostrato che due terzi dei pazienti riportano dolore entro le prime tre settimane dall'esordio e un terzo ha ancora dolore dopo un anno⁹². Fino all'89% dei pazienti sperimenta dolore durante il decorso clinico,⁹⁶ e il dolore può persino precedere l'ipostenia in circa un terzo dei pazienti⁹².

Le localizzazioni più frequenti del dolore sono le estremità e il dorso; i pazienti riferiscono soprattutto dolore muscolare, parestesie dolorose, dolore radicolare, artralgie e meningismo⁹².

Si deve prestare attenzione al dolore durante l'intero decorso clinico perché, sebbene a volte sia molto intenso, viene spesso misconosciuto. Il dolore può essere trattato con gli analgesici comunemente impiegati per il dolore neuropatico, ma non tutti i pazienti presentano una buona risposta a tale trattamento. C'è tutt'ora una scarsa evidenza clinico-sperimentale a supporto dell'efficacia dell'utilizzo degli analgesici nel trattamento farmacologico del dolore nei pazienti con GBS⁹⁷. Gli stessi meccanismi fisiopatogenetici alla base del dolore nella GBS non sono ancora stati individuati con precisione e probabilmente sono disparati e variabili nel corso della malattia⁹⁸. Si deve notare però, che la densità delle fibre nervose distali intraepidermiche è ridotta nei pazienti affetti da GBS e ciò sembra essere associato sia all'incidenza che alla gravità del dolore^{99, 100}.

La disfunzione autonoma insorge prevalentemente nella fase acuta della GBS, ma può anche insorgere nella fase di remissione e rappresenta un problema di primaria importanza fino a causare, in alcuni casi, la morte improvvisa del paziente^{101, 102, 103}. Le manifestazioni disfunzionali più frequenti sono: tachicardia (38%), ipertensione (69%), disturbi gastrointestinali (45%), e disfunzione vescicale (19%)⁹².

In particolare, è necessario prestare attenzione ai pazienti con grave disfunzione cardiovascolare poiché potrebbero andare incontro a sbalzi pressori e aritmie cardiache che talvolta richiedono il posizionamento di un pacemaker cardiaco.

Nei bambini, la disfunzione autonoma è presente in circa la metà dei pazienti lievemente affetti e sembra non essere correlata alla gravità di malattia,¹⁰⁴ il che significa che i disturbi autonomi sono comuni e possono presentarsi indipendentemente dalla gravità del caso.

La disfunzione autonoma nei pazienti con GBS riflette una disfunzione dell'innervazione simpatica e/o parasimpatica, ma gli esatti meccanismi immunopatogenetici devono ancora essere spiegati. Infatti ancora non è noto il rapporto tra gli anticorpi specifici anti-ganglioside e la disfunzione autonoma e sono necessarie indagini più dettagliate. Non è stata osservata una correlazione tra la riduzione della densità delle fibre intraepidermiche e l'insufficienza autonoma come avviene invece nel caso del dolore¹⁰⁰.

Le ragioni per cui alcuni pazienti presentino una disfunzione autonoma di grado severo, che può includere pupille fisse alla luce ed eccessiva sudorazione oppure aritmie cardiache severe, sono tuttora sconosciute e, purtroppo, non possono essere previste da un punto di vista clinico.

Dal momento che il decorso clinico e la prognosi della GBS sono altamente variabili, è necessario prestare attenzione ai fattori predittivi che possono orientare il clinico e permettergli di offrire al paziente un trattamento precoce ed individualizzato oltre che permettergli stimare una prognosi.

Fattori predittivi di necessità di assistenza ventilatoria

Sono stati condotti tre ampi studi per predire la probabilità di insufficienza respiratoria nei pazienti affetti da GBS. Uno studio francese condotto su 722 pazienti ha mostrato che un intervallo tra l'esordio dei sintomi e l'ingresso in ospedale minore di 7 giorni, l'incapacità di tossire, l'incapacità di alzare i gomiti o la testa dal letto, di stare in piedi o un aumento dei livelli di enzimi epatici sono tutti fattori predittivi di un'aumentata probabilità di avere necessità di ventilazione artificiale¹⁰⁵.

Un secondo studio francese ha scoperto che un blocco di conduzione del nervo peroneale e una bassa capacità vitale correlavano con un alto rischio di insufficienza respiratoria¹⁰⁶.

Il terzo studio è stato condotto nei Paesi Bassi, i cui risultati hanno portato allo sviluppo dell'*Erasmus GBS Respiratory Insufficiency Score* (EGRIS)⁷⁶.

L'EGRIS è uno score predittivo accurato che può essere adoperato in un setting di emergenza per predire la probabilità di insufficienza respiratoria nelle prime settimane dopo il ricovero per GBS⁷⁶.

La scala include i seguenti parametri: gravità del deficit stenico espresso con l'MRC Muscle Score, l'intervallo di tempo trascorso in giorni tra l'esordio dei sintomi e l'ingresso in ospedale e l'ipostenia facciale e/o bulbare. Se il rischio stimato per il paziente di sviluppare insufficienza respiratoria è alto, è raccomandabile ricoverare il paziente presso un Unità di Terapia Intensiva piuttosto che presso un reparto di neurologia. Fattori predittivi di successo dello svezzamento dal ventilatore sono l'età minore di 60 anni,¹⁰⁷ l'assenza di disfunzione autonoma e capacità vitale >20 ml/kg o un miglioramento della capacità vitale di 4ml/kg¹⁰⁸.

La disfunzione autonoma, l'età avanzata e le comorbidità polmonari sono associate a una lunga durata della ventilazione meccanica e alla necessità di tracheostomia^{109,110}.

Predittori di prognosi sfavorevole nel lungo termine

In quasi tutti gli studi, una prognosi sfavorevole è definita da un GBS Disability Scale score ≥ 3 dopo 6 mesi o dopo 12 mesi^{110,111,112}. Un così alto grado di GBS Disability Score all'esame neurologico, la diarrea come evento che precede l'insorgenza della GBS^{112,110,113,114} e un'età avanzata¹¹⁵ sono tutti fattori predittivi di una prognosi sfavorevole.

Sono stati sviluppati modelli prognostici validati per l'utilizzo nella pratica clinica in grado di predire la prognosi individuale a lungo termine nei pazienti affetti da GBS. Un esempio è l'*Erasmus GBS Outcome Score* (EGOS), che è basato su tre caratteristiche cliniche: età, GBS Disability Score a 2 settimane dopo l'ingresso in ospedale, e la diarrea come evento precedente¹¹².

Ciononostante, il ritardo di due settimane necessario per determinare l'EGOS può essere un tempo troppo lungo per adeguare un trattamento personalizzato basato sulla prognosi predetta per il paziente.

Al contrario, la scala EGOS modificata può essere utilizzata per predire la prognosi precocemente nel decorso della GBS, prima che s'instauri un danno irreversibile¹¹⁶. Questo modello può essere adoperato al momento dell'ingresso in ospedale e a una

settimana dopo l'ingresso, ed è basato su età, gravità della malattia (espresso con MRC Muscle Score), e la diarrea come evento precedente.

Reperti elettrofisiologici

In aggiunta al loro ruolo diagnostico, i reperti elettrofisiologici potrebbero avere una rilevanza sotto il profilo prognostico.

In uno studio sulle prove di conduzione nervosa, i pazienti che presentavano caratteristiche di demielinizzazione richiedevano ventilazione meccanica più frequentemente dei pazienti che non presentavano questo tipo di danno¹⁰⁶.

I reperti elettrofisiologici più fortemente predittivi di una scarsa prognosi sono i CMAP (Potenziale d'Azione Motorio Composto)¹¹⁶.

Ciononostante, alcuni studi hanno dimostrato che una neuropatia assonale non è necessariamente un fattore predittivo di prognosi sfavorevole, dal momento che i pazienti affetti da AMAN possono migliorare in modo molto lento e incompleto ma in alcuni casi possono anche recuperare assai rapidamente^{117, 118}.

Una rapida guarigione potrebbe essere dovuta al recupero di un blocco di conduzione transitorio.

Sono necessari ulteriori studi per delineare precisamente i rapporti tra il blocco di conduzione, presenza di anticorpi anti-ganglioside, gli effetti del trattamento e la prognosi.

Fattori predittivi di mortalità

La mortalità della GBS varia tra il 3% e il 7%^{119, 120}.

Fattori predittivi di un aumentato rischio di morte sono: età avanzata, malattia grave, comorbidità aumentate, complicanze polmonari e cardiache, ventilazione meccanica e infezione sistemica^{119, 120, 121}.

Il decesso può sopravvenire in tutte le fasi di malattia; ciononostante, in due studi, una larga proporzione di decessi si sono verificati a più di 30 giorni dall'insorgenza della malattia, e uno studio successivo ha mostrato che la maggior parte dei pazienti che erano morti erano nella fase di recupero^{120, 121}. Di conseguenza, i pazienti affetti da malattia di grado severo nel corso della fase di recupero della malattia e dopo dimissione dall'Unità di Terapia Intensiva necessitano comunque di un giusto tempo di osservazione e di terapie di supporto¹²⁰.

Le più comuni cause di morte sono l'insufficienza respiratoria, le infezioni polmonari, la disfunzione autonoma e l'arresto cardiaco^{110, 115, 120}.

1.12 Monitoraggio a lungo termine

La maggior parte degli studi ha follow up di 6/12 mesi dopo l'esordio di GBS.

I pazienti con deficit neurologici possono beneficiare di una continua fisioterapia. Un'alta percentuale di pazienti ha descritto la persistenza di fatica che può anche limitarli nella vita quotidiana^{5, 122}. In questi casi vengono dati alcuni consigli utili come praticare esercizio leggero, migliorare l'igiene del sonno, prescrivere una terapia antidolorifica efficace e trattare la depressione se presente.

A distanza di anni in alcuni casi permangono problemi psicosociali che non sembrano essere correlati alla gravità della patologia.

1.13 GBS dopo vaccinazione

Uno dei primi studi ad evidenziare questa correlazione è stato svolto negli Stati Uniti nel 1976 successivamente alla vaccinazione antiinfluenzale contro il virus New Jersey A (H1N1). La popolazione vaccinata aveva un rischio significativamente maggiore (1 soggetto ogni 100 000 vaccinati) di andare incontro alla GBS nelle sei settimane successive al vaccino rispetto alla popolazione non vaccinata¹²³. Questo riscontro ha portato a sospendere temporaneamente la vaccinazione. Durante le campagne vaccinali degli anni successivi, pur essendo riscontrato un aumento dell'incidenza di GBS nella popolazione vaccinata, non è mai stato stimato un rischio paragonabile a quello della campagna del 1976¹²⁴. Al contrario, negli anni, sembra esserci stata una riduzione dei casi di GBS post vaccino influenzale.

Uno studio che analizza i dati raccolti dal *Vaccine Adverse Event Reporting System* (VAERS) nel periodo compreso tra il 1990 e il 2003, ha mostrato un calo da 0,17 casi per 100 000 vaccinazioni nel 1993-1994 a 0,04 casi per 100 000 vaccinazioni nel 2002-2003¹²⁵. Questi risultati sono stati confermati anche da una seconda analisi, basata su case-series selezionati, condotta nel Regno Unito nel periodo compreso tra il 1990 e il 2005¹²⁶.

Uno studio successivo, volto a stimare il rischio di sviluppare la GBS durante la campagna vaccinale contro il virus A (H1N1) del 2009, ha confermato un'incidenza della GBS piuttosto bassa (< 1 per milione di vaccinazioni)¹²⁷ e in ogni caso minore rispetto all'incidenza dei casi di GBS a seguito dell'infezione con virus influenzale (17 casi ogni milione di infezioni)¹²⁸.

Tuttavia, gli studi epidemiologici di questo tipo sono limitati dalla difficoltà di stabilire piccoli incrementi di incidenza di una patologia molto rara come la GBS, la quale può essere precipitata da un ampio ventaglio di fattori, talvolta misconosciuti. È di fondamentale importanza infatti escludere la presenza di infezioni nel periodo che precede la vaccinazione e stabilire un corretto intervallo di tempo a seguito del vaccino entro cui si può ragionevolmente attribuire la GBS alla vaccinazione. Nella maggior parte degli studi si prendono in considerazione sei settimane, il tempo in entro cui si era riscontrato un rischio significativamente aumentato durante l'immunizzazione del 1976. È improbabile esista una correlazione causale quando i sintomi della GBS compaiono troppo precocemente dopo la vaccinazione, tuttavia non c'è ancora consenso riguardo al numero esatto di giorni che dovrebbero trascorrere. Inoltre, la patogenesi della GBS post-vaccinica non è ancora completamente chiarita e potrebbero pertanto contribuire meccanismi immunologici secondari che portano a risposte più rapide e con più precoce esordio della sintomatologia rispetto alle forme post-infettive che in media si sviluppano dopo due settimane dall'evento¹²⁹.

Esistono pochi dati biologici che possano confermare la correlazione tra la vaccinazione antiinfluenzale e la GBS. Sembrerebbe che i vaccini antiinfluenzali, in particolare quello del 1976, siano in grado di indurre lo sviluppo di una risposta umorale anticorpale, tipica della GBS. In uno studio del 2008 è stato infatti possibile ricavare anticorpi anti-GM1 in modelli murini a seguito della loro immunizzazione con il vaccino originale del 1976¹³⁰ e poi con gli altri vaccini antiinfluenzali successivi. A seguito dell'immunizzazione si ottiene un legame tra l'emoagglutinina presente nei vaccini e l'acido sialico, secondo Nachamkin e colleghi il complesso molecolare così creato mimerebbe i gangliosidi presenti nei nervi generando una risposta immunitaria contro questi ultimi. Il motivo per cui questo meccanismo si sia espresso maggiormente nel vaccino del 1976, portando a molti casi di GBS, sembrerebbe essere correlato al ridotto quantitativo di neuroaminidasi all'interno del vaccino, e perciò alla ridotta scissione del complesso molecolare formato da emoagglutinina e acido sialico. Tuttavia rimangono ancora molte domande aperte; tutti i vaccini sembrerebbero infatti

in grado di indurre questa risposta, anche quelli che non presentano correlazioni con la GBS. Inoltre, non si conoscono i livelli di neuroaminidasi in tutti i vaccini che sono stati somministrati e lo studio è stato condotto in assenza di controlli negativi¹³¹.

Un'altra ipotesi che è stata suggerita è quella di una contaminazione dei vaccini con antigeni di origine batterica che potrebbero aver instaurato la risposta immunologica. I principali sospetti viravano verso una contaminazione delle cellule di origine animale, usate per la produzione dei vaccini, con *C. Jejuni*, agente infettivo spesso correlato alla produzione di anticorpi anti-GM1. Tuttavia, nei modelli sperimentali utilizzati, non c'era traccia di anticorpi contro il C.J o di antigeni da esso originati¹³⁰. Nonostante gli sforzi per chiarire i meccanismi alla base della correlazione osservata tra i vaccini antiinfluenzali e la GBS, ad oggi non vi è ancora una spiegazione patogenetica univoca.

Un altro tipo di vaccino, correlato ad un rischio aumentato di sviluppare la GBS, in cui è stata invece trovata una correlazione biologica patogenetica, è il vaccino antirabbico Semple. Questo conteneva una sospensione al 5% di sostanza cerebrale di coniglio o di ovino e ciò avrebbe causato la produzione di anticorpi cross-reagenti con il tessuto nervoso responsabili della GBS. I vaccini antirabbici attualmente utilizzati hanno una completa origine umana e non presentano nessuna associazione con la sindrome¹³².

