

SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ Y OTRAS NEUROPATÍAS AUTOINMUNES: TRATAMIENTO ACTUAL

JESICA EXPÓSITO, LAURA CARRERA, DANIEL NATERA, GREGORIO NOLASCO,
ANDRÉS NASCIMENTO, CARLOS ORTEZ

Unidad de Patología Neuromuscular, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España

Resumen El síndrome de Guillain-Barré (SGB) se caracteriza por debilidad muscular simétrica rápidamente progresiva y generalmente ascendente, acompañada de disminución o ausencia de reflejos osteotendinosos. El proceso inflamatorio puede afectar a la mielina o al axón. Existen 4 formas clínicas de SGB: 1) polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda, 2) neuropatía axonal motora aguda, 3) neuropatía axonal sensitiva y motora aguda, y 4) la variante Miller-Fisher, que se caracteriza por oftalmoplejía, ataxia y arreflexia, con escasa debilidad muscular. El diagnóstico se basa en la disociación albúmino-citológica que se observa a final de la primera semana del inicio de los síntomas y puede persistir hasta la tercera semana, así como en las alteraciones neurofisiológicas específicas de cada forma clínica. El tratamiento del SGB, dependerá de la gravedad, si el paciente presenta grado IV o menor según la escala de Paradise, se tratará con Ig IV, si presenta grado V, se recomienda el uso de plasmaféresis y/o inmunoadsorción. En los casos axonales graves se recomienda el uso de bolus de corticoides en etapas iniciales. Existe un cuadro clínico que solapa SGB y polineuropatía desmielinizante crónica relacionado con anticuerpos contra neurofisina y contactina, en este caso la terapia adecuada es rituximab.

Palabras clave: Guillain-Barré, inmunoglobulinas, plasmaféresis, inmunoadsorción, corticoides

Abstract *Guillain-Barré syndrome and other autoimmune neuropathies: current therapy.* Guillain-Barré syndrome (GBS) is characterized by rapidly progressive and generally ascending symmetrical muscle weakness, accompanied by decreased or absent osteotendinous reflexes. The inflammatory process may affect the myelin or the axon. There are 4 clinical forms of GBS: 1) acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, 2) acute motor axonal neuropathy, 3) acute sensory and motor axonal neuropathy, and 4) the Miller-Fisher variant, which is characterized by ophthalmoplegia, ataxia and areflexia, with little muscle weakness. Diagnosis is based on the albumin-cytological dissociation observed at the end of the first week after the onset of symptoms and may persist until the third week, as well as on the specific neurophysiological alterations of each clinical form. The treatment of GBS will depend on the degree of severity, if the patient presents grade IV or less according to the Paradise scale, it will be treated with Ig IV, if it presents grade V, the use of plasmapheresis and/or immunoadsorption is recommended. In severe axonal cases, the use of corticosteroid bolus is recommended in initial stages. There is a clinical picture that overlaps GBS and chronic demyelinating polyneuropathy related to antibodies against neurophysin and contactin, in this case the appropriate therapy is rituximab.

Key words: Guillain-Barré, immunoglobulins, plasmapheresis, immunoadsorption, corticosteroids

En 1916 los neurólogos franceses Guillain, Barré y Strohl describieron el caso de dos soldados que desarrollaron una parálisis aguda ascendente con abolición de reflejos osteotendinosos que remitió espontáneamente. La combinación de estos hallazgos clínicos y de laboratorio se conocieron posteriormente con el nombre de "Síndrome de Guillain-Barré" (SGB)¹.

Actualmente, bajo el epónimo de SGB se recogen diferentes polineuropatías agudas inmunomediadas con distintas formas de presentación, siendo la más frecuente y conocida la parálisis aguda desmielinizante, aunque existen otros subtipos ampliamente descritos que incluyen la neuropatía axonal motora aguda o la neuropatía axonal motora y sensitiva aguda, entre otras^{1,2}.

Patogénesis

El principal mecanismo patogénico propuesto tras los diferentes estudios realizados es que el SGB esta causado por una respuesta inmune aberrante, desencadenada ha-

Dirección postal: Carlos Ortez, Unidad de Patología Neuromuscular, Hospital Sant Joan de Déu, Passeig Sant Joan de Déu, N° 2, 08950, Esplugues, Barcelona, España.

e-mail: carlos.ortez@sjd.es

bitualmente por una infección previa que daña los nervios periféricos debido a una reacción cruzada contra epitopos comunes en estos, ya sea en la mielina o en el axón.

