

GUILLAIN-BARRÉN OIREYHTYMÄN DIAGNOSTIIKKA, HOITO JA ENNUSTE

Hannu, Jussi
Syventävien opintojen tutkielma
Lääketieteen tutkinto-ohjelma
Lääketieteellinen tiedekunta
Oulun yliopisto
Toukokuu 2020
Majamaa, Kari

TIIVISTELMÄ

Hannu, Jussi: Guillain-Barrén oireyhtymän diagnostiikka, hoito ja ennuste
Syventävien opintojen tutkielma: 29 sivua

Guillain-Barrén oireyhtymä (GBS) on immuunivälitteinen sairaus, jota usein edeltää immunitteettia aktivoiva tekijä. Immuunireaktio kohdistuu perifeeriseen hermostoon. Oireyhtymä sisältää useita tautimuotoja ja on kliiniseltä kuvaltaan laaja-alainen. Tyypillinen oire on raajoista alkava etenevä symmetrinen lihasheikkous ja sen vakavuus vaihtelee lievästä lihasheikkoudesta kuolemaan asti. Myös muita oireita voi olla laajasti. Taudin hoito kuuluu sairaalaan ja immunoterapian tarve arvioidaan yksilökohtaisesti. Retrospektiivisessä tutkimuksessa käytiin läpi Oulun yliopistollisessa sairaalassa (OYS) aikavälillä 1.1.2007-31.12.2016 diagnosoidut ja hoidetut 55 GBS-potilasta sairauskertomuksien perusteella.

Potilaista 85% oli lihasheikkoutta, tuntohäiriöitä raajoissa oli 71% ja 95% tapauksista löytyi heikentyneet tai hävinneet jänneheijasteet oireilevissa raajoissa. Aivo-selkäydinnesteen (likvor) kohonneet proteiinit ilman merkittävää solutason nousua löytyi 66% otetuissa näytteissä. Hermoratitutkimus (ENMG) tehtiin kaikille potilaille, ja tautiin sopiva tai mahdollisesti sopiva löydös löytyi 85% tapauksista.

35% potilaista säilytti koko hoitajakson aikana kävelykykynsä eli heidän modified Rankin scale (mRS) oli 3 tai pienempi taudin vaikeimmassa vaiheessa. Kaikki vaikeamman tautimuodon sairastaneet (mRS>3 vaikeimmassa vaiheessa) hoidettiin immunoterapialla, mutta myös lievemmän tautimuodon sairastaneet eli kävelykyvyn säilyttäneet hoidettiin 74% tapauksista immunoterapialla. Immunoterapia toteutettiin antamalla suonensisäistä immunoglobuliinia (IVIg), ja vain kaksi potilasta sai sekä plasmafereesin että IVIg:n. Yhtään potilasta ei hoidettu pelkällä plasmafereesilla.

Ensimmäisessä kontrollissa OYS:ssa kävi 37/55 potilasta ja vähintään kahdessa vain 16/55 potilasta. Ensimmäisessä kontrollissa 3 potilasta ei pystynyt kävelemään itsenäisesti (mRS>3) ja jälkimmäisessä kaikkien mRS oli 2 tai alle. Yleisimmät jäännösoireet olivat lihasheikkous ja tuntohäiriöt ja vähemmän yleisinä kipua ja väsymys. Kuolleisuus sairaalahoitajakson aikana oli 4%.

Tässä tutkimuksessa saadut tulokset vastasivat aikaisempien tutkimusten tuloksia oireiden ja löydösten osalta. Diagnostiikan ja hoidon käytännöt OYS:ssa ovat pysyneet 10 vuoden tarkastelujaksolla samanlaisina. Ennusteen osalta tutkimus ei antanut luotettavia tuloksia, sillä pieni osa potilaista kävi kontrolleissa.

Avainsanat: Diagnostiikka, ennuste, Guillain-Barrén oireyhtymä, immunoterapia

SISÄLLYSLUETTELO

SISÄLLYSLUETTELO	3
1. JOHDANTO.....	4
2. GUILLAIN-BARRÉN OIREYHTYMÄ	6
2.1. Esiintyvyys.....	6
2.2. Patogeneesi	6
2.3. Taudinkuva ja diagnoosi.....	8
2.4. Hoito	11
2.5. Ennuste.....	13
3. TUTKIMUSAINEISTO JA MENETELMÄT.....	14
4. TULOKSET	17
4.1. Oireet ja löydökset	17
4.2. Hoito ja komplikaatiot	19
4.3. Oireyhtymän alatyypit	21
4.4. Ennuste.....	22
5. POHDINTA	24
LÄHDELUETTELO	27

1. JOHDANTO

Guillain-Barrén oireyhtymä on immuunivälitteinen sairaus, jossa immuunireaktio kohdistuu perifeeriseen hermostoon aiheuttaen hermovaurion tai esteen hermojohtumisessa (van den Berg ym. 2014). Tyypillisenä oireena on raajoista alkava etenvä symmetrinen lihasheikkous, joka voi edetä kuolemaan asti nykyisistä hoidoista huolimatta. Sen ilmaantuvuus maailmanlaajuisesti on 1,1-1,8/100000 vuodessa (McGrogan ym. 2009). Vuosittainen ilmaantuvuus Suomessa on 1,69/100000 ja tauti on myös Suomessa miehillä hieman yleisempi kuin naisilla (Sipila ym. 2017).

Oireyhtymää edeltää usein immuunireaktion käynnistävä infektio (Wakerley & Yuki 2013). Selkein yhteys on kampylobakteeri jejunilla, mutta useita muita patogeeneja on myös yhdistetty GBS:n kehittymiselle. Myös rokotukset ja edeltävä kirurginen leikkaus voivat altistaa oireyhtymän kehittymiselle (Martin Arias ym. 2015, Rudant ym. 2018). Immuunireaktio kohdistuu perifeeriseen hermostoon ja kaikki sen osat ovat alttiita vaurioille (Berciano ym. 2017). Hermovaurio kehittyy pääosin vasta-ainevälitteisen immunitetin kautta ja useita gangliosidivasta-aineita on tunnistettu (van den Berg ym. 2014, Winer 2011).

GBS sisältää useita alatyyppejä ja variantteja ja niiden kliininen kuva on laaja (Willison ym. 2016). Euroopassa ja Pohjois-Amerikassa akuutti inflammatorinen demyelinoiva polyneuropatia (AIDP) on yleisin oireyhtymän muoto. Vakavuus vaihtelee lievästä lihasheikkoudesta kuolemaan asti. Diagnoosiin tarvitaan lihasheikkous ja heikentyneet refleksit oireilevissa raajoissa (Sejvar, Kohl ym. 2011). Likvornäyte ja ENMG-tutkimus toimivat diagnoosin tukena. Myös muita oireita on laajasti; osalla on tuntohäiriöitä, kipua, autonomisen hermoston häiriöitä tai aivohermopuutoksia (Fokke ym. 2014). Tauti kuuluu sairaalahoitoon ja immunoterapia on osoitettu vaikuttavaksi hoitomuodoksi (Yuki & Hartung 2012).

Ennuste on vaihteleva. Osa potilaista toipuu täysin, mutta osalla toimintakyky jää heikommaksi (Bernsen ym. 1999).

Guillain-Barrén oireyhtymän diagnostiikka voi olla vaikeaa taudin eri muotojen ja vaihtelevan vaikeusasteen takia. Hoito ja immunoterapian tarve arvioidaan potilaskohtaisesti. Tutkimuksessa on tunnistettu Oulun yliopistollisessa sairaalassa (OYS) diagnosoidut ja hoidetut GBS-potilaat 10-vuotijaksolla 1.1.2007-31.12.2016.

Potilaskertomuksesta on kerätty tiedot oireista ja löydöksistä diagnoosia edeltävästi, ja hoidon käytännöistä potilaan toimintakyvyn mukaan sekä ennusteesta kontrollikäyntien perusteella. Tutkimuksen tarkoitus on arvioida ja tunnistaa hoidon ja diagnostiikan käytäntöjä OYS:ssa.

2. GUILLAIN-BARRÉN OIREYHTYMÄ

2.1. Esiintyvyys

Guillain-Barrén syndrooman (GBS) vuosittainen ilmaantuvuus maailmanlaajuisesti kaikissa ikäluokissa on arvioitu olevan 1,1-1,8/100 000 välillä (McGrogan ym. 2009). Ilmaantuvuus kasvaa iän myötä. Yli 50-vuotiailla vuosittainen ilmaantuvuus on 1,7-3,3/100 000 ja tauti on aikuisiässä miehillä yleisempi kuin naisilla. Oireyhtymän ilmaantuvuus kasvaa noin 20% jokaista kymmenen vuoden iän kasvua kohden (Sejvar, Baughman ym. 2011). Tautia esiintyy keskimäärin enemmän talviaikaan, mutta eri maissa tulokset eivät ole yhteneviä (Webb ym. 2015).