Sono stati fatti studi anche sulla possibile correlazione tra il vaccino contro il Meningococco coniugato (MCV4) e la GBS ed è stato riscontrato un lieve aumento del rischio di incidenza della sindrome. Poiché esistono incertezze riguardo alla precedente incidenza della GBS questi dati sono stati presi con molta cautela e la vaccinazione è proseguita, anche in virtù della severità dell'infezione da Meningococco.¹³³

1.14 GBS dopo vaccinazione COVID-19

La vaccinazione contro COVID-19 è stata una priorità a livello mondiale nell'arco dell'ultimo anno. Gli sforzi globali nei confronti della vaccinazione di massa hanno consentito grandi passi avanti verso il controllo della pandemia¹³⁴. La vaccinazione infatti, ridurrebbe la diffusione di SARS-COV-2 e il rischio di sviluppare forme gravi di malattia e limiterebbe le sequele a lungo termine di COVID-19. Nonostante

l'eccellente rapporto rischio-beneficio dei vaccini, si stanno levando sempre maggiori preoccupazioni riguardo alla loro sicurezza e ai possibili effetti indesiderati. Sono già stati stabiliti alcuni nessi causali, come quello che intercorre tra il vaccino ChAdOx1 (AstraZeneca) e la trombocitopenia trombotica immunitaria, numerosi altri sono invece ancora in via di accertamento.

Tra gli eventi avversi neurologici che possono fare seguito alla vaccinazione COVID-19, è presente anche la GBS. A partire dal 2021 infatti, è stato registrato un incremento delle segnalazioni di GBS temporalmente associate alla somministrazione dei principali tipi di vaccino anti- COVID-19, tanto che una correlazione causale è stata considerata una possibilità ragionevole. Nonostante questo, al momento in letteratura sono presenti solamente case-reports, case-series retrospettivi e studi basati su sorveglianza passiva che possono portare ad una sottostima dell'incidenza e non consentono di stabilire chiaramente la causalità. Spesso risultano mancanti test sierologici completi che consentano di escludere infezioni antecedenti e ci si può basare solo su un'esclusione anamnestica di infezioni sintomatiche gastrointestinali o respiratorie.

La maggior parte delle segnalazioni di GBS post vaccino COVID-19 sono state registrate a seguito di vaccini basati su vettore virale¹³⁵ e prevalentemente dopo la prima dose. Si ipotizza perciò che vi sia un legame particolare tra GBS e vaccini di questo tipo, soprattutto AstraZeneca. La latenza di esordio della sintomatologia è molto variabile, sembrerebbe compresa tra 4 e 30 giorni con una maggiore incidenza entro le prime due settimane dal vaccino. La forma di GBS più diagnosticata in base alla clinica è quella classica, esiste però un relativo aumento delle varianti cliniche incomplete e un maggiore coinvolgimento dei nervi cranici. In modo particolare è stata registrata un'associazione frequente con la paralisi del facciale bilaterale¹³⁶, manifestazione che generalmente si presenta solo nel 20% delle forme totali di GBS¹³⁷. Si ritiene inoltre che vi siano delle caratteristiche cliniche distintive: decorso tendenzialmente ingravescente con raggiungimento di tetraplegia associata ad areflessia e rischio aumentato di evoluzione ad insufficienza ventilatoria. La prognosi sembra essere però favorevole nella maggior parte dei casi con una buona risposta alla terapia con immunoglobuline. In un recente studio è stato calcolato un tasso relativamente elevato di fluttuazioni legate al trattamento¹³⁸, circa il 15% rispetto al precedentemente stimato 10%; sono necessari studi più estesi per determinare se un aumento del TRF sia effettivamente tipico di queste forme di GBS.

Da un punto di vista laboratoristico si riscontra una dissociazione albumino-citologica alla puntura lombare nella quasi totalità dei pazienti. La forma demielinizzante è quella più frequentemente individuata agli studi elettrofisiologici, seguita dalla forma assonale AMSAN e infine dalla forma AMAN¹³⁹. In merito all'elettrofisiologia una certa variabilità tra diversi studi è possibile e può essere giustificata da un timing differente nell'esecuzione dell'esame oltre che da fattori genetici individuali dei pazienti.

Sono necessari ulteriori dati per poter definire se sia effettivamente presente una causalità tra vaccino COVID-19 e GBS, gli elementi che per il momento supportano questa ipotesi sono soprattutto la chiara correlazione temporale tra i due eventi e il fatto che la stessa infezione da SARS-COV-2 sia associata a GBS¹⁴⁰.

CAPITOLO II

Obiettivi

In data attuale la campagna vaccinale anti-COVID-19 prosegue e, con essa, proseguono anche le segnalazioni di effetti avversi correlati ai vaccini. Durante tutto il 2021 e nei primi mesi del 2022 sono stati pubblicati in letteratura numerosi case-reports di GBS post vaccino COVID-19 che forniscono un ampio bacino di dati sulle manifestazioni di questa nuova forma di GBS. Con questo presupposto è possibile iniziare a definire eventuali caratteristiche cliniche distintive rispetto alle GBS non selezionate, tenendo conto dell'esordio clinico, della risposta alla terapia e della prognosi a lungo termine, in modo tale da poter gestire al meglio questo evento avverso ancora nuovo e potenzialmente infausto.

Il lavoro proposto è perfettamente in linea con questo proposito e si pone quattro obiettivi fondamentali:

- La revisione della letteratura di tutti i casi di GBS post vaccino anti-COVID-19 pubblicati fino al 4 Maggio 2022.
- La raccolta dei dati clinici di tutte le GBS post vaccino anti-COVID-19 ricoverate all'interno della rete ospedaliera ligure dal 1° Febbraio 2021 al 30 Ottobre 2022, per un totale di 13 pazienti.
- Il confronto tra questi e le GBS non post-vacciniche ricoverate negli ospedali liguri nello stesso arco di tempo.
- Il confronto dei dati ricavati dalla letteratura con i dati retrospettivamente raccolti dei pazienti con GBS post-vaccino COVID-19 ricoverati in Liguria.

CAPITOLO III

Materiali e Metodi

3.1 Revisione della Letteratura

È stata svolta una revisione della letteratura di tutti i casi di GBS post vaccino-COVID-19 pubblicati. La ricerca comprende un periodo che va dal 18 Febbraio 2021 (prima pubblicazione di un caso di GBS post-vaccino- COVID-19) al 4 Maggio 2022 ed è stata condotta utilizzando PubMed. Sono stati ammessi esclusivamente case-reports e case-series contenenti dati originali di pazienti con forme post vaccino COVID-19 di GBS. Sono state escluse invece le revisioni al fine di evitare duplicazione dei dati.

3.2 Case Series Multicentrico

I pazienti con GBS inclusi in questo studio sono stati ricoverati in un periodo che va dal 1° Febbraio 2021 al 30 Ottobre 2021 in uno dei sei ospedali della rete regionale ligure:

- IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova (GE)
- Ospedale Sant'Andrea, La Spezia (SP)
- Ospedale Santa Corona, Pietra Ligure (SV)
- Ospedale di Imperia, Imperia (IM)
- Ospedale San Paolo, Savona (SV)
- Ospedale di Lavagna, Lavagna (GE)

I pazienti hanno tutti soddisfatto i criteri diagnostici di GBS³⁹ e hanno manifestato la malattia entro sei settimane dal vaccino COVID-19¹⁴¹. I dati clinico- demografici e paraclinici sono stati raccolti retrospettivamente. Per distinguere la forma AIDP dalle forme AMAN e AMSAN sono stati applicati i criteri di Hadden⁴⁶ analizzando il secondo reperto elettrofisiologico⁵⁰, qualora quest'ultimo fosse disponibile.

Il grado di disabilità è stato stabilito con il GBS Disability Score (GBS-DS)¹⁴² e la forza muscolare con il Medical Research Council Muscle Score (MRC-MS)¹⁴³ valutando 12 muscoli al primo esame neurologico (T0) e all'ultimo esame neurologico (T1). Una disabilità pari a un GBS-DS ≥ 3 è considerata predittiva di prognosi

sfavorevole. È stato preso in considerazione anche il TRF e in base a questo è stato aggiustato il trattamento. I test di laboratorio includono: uno screening autoimmune e microbiologico esteso, analisi del liquor, compresa la ricerca delle bande oligoclonali IgG, ricerca di anticorpi anti- ganglioside sia con ELISA (GM1, GQ1b, GD1b IgG e IgM; Bühlmann, Svizzera) sia con Immunoblot (GM1/2/3/4, GD1a/b, GD2/3, GT1a/b, GQ1b, e solfatidi IgG e IgM; Alifax, Italia). Infezioni recenti sono state escluse tramite test per: *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex virus-1/2*, *Haemophilus influenzae* e *Mycoplasma pneumoniae* IgM, *Campylobacter jejuni* IgM/IgA, *Epstein-Barr virus* antigene capsidico (VCA) IgM.

Infine per raccogliere i casi di GBS non correlati al vaccino ci siamo basati sul registro IGOS (International GBS Outcome Study)¹⁴⁴, sulle cartelle cliniche-elettroniche e sui codici DRG di dimissione ospedaliera. I dati demografici, clinici, elettrofisiologici e laboratoristici sono gli stessi citati sopra.

Tutti i soggetti hanno dato consenso all'utilizzo dei dati in forma anonima.

CAPITOLO IV

Risultati

4.1 Revisione della letteratura

Sono stati revisionati 43 articoli (35 case reports e 8 case series) per un totale di 65 pazienti. I dati clinico-demografici dei pazienti (riassunti in tabella 1 e 2) mostrano che 32 sono uomini, 32 donne e di un paziente non è stato indicato il sesso. L'età media è di 53,9 anni (range 14- 86), e la latenza tra la vaccinazione e l'esordio è in media di 13,3 giorni. Nessun paziente ha segnalato all'anamnesi episodi infettivi nel mese antecedente la vaccinazione. Per quanto riguarda la tipologia di vaccino somministrato, 34 pazienti (53,1%) sono stati vaccinati con AstraZeneca (sempre prima dose), 20 pazienti con Pfizer (31,2%) di cui 12 con la prima dose e 8 con la seconda, 4 pazienti con Moderna (6,2%) di cui 3 con prima dose e 1 con la seconda, 5 con Johnson & Johnson (7,8%), 1 con Sinovac (1,6%, seconda dose) e di un paziente non si hanno informazioni (Fig.1). Le GBS comparse dopo la prima dose di vaccino, compresi i vaccini a dose unica, sono dunque 55 (86%) mentre quelle comparse dopo la seconda dose sono 9 (14%).

Dal punto di vista clinico la forma di GBS più frequentemente riscontrata è quella classica con 35 pazienti (53,8%), 15 pazienti presentano paralisi del facciale bilaterale con parestesie (23,1%), 9 pazienti la forma paraparetica (13,8%), 2 presentano la MFS (3,1%) mentre 1 paziente presenta una forma overlap MFS-GBS (1,5%), 2 pazienti hanno una forma sensitiva pura (3,1%) e infine 1 paziente la forma faringo-cervico-brachiale (1,5%) (Fig.2). Dal punto di vista dell'elettrofisiologia invece la forma più frequente è la AIDP con 30 pazienti (54,5%), 6 pazienti presentano la forma AMAN (10,9%) e 3 la forma AMSAN (5,4%), 9 pazienti mostrano un esame elettrofisiologico nella norma (16,4%) mentre in 7 pazienti non risulta classificabile (12,7%), nei restanti pazienti l'esame non è disponibile (Fig. 3)

La puntura lombare con analisi del liquido cefalorachidiano è stata eseguita nella maggior parte dei pazienti a supporto della diagnosi di GBS, sono disponibili i dati di 56 pazienti che mostrano come in 48 casi sia presente una dissociazione albumino-

citologica (85,7%) mentre in 8 pazienti questa non sia stata riscontrata (14,3%). Altre analisi laboratoristiche hanno mostrato che in 2 pazienti sono presenti anticorpi anti-GQ1b e in 1 paziente sono presenti anticorpi anti-GM1.

Il coinvolgimento dei nervi cranici è presente in 35 pazienti (62,5%) e di questi 29 hanno manifestazioni a livello del nervo facciale (82,8%) in particolare con paralisi del facciale bilaterale nell' 86,2% dei casi e unilaterale nei casi restanti. La disfagia è presente in 9 pazienti (25,7%), 6 pazienti presentano alterazioni dell'oculomozione (17,1%), 1 paziente presenta deficit a livello del nervo trigemino (2,8%), 3 presentano parestesie a livello della lingua o disgeusia (8,6%) e 1 paziente presenta disfonia (2,8%) (Fig.4).

Nel 25% dei pazienti è stata riscontrata atassia.

La disautonomia invece è presente in 16 pazienti (28,6%), i quali hanno manifestato: alterazioni della frequenza cardiaca (37,5%) alterazioni della pressione arteriosa (37,5%), ritenzione urinaria (25%), stipsi (18,7%) e disfunzione erettile (6,25%).

I pazienti sono stati trattati con diversi approcci: 36 pazienti hanno ricevuto IVIg (57,1%), 1 paziente ha ricevuto due cicli di IVIg (1,8%), 6 pazienti IVIg e plasmateresi (9,5%), 3 solo plasmateresi (4,8%), 6 sia IVIg sia steroide (9,5%) mentre 3 pazienti solo steroide (4,8%) infine in 8 pazienti non è stato necessario somministrare alcun trattamento (12,7%) (Fig. 5).

La valutazione di follow-up è stata fatta con tempistiche differenti da caso a caso e solo in 37 pazienti è stato possibile ricostruire una valutazione sulla base del GBS-DS:

- GBS-DS 0: 10 pazienti (27%)
- GBS-DS 1: 6 pazienti (16,2%)
- GBS-DS 2: 7 pazienti (19%)
- GBS-DS 3: 3 pazienti (8,1%)
- GBS-DS 4: 9 pazienti (24,3%)
- GBS-DS 5: 1 paziente (2,7%)
- GBS-DS 6: 1 paziente (2,7%)

In 12 pazienti c'è stata insufficienza respiratoria (21,4%) e in 5 di essi è stato necessario procedere con la ventilazione meccanica invasiva (8,9%).

Inoltre in 5 pazienti si è riscontrato un TRF (7,8%). Due di essi erano stati trattati con IVIg e a seguito del deterioramento neurologico hanno ricevuto plasmateresi con successiva stabilizzazione e GBS-DS di 2 e 4 al follow-up, un paziente a seguito delle

IVIg è andato incontro a rapido deterioramento con necessità di ventilazione invasiva e GBS-DS di 5, negli altri due casi si ha un GBS-DS di 4 al follow-up, uno dei due ha ricevuto un secondo ciclo di IVIg al fine di ottenere una stabilizzazione clinica.

