

INFEZIONI, VACCINI E SINDROME DI GUILLAIN-BARRE'

A cura della Dott.ssa Maria Sofia Molonia

TAKE HOME MESSAGES

- La sindrome di Guillain-Barré (GBS) è una malattia autoimmune, a carico del sistema nervoso periferico, che tipicamente si sviluppa a seguito di infezione;
- L'associazione tra malattie infettive emergenti, come l'infezione da virus Zika e la malattia da SARS-Cov2 con GBS, è attualmente un argomento di dibattito;

INTRODUZIONE

La sindrome di Guillain-Barré (GBS) è una malattia autoimmune, a carico del sistema nervoso periferico, che danneggia le cellule nervose, provocando dolore, intorpidimento e debolezza muscolare. Scatenata probabilmente da infezioni batteriche o virali, essa si manifesta con paralisi progressiva degli arti, solitamente prima agli arti inferiori e successivamente agli arti superiori (andamento disto-proximale) (1,2). Negli ultimi anni, è stata riscontrata una maggiore incidenza di GBS contemporaneamente alla comparsa di nuove malattie infettive, quali l'influenza suina H1N1 (2009), la recrudescenza della poliomielite (2014), l'epidemia di Ebola in Africa occidentale (2014) e nella Repubblica del Congo (2018-2019), l'infezione da virus Zika (2015-2016) e la malattia da coronavirus (COVID-19) (2019) (3). In particolare, in questo studio (4), è stata esaminata in dettaglio l'associazione tra infezione da virus Zika e COVID-19 ed insorgenza di GBS.

INFEZIONI PRECEDENTI E GBS

La GBS si sviluppa entro 4 settimane successive ad eventi antecedenti (5,6). Tra questi, le infezioni batteriche e virali costituiscono i più comuni, anche se è stata riscontrata aumento dell'incidenza di GBS anche a seguito di vaccinazione, di interventi chirurgici o di somministrazione di inibitori del checkpoint immunitario (7). Diversi agenti patogeni, tra cui *Campylobacter jejuni*, *Mycoplasma pneumoniae*, citomegalovirus, virus di Epstein-Barr, virus dell'epatite A, virus dell'influenza A e dell'influenza B, sono stati associati a sviluppo di GBS (5,6): l'infezione con questi agenti patogeni, determina, infatti, la produzione di autoanticorpi diretti contro le componenti nervose periferiche (1). Nello specifico, è possibile classificare la GBS in polineuropatia

demyelinizzante infiammatoria acuta (AIDP), neuropatia assonale motoria acuta (AMAN) e neuropatia assonale sensitivo-motoria acuta (AMSAN) (8). Inoltre, sebbene l'infezione antecedente sia stata ricondotta all'insorgenza sia della forma assonale che di quella demielinizzante, alcuni patogeni sono strettamente associati ad un'isoforma specifica (9,10): la GBS, che si verifica dopo l'infezione da virus Zika o COVID-19 di solito, infatti, si manifesta come AIDP, mentre l'infezione da *Campylobacter jejuni* è fortemente associata con AMAN (10).

ASSOCIAZIONE TRA INFEZIONE DA VIRUS ZIKA ED INSORGENZA DI GBS

L'infezione da virus Zika è un'infezione virale, trasmessa da una zanzara, che in genere non causa sintomi (11,12); alle volte, però, può determinare febbre, eruzioni cutanee, cefalea, dolori articolari (artralgia o mialgia) o infezioni oculari (13). Il contagio da uomo a uomo avviene principalmente per via sessuale (14), trasfusioni di sangue (15), o trapianto di organi (16), mentre la trasmissione madre-feto in gravidanza, può portare a comparsa di microcefalia nei neonati (17). L'associazione tra infezione da virus Zika ed insorgenza di GBS è stata notata per la prima volta nel 2013 nella Polinesia francese (18) e, da allora, un aumento dell'incidenza di GBS, a seguito d'infezione Zika, è stata segnalata anche in America Latina e nei Caraibi (19-21). L'isoforma di GBS prevalente in questo caso è la AIDP (22), e le caratteristiche cliniche determinano principalmente debolezza agli arti inferiori, frequente coinvolgimento dei nervi cranici e dei nervi facciali (18,20,21), si verifica, inoltre, paralisi dei muscoli respiratori (23). Nei casi di GBS associati all'infezione da virus Zika, sono stati riscontrati, in aggiunta, livelli più elevati di anticorpi anti-ganglioside rispetto ai pazienti con sola infezione da virus Zika (24). La prognosi, tuttavia, sembra essere simile sia per GBS classico che per GBS associato a Zika (25).

