### El artículo sobre el síndrome de Landry-Guillain-Barré de Haymaker y Kernohan: una contribución fundamental para entender adecuadamente su fisiopatología inicial

### J. Berciano<sup>1</sup>, J. Gazulla<sup>2</sup>, J. Infante<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Profesor emérito ad honorem. Universidad de Cantabria, Santander, España.

<sup>2</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

<sup>3</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitario "Marqués de Valdecilla (IDIVAL)", Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Universidad de Cantabria, Santander, España.

### RESUMEN

**Introducción.** Pocas son las autopsias que se han realizado en fases tempranas (diez días o menos tras el inicio de los síntomas) o muy tempranas (cuatro días o menos) del síndrome de Guillain-Barré (SGB). En 1949, Webb Haymaker y James Kernohan publicaron un artículo con 50 estudios clinicopatológicos de casos de SGB fulminante, de los cuales 32 correspondían a pacientes que fallecieron entre los dos y diez días tras el inicio de los síntomas.

**Objetivo.** Nuestro objetivo es analizar el artículo de Haymaker y Kernohan y sus implicaciones a la hora de definir los límites del SGB, así como sus contribuciones para proponer una interpretación fiable de su fisiopatología en fases tempranas.

**Desarrollo.** El artículo se divide en dos secciones. La primera resume las biografías de Haymaker y Kernohan; su descripción pioneras del edema inflamatorio inicial en los nervios espinales; la confirmación de este hallazgo por Krücke; el cuestionamiento del edema por Asbury et al.; y el respaldo patogénico del edema en la neuritis autoinmune experimental. La segunda se divide en seis subsecciones, en las que analizamos el giro nosológico del SGB a través del trabajo de Haymaker y Kernohan, y el enorme impacto que su estudio ha tenido en el conocimiento actual de la fisiopatología del síndrome.

**Conclusiones.** La aportación de Haymaker y Kernohan fue fundamental para definir los límites nosológicos del SGB e identificar las características y topografía de los cambios histopatológicos iniciales. El conocimiento actual de la fisiopatología del síndrome en su etapa más temprana se basa en gran medida en dichos hallazgos.

### PALABRAS CLAVE

Polineuritis febril aguda, AIDP, AMAN, AMSAN, degeneración axonal, barrera barrera hemato-endoneural, LCR, desmielinización, estimulación eléctrica de las raíces, presión del líquido endoneural, neuritis autoinmune experimental, síndrome de Guillain-Barré, Webb Haymaker, James Kernohan, parálisis de Landry, RM, estudio de conducción nerviosa, NfL, inexcitabilidad nerviosa, edema nervioso inflamatorio, isquemia nerviosa, periferina, nervio espinal, raíces espinales, técnica de triple estimulación, ecografía.

### Introducción

En 1949, Haymaker y Kernohan publicaron un artículo en el que describían los hallazgos clinicopatológicos de 50 pacientes con síndrome de Guillain-Barré (SGB) fulminante, de los cuales 32 fallecieron entre dos y diez días tras el inicio de los síntomas, es decir, durante el periodo actualmente reconocido como muy temprano

Autor para correspondencia: Dr. José Berciano Correo electrónico: joseberciano51@hotmail.com (cuatro días o menos tras el inicio) o temprano (diez días o menos)<sup>1-3</sup>. Las aportaciones de Haymaker y Kernohan continúan siendo una pieza fundamental para la correcta interpretación de la fisiopatología del SGB temprano. Pero antes de sumergirnos en este tema, merece la pena comentar brevemente el marco nosológico vigente del síndrome, con el objetivo de aclarar ciertas cuestiones semánticas que han surgido después.

Recibido: 13 mayo 2024 / Aceptado: 13 septiembre 2024 © 2025 Sociedad Española de Neurología. Open Access CC BY-NC-ND 4.0. El SGB es una polineuropatía aguda, postinfecciosa e inmunomediada, que presenta tres patrones básicos<sup>4,5</sup>: i) polineuropatía aguda inflamatoria desmielinizante (AIDP, por sus siglas en inglés); ii) SGB axonal, que incluye la neuropatía axonal motora aguda (AMAN, por sus siglas en inglés) y la neuropatía axonal sensitivomotora aguda (AMSAN, por sus siglas en inglés); y iii) síndrome de Miller-Fisher, que se manifiesta con la tríada de síntomas de oftalmoplejía, ataxia y arreflexia. En términos clínicos, el SGB se subdivide en formas clásicas (con un grado variable de tetraparesia flácida; AIDP y SGB axonal) y formas localizadas (p. ej., la variante faringocervicobraquial del SGB), mientras que el síndrome de Miller-Fisher puede manifestarse como formas completas (es decir, con la tríada clásica) e incompletas (es decir, neuropatía atáxica aguda)6. La mitad de los pacientes con AMAN/AMSAN presentan anticuerpos antiGM1 o antiGD1a, mientras que en el caso del síndrome de Miller-Fisher, casi todos los pacientes presentan anticuerpos antiGQ1b. En la AMAN/AMSAN, los anticuerpos antigangliósidos fijan el complemento sobre el axolema, lo cual atrae macrófagos y genera un complejo de ataque a la membrana, que a su vez puede conducir a la degeneración walleriana<sup>5</sup>. En la AIDP no se han detectado anticuerpos específicos, y se desconoce el mecanismo patogénico de la desmielinización inflamatoria. La clasificación del SGB en formas desmielinizantes o axonales se ha basado en criterios electrofisiológicos, aunque en fases muy tempranas de la enfermedad solo es posible clasificar a una minoría de pacientes, para lo que se necesitan estudios de conducción nerviosa (ECN) seriados<sup>7-10</sup>. La neuritis autoinmune experimental (NAE) es un modelo ampliamente aceptado de SGB<sup>4,5</sup>.

Setenta y cinco años tras la publicación del influyente estudio de Haymaker y Kernohan<sup>1</sup>, las características y topografía de las lesiones histopatológicas en fases tempranas del SGB descritas por estos autores, que consisten básicamente en edema endoneural que afecta principalmente a los nervios espinales, siguen siendo cuestiones fundamentales para una interpretación fiable de la fisiopatología de las fases iniciales del síndrome. Entre dichas cuestiones, a nuestro juicio, las más relevantes son las siguientes: *i*) ¿cuál sería el signo patológico característico y el mecanismo de acción de la parálisis ascendente en pacientes con SGB clásico en fases muy tempranas que presentan hallazgos normales o irrelevantes en los ECN?<sup>7-11</sup>; *ii*) ¿existe alguna correlación entre la afectación selectiva de los nervios espinales y la degeneración axonal en las fases tempranas de la AMAN/AMSAN?<sup>1,12</sup>; *iii*) ¿existe alguna correlación entre los hallazgos histopatológicos de Haymaker y Kernohan y los de estudios de imagen modernos en las fases tempranas del síndrome?<sup>13</sup>; *iv*) ¿cuál podría ser el fundamento histopatológico de la inexcitabilidad nerviosa en fases muy tempranas del SGB?<sup>9,10,14</sup>; *v*) ¿cuál sería el mecanismo por el que los niveles de la cadena ligera de neurofilamentos (NfL) o periferina se elevan en las fases muy tempranas del SGB?<sup>15-20</sup>; y *vi*) ¿el material de autopsia al que tuvieron acceso Haymaker y Kernohan era suficiente para extraer conclusiones sólidas sobre el SGB en fase temprana?

El objetivo de este estudio es doble. Por un lado, ofrece una breve revisión histórica de la biografía de Haymaker y Kernohan y su manuscrito sobre el SGB, y, por el otro, responde a las seis preguntas expuestas anteriormente.

### Material y métodos

En este estudio hemos usado datos biográficos sobre Webb E. Haymaker and James W. Kernohan procedentes de estudios sometidos a revisión por pares<sup>21-25</sup> y de documentación disponible en Internet<sup>26,27</sup>. En la década de 1940, Haymaker y Kernohan<sup>1</sup> estudiaron la parálisis ascendente aguda, un asunto que por aquel entonces causaba gran confusión nosológica. Para valorar la enorme importancia de su aportación, revisamos los artículos originales sobre la parálisis ascendente aguda<sup>28</sup>, la polineuritis febril aguda<sup>29,30</sup> y los dos casos reportados por Guillain, Barré y Strohl<sup>31</sup>. Cuando procede, se comparan las aportaciones de Haymaker y Kernohan con estudios posteriores, incluidos los publicados por los autores del presente artículo.