Suomessa taudin ilmaantuvuus on 1,69/100 000 tapausta vuodessa (Sipilä ym. 2017). Tämä vastaa taudin ilmaantuvuuden tasoa muualla Euroopassa (1,70/100 000 tapausta vuodessa). Ilmaantuvuus myös Suomessa täysi-ikäisillä miehillä on naisia suurempi (IRR 1,59) ja alle 19-vuotiailla ilmaantuvuus on naisilla miehiä suurempi. Suomessa tautia esiintyy tasaisesti jokaisena vuodenaikana.

2.2. Patogeneesi

Guillain-Barrén oireyhtymä on immuunivälitteinen sairaus, jota usein edeltää immunitteettia aktivoiva tekijä (Willison ym. 2016). Noin kahdella kolmasosalla on ollut edeltävästi hengitystieinfektion tai gastroenteriitin oireita ennen GBS:n alkua. Selkein yhteys oireyhtymän kehittymiselle on osoitettu olevan *Campylobacter jejuni*. Muita GBS:aan yhdistettyjä patogeeneja ovat *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Salmonella typhi* & *paratyphi*, *Sytomegalovirus*, Epstein-Barr-virus, *varicella-zoster* Influenssa A sekä HI-virus. (Wakerley & Yuki 2013). Lisäksi Zika-viruksella on osoitettu olevan yhteys oireyhtymän kehittymiselle (Cao-Lormeau ym. 2016, Parra ym. 2016). Zika-viruksen epidemia-alueen maiden välillä kuitenkin oli suurta heterogeenisyyttä, mutta meta-analyysin tulokset näyttivät selvän nousun GBS-tapauksissa epidemian aikana (Capasso ym. 2019).

Oireyhtymää voi edeltää rokotus. Ensimmäisen kerran yhteys rokottamiseen huomattiin vuosina 1976-1977 Yhdysvaltojen influenssarokotusohjelman jälkeen, jolloin arvioitiin 1/100 000 rokotetuista saaneen GBS:n (Schonberger ym. 1979). Influenssarokotuksen yhteyttä on tämän jälkeen tutkittu ja tulokset eivät ole olleet yhteneviä. Meta-analyysissä influenssarokotuksilla on löydetty pieni, mutta tilastollisesti merkittävä riski oireyhtymän

kehittymiseen (Martín Arias ym. 2015). Suhteellinen riski oli 1.41 absoluuttiseen riskiin verrattuna, mutta meta-analyysin aineisto oli hyvin heterogeeninen eikä siinä otettu huomioon ikää, joka itsessään on GBS:n riskitekijä. Absoluuttisen riskin lisääntyminen on siis marginaalista (1,7/100 000 vuosittaisella ilmaantuvuudella nousu on noin promillen sadasosan luokkaa). Vastaavasti itse influenssan sairastamisen aiheuttama riski GBS:n kehittymiselle on huomattavasti suurempi kuin rokotteen, mikä tekee rokotteen vaikutuksesta riskiin epäselvän (Vellozzi ym. 2014).

On tapausselostuksia, joissa oireyhtymää on edeltänyt kirurginen leikkaus. Wakerleyn ja Yukin artikkelissa (2013) leikkauksen yhteyden ajateltiin johtuvan ennemmin altistumisesta infektioille kuin itse kirurgian olevan riskitekijä oireyhtymän kehittymiselle. Kattavin tutkimus GBS:n yhteydestä kirurgisiin leikkauksiin oli Ranskassa toteutettu 8364 GBS:n sairastaneen potilaan käsittävä tutkimus (Rudant ym. 2018). 175 potilasta oli ollut leikkauksessa 60 päivän sisällä GBS:n alusta. Heistä 156 ei ollut sairastanut diagnosoitua tai antibiootein hoidettua infektiota hoitajakson aikana. Tällä ryhmällä löytyi yhteys oireyhtymän kehittymiselle (OR = 1.40, 95% CI: 1.12-1.73). Tilastollisesti merkitsevä yhteys löytyi ortopedisilla ja gastrokirurgisilla leikkauksilla. Heikosta yhteydestä huolimatta mekanismi GBS:n kehittymiselle leikkauksen jälkeen on yhä epäselvä.

Autoimmuunireaktio kohdistuu perifeerisiin hermoihin ja niiden hermojuuriin aiheuttaen hermovaurion ja esteen hermojohtumisessa (Willison ym. 2016). Solutason mekanismeja ei vielä täysin ymmärretä ja ne vaihtelevat oireyhtymien eri alaluokkien välillä. Hermovaurio kehittyy pääosin vasta-ainevälitteisen immunitetin kautta, mihin sopii oireyhtymän yhteys infektioihin ja vaste plasmaferesihoidolle (Winer 2011). Tiettyjä gangliosidivasta-aineita on yhdistetty eri taudin alatyyppeihin ja niiden kohde hermosolussa tiedetään (Van den Berg ym. 2014). Akuutissa motorisessa aksonaalissa neuropatiassa (AMAN-tautimuodossa) vasta-aineet sitoutuvat perifeerisissä hermoissa aksoniin Ranvierin kuroumassa tai lähellä sitä aktivoiden komplementtijärjestelmän. Tästä seuraa hermovaurio, jonka seurauksena makrofagit saapuvat puhdistamaan vaurioituneet aksonit. Akuutissa inflammatorisessa demyelinoivassa polyneuropatiassa (AIDP-tautimuodossa) on useita vasta-aineita eikä niiden tarkkoja kohteita tunneta. Kohde oletettavasti on myeliinissä, johon vasta-aineet kohdistuvat aktivoiden komplementtijärjestelmän kautta myeliinin hajoamisen ja makrofagien invaasion. Miller-Fisherin variantissa vasta-aineiden kohde on lähellä

hermolihashiitosta (Winer 2011). Samoja vasta-aineita on havaittu myös Bickerstaffin aivorunkoenkefaliitissa kuin Miller-Fisherin variantissa.

GBS:aan menehtyneiden ruumiinavauksissa on havaittu makrofagien invaasio perifeerisen hermoston kudoksiin ja hermosolujen vaurioituminen sekä turvotusta (Berciano ym. 2016). Perifeerisen hermoston kaikki osat ovat alttiita autoimmuunireaktion kohteelle ja vauriolle, mutta taudin varhaisvaiheessa menehtyneiden ruumiinavauksissa vallitsevat hermovauriot ovat löytyneet ääreishermoston proksimaalisista osista.

2.3. Taudinkuva ja diagnoosi

Taudinkuvaltaan GBS on monimuotoinen (Willison ym. 2016). Oireet ja taudin kesto vaihtelevat suuresti. Osalla potilaista on vain lievää heikkoutta. Osa potilaista on nelirajahalvaantuneena ja neljännekselle kehittyy hengitysvajaus, johon he tarvitsevat ulkoista hengityksen tukemista taudin aikana. Ventilaatiovajauksen kehittymiselle merkittäviä riskitekijöitä ovat bulbaarihermojen heikkous yhdessä tai ilman kasvohermon heikkouden kanssa, oireiden nopea eteneminen eli lyhyt aika oireiden alusta sairaalaan hakeutumiseen sekä vaikeampi lihasheikkouden vaikeusaste (Walgaard ym. 2010). Taudin alussa oireet pahenevat ja oirekuvan maksimi saavutetaan usein kahdessa viikossa; joskus 4 viikon sisällä oireiden alusta (van den Berg ym. 2014). Tätä seuraa päivistä kuukausiin (mediaani 7 päivää) kestävä tasainen vaihe, jota sitten seuraa paranemisvaihe. Paranemisvaiheessa oireet helpottavat ja vaihe kestää useista viikoista jopa vuosiin.

Ensimmäisiä oireita ovat tyypillisesti tuntohäiriöt, heikkous ja kipu raajoissa (Yuki & Hartung 2012). Diagnoosin jäljille johtava pääoire on nopeasti etenevä molemminpuolinen heikkous raajoissa ja sen eteneminen. Löydöksenä heikentyneissä raajoissa on hiljentyneet tai puuttuvat jänneheijasteet. Yleensä lihasheikkous alkaa distaalisesti, mutta se voi myös alkaa proksimaalisemmin raajoista (Willison ym. 2016). Raajaoireet alkavat tyypillisesti alaraajoista, mutta ne voivat alkaa myös yläraajoista. Muita oireita voi olla laajasti (van den Berg ym. 2014). Taudin aikana puolella potilaista on aivohermopuutoksia. Suurin osa potilaista kokee kipua ja kahdella kolmesta on autonomisen hermoston häiriöitä, esimerkkeinä rytmihäiriöt, hypertensio, rakon ja suolen toimintahäiriöitä ja runsas hikoilu. Miller-Fisherin varianttiin kuuluu kliininen triadi: silmälihashalvaus, ataksia ja refleksien puutos. Kyseinen variantti voi esiintyä yhdessä tai ilman tyypillisiä GBS:n oireita. GBS:n varianttina pidetään myös harvinaista Bickerstaffin aivorunkoenkefaliittia (BBE), jossa usein on Miller-Fisherin variantin oireita kuten silmälihashalvaus, arefleksia ja ataksia

(Odaka ym. 2003). Tyypillisestä GBS:sta poiketen BBE:ssa on sentraalisen hermoston oireita, kuten alentunut vireystila ja Babinskin merkki voi olla osalla positiivinen. Tauti voi esiintyä yhdessä tai ilman klassisen GBS:n oireiden kanssa. Lisäksi klassisen GBS:n likvorlöydöksen ohella BBE:ssa voi esiintyä pleosytoosia.