Los antecedentes infecciosos son comunes en el SGB y se cree que suponen el *trigger* que producirá la respuesta inmune, y con ello, la polineuropatía aguda. Aproximadamente dos tercios de los pacientes presentan antecedente de infección respiratoria o gastrointestinal. La infección por *campylobacter* la más comúnmente identificada como desencadenante, demostrándose hasta en el 30% de los casos, sobre todo en polineuropatías axonales agudas o síndrome de Miller-Fisher. Otras infecciones precipitantes descritas incluyen *citomegalovirus* (CMV), *virus epstein-baar* (VEB), *mycoplasma pneumoniae* e infecciones *influenza-like*, *Coronavirus*, etc.^{3,4}.

En aproximadamente la mitad de los pacientes con SGB se han identificado anticuerpos séricos contra gangliósidos de los nervios periféricos que incluyen LM1, GM1, GM1b, GM2, GD1a, GalNAc-GD1a, GD1b, GD2, GD3, GT1a y GQ1b. Estos gangliósidos participan en el mantenimiento de la estructura de la membrana celular.

Los anticuerpos con GM1, GM1b, GD1a y GalNAc-GD1a se asocian a las variantes motoras puras o axonales.

- Los anticuerpos contra GD3, GT1a y GQ1b se relacionan con oftalmoplejía y síndrome de Miller Fisher^{5,6}.

Clínica

En pacientes con polirradiculopatía aguda inflamatoria desmielinizante (la forma de presentación clásica del SGB) los síntomas comienzan unas 2-4 semanas después de una infección respiratoria o gastrointestinal. Inicialmente los pacientes refieren parestesias en los pies y las puntas de los dedos seguido de debilidad de miembros inferiores simétrica, o ligeramente asimétrica, que puede ascender en horas o días llegando a afectar los brazos, y en casos graves, a la musculatura respiratoria. En los SGB axonales los síntomas predominantes en el momento de presentación son el dolor y el rechazo de la marcha con imposibilidad para caminar.

La debilidad rápidamente progresiva es la característica clínica principal del SGB. A la exploración, el paciente presenta una debilidad simétrica con disminución o ausencia de reflejos. Los síntomas sensitivos son normalmente positivos (dolor, parestesias, irritabilidad refleja del nervio) y más que negativos (pérdida de sensación).

La disfunción autonómica ocurre en aproximadamente la mitad de los niños con SGB, y puede incluir:

- Variedad de arritmias cardíacas (asistolia, bradicardia, taquicardia sinusal persistente, taquiarritmias auriculares y ventriculares)
- Hipotensión ortostática
- Hipertensión transitoria o persistente

- Ileo paralítico
- Globo vesical
- Alteración sudoración

Más del 90% de los pacientes llegan al máximo de afectación entre las 2 y 4 semanas del debut. Tras esto se establece una fase de meseta de duración variable (desde días hasta varias semanas o meses) que se continúa con una fase de recuperación generalmente mucho más lenta.

Para poder establecer el grado de disfunción de estos pacientes, clásicamente se ha utilizado la Escala de clasificación clínica de Paradiso modificada por Hugges. Se trata de una escala de 7 puntos que va desde el paciente asintomático hasta la muerte. Principalmente evalúa la deambulación y la necesidad de ventilación⁷⁻¹⁰.

1. Paciente sano, normal
2. Síntomas y signos leves, pero que le permiten caminar, correr aun con dificultad, vestirse, comer y asearse
3. Puede caminar más de 5 metros sin ayuda ni apoyo, pero no saltar ni realizar actividades para su cuidado personal
4. Puede caminar más de 5 metros con ayuda o apoyo
5. No puede caminar
6. Ventilación asistida a tiempo parcial o total
7. Fallece

Subtipos del síndrome de Guillain-Barré

La presentación clásica de parálisis ascendente es la más común, pero existen un amplio espectro de variantes atípicas. Cada tipo de SGB se distingue clínica y fisiopatológicamente del resto¹¹⁻¹³:

- Polineuropatía aguda desmielinizante (AIDP)
 - Neuropatía axonal motora aguda (AMAN)
 - Neuropatía axonal motor-sensitiva aguda (AMSAN)
 - Síndrome de Miller Fisher (SMF) o neuropatía aguda atáxica sin oftalmoplejía
 - Encefalitis de Bickerstaff (EB): esta variante se caracteriza por síntomas de encefalitis e hiperreflexia en combinación con síntomas de SMF como oftalmoplejía y ataxia
 - Debilidad faringo-cérvico-braquial
 - Polineuritis craneal
- Otras variantes:
- o Pandisautonomía aguda
 - o SGB puramente sensitivo
 - o Diplejía facial con parestesia distal de extremidades (se considera una variante de AIDP)
 - o Parálisis del VI par craneal.
 - o Radiculopatía lumbar bilateral, etc.

Estudios complementarios

Entre los estudios complementarios que pueden orientar el diagnóstico de los pacientes con SGB se encuentran³⁻¹⁴:

- Líquido cefalorraquídeo (LCR): la punción lumbar suele revelar una elevación de proteínas (> 45 mg/dl) con recuento celular normal (disociación albúmino citológica). Durante la primera semana de los síntomas solo el 50-66% de los pacientes presentarán este hallazgo, aumentado hasta más del 75% en la tercera semana.

- Estudios neurofisiológicos: la neurografía es útil para confirmar el diagnóstico y es la prueba más sensible y específica para el diagnóstico de SGB y establece la fisiopatología del cuadro (desmielinizante o axonal). En las formas desmielinizantes pueden mostrar bloqueos motores, enlentecimiento de la conducción nerviosa motora y sensitiva, dispersión temporal, y prolongación de las latencias distales. En las formas axonales de SGB, los estudios de conducción nerviosa muestran disminución de la amplitud de las respuestas motoras, con velocidades de conducción normales.

- Resonancia magnética (RM) medular con contraste: puede ser de utilidad en casos dudosos o para descartar otras enfermedades. Se ha descrito que durante las primeras semanas del SGB se puede observar un realce de las raíces nerviosas que puede ser difuso, localizado en la raíz anterior del nervio, y menos a menudo en la raíz

dorsal. En algunos casos este realce puede no observarse hasta más tarde en RM medulares de control.

Anticuerpos: la detección nos ayudará a confirmar la etiología inmunomediada. Se detectan aproximadamente en el 50% de los casos.

- Otros estudios analíticos: se deberán realizar estudios serológicos para investigar el germen relacionado. Dentro de estos estudios habrá que incluir: *Campylobacter jejuni*, *Citomegalovirus*, *Virus de Epstein-Barr*, *Haemophilus influenzae*, *Virus varicela-zoster* y *Mycoplasma pneumoniae*, *coronavirus*, etc.

Diagnóstico

El diagnóstico del SGB se basa sobre todo en la presentación clínica. Los hallazgos clínicos típicos son la debilidad muscular progresiva ascendente, simétrica (o ligeramente asimétrica) y la disminución o ausencia de reflejos con antecedente de un proceso infeccioso en las semanas previas.

Clásicamente se han utilizado los criterios de Asbury (Tabla1) que recogen en apartados: criterios necesarios para el diagnóstico, criterios que avalan el diagnóstico,

TABLA 1.- Criterios de Asbury en síndrome de Guillain-Barré

<p>Criterios necesarios para el diagnóstico:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Debilidad motora progresiva de más de un miembro 2. Arreflexia o hiporreflexia marcada <p>Criterios que avalan firmemente el diagnóstico:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Progresión a lo largo de días o semanas 2. Relativa simetría 3. Pérdida leve de la sensibilidad 4. Comienzo con dolor o malestar de una extremidad 5. Compromiso de nervios craneales 6. Comienzo de la recuperación a las 2-4 semanas de detenerse la progresión 7. Trastorno funcional autonómico 8. Ausencia de fiebre al comienzo de la evolución 9. Aumento del nivel de proteínas en el LCR una semana después de la aparición de los síntomas 10. Electrodiagnóstico anormal con conducción más lenta u ondas F prolongadas. <p>Criterios que hacen dudar el diagnóstico:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nivel sensitivo 2. Asimetría marcada y persistente 3. Disfunción vesical o intestinal persistente 4. Más de 50 células/mm³ en el LCR 5. Presencia de PMN en LCR 6. Niveles sensitivos agudos <p>Criterios que excluyen el diagnóstico:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnóstico de botulismo, miastenia, poliomielitis o neuropatía tóxica. 2. Metabolismo anormal de las porfirinas. 3. Difteria reciente. 4. Síndrome sensitivo puro sin debilidad.