È importante notare che uno dei pazienti presi in considerazione è in età pediatrica (14 anni), presenta GBS in forma classica e AIDP dopo la seconda dose di vaccino Pfizer e a seguito di un trattamento con IVIg va incontro ad un recupero completo (GBS-DS di 0)¹⁴⁴. Una paziente è gravida al momento dello sviluppo di GBS in forma di paralisi facciale bilaterale con parestesie e dopo trattamento con IVIg va incontro a recupero completo¹⁴⁵. Infine un paziente aveva già avuto una GBS dopo la sua prima vaccinazione anti-influenzale 20 anni prima, a seguito di questo evento e del completo recupero clinico il paziente non si è mai più sottoposto a vaccinazioni fino allo scoppio della pandemia di COVID-19. La seconda GBS post-vaccinica si è manifestata dopo la prima dose di Astrazeneca, il paziente è stato trattato con IVIg e ha manifestato un TRF con deterioramento clinico e necessità di ventilazione non invasiva, a seguito di trattamento con plasmaferesi c'è stata stabilizzazione clinica e GBS-DS di 2.¹⁴⁶

4.2 Case- Series Multicentrico

Nel periodo preso in considerazione dallo studio 1115509 abitanti (72,7% della popolazione ligure) ha ricevuto la prima dose di vaccino COVID-19, 1062010 la seconda dose e 37457 la dose booster. Le percentuali di prima e seconda dose, suddivise per tipo di vaccino, erano, rispettivamente: J&J 2,93% (no seconda dose), Moderna 12,99% e 13,42%, Pfizer 68,15% e 72,88% e Astrazeneca 15,93 e 13,70%.

Nelle tabelle (3 e 4) sono riassunte le caratteristiche clinico-dermografiche e paracliniche dei 13 pazienti con GBS post vaccinazione COVID-19. Nello studio sono stati coinvolti 9 uomini e 4 donne, l'età media all'esordio è 64,1 anni (range di età 18-89) e 11 avevano la forma AIDP mentre 2 quella AMSAN. Cinque pazienti sono stati vaccinati con ChAdOx1 nCov-19 (Oxford-AstraZeneca), 7 con BNT162b2 (Pfizer-BioNTech), e uno con mRNA1273 (Moderna) (Fig. 6). Nessuno di loro ha riferito episodi infettivi nel mese antecedente l'esordio dei sintomi della GBS e le cause infettive più frequentemente responsabili di GBS sono state escluse grazie a test sierologici risultati negativi. L'esordio clinico è avvenuto in 10 pazienti dopo la prima dose di vaccino e in 3 pazienti dopo la seconda dose, in questi casi si trattava del

vaccino Pfizer-BioNTech. Fatta eccezione per i sintomi della GBS, i pazienti hanno riferito solamente lievi effetti avversi a seguito dell'immunizzazione (tabella 3).

Il tempo medio di latenza tra il vaccino e l'esordio della GBS è di 11,5 giorni (range 4-21). Quattro pazienti sono stati ricoverati più di 45 giorni dopo l'esordio dei sintomi (tempo medio 79 giorni; range, 60-90) poiché questi ultimi erano particolarmente lievi (pz 10-13 Tabella 3). I pazienti presentavano una forma di parestesia distale degli arti inferiori con disturbi di equilibrio che sono iniziati dopo una media di 9 giorni a seguito del vaccino e sono peggiorati nell'arco di un mese con disabilità motoria grave. (tabella 4). I quadri clinici successivamente sono migliorati progressivamente senza trattamento fino ad una stabilizzazione, i pazienti, tuttavia, non hanno avuto un ritorno completo alla loro condizione di partenza. Tentativi terapeutici tardivi con IVIg in due di loro non hanno portato a miglioramenti clinici. In questi pazienti, la correlazione temporale con il vaccino, il raggiungimento del nadir nel corso delle prime 4 settimane dall'esordio dei sintomi, il miglioramento spontaneo del decorso della sindrome, il fallimento dei tentativi terapeutici tardivi con IVIg e la mancanza di successive ricadute ci hanno consentito di porre diagnosi finale di GBS e di escludere una forma acuta di CIDP.

Tutti e quattro i pazienti mostravano un quadro di polineuropatia demielinizzante all'elettrofisiologia.

Tutti i pazienti, eccetto uno che presentava una forma atassica pura, hanno sviluppato la forma classica sensitivo-motoria di GBS, con coinvolgimento dei nervi cranici in 4 pazienti e atassia in 2 pazienti (tabella 4). Solamente un paziente ha sviluppato disautonomia con pressione arteriosa instabile.

Per quanto riguarda l'analisi del liquor, un aumento delle proteine totali è stato trovato in 7 pazienti, due avevano anche una conta linfo-monocitaria al di sopra dei valori di riferimento. (tabella 4). Uno di questi ultimi pazienti è stato sottoposto a due ulteriori punture lombari, a 12 e 90 giorni dalla prima, riscontrando una normalizzazione sia della concentrazione totale delle proteine sia della conta linfo-monocitaria.

Gli esami microbiologici di routine, che includono la sierologia di HIV e di *Borrelia burgdorferi*, ovvero i due agenti microbici più spesso associati a pleiocitosi nella GBS, erano negativi in tutti i pazienti. Altre cause di pleiocitosi, nei due pazienti con i valori

alterati, sono state escluse mediante l'esecuzione di una Risonanza Magnetica dorso-lombare. Gli anticorpi anti-ganglioside erano negativi.

Dieci pazienti sono stati trattati con immunoglobuline (IVIg; 0.4 g/kg per 5 giorni). La terapia è stata interrotta in uno di loro al quarto giorno a causa dello sviluppo di tromboembolismo polmonare. Un paziente è stato sottoposto a plasmferesi e altri due pazienti sono andati incontro a miglioramento spontaneo senza necessità di trattamento (Fig. 7). Dopo un iniziale miglioramento a seguito del trattamento, tre pazienti hanno mostrato un TRF con peggioramento clinico nell'arco dei due mesi dopo dell'esordio. A seguito di ciò, un paziente è stato trattato con un'ulteriore dose di IVIg, uno con plasmferesi e il terzo è migliorato senza nessun trattamento additivo. Il trattamento aggiuntivo si è in realtà mostrato inefficace in quanto un paziente è morto (#5) e l'altro (#7) non ha mostrato nessun sostanziale miglioramento (tabella 4).

La tabella 4 riporta la valutazione del grado di disabilità (GBS-DSs) e della forza muscolare (MRC-MSs) calcolati a T0 e T1. Il follow-up neurologico è stato eseguito a un tempo medio di 57 giorni (range 16-113) dalla prima visita. Una prognosi sfavorevole, indicata da un $GBS-DS \geq 3$, si è presentata in 5/13 pazienti (38,4%), con un tasso di mortalità del 15,4% (2/13), e un tasso di disabilità del 23,1% (3/13, camminavano con supporto) (Fig.8).

Infine, la tabella 5 mostra le caratteristiche delle 17 GBS non correlate al vaccino COVID-19 risalenti allo stesso periodo di interesse di questo studio. Confrontando i due gruppi si vede che non c'è differenza riguardo all'età all'esordio, prevalenza di genere, prognosi e tasso di mortalità. Al contrario, nei pazienti con GBS non associata a vaccino COVID-19, erano più frequenti gli eventi infettivi antecedenti ($p=0,001$) e le forme AMSAN e AMAN ($p=0,025$).

4.3 Ricorrenza di GBS post-vaccino COVID-19

Si riporta qui il caso particolare di uno dei pazienti partecipanti allo studio multicentrico regionale con GBS post-vaccino COVID-19 che aveva precedentemente avuto una forma di GBS post COVID-19 con riscontro di anticorpi IgM anti-ganglioside a livello sierico. Questa combinazione di eventi unica suggerisce che l'infezione da SARS-COV-2 potrebbe essere stato un evento trigger per lo sviluppo di

una risposta autoimmune specifica verso i nervi periferici in un soggetto geneticamente predisposto.

Il paziente in questione è un uomo di 57 anni che ad Aprile 2021 è stato visitato presso il Dipartimento di Neurologia dell'Ospedale San Martino di Genova. Il paziente è stato ricoverato per lo sviluppo, nei 5 giorni antecedenti la prima visita, di febbre e artromialgia, seguiti poi da diplopia, paralisi facciale destra e instabilità durante la marcia. Il paziente contestualmente è risultato positivo al tampone nasofaringeo sia antigenico sia molecolare per SARS-COV-2, le immagini RX- torace inoltre, mostravano un tipico quadro di polmonite da COVID-19. È stata iniziata una terapia antivirale con Remdesivir. L'esame neurologico mostrava una paralisi destra del III e del VII nervo cranico, paresi distale, ipoestesia e areflessia dei quattro arti.

L'analisi del liquor ha mostrato dissociazione albumino-citologica. Gli studi elettrofisiologici hanno confermato la diagnosi di GBS, mostrando segni tipici di AIDP. Le IgM sieriche verso il ganglioside GD1b erano positive sia all'immunoblot (Alifax) sia ad ELISA (Bühlmann). È stato fatto uno screening esteso per le infezioni più spesso correlate alla GBS sia su sangue che su liquor ma è risultato tutto negativo.

Vi è stato un rapido peggioramento delle condizioni neurologiche e della dinamica respiratoria, con tetraparesi flaccida e disautonomia, che ha portato al ricovero del paziente in Unità di Terapia Intensiva. Qui il paziente è stato trattato con ossigeno ad alto flusso ed è stato inoltre iniziato un ciclo di IVIg che ha portato ad un graduale e progressivo recupero funzionale. Dopo la riabilitazione neurologica il recupero è stato completo.

A Ottobre 2021, il paziente ha ricevuto la prima dose di vaccino a m-RNA BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) e ha sviluppato febbre moderata per due giorni. Cinque giorni dopo, ha manifestato problemi di equilibrio, difficoltà a salire le scale ed ipoestesia ai piedi. È stato prontamente valutato e il suo esame neurologico ha mostrato areflessia, debolezza agli arti inferiori, marcia atassica con necessità di supporto.

All'esame del liquor mostrava dissociazione albumino-citologica, gli studi elettrofisiologici hanno confermato una forma AIDP di GBS. Uno screening esteso per gli agenti infettivi che causano la GBS è stato ripetuto ed è risultato di nuovo negativo. Questa volta sono stati riscontrati anticorpi IgM verso diversi antigeni:

GM3/4, GD1a/b e GT1b. L'elettroforesi sierica ha escluso una gammopatia monoclonale.

Dopo solo 5 giorni dalla vaccinazione, il paziente ha mostrato una risposta sierologica al SARS-COV-2 piuttosto intensa, sia legata al vaccino (anticorpi contro il Receptor Binding Domain (RBD) 15193.0 U/mL, valori di riferimento < 0,8; Roche) sia in termini di immunità innata (anticorpi anti- nucleocapside, 95,6 ICO, valori di riferimento < 1,0; Roche).

È stato fatto un nuovo ciclo di IVIg che ha portato a un recupero completo, valutato al follow-up a 4 mesi di distanza, dove veniva riscontrata solamente una persistente debole sieropositività per anticorpi IgM GT1b. Non ci sono stati effetti avversi durante nessuno dei due cicli di IVIg.

La prima GBS del paziente ha le caratteristiche di un evento para-infettivo poiché il suo esordio avviene ad un intervallo molto breve, minore di due settimane, dall'evento infettivo e ciò è concorde con altri riscontri di GBS post-COVID-19¹⁴⁷ e post-Zika virus¹⁴⁸. La risposta umorale tipica delle forme post-infettive necessita di almeno 2- 3 settimane per avere luogo e dare la sintomatologia. Le caratteristiche elettrofisiologiche di entrambe le GBS del paziente, post-COVID-19 e post- vaccino anti-COVID19, erano AIDP. Il paziente presenta una sieropositività per gli anticorpi anti-ganglioside, in particolare IgM contro GD1b e altri gangliosidi in una combinazione inedita fino ad ora. Questi sono generalmente riscontrati più spesso in forme atassiche piuttosto che nelle forme tipiche di GBS. Il meccanismo alla base si ritiene essere quello del mimetismo molecolare elicitato da epitopi virali, tuttavia un cofattore che potrebbe aver contribuito allo sviluppo di autoimmunità è l'iperstimolazione del sistema immunitario a seguito di SARS-COV-2.

Questo caso clinico rappresenta un evento sicuramente molto raro che però mette in guardia nei confronti di una possibile ricorrenza di GBS dopo vaccinazione anti-COVID-19 e suggerisce che la positività agli anti-ganglioside possa essere un marcatore di rischio in pazienti con antecedente GBS associata a SARS-COV-2

CAPITOLO V

Discussione

La vaccinazione contro COVID-19 è stata una priorità a livello mondiale nell'arco dell'ultimo anno. Nonostante l'eccellente rapporto rischio-beneficio dei vaccini, si stanno levando sempre maggiori preoccupazioni riguardo i possibili effetti indesiderati. Tra gli eventi avversi neurologici che possono fare seguito alla vaccinazione COVID-19, è presente anche la GBS. A partire dal 2021 infatti, è stato registrato un incremento delle segnalazioni di GBS temporalmente associate alla somministrazione dei principali tipi di vaccino anti- COVID-19, tanto che una correlazione causale è stata considerata una possibilità ragionevole.

La maggior parte delle segnalazioni di GBS post vaccino COVID-19 sono state registrate a seguito di vaccini a vettore virale (soprattutto AtraZeneca)¹³⁵ e prevalentemente dopo la prima dose. La latenza di esordio della sintomatologia sembrerebbe di circa due settimane nella maggior parte dei casi. La forma di GBS più diagnosticata in base alla clinica è quella classica, esiste però un relativo aumento delle varianti cliniche incomplete e un maggiore coinvolgimento dei nervi cranici, in particolare esiste un'associazione frequente con la paralisi del facciale bilaterale¹³⁶. La forma demielinizzante è quella più frequentemente individuata agli studi elettrofisiologici, seguita dalla forma assonale AMSAN e infine dalla forma AMAN¹³⁹

Nello studio regionale multicentrico abbiamo delineato le caratteristiche cliniche di 13 pazienti con GBS post- vaccino COVID-19 ricoverati presso la rete ospedaliera ligure, un'area che conta circa 1,5 milioni di abitanti, durante il periodo della campagna di vaccinazione di massa verso COVID-19 in Italia. I pazienti erano per la maggior parte maschi, con un'età media all'esordio maggiore di quella riportata in altri case-series¹⁴⁹ e maggiore rispetto a quella calcolata nella revisione della letteratura da noi svolta (53,9) ma è da sottolineare che in Italia la campagna vaccinale per i giovani è iniziata dopo, nella seconda metà del 2021.

La forma demielinizzante (AIDP) era più frequente di quella assonale, come precedentemente riscontrato^{150, 136} e poi confermato anche nella nostra review (54,5%), in letteratura fa eccezione solo il case-series di Kim e colleghi¹³⁸, in cui il

sottotipo più rappresentato era quello primariamente assonale. Una particolarità delle GBS post vaccino-COVID-19 è il coinvolgimento molto frequente dei nervi cranici^{136, 151, 135}, che si manifesta in 4 pazienti su 13. Due di loro, vaccinati con Astrazeneca, hanno mostrato paralisi del facciale bilaterale, un reperto già associato con questo tipo di vaccino^{150, 136, 151}. La revisione della letteratura è giunta alla stessa conclusione, il coinvolgimento dei nervi cranici infatti era presente addirittura nel 62,5% dei pazienti con una netta prevalenza di paralisi bilaterale del nervo facciale.

Una caratteristica interessante del nostro case-series è la predominanza di disturbi sensitivi, che si sono palesati in 11/13 pazienti e sono documentabili all'elettrofisiologia negli altri 2 pazienti (#3 e #9). Un'alta frequenza di forme di GBS prevalentemente sensitive è stata riscontrata anche da Min e colleghi, i quali hanno descritto 12/15 pazienti con sintomi sensitivi con i restanti due pazienti che mostravano segni elettrofisiologici di coinvolgimento sensitivo¹⁴⁹.

