

Fisiopatología del síndrome de Guillain Barré axonal

BEATRIZ AGUIRRE, JAIME CARRIZOSA, DIANA P. MARTÍNEZ, JUAN GUILLERMO MONTOYA

Se describe la fisiopatología del síndrome de Guillain Barré axonal. Se consideran especialmente cinco aspectos: 1) Agentes etiológicos, específicamente el *Campylobacter jejuni*. 2) Susceptibilidad genética humana. 3) Mimetismo molecular entre lipopolisacáridos y lipoproteínas. 4) Mecanismo de acción de los anticuerpos antigangliósidos y 5) Hallazgos patológicos.

PALABRAS CLAVE

SÍNDROME DE GUILLAIN BARRÉ AXONAL

CAMPYLOBACTER JEJUNI

MIMETISMO MOLECULAR

ANTICUERPOS ANTIGANGLIÓSIDOS

La fisiopatología del SGB axonal logra aclararse mejor si se conocen las características del agente causal, del ser humano susceptible, su relación fisiopatológica y los hallazgos morfológicos identificados hasta el momento.

.....
DOCTORA BEATRIZ AGUIRRE L., MD Especialista en Medicina Física y Rehabilitación, Universidad de Antioquia, Hospital Universitario San Vicente de Paúl; DOCTOR JAIME CARRIZOSA M. MD. Especialista en Neurología Infantil, Universidad de Antioquia, Hospital Universitario San Vicente de Paúl; DOCTORA DIANA P. MARTÍNEZ T., Residente de tercer año del programa de Medicina Física y Rehabilitación, Universidad de Antioquia; DOCTOR JUAN GUILLERMO MONTOYA CH., Residente del tercer año del programa de Medicina Física y Rehabilitación, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

AGENTE CAUSAL

ENTRE VARIOS AGENTES DESENCADENANTES el más frecuentemente relacionado con la parálisis flácida aguda (PFA) es el *Campylobacter jejuni* (1-7). Se trata de una bacteria gram negativa, microaerofílica, que puede ser comensal o patógena en el tracto gastrointestinal. Es una de las bacterias que con mayor frecuencia causa diarrea en los Estados Unidos donde se estima en cerca de 2.5 millones los afectados anualmente. *C. jejuni* es parte de la flora intestinal normal de animales salvajes y domésticos como bovinos, ovinos, aves y porcinos. La transmisión a los seres humanos ocurre por ingestión de comida contaminada de origen animal, agua contaminada o por contacto directo con animales domésticos contaminados. Ocasionalmente existe transmisión entre humanos.

El período de incubación usual es de 24 a 48 horas, pero si la cantidad de bacterias ingerida es pequeña, puede durar más de una semana. Las manifestaciones clínicas son las de una diarrea acuosa, que puede pasar a sanguinolenta, asociada a cólicos, fiebre y mialgias. La sintomatología aguda dura 2 días y va disminuyendo en una semana. Puede producir colitis, enteritis y, como complicaciones colecistitis, pancreatitis, cistitis y abortos sépticos. Las complicaciones, inflamatorias extraintestinales no supurativas incluyen la artritis reactiva y el SGB. En los países en desarrollo la infección afecta fundamentalmente a los niños, y las manifestaciones de diarrea son infrecuentes en adultos.

El período de excreción fecal durante la convalecencia es menor de 3 semanas, de tal forma que si se desarrolla el SGB es difícil aislar el microorganismo y sólo la serología determina que hubo una infección reciente por *C. jejuni*. El tratamiento de elección es la eritromicina y se usan como alternativas la tetraciclina y las fluoroquinolonas (8).

Se han identificado más de 60 serotipos, los cuales se catalogan según la clasificación de Penner, basada en la expresión de lipopolisacáridos (LPS) (2,9-12). Estas sustancias, también denominadas endotoxinas, son constituyentes de la membrana externa de muchas bacterias gram negativas. En general los LPS son glicolípidos fosforilados que constituyen los antígenos de superficie principales o antígenos O, y que sirven para mantener la integridad bacteriana y el funcionamiento de la membrana externa. Como estructuras de superficie son importantes en la interacción de las bacterias gram negativas con otros organismos. Los LPS poseen sitios de unión para anticuerpos y factores séricos, y por lo tanto están involucrados en el reconocimiento y la eliminación de bacterias por el sistema inmunológico. Son potentes inmunoestimuladores y activan fuertemente los linfocitos B, los granulocitos y los mononucleares. Dosis bajas de LPS se consideran benéficas porque generan resistencia a infecciones y tumores; sin embargo, sus actividades endotóxicas aumentan el potencial patógeno de estas bacterias. Algunos LPS inhiben la actividad del complemento y de la fagocitosis (12).