PMN: polimorfonucleares; LCR: líquido cefalorraquídeo

criterios que pueden hacer dudar del diagnóstico y criterios que los excluyen.

La importancia de la detección precoz del SGB para iniciar la monitorización y tratamiento lo antes posible junto a la necesidad de criterios diagnósticos precisos, para determinar las tasas de incidencias y realizar estudios de seguridad, promovieron el desarrollo de los criterios de Brighton en 1978 por el Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos, Comunicativos e Ictus (NINDS), actualizados en 1990¹⁻⁶ (Tabla 2).

Cabe destacar que, aunque estos criterios se pueden aplicar en la clínica, el nivel de certeza diagnóstica se destina principalmente a fines epidemiológicos, y no debe ser utilizado como criterio para el tratamiento.

No hay ningún estudio complementario que pueda confirmar o descartar el diagnóstico, sobre todo al inicio del cuadro. En un paciente con la sospecha clínica éste se basará en la exploración física apoyándose en estudios de LCR, electrofisiológicos, de imagen, anticuerpos y la exclusión de diagnósticos alternativos. En ningún caso la realización de estos estudios retrasará el inicio del tratamiento ante la sospecha clínica de SGB.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de las características de presentación del SGB (parálisis flácida, arreflexia o la combinación de ambas) es extenso y puede incluir diferentes afecciones:

- Polineuropatía desmielinizante crónica (CIDP): Existe un *continuum* temporal entre AIDP (forma desmielinizante de SGB) y CIDP. La AIDP es una enfermedad monofásica subaguda que tiene su nadir a las 3-4 semanas de evolución, en cambio la CIDP continúa su progreso y no mejora hasta pasadas 8 semanas.

- Otras polineuropatías: ciertas polineuropatías agudas pueden asemejar a un SGB incluyendo déficit de vitamina B1 grave, envenenamiento por arsénico, vasculitis, enfermedad de Lyme, porfiria, sarcoidosis, enfermedad leptomeníngea o paraneoplásica, neuropatía del paciente crítico. La combinación de datos clínicos, hallazgos de laboratorio, así como la electromiografía del nervio son normalmente suficientes para descartar otras causas menos comunes de neuropatía.

- Lesiones de la médula espinal

TABLA 2.- Criterios de Brighton para la definición de caso de síndrome de Guillain-Barré

Nivel 1 de certeza diagnóstica	Nivel 2 de certeza diagnóstica	Nivel 3 de certeza diagnóstica
- Debilidad bilateral y flácida de los miembros	- Debilidad bilateral y flácida de los miembros	- Debilidad bilateral y flácida de los miembros
- Reflejos tendinosos profundos atenuados o ausentes en los miembros con debilidad	- Reflejos tendinosos profundos atenuados o ausentes en los miembros con debilidad	- Reflejos tendinosos profundos atenuados o ausentes en los miembros con debilidad
- Enfermedad monofásica, con intervalo de 12 h a 28 días entre el inicio y el nadir de la debilidad y meseta clínica posterior	- Enfermedad monofásica, con intervalo de 12 h a 28 días entre el inicio y el nadir de la debilidad y meseta clínica posterior	- Enfermedad monofásica, con intervalo de 12 h a 28 días entre el inicio y el nadir de la debilidad y meseta clínica posterior
- Ausencia de diagnóstico alternativo para la debilidad	- Ausencia de diagnóstico alternativo para la debilidad	- Ausencia de diagnóstico alternativo para la debilidad
- Disociación albuminocitológica (es decir, elevación de las proteínas del LCR por encima del valor normal del laboratorio y cifra total de leucocitos en el LCR < 50 células/mcl	- Disociación albuminocitológica (es decir, elevación de las proteínas del LCR por encima del valor normal del laboratorio y cifra total de leucocitos en el LCR < 50 células/mcl o bien estudios electrofisiológicos compatibles en caso de que no se hayan obtenido muestras de LCR o no se disponga de resultados	
- Datos electrofisiológicos compatibles con SGB		