Nella revisione, dal punto di vista clinico, la forma predominante è quella sensitivo motoria classica ma non è risultata trascurabile la variante *Paralisi del facciale bilaterale con parestesie* presente nel 23,1% dei casi e correlata soprattutto al vaccino Astrazeneca.

Degno di nota è anche il fatto che non siano stati trovati casi di AMAN tra i nostri 13 pazienti e vi siano solamente il 10,9% di AMAN in letteratura tra i pazienti con forme di GBS post vaccino COVID-19. Questa forma al contrario, era la più frequente tra le GBS non correlate al vaccino COVID-19 ricoverate in Liguria nello stesso arco di tempo preso in considerazione dal nostro studio. Inoltre, in questi pazienti è risultata maggiore la frequenza di eventi infettivi antecedenti (tabella 6).

In 5/13 pazienti, circa il 40% dei nostri casi, la prognosi era sfavorevole. Il tasso di mortalità è di 2/13 pazienti e quindi superiore rispetto ai dati ricavati dalla letteratura che mostrano una mortalità compresa tra il 3 e il 7%¹⁶, confermata anche nella nostra revisione (mortalità è del 2.7%), è più che probabile, tuttavia, che nello studio regionale vi sia stata una sovrastima legata anche al piccolo campione preso in esame. Al contrario, la percentuale di nostri pazienti con disabilità residua era sovrapponibile a quella attesa¹⁶. La prognosi era inizialmente buona in 8/13 pazienti. Tuttavia, in 4 di loro la GBS postvaccinica ha avuto inizio con sintomi così lievi che è stata fatta una diagnosi tardiva, così come un trattamento tardivo fino ad ottenere, alla fine, un

recupero incompleto. Il riconoscimento di questo esordio insidioso è quindi importante per iniziare trattamenti precoci e per giungere infine a un recupero completo.

Un elemento distintivo degno di nota è la comparsa di deterioramento clinico subito dopo l'iniziale miglioramento (TRF), o dopo una fase di plateau, in 3/13 pazienti, riscontro che era già stato descritto in letteratura solo in un case-series di pazienti con GBS post vaccinazione COVID-19¹³⁸. Nella revisione si è presentato un TRF nel 7,8% dei pazienti. Questo fenomeno suggerisce che, in alcuni pazienti con GBS post-vaccino COVID-19, i meccanismi immunologici responsabili dell'attività di malattia potrebbero essere meno responsivi agli effetti dell'immunoterapia rendendo quindi necessari trattamenti aggiuntivi.

In merito alla prognosi e al tasso di mortalità, non sono state trovate differenze nei due gruppi di pazienti con GBS correlata e non correlata alla vaccinazione ricoverati in Liguria nello stesso arco temporale.

Questo studio presenta alcuni limiti. In primo luogo la natura osservazionale retrospettiva dello studio e le dimensioni relativamente piccole del campione non permettono un'analisi approfondita o di giungere a conclusioni definitive. In secondo luogo, dati precedenti riguardo l'epidemiologia della GBS in Liguria erano disponibili solo per il periodo del lockdown (dal 15 febbraio al 3 maggio)¹⁵², perciò non è stato possibile stabilire se, in un periodo equivalente, l'incremento dei casi di GBS abbia fatto seguito sia alla vaccinazione COVID-19 sia all'infezione da SARS-COV-2. Infine, nella regione Liguria, la somministrazione di Pfizer era prevalente sugli altri tipi di vaccino, perciò non può essere stabilito se una tipologia (in particolare vaccini a vettore virale o basati su mRNA) sia stata più frequentemente coinvolta nell'insorgenza della GBS.

CAPITOLO VI

Conclusioni

Resta chiaro e risaputo che il vaccino anti-COVID-19 abbia ridotto significativamente la mortalità e la morbilità legata all'infezione da SARS-COV2 e che i benefici superino abbondantemente i rischi. Tuttavia, la possibilità che a seguito di un vaccino anti-COVID-19 si sviluppi una complicanza autoimmune come la Sindrome di Guillain- Barrè è reale, tanto è vero che ad oggi l'European Medicines Agency (EMA) ha posto un "warning" sul foglietto informativo del vaccino AstraZeneca. È giusto che si conosca questa possibile correlazione e le sue caratteristiche peculiari per saper intervenire al meglio ed il più precocemente possibile.

BIBLIOGRAFIA

1. G. Guillain, J. A. Barré, A. Strohl. Sur un syndrome de radiculonévrite avec hyperalbuminose du liquide céphalo-rachidien sans réaction cellulaire. Remarques sur les caractères cliniques et graphiques des réflexes tendineux. *Bulletins et mémoires de la Société des Médecins des Hôpitaux de Paris*. Published online 1916.
2. Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2011;36(2):123-133. doi:10.1159/000324710
3. Rantala H, Uhari M, Niemelä M. Occurrence, clinical manifestations, and prognosis of Guillain-Barré syndrome. *Arch Dis Child*. 1991;66(6):706-708; discussion 708-709. doi:10.1136/adc.66.6.706
4. van Koningsveld R, Rico R, Gerstenbluth I, et al. Gastroenteritis-associated Guillain-Barré syndrome on the Caribbean island Curaçao. *Neurology*. 2001;56(11):1467-1472. doi:10.1212/wnl.56.11.1467
5. Hughes RAC, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome. *Lancet Lond Engl*. 2005;366(9497):1653-1666. doi:10.1016/S0140-6736(05)67665-9
6. Doets AY, Verboon C, van den Berg B, et al. Regional variation of Guillain-Barré syndrome. *Brain J Neurol*. 2018;141(10):2866-2877. doi:10.1093/brain/awy232
7. Benedetti MD, Pugliatti M, D'Alessandro R, et al. A Multicentric Prospective Incidence Study of Guillain-Barré Syndrome in Italy. The ITANG Study. *Neuroepidemiology*. 2015;45(2):90-99. doi:10.1159/000438752
8. Moore JE, Corcoran D, Dooley JSG, et al. Campylobacter. *Vet Res*. 2005;36(3):351-382. doi:10.1051/vetres:2005012
9. Winer JB. Guillain Barré syndrome. *Mol Pathol MP*. 2001;54(6):381-385.
10. Koike H, Chiba A, Katsuno M. Emerging Infection, Vaccination, and Guillain-Barré Syndrome: A Review. *Neurol Ther*. 2021;10(2):523-537. doi:10.1007/s40120-021-00261-4
11. Sivadon-Tardy V, Orlikowski D, Porcher R, et al. Guillain-Barré Syndrome and Influenza Virus Infection. *Clin Infect Dis*. 2009;48(1):48-56. doi:10.1086/594124
12. Filosto M, Cotti Piccinelli S, Gazzina S, et al. Guillain-Barré syndrome and COVID-19: an observational multicentre study from two Italian hotspot regions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92(7):751-756. doi:10.1136/jnnp-2020-324837
13. Abu-Rumeileh S, Abdelhak A, Foschi M, Tumani H, Otto M. Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases. *J Neurol*. 2021;268(4):1133-1170. doi:10.1007/s00415-020-10124-x

14. Souayah N, Nasar A, Suri MFK, Qureshi AI. Guillain-Barré syndrome after vaccination in United States: data from the Centers for Disease Control and Prevention/Food and Drug Administration Vaccine Adverse Event Reporting System (1990-2005). *J Clin Neuromuscul Dis.* 2009;11(1):1-6. doi:10.1097/CND.0b013e3181aaa968
15. Wen PY, Alyea EP, Simon D, Herbst RS, Soiffer RJ, Antin JH. Guillain-Barré syndrome following allogeneic bone marrow transplantation. *Neurology.* 1997;49(6):1711-1714. doi:10.1212/wnl.49.6.1711
16. Yuki N, Hartung HP. Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med.* 2012;366(24):2294-2304. doi:10.1056/NEJMra1114525
17. Hafer-Macko C, Hsieh ST, Li CY, et al. Acute motor axonal neuropathy: an antibody-mediated attack on axolemma. *Ann Neurol.* 1996;40(4):635-644. doi:10.1002/ana.410400414
18. Koike H, Katsuno M. The role of macrophages in Guillain-Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurol Clin Neurosci.* 2021;9(3):203-210.
19. 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 J Neurol.* 2014;137(Pt 1):33-43. doi:10.1093/brain/awt285
20. Wakerley BR, Uncini A, Yuki N, GBS Classification Group, GBS Classification Group. Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes--new diagnostic classification. *Nat Rev Neurol.* 2014;10(9):537-544. doi:10.1038/nrneurol.2014.138
21. Susuki K, Koga M, Hirata K, Isogai E, Yuki N. A Guillain-Barré syndrome variant with prominent facial diplegia. *J Neurol.* 2009;256(11):1899-1905. doi:10.1007/s00415-009-5254-8
22. Ropper AH. Further regional variants of acute immune polyneuropathy. Bifacial weakness or sixth nerve paresis with paresthesias, lumbar polyradiculopathy, and ataxia with pharyngeal-cervical-brachial weakness. *Arch Neurol.* 1994;51(7):671-675. doi:10.1001/archneur.1994.00540190051014
23. Chiba A, Kusunoki S, Shimizu T, Kanazawa I. Serum IgG antibody to ganglioside GQ1b is a possible marker of Miller Fisher syndrome. *Ann Neurol.* 1992;31(6):677-679. doi:10.1002/ana.410310619
24. Chiba A, Kusunoki S, Obata H, Machinami R, Kanazawa I. Serum anti-GQ1b IgG antibody is associated with ophthalmoplegia in Miller Fisher syndrome and Guillain-Barré syndrome: clinical and immunohistochemical studies. *Neurology.* 1993;43(10):1911-1917. doi:10.1212/wnl.43.10.1911
25. Yuki N, Sato S, Tsuji S, Hozumi I, Miyatake T. An immunologic abnormality common to Bickerstaff's brain stem encephalitis and Fisher's syndrome. *J Neurol Sci.* 1993;118(1):83-87. doi:10.1016/0022-510x(93)90250-3
26. Ito M, Matsuno K, Sakumoto Y, Hirata K, Yuki N. Ataxic Guillain-Barré syndrome and acute sensory ataxic neuropathy form a continuous spectrum. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82(3):294-299. doi:10.1136/jnnp.2010.222836
27. Yuki N, Odaka M, Hirata K. Acute ophthalmoparesis (without ataxia) associated with anti-GQ1b IgG antibody: clinical features. *Ophthalmology.* 2001;108(1):196-200. doi:10.1016/s0161-6420(00)00420-6

28. Jindal G, Parmar VR, Gupta VK. Isolated ptosis as acute ophthalmoplegia without ataxia, positive for anti-GQ1b immunoglobulin G. *Pediatr Neurol.* 2009;41(6):451-452. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2009.07.008
29. Yuki N, Koga M, Hirata K. Isolated internal ophthalmoplegia associated with immunoglobulin G anti-GQ1b antibody. *Neurology.* 1998;51(5):1515-1516. doi:10.1212/wnl.51.5.1515-b
30. Bickerstaff ER. Brain-stem encephalitis; further observations on a grave syndrome with benign prognosis. *Br Med J.* 1957;1(5032):1384-1387. doi:10.1136/bmj.1.5032.1384
31. Bickerstaff ER, Cloake PCP. Mesencephalitis and rhombencephalitis. *Br Med J.* 1951;2(4723):77-81. doi:10.1136/bmj.2.4723.77
32. Odaka M, Yuki N, Yamada M, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis: clinical features of 62 cases and a subgroup associated with Guillain-Barré syndrome. *Brain J Neurol.* 2003;126(Pt 10):2279-2290. doi:10.1093/brain/awg233
33. Yuki N, Kokubun N, Kuwabara S, et al. Guillain-Barré syndrome associated with normal or exaggerated tendon reflexes. *J Neurol.* 2012;259(6):1181-1190. doi:10.1007/s00415-011-6330-4
34. Wakerley BR, Soon D, Chan YC, Yuki N. Atypical Bickerstaff brainstem encephalitis: ataxic hypersomnolence without ophthalmoplegia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84(11):1206-1207. doi:10.1136/jnnp-2013-304993
35. Infectious origins of, and molecular mimicry in, Guillain-Barré and Fisher syndromes - PubMed. Accessed April 1, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11871407/>
36. Kornberg AJ, Pestronk A. The clinical and diagnostic role of anti-GM1 antibody testing. *Muscle Nerve.* 1994;17(1):100-104. doi:10.1002/mus.880170115
37. Carpo M, Nobile-Orazio E, Meucci N, et al. Anti-GD1a ganglioside antibodies in peripheral motor syndromes. *Ann Neurol.* 1996;39(4):539-543. doi:10.1002/ana.410390417
38. Ho TW, Willison HJ, Nachamkin I, et al. Anti-GD1a antibody is associated with axonal but not demyelinating forms of Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol.* 1999;45(2):168-173. doi:10.1002/1531-8249(199902)45:2<168::aid-ana6>3.0.co;2-6
39. Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol.* 1990;27 Suppl:S21-24. doi:10.1002/ana.410270707
40. Kuwabara S, Yuki N. Axonal Guillain-Barré syndrome: concepts and controversies. *Lancet Neurol.* 2013;12(12):1180-1188. doi:10.1016/S1474-4422(13)70215-1
41. Mori M, Kuwabara S. Fisher syndrome. *Curr Treat Options Neurol.* 2011;13(1):71-78. doi:10.1007/s11940-010-0103-8
42. Willison HJ, Yuki N. Peripheral neuropathies and anti-glycolipid antibodies. *Brain J Neurol.* 2002;125(Pt 12):2591-2625. doi:10.1093/brain/awf272
43. Visser LH, Van der Meché FG, Van Doorn PA, et al. Guillain-Barré syndrome without sensory loss (acute motor neuropathy). A subgroup with specific clinical, electrodiagnostic and laboratory features. Dutch Guillain-Barré Study Group. *Brain J Neurol.* 1995;118 (Pt 4):841-847. doi:10.1093/brain/118.4.841