ASSOCIAZIONE TRA INFEZIONE DA VIRUS SARS-COV-2 ED INSORGENZA DI GBS

Il COVID-19 è una malattia infettiva respiratoria causata dal virus denominato SARS-CoV-2, appartenente alla famiglia dei coronavirus (26). Tale virus colpisce principalmente il tratto respiratorio superiore ed inferiore ma può determinare sintomi che riguardano tutti gli organi ed apparati. In più della metà dei casi, l'infezione decorre in maniera del tutto asintomatica, mentre in circa un terzo dei casi presenta sintomi simil-influenzali (forma paucisintomatica). In una minoranza (circa 5-6% dei casi), invece, la malattia può manifestarsi in forma moderata o grave, con rischio di complicanze soprattutto respiratorie (27). Fin dall'inizio dell'epidemia da COVID-19, è stato rilevato un aumento dell'incidenza della GBS, che ha suggerito una possibile relazione fisiopatologica tra le due malattie (28-30). Inoltre, è stato evidenziato che, nella maggior parte dei casi, l'isoforma di GBS predominante era quella AIDP (30-33), anche se sono stati segnalati anche pazienti affetti

da AMAN o AMSAN (33-35). In alcuni pazienti è stata inoltre riscontrata la sindrome di Miller-Fisher: variante rara della sindrome di Guillain-Barré, che interessa i nervi cranici e che determina principalmente oftalmoplegia acuta ed atassia dell'andatura e dell'equilibrio (36-38).

ASSOCIAZIONE TRA VACCINAZIONI ED INSORGENZA DI GBS

La vaccinazione rappresenta una delle più importanti scoperte scientifiche nella storia della medicina e ha contribuito in modo fondamentale ad incrementare la speranza di vita. Il principio di azione dei vaccini è rappresentato, infatti, dall'immunizzazione attiva contro le infezioni, ottenuta mediante l'esposizione ad una piccolissima quantità di agenti infettivi inattivati (virus o batteri, uccisi o attenuati o più spesso parti di essi) che, mimando l'infezione naturale senza provocare malattia, attivano tutti i meccanismi di riconoscimento e difesa da parte del sistema immunitario, che sarà pertanto in grado di eliminare l'agente patogeno nel momento in cui il soggetto immune dovesse essere esposto al contagio (39). Mentre, però, al giorno d'oggi non esiste alcun vaccino autorizzato per il virus Zika (40), poiché la diminuzione del numero di pazienti affetti ha aumentato la difficoltà nell'eseguire prove di fase 3 (sebbene fossero già state superate le prove di fase 1 e 2) (41), per il COVID-19 sono stati ultimamente approvati vaccini capaci di indurre risposte immunitarie alle proteine spike localizzate sulla superficie dei coronavirus (42,43). Per quanto riguarda i nuovi vaccini sviluppati contro il COVID-19, attualmente, non sono stati segnalati casi di GBS a seguito di vaccinazione con i virus a mRNA (42,43), tuttavia, la GBS sarà aggiunta alla lista degli effetti indesiderati, con frequenza molto rara, dei vaccini a vettore virale (44,45). In conclusione, è necessario, dunque, in considerazione della gravità di questa condizione, sensibilizzare gli operatori sanitari e le persone che assumono il vaccino per consentire una diagnosi precoce, cure di supporto e trattamento, tuttavia, il rischio a cui si incorre non è considerato un valido motivo per limitare la somministrazione dei vaccini stessi, perché, in ogni caso, i benefici superano i rischi (46).