SGB: síndrome de Guillain-Barré; LCR: líquido cefalorraquídeo

- Enfermedades de la unión neuromuscular
- Neuromiopatía del paciente crítico

Criterios de ingreso

Todo paciente con sospecha de SGB requiere ingreso hospitalario y, según el nivel de gravedad, puede recibir tratamiento en planta o en unidad de cuidados intensivos.

Criterios de ingreso en unidad de cuidados intensivos

Los pacientes con cualquiera de los siguientes síntomas deben ser admitidos en unidad de cuidados intensivos:

- Caudriparesia flácida
- Debilidad rápidamente progresiva
- Reducción de la capacidad vital (< 20 ml/kg)
- Parálisis bulbar
- Inestabilidad autonómica significativa

Tratamiento

El tratamiento farmacológico del SGB está orientado a bloquear la respuesta autoinmune, para lo cual se indica inmunoglobulina intravenosa (Ig IV) 2 g/kg/dosis, repartido en 5 días (400 mg/kg/día), cuando no hay una respuesta adecuada al tratamiento con Ig IV está indicado el uso de plasmaféresis o inmunoadsorción^{15, 16}.

- IVIG: La dosis total de tratamiento es de 2 g/kg que se puede administrar con dosis de 1 g/kg durante dos días o 400 mg/kg durante 5 días. Normalmente se administra un solo ciclo, aunque se han descrito algunos estudios con un segundo ciclo de tratamiento en casos con escasa mejoría.

- Plasmaféresis: El recambio plasmático actúa retirando los anticuerpos circulantes que producen el daño nervioso. Se ha demostrado que produce una mejoría en

la fuerza con respecto a los cuidados de soporte. Debido al coste, riesgo y molestias al no se usa en pacientes ambulatorios con síntomas leves o estables y se priorizará el tratamiento con IVIG.

- Inmunoadsorción: esta técnica se basa en la extracción de sangre completa y su paso por un filtro absorbiéndose distintos factores humorales de forma selectiva, sobre todo inmunoglobulinas G. Una vez completado este proceso la sangre filtrada se devuelve al paciente. En general es muy bien tolerada por aquellos con trastornos neurológicos.

- Corticoides: En los casos de SGB axonales, con fenotipos graves (4-5), dado que la fisiopatología implica un edema grave de las raíces nerviosas con afectación anterógrada del asta anterior de la médula espinal, actualmente se recomiendan bolus de corticoides en los SGB, asociado al uso de IgIV^{17, 18}.

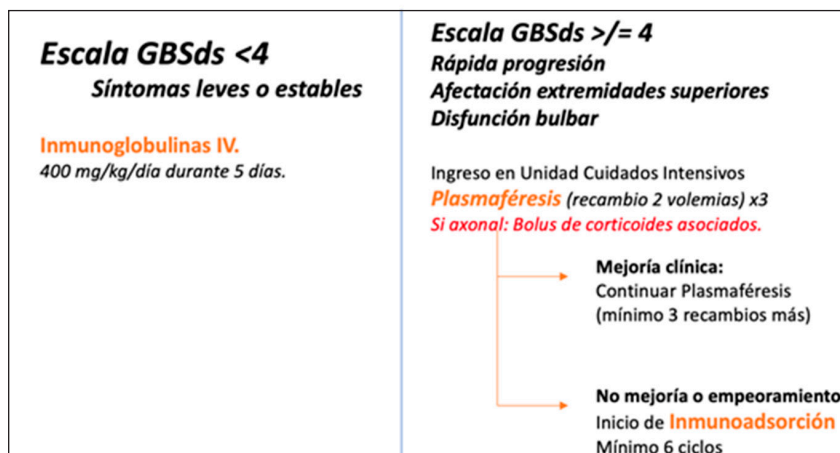
- Inmunomoduladores (rituximab): Los anticuerpos contra las proteínas del paranódulo y el nodo de Ranvier (contactina-1, proteína asociada a la contactina 1, y neurofascina 155 y 186) se han descrito recientemente en varios pacientes con SGB recidivantes que no responden de forma adecuada a Ig4. En particular, el SGB recurrente o formas de CIDP asociada a anticuerpos contra la isoforma 155 de la neurofascina, se desarrolla a edades más tempranas, incluso en pacientes pediátricos.