44. Yuki N, Ho TW, Tagawa Y, et al. Autoantibodies to GM1b and GalNAc-GD1a: relationship to *Campylobacter jejuni* infection and acute motor axonal neuropathy in China. *J Neurol Sci.* 1999;164(2):134-138. doi:10.1016/s0022-510x(99)00056-8
45. Yuki N. Fisher syndrome and Bickerstaff brainstem encephalitis (Fisher-Bickerstaff syndrome). *J Neuroimmunol.* 2009;215(1-2):1-9. doi:10.1016/j.jneuroim.2009.05.020
46. Hadden RD, Cornblath DR, Hughes RA, et al. Electrophysiological classification of Guillain-Barré syndrome: clinical associations and outcome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. *Ann Neurol.* 1998;44(5):780-788. doi:10.1002/ana.410440512
47. Vucic S, Cairns KD, Black KR, Chong PST, Cros D. Neurophysiologic findings in early acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* 2004;115(10):2329-2335. doi:10.1016/j.clinph.2004.05.009
48. Capasso M, Caporale CM, Pomilio F, Gandolfi P, Lugaresi A, Uncini A. Acute motor conduction block neuropathy Another Guillain-Barré syndrome variant. *Neurology.* 2003;61(5):617-622. doi:10.1212/wnl.61.5.617
49. S K, N Y, M K, et al. IgG anti-GM1 antibody is associated with reversible conduction failure and axonal degeneration in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol.* 1998;44(2). doi:10.1002/ana.410440210
50. A U, C M, F N, M C. Pitfalls in electrodiagnosis of Guillain-Barré syndrome subtypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81(10). doi:10.1136/jnnp.2010.208538
51. Kokubun N, Nishibayashi M, Uncini A, Odaka M, Hirata K, Yuki N. Conduction block in acute motor axonal neuropathy. *Brain J Neurol.* 2010;133(10):2897-2908. doi:10.1093/brain/awq260
52. Kokubun N, Shahrizaila N, Koga M, Hirata K, Yuki N. The demyelination neurophysiological criteria can be misleading in *Campylobacter jejuni*-related Guillain-Barré syndrome. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* 2013;124(8):1671-1679. doi:10.1016/j.clinph.2013.02.010
53. Uncini A, Kuwabara S. Electrodiagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome: a critical revision and the need for an update. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* 2012;123(8):1487-1495. doi:10.1016/j.clinph.2012.01.025
54. Ho TW, Mishu B, Li CY, et al. Guillain-Barré syndrome in northern China. Relationship to *Campylobacter jejuni* infection and anti-glycolipid antibodies. *Brain J Neurol.* 1995;118 (Pt 3):597-605. doi:10.1093/brain/118.3.597
55. Smith N, Pereira J, Grattan-Smith P. Investigation of suspected Guillain-Barre syndrome in childhood: what is the role for gadolinium enhanced magnetic resonance imaging of the spine? *J Paediatr Child Health.* 2014;50(10):E72-76. doi:10.1111/j.1440-1754.2010.01802.x
56. Perry JR, Fung A, Poon P, Bayer N. Magnetic resonance imaging of nerve root inflammation in the Guillain-Barré syndrome. *Neuroradiology.* 1994;36(2):139-140. doi:10.1007/BF00588081
57. Yikilmaz A, Doganay S, Gumus H, Per H, Kumandas S, Coskun A. Magnetic resonance imaging of childhood Guillain-Barre syndrome. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg.* 2010;26(8):1103-1108. doi:10.1007/s00381-010-1197-8

58. Hughes RAC, Swan AV, Raphaël JC, Annane D, van Koningsveld R, van Doorn PA. Immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: a systematic review. *Brain J Neurol.* 2007;130(Pt 9):2245-2257. doi:10.1093/brain/awm004
59. Hughes R a. C, Raphaël JC, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(1):CD002063. doi:10.1002/14651858.CD002063.pub3
60. Raphaël JC, Chevret S, Hughes RAC, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(7):CD001798. doi:10.1002/14651858.CD001798.pub2
61. Dalakas MC. The use of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: evidence-based indications and safety profile. *Pharmacol Ther.* 2004;102(3):177-193. doi:10.1016/j.pharmthera.2004.04.002
62. Fokkink WJR, Selman MHJ, Dortland JR, et al. IgG Fc N-glycosylation in Guillain-Barré syndrome treated with immunoglobulins. *J Proteome Res.* 2014;13(3):1722-1730. doi:10.1021/pr401213z
63. Plasmapheresis and acute Guillain-Barré syndrome. The Guillain-Barré syndrome Study Group. *Neurology.* 1985;35(8):1096-1104.
64. Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: role of replacement fluids. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol.* 1987;22(6):753-761. doi:10.1002/ana.410220612
65. Appropriate number of plasma exchanges in Guillain-Barré syndrome. The French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. *Ann Neurol.* 1997;41(3):298-306. doi:10.1002/ana.410410304
66. Gajjar DMD, Shah DSD, Shah DMC, Bhatnagar DNM, Soni DS, Patel DT. Efficacy and Cost Effectiveness of Therapeutic Plasma Exchange in patient of Guillain-Barre Syndrome – A Prospective study: *Southeast Asian J Case Rep Rev.* 2013;2(4):218-228.
67. Winters JL, Brown D, Hazard E, Chainani A, Andrzejewski C. Cost-minimization analysis of the direct costs of TPE and IVIg in the treatment of Guillain-Barré syndrome. *BMC Health Serv Res.* 2011;11:101. doi:10.1186/1472-6963-11-101
68. Dada MA, Kaplan AA. Plasmapheresis treatment in Guillain-Barré syndrome: potential benefit over IVIg in patients with axonal involvement. *Ther Apher Dial Off Peer-Rev J Int Soc Apher Jpn Soc Apher Jpn Soc Dial Ther.* 2004;8(5):409-412. doi:10.1111/j.1526-0968.2004.00183.x
69. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. *Lancet Lond Engl.* 1997;349(9047):225-230.
70. van Koningsveld R, Schmitz PIM, Meché FGA, et al. Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome: randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 2004;363(9404):192-196. doi:10.1016/s0140-6736(03)15324-x
71. Hughes R a. C, Swan AV, van Koningsveld R, van Doorn PA. Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD001446. doi:10.1002/14651858.CD001446.pub2

72. Overell JR, Hsieh ST, Odaka M, Yuki N, Willison HJ. Treatment for Fisher syndrome, Bickerstaff's brainstem encephalitis and related disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD004761. doi:10.1002/14651858.CD004761.pub2
73. Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, Hattori T. Intravenous immunoglobulin therapy for Miller Fisher syndrome. *Neurology.* 2007;68(14):1144-1146. doi:10.1212/01.wnl.0000258673.31824.61
74. Mm R. Guillain-Barré syndrome in childhood. *J Paediatr Child Health.* 2005;41(5-6). doi:10.1111/j.1440-1754.2005.00602.x
75. van Doorn PA, Kuitwaard K, Walgaard C, van Koningsveld R, Ruts L, Jacobs BC. IVIG treatment and prognosis in Guillain-Barré syndrome. *J Clin Immunol.* 2010;30 Suppl 1:S74-78. doi:10.1007/s10875-010-9407-4
76. Walgaard C, Lingsma HF, Ruts L, et al. Prediction of respiratory insufficiency in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol.* 2010;67(6):781-787. doi:10.1002/ana.21976
77. Hughes RA, Rees JH. Clinical and epidemiologic features of Guillain-Barré syndrome. *J Infect Dis.* 1997;176 Suppl 2:S92-98. doi:10.1086/513793
78. Hughes RAC, Wijdicks EFM, Benson E, et al. Supportive care for patients with Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol.* 2005;62(8):1194-1198. doi:10.1001/archneur.62.8.1194
79. van Doorn PA, Ruts L, Jacobs BC. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barré syndrome. *Lancet Neurol.* 2008;7(10):939-950. doi:10.1016/S1474-4422(08)70215-1
80. Khan F, Pallant JF, Amatya B, Ng L, Gorelik A, Brand C. Outcomes of high- and low-intensity rehabilitation programme for persons in chronic phase after Guillain-Barré syndrome: a randomized controlled trial. *J Rehabil Med.* 2011;43(7):638-646. doi:10.2340/16501977-0826
81. Ruts L, Drenthen J, Jacobs BC, van Doorn PA, Dutch GBS Study Group. Distinguishing acute-onset CIDP from fluctuating Guillain-Barre syndrome: a prospective study. *Neurology.* 2010;74(21):1680-1686. doi:10.1212/WNL.0b013e3181e07d14
82. Kleyweg RP, van der Meché FG. Treatment related fluctuations in Guillain-Barré syndrome after high-dose immunoglobulins or plasma-exchange. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1991;54(11):957-960. doi:10.1136/jnnp.54.11.957
83. Dionne A, Nicolle MW, Hahn AF. Clinical and electrophysiological parameters distinguishing acute-onset chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy from acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve.* 2010;41(2):202-207. doi:10.1002/mus.21480
84. Bernsen RA, de Jager AE, Schmitz PI, van der Meché FG. Residual physical outcome and daily living 3 to 6 years after Guillain-Barré syndrome. *Neurology.* 1999;53(2):409-410. doi:10.1212/wnl.53.2.409
85. Bernsen RA, Jacobs HM, de Jager AE, van der Meché FG. Residual health status after Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997;62(6):637-640. doi:10.1136/jnnp.62.6.637

86. Bersano A, Carpo M, Allaria S, Franciotta D, Citterio A, Nobile-Orazio E. Long term disability and social status change after Guillain-Barré syndrome. *J Neurol*. 2006;253(2):214-218. doi:10.1007/s00415-005-0958-x
87. Garssen MPJ, Busmann JBJ, Schmitz PIM, et al. Physical training and fatigue, fitness, and quality of life in Guillain-Barré syndrome and CIDP. *Neurology*. 2004;63(12):2393-2395. doi:10.1212/01.wnl.0000148589.87107.9c
88. Merkies ISJ, Faber CG. Fatigue in immune-mediated neuropathies. *Neuromuscul Disord NMD*. 2012;22 Suppl 3:S203-207. doi:10.1016/j.nmd.2012.10.014
89. Dornonville de la Cour C, Jakobsen J. Residual neuropathy in long-term population-based follow-up of Guillain-Barré syndrome. *Neurology*. 2005;64(2):246-253. doi:10.1212/01.WNL.0000149521.65474.83
90. Dhar R, Stitt L, Hahn AF. The morbidity and outcome of patients with Guillain-Barré syndrome admitted to the intensive care unit. *J Neurol Sci*. 2008;264(1-2):121-128. doi:10.1016/j.jns.2007.08.005
91. Fletcher DD, Lawn ND, Wolter TD, Wijdicks EF. Long-term outcome in patients with Guillain-Barré syndrome requiring mechanical ventilation. *Neurology*. 2000;54(12):2311-2315. doi:10.1212/wnl.54.12.2311
92. Ruts L, Drenthen J, Jongen JLM, et al. Pain in Guillain-Barre syndrome: a long-term follow-up study. *Neurology*. 2010;75(16):1439-1447. doi:10.1212/WNL.0b013e3181f88345
93. Merkies IS, Schmitz PI, Samijn JP, van der Meché FG, van Doorn PA. Fatigue in immune-mediated polyneuropathies. European Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Group. *Neurology*. 1999;53(8):1648-1654. doi:10.1212/wnl.53.8.1648
94. van Nes SI, Vanhoutte EK, Faber CG, et al. Improving fatigue assessment in immune-mediated neuropathies: the modified Rasch-built fatigue severity scale. *J Peripher Nerv Syst JPNS*. 2009;14(4):268-278. doi:10.1111/j.1529-8027.2009.00238.x
95. Drenthen J, Jacobs BC, Maathuis EM, van Doorn PA, Visser GH, Blok JH. Residual fatigue in Guillain-Barre syndrome is related to axonal loss. *Neurology*. 2013;81(21):1827-1831. doi:10.1212/01.wnl.0000436073.21406.e6
96. Pain in Guillain-Barré syndrome - PubMed. Accessed April 25, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9040715/>
97. Liu J, Wang LN, McNicol ED. Pharmacological treatment for pain in Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(10):CD009950. doi:10.1002/14651858.CD009950.pub2
98. Gorson KC. This disorder has some nerve: chronic pain in Guillain-Barre syndrome. *Neurology*. 2010;75(16):1406-1407. doi:10.1212/WNL.0b013e3181f88393
99. Pan CL, Tseng TJ, Lin YH, Chiang MC, Lin WM, Hsieh ST. Cutaneous innervation in Guillain-Barré syndrome: pathology and clinical correlations. *Brain J Neurol*. 2003;126(Pt 2):386-397. doi:10.1093/brain/awg039
100. Ruts L, van Doorn PA, Lombardi R, et al. Unmyelinated and myelinated skin nerve damage in Guillain-Barré syndrome: correlation with pain and recovery. *Pain*. 2012;153(2):399-409. doi:10.1016/j.pain.2011.10.037

101. Kalita J, Misra UK, Goyal G, Das M. Guillain-Barré syndrome: subtypes and predictors of outcome from India. *J Peripher Nerv Syst JPNS*. 2014;19(1):36-43. doi:10.1111/jns5.12050
102. Samukawa M, Hamada Y, Kuwahara M, et al. Clinical features in Guillain-Barré syndrome with anti-Gal-C antibody. *J Neurol Sci*. 2014;337(1-2):55-60. doi:10.1016/j.jns.2013.11.016
103. Zochodne DW. Autonomic involvement in Guillain-Barré syndrome: a review. *Muscle Nerve*. 1994;17(10):1145-1155. doi:10.1002/mus.880171004
104. Samadi M, Kazemi B, Golzari Oskoui S, Barzegar M. Assessment of autonomic dysfunction in childhood guillain-barré syndrome. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2013;5(3):81-85. doi:10.5681/jcvtr.2013.018
105. Sharshar T, Chevret S, Bourdain F, Raphaël JC, French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. Early predictors of mechanical ventilation in Guillain-Barré syndrome. *Crit Care Med*. 2003;31(1):278-283. doi:10.1097/00003246-200301000-00044
106. Durand MC, Porcher R, Orlikowski D, et al. Clinical and electrophysiological predictors of respiratory failure in Guillain-Barré syndrome: a prospective study. *Lancet Neurol*. 2006;5(12):1021-1028. doi:10.1016/S1474-4422(06)70603-2
107. Henderson RD, Lawn ND, Fletcher DD, McClelland RL, Wijdicks EFM. The morbidity of Guillain-Barré syndrome admitted to the intensive care unit. *Neurology*. 2003;60(1):17-21. doi:10.1212/01.wnl.0000035640.84053.5b
108. Nguyen TN, Badjatia N, Malhotra A, Gibbons FK, Qureshi MM, Greenberg SA. Factors predicting extubation success in patients with Guillain-Barré syndrome. *Neurocrit Care*. 2006;5(3):230-234. doi:10.1385/NCC:5:3:230
109. Lawn ND, Wijdicks EF. Tracheostomy in Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve*. 1999;22(8):1058-1062. doi:10.1002/(sici)1097-4598(199908)22:8<1058::aid-mus8>3.0.co;2-g
110. The prognosis and main prognostic indicators of Guillain-Barré syndrome. A multicentre prospective study of 297 patients. The Italian Guillain-Barré Study Group. *Brain J Neurol*. 1996;119 (Pt 6):2053-2061.
111. Cheng BC, Chang WN, Chen JB, et al. Long-term prognosis for Guillain-Barré syndrome: evaluation of prognostic factors and clinical experience of automated double filtration plasmapheresis. *J Clin Apheresis*. 2003;18(4):175-180. doi:10.1002/jca.10066
112. van Koningsveld R, Steyerberg EW, Hughes RAC, Swan AV, van Doorn PA, Jacobs BC. A clinical prognostic scoring system for Guillain-Barré syndrome. *Lancet Neurol*. 2007;6(7):589-594. doi:10.1016/S1474-4422(07)70130-8
113. Hadden RD, Karch H, Hartung HP, et al. Preceding infections, immune factors, and outcome in Guillain-Barré syndrome. *Neurology*. 2001;56(6):758-765. doi:10.1212/wnl.56.6.758
114. Visser LH, Schmitz PI, Meulstee J, van Doorn PA, van der Meché FG. Prognostic factors of Guillain-Barré syndrome after intravenous immunoglobulin or plasma exchange. Dutch Guillain-Barré Study Group. *Neurology*. 1999;53(3):598-604. doi:10.1212/wnl.53.3.598