Diagnostiikan haasteena on oireyhtymän laaja kirjo, johon kuuluvat tyypillistä oirekuvaa aiheuttavat AMAN, AIDP ja AMSAN-muoto (akuutti sensomotorinen aksonaalinen neuropatia), paikalliset variantit kuten niska-nielu-olkavarren seudun variantti sekä Miller-Fisherin variantti ja Bickerstaffin aivorunkoenkefaliitti (Wakerley ym. 2014). Myös oireita voi olla laajasti ja niiden vakavuus vaihtelee sekä diagnoosia tukena käytettävät tutkimukset (ENMG ja likvor) voivat alkuvaiheessa olla normaaleja (Willison ym. 2016).

Tutkimuskäyttöön on luotu Brightonin diagnostiset kriteerit, jotka ottavat huomioon oireyhtymän vaihtelevat löydökset ja oireet 4-portaisella diagnostiikan varmuuden asteikolla (Sejvar ym. 2011). Brightonin kriteerit esitetty taulukossa 1. Diagnoosiin riittää kliiniset löydökset ja taudille ominainen oireiden yhtäjaksoinen pahenemisvaihe aluksi. Hermoratatutkimus (ENMG) ja likvor toimivat diagnoosin tukena. Tason 4 diagnostisen varmuuden luokkaan kuuluvat ne potilaat, jotka eivät täytä minimaalisia diagnostisia kriteerejä (Taso 3), mutta muut lihasheikkouden syyt on poissuljettu. Artikkelissa kuitenkin pohditaan tämän ryhmän käyttöä tutkimuksissa ”ilmoitettuna tapauksina” eikä ”vahvistettuina tapauksina”, kuten luokista 1-3 puhuttaessa. Ensimmäisen tason diagnostisen varmuuden luokassa sekä ENMG- ja likvorlöydös sopivat GBS:aan. Tason 2 potilailla on oltava kliinisten löydösten lisäksi likvorin valkosolujen alle 50/μl kohonneen likvorin proteiinin kanssa tai ilman. Jos likvoria ei ole saatavilla, tason 2 diagnoosiin riittää GBS:aan sopiva ENMG-löydös.

Miller-Fisherin variantille on erilaiset diagnostiset kriteerit; Diagnoosiin tarvitaan molemminpuolinen silmälihashalvaus, molemminpuolisesti heikentyneet tai sammuneet refleksit, ataksia normaalit raajojen lihasvoimat, taudille ominainen pahenemisvaihe, jota seuraa tasannevaihe sekä normaali tajunnantaso ja muiden syiden poissulku. Likvor ja ENMG toimivat diagnoosin tukena suuremman diagnostisen varmuuden saavuttamiseksi (Sejvar 2011).

Taulukko 1. Brightonin kriteerit (Sejvar ym. 2011)

Diagnoosin varmuusaste	1	2	3	4
Molemminpuolinen lihasheikkous	Kyllä	Kyllä	Kyllä	
Hypo- tai arefleksia oireilevissa raajoissa	Kyllä	Kyllä	Kyllä	
Yksivaiheinen taudinkulku kestoltaan 12 tunnin ja 4 viikon väliltä, jota seuraa tasainen taudinvaihe	Kyllä	Kyllä	Kyllä	
GBS:aan sopiva ENMG löydös	Kyllä	(Kyllä)		
Likvorin proteiinit koholla	Kyllä	Kyllä/Ei		
Likvorin leukosyytit alle 50/μl	Kyllä	(Kyllä)		
Muut syyt poissuljettu	Kyllä	Kyllä	Kyllä	Kyllä

Brightonin kriteerejä on arvioitu 494 potilaan tutkimuksessa, jossa 335 potilaan kaikki tiedot oli kerätty (Fokke ym. 2014). GBS-potilaista Miller-Fisherin variantin ja Bickerstaffin aivorunkoenkefaliitin sairastaneet potilaat oli jätetty pois. Tulohetkellä 90% potilaista oli lihasheikkoutta ylä- ja alaraajoissa, 8% vain jaloissa ja 1% vain käsissä. Heikentyneissä raajoissa löytyi normaalit jänneheijasteet yläraajoissa 9% ja alaraajoissa 2% tapauksista. Vaikeimmassa vaiheessa kaikilla oli raajaheikkoutta ja yhdelläkään ei löytynyt normaaleja jänneheijasteita heikentyneistä alaraajoista. Heikentyneistä yläraajoista normaalit jänneheijasteet löytyivät vain 2% potilaista.

Diagnoosin tukena toimiva taudille ominainen aivoselkäydinnestelöydös (albumiinisytologinen dissosiaatio) löytyi 64% potilaista. Normaali aivoselkäydinnestelöydös oli todennäköisempää silloin, mitä varhaisemmassa vaiheessa se oli otettu lihasheikkousoireiden alettua. Hermoratatumuksessa ainoastaan 1% oli normaali löydös, mutta vastaavasti vain hieman yli puolella oli selvä taudin tiettyyn alatyypin sopiva löydös.

2.4. Hoito

GBS-potilaat kuuluvat sairaalahoitoon ja heitä tulisi seurata ainakin siihen asti, ettei taudin pahenemista enää tapahdu (Yuki & Hartung 2012). Hoidossa tuetaan vitaalielintoimintoja sekä hoidetaan ja ennaltaehkäistään mahdollisia komplikaatioita.

Immunoterapia, joka toteutetaan antamalla IVIg:a tai tekemällä plasmafereesi, on tutkitusti osoittautunut vaikuttavaksi hoidoksi (Hughes ym. 2007). Suurin osa vaikuttavuuden osoittaneista tutkimuksista on tehty potilaille, joilla on vaikea taudinmuoto eli he eivät pysty kävelemään ilman apua (GBS disability score ≥ 3) ja hoito on aloitettu alle 2-4 viikon sisällä. Hoitomuotojen välillä ei ole osoitettu olevan merkitsevää eroa vaikuttavuudessa eikä niiden yhdistämisestä ole osoitettu olevan hyötyä. Yhdessä tutkimuksessa haittavaikutuksia osoittautui olevan enemmän plasmafereesillä hoidetuilla. Vastaavasti on myös tutkimuksia, joissa eroa ei ole haittatapahtumissa löydetty. Meta-analyysissä ei plasmafereesin ja IVIg:n välillä todettu tilastollisesti merkitsevää eroa tehossa eikä haittavaikutuksissa (Ortiz-Salas ym. 2016).

Osalla immunoterapian saaneista potilaista (noin 10%) heidän tilansa parantumisen tai stabiloitumisen jälkeen tila heikkenee (van den Berg ym.2014). Tätä kutsutaan hoitoon liittyväksi flukтуаatioksi. Mikäli tilan huonontumista tapahtuu yli kaksi kertaa tai sitä esiintyy vielä kahdeksan viikkoa oireiden alkamisen jälkeen, on syytä pohtia kroonisen tulehduksellisen demyelinoivan polyradikuloneuropatian (CIDP) mahdollisuutta. Hollantilaisessa aineistossa 14/147 potilaalle kehittyi hoitoon liittyvä relapsi (Kleyweg & van der Meche 1991). Tilan heikkeneminen ilmeni näillä potilailla 10-60 päivän (mediaani 21) kohdalla hoidon aloittamisesta. Hoitoon liittyvä relapsi voidaan hoitaa toistamalla immunoterapia.

Yleisimmin käytetty hoito on IVIg 2g/kg kokonaisannoksella jaettuna viidelle vuorokaudelle (Verboon ym. 2019). IVIg:n voi myös annostella lyhyemmässä ajassa (2-5

vrk), mutta yhdessä lapsipotilaiden tutkimuksessa hoitoon liittyviä relapseja esiintyi useammin nopeammalla annostelulla.