Estos anticuerpos son predominantemente subclase IgG4 y se asocian a una forma de CIDP que se manifiesta con un inicio de síntomas agresivo, parecido al SGB, con debilidad motora predominante, ataxia, temblor y una respuesta ausente o limitada a IVIg o esteroides, pero una respuesta excelente al Rituximab. Este trastorno representa aproximadamente el 2-4% de todos los pacientes con CIDP.

La mejoría clínica suele ir acompañada de una disminución de los títulos de anticuerpos contra la contactina-1^{19, 20}.

Basándonos en los distintos estudios realizados se recomienda el siguiente esquema de tratamiento (Fig. 1):

Fig. 1.- Esquema de tratamiento de pacientes con síndrome de Guillain-Barré



- Pacientes con escala de SGB menor de 4, síntomas leves o estables, se iniciará tratamiento con IVIG a dosis de 400 mg/kg/día durante 5 días. La infusión se realizará de forma lenta para evitar posibles efectos adversos. Si existe una buena tolerancia las siguientes dosis se puede administrar de una forma más rápida.

- Pacientes con escala de SGB mayor o igual a 4, debilidad progresiva rápida o clínica de disfunción bulbar precisarán ingreso en unidad de cuidados intensivos de inicio de aféresis terapéutica. Se iniciará tratamiento con plasmaféresis (recambio de 2 vollemias) durante 3 días consecutivos. Tras este periodo se evaluará de forma conjunta con nefrología la respuesta terapéutica y situación clínica del paciente y se decidirá una de las siguientes opciones:

o Continuar plasmaféresis hasta completar un mínimo de 6 sesiones, administrándose las próximas 3 sesiones a días alternos.

o Inicio de tratamiento con inmunoadsorción durante al menos 6 sesiones más y revaloración posterior.

Recaída clínica post-tratamiento

Existen alrededor de un 5-10% de los pacientes afectados de SGB que presentarán un deterioro después de una mejoría o estabilización clínica tras el tratamiento con IVIG. Esta condición clínica se denomina "fluctuación clínica relacionada con el tratamiento". En estos casos se podría administrar un segundo ciclo de IVIG o iniciar tratamiento con aféresis terapéutica, pero se habrá de discutir cada caso individualmente.

Algunos pacientes pueden incluso presentar varios episodios de deterioro agudo, en los que habrá que plantear el diagnóstico diferencial con el inicio de un cuadro de CIDP aguda. Aunque no está establecido tras cuántos episodios de deterioro tendremos que hablar de CIDP, algunos estudios concluyen que cuando el paciente presenta tres o más episodios de deterioro o progresión de la debilidad pasadas 8 semanas del inicio de los síntomas se debería plantear el diagnóstico diferencial con CIDP y la necesidad de un tratamiento crónico de mantenimiento.

Pronóstico

En general el pronóstico en pacientes pediátricos es mejor que en adultos, con una mortalidad en torno al 3-4% (normalmente secundaria a fallo respiratorio o complicaciones cardíacas).

Entre el 85 y el 92% de los pacientes presentarán una excelente recuperación a largo plazo (libres de síntomas o síntomas leves sin discapacidad). Aproximadamente 88% de los niños caminarán antes de los 6 meses del debut y todos caminarán antes del año.

En un estudio con 52 niños con un seguimiento medio de 11 años, se reportaron secuelas (incluidas leves) en el 65%. Los síntomas más comunes fueron parestesias, dolor o fatiga.

Aunque la evidencia es limitada, impresiona que los resultados son más desfavorables en los siguientes grupos:

- Menores de 2 años
- Importante debilidad al inicio del cuadro
- Implicación nervios craneales
- Cuadrípleja antes del 10º día de evolución
- Necesidad de ventilación mecánica
- Inexcitabilidad neuronal en estudio electrofisiológico

Los resultados a largo plazo no parecen diferir entre los diferentes tipos de SGB.