No todos los serotipos de *C. jejuni* están implicados en la patogénesis del SGB, e incluso se especula que sólo algunos biotipos de serotipos específicos están involucrados. Los serotipos O:19, O:2, O:4, O:5, O:16, O:41, O:1 y O:23,36 han estado relacionados con la PFA o el síndrome de Miller Fisher (1,2,10,11,13). De ellos pareciera que el O:19 estuviera muy relacionado con el SGB en China y Japón, mientras que el serotipo O:41 ha sido encontrado en Sudáfrica (1,2,10,11,13).

SUSCEPTIBILIDAD HUMANA

Es interesante reconocer que quienes desarrollan el SGB son sólo una minoría de los que se infectan por diferentes agentes microbianos. Se ha lanzado la hipótesis de que existen genes que predisponen a enfermedades, mientras que

individuos con genes equivalentes se recuperan de la infección sin desarrollar polineuropatía postinfecciosa. Un grupo de genes propuesto para explicar este fenómeno es el encargado de codificar para las moléculas de histocompatibilidad (sistema HLA).

En México se ha encontrado asociación entre el SGB y los antígenos de histocompatibilidad DR3, y en otras partes del mundo los alelos son DQB1 03, DQB1 06, DRB1 1301, HLA B35, DRB 1301 - 1303 y DRB1 1312 (14-17). Estas relaciones son diferentes según que se trate de la forma axonal o la desmielinizante del SGB, lo cual sugiere mecanismos diferentes de desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, estos datos deben ser tomados con cuidado ya que el número de pacientes estudiados es bajo.

Una vez infectado el paciente susceptible y desencadenada la respuesta inmunológica, las moléculas diana van a ser los gangliósidos. Estos son una clase de glicolípidos de membrana con más de 100 estructuras diferentes, que se encuentran en muchas partes del sistema nervioso central y periférico. Están compuestos en un extremo por una ceramida que se inserta en la capa bilipídica, y por un oligosacárido con ácido siálico que se orienta extracelularmente. Los gangliósidos modulan una gran variedad de funciones neuronales y actúan además como receptores de toxinas bacterianas y de anticuerpos (18).

MIMETISMO MOLECULAR: RELACIÓN ENTRE GANGLIÓSIDOS Y LIPOPOLISACÁRIDOS

En el estudio de la PFA se estableció inicialmente una relación entre el *C. jejuni* y la enfermedad (19). Más adelante se encontró que esta relación la

sustenta el descubrimiento de los anticuerpos antigangliósidos. Desde entonces se publicaron varios artículos que demostraron un vínculo estrecho entre los LPS del *C. jejuni* y los gangliósidos humanos, lo cual termina denominándose mimetismo molecular por su parecido estructural (5,10,11,13,20-22).

La similitud entre los LPS y los gangliósidos se ha establecido con métodos bioquímicos y biofísicos complejos, así como mediante estudios inmunológicos. Los primeros han demostrado con varias formas de cromatografía que la toxina del cólera reconoce tanto los gangliósidos como una fracción de los LPS, indicando que esta última posee un epítoto de gangliósido GM1. También se ha encontrado que los LPS purificados contienen galactosa, N-acetilgalactosamina y ácido acetilneuramínico, que a su vez son componentes del GM1. Al usar métodos de resonancia nuclear magnética con hidrógeno se evidenció que los oligosacáridos protruían del núcleo de los LPS; esa misma estructura es idéntica a los tetrasacáridos terminales del GM1 (20).

Los estudios inmunológicos han demostrado cómo los anticuerpos monoclonales contra gangliósido GQ1b reaccionan con fracciones de LPS de *C. jejuni*; estos anticuerpos están relacionados con el síndrome de Miller Fisher. Técnicas similares han sido útiles para describir qué serotipos de *C. jejuni* reaccionan con anticuerpos anti GM1, logrando descubrir muchos de ellos que no necesariamente han estado implicados en la patogénesis del SGB (11). Yuki y colaboradores (23) lograron desarrollar un modelo en conejos que al inyectarles una mezcla de gangliósidos desarrollan altos niveles de anticuerpos antiGM1, con posterior manifestación de PFA. Entre los anticuerpos antigangliósidos descritos los hay contra GM1, GD1a, GalNac-GD1a y GM1b que están en relación con la PFA axonal y contra GQ1b descrito

en el síndrome de Miller Fisher. El tipo de anticuerpo productor de la enfermedad es IgG.