Lievien tapausten hoidossa (potilaat pystyvät kävelemään itsenäisesti) immunoterapialla ei ole yhtä vahvaa näyttöä hoidon tehosta, mutta yksittäisissä tutkimuksissa sen on osoitettu lyhentävän sairaalassaoloaikaa ja nopeuttavan paranemisen alkamista (Verboon ym. 2017). Samoin Miller-Fisherin variantin hoidossa immunoterapian vaikuttavuuden näyttö on heikkoa. Immunoterapia ei juurikaan vaikuta lopputulokseen, mutta lyhentää hieman oireiden kestoa (Mori ym. 2007).

Mikäli immunoterapialle ei tule vastetta ja tila heikkenee, on mahdollista vaihtaa tai uusia hoito (Verboon ym. 2017). IVIg:n jälkeen ei kuitenkaan plasmafereesi ole suositeltavaa. Hoidon voi toistaa, mutta toisaalta plasmafereesillä ei ole havaittu merkitsevää eroa vasteessa 4 ja 6 hoitokerran välillä. IVIg-hoidon voi toistaa, mutta teho on kyseenalainen nykyisen tiedon mukaan. (Verboon ym. 2020). Toistetusta IVIg-hoidosta on tulossa uusia tutkimuksia.

Kortikosteroidin yhdistämisellä IVIg-hoitoon ei nykyisen tiedon valossa ole merkitsevää hyötyä (van Koningsveld ym. 2004). Metyyliprednisolonia IVIg:n rinnalla saaneiden ryhmässä potilaiden kävelykyky palautui nopeammin, mutta pitkäaikaistuloksissa eroa ei näkynyt. Vastaavasti hoitoon liittyy kortikosteroidin haittavaikutuksia.

2.5. Ennuste

Nykyisistä hoidoista huolimatta kuolleisuus on 3-7% välillä länsimaissa, ja yleisimpiä kuolinsyitä ovat hengitysvajaus, keuhkokuume, autonomisen hermoston häiriöt ja sydänpysähdys (van den Berg ym. 2014, Willison ym. 2016). Yleensä kuolema tapahtui paranemisvaiheen aikana (van den Berg, B. ym. 2013). Mediaaniaika oireiden alusta kuolemaan oli 76 päivää (15/527 potilasta menehtyi). Kuolleisuuden riskiä lisäsi korkeampi ikä, vaikeampi taudinaste sairaalaan tulovaiheessa, ulkoisen ventilaation tarve sekä viivästynyt hoitoon hakeutuminen ja pitkäkestoisempi pahenemisvaihe.

Tyypillisimpiä jäännösoireita olivat kipu ja väsymys (Willison ym. 2016). Viidennes potilaista ei pystynyt kävelemään 6 kuukauden jälkeen oireiden alusta ja osan toimintakyky arjessa jäi heikommaksi. Kuntoutuminen on tehokkainta ensimmäisen vuoden aikana, mutta sitä tapahtuu myöhemminkin. Fysioterapia kuuluu kuntoutukseen ja tilanteen mukaan myös logopedin tai psykologin tuki voi olla tarpeen. Todennäköisyyttä hyvään kuntoutumiseen heikentävät yli 40 vuoden ikä, gastroenteriitti oireyhtymää edeltävänä infektiona sekä vaikeampi taudinaste alussa ja 2 viikon kohdalla (GBS-disability score >3) (van Koningsveld ym. 2007, Walgaard ym. 2011). Myös AMAN-tautimuoto on yhdistetty muita heikompaan kuntoutumiseen (Zhang ym. 2015).

Pitkällä aikavälillä suurin osa potilaista toipuu hyvin (Bernsen ym. 1999). 122 potilaan aineistosta 69% toipui täysin tai heille jäi vain vähäisiä oireita. Yli kolmannes työssä käyvistä oli joutunut muuttamaan työkuviaan. Yleisin syy muutokselle työnteossa tai vapaa-ajan vietossa oli koettu heikko kunto ja voimien menetys.

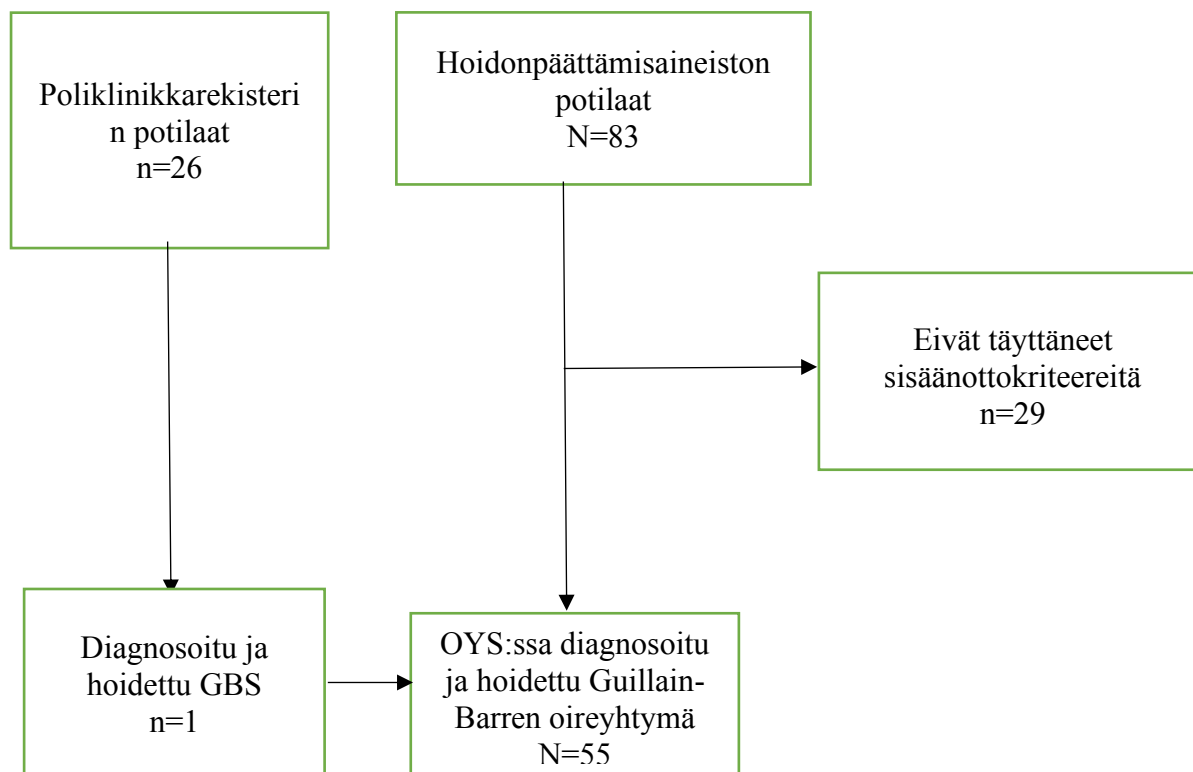
3. TUTKIMUSAINEISTO JA MENETELMÄT

Tutkimuksen aineistona on Oulun yliopistollisessa sairaalassa (OYS) hoidetut Guillain-Barrén oireyhtymän sairastaneet potilaat ajalta 1.1.2007-31.12.2016. Pikapoiminta-ajotilauksella löytyi 83 potilaan hoidonpäättämisaineisto. Heidän potilaskertomuksensa hoitojakson ja seurantakäyntien ajalta käytiin läpi. 54 potilasta täytti aineiston sisäänottokriteerit.

Ulkopuolelle jäi 29 potilasta, joiden diagnoosin vahvuus jäi epäilyksi tai diagnoosi muuttui hoidon aikana sekä alle 18-vuotiaana GBS:n sairastaneet. Viidellä potilaalla diagnoosin vahvuus jäi epäilyksi ja alle 18-vuotiaana taudin sairastaneita oli 4 kappaletta. Suurin tutkimuksen ulkopuolelle jäänyt ryhmä oli hoidon aikana muuttunut diagnoosi (12). Heistä 7 potilaalla todettiin myöhemmin CIDP. Yksittäisinä esiintyivät Eaton-Lambertin oireyhtymä, myeliitti, sisemmän kaulavaltimon dissekaatio ja beriberi. Yhdellä potilaalla diagnoosi jäi kokonaan epäselväksi. Myös potilaat, jotka olivat saaneet edeltävästi GBS-diagnoosin sekä hoidon keskussairaalassa, jätettiin aineiston ulkopuolelle. Tällaisia potilaita oli 3 kappaletta. Kahden potilaan tiedoista ei löytynyt edes mainintaa GBS:sta ja yhden kohdalla neurologia oli vain kerran konsultoitu ja jatkotoimet ohjeistettu keskussairaalaan. Näitä potilaita ei otettu mukaan. Yksi laajan traumaattisen aivovaurion saaneen potilaan GBS jätettiin pois, sillä hänen vaikeimmat oireensa johtuivat aivovauriosta. Yksi sinänsä osuva diagnoosi jätettiin pois, sillä tällä oli likvorin valkosolut sekä borreliavasta-aineet koholla ja hänet hoidettiin sekä neuroborreliosisina ja polyradikuliittina.