115. Winer JB, Hughes RA, Osmond C. A prospective study of acute idiopathic neuropathy. I. Clinical features and their prognostic value. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51(5):605-612. doi:10.1136/jnnp.51.5.605
116. 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):968-975. doi:10.1212/WNL.0b013e3182104407
117. Cornblath DR, Mellits ED, Griffin JW, et al. Motor conduction studies in Guillain-Barré syndrome: description and prognostic value. *Ann Neurol*. 1988;23(4):354-359. doi:10.1002/ana.410230407
118. Hiraga A, Mori M, Ogawara K, et al. Recovery patterns and long term prognosis for axonal Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(5):719-722. doi:10.1136/jnnp.2004.051136
119. 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):560-562. doi:10.1136/jnnp.70.4.560
120. Alshekhlee A, Hussain Z, Sultan B, Katirji B. Guillain-Barré syndrome: incidence and mortality rates in US hospitals. *Neurology*. 2008;70(18):1608-1613. doi:10.1212/01.wnl.0000310983.38724.d4
121. van den Berg B, Bunschoten C, van Doorn PA, Jacobs BC. Mortality in Guillain-Barre syndrome. *Neurology*. 2013;80(18):1650-1654. doi:10.1212/WNL.0b013e3182904fcc
122. de Vries JM, Hagemans MLC, Bussmann JBJ, van der Ploeg AT, van Doorn PA. Fatigue in neuromuscular disorders: focus on Guillain-Barré syndrome and Pompe disease. *Cell Mol Life Sci CMLS*. 2010;67(5):701-713. doi:10.1007/s00018-009-0184-2
123. Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai JZ, et al. Guillain-Barre syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States, 1976--1977. *Am J Epidemiol*. 1979;110(2):105-123. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a112795
124. Lasky T, Terracciano GJ, Magder L, et al. The Guillain-Barré syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines. *N Engl J Med*. 1998;339(25):1797-1802. doi:10.1056/NEJM199812173392501
125. Haber P, DeStefano F, Angulo FJ, et al. Guillain-Barré Syndrome Following Influenza Vaccination. *JAMA*. 2004;292(20):2478-2481. doi:10.1001/jama.292.20.2478
126. Vellozzi C, Burwen DR, Dobardzic A, Ball R, Walton K, Haber P. Safety of trivalent inactivated influenza vaccines in adults: Background for pandemic influenza vaccine safety monitoring. *Vaccine*. 2009;27(15):2114-2120. doi:10.1016/j.vaccine.2009.01.125
127. Salmon DA, Proschan M, Forshee R, et al. Association between Guillain-Barré syndrome and influenza A (H1N1) 2009 monovalent inactivated vaccines in the USA: a meta-analysis. *The Lancet*. 2013;381(9876):1461-1468. doi:10.1016/S0140-6736(12)62189-8
128. Kwong JC, Vasa PP, Campitelli MA, et al. Risk of Guillain-Barré syndrome after seasonal influenza vaccination and influenza health-care encounters: a self-controlled study. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(9):769-776. doi:10.1016/S1473-3099(13)70104-X

129. McFarlin DE. Immunological parameters in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol.* 1990;27 Suppl:S25-29. doi:10.1002/ana.410270708
130. Nachamkin I, Shadomy SV, Moran AP, et al. Anti-ganglioside antibody induction by swine (A/NJ/1976/H1N1) and other influenza vaccines: insights into vaccine-associated Guillain-Barré syndrome. *J Infect Dis.* 2008;198(2):226-233. doi:10.1086/589624
131. Sejvar JJ, Pfeifer D, Schonberger LB. Guillain-Barré Syndrome Following Influenza Vaccination: Causal or Coincidental? *Curr Infect Dis Rep.* 2011;13(4):387-398. doi:10.1007/s11908-011-0194-8
132. Hemachudha T, Griffin DE, Chen WW, Johnson RT. Immunologic studies of rabies vaccination-induced Guillain-Barré syndrome. *Neurology.* 1988;38(3):375-378. doi:10.1212/wnl.38.3.375
133. Update: Guillain-Barré Syndrome Among Recipients of Menactra® Meningococcal Conjugate Vaccine --- United States, June 2005--September 2006. Accessed March 20, 2022. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5541a2.htm>
134. Telenti A, Arvin A, Corey L, et al. After the pandemic: perspectives on the future trajectory of COVID-19. *Nature.* 2021;596(7873):495-504. doi:10.1038/s41586-021-03792-w
135. Finsterer J, Scorza FA, Scorza CA. Post SARS-CoV-2 vaccination Guillain-Barre syndrome in 19 patients. :4.
136. Maramattom BV, Krishnan P, Paul R, et al. Guillain-Barré Syndrome following ChAdOx1-S/nCoV-19 Vaccine. *Ann Neurol.* 2021;90(2):312-314. doi:10.1002/ana.26143
137. Masucci EF, Kurtzke JF. Diagnostic criteria for the Guillain-Barré syndrome. An analysis of 50 cases. *J Neurol Sci.* 1971;13(4):483-501. doi:10.1016/0022-510x(71)90010-4
138. Kim JE, Min YG, Shin JY, et al. Guillain-Barré Syndrome and Variants Following COVID-19 Vaccination: Report of 13 Cases. *Front Neurol.* 2021;12:820723. doi:10.3389/fneur.2021.820723
139. Shao SC, Wang CH, Chang KC, Hung MJ, Chen HY, Liao SC. Guillain-Barré Syndrome Associated with COVID-19 Vaccination. *Emerg Infect Dis.* 2021;27(12):3175-3178. doi:10.3201/eid2712.211634
140. Finsterer J, Scorza FA. Guillain-Barre syndrome in 220 patients with COVID-19. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg.* 2021;57(1):55. doi:10.1186/s41983-021-00310-7
141. Butler M, Tamborska A, Wood GK, et al. Considerations for causality assessment of neurological and neuropsychiatric complications of SARS-CoV-2 vaccines: from cerebral venous sinus thrombosis to functional neurological disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021;92(11):1144-1151. doi:10.1136/jnnp-2021-326924
142. Lawn ND, Wijdicks EF. Fatal Guillain-Barré syndrome. *Neurology.* 1999;52(3):635-638. doi:10.1212/wnl.52.3.635
143. 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):1103-1109. doi:10.1002/mus.880141111

144. Malamud E, Otallah SI, Caress JB, Lapid DJ. Guillain-Barré Syndrome After COVID-19 Vaccination in an Adolescent. *Pediatr Neurol.* 2022;126:9-10. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2021.10.003
145. Zubair AS, Bae JY, Desai K. Facial Diplegia Variant of Guillain-Barré Syndrome in Pregnancy Following COVID-19 Vaccination: A Case Report. *Cureus.* 2022;14(2):e22341. doi:10.7759/cureus.22341
146. Ling L, Bagshaw SM, Villeneuve PM. Guillain-Barré syndrome after SARS-CoV-2 vaccination in a patient with previous vaccine-associated Guillain-Barré syndrome. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 2021;193(46):E1766-E1769. doi:10.1503/cmaj.210947
147. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020;382(26):2574-2576. doi:10.1056/NEJMc2009191
148. Uncini A, Shahrizaila N, Kuwabara S. Zika virus infection and Guillain-Barré syndrome: a review focused on clinical and electrophysiological subtypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88(3):266-271. doi:10.1136/jnnp-2016-314310
149. Min YG, Ju W, Ha YE, et al. Sensory Guillain-Barre syndrome following the ChAdOx1 nCov-19 vaccine: Report of two cases and review of literature. *J Neuroimmunol.* 2021;359:577691. doi:10.1016/j.jneuroim.2021.577691
150. Loo LK, Salim O, Liang D, et al. Acute-onset polyradiculoneuropathy after SARS-CoV2 vaccine in the West and North Midlands, United Kingdom. *Muscle Nerve.* 2022;65(2):233-237. doi:10.1002/mus.27461
151. Allen CM, Ramsamy S, Tarr AW, et al. Guillain-Barré Syndrome Variant Occurring after SARS-CoV-2 Vaccination. *Ann Neurol.* 2021;90(2):315-318. doi:10.1002/ana.26144
152. Garnerio M, Del Sette M, Assini A, et al. COVID-19-related and not related Guillain-Barré syndromes share the same management pitfalls during lock down: The experience of Liguria region in Italy. *J Neurol Sci.* 2020;418:117114. doi:10.1016/j.jns.2020.117114

TABELLE

TABELLA 1 – Caratteristiche cliniche, demografiche e relative al vaccino dei pazienti con GBS post-vaccino COVID-19 reclutati nella revisione della letteratura

Paper	N° pt	Sex, Age (years)	Vaccine Type	Vaccination to onset (days)	GBS Form	GBS subtype	Dissozia. Albuminocitologica CSF	Treatment	Fw-up (days)	Clinical fw-up
1 Inrona A et al. 2021	1	(M, 62)	Astrazeneca First dose	10	Classic	NC (not classifiable)	Yes	IVIg	30	GBS-DS =4
2 Kanabar G et al. 2021	2 (pt. 1)	(F, 61)	Astrazeneca First dose	10	Bifacial weakness with paresthesias	AIDP	Yes	IVIg	20	GBS-DS =2
	(pt. 2)	(M, 56)	Astrazeneca First dose	9	Bifacial weakness with paresthesias	AIDP	Yes	IVIg	10	GBS-DS = 0
3 Tutar NK et al. 2021	1	(M, 76)	Sinovac Second dose	8	Classic	AMSA N	No	IVIg	NA	GBS-DS = 0
4 Censcak D et al. 2021	1	(M, 42)	Pfizer First dose	14	Classic	AIDP	Yes	IVIg	20	GBS-DS = 3
5 Morehouse ZP et al. 2021	1	(F, 49)	Johnson & Johnson	5	Classic	AMSA N	Yes	IVIg and Plasmapheresis	64	NC
6 Dalwandi V et al. 2021	1	(F, 86)	Moderna Second dose	2	Classic	AMAN	Yes	Plasmapheresis	NS	NC
7 Rossetti A et al. 2021	1	(M, 38)	Johnson & Johnson	14	Bifacial weakness with paresthesias	NA	Yes	IVIg	hospital day 4	GBS-DS = 1

8 Prasad A et al. 2021	1	(M, 41)	Janssen	15	Bifacial weakness with paresthesias	AIDP	Yes	IVIg	NS	GB S-DS = 3
9 McKean N et al. 2021	1	(M, 48)	Astrazeneca First dose	10	Classic	AIDP	Yes	Oral steroid IVIg	60	GB S-DS = 2
10 Hasan T et al. 2021	1	(F, 62)	Astrazeneca First dose	11	Classic	AIDP	Yes	paracetamol IVIg	NS	GB S-DS = 5
11 Trimboli M et al. 2021	1	(F, 25)	Pfizer Second dose	4	Paraparetic	AIDP	No	IVIg	30	GB S-DS = 2
12 Razok A Et al. 2021	1	(M, 73)	Pfizer Second dose	20	Paraparetic	NC	Yes	IVIg	20	GB S-DS = 0
13 Waheed S et al. 2021	1	(F, 82)	Pfizer First dose	14	Paraparetic	NA	Yes	IVIg	NA	NA
14 Nasueli NA et al. 2021	1	(M, 50)	Astrazeneca	10	Bilateral facial weakness with paresthesias	AIDP	Yes	IVIg	NA	NA
15 Azam S et al. 2021	1	(M, 67)	Astrazeneca First dose	15	Bilateral facial weakness with paresthesias	AIDP	Yes	IVIg	NA	NA
16 Patel SU et al. 2021	1	(M, 37)	Astrazeneca First dose	15	Classic	NC	Yes	IVIg	NS	NC
17 Marattom BV et al. 2021	4 (pt . 1)	(F, 43)	Astrazeneca First dose	10	Classic	AIDP	Yes	IVI	NS	GB S-DS = 0
	(pt . 2)	(F, 67)	Astrazeneca First dose	14	Classic	NA	NA	IVIg + Plasmapheresis	NS	GB S-DS = 4

	(pt . 3)	(F, 53)	Astrazeneca First dose	12	Classic	NA	NA	NA	NS	GB S-DS = 4
	(pt . 4)	(F, 68)	Astrazeneca First dose	14	Classic	NA	NA	NA	NS	GB S-DS = 4
18 Allen CM et al. 2021	4 (pt . 1)	(M, 54)	Astrazeneca First dose	16	Bifacial weakness with paresthesias	Normal	Yes	Oral steroid	NA	NA
	(pt . 2)	(M, 20)	Atrazeneca First dose	26	Bifacial weakness with paresthesias	Normal	No	Oral steroid	NA	NA
	(pt . 3)	(M, 57)	Atrazeneca First dose	21	Bifacial weakness with paresthesias	Normal	No	IVIg	NA	NA
	(pt . 4)	(M, 55)	Astrazeneca First dose	29	Bifacial weakness with paresthesias	NA	Yes	No treatment	NA	NA
19 Min YG et al. 2021	2 (pt . 1)	(M, 57)	Astrazeneca First dose	7	Paraparetic	AIDP	Yes	No treatment	NA	NA
	(pt . 2)	(F, 37)	Astrazeneca First dose	4	Paraparetic	Normal	NA	No treatment	NA	NA
20 Malamud E et Al 2021	1	(M, 14)	Pfizer second dose	30	Classic	AIDP	Yes	IVIg	30	GB S-DS = 0
21 Chun JY et al 2021	2 (pt 1)	(F, 80)	Pfizer Second dose	11	Classic	AMSA N	NA	Methylprednisolone +IVIg	22	NC
	(pt 2)	(F, 76)	Pfizer Second dose	30	Classic	AIDP	Yes	IVIg	4	NC
22 Lanman TA et al. 2022	1	(F, 58)	Pfizer First dose	3	Classic	AIDP	NP	IVIg + prednisone	60	GB S-DS = 1

23 Kim JW et al 2022	2 (pt .1)	(M, 42)	Astraz eneca First dose	15	Classic	AMAN	Yes	IVIg + Plasmaphe resis	30	GB S- DS = 2
24 Ling L et al 2021	1	(M, 63)	Astraz eneca First dose	12	Classic	AIDP	Yes	IVIg + Plasmaphe resis	120	GB S- DS = 2
25 Andre ozzi V et al 2022	2 (pt .1)	(F, 59)	Astraz eneca First dose	15	Bifacial weakness with paresthesi as	AIDP	Yes	IVIg	7	GB S- DS = 1
	(pt .2)	(M, 43)	Astraz eneca First dose	7	Bifacial weakness with paresthesi as	AIDP	Yes	IVIg	8	NC
26 Masuc cio FG et al 2021	1	NS	Moder na	44	Classic	NC	Yes	IVIg	15	GB S- DS = 2
27 Nagalli S et al 2022	1	(F, 49)	Moder na	10	Classic	AMAN	Yes	Plasmaphe resis	NS	NC
28 Thant HL et al 2022	1	(M, 66)	Johns on & Johns on	14	Classic	NP	Yes	IVIg Plasmaphe resis	30	GB S- DS = 4
29 Kim Y et al 2022	1	(F, 16)	Pfizer Secon d dose	2	Sensory GBS	AIDP	Yes	No treatment	30	GB S- DS = 0
30 Abičić A et al 2021	1	(F, 24)	Pfizer First dose	18	MFS (acute ophthalm oparesis)	Normal	Yes	Methylpre dnisolone + IVIg	21	GB S- DS = 1
31 Ogata S et al 2022	1	(M, 70)	Pfizer Secon d dose	23	Sensory GBS	AIDP	Yes	IVIg + methylpre dnisolone	7	GB S- DS = 2
32 Bouatt our N et al 2021	1	(M, 67)	Pfizer First dose	7	Classic	AIDP	Yes	IVIg	30	GB S- DS = 0
33 Aldeeb et al 202	1	(F, 81)	First dose	13	Classic	AIDP	NP	IVIg	24	NC