### Resultados

### Breve biografía de Haymaker

Esta biografía se ha extraído casi literalmente de los artículos de Earle<sup>22</sup> y Schiller<sup>23</sup>. Webb Edward Haymaker (figura 1A<sup>27</sup>) nació en Washington D.C. el 5 de junio de 1902 y murió en Berkeley (California) el 5 de agosto de 1984.

Estudió en la Facultad de Medicina de Carolina del Sur entre 1922 y 1923. En el verano de ese último año, interrumpió su formación médica para viajar por Europa, lo que le llevó a estudiar durante dos años en la Universidad de Wurzburgo y la Universidad de Viena.



Figura 1. A) Webb Edward Haymaker (1902-1984)<sup>27</sup>. B) James Watson Kernohan (1896-1981)<sup>26</sup>. Ambas fotografías son de dominio público y pueden usarse libremente.

Se licenció en medicina en la Universidad de Carolina del Sur en 1928.

Para realizar sus estudios de posgrado se trasladó al Hospital de Pensilvania, donde finalizó su residencia en patología (1928-1929) y rotó por varios departamentos (1929-1931). Entre 1931 y 1932, compaginó estudios a tiempo parcial en el Instituto Henry Phipps de Filadelfia, centrándose en la tuberculosis clínica y experimental con los Dres. Opie y Freund, y en el Hospital de Pensilvania, bajo la supervisión del Dr. Alpers.

Su pasión por viajar y su sed de ideas y conocimientos nuevos le llevaron al Hospital Americano de París entre 1932 y 1933, donde trabajó como becario, y al Institut du Cancer de la Universidad de París como investigador visitante a tiempo parcial con los Dres. Roussy y Verne, donde pudo estudiar el cultivo de tejidos del sistema nervioso central. Volvió a los Estados Unidos para pasar un año (1933-1934) como director de los State Laboratories del State Sanatorium en Rhode Island. Atraído por la reputación del recientemente inaugurado Montreal Neurological Institute, trabajó como becario del Dr. Wilder Penfield en 1934-1935, obteniendo un título de máster de la Universidad McGill. A su vuelta a Europa (1934-1936), trabajó en el National Hospital de Londres con el Dr. Carmichael y en el Instituto del Cáncer en Madrid con el Dr. Pío del Río-Hortega; dicha etapa pronto se vio interrumpida por la guerra civil española. Cabe resaltar que fue el mismo Haymaker quien escribió la nota biográfica sobre del Río-Hortega en la obra The founders of neurology<sup>32</sup>. Ya de vuelta a los EE UU, ocupó una plaza de profesor clínico asistente de Neurología y de profesor numerario de Neuroanatomía en la Facultad de Medicina de la Universidad de California, en San Francisco y Berkeley.

Con la entrada de los EE UU en la II Guerra Mundial, fue alistado por el ejército y destinado al Army Institute of Pathology (AIP) en Washington D.C., llegando al rango de teniente coronel (1942-1947). Tras ser relevado del servicio activo, se le contrató como jefe civil del área de neuropatología del AIP, en la esquina de 7th Street con Independence Avenue en Washington D.C. Posteriormente, dicha área pasó a denominarse Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) y trasladó su sede a las dependencias del Walter Reed Army Medical Center, en 16th Street con Alaska Avenue NW. Ocupó el puesto de jefe de Neuropatología hasta 1961, año en que dimitió para aceptar un puesto de investigador en la Administración Nacional de Aeronáutica y el Espacio (NASA, por sus siglas en inglés), donde permaneció hasta su muerte.

Haymaker fue un prolífico escritor, viajero y profesor de todos los visitantes del AFIP. Fue presidente de la Asociación Estadounidense de Neuropatólogos entre 1955 y 1956. De sus múltiples publicaciones, las más conocidas son las siguientes: *The founders of neurology*<sup>32</sup>, *Bing's local diagnosis in neurological diseases*<sup>33</sup> y *Histology and histopathology of the nervous system*<sup>34</sup>. Uno de sus principales intereses en el campo de la investigación fueron los efectos de la radiación ionizante en el sistema nervioso.

### Breve biografía de Kernohan

Esta biografía se ha extraído casi literalmente de los artículos de Sayre<sup>21</sup>, Haines et al.<sup>24</sup> y Etienne et al.<sup>25</sup>. James Watson Kernohan (figura 1B<sup>26</sup>) nació en Moyasset, en el condado de Antrim de Irlanda del Norte, el 1 de octubre de 1896 y falleció en Rochester, en el condado de Olmsted (Minesota), el 5 de mayo de 1981.

Kernohan estudió en la Queen's University en Belfast, donde se graduó en medicina en 1920, y se licenció con honores en 1921. Cuatro años más tarde, entró a formar parte del personal de la Clínica Mayo en Minesota, dirigida por el Dr. Robertson, una persona dinámica y enérgica con la que trabajó hasta sucederle como jefe de sección en 1945. A Robertson, como a la mayoría de los patólogos generales, no le interesaba la neuropatología, así que delegó con gusto este tema a su joven colega. Kernohan trabajó en neuropatología durante toda su fructífera carrera en la Clínica Mayo, centrándose principalmente en las neoplasias cerebrales. Su impresionante aportación a la clasificación de los gliomas fue publicada en dos fascículos de la AFIP (35 y 37) sobre tumores del sistema nervioso central en  $1952^{24}$ .

Al Dr. Kernohan siempre le interesó la docencia, tanto impartir clase como el trato personal con los alumnos y docentes, y fue tutor de muchas tesis doctorales sobre patología. Durante un periodo sabático del AIP, se puso en contacto con el Dr. Haymaker<sup>35</sup>; juntos revisaron los rasgos clínicos y patológicos de 50 casos de SGB fatal y ambos, como grandes maestros de la neuropatología que eran, publicaron una descripción histológica detalladísima que posiblemente representa una obra maestra en la historia de este síndrome<sup>1</sup>. Kernohan fue presidente de la Asociación Estadounidense de Neuropatólogos en 1938 y 1939, y vicepresidente de la Asociación Neurológica Americana en 1955.

Se publicaron elogiosos obituarios de ambos neuropatólogos, pero ninguno mencionó su importantísima aportación al conocimiento del SGB. Es una pena, ya que, como veremos a continuación, sus hallazgos patológicos son elementos irreemplazables en la interpretación de la fisiopatología del SGB en fase temprana<sup>2</sup>.

### Parálisis ascendente aguda

En 1859, Octave Landry describió 10 casos de parálisis ascendente aguda y sensación de hormigueo con preservación de la función intestinal y vesical<sup>28</sup>. Dos pacientes fallecieron y sus autopsias no lograron demostrar la causa de la enfermedad tras el examen del cerebro, médula espinal y músculos. Parece ser que el sistema nervioso periférico (SNP) no se examinó. El resto de pacientes se recuperó.

### Polineuritis febril aguda

La polineuritis febril aguda (PFA) fue descrita por Osler en 1892<sup>29</sup>, y se caracteriza por fiebre alta (de hasta 40°C) seguida de dolor en las extremidades y en la espalda, parestesias y parálisis ascendente o descendente con insuficiencia respiratoria. Algunos pacientes fallecían mientras que otros permanecían estables durante varias semanas, presentando posteriormente una recuperación lenta. Osler oportunamente indicó que el cuadro clínico es indistinguible del de la parálisis de Landry (véase la revisión de Berciano<sup>3</sup>).