Poliklinikkarekisteristä löytyi lisäksi 26 potilasta, jotka eivät olleet hoidonpäättämisaineistossa. Näistä ainoastaan yksi potilas täytti aineiston sisäänottokriteerit. Potilas oli sairastanut GBS:n edeltävästi kotona, ja oireet olivat jo korjaantumassa poliklinikkakäynnillä. Valtaosalla näistä 26 potilaasta GBS-diagnoosi oli asetettu päivystyspoliklinikalla aluksi epäilyinä. Diagnoosi oli sittemmin vaihtunut päivystyspoliklinikalla tai osastolla jatkotutkimusten sekä seurannan jälkeen. Nämä potilaat jätettiin suoraan pois. Kolmella potilaalla oli GBS:aan sopiva taudinkuva sekä kohonneet likvorin proteiinit, mutta heidät hoidettiin toisilla diagnooseilla; rintarangan tuumori, graavi spinaalistenooosi ja neuropatia. Nämä 3 potilasta kuitenkin jätettiin pois, koska heitä ei hoidettu GBS:na ja he eivät näin edustaneet taudin diagnostiikkaa, hoitoa ja ennustetta OYS:ssa. Muutama oli sairastanut polyradikuliitin ennen vuotta 2007, joten he eivät kuuluneet aineistoon.

Kuvio 1. Aineistoon valitut potilaat



Yhteensä aineistoon tuli 55 potilasta, joilla tauti oli diagnosoitu ja hoito toteutettu OYS:ssa aikavälillä 1.1.2007-31.12.2016. Heidän potilastiedoistaan kerättiin ikä sairastumishetkellä, sukupuoli, oireet, statuslöydökset, eniten poikkeava aivo-selkäydinnestelöydös, oletettu etiologia, hoito ja kuvantamistutkimukset. Tautiin kuuluvien eri vaiheiden takia oireet ja löydökset kerättiin ajalta ennen diagnoosin asettamista. Osalla potilaista heidän potilaskertomukseensa ei ollut asetettu diagnoosia ennen epikriisiä, jolloin oireet ja löydökset kerättiin ajalta ennen hoidon aloittamista.

Taudin kehittymisen mittarina käytettiin modified Rankin scalen 6-portaista asteikkoa (mRS). Tämä arvioitiin potilaskertomusten perusteella tulovaiheessa, taudin vaikeimmassa vaiheessa ja sairaalasta lähtövaiheessa sekä kontrollikäynneillä. Samoin ulkoisen hengitystuen tarve kerättiin, sillä se toimi hyvänä mittarina taudin vaikeudesta. Invasiivisia ja noninvasiivisia hengitystuen menetelmiä ei eritelty. Komplikaatiot ja mahdollinen kuolema hoitajakson aikana tilastoititiin. Oireyhtymään on kehitetty oma toimintakyvyn mittari, Guillain-Barrén toiminnanvajausteikko (GBS disability score), mutta

retrospektiivisessä tutkimuksessa sen käyttäminen osoittautui vaikeaksi erityisesti luokkien 1-3 välillä.

Potilaan jatkohoitopaikka ja hoitajakson pituus OYS:ssa kirjattiin. Mikäli potilas oli tullut jo aiemmin sairaalaan, tulopäiväksi otettiin päivä, jolloin neurologia oli ensimmäisen kerran konsultoitu. 37 potilasta kävi vähintään yhdessä kontrollissa OYS:ssa ja vähintään kahdessa kontrollissa kävi 16 potilasta. Aineistoon valittiin ensimmäinen ja viimeisin kontrollikäynti. Kontrollikäynneiltä kerättiin jäännösoireet, arvioitu mRS sekä kontrollikäynnin ENMG-tutkimustulos. Kontrollikäyntien kirjaukset olivat hyvin lyhyitä potilaskertomuksessa, jolloin oletettiin ettei potilaalla ole jäännösoireita, jos niitä ei potilaskertomuksessa oltu mainittu.

Saatu data käsiteltiin SPSS-ohjelmalla ja tilastollisesti merkitsevänä arvona pidettiin $p < 0,05$. Sukupuolen ja iän välinen riippuvuus tutkittiin Mann-Whitneyn U -testillä. Oireiden ja löydösten jakaumat analysoitiin ja ne ovat tutkimuksessa esitetty taulukoissa. Immunoterapian aloittamisen yleisyys taudin vaikeimman vaiheen mRS-arvon mukaan selvitettiin ristiintaulukoimalla.

4. TULOKSET

55 potilaan aineistossa oli 28 miestä (51%) ja 27 naista (49%). Mediaani-ikä sairastumishetkellä oli 54 vuotta. Naisten ja miesten välillä ei ollut merkitsevää eroa sairastumisiässä. Edeltävästi hengitystieinfektion oli sairastanut 38% potilaista ja gastroenteriitin 13%. Muun infektion oli sairastanut 9% potilaista, ja potilaskertomuksista ei löytynyt tietoa immunitettiin aktivoivasta tekijästä 40% potilaista. Edeltävää kirurgista leikkausta tai rokotusta ei löytynyt yhdeltäkään potilaalta.

4.1. Oireet ja löydökset

Lihasteikkous oli yleisin oire, jonka vuoksi potilaat hakeutuivat terveydenhuoltoon. Tällaisia potilaita oli 44%. Tuntohäiriöiden takia hoitoon hakeutui 33%. Näköhäiriön vuoksi hoitoon hakeutui 11% potilaista, mikä oli kolmanneksi yleisin syy.

38 (69%) potilasta päätyi neurologin arvioon 2 viikon sisällä oireiden alkamisesta. 6 potilasta (11%) saapui arvioon 2-4 viikon kohdalla oireiden alkamisesta ja yli 4 viikon jälkeen 10 potilasta (18%). Yhden potilaan potilaskertomuksesta ei löytynyt tietoa oireiden alkamisajankohdasta. Oireet ja löydökset on kerätty ajalta ennen diagnoosia ja oireiden alkua perustuu kirjattuun potilaan kertomaan anamneesiin. Oireet ja löydökset esitetty taulukossa 2.

Taulukko 2. Oireet ja kliiniset löydökset ennen diagnoosia

Oire/löydös	
Lihasjeikkous	47/55 (85%)
Tuntohäiriöt	39/55 (71%)
Autonomisen hermoston häiriö	14/55 (25%)
Aivohermolöydös	19/55 (35%)
Kipu raajoissa/muualla	23/55 (42%)
Oireita sekä ylä- ja alaraajoissa	41/55 (75%)
Arefleksia/hyporefleksia oireilevissa raajoissa	52/55 (95%)
Oireet alkaneet raajoista	51/55 (93%)
Alaraajoista	32/51 (63%)
Yläraajoista	9/51 (18%)
Molemmista	10/51 (20%)

Likvornäyte oli otettu 50 potilaalta ja yhdellä heistä ainoastaan likvorin proteiinit löytyivät potilaskertomuksesta ilman likvorin solukuvaa. Aivo-selkäydinnesteen erytrosyytit asettuivat kaikki välille 0-552/ μ l ja mediaaniarvo oli 3/ μ l. Yhdellä potilaalla leukosyytit olivat 55/ μ l eli hieman yli 50/ μ l raja-arvon. Leukosyyttien mediaaniarvo oli 2/ μ l. Proteiinit olivat koholla 68,0% näytteistä ja likvorin proteiiniin mediaaniarvo oli 706mg/l. Taudille klassinen likvorlöydös (kohonnut likvorin proteiini ilman merkittävää solureaktiota) löytyi 66% (33/50) otetuista näytteistä. ENMG-tutkimus tehtiin kaikille. Likvor- ja ENMG-tulokset esitetty taulukossa 3.

Taulukko 3. Aivoselkäydinnestelöydös ja ENMG tulos

Tutkimustulokset	
Proteiini yli viitearvojen	34/50 (68%)
Leukosyytit 0-3 / μ l	38/49 (78%)
Leukosyytit 4-6/ μ l	7/49 (14%)
Leukosyytit 7-20 / μ l	3/49 (6%)
Leukosyytit 50-55/ μ l	1/49 (2%)
ENMG	55/55 (100%)
Sopii GBS:an	47/55 (85%)
Normaali	5/55 (9%)
Epäselvä	3/55 (5%)

41 potilaan (75%) pää kuvattiin joko magneetti- tai tietokonetomografiakuvauksella. Pään kuvantamistutkimuksissa ei löytynyt akuuttia oirekuvaa selittävää eikä hoitoa muuttavaa löydöstä. Sattumalöydöksinä löytyi kaksi sinuiittia, pikkuaivoatrofia, kontrollikuvausta vaativa aivolisäkepesäke ja yhdessä tapauksessa kommunikoivaan hydrokefaliaan viittaava löydös, jonka neurokirurgi suositti kontrolloitavaksi muutaman kuukauden kuluttua. Ranka kuvattiin 49% potilaista. Tutkimuksessa ei eritelty kuvantamistasoa lanne-, rinta- tai kaularangan välillä.