En Japón han logrado establecer (20) que el *C. jejuni* serotipo O:19 portador del LPS parecido al GM1 induce una producción alta de anticuerpos contra el GM1 con apoyo de las células T ayudadoras. Al parecer, según algunos autores, son necesarios títulos altos de antiGM1 para producir la debilidad muscular (24). Un estudio realizado por Ho y colaboradores (25) demuestra que no sólo los niveles de anticuerpos están relacionados con el SGB, sino que existen anticuerpos selectivos para desencadenar la forma axonal o la desmielinizante de la enfermedad. Es así como los antiGD1a producen la PFA axonal y los antiGM1 están involucrados en las 2 formas de presentación (Tabla 1). Si bien puede existir una relación estrecha entre infección por *C. jejuni*, los niveles de anticuerpos contra GM1, GD1a, GalNAc GD1a y GD1b y la PFA axonal, es muy probable que otros organismos disparen también la respuesta inmunológica (7).

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DE LOS ANTICUERPOS ANTIGANGLIÓSIDOS

LA FISIOPATOLOGÍA DE LA PFA se explicaba a principios de la década del 90 con pasos muy sencillos: 1) La infección por un microorganismo induce la producción alta de anticuerpos. 2) Los anticuerpos se fijan a las terminales nerviosas causando debilidad muscular. 3) La unión del anticuerpo y/o la alteración en la función llevan a degeneración axonal. 4) En casos severos existen pérdida axonal extensa y cromatolisis de las neuronas motoras (26).

Takigawa y colaboradores (27) utilizaron fibras únicas mielinizadas de ratones para estudiar los efectos electrofisiológicos relacionados con los anticuerpos antiGM1. Observaron que al aplicar antiGM1 extracelularmente y en ausencia de complemento aumentaba la amplitud de las corrientes de potasio y su tasa de crecimiento, con muy poco efecto sobre las corrientes de sodio. En presencia de complemento la corriente de sodio disminuía y se encontró un escape de corriente no específico, creciente y progresivo. Estas observaciones indicarían que los anticuerpos antiGM1 se fijarían a los canales de potasio en la región paranodal, mientras que asociados al complemento bloquearían los canales de sodio en los nódulos de Ranvier.

Willinson y colaboradores (18) estudiaron los efectos de los diferentes anticuerpos en el hemidiafragma de ratones. Al exponer esta estructura a anticuerpos antiGQ1b de pacientes con síndrome de Miller Fisher, notaron una gran liberación espontánea y súbita de neurotransmisores en los primeros 30 minutos, con posterior efecto bloqueador total de la liberación de los neurotransmisores en las siguientes 2 a 3 horas.

Hirota y colaboradores (28) observaron los cambios electrofisiológicos de raíces ventrales de ratones expuestas a antiGM1, y los compararon con los de raíces expuestas a antigalactocerebrósido que produce un bloqueo de conducción por desmielinización y a las expuestas a tetratoxina que bloquea los canales de sodio. El bloqueo de conducción se encontró en el 82% y el 100% de las raíces expuestas a antigalactocerebrósido y tetratoxina, respectivamente, frente a un 5% de los expuestos a antiGM1. Estos hallazgos sugieren que los anticuerpos antiGM1 no median por sí solos el bloqueo de conducción, ni bloquean los canales de sodio. Estos hallazgos no corroboran lo observado por el grupo de Takigawa.

El grupo de Buchwald (29) investigó el efecto del suero, el filtrado plasmático, la IgG y la IgM purificadas de 10 pacientes con SGB en las terminales nerviosas motoras de los hemidiafragmas de ratones. El filtrado plasmático redujo de 5 a 20 veces la liberación evocada de transmisores en los primeros minutos de infusión. En 4 ratones las amplitudes postsinápticas también estaban reducidas indicando una actividad postsináptica adicional. Con un lavado continuo el efecto bloqueador desaparecía a los 20 minutos. La IgM no producía bloqueos, como tampoco lo hacía el suero de pacientes convalecientes o el de personas sanas. Los efectos tampoco dependían del complemento. Se concluyó que anticuerpos diferentes al antiGM1 o GQ1b, deprimen la liberación presináptica de neurotransmisores y en algunos casos también bloquean los canales postsinápticos.