34 Da Silva GF et al 2022	1	(F, 62)	Astraz eneca First dose	18	Classic	NP	Yes	IVIg	NS	GB S- DS = 3
35 Zubair AS et al 2022	1	(F, 30)	Johns on & Johns on	15	Bifacial weakness with paresthesi as	NP	Yes	IVIg	30	GB S- DS = 0
36 Badoiu A et al 2021	1	(F, 53)	Astraz eneca First dose	13	Bifacial weakness with paresthesi as	NS	Yes	Plasmapheresis	21	GB S- DS = 1
37 Dang YL et al 2021	1	(M, 63)	Astraz eneca First dose	14	Overlap MFS and GBS	Normal	Yes	IVIg	42	GB S- DS = 1
38 Takah ashi K et al 2022	1	(F, 65)	Pfizer Secon d dose	2	Classic	AIDP	No	IVIg	29	NC
39 Biswas A et al 2022	1	(M, 49)	Astraz eneca First dose	7	Classic	AIDP	NP	IVIg + prednisolo ne	90	NC
40 Kim N et al 2022	1	(M, 29)	Pfizer First dose	21	Bifacial weakness with paresthesi as	AIDP	Yes	IVIg	30	GB S- DS = 0
41 Nishig uchi, Y et al 2021	1	(M, 71)	Pfizer First dose, worse ning after secon d dose	18	MFS	Normal	Yes	IVIg	30	GB S- DS = 0
42 Anjum Z et al 2022	1	(M, 80)	Moder na First dose, Worse ning after secon d dose	NS	Parapareti c	AIDP	Yes	IVIg	NS	NC
43 Kim JE et al 2022	13 (pt .1)	(M, 62)	Astraz eneca First dose	11	Classic	AMAN	yes	IVIg, second course of IVIg after TRF	120	GB S- DS = 4

	(pt .2)	(F, 73)	Astrazeneca First dose	29	Classic	AIDP	Yes	IVIg	60	GB S-DS = 4
	(pt .3)	(F, 48)	Astrazeneca First dose	10	Paraparetic	AIDP	Yes	Oral prednisolone	NA	NA
	(pt .4)	(F, 32)	Pfizer First dose	11	Acute cervicobrachial weakness	AIDP	No	IVIg	NA	NA
	(pt .5)	(M, 38)	Astrazeneca First dose	29	Classic	AMAN	Yes	No treatment	NA	NA
	(pt .6)	(F, 70)	Astrazeneca First dose	8	Classic	AMAN	Yes	IVIg	NA	NA
	(pt .7)	(M, 72)	Astrazeneca First dose	30	Classic	Undetermined	Yes	No treatment	NA	NA
	(pt .8)	(F, 84)	Astrazeneca First dose	8	Classic	Normal	Yes	No treatment	NA	NA
	(pt .9)	(F, 62)	Astrazeneca Second dose	27	Classic	Undetermined	Yes	IVIg	NA	NA
	(pt .10)	(M, 43)	Pfizer First dose	11	Classic	AIDP	Yes	IVIg	60	GB S-DS = 4
	(pt .11)	(F, 18)	Pfizer First dose	12	Paraparetic	Normal	No	No treatment	NA	GB S-DS = 6
	(pt .12)	(F, 73)	Pfizer First dose	13	Paraparetic	Undetermined	No	IVIg	NA	NA
	(pt .13)	(F, 58)	Pfizer First dose	4	Classic	AIDP	NP	IVIg + plasmapheresis	60	GB S-DS = 4

TABELLA 2 -Caratteristiche cliniche dei pazienti con GBS post-vaccino COVID-19 reclutati nella revisione della letteratura

Pape r	Antecede nt infektiv e event	Treatmen t related fluctuatio ns (TRF)	Ataxi a	Cranial nerves	Dysautono mia	Respirato ry failure	ALTRO
1	No	No	No	Bilateral facial Dysphagia	Yes, high frequency	Yes	
2	No	No	No	Bilateral facial weakness	no	No	
	No	No	No	Bilateral facial weakness	no	No	
3	No	No	No	Unremarkable	no	No	
4	No	No	Yes	Right-sided facial weakness	Yes, decrease of heart rate variability	No	
5	No	No	No	Bilateral facial dysphagia, weak gag reflex, bilateral extraocular muscle weakness	urinary incontinence , symptomatic bradycardia (pacemaker placement)	Yes	
6	No	No	No	No	No	No	
7	No	No	No	Bilateral facial weakness, significant dysarthria	No	No	SIADH
8	No	No	Yes	Bilateral facial nerve palsy	Urinary retention	No	

9	No	No	No	Bilateral facial nerve weakness	No	No	
10	No	Yes	No	Yes, dysphagia and dysarthria	Yes, blood pressure 170/100	Yes	Neuropathic pain in posterior aspects of both legs
11	No	No	No	No	No	No	
12	No	No	No	No	No	No	
13	No	No	No	No	Yes, labile blood pressure	No	
14	No	No	Yes	Yes, bilateral facial palsy	No	No	
15	No	No	No	Yes, bilateral facial palsy	Yes, hyponatremia	No	SIADH
16	No	No	Yes	No	No	No	
17 (pt. 1)	No	No	Yes	Yes, facial diplegia	no	Yes	
(pt. 2)	No	No	No	Yes, facial diplegia and dysphagia, right abducens palsy	no	Yes	
(pt. 3)	No	No	No	Yes, trigeminal sensory impairment, bifacial palsy	no	Yes	
(pt. 4)	No	No	No	Yes, dysphagia, bilateral facial palsy	no	No	

18 (pt. 1)	No	No	No	Bifacial weakness	no	No	
(pt. 2)	No	No	No	bifacial weakness	no	No	
(pt. 3)	No	No	No	bifacial weakness, dysarthria, diplopia	no	No	
(pt. 4)	No	No	No	Bifacial weakness	no	No	
19 (pt. 1)	No	No	No	No	no	No	
(pt. 2)	No	No	No	No	no	No	
20	No	No	No	Bifacial weakness	no	No	
21	No	No	No	No	no	No	
(pt 2)	No	No	No	No	no	No	
22	No	No	Yes	No	presyncopal episodes, persistent orthostatic hypotension, episodes of sinus tachycardia, and constipation	No	Back pain
23	No	No	No	Bilateral facial palsy, dysphagia	no	Yes, invasive mechanical ventilation	

24	No	Yes	Yes	No	no	Yes, noninvasive mechanical ventilation	previous vaccine- associated GBS
25	No	No	No	Bifacial weakness	no	No	
(pt. 2)	No	No	No	Bifacial weakness	Atrial Fibrillation (1 episode)	No	
26	No	No	No	No	no	No	
27	No	No	Yes	dysphonia	hypotension	Yes, invasive mechanical ventilation	
28	No	Yes	No	No	Hypotension and bradycardia	No	
29	No	No	Yes	No	no	No	
30	No	No	No	Ophthalmoparesis	no	No	speckled ANA with positive anti- PCNA antibodies, anti- GQ1b antibodies
31	No	No	Yes	Dysgeusia and tongue paresthesia	constipation and nicturia	No	
32	No	No	No	No	no	No	

33	No	No	No	No	no	No	
34	No	No	No	Dysphagia, bifacial weakness	urinary and fecal retention	No	
35	No	No	No	bifacial weakness, dysarthria, dysphagia, dysgeusia	no	No	Pregnant
36	No	No	Yes	No	no	No	
37	No	No	Yes	Bifacial weakness, ophthalmopare sis	Urinary retention	No	Back pain
38	No	No	No	No	no	Yes, invasive ventilation	
39	No	No	No	Bifacial weakness	no	No	
40	No	No	Yes	Bifacial weakness	mild urinary and erectile dysfunction, orthostatic hypotension.	No	
41	No	No	Yes	Ophthalmopare sis, ptosis	no	No	
42	No	No	No	No	No	No	
43 (pt. 1)	No	Yes	No	Perioral and tongue paresthesia, altered taste, dysphagia, bifacial diplegia	No	Yes, invasive ventilation	Back pain

(pt.2)	No	Yes	No	No	No	Yes, invasive ventilation	
(pt.3)	No	No	no	Facial palsy	No	No	
(pt.4)	No	No	No	no	no	No	
(pt.5)	No	No	NA	NA	NA		
(pt.6)	No	No	NA	NA	NA		GM1 IgM
(pt.7)	No	No	NA	NA	NA		
(pt.8)	No	No	NA	NA	NA		GQ1b IgG
(pt.9)	No	No	NA	NA	NA		
(pt.10)	No	No	NA	NA	NA		
(pt.11)	No	No	NA	NA	NA		Dead, aspiration pneumonia
(pt.12)	No	No	NA	NA	NA		
(pt.13)	No	No	NA	NA	NA		

TABELLA 3 – Caratteristiche cliniche, demografiche e riguardanti il vaccino dei 13 pazienti con GBS post-vaccino COVID-19

Parte 1

Pt #	Sex, Age (yrs)	Comorbidity	Vaccine type	AEFI	Vaccine to onset (days)	Onset to hospital (days)	Onset to therapy (days)
1	M, 68	None	OAZ 1 st dose	Muscle pain	12	20	21
2	F, 71	Diabetes, hypertension	PBT 1 st dose	Asthenia	10	12	19
3	F, 40	None	PBT 2 nd dose	Muscle pain	4	4	5
4	M, 89	Atrial fibrillation, chronic ischemic heart disease	Mod 1 st dose	None	15	13	19
5	M, 65	Psoriasis	OAZ 1 st dose	Headache	15	1	5
6	M, 80	Atrial fibrillation, hypertension	PBT 2 nd dose	None	21	7	8
7	F, 69	None	OAZ 1 st dose	None	17	4	8
8	M, 18	Type 1 diabetes	PBT 1 st dose	None	12	2	4
9	M, 57	Hypertension, obesity	PBT 1 st dose	Fever	5	19	20
10	M, 64	None	OAZ 1 st dose	Abdomino- pelvic rash	15	90	120
11	M, 88	Type 2 diabetes, chronic ischemic heart disease	PBT 2 nd dose	None	15	75	90
12	F, 73	None	OAZ 1 st dose	None	5	90	NA
13	M, 51	None	PBT 1 st dose	None	4	60	NA

Parte 2

Pt #	Back pain	Deep tendon reflexes	Sensory symptoms	Ataxia	Cranial nerves	Dys-autonomia	Respiratory failure
1	Yes	Areflexia, UL & LL	Distal paresthesia, LL	No	Bifacial paresis	No	No
2	Yes	Hypo-reflexia, UL & LL	Distal paresthesia, UL & LL	No	3 rd & 6 th paresis	No	No
3	No	Areflexia, LL	None	No	7 th & 9 th paresis	No	No
4	Yes	Areflexia, UL & LL	Paresthesia, hands & tongue	No	None	Unstable blood pressure	Yes
5	No	Hypo-reflexia, UL & LL	Distal paresthesia, LL	No	Bifacial paresis	No	Yes
6	No	Areflexia, LL	Distal paresthesia LL	No	None	No	No
7	Yes	Hypo-reflexia, UL & LL	Distal paresthesia, UL & LL	No	None	No	No
8	No	Hypo-reflexia, UL; areflexia, LL	Distal paresthesia, LL	No	None	No	No
9	No	Areflexia, LL & UL	None	Yes	None	No	No
10	No	Areflexia, LL	Distal paresthesia, LL	No	None	No	No
11	No	Hypo-reflexia, LL & UL	Distal paresthesia, LL	Yes	None	No	No
12	No	Hypo-reflexia, UL; areflexi, LL	Distal paresthesia, UL & LL	No	None	No	No
13	No	Hypo-reflexia, UL; areflexia, LL	Distal paresthesia, UL & LL	Yes	None	No	No

TABELLA 4 – Sottotipo clinico, analisi di laboratorio e TRF dei 13 pazienti con GBS post-vaccino COVID-19 coinvolti nello studio regionale.

Pt #	Subtype	CSF Ly (cells/mm ³)*	CSF proteins (g/L)^	Therapy	TRF	TRF therapies	T1 (days from T0)	MRC-MS (T0 vs T1)	GBS-DS (T0 vs T1)
1	AIDP	15	1.67	IVIg	None	NA	60	43; 49	4; 1
2	AMSA N	2	1.63	IVIg	Yes	None	60	41; 48	4; 2
3	AIDP	3	2.92	IVIg	None	NA	60	51; 46	4; 2
4	AMSA N	0	1.20	IVIg	None	NA	16	35; 20	4; 6
5	AIDP	4	0.52	PEX	Yes	PEX, IVIg	90	42; 14	3; 6
6	AIDP	38	1.27	IVIg	None	NA	66	44; 56	4; 3
7	AIDP	0	0.41	IVIg	Yes	IVIg	113	46; 55	4; 3
8	AIDP	1	0.29	IVIg	None	NA	36	50; 60	3; 1
9	AIDP	1	0.80	IVIg	None	NA	30	54; 60	3; 1
10	AIDP	NP	NP	IVIg	None	NA	60	54; 54	2; 2
11	AIDP	3	1.83	IVIg	None	NA	60	60; 60	3; 3
12	AIDP	0	0.37	None	None	NA	60	58; 58	1; 1
13	AIDP	2	0.39	None	None	NA	30	58; 58	2; 2

TABELLA 5 – Caratteristiche clinico-demografiche dei 17 pazienti con GBS non correlata al vaccino COVID-19 registrati in Liguria nell’arco di tempo in studio

P t #	Sex, Age (years)	Antecedent events	GBS subtype	Therapy	T R F	Cranial Nerves	Ataxia	Dysautonomia	Respiratory Failure	Months to last follow-up visit	GS B-DS (T0 vs T1)
1	F, 32	Influenza vaccination	AID P	IVIg	No	No	No	No	No	3 months	2; 1
2	M, 55	Campylobacter Jejuni infection	AM AN	PEX, IVIg	No	Bifacial paresis, dysphagia, dysphonia	No	Hypotension	Yes	6 months	5; 6
3	M, 57	None	AID P	PEX, IVIg,	No	Bifacial paresis	No	No	Yes	1 month	5; 6
4	F, 80	Fever	AID P	PEX	No	No	Yes	No	No	14 months	2; 1
5	F, 28	CMV infection	normal ENG	IVIg	No	Bifacial paresis, perioral myokymias	No	No	No	5 months	1; 1
6	F, 62	None	AM AN	PEX	No	Left 3 rd nerve paresis, dysphonia, dysphagia	No	Acute urinary retention	Yes	1 month	5; 6
7	F, 70	Bronchitis	AM AN	IVIg	No	No	No	Acute urinary retention	Yes	12 months	3; 2
8	M, 58	None	AID P	IVIg	No	No	No	No	No	4 months	4; 3
9	M, 52	SARS-CoV-2	AM AN	PEX, IVIg	No	Bifacial & left 6 th nerve paresis	No	No	Yes	12 months	5; 3
10	M, 91	Gastroenteritis	AM AN	IVIg	No	No	No	No	No	5 months	4; 1