4.2. Hoito ja komplikaatiot

Mediaanihoitoaika OYS:ssa oli 10 vuorokautta, jonka jälkeen 33% potilaista kotiutui suoraan ja muut siirtyivät jatkohoitoon perusterveydenhuollon vuodeosastolle tai toiseen sairaalaan. Suurin osa potilaista hoidettiin immunoterapialla, joka toteutettiin pääasiassa IVIg:lla. Yksi potilas sai allergiaoireita IVIg:sta ja hoito vaihdettiin plasmafereesiin. Yksi potilas ei saanut vastetta toistetusta IVIg-annoksesta ja hoitoa jatkettiin plasmafereesilla. Kolmen potilaan kohdalla IVIg 2g/kg annos annettiin kahdesti. Yhden potilaan sairauskertomuksessa ei ollut tietoa painokohtaisesta annoksesta.

Hoitojakson aikana tautiin menehtyi kaksi potilasta (68-vuotias, 79-vuotias). Yhteistä heillä oli se, että molemmat saivat komplikaatioina sekä syvän laskimotukoksen tai embolian ja

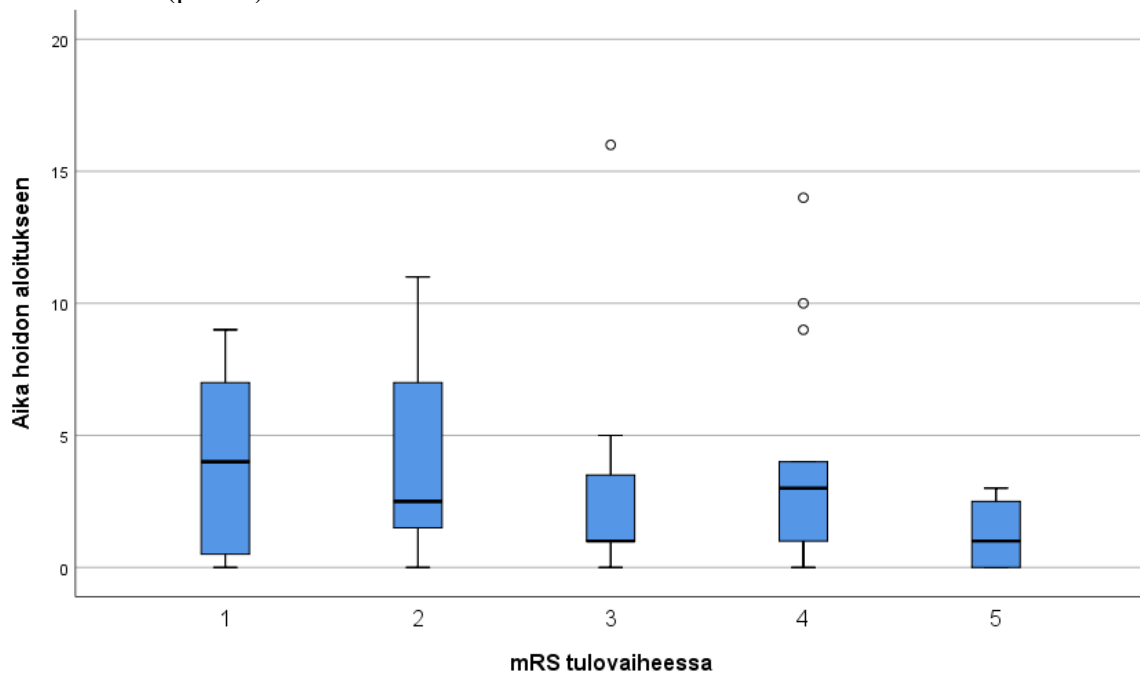
infektion. Lisäksi vuoden sisällä oireiden alkamisesta kaksi potilasta oli menehtynyt sairaalan ulkopuolella, mutta heidän kuolinsyistään ei ollut tietoa ja molemmat sairastivat levinnyttä syöpäsairautta. Hoito ja komplikaatiot on esitetty taulukossa 4.

Kaaviossa 2 on esitetty päivinä aika sairaalantulosta immunoterapian aloittamiseen eri tulovaiheen mRS-arvon mukaan. Taulukossa 5 immunoterapian saaneiden osuus taudin vaikeimman vaiheen mRS-arvon mukaan.

Taulukko 4. OYS:ssa hoidettujen GBS-potilaiden hoitojakson kesto, hoitomuoto ja komplikaatiot

Potilaiden hoitomuodot ja komplikaatiot n=55 hoitojaksolla	
Immunoterapia	50 (91%)
IVIg	48 (87%)
Plasmafereesi	0 (0%)
IVIg ja plasmafereesi	2 (4%)
Hengitystuen tarve	12(22%)
Komplikaatiot	15 (27%)
SLT tai embolia	5 (9%)
Infektio	12 (22%)
IVIg:stä allerginen reaktio	1 (2%)
Elvytys	1 (2%)
Kuolema	2 (4%)

Kaavio 2. Immunoterapian saaneiden potilaiden tulovaiheen mRS ja aika hoidon aloittamiseen (päiviä).



Taulukko 5. Immunoterapia ja mRS taudin vaikeimmassa vaiheessa

mRS vaikeimmassa taudin vaiheessa	Potilaita	Immunoterapia
1	3	1/3 (33%)
2	11	9/11 (82%)
3	5	4/5 (80%)
4	15	15/15 (100%)
5	19	19/19 (100%)
6	2	2/2 (100%)
Yhteensä	55	50/55 (91%)

4.3. Oireyhtymän alatyypit

Sairauskertomuksessa oli GBS:n diagnoosi G61.0 ilman erittelyä taudin alatyyppiin. Luokitus alatyyppiin poimittiin ENMG-lausunnosta tai sairauskertomuksesta. Mikäli sitä ei oltu määritelty lausunnossa tai kertomuksessa, asetettiin luokaksi määrittämätön. Hoidetut GBS:t alatyyppeihin jaettuna esitetty taulukossa 6.

Taulukko 6. GBS:n alatyypit

GBS-alatyyppi	
AIDP	15/55 (27%)
AMAN	1/55 (2%)
AMSAN	3/55 (5%)
Miller-Fisher	5/55 (9%)
Määrittämätön	31/55 (56%)

4.4. Ennuste

Yhdessä kontrollissa kävi 37 potilasta ja vähintään kahdessa kontrollissa 16 potilasta. Mediaaniaika kotiutumisesta ensimmäiseen kontrolliin oli 53 päivää ja mediaaniaika ensimmäisestä kontrollista viimeiseen kontrolliin oli 132 päivää. Jäännösoireet ja ENMG-tulos kontrollikäynneillä esitetty taulukossa 7 ja 8.

mRS arvioitiin sairaalaan tulovaiheessa, vaikeimmassa vaiheessa, sairaalasta lähtövaiheessa, ensimmäisessä kontrollissa ja viimeisimmässä kontrollissa. mRS esitetty kaaviossa 3 taudin eri vaiheiden mukaan käyttämällä keskiarvoa ja 95% luottamusväliä. Kahden potilaan kohdalla toimintakykyä ei voitu määrittää kirjausten perusteella ensimmäisessä kontrollissa, ja yhden kohdalla tulovaiheessa mRS jäi epäselväksi.