Paparounas y colaboradores (30) lograron demostrar cómo los nervios ciáticos de ratones a pesar de tener fijados IgM y complemento en los nódulos de Ranvier, son resistentes a un trauma agudo, sin producir tampoco bloqueo de la conducción. Tal parece que los únicos anticuerpos productores de alguna alteración son de tipo IgG.

Con toda esta información, a veces con hallazgos contradictorios, es certero afirmar que el papel de los anticuerpos antigangliósido en la fisiopatología del SGB queda aún por determinar. Son muchos los interrogantes no resueltos, entre ellos:

1. ¿Qué mecanismos inducen la producción de anticuerpos antigangliósido después de una infección entérica y por qué sólo algunas pocas personas inician esta respuesta?
2. ¿Por qué se afectan en forma selectiva sólo algunas fibras como los axones en la PFA axonal o los oculomotores en el síndrome de Miller Fisher?

3. Si la expresión del gangliósido GM1 ocurre tanto en los axones como en la mielina, ¿qué predispone a un curso axonal o desmielinizante?
4. ¿Son los gangliósidos los únicos antígenos blanco? ¿Tienen los anticuerpos reacción cruzada con otras moléculas glucoconjugadas?
5. ¿Cómo se produce la lesión y/o la alteración fisiológica con los anticuerpos? ¿Se requiere complemento?
6. ¿Por qué se preserva el sistema nervioso central, que es rico en gangliósidos, con excepción de la encefalitis de Bickerstaff?

HALLAZGOS PATOLÓGICOS

DESDE LA PRIMERA PUBLICACIÓN EN 1969 del grupo de trabajo de Ramos-Álvarez (32), pasando por la de Feasby en 1986 (33), se llega junto con otros autores a la observación patológica común de degeneración axonal, sin desmielinización y con escasa reacción inflamatoria en los casos de PFA axonal.

En la microscopía de luz pueden visualizarse fibras motoras normales o degeneración parecida a la walleriana que se extiende de las raíces ventrales y que compromete exclusivamente las fibras motoras. Con una visión ultraestructural se observan un aumento del tamaño de los nódulos de Ranvier y macrófagos en el espacio periaxonal rodeando un axón comprimido. La desmielinización es infrecuente y en algunas circunstancias parece ser más la consecuencia del desplazamiento de la mielina por el aumento del espacio nodal descrito previamente. Sin embargo, muy ocasionalmente se encuentra desmielinización mediada por macrófagos.

Con técnicas de inmunorreactividad se observó que en los nódulos de Ranvier motores existían productos

de C3d activado, fundamentalmente en fibras sin degeneración walleriana. En el axolema internodal también se encontró C3d asociado a IgG y C5b-9. Muchos de estos axones estaban condensados y separados de la capa de mielina circundante. Se demostró con claridad que la afección era del axón y no de las células de Schwann circundantes o de las capas de mielina. El axoplasma también se marcaba levemente con anticuerpos contra IgG, como también lo hizo el espacio endoneural.

En muchos espacios internodales de fibras motoras gruesas se encontraron macrófagos que separaban el axón de las células de Schwann y de las capas de mielina. Estos macrófagos también marcaban para C5b-9. En estos casos los macrófagos no se encontraban en relación con las últimas capas periaxoniales de las células de Schwann como ocurre en el SGB desmielinizante. Tampoco existía desmielinización internodal. Los macrófagos también son de la clase MHC (HLA DR) como los encontrados en la forma desmielinizante, pero sus diferencias consisten en que no son tan grandes, ni espumosos, ni están repletos de gotas de grasa o de residuos de mielina. Todos estos hallazgos indican un compromiso del axolema mediado por anticuerpos y con activación del complemento (33-35).

SUMMARY

PHYSIOPATHOLOGY OF AXONAL ACUTE GUILLAIN BARRÉ SYNDROME

THE PHYSIOPATHOLOGY OF AXONAL acute Guillain Barré syndrome is described. Five aspects are considered, namely: 1) Etiologic agents emphasizing on *Campylobacter jejuni*. 2) Human genetic predisposition. 3) Molecular mimicry between lipopolysaccharides and gangliosides. 4) Mechanisms of action of antiganglioside antibodies and, 5) Pathologic findings.