BIBLIOGRAFIA

1. Yuki N, Hartung HP. Guillain-Barre' syndrome. *N Engl J Med.* 2012;366(24):2294–304
2. Webb AJ, Brain SA, Wood R, Rinaldi S, Turner MR. Seasonal variation in Guillain-Barre' syndrome: a systematic review, meta-analysis and Oxfordshire cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86(11):1196–201.
3. Jee Y. WHO International Health Regulations Emergency Committee for the COVID-19 outbreak. *Epidemiol Health.* 2020;42:e2020013.
4. Koike, Haruki, Atsuro Chiba, and Masahisa Katsuno. "Emerging Infection, Vaccination, and Guillain–Barré Syndrome: A Review." *Neurology and Therapy* (2021): 1-15.
5. Jacobs BC, Rothbarth PH, van der Meche' FG, Herbrink P, Schmitz PI, de Klerk MA, van Doorn PA. The spectrum of antecedent infections in Guillain- Barre' syndrome: a case-control study. *Neurology.* 1998;51(4):1110–5.
6. Hao Y, Wang W, Jacobs BC, Qiao B, Chen M, Liu D, Feng X, Wang Y. Antecedent infections in Guillain Barre' syndrome: a single-center, prospective study. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019;6(12):2510–7.
7. Shahrizaila N, Lehmann HC, Kuwabara S. Guillain- Barre' syndrome. *Lancet.* 2021;397(10280):1214–28
8. Koike H, Katsuno M. The role of macrophages in Guillain-Barre' syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurol Clin Neurosci.* 2021;9(3):203–10.
9. Matsui N, Nodera H, Kuzume D, Iwasa N, Unai Y, Sakai W, Miyazaki Y, Yamazaki H, Osaki Y, Mori A, Furukawa T, Tsukamoto-Miyashiro A, Shimatani Y, Yamasaki M, Izumi Y, Kusunoki S, Arisawa K, Kaji R. Guillain-Barre' syndrome in a local area in Japan, 2006–2015: an epidemiological and clinical study of 108 patients. *Eur J Neurol.* 2018;25(5):718–24.
10. Koike H, Katsuno M. Macrophages and autoantibodies in demyelinating diseases. *Cells.* 2021;10(4): 844.
11. Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, Pretrick M, Marfel M, Holzbauer S, Dubray C, Guillaumot L, Griggs A, Bel M, Lambert AJ, Laven J, Kosoy O, Panella A, Biggerstaff BJ, Fischer M, Hayes EB. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med.* 2009;360(24):2536–43.
12. Petersen LR, Jamieson DJ, Powers AM, Honein MA. Zika virus. *N Engl J Med.* 2016;374(16):1552–63.
13. Kutsuna S. Zika virus infection: clinical overview with a summary of Japanese cases. *Clin Exp Neuroimmunol.* 2017;8(3):192–8.
14. Foy BD, Kobylinski KC, Chilson Foy JL, Blitvich BJ, da Rosa AT, Haddock AD, Lanciotti RS, Tesh RB. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(5): 880–2.
15. Motta IJ, Spencer BR, da Silva SGC, Arruda MB, Dobbin JA, Gonzaga YB, Arcuri IP, Tavares RC, Atta EH, Fernandes RF, Costa DA, Ribeiro LJ, Limonte F, Higa LM, Voloch CM, Brindeiro RM, Tanuri A, Ferreira OC Jr. Evidence for transmission of zika virus by platelet transfusion. *N Engl J Med.* 2016;375(11):1101–3.
16. Nogueira ML, Estofolete CF, Terzian AC, do Vale EPM, da Silva RC, da Silva RF, Ramalho HJ, Charpiot IMF, Vasilakis N, Abbud-Filho M. Zika virus infection and solid organ transplantation: a new challenge. *Am J Transplant.* 2017;17(3):791–95.
17. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popovic' M, Poljs'ak-Prijatelj M, Mraz J, Kolenc M, Resman Rus K, Vesnaver Vipotnik T, Fabjan Vodusek V, Vizjak A, Piz'em J, Petrovec M, Avsic' Z' T. Zika virus associated with microcephaly. *N Engl J Med.* 2016;374(10):951–8.

18. Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S, Lastère S, Roche C, Vanhomwegen J, Dub T, Baudouin L, Teissier A, Larre P, Vial AL, Decam C, Choumet V, Halstead SK, Willison HJ, Musset L, Manuguerra JC, Despres P, Fournier E, Mallet HP, Musso D, Fontanet A, Neil J, Ghawche´ F. Guillain-Barre´ Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet*. 2016;387(10027):1531–9.
19. Dos Santos T, Rodriguez A, Almiron M, Sanhueza A, Ramon P, de Oliveira WK, Coelho GE, Badaro´ R, Cortez J, Ospina M, Pimentel R, Masis R, Hernandez F, Lara B, Montoya R, Jubithana B, Melchor A, Alvarez A, Aldighieri S, Dye C, Espinal MA. Zika virus and the Guillain-Barre´ syndrome—case series from seven countries. *N Engl J Med*. 2016;375(16): 1598–601.
20. Parra B, Lizarazo J, Jimé´nez-Arango JA, Zea-Vera AF, Gonza´lez-Manrique G, Vargas J, Angarita JA, Zun˜iga G, Lopez-Gonzalez R, Beltran CL, Rizcala KH, Morales MT, Pacheco O, Ospina ML, Kumar A, Cornblath DR, Mun˜oz LS, Osorio L, Barreras P, Pardo CA. Guillain-Barre´ syndrome associated with zika virus infection in Colombia. *N Engl J Med*. 2016;375(16): 1513–23.
21. da Silva IRF, Frontera JA, de Filippis AMB, Nascimento OJMD, RIO-GBS-ZIKV Research Group. Neurologic complications associated with the zika virus in Brazilian adults. *JAMA Neurol*. 2017;74(10): 1190–8.
22. Dhiman G, Abraham R, Griffin DE. Human Schwann cells are susceptible to infection with Zika and yellow fever viruses, but not dengue virus. *Sci Rep*. 2019;9(1):9951.
23. Arias A, Torres-Tobar L, Herna´ndez G, Paipilla D, Palacios E, Torres Y, Duran J, Ugarte US, Ardila- Sierra A, Castellanos G. Guillain-Barre´ syndrome in patients with a recent history of Zika in Cu´cuta, Colombia: a descriptive case series of 19 patients from December 2015 to March 2016. *J Crit Care*. 2017;37:19–23.
24. Nascimento OJM, da Silva IRF. Guillain-Barre´ syndrome and Zika virus outbreaks. *Curr Opin Neurol*. 2017;30(5):500–7.
25. Rivera-Correa J, de Siqueira IC, Mota S, do Rosa´rio MS, de Jesus PAA, Alcantara LCJ, Ernst JD, Rodriguez A. Anti-ganglioside antibodies in patients with Zika virus infection-associated Guillain-Barre´ Syndrome in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13(9): e0007695.
26. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(3):141–54.
27. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with the coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
28. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, Kneen R, Defres S, Sejvar J, Solomon T. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol*. 2020;19(9):767–83.
29. Fragiol M, Miro´ O, Llorens P, Jimé´nez S, Pin˜era P, Burillo G, Martı´n A, Martı´n-Sa´nchez FJ, Garcı´a-Lamberechts EJ, Jacob J, Alque´zar-Arbe´ A, Jua´rez R, Jimé´nez B, Del Rio R, Mateo Roca M, Garcı´a AH, Lo´pez Laguna N, Lopez Diez MP, Pedraza Garcı´a J, Ferna´ndez de Simo´n Almela A, Lopez Diaz JJ, Eiroa Herna´ndez P, Ruiz de Lobera N, Porta-Etessam J, Ferna´ndez Pe´rez C, Calvo E, Gonza´lez Del Castillo J, SIESTA (Spanish Investigators in Emergency Situations Team) network. Incidence, clinical, risk factors and outcomes of Guillain-Barre´ in Covid-19. *Ann Neurol*. 2021;89(3):598–603.