Conclusiones

El diagnóstico del SGB es clínico, sin embargo, las pruebas complementarias como la punción lumbar y los estudios neurofisiológicos ayudan a confirmar el diagnóstico y a su clasificación.

El tratamiento dependerá de la gravedad y del tipo de SGB (axonalodesmielinizante).

Es necesario recalcar que dado la demostración fisiopatológica del edema de raíces nerviosas y afectación secundaria de asta anterior en los casos graves de SGB axonal, actualmente se recomienda el uso de bolus de corticoides (metilprednisolona) en los estadios tempranos de la enfermedad.

Según la experiencia de cada centro médico, en los casos graves se recomienda realizar plasmaféresis y/o inmunoadsorción.

En el caso que se sospechen neuropatías por anticuerpos anticontactina y neurofisiina, está indicado el uso de rituximab.

Bibliografía

1. Hahn AF. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1998; 352: 635-41.
2. Ortez C, Diaz A. Síndrome de Guillain Barré en la infancia. *An Pediatr Contin*. 2013; 11: 98-103.
3. Arcila-Londono X, Lewis RA. Guillain-Barré syndrome. *Semin Neurol* 2012; 32: 179-86.
4. Temme JS, Butler DL, Gildersleeve JC. Anti-glycan antibodies: roles in human disease. *Biochem J* 2021; 478: 1485-509.
5. Latov N. Immune mechanisms, the role of complement, and related therapies in autoimmune neuropathies. *Expert Rev Clin Immunol* 2021; 12: 1269-81.
6. Pan PC, Haggiagi A. Neurologic immune-related adverse events associated with Immune checkpoint inhibition. *Curr Oncol Rep* 2019; 21: 108-34.
7. Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1990; 27: S21-4.

8. Asbury AK. New concepts of Guillain-Barré syndrome. *J Child Neurol* 2000; 15: 183-91.
9. Coşkun A, Kumandaş S, Paç A, Karahan OI, Guleç M, Baykara M. Childhood Guillain-Barré syndrome. MR imaging indiagnosis and follow-up. *Acta Radiol* 2003; 44: 230-5.
10. Ramírez-Zamora M, Burgos-Ganuza CR, Alas-Valle DA, Vergara-Galán PE, Ortez-González CI. Síndrome de Guillain-Barré en edad pediátrica. Perfil epidemiológico, clínico y terapéutico en un hospital de E Salvador *Rev Neurol* 2009; 48: 292-6.
11. Hughes RAC, Swan AV, Van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 7: CD002063.
12. Gwathmey K, Balogun RA, Burns T. Neurologic indications for therapeutic plasma exchange: 2011 update. *J Clin Apher* 2012; 27: 138-45.
13. Patwa HS, Chaudhry V, Katzberg H, Rae-Grant AD, So YT. Evidence- based guideline: intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders: report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2012; 78: 1009-15.
14. Shang P, Feng J, Wu W, Zhang HL. Intensive care and treatment of severe Guillain-Barré syndrome. *Front Pharmacol* 2021; 12: 608130.
15. Doets AY, Hughes RA, Brassington R, Hadden RD, Pritchard J. Pharmacological treatment other than corticosteroids, intravenous immunoglobulin and plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 1: doi: 10.1002/14651858.CD008630.
16. Berciano J. Axonal degeneration in Guillain-Barré syndrome: a reappraisal. *J Neurol* 2021; 268: 3728-43.
17. Berciano J. Inflammatory oedema of nerve trunks may be pathogenic in very early Guillain-Barré syndrome. *Acta Neurol Belg* 2020; 120: 1061-5.
18. Berciano J, Sedano MJ, Pelayo-Negro AL, et al. Proximal nerve lesions in early Guillain Barré syndrome: implications for pathogenesis and disease classification. *J Neurol* 2017; 264: 221-36
19. Querol L, Rojas-García R, Diaz-Manera J. et al Rituximab in treatment-resistant CIDP with antibodies against paranodal proteins. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; 2: e149.
20. Carrera-García L, Natera-de Benito D, Lleixà C. et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with contactin-1 antibodies in a child. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019; 6: e602.