BIBLIOGRAFÍA

1. LASTOVICA AJ, GODDARD EA, ARGENT AC. Guillain Barré Syndrome in South Africa associated with *Campylobacter jejuni* O: 41 strains. *J Infect Dis* 1997; 176 (SUPPL2): 139-143.
2. SAIDA T, KUROKI S, HAO Q, NISHIMURA M, NUKINA M, OBAYASHI H. *Campylobacter jejuni* isolates from Japanese patients with Guillain Barré Syndrome. *J Infect Dis* 1997; 176 (SUPPL2): 129-134.
3. Mishu-Allos B. Association between *Campylobacter* infection and Guillain Barré syndrome. *J Infect Dis* 1997; 176 (SUPPL2): 125-128.
4. HUGHES R, REES J. Clinical and epidemiological features of Guillain Barré syndrome. *J Infect Dis* 1997; 176 (SUPPL): 96-98.
5. Feasby TE, Hughes R. *Campylobacter jejuni*, antiganglioside antibodies, and Guillain Barré syndrome. *Neurology* 1998; 51: 340-342.
6. REES J, SOUDAIN SE, GREGSON NA, HUGHES R. *Campylobacter* infection and Guillain Barré syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333: 1.374-1.379.
7. OGAWARA K, KUWABARA S, MORI M, HATTORI T, KOGA M, YUKI N. Axonal Guillain Barré syndrome: Relation to antiganglioside antibodies and *Campylobacter* infection in Japan. *Ann Neurol* 2000; 48: 624-631.
8. BLASER MJ. Epidemiologic and clinical features of *Campylobacter* infections. *J Infect Dis* 1997; 176 (SUPPL2): 103-105.
9. PENNER J, ASPINALL GO. Diversity of lipopolysaccharide structures in *Campylobacter jejuni*. *J Infect Dis* 1997; 176 (SUPPL 2): 135-138.
10. SHEIK KA, NACHAMKIN I, HO TW, WILLINSON JH, VEITCH J, UNG H, et al. *Campylobacter jejuni* lipopolysaccharides in Guillain Barré syndrome. Molecular mimicry and host susceptibility. *Neurology* 1998; 51: 371-378.
11. NACHAMKIN I, UNG H, MORAN AP, YOO D, PRENDERGAST MM, NICHOLSON MA, et al. Ganglioside GM1 mimicry in *Campylobacter* strains from sporadic infections in the United States. *J Infect Dis* 1999; 179: 1.183-1.189.