30. Filosto M, Cotti Piccinelli S, Gazzina S, Foresti C, Frigeni B, Servalli MC, Sessa M, Cosentino G, Marchioni E, Ravaglia S, Briani C, Castellani F, Zara G, Bianchi F, Del Carro U, Fazio R, Filippi M, Magni E, Natalini G, Palmerini F, Perotti AM, Bellomo A, Osio M, Scopelliti G, Carpo M, Rasera A, Squintani G, Doneddu PE, Bertasi V, Cotelli MS, Bertolasi L, Fabrizi GM, Ferrari S, Ranieri F, Caprioli F, Grappa E, Broglio L, De Maria G, Leggio U, Poli L, Rasulo F, Latronico N, Nobile-Orazio E, Padovani A, Uncini A. Guillain-Barre' syndrome and COVID-19: an observational multicentre study from two Italian hotspot regions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (in press).
31. Caress JB, Castoro RJ, Simmons Z, Scelsa SN, Lewis RA, Ahlawat A, Narayanaswami P. COVID-19-associated Guillain-Barre' syndrome: the early pandemic experience. *Muscle Nerve*. 2020;62(4):485–91.
32. Uncini A, Vallat JM, Jacobs BC. Guillain-Barre' syndrome in SARS-CoV-2 infection: an instant systematic review of the first six months of pandemic. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(10): 1105–10.
33. Sriwastava S, Kataria S, Tandon M, Patel J, Patel R, Jowkar A, Daimiee M, Bernitsas E, Jaiswal P, Lisak RP. Guillain Barre' Syndrome and its variants as a manifestation of COVID-19: a systematic review of case reports and case series. *J Neurol Sci*. 2021;420: 117263.
34. Hirayama T, Hongo Y, Kaida K, Kano O. Guillain- Barre' syndrome after COVID-19 in Japan. *BMJ Case Rep*. 2020;13(10):e239218.
35. Petrelli C, Scendoni R, Paglioriti M, Logullo FO. Acute motor axonal neuropathy related to COVID- 19 infection: a new diagnostic overview. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2020;22(2):120–1.
36. Gutierrez-Ortiz C, Méndez-Guerrero A, Rodrigo-Rey S, San Pedro-Murillo E, Bermejo-Guerrero L, Gordo-Man˜as R, de Arago´n-Go´mez F, Benito-Leo´n J. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology*. 2020;95(5):e601–5.
37. Guilmot A, Maldonado Sloopjes S, Sellimi A, Bronchain M, Hanseeuw B, Belkhir L, Yombi JC, De Greef J, Pothien L, Yildiz H, Duprez T, Fille´e C, Anantharajah A, Capes A, Hantson P, Jacquerye P, Raymackers JM, London F, El Sankari S, Ivanoiu A, Maggi P, van Pesch V. Immune-mediated neurological syndromes in SARS-CoV-2-infected patients. *J Neurol*. 2021;268(3):751–7.
38. 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):677–9.
39. Ura T, Yamashita A, Mizuki N, Okuda K, Shimada M. New vaccine production platforms used in developing SARS-CoV-2 vaccine candidates. *Vaccine*. 2021;39(2):197–201.
40. Pielnaa P, Al-Saadawe M, Saro A, Dama MF, Zhou M, Huang Y, Huang J, Xia Z. Zika virus-spread, epidemiology, genome, transmission cycle, clinical manifestation, associated challenges, vaccine and antiviral drug development. *Virology*. 2020;543: 34–42.
41. Vannice KS, Casseti MC, Eisinger RW, Hombach J, Knezevic I, Marston HD, Wilder-Smith A, Cavaleri M, Krause PR. Demonstrating vaccine effectiveness during a waning epidemic: a WHO/NIH meeting report on approaches to development and licensure of Zika vaccine candidates. *Vaccine*. 2019;37(6): 863–8.
42. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Perez JL, Pe´rez Marc G, Moreira ED, Zerbini C, Bailey R, Swanson KA, Roychoudhury S, Koury K, Li P, Kalina WV, Cooper D, Frenck RW Jr, Hammitt LL, Tuˆrci Oˆ , Nell H, Schaefer A, Uˆnal S, Tresnan DB, Mather S, Dormitzer PR, Sˆahin U, Jansen KU, Gruber WC,

- C4591001 Clinical Trial Group. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383(27): 2603–15.
43. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, Diemert D, Spector SA, Rouphael N, Creech CB, McGettigan J, Khetan S, Segall N, Solis J, Brosz A, Fierro C, Schwartz H, Neuzil K, Corey L, Gilbert P, Janes H, Follmann D, Marovich M, Mascola J, Polakowski L, Ledgerwood J, Graham BS, Bennett H, Pajon R, Knightly C, Leav B, Deng W, Zhou H, Han S, Ivarsson M, Miller J, Zaks T, COVE Study Group. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med.* 2021;384(5): 403–16.
44. Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truyers C, de Groot AM, Stoop J, Tete S, Van Damme W, Leroux-Roels I, Berghmans PJ, Kimmel M, Van Damme P, de Hoon J, Smith W, Stephenson KE, De Rosa SC, Cohen KW, McElrath MJ, Cormier E, Scheper G, Barouch DH, Hendriks J, Struyf F, Douoguih M, Van Hoof J, Schuitemaker H. Interim results of a phase 1–2a trial of Ad26.COV2.S Covid- 19 vaccine. *N Engl J Med.* 2021;384(19):1824–35.
45. Ma´rquez Loza AM, Holroyd KB, Johnson SA, Pilgrim DM, Amato AA. Guillain-Barre´ syndrome in the placebo and active arms of a COVID-19 vaccine clinical trial: temporal associations do not imply causality. *Neurology.* (in press).
46. Principi N, Esposito S. Vaccine-preventable diseases, vaccines and Guillain-Barre´ syndrome. *Vaccine.* 2019;37(37):5544–50.