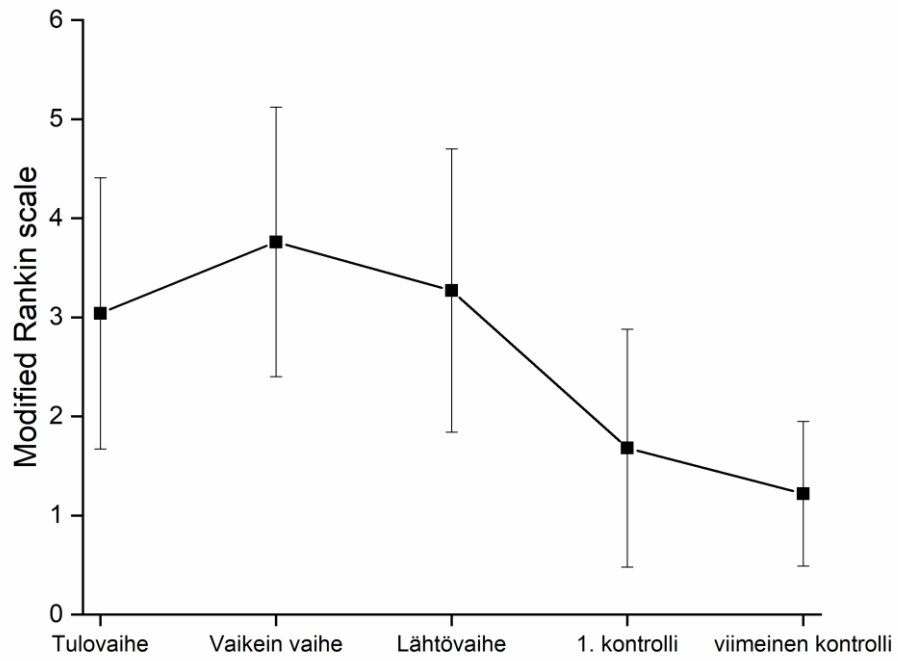
Taulukko 7. Jäännösoireet ja ENMG-löydös kontroleissa

	Ensimmäinen kontrolli (n=37)	Viimeinen kontrolli (n=16)
Lihasteikkous	19 (51%)	8 (50%)
Tuntohäiriöt	16 (43%)	7 (44%)
Väsymys	7 (19%)	2 (13%)
Kipu	6 (16%)	3 (19%)
Aivohermopoikkeavuus	2 (5%)	1 (6%)
Oireeton (mRS=0)	6 (16%)	2 (13%)
ENMG tehty	23 (62%)	9 (56%)

Taulukko 8. Kontrollikäyntien ENMG-löydökset.

ENMG tehty	Ensimmäinen kontrolli n=23	Viimeinen kontrolli n=9
Ennallaan	3 (13%)	1 (11%)
Parempi	12 (52%)	7 (78%)
Huonontunut	4 (17%)	0 (0%)
Normaali	4 (17%)	1 (11%)

Kaavio 3. Toimintakyky taudin eri vaiheissa modified Rankin scalen asteikolla.



5. POHDINTA

Tutkimuksessa arvioitiin OYS:ssa todettujen GBS-tapausten diagnostiikkaa, hoitoa ja ennustetta. Diagnoosiin tarvittavat löydökset löytyivät lähes kaikilta ja diagnoosin tukena toimivat ENMG ja likvornäyte vahvistivat diagnoosia suurimmassa osassa tapauksista. Kaikki kävelykyvyn menettäneet potilaat (mRS>3) hoidettiin immunoterapialla ja myös lievemmän taudin sairastaneista suurin osa. Ennustetta ei tällä tutkimuksella voitu luotettavasti arvioida, sillä vain pieni osa potilaista kävi kontroleissa OYS:ssa. Luultavaa on, että osa kontroleista on tapahtunut keskussairaalassa tai lievempien tapausten osalta perusterveydenhuollon tasolla. Erillisten tietojärjestelmien takia asiasta ei ole varmuutta. Tutkimus antoi siis parhaiten kuvan diagnostiikasta ja hoidon käytännöistä OYS:ssa.

GBS:n diagnoosin tarvitaan symmetrinen lihasheikkous ja vaimentuneet tai sammuneet refleksit heikentyneissä raajoissa (Sejvar ym. 2011, van den Berg, Bianca ym. 2014, Willison ym. 2016). Lihashheikkous löytyi aineiston potilailla 85% ja heikentyneet refleksit 95% tapauksissa. Taudille klassinen likvorlöydös oli 66% otetuissa näytteissä ja GBS:n sopiva ENMG-löydös 85%. Poikkeava aivohermolöydös oli 35% tapauksista.

Luvut vastaavat tulovaiheen oireita ja löydöksiä verrattuna tutkimukseen, jossa arvioitiin Brightonin kriteerejä (Fokke ym. 2014). Oireyhtymään sopiva ENMG-löydös löytyi aineistomme potilailla suuremmalla osalla (85%). Tämä selittyy parhaiten sillä, että myös mahdollisesti GBS:aan sopivat löydökset luokiteltiin tähän ryhmään. Aineistoon otettiin mukaan Miller-Fisherin variantin sairastaneet potilaat, jotka taas oli jätetty pois Fokken (2014) artikkelissa, mikä voi selittää hieman vähäisempää lihashheikkouden määrää aineistomme potilailla.

Mielenkiintoisena löydöksenä OYS:n käytännöistä löytyi se, että pään magneettitutkimus tai tietokonetomografiatutkimus tehtiin 75% potilaista. Yhdessäkään tapauksessa kuvantamistutkimus ei selittänyt oirekuvaa ja yksittäisistä sattumalöydöksistä huolimatta se ei tuonut muutosta sen hetkisen neurologisen oirekuvan hoitolinjaan. Suurimmalla osalla potilaista oli alemman motoneuronin vaurion kuva (95% heikentyneet refleksit) ja vain hieman yli kolmanneksella oli aivohermolöydös. Tasodiagnostiikan puolesta osassa tapauksissa pään kuvantaminen ei siis ole ollut perusteltua. Toisaalta myös niissä tapauksissa, joissa ei ole ollut viitteitä aivotason patologiasta, on kuvantamistutkimuksella voitu poissulkea kohonnut aivopaine ennen likvornäytteen ottamista.

Tutkimus kuvasi hyvin hoitokäytäntöjä OYS:ssa. Immunoterapialla hoidettiin suurin osa potilaista ja se tapahtui pääsääntöisesti antamalla IVIg:a. Viidelle potilaalle ei annettu immunoterapiaa, mutta heistä jokainen pysyi kävelykyisenä ($mRS \leq 3$) hoitojakson aikana. Kaikki, joiden mRS oli yli 3 taudin vaikeimmassa vaiheessa hoidettiin immunoterapialla. Myös lieviä tautimuotoja hoidettiin IVIg:lla, vaikka tutkimusnäyttö immunoterapian tehosta on suurimmassa osassa tutkimuksissa osoitettu potilailla, jotka eivät ole pystyneet kävelemään ilman apua taudin aikana (Hughes ym. 2007). Tämä on kuitenkin yleistä maailmalla, ja kahdessa tutkimuksessa on osoitettu lievempien GBS-tapausten immunoterapialla olevan yhteyttä lyhyempään hoitoaikaan ja nopeampaan toipumisen alkamiseen (Verboon ym. 2017, Verboon ym. 2019). Lievien tapausten hoitoa IVIg:lla on tutkittu pienessä otannassa lapsipotilailla ja aikuispotilailla lievien tapausten hoitoa on tutkittu plasmafereesilla. IVIg mahdollisesti vaikuttaa samoin myös aikuispotilaiden lievemmissä GBS-tapauksissa, sillä vaikeammassa tapauksissa IVIg:n ja plasmafereesin välillä ei ole todettu eroa vaikuttavuudessa (Ortiz-Salas ym. 2016). Lievien GBS-tapausten hoito immunoterapialla tarvitsee tulevaisuudessa jatkotutkimusta.

Kolmelle potilaalle immunoterapia annettiin toistamiseen, mutta tutkimuksessa ei eritelty liittyykö se huonoon hoitovasteeseen vai hoitoon liittyvään relapsiin. Yhden potilaan IVIg-hoitoa jatkettiin plasmafereesillä, mikä ei ole suositeltavaa (Verboon ym. 2017). Toinen plasmafereesin saanut potilas sai IVIg:sta allergisen reaktion, minkä takia jatkohoito plasmafereesilla oli aiheen.

Kuolleisuus aineiston potilailla oli 4%, mikä on samaa tasoa kuin muualla Euroopassa tai Pohjois-Amerikassa (van den Berg ym. 2014). Tutkimuksen potilaiden pitkäaikaisennustetta on vaikea arvioida, sillä vain 16 potilasta kävi vähintään kahdessa kontrollissa ja ensimmäisessä kontrollissa kävi 37 potilasta. Huomattavaa kuitenkin on, ettei viimeisessä kontrollissa yhdenkään potilaan mRS ollut yli 2. Ainoastaan yksi potilas, jonka mRS oli 4 ensimmäisessä kontrollissa, ei käynyt toisessa kontrollissa. Lähes kaikki OYS:ssa kontrolleissa käyneet säilyttivät kyvyn kävellä apuvälineiden kanssa tai ilman. Tämä voi selittyä sillä, että myös lievemmän taudin sairastaneet kävivät kontrolleissa. Useissa tutkimuksissa potilailla on ollut vaikeampi tautimuoto, jonka tiedetään heikentävän kuntoutumisennustetta (van Koningsveld ym. 2007, Walgaard ym. 2011) Lisäksi on huomattava tutkimuksen pieni koko ja se, että vain osa oireyhtymän sairastaneista kävi kontrolleissa.