12. MORAN AP. Structure and conserved characteristics of *Campylobacter jejuni* lipopolysaccharides. *J Infect Dis* 1997; 176 (SUPPL2): 115-121.
13. YUKI N, TAKI T, TAKAHASHI M, SAITO K, YOSHINO H, TAI T, et al. Molecular mimicry between GQ1b ganglioside and lipopolysaccharides of *Campylobacter jejuni* isolated from patients with Fisher's syndrome. *Ann Neurol* 1994; 36: 791-793.
14. MONOS DS, PAPAIOAKIM M, HO TW, LI CY, MCKHANN GM. Differential distribution of HLA alleles in two forms of Guillain Barré syndrome. *J Infect Dis* 1997; 176 (SUPPL2): 180-182.
15. WINER JB, BRIGGA B, WELSH K, HUGHES RAC. HLA antigens in the Guillain Barré syndrome. *J Neuroimmunol* 1988; 18: 13-16.
16. GORODEZKY C, VARELA B, CASTRO-ESCOBAR LE. HLA-DR antigens in mexican patients with Guillain Barré syndrome. *J Neuroimmunol* 1983; 4: 1-7.
17. REES AH, VAUGHAM RW, KONDEATIS E, HUGHES RAC. HLA-class II alleles in Guillain Barré syndrome and Miller Fisher syndrome and their association with preceding *Campylobacter jejuni* infection. *J Neuroimmunol* 1995; 62: 53-57.
18. WILLINSON HJ, GRAHAM O, PATERSON G, O'LEARY CP, VEITCH J, WILSON G, et al. Mechanisms of action of antiGM1 and anti GQ1b ganglioside antibodies in Guillain Barré syndrome. *J Infect Dis* 1997; 176 (SUPPL2): 144-149.
19. KALDOR J, SPEED BR. Guillain Barré syndrome and *Campylobacter jejuni*: a serological study. *Brit Med J* 1984; 288: 1.867-1.870.
20. YUKI N. Molecular mimicry between gangliosides and lipopolysaccharides of *Campylobacter jejuni* isolated from patients with Guillain Barré syndrome and Miller Fisher syndrome. *J Infect Dis* 1997; 176 (SUPPL2): 150-153.
21. SHEIK KA, GRIFFIN JW. Variants of the Guillain Barre Syndrome: Progress toward fulfilling "Koch's postulates". *Ann Neurol* 2001; 49: 694-696.
22. OOMES PG, JACOBS BC, HAZENBERG MPH, BANFFER JRJ, VAN DER MECHÉ F. Anti GM1 IgG antibodies and *Campylobacter* bacteria in Guillain Barré syndrome: Evidence of molecular mimicry. *Ann Neurol* 1995; 38: 170-175.
23. YUKI N, YAMADA M, KOGA M, ODAKA M, SUSUKI K, TAGAWA Y, et al. Animal Model of axonal Guillain Barré syndrome by sensitization with GM1 ganglioside. *Ann Neurol* 2001; 49: 712-720.
24. KORNBERG A, PESTRONK A, BIESER K, HO TW, MCKHANN, WU H, et al. The clinical correlates of high titer IgG anti GM1 antibodies. *Ann Neurol* 1994; 35: 234-237.
25. HO TW, WILLISON HJ, NACHAMKIN I, LI CY, VEITCH J, UNG H, et al. Anti GD1a antibody is associated with axonal but not demyelinating forms of Guillain Barré syndrome. *Ann Neurol* 1999; 45: 168-173.
26. YUKI N. Pathogenesis of axonal Guillain Barré syndrome: Hypothesis. *Muscle Nerve* 1994; 17: 680-682.
27. TAKIGAWA T, YASUDA H, KIKKAWA R, SHIGETA Y, SAIDA T, KITASATO H. Antibodies against GM1 ganglioside affect K⁺ and Na⁺ currents in isolated rat myelinated nerve fibers. *Ann Neurol* 1995; 37: 436-442.
28. HIROTA N, KAJI R, BOSTOCK H, SHINDO K, KAWASAKI T, MIZUTANI K, et al. The physiological effect of antiGM1 antibodies on saltatory conduction and transmembrane currents in single motor axons. *Brain* 1997; 120: 2.159-2.169.
29. BUCHWALD B, TOYKA K, ZIELASEK J, WEISHAUPT A, SCHWEIGER S, DUDEL J. Neuromuscular blockade by IgG antibodies from patients with Guillain Barré syndrome: A macro patch clamp study. *Ann Neurol* 1998; 44: 913-922.
30. PAPAROUNAS K, O'HANLON G, O'LEARY C, ROWAN EG, WILLINSON HJ. Anti ganglioside antibodies can bind peripheral nerve nodes of Ranvier and activate the complement cascade without inducing acute conduction block in vitro. *Brain* 1999; 122: 807-816.
31. KAJI R, KIMURA J. Facts and fallacies on anti GM1 antibodies: physiology of motor neuropathies. *Brain* 1999; 122: 797-798.
32. RAMOS-ÁLVAREZ M, BESSUDO L, SABIN A. Paralytic syndromes associated with noninflammatory cytoplasmic or nuclear neuronopathy: Acute paralytic disease in Mexican children, neuropathologically distinguishable from Laundry Guillain Barré syndrome. *JAMA* 1969; 207: 1.481-1.492.
33. FEASBY TE, GILBERT JJ, BROWN WF, BOLTON CF, HAHN AF, KOOPMAN WF, et al. An acute axonal form

- of Guillain Barré polyneuropathy. *Brain* 1986; 109: 1.115-1.126.
34. GIFFIN JW, LI CY, HO TW, XUE P, MACKO C, GAO CY, et al. Guillain Barré syndrome in northern China. The spectrum of neuropathological changes in clinically defined cases. *Brain* 1995; 118: 577-595.
35. O´HANLON GM, PATERSON GJ, WILSON G, DOYLE D, MCHARDIE P, WILLISON HJ. Anti GM1 ganglioside antibodies cloned from autoimmune neuropathy patients show diverse binding patterns in the rodent nervous system. *J Neuropath Experimental Neurol* 1996; 55: 184-195.