1 1	M, 80	Pneumon ia	AM AN	IVIg	No	No	No	No	Yes	NA	5; NA
1 2	M, 59	Gastroent eritis	AMS AN	IVIg	No	5 th nerve paresiS , dyspha gia, dyspho nia	No	No	Yes	5 mont hs	5; 1
1 3	M, 74	SARS- CoV-2	AMS AN	IVIg	No	No	No	No	No	10 mont hs	4; 0
1 4	M, 75	None	AID P	IVIg	Ye s	No	Yes	No	No	2 mont hs	2; 2
1 5	M, 86	Gastroent eritis	AMS AN	IVIg	No	No	No	No	No	5 mont hs	4; 0
1 6	M, 45	None	AID P	IVIg	No	Bifacia l paresis	Yes	No	No	2 mont hs	2; 1
1 7	M, 74	None	AID P	PEX	No	No	Yes	No	No	3 mont hs	4; 1

TABELLA 6 – Confronto tra le caratteristiche dei pazienti con GBS correlata al vaccino COVID-19 e con GBS non correlata ad esso

Features		COVID-19 vaccine-related GBS (n=13)	COVID-19 vaccine-unrelated GBS (n=17)	p-value*
Male (%)		9 (69.2)	12 (70.6)	0.936
Mean age at onset (SD)		64.1 (19.4)	63.4 (17.8)	0.922
EDX subtype (%)	AIDP	11 (84.6)	7 (41.2)	0.022
	AMSAN-AMAN	2 (15.4)	9 (52.9)	0.023
	Normal ENoG	0	1 (5.9)	NA
Infectious antecedent (%)		0	10 (58.2)	0.001
Cranial nerves (%)		4 (30.7)	7 (41.2)	0.558
Ataxia (%)		3 (15.3)	4 (23.5)	0.97
Autonomic dysfunction (%)		1 (7.6)	3 (17.7)	0.427
TRF (%)		3 (23)	1 (14)	0.172
Therapy (%)	IVIg	10 (76.9)	11 (64.7)	0.132
	PEX	1 (7.6)	3 (17.6)	
	IVIg plus PEX	0	3 (17.6)	
	No therapy	2 (15.3)	0	
Mean GBS-DS at the last follow up (SD)		2.53 (1.71)	2.18 (2.07)	0.629
Mortality (%)		2 (15.4)	3 (17.6)	0.869

FIGURE

FIGURA 1: Tipologia di vaccino somministrato nei pazienti reclutati nella revisione della letteratura

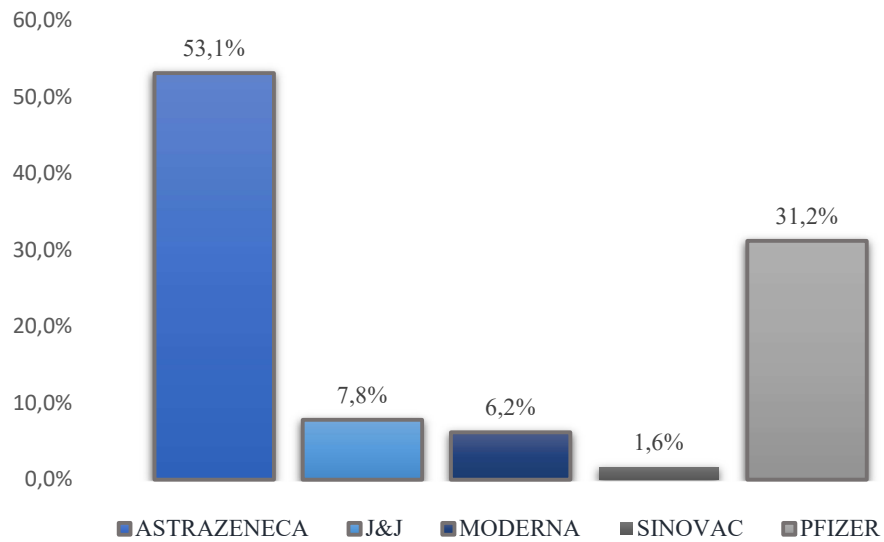


FIGURA 2: Classificazione in base alla clinica delle GBS coinvolte nella revisione della letteratura

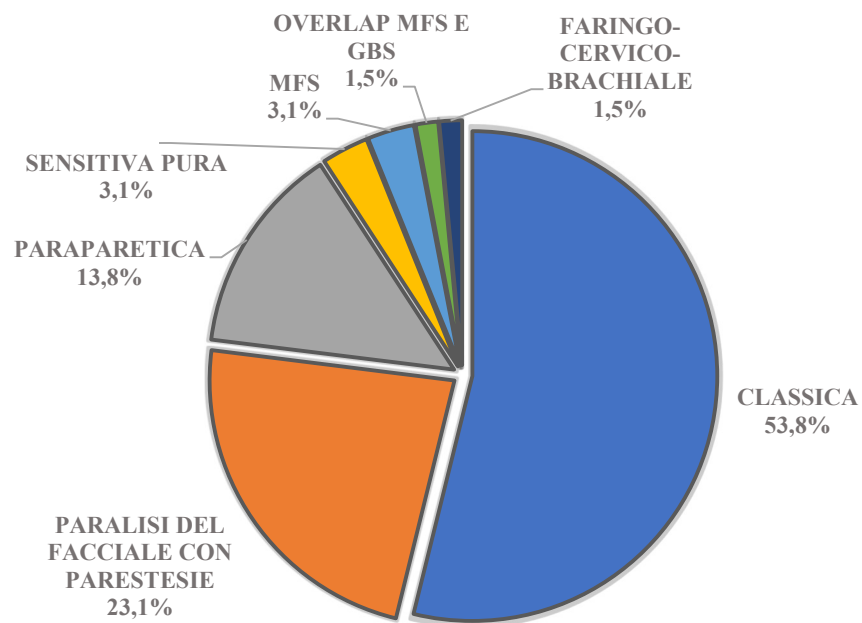


FIGURA 3: Classificazione in base all'elettrofisiologia delle GBS post-vaccino COVID-19 reclutate nella revisione della letteratura.

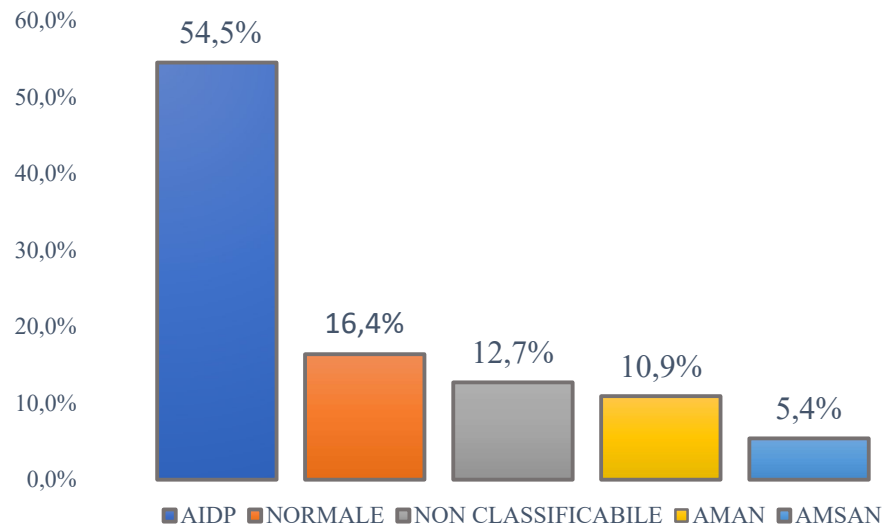


FIGURA 4: Coinvolgimento dei nervi cranici nelle GBS post-vaccino COVID-19 reclutate nella revisione della letteratura.

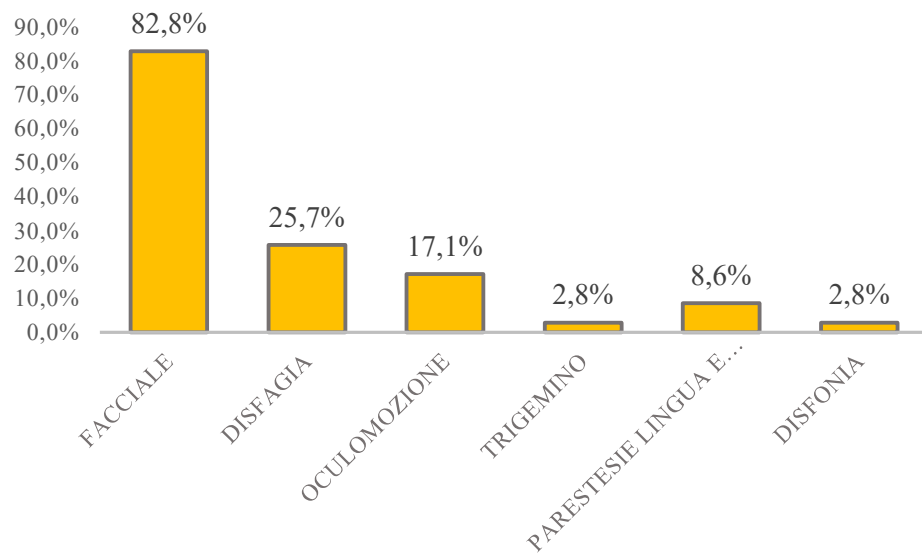


FIGURA 5: Manifestazioni di disautonomia nei pazienti con GBS post-vaccino COVID-19 reclutati nella revisione della letteratura.

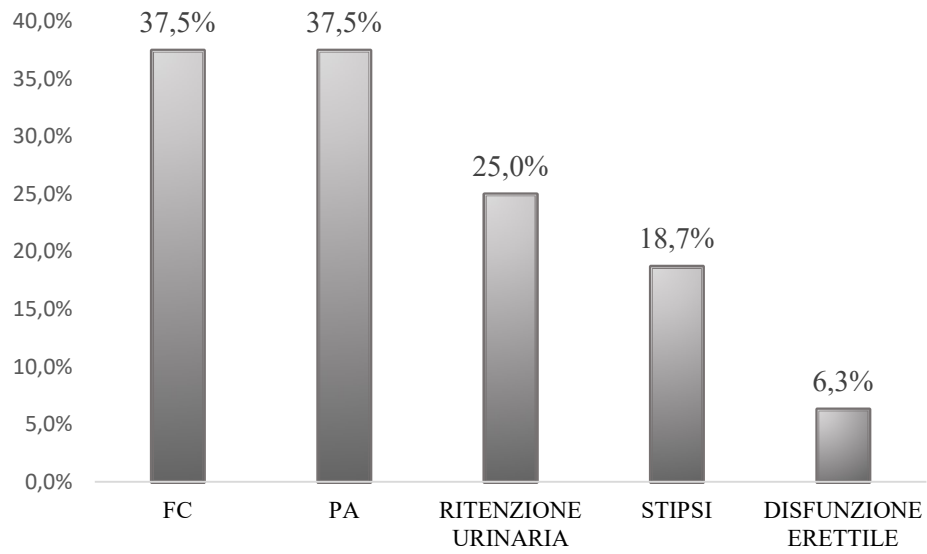


FIGURA 6: Vaccini somministrati ai pazienti con GBS post-vaccino COVID-19 coinvolti nello studio regionale multicentrico.

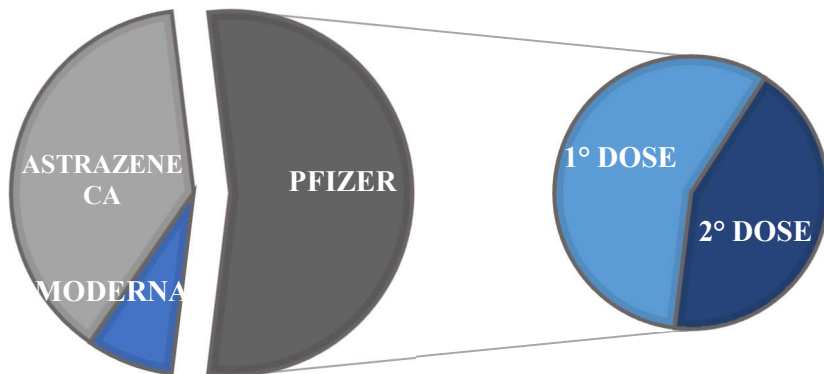


FIGURA 7: Trattamenti somministrati ai pazienti con GB post-vaccino COVID-19 reclutati nello studio regionale.

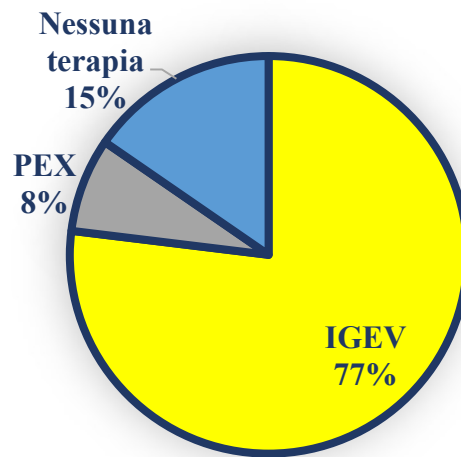
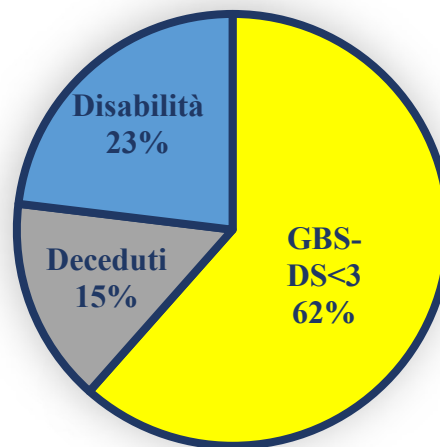


FIGURA 8: Prognosi dei pazienti con GBS post-vaccino COVID-19 reclutati nello studio regionale.



RINGRAZIAMENTI

Ringrazio innanzitutto la Dott.ssa Benedetti che, oltre ad avermi guidato in questo progetto con estrema disponibilità e competenza, è stata per me un prezioso modello di professionalità e dedizione alla medicina che mi porterò sempre dietro negli anni a venire.

Ringrazio la mia famiglia che mi ha dato la possibilità di studiare e di farlo in serenità, in un contesto di supporto incondizionato. La ringrazio per non avermi mai fatto pesare nulla, per aver sempre preso seriamente le mie necessità e soprattutto perché so che crede in me anche più di quanto faccia io stessa.

Ringrazio le persone che ho incontrato in questi sei anni a medicina. Quelle che sono con me fin dal primo anno, come il Tridente, punto di riferimento saldissimo, il Clan Lobi che mi ha adottata strada facendo e tutte quelle persone che sono arrivate negli ultimi anni e che, nonostante ciò, sono diventate imprescindibili. Riguardando questi anni non posso che pensare a quanto spazio abbia occupato nella mia vita questo corso di studi e, tra le prime motivazioni che mi spingono a dire “ne è valsa la pena”, ci sono le persone, i momenti condivisi, le relazioni e il modo in cui mi hanno cambiata.

Ringrazio di nuovo la mia famiglia, ma anche tutti quelli che mi hanno incoraggiata, per la possibilità di partire per l’Erasmus. È stata un’esperienza fondamentale nel mio percorso. Ringrazio le persone bellissime che ho conosciuto là e la meravigliosa Lisbona per tutte le opportunità.

Ringrazio tutti i miei amici storici per esserci sempre stati e per aver sopportato le mie periodiche sparizioni. Ringrazio in modo speciale Greta, che mi conosce a fondo e ha sempre saputo come farmi stare bene.

Ringrazio la Scuola Taekwondo Genova, il mio mastro e le mie amiche. Una grossa parte di questi anni l’ho divisa tra sport e l’università. È stato faticoso, ma la determinazione, la dedizione e la passione che ho vissuto con il taekwondo sono stati decisivi anche per il mio approccio allo studio e alla vita.