En 1917, durante la I Guerra Mundial, Gordon Holmes presentó una excelente nueva definición de PFA<sup>30</sup>. Su serie de casos incluía 12 soldados atendidos en el invierno de 1916-1917, cuyos síntomas iniciales fueron malestar

general y fiebre de hasta 40°C, en ausencia de un foco de infección localizado (pirexia de origen desconocido). Un paciente presentaba antecedentes de fiebre de las trincheras recurrente y otro con antecedentes recientes de diarrea y vómitos. Posteriormente, los pacientes presentaron dolor en las piernas y región lumbosacra, a lo que siguió debilidad en las piernas, mostrando dificultad para caminar distancias cortas; la debilidad empeoró y se extendió rápidamente a los brazos. Al mismo tiempo, los pacientes presentaron debilidad facial, disartria y disfagia. Holmes subrayó que la tetraparesia era simétrica y que afectaba a los músculos distales y proximales, aunque era más pronunciada en los miembros inferiores que en los superiores. Los pacientes experimentaron dificultad para iniciar la micción, pero ninguno necesitó un catéter urinario. Dos de los pacientes murieron por complicaciones broncopulmonares; en los 10 pacientes restantes, el pico de los síntomas se observó durante la primera semana tras el inicio de los mismos, que mejoraron en las semanas siguientes. No se identificaron alteraciones en el líquido cefalorraquídeo de tres pacientes que se sometieron a punción lumbar. La autopsia de los dos pacientes fallecidos reveló alteraciones en los nervios periféricos que consistieron en una degeneración incipiente de las vainas de mielina y cromatólisis central de las neuronas motoras espinales. Holmes cautelosamente concluye lo siguiente: "Circunstancias inevitables [en referencia a la guerra] imposibilitaron la realización de exámenes más completos del sistema nervioso, pero estos cambios son suficientes para confirmar el diagnóstico de neuritis periférica".

# Descripción original del síndrome de Guillain-Barré y posterior cuestionamiento de los criterios diagnósticos por el propio Guillain

En la sesión de la Sociedad Médica de Hospitales de París del 13 de octubre de 1916, Guillain, Barré y Strohl reportaron los casos de dos soldados con parálisis aguda, que habían sido ingresados en el centro neurológico del 6º Ejército francés en Amiens durante la Batalla del Somme en la I Guerra Mundial<sup>31</sup>. Las características clínicas de estos pacientes, como la arreflexia tendinosa y la evolución regresiva de inicio temprano, ya se han revisado en esta revista<sup>3</sup>. El hallazgo característico de ambos casos fue la presencia de disociación albúmino-citológica en el LCR, que según los autores solo había sido descrita anteriormente en síndromes de compresión medular y en la enfermedad de Pott. Sin ningún tipo de referencia bibliográfica, el artículo se titulaba: "Sur un syndrome de radiculo-névrite avec hyperalbuminose du liquide céphalo-rachidien sans reaction cellulaire" (Reporte de un síndrome de radiculoneuritis con hiperalbuminosis en el líquido cefalorraquídeo y sin reacción celular).

En las dos décadas siguientes, el síndrome fue prácticamente ignorado en la literatura científica estadounidense, lo que posiblemente animó al mismo Georges Guillain a publicar una revisión en la revista Archives of Neurology and Psychiatry definiendo los criterios diagnósticos fundamentales del síndrome que lleva su nombre<sup>36</sup>. Cabe notar que el autor consideraba que la "hiperalbuminosis" pronunciada en el LCR era un hallazgo constante, con valores típicos que oscilaban entre 1 y 2 g/100 ml, y que la hiperalbuminosis leve (0,3-0,4 g/100 ml) sugiere formas atípicas o abortivas del síndrome. Esta interpretación fue corregida posteriormente por Wiederholt et al.<sup>37</sup>, quienes señalaron que, con toda seguridad, los valores reportados por Guillain como gramos por 100 ml eran realmente gramos por litro. Según Guillain, otros criterios diagnósticos imperativos eran la ausencia de reflejos tendinosos y un curso clínico favorable. De hecho, en su opinión, los dos casos mortales reportados anteriormente "no se pueden englobar en este grupo sindrómico". Finalmente, y sin mencionar el estudio de Landry, Guillain indicó que la PFA era una entidad diferente del SGB. Su propuesta tuvo un impacto incuestionable en la literatura, y especialmente en el ámbito francófono<sup>38</sup>.

# El influyente estudio de Haymaker y Kernohan: el inicio de una nueva etapa nosológica en el síndrome de Guillain-Barré

A lo largo de 82 páginas, con 17 figuras, 9 tablas y 225 referencias, Haymaker y Kernohan revisan detalladamente la literatura sobre el SGB, la parálisis de Landry y la PFA. Describen el estudio clínico-patológico de 50 casos de SGB con desenlace mortal, entre los que se incluyen 32 pacientes que murieron entre los dos y los diez días posteriores al inicio de los síntomas<sup>1</sup>. Las muestras anatómicas de estos casos se fijaron en formaldehído y se enviaron al AIP durante la II Guerra Mundial. Contradiciendo en gran medida los criterios de Guillain (véase más arriba)<sup>36</sup>, Haymaker y Kernohan plantearon los siguientes conceptos:

 — Por primera vez en la literatura, el SGB, la parálisis de Landry y la PFA se conciben como una única entidad clínica.

- El aumento en el nivel de proteínas en el LCR puede variar dependiendo de la fase de la enfermedad. Los autores afirmaban que "si nos ciñéramos estrictamente a los criterios de Guillain, nos veríamos obligados a eliminar de la ecuación muchos casos de la literatura denominados con el término de SGB [...]. Así, el nivel de proteínas puede ser bajo en un principio, pero aumentar posteriormente hasta niveles anormalmente elevados" (véase la figura 1 en Haymaker y Kernohan<sup>1</sup>). Cabe resaltar que, en su serie, los niveles de proteína eran altos en 27 de los 38 casos (79%), con valores que oscilaban entre 50,5 y 375 mg/dl y que superaban los 150 mg/dl en solo seis casos. Además, subrayaron que una única determinación de las proteínas totales no reflejaba necesariamente el nivel de dicho parámetro durante todo el curso de la enfermedad, ya que en cuatro pacientes las proteínas pasaron de niveles normales a excesivos durante el curso del SGB. Esta observación sería totalmente válida a día de hoy<sup>3</sup>.

— Parafraseando a Haymaker y Kernohan, otro criterio sobre el que Guillain tenía plena certeza era la ausencia de pleocitosis. De hecho, Guillain declaró: "me niego a reconocer que la radiculoneuritis con hiperlinfocitosis o hipernucleosis pertenece al espectro de este síndrome"<sup>36</sup>. Tras una extensa revisión de la literatura (véase la tabla 1 en Haymaker y Kernohan<sup>1</sup>), los autores argumentan que "se ha insistido demasiado en la escasez de células como criterio diagnóstico de la enfermedad, y que, aunque las células se encuentran normalmente dentro de los límites de la normalidad, su número puede aumentar considerablemente o fluctuar durante la enfermedad [...]. Se ha reportado con frecuencia pleocitosis en casos con rasgos clínicos consistentes con la enfermedad en cuestión".

— Con respecto a la mortalidad, los autores citaron las palabras del mismo Guillain (de un simposio sobre el SGB celebrado en Bruselas en 1938), según las cuales, y al contrario de lo que había expresado dos años antes (véase más arriba), el síndrome podría ser mortal: "una concesión que parece habérsele escapado a la mayoría de los investigadores posteriores de esta entidad [...]. [El mismo Guillain] comparó el SGB con la varicela, que tiene un pronóstico favorable pero que en ocasiones puede ser mortal [...]. Así, se eliminaba otra barrera que se decía que separaba la parálisis de Landry del SGB"<sup>1</sup>.

Sin duda, la aportación más importante de Haymaker y Kernohan1 fue realizar la primera descripción pormenorizada del sustrato histopatológico del SGB, que siempre involucraba al SNP. Comenzando por 32 casos de SGB en fase temprana, analizaron magistralmente la topografía y la evolución de las lesiones observadas, que se resumen de la siguiente manera<sup>1-3</sup>:

Desde una perspectiva global, las alteraciones patológicas observadas eran más prominentes en la región donde las raíces sensoriales y motoras se unen para formar el nervio espinal. El edema de la zona más proximal del sistema nervioso periférico representaba la única alteración significativa en los primeros tres días del curso de la enfermedad. Al cuarto día, se detectó una ligera inflamación e irregularidades de las vainas de mielina, y al quinto, una desintegración clara de la mielina e inflamación de los cilindroejes. Al noveno día, a veces comenzaban a aparecer algunos linfocitos, al undécimo, fagocitos, y al decimotercero, se observaba proliferación de células de Schwann [...]. Las alteraciones más graves se identificaron en los casos de mayor duración, es decir, de 46 días de evolución [...]. En todos los casos en los que se disponía de material apropiado, las alteraciones degenerativas, claramente focales en fases tempranas de la enfermedad, se concentraban en la región de los nervios espinales y se extendían tanto proximal como distalmente durante una corta distancia [...]. Cuando los síntomas motores eran más pronunciados, las lesiones tendían a predominar en las raíces anteriores, y cuando la extensa hipoestesia se acompañaba de parálisis, se observaba que las lesiones afectaban a las raíces anteriores y posteriores.

Al mostrar las poblaciones de linfocitos cierta tendencia a aumentar durante el curso de la enfermedad, la presencia de estas células se interpretó como parte de un proceso de reparación. De hecho, el síndrome se describió como una "polirradiculoneuropatía", en la que tanto los niveles elevados de proteína como la pleocitosis leve en el LCR se consideraron hallazgos incidentales<sup>1</sup>. Las neuronas motoras de la médula espinal y las neuronas sensoriales de los ganglios espinales presentaban cromatólisis central. La figura 2 muestra ejemplos de estos hallazgos de uno de nuestros estudios patológicos<sup>39</sup>.

En resumen, la aportación de Haymaker y Kernohan puede considerarse una obra maestra en el campo del estudio del SGB, por diversos motivos<sup>2</sup>: *i*) delimitó la nosología del síndrome, refutando con consistencia algunas de las propuestas de Guillain; *ii*) situó el proceso patológico en el SNP y definió la cronología de las lesiones; *iii*)



**Figura 2.** Imágenes histológicas de un paciente con AIPD mortal que murió a los 30 días del inicio. A) Detalle del asta anterior de la médula espinal lumbar, que muestra cromatólisis central en dos de las tres neuronas motoras que aparecen en la imagen (tinción con hematoxilina y eosina). B) Sección semifina del ganglio de la raíz espinal L5 que muestra varias neuronas conservadas y dos con cromatólisis central, con el característico núcleo excéntrico (flecha) (tinción de azul de toluidina). Escala: A) 90 µm; B) 65 µm. Fuente: Berciano et al.<sup>39</sup>.

estableció que el hallazgo patológico inicial es el edema endoneural, que afecta predominantemente a los nervios espinales, un concepto clave para comprender los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la fase precoz de la enfermedad; *iv*) demostró la presencia de desmielinización por primera vez; y *v*) la identificación tardía de infiltrados inflamatorios explica cómo estos se malinterpretaron como un fenómeno de reparación; sin embargo, cabe señalar que la detección de células inflamatorias frecuentemente requiere inmunotinción o inclusión en plástico, técnicas de anatomía patológica rutinarias que no existían en 1949<sup>12,39-41</sup>.

### Krücke corrobora la relevancia patológica de la afectación de los nervios espinales en las fases tempranas del síndrome de Guillain-Barré

En 1955, Krücke realizó un estudio histopatológico detallado de siete muestras de pacientes que habían fallecido por SGB<sup>42</sup>. En la figura 3A se observa una amplia muestra histológica del SNP42. Un paciente que falleció 24 horas después del inicio de los síntomas presentó infiltrados inflamatorios endoneurales más pronunciados que otro que murió a los tres días. El edema endoneural se acompañaba sistemáticamente de infiltrados celulares; debido a la ausencia de exudados serosos, como describen Haymaker y Kernohan (véase más arriba), Krücke interpretaba el edema como una parte integrante del proceso inflamatorio (figura 4)42. En el día 14 se observa extensa desmielinización de los nervios. En fases tempranas del síndrome, las lesiones fueron focales y afectaban predominantemente a los troncos nerviosos proximales, especialmente en el caso de los nervios espinales, donde el edema era lo suficientemente grave como para poder identificarlo a simple vista (figura 3B y C)<sup>42</sup>.

### Asbury et al. niegan la existencia de una fase de edema inflamatorio endoneural en las fases tempranas del síndrome de Guillain-Barré

En un estudio clínico-patológico que incluía 19 casos de SGB fulminante, de los cuales cinco habían fallecido a los nueve días tras el inicio (casos 1-5), Asbury et al.<sup>43</sup> afirmaron que el "denominador patológico común [...] era una neuritis desmielinizante inflamatoria caracterizada por infiltración linfocitaria perivascular y focal que afectaba a cualquier nivel del SNP"43. Aunque este es el caso en las fases avanzadas de la enfermedad<sup>44</sup>, merece la pena resaltar que en ambos casos precoces con síntomas motores puros (casos 2 y 3), las lesiones fundamentalmente afectaban a las raíces ventrales, observándose mínima afectación en los troncos nerviosos más distales. Los autores sugirieron que, basándose en características patológicas, el SGB y la NAE son trastornos inmunológicos mediados por células en los que el SNP, y en particular la mielina, es atacado por linfocitos específicamente sensibilizados, pero resaltaron que "el hecho de que no se observase ningún edema en nuestra serie refuerza, más que debilita, la homología entre la NAE y la polineuritis



**Figura 3.** Reproducción mínimamente modificada de las figuras 65 a 67 del artículo de Krücke<sup>42</sup>. A) Diagrama de la topografía lesional en el SGB (de arriba a abajo: regiones cervical, dorsal y lumbar). Se observan lesiones (marcas rojas) en los troncos nerviosos proximales, que afectan a las raíces ventrales y dorsales, ganglios espinales, ganglios simpáticos y ramos ventrales de los nervios espinales. El autor usó las letras b y c para marcar la localización de otra de sus figuras (figura 4 del presente estudio). B) Sección longitudinal de un segmento de nervio entre la raíz ventral y el nervio espinal de un paciente con SGB que falleció a los 18 días del inicio de la enfermedad. Se mantiene la numeración original: 1 y 2: áreas ilustradas por Krücke en otras figuras (figura 4 del presente estudio), que muestran un extenso "edema endoneural mucoide" (entiéndase inflamatorio); 3: ramos del nervio espinal (ramos ventral y dorsal); 4: dilatación fusiforme del nervio espinal; 5: ganglio espinal; y 6: raíz ventral (tinción de Van Gieson, aumento no especificado). C) Otra sección longitudinal al mismo nivel, en la que se observa una coloración púrpura de la dilatación fusiforme del nervio espinal (violeta de cresilo).

idiopática [...]. Pudiera ser que nuestros criterios histológicos para aceptar la presencia de edema difieran de los de otros autores"<sup>43</sup>. Tras la publicación de tan influyente estudio, el rol patogénico del edema inflamatorio en el SGB en fase temprana se ha obviado durante décadas. Visto en retrospectiva, podemos afirmar que se trata de un error garrafal.

### *El edema endoneural es también una característica patológica al inicio de la neuritis autoinmune experimental inducida por el componente P2*

Como se describe en otras revisiones de la literatura<sup>12,39-41</sup>, la cronología de las lesiones en la NAE precoz fue descrita con maestría por Izumo et al.<sup>45</sup> en ratones Lewis inoculados con células T autorreactivas sensibilizadas a residuos de la proteína P2 bovina. De una manera casi literal, la evolución de las lesiones se describió de la siguiente forma:

Cola flácida y debilidad de las patas traseras, que comenzaron entre los 3,5 y 4 días tras la inoculación, y que evolucionaron rápidamente hasta llegar a su pico entre los días 7 y 9. Al cuarto día tras la inoculación, la primera alteración patológica consistió en edema pronunciado con o sin infiltrados celulares en el nervio ciático y raíces nerviosas lumbosacras. Entre los días 7 y 9, se reduce el edema inflamatorio y aparece desmielinización profusa; independientemente de este hallazgo, algunas fibras nerviosas mostraban degeneración axonal evidente.



**Figura 4.** Reproducción de la figura 68 del artículo de Krücke<sup>42</sup>. Esta figura incluye dos secciones de nervio espinal (letra c en la figura 3A del presente artículo). A) Se observan infiltrados inflamatorios focales con fibras mielinizadas conservadas (método de Heidenhain-Wölcke, aumento no especificado). B) Extenso exudado "mucoide" que separa las fibras mielinizadas, que muestran importantes alteraciones (reacción de Hotchkiss, aumento no especificado).

En un modelo similar de NAE inducida por P2, en el pico de la enfermedad (día 6), se observaron cambios mínimos en las fibras: el número medio de axones desmielinizados era de 79 por mm<sup>2</sup> (0,7% del total), alcanzando los axones degenerados una cifra de 121 por mm<sup>2</sup> (1,0% del total)<sup>46</sup>. Sin duda, unos porcentajes tan bajos de fibras anormales no explican la semiología observada en el pico de la enfermedad.

En resumen, ambos modelos de NAE inducida por P2 demuestran que el edema inflamatorio es patogénico por

sí mismo al inicio de los síntomas neurológicos, y que probablemente afecta a la microcirculación transperineural y provoca isquemia endoneural<sup>47</sup>.

### La eficiencia de la barrera hemato-endoneural dicta la topografía de la lesión al inicio del síndrome de Guillain-Barré

El SNP posee una barrera hemato-endoneural que restringe el paso al endoneuro de mediadores solubles y células procedentes del torrente sanguíneo48. Para tal fin, los capilares endoneurales son continuos: presentan células endoteliales selladas con uniones herméticas (zonula occludens), rodeadas en su totalidad por una membrana basal y pericitos con su propia membrana basal. Solo los ganglios espinales presentan capilares fenestrados, con poros de 80-100 nm de diámetro. En sus clásicos estudios experimentales sobre la permeabilidad vascular en el SNP, en los que usó albúmina marcada con isotiocianato de fluoresceína o azul de Evans, Olsson observó varias diferencias topográficas<sup>49</sup>: *i*) las raíces espinales ventrales y dorsales presentaron fluorescencia positiva, tanto en el interior de los vasos sanguíneos como en el intersticio de las fibras; este fenómeno se extiende a la unión de los nervios periféricos (nervios espinales); ii) la fluorescencia extravascular era muy intensa en los ganglios espinales; iii) en los troncos nerviosos periféricos, la fluorescencia solo fue visible en el lumen vascular; y iv) se observó fluorescencia intensa en tanto los vasos como en el intersticio del epiperineuro. Esto demuestra que la permeabilidad vascular en el SNP es mayor en las raíces, nervios y ganglios espinales. Las terminaciones nerviosas, rodeadas de glía presináptica, carecen de la característica interfaz sangre-nervio de los troncos nerviosos intermedios, lo que también implica una mayor permeabilidad<sup>50</sup>, hecho que probablemente se extienda a los segmentos nerviosos preterminales<sup>51</sup>.

Llegados a este punto, es muy importante recordar la anatomía microscópica del SNP (figura 5)<sup>12</sup>. Las raíces raquídeas intratecales poseen una envoltura laxa y elástica derivada de la aracnoides que puede albergar un edema precoz al aumentar sus áreas transversales pero posiblemente sin provocar cambios significativos en la presión del líquido endoneural (PLE). Desde el ángulo subaracnoideo, los troncos nerviosos proximales poseen un epiperineuro que es relativamente poco elástico; aquí, el edema inflamatorio puede aumentar la PLE, que se cree que "estira el perineuro y restringe la microcirculación transperineural, comprometiendo el flujo



Figura 5. Diagrama de la anatomía microscópica de la médula espinal, raíces raquídeas y nervios espinales, que muestra la topografía de las lesiones en el SGB en fase temprana y sus consecuencias. A partir del ángulo subaracnoideo (SA), el epineuro (Ep) continúa con la duramadre (DM). El endoneuro (En) de los troncos nerviosos periféricos se prolonga por las raíces hasta su unión con la médula espinal. En el SA, gran parte del perineuro (Pe) se incorpora a la aracnoides subdural (Ar), pero unas pocas capas forman la envoltura aracnoidea (RS) de las raíces espinales. La envoltura aracnoidea se proyecta sobre las raíces en el SA y se continúa con las capas externas de las raíces espinales. La Ar radicular se continúa con la piamadre (PM) en su emergencia de la médula espinal. Inmediatamente después del ganglio espinal raquídeo (SG), en el SA, las raíces ventrales y dorsales se unen para formar el nervio espinal, que emerge por el foramen intervertebral (VF) dividiéndose en un ramo dorsal (DRSN) y otro ventral (VRSN). Consecuentemente, las raíces raquídeas intratecales poseen una envoltura laxa derivada de la aracnoides, mientras que la de los nervios espinales consta de epiperineuro, que es relativamente inelástico. Las lesiones inflamatorias próximo-distales en la fase temprana del SGB se ilustran del siguiente modo: raíz ventral lumbar (Nivel 1), nervio espinal (Nivel 2) y nervio ciático (Nivel 3). En el Nivel 1, esta sección semifina transversal completa de la raíz ventral L5 demuestra preservación de la densidad de fibras mielinizadas (1A), aunque las lesiones inflamatorias observables a mayor aumento (no mostradas) pueden justificar el incremento del área transversa, y su engrosamiento y realce tras la administración de contraste en el examen de resonancia magnética (1B, flechas blancas). Los dos dibujos del Nivel 2 ilustran los siguientes hechos: a) anatomía normal de un nervio espinal, usualmente monofascicular, con su envoltura epiperineural (2A), que justifican su aspecto ecográfico normal caracterizado por una estructura ovalada hipoecoica con un anillo periférico hipercoico, y b) el edema inflamatorio endoneural puede provocar una elevación crítica de la presión endoneural en los nervios espinales, que tensa el epi-perineuro más allá de su capacidad, constriñendo los vasos transperineurales (2B, puntas de flecha), lo cual conduce a la isquemia endoneural, aquí centrofascicular (figura 6). Como aquí se muestra (2A vs 2B), a pesar de la baja compliancia nerviosa medular, los eventos inflamatorios precoces en el SGB podrían provocar un aumento en el área transversal (figura 8). El edema inflamatorio (IE) puede causar degeneración axonal anterógrada (centrífuga, flecha roja larga) y retrógrada (flecha roja corta), que en sus fases más tempranas de la enfermedad predomina en el segmento distal de la raíz espinal anterior, como originalmente se describió en la AMAN y la AMSAN. El Nivel 3 corresponde a una sección semifina de nervio ciático en un caso de AIDP fulminante, donde se observan varias fibras mielínicas con degeneración tipo walleriana (colapso de la mielina, flechas negras), que aquí es fenómeno secundario a lesiones desmielinizantes inflamatorias más proximales; nótese también la presencia de fibras remielinizadas (puntas de flecha) y de macrófagos repletos de grasa. Sin conocer la existencia de una patología desmielinizante proximal, hubiera sido muy difícil interpretar verazmente el papel patogénico de la florida patología axonal observada en esta imagen. Fuente: Berciano<sup>12</sup>.



**Figura 6.** Lesiones isquémicas en el nervio proximal en un paciente con AIDP que falleció a los 60 días tras el inicio. A) Sección transversal semifina del tercer nervio lumbar en la que se observa un área en cuña (flechas) con acusada pérdida de fibras mielínicas (azul de toluidina; ×62 antes de reducción). B) Sección transversal semifina del tronco lumbosacro, que muestra un área centrofascicular (flechas) con pérdida de fibras mielínicas (azul de toluidina; ×62 antes de reducción). Tanto en A como en B, nótese la reducción generalizada de la densidad de fibras mielínicas. C) Detalle de la región centrofascicular del tronco lumbosacro a más aumento, donde se observa una acusada pérdida de fibras mielínicas gruesas, pequeños axones finamente mielinizados, axones amielínicos preservados (puntas de flecha), edema generalizado y numerosas células inflamatorias mononucleares, algunas con distribución perivascular (flechas) (azul de toluidina; ×375 antes de reducción). D) Detalle de la región subperineural del tronco lumbosacro, donde puede observarse numerosas fibras des-remielinizadas y células mononucleares y edema inflamatorio; estos hallazgos justifican, en buena medida, la evidente pérdida de fibras mielinizadas en A y B (azul de toluidina; ×475 antes de reducción). Adaptado de Berciano<sup>52</sup>.

sanguíneo nervioso y pudiendo provocar una lesión nerviosa isquémica"<sup>47</sup>. La consecuencia morfológica de este estiramiento del perineuro es la aparición de zonas cuneiformes o centrofasciculares de isquemia endoneural, especialmente en los troncos nerviosos proximales y, sobre todo, en los nervios espinales (figura 6)<sup>39,40,52</sup>.

#### Discusión

Cuando Haymaker y Kernohan publicaron su artículo, la nosología del SGB no era muy clara<sup>1</sup>. Por tanto, consideramos apropiado comenzar reproduciendo ciertos extractos de la introducción de este artículo pionero: Al revisar este grupo caso por caso, observamos que las alteraciones patológicas en el sistema nervioso eran relativamente constantes, quedando limitadas, por norma general, a la zona más proximal del sistema nervioso periférico, mientras que el cuadro clínico variaba considerablemente. Los diagnósticos realizados por los médicos que atendieron a estos pacientes fueron diversos pero, en general, se estableció el diagnóstico de parálisis de Landry cuando el curso de la enfermedad era breve y se caracterizaba por una parálisis que se extendía rápidamente con síntomas sensitivos mínimos y un aumento mínimo o nulo de proteínas en el líquido cefalorraquídeo, y el diagnóstico de síndrome de Guillain-Barré cuando el curso era más lento, con síntomas como dolor y parálisis facial, el nivel de proteínas en el líquido cefalorraquídeo estaba elevado considerablemente y el recuento celular era mínimo [...]. En un análisis preliminar de las historias clínicas de estas series, nos encontramos con varios casos que desafiaban estas categorías [...]. Además de revisar la literatura pertinente sobre el tema, el objetivo de este artículo es describir las características clínicas y patológicas de los 50 casos de nuestra serie y analizar los datos para determinar si las múltiples denominaciones utilizadas se refieren en realidad a una única patología.

Sin duda, cumplieron el objetivo con creces. Sin embargo, estas críticas bien fundamentadas a los rígidos criterios diagnósticos definidos por el mismo Guillain dos décadas después de la descripción original del SGB<sup>36</sup> siguen plenamente vigentes.

Basándonos en las características patológicas de las fases tempranas descritas por Haymaker y Kernohan<sup>1</sup>, procedemos ahora a responder a las seis preguntas planteadas en la introducción.

### ¿Cuál sería el signo patológico característico y el mecanismo de acción de la parálisis ascendente en pacientes con SGB clásico en fases muy tempranas que presentan hallazgos normales o irrelevantes en los ECN?

Por definición, todos los pacientes con SGB clásico muestran un grado variable de tetraparesia flácida<sup>6</sup>. Al ser el SGB una enfermedad del SNP, sería de esperar que los ECN convencionales mostraran alteraciones específicas desde el principio. Sin embargo, esto no sucede casi nunca, por lo que procederemos a analizar el asunto.

Según los criterios electrodiagnósticos optimizados de Uncini<sup>8</sup>, solo el 20% de los casos de SGB en fase muy temprana pueden clasificarse dentro de los subtipos desmielinizante o axonal, mientras que el resto muestra un patrón mixto o equívoco, o incluso hallazgos norma-les<sup>11,12</sup>. En una fase clínica tan precoz, los rasgos electrofisiológicos más frecuentes fueron las respuestas anormales tardías (onda F y reflejo H) y la atenuación de los potenciales de acción musculares compuestos distales, lo cual sugiere una afectación patológica predominante de los troncos nerviosos proximales y preterminales, respectivamente<sup>7,10-12,52-54</sup>. Dos estudios electrofisiológicos especiales merecen consideración aparte.

Kurt Incesu et al.<sup>55</sup> estudiaron el valor diagnóstico de la estimulación eléctrica de raíces a nivel laminar en la fase

temprana del SGB clásico en 15 pacientes. En todos ellos, las amplitudes provocadas por la estimulación eléctrica de raíces estaban significativamente atenuadas, mientras que los hallazgos de los ECN convencionales fueron normales o no diagnósticos en el 40% de los casos. No se observó una prolongación significativa en las latencias motoras mediante estimulación eléctrica de raíces en comparación con los controles. Los autores concluyeron que las respuestas M conseguidas tras la estimulación eléctrica de raíces lumbares parecían ser útiles a la hora de detectar alteraciones en la conducción proximal en fases tempranas del SGB.

Sevy et al.<sup>56</sup> evaluaron la eficiencia diagnóstica de la técnica de estimulación triple para detectar bloqueos proximales de la conducción en seis pacientes con AMAN en fase temprana, que no cumplían con los criterios electrofisiológicos de SGB. Los seis pacientes presentaban bloqueos de la conducción entre la salida de las raíces y el punto de Erb, es decir, en los nervios espinales.

En pocas palabras, los ECN y algunas técnicas electrofisiológicas especiales claramente sugieren que la parálisis de inicio en cualquier subtipo clásico de SGB se debe a una disfunción de la conducción nerviosa en los troncos nerviosos proximales, lo que confirmaría los hallazgos de Haymaker y Kernohan de que el edema en los nervios espinales es el rasgo distintivo del síndrome<sup>1</sup>.

### ¿Existe alguna correlación entre la afectación selectiva de los nervios espinales y la degeneración axonal en las fases tempranas de la AMAN/AMSAN?

La AMAN/AMSAN, que originalmente se conocía por el término de "síndrome paralítico chino", fue objeto de un estudio publicado por McKhann et al.<sup>57</sup> en el que describían 36 pacientes procedentes de zonas rurales del norte de China, de edades comprendidas entre los 15 meses y los 37 años (mediana de 7 años), que fueron ingresados en el hospital durante 2 semanas en agosto de 1990 debido a un síndrome paralítico agudo. Los resultados electrofisiológicos de estos pacientes mostraron una atenuación de los potenciales de acción musculares compuestos distales y una velocidad de conducción motora normal [...]. Se consideró que la patología era un tipo de lesión reversible de las terminales nerviosas motoras distales o del asta anterior<sup>57</sup>.

Dos años más tarde, McKhann et al.<sup>58</sup> publicaron los resultados de 10 autopsias que revelaron degeneración tipo walleriana no inflamatoria de las fibras motoras en



**Figura 7.** Patología del SGB motor puro en un paciente que falleció a los 29 días tras el inicio. A) Sección semifina de la raíz dorsal L5 que muestra conservación de fibras mielinizadas (tinción de azul de toluidina; aumento original: ×400). B) Por el contrario, esta sección semifina de la raíz anterior L5 muestra una clara reducción de la densidad de las fibras mielinizadas, presencia de macrófagos cargados de lípidos, edema endoneural, fibras que muestran disolución de mielina vacuolar (flechas blancas), fibras des-remielinizadas (puntas de flecha blancas), fibras que presentan deterioro de mielina indicativo de degeneración axonal activa (asteriscos) y racimos regenerativos (flechas negras) (tinción de azul de toluidina; aumento original: ×400). C) Con un aumento mayor, esta sección semifina de la raíz anterior L5 muestra numerosos macrófagos cargados de lípidos, edema endoneural, fibras des-remielinizantes (flechas negras), fibras que presentan colapso de mielina (asteriscos blancos) y racimos de degeneración (flechas negras). Basándonos en estas imágenes, es difícil determinar si la patología es principalmente axonal o desmielinización internodal completa (D); remielinización internodal completa (E, F); desmielinización paranodal con disolución vesículo-vacuolar de la mielina (G, H); algunos grupos de fibras de morfología variable (I), que incluyen fibra normal (arriba), una fibra que presenta degeneración axonal (centro), y una que presenta des-remielinización (abajo); y fibras con filas de depósitos osmofílicos, características de degeneración axonal activa (J). Fuente: Berciano et al.<sup>64</sup>.

cinco pacientes, desmielinización en tres y ausencia de lesiones en dos. El acrónimo AMAN se aplicaba a casos que mostraban degeneración selectiva de fibras motoras; en este sentido, los autores describían que "el hallazgo patológico más relevante fue la degeneración tipo walleriana de las raíces ventrales y las fibras motoras de los nervios periféricos [...]; la proporción de fibras radiculares en degeneración aumentó distalmente hacia la salida de la raíz ventral desde la dura [donde] el 80% de las fibras motoras se encontraban en degeneración"58; es decir, los hallazgos patológicos afectaban principalmente a los nervios espinales. Podríamos preguntarnos por qué en una axonopatía motora primaria, los cambios principales se producían en los nervios espinales. Abordemos ahora esta cuestión.

Más tarde, Griffin et al.<sup>59,60</sup> volvieron a estudiar las características histopatológicas del síndrome paralítico chino en dos series que incluían un total de 16 pacientes, cuyas autopsias se realizaron entre tres y nueve días después del inicio de los síntomas en 11 casos. Si nos centramos en esos casos de mortalidad temprana, dos se clasificaron como AMAN, tres como AMSAN, tres como AIDP, y los tres restantes como patología mínima. Como los propios autores describían:

El cuadro patológico sugería que la mayoría de las lesiones iniciales se encontraban en las raíces espinales y no en los nervios periféricos [...]. Se podían identificar algunas fibras en degeneración a una distancia de 200 µm de la zona de salida de las raíces ventrales [...]. El proceso de la degeneración tipo walleriana estaba más avanzado en las raíces ventrales que en los nervios periféricos [...]. Como la degeneración walleriana avanza de forma centrífuga desde el lugar de interrupción axonal hacia las fibras afectadas, el cuadro es consistente con la interrupción de la mayoría de fibras en degeneración a nivel de las raíces espinales, más que al nivel de los nervios periféricos<sup>59</sup>.

Consideraron que las características histopatológicas eran similares a las descritas por Feasby et al.<sup>61</sup>, pero, de forma muy esclarecedora, añadieron que "estrictamente hablando, estos casos ni son *no desmielinizantes* ni *no inflamatorios*, sino predominantemente axonales y mínimamente inflamatorios".

En pocas palabras, los estudios patológicos originales de las fases tempranas de AMAN y AMSAN demostraron que el grueso de las alteraciones, como sucede en la AIDP en fase temprana, afectaba a la salida de la raíz

ventral desde la dura, es decir, donde las raíces anterior y posterior se unen para formar el nervio espinal, y donde la duramadre continúa con el epineuro. Aunque el edema endoneural no se menciona específicamente, es posible que hubiese pasado desapercibido. Basándonos en estudios necrópsicos anteriores (véase más arriba) y estudios patológicos y de imagen posteriores (véase más abajo), podemos afirmar que existe una base racional para proponer que el edema inflamatorio inicial de los troncos nerviosos proximales que poseen epineuro, cuando alcanza un grado crítico, podría tener los siguientes efectos (figura 5)12: i) un aumento de la PLE; ii) bloqueo de la conducción isquémica, detectado mediante la exploración de las respuestas electrofisiológicas tardías (véase más arriba); y iii) daño axonal que se manifiesta como degeneración tipo walleriana, tanto centrífugamente en los troncos nerviosos más distales como centrípetamente, con predominio en las partes distales de las raíces espinales intratecales, como tan magistralmente describió el grupo de Griffin<sup>58-60</sup>.

Sea como fuere, existe de nuevo una sorprendente similitud entre la topografía de las alteraciones histopatológicas tempranas descritas por Haymaker y Kernohan en el SGB y las descritas por el grupo de Griffin en la AMAN/ AMSAN.

### ¿Existe alguna correlación entre los hallazgos histopatológicos de Haymaker y Kernohan y los de estudios de imagen modernos en las fases tempranas del síndrome?

Los estudios de RM con secuencias postcontraste potenciadas en T1 de la médula espinal y las raíces espinales (intratecales) muestran captación radicular en la gran mayoría de casos de SGB<sup>12,40,41</sup>. Dicha captación puede estar circunscrita a las raíces ventrales en casos de SGB motor puro<sup>62,63</sup>, lo que muestra una fuerte correlación con los hallazgos histopatológicos, que revelan afectación selectiva de estas raíces (figura 7)64. La hiperintensidad en los nervios espinales se ha documentado ampliamente con secuencias STIR65,66. Una limitación de la RM es su escasa aplicabilidad en pacientes cuyos datos clínicos y neurofisiológicos ya sugieren polirradiculoneuropatía aguda, especialmente en aquellos que necesitan soporte ventilatorio y en pacientes pediátricos que requieren sedación. Sea como fuere, la RM ha demostrado la gran importancia de la patología de los troncos nerviosos proximales, que es aplicable a todos los subtipos clásicos de SGB.

La ecografía es una técnica de alto valor diagnóstico para estudiar la patología del SNP67. Nuestro grupo de estudio realizó un estudio ecográfico en una serie consecutiva de pacientes con SGB en fase temprana durante un periodo de un año (1 de febrero de 2013 a 31 de enero de 2014)<sup>13</sup>. Dicha serie constaba de seis pacientes con SGB clásico grave (cinco necesitaban ventilación mecánica): dos casos de AMSAN y cuatro de AIDP. Las alteraciones principales que se detectaron en la ecografía afectaban a los ramos ventrales de los nervios espinales C5-C7 (en cuatro de los seis pacientes), y consistían en un engrosamiento significativo de los nervios, difuminación del borde hiperecoico o ambos hallazgos (figura 8)<sup>13</sup>. Un caso mortal de AIDP presentó una extraordinaria correlación entre las alteraciones ecográficas e histopatológicas (figura 9)<sup>13</sup>. Curiosamente, la disección desde la raíz L5 al quinto ganglio lumbar y nervio lumbar mostraron hallazgos histopatológicos similares a los descritos por Krücke<sup>42</sup> (figuras 10 y 11; cf. figura 3)<sup>13</sup>. Estos hallazgos confirman que el edema inflamatorio de los nervios espinales es el rasgo patológico distintivo en las fases tempranas del SGB<sup>1,42</sup>. En esta fase temprana del curso de la enfermedad, la ecografía de los troncos distales solo demostró alteraciones en el 8,8% de los nervios estudiados, principalmente en el segmento proximal del nervio mediano. Otros autores confirmaron nuestros resultados ecográficos en los nervios C5-C768-71, a pesar de las discrepancias en cuanto a la frecuencia de alteraciones en troncos nerviosos más distales. Si consideramos también el hecho de que los resultados de la ecografía dependen de la habilidad del clínico que la realiza, se necesitan nuevos estudios prospectivos con un consenso internacional<sup>72</sup>.

Así, existe una fuerte correlación entre los estudios de imagen modernos y los hallazgos clásicos de Haymaker y Kernohan en el SGB en fase temprana: las alteraciones se localizan principalmente en las raíces espinales intratecales y los nervios espinales.

### ¿Cuál podría ser el fundamento histopatológico de la inexcitabilidad nerviosa en fases muy tempranas del SGB?

Se reconoce universalmente un patrón de inexcitabilidad nerviosa motora en la fase aguda del SGB (normalmente en el primer examen electrofisiológico), que se define de la siguiente forma: "ausencia de potenciales de acción musculares compuestos distales en todos los nervios (o presentes en un solo nervio con una amplitud de potenciales de acción musculares compuestos distales de

< 10% del límite inferior de normalidad)"8. En fases muy tempranas del SGB, la inexcitabilidad nerviosa se observó en el 11% de los casos"54. En este sentido, cabe mencionar dos limitaciones: i) no existe unanimidad sobre el número de nervios motores que se deben examinar; se ha establecido provisionalmente que se deben analizar al menos cuatro; y ii) en cuanto al SGB en fase temprana, el momento del primer examen varía entre los diferentes estudios, con demoras de  $\leq 4$ ,  $\leq 7$  o incluso  $\leq 10$ días<sup>7,9,10,53,54</sup>, lo que complica la interpretación del mecanismo que subyace a la reducción de la excitabilidad nerviosa. La inexcitabilidad de los nervios motores o la atenuación grave de los potenciales de acción musculares compuestos distales en el SGB en fase temprana podrían estar provocadas por varios mecanismos<sup>73</sup>: *i*) bloqueo de la conducción desmielinizante en las terminales nerviosas distales; ii) bloqueo de conducción axonal en los segmentos nerviosos distales; iii) degeneración axonal primaria en los segmentos nerviosos distales; iv) degeneración walleriana secundaria a la desmielinización de los segmentos nerviosos proximales; y v) degeneración axonal primaria en los nervios proximales que provoca degeneración walleriana. En fases muy tempranas del SGB, debemos recordar que dichos mecanismos deben estar operativos cuando, desde una perspectiva histopatológica, no han comenzado a aparecer ni la desmielinización ni la degeneración axonal, lo que normalmente sucede del día cinco en adelante<sup>1,46</sup>.

Como hemos comentado anteriormente, en los primeros cuatro días del curso de la enfermedad, tanto en el SGB como en la NAE, el único factor patogénico es el edema inflamatorio que predomina en los troncos nerviosos proximales y probablemente en los segmentos nerviosos preterminales, la causa potencial del bloqueo de la conducción isquémico, que puede ser regresivo, añadiendo así una nueva causa de fallo reversible de la conducción (figura 12)<sup>10</sup>. Llegados a este punto, recordemos ahora dos conceptos básicos para evitar confusiones en los mecanismos subyacentes a la inexcitabilidad nerviosa de aparición muy temprana en el SGB. La primera, cuando se ocluyen los vasos que irrigan los nervios, se pierde la excitabilidad nerviosa a los 10-26 minutos, como muestra la ausencia de contracción muscular en respuesta a la estimulación nerviosa74. La segunda, al considerar la posibilidad de degeneración axonal como la causa de la inexcitabilidad nerviosa, debe tenerse en cuenta que las amplitudes de los potenciales motores evocados se reducen en un 50% entre tres y cinco días tras la lesión



**Figura 8.** Estudio ecográfico de los ramos ventrales de los nervios C5-C7, realizado el día cinco del curso de la enfermedad en un paciente con AIDP fulminante. A) Imágenes sagitales en las que se observa un borramiento del anillo hiperecoico epineural (las cruces señalan los calibradores y los asteriscos indican las apófisis vertebrales transversas). B-D) Ecografía de los ejes cortos de los ramos ventrales de los tres nervios cervicales, que han sido delimitados por líneas discontinuas verdes. Las áreas transversales muestran un incremento anormal. Nótese la ausencia del anillo hiperecoico epineural. CC: arteria carótida común. Fuente: Gallardo et al.<sup>13</sup>.



**Figura 9.** A) Secciones transversales semifinas de un fascículo del ramo ventral del sexto nervio cervical (mismo paciente que en la figura anterior, que falleció a los nueve días del inicio). Se observa una extensa zona en forma de cuña con densidad preservada de las fibras mielinizadas (flechas), mientras que las zonas endoneurales restantes muestran un edema extenso, que resulta especialmente evidente a nivel subperineural (puntas de flecha) (escala: 50  $\mu$ m). B) Vista a mayor aumento del área subperineural indicada con puntas de flecha en A. Nótese la presencia de edema subperineural parcheado, células inflamatorias mononucleares (puntas de flecha) y algunos axones amielínicos (flecha), así como la ausencia de degeneración axonal activa (escala: 20  $\mu$ m).



**Figura 10.** Características patológicas de AIDP precoz (mismo paciente que en las dos figuras anteriores). A) Tras diseccionar la muestra, esta es la apariencia macroscópica de la raíz espinal derecha L5, el ganglio espinal L5 y el quinto nervio espinal lumbar. Mientras que la raíz preforaminal muestra morfología normal, nótese la evidente hipertrofia nerviosa en el foramen vertebral (VF). B) Sección transversal semifina de la raíz ventral L5, tomada a 1 cm por encima de su entrada en el foramen vertebral, que muestra que la densidad de las fibras mielinizadas se conserva (azul de toluidina; ampliación original de ×100 antes de la reducción). C) Sección transversal semifina del ramo ventral del quinto nervio lumbar, tomada a su salida a través del foramen intervertebral, que muestra amplio edema endoneural, que es más evidente en las áreas cercanas al septo (flechas) y áreas subperineurales (asteriscos). Dicho edema da lugar a un fenómeno de separación que da la falsa impresión de una reducción en la densidad preservada de fibras mielinizadas con presencia ocasional de células mononucleares (flecha) y una fibra con áreas de vacuolización de la mielina (asterisco). E) Vista aumentada de la raíz ventral L5, que muestra densidad preservada de fibras con vainas de mielina excesivamente delgadas (asterisco) y fibras que muestran vacuolización de mielina (punta de flecha). Teniendo en cuenta el fenómeno de separación, nótese la falsa impresión de una reducción con la raíz ventral L5 y el enrvio ciático (azul de toluidina, aumento original 4630 antes de la reducción). F) Sección semifina del larvio cuentra de flecha). Teniendo en cuenta el fenómeno de separación, nótese la falsa impresión de una densidad reducida de las fibras con vainas de mielina (sates de ciulas mononucleares (flechas), fibras con vainas de mielina en comparación con numerosas células mononucleares (flechas), fibras con vainas de mielina en comparación con la raíz ventral L5 y el nervio ciático (azul de toluidina, aumento original 4630 antes de la



**Figura 11.** Imagen microscópica de una zona subperineural del quinto nervio lumbar (del mismo paciente que en las tres figuras anteriores), que muestra marcado edema endoneural sobre una sustancia de material amorfo, probablemente proteoglicano, con haces dispersos de fibrillas de colágeno. Nótese la presencia de macrófagos cargados de lípidos (asteriscos), así como numerosos lisosomas y vesículas endocíticas electrolúcidas (flechas). En el área edematosa no hay fibras mielinizadas; la única observada (MF) se sitúa a 20 µm de la capa interna del perineuro (P) (escala: 3 µm). Fuente: Gallardo et al.<sup>13</sup>.



**Figura 12.** Estudios de conducción motora seriados de los nervios mediano y cubital en un paciente con AIDP. El día 4, se observa una reducción importante de la amplitud de potenciales de acción musculares compuestos en ambos nervios, que es más pronunciada al estimular el codo. La latencia motora distal y la duración de los potenciales de acción musculares compuestos están levemente alterados en el nervio mediano pero conservados en el nervio cubital. La velocidad de conducción motora es normal en ambos nervios (véanse los valores en Nedkova et al.<sup>10</sup>). El día 20, las amplitudes de los potenciales de acción musculares compuestos distales se normalizaron (aumento de la amplitud del 650% para el nervio mediano y de 987% en el nervio cubital) con prolongación preservada o leve de su duración, un hecho que sugiere un defecto de conducción reversible; sin embargo, se observa una atenuación marcada de los potenciales de acción musculares compuestos al estimular el codo, lo que sugiere un bloqueo en la conducción persistente en los segmentos intermedios de unabos nervios. Se observa claro enlentecimiento de la velocidad de conducción motora, en el rango de desmielinización para el nervio cubital únicamente (véanse los valores en Nedkova et al.<sup>10</sup>). La duración de los potenciales de acción musculares compuestos al estimular el codo, lo que sugiere un bloqueo en la conducción para el nervio cubital únicamente (véanse los valores en Nedkova et al.<sup>10</sup>). La duración de los potenciales de acción musculares compuestos aumenta más aún en ambos nervios; en cambio, las latencias motoras distales son normales. El patrón de conducción mixta se considera ahora como indicativo de AIDP. Ab: arriba; ADM: abductor digiti minimi; APB: abductor pollicis brevis; Bl: abajo. Fuente: Nedkova et al.<sup>10</sup>.

nerviosa<sup>75</sup>. Por tanto, es probable que el edema en troncos nerviosos determinados que provoca isquemia endoneural sea responsable de la inexcitabilidad nerviosa observada en los primeros días del curso clínico de cualquier subtipo clásico de SGB.

De nuevo, el influyente estudio de Haymaker y Kernohan ayudó a esclarecer la fisiopatología de la inexcitabilidad de debut del SGB<sup>1</sup>: es muy probable que el edema endoneural sea el factor patogénico clave.

### ¿Cuál sería el mecanismo por el que los niveles de la cadena ligera de neurofilamentos (NfL) o periferina se elevan en las fases muy tempranas del SGB?

La NfL es una proteína citoplasmática neuronal que se expresa abundantemente en los axones mielinizados de gran calibre. Sus niveles en el LCR y la sangre aumentan proporcionalmente al grado de daño axonal en varias enfermedades neurológicas. Los nuevos inmunoensayos capaces de detectar biomarcadores a niveles ultrabajos han permitido medir los niveles de NfL en sangre, lo que posibilita cuantificar de forma fácil y repetida los niveles de NfL para monitorizar el curso de diferentes enfermedades<sup>76</sup>.

Se han descrito cuatro series de SGB clásico en fase muy temprana, ya sea desmielinizante o axonal, que reportan los niveles séricos de NfL o periferina<sup>15-17,20</sup>. Curiosamente, los niveles de ambos biomarcadores estaban aumentados en la mayoría de los pacientes, sin observarse diferencias significativas entre los subtipos desmielinizante y axonal, aunque los niveles más elevados se correlacionaban con peores pronósticos. Para explicar el mecanismo del daño axonal en la AIDP, se ha defendido que "la concepción reciente del SGB como un espectro de nodo-paranodopatía con diferentes grados de daño axonal y paranodal que determinan el fenotipo electrofisiológico puede estar respaldada por estos datos. Aunque casi todos los casos de SGB en el Reino Unido son 'desmielinizantes' estos datos sugieren que la periferina aumenta consistentemente, indicando daño axonal en la mayoría de casos"<sup>17</sup>. Un autor del presente artículo afirmó que como la AIDP no es una forma de nodo-paranodopatía, deben existir otros mecanismos que expliquen dicho daño axonal<sup>18</sup>.

Los estudios de biomarcadores mencionados anteriormente que demostraban daño axonal en todos los subtipos de SGB en fase temprana son una prometedora área de estudio que merece especial reflexión. En el modelo clásico de