Tutkimus kuvasi varsin tarkasti OYS:n hoitokäytäntöjä ja kohtuullisen hyvin diagnostiikkaa. Diagnostiikka sekä hoito on ollut varsin samanlaista koko 10 vuoden aikana. Diagnostiikassa kaikilta on asianmukaisesti tutkittu ENMG sekä lähes kaikilta likvor. Alle puolet todetuista GBS:sta oli luokiteltu alatyyppeihin, mutta toisaalta hoito määräytyy kliinisen kuvan perusteella. Ainoastaan itsessään hyväennusteisen Miller-Fisherin variantin hoidossa immunoterapian teho on vähäinen, mutta toisaalta immunoterapia nopeuttaa paranemisen alkamista (Mori ym. 2007). Kaikki kävelykyvyn menettäneet on hoidettu asiallisesti immunoterapialla nykyisen tutkimustiedon mukaisesti. Lievempien tapausten immunoterapia on usein aloitettu. Tämä on perusteltua, sillä immunoterapialla on yhteys lyhyempään hoitoaikaan ja toipumisen alkamisen nopeutumiseen lievemmissä tautitapauksissa (Verboon. ym 2017). Potilaiden ennustetta ei tässä tutkimuksessa voitu luotettavasti arvioida potilaiden suuren poistuman takia kontrolleista, mikäli tätä jatkossa haluttaisiin arvioida hoidetut potilaat tulisi kutsua rutiininomaisiin kontrolleihin.

LÄHDELUETTELO

- Berciano J, Sedano MJ, Pelayo-Negro AL, Garcia A, Orizaola P, Gallardo E ym. (2017). Proximal nerve lesions in early Guillain-Barre syndrome: implications for pathogenesis and disease classification. *Journal of neurology* 264(2): 221-236.
- Bernsen RA, de Jager AE, Schmitz PI & van der Meche, F. G. (1999). Residual physical outcome and daily living 3 to 6 years after Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 53(2): 409-410.
- Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S, Lastere S, Roche C, Vanhomwegen J ym. (2016). Guillain-Barre Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet (London, England)* 387(10027): 1531-1539.
- Capasso A, Ompad DC, Vieira DL, Wilder-Smith A & Tozan Y (2019). Incidence of Guillain-Barre Syndrome (GBS) in Latin America and the Caribbean before and during the 2015-2016 Zika virus epidemic: A systematic review and meta-analysis. *PLoS neglected tropical diseases* 13(8): e0007622.
- Fokke C, van den Berg B, Drenthen J, Walgaard C, van Doorn PA & Jacobs BC (2014). Diagnosis of Guillain-Barre syndrome and validation of Brighton criteria. *Brain : a journal of neurology* 137(Pt 1): 33-43.
- Hughes RA, Swan AV, Raphael JC, Annane D, van Koningsveld R & van Doorn PA (2007). Immunotherapy for Guillain-Barre syndrome: a systematic review. *Brain : a journal of neurology* 130(Pt 9): 2245-2257.
- Kleyweg RP & van der Meche, F. G. (1991). Treatment related fluctuations in Guillain-Barre syndrome after high-dose immunoglobulins or plasma-exchange. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 54(11): 957-960.
- Martin Arias LH, Sanz R, Sainz M, Treceno C & Carvajal A (2015). Guillain-Barre syndrome and influenza vaccines: A meta-analysis. *Vaccine* 33(31): 3773-3778.
- McGrogan A, Madle GC, Seaman HE & de Vries CS (2009). The epidemiology of Guillain-Barre syndrome worldwide. A systematic literature review. *Neuroepidemiology* 32(2): 150-163.
- Mori M, Kuwabara S, Fukutake T & Hattori T (2007). Intravenous immunoglobulin therapy for Miller Fisher syndrome. *Neurology* 68(14): 1144-1146.
- Odaka M, Yuki N, Yamada M, Koga M, Takemi T, Hirata K ym. (2003). Bickerstaff's brainstem encephalitis: clinical features of 62 cases and a subgroup associated with Guillain-Barre syndrome. *Brain : a journal of neurology* 126(Pt 10): 2279-2290.
- Ortiz-Salas P, Velez-Van-Meerbeke A, Galvis-Gomez CA & Rodriguez QJH (2016). Human Immunoglobulin Versus Plasmapheresis in Guillain-Barre Syndrome and Myasthenia Gravis: A Meta-Analysis. *Journal of clinical neuromuscular disease* 18(1): 1-11.

- Parra B, Lizarazo J, Jimenez-Arango JA, Zea-Vera AF, Gonzalez-Manrique G, Vargas J ym. (2016). Guillain-Barre Syndrome Associated with Zika Virus Infection in Colombia. *The New England journal of medicine* 375(16): 1513-1523.
- Rudant J, Dupont A, Mikaeloff Y, Bolgert F, Coste J & Weill A (2018). Surgery and risk of Guillain-Barre syndrome: A French nationwide epidemiologic study. *Neurology* 91(13): e1220-e1227.
- Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai JZ, Keenlyside RA, Ziegler DW, Retailliou HF ym. (1979). Guillain-Barre syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States, 1976--1977. *American Journal of Epidemiology* 110(2): 105-123.
- Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M & Morgan OW (2011). Population incidence of Guillain-Barre syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology* 36(2): 123-133.
- Sejvar JJ, Kohl KS, Gidudu J, Amato A, Bakshi N, Baxter R ym. (2011). Guillain-Barre syndrome and Fisher syndrome: case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 29(3): 599-612.
- Sipila JOT, Soilu-Hanninen M, Ruuskanen JO, Rautava P & Kyto V (2017). Epidemiology of Guillain-Barre syndrome in Finland 2004-2014. *Journal of the peripheral nervous system : JPNS* 22(4): 440-445..
- van den Berg B, Bunschoten C, van Doorn PA & Jacobs BC (2013). Mortality in Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 80(18): 1650-1654.
- van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, Fokke C, Jacobs BC & van Doorn PA (2014). Guillain-Barre syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nature Reviews Neurology* 10(8): 469-482.
- van Koningsveld R, Steyerberg EW, Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA & Jacobs BC (2007). A clinical prognostic scoring system for Guillain-Barre syndrome. *The Lancet.Neurology* 6(7): 589-594.
- van Koningsveld R, Schmitz PI, Meche FG, Visser LH, Meulstee J, van Doorn PA ym. (2004). Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain-Barre syndrome: randomised trial. *Lancet (London, England)* 363(9404): 192-196.
- Vellozzi C, Iqbal S & Broder K (2014). Guillain-Barre syndrome, influenza, and influenza vaccination: the epidemiologic evidence. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 58(8): 1149-1155.
- Verboon C, van Doorn PA & Jacobs BC (2017). Treatment dilemmas in Guillain-Barre syndrome. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 88(4): 346-352.
- Verboon C, Doets AY, Galassi G, Davidson A, Waheed W, Pereon Y ym. (2019). Current treatment practice of Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 93(1): e59-e76.

- Verboon C, van den Berg B, Cornblath DR, Venema E, Gorson KC, Lunn MP ym. (2020). Original research: Second IVIg course in Guillain-Barre syndrome with poor prognosis: the non-randomised ISID study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 91(2): 113-121.
- Wakerley BR & Yuki N (2013). Infectious and noninfectious triggers in Guillain-Barre syndrome. *Expert review of clinical immunology* 9(7): 627-639.
- Wakerley BR, Uncini A, Yuki N, GBS Classification Group & GBS Classification Group (2014). Guillain-Barre and Miller Fisher syndromes--new diagnostic classification. *Nature reviews.Neurology* 10(9): 537-544.
- Walgaard C, Lingsma HF, Ruts L, van Doorn PA, Steyerberg EW & Jacobs BC (2011). Early recognition of poor prognosis in Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 76(11): 968-975.
- Walgaard C, Lingsma HF, Ruts L, Drenthen J, van Koningsveld R, Garssen MJ ym. (2010). Prediction of respiratory insufficiency in Guillain-Barre syndrome. *Annals of Neurology* 67(6): 781-787.
- Webb AJ, Brain SA, Wood R, Rinaldi S & Turner MR (2015). Seasonal variation in Guillain-Barre syndrome: a systematic review, meta-analysis and Oxfordshire cohort study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 86(11): 1196-1201.
- Willison HJ, Jacobs BC & van Doorn PA (2016). Guillain-Barre syndrome. *Lancet* 388(10045): 717-727.
- Winer JB (2011). Guillain-Barre syndrome: clinical variants and their pathogenesis. *Journal of neuroimmunology* 231(1-2): 70-72.
- Yuki N & Hartung H (2012). Guillain-Barre syndrome. *New England Journal of Medicine* 366(24): 2294-2304.
- Zhang G, Li Q, Zhang R, Wei X, Wang J & Qin X (2015). Subtypes and Prognosis of Guillain-Barre Syndrome in Southwest China. *PloS one* 10(7): e0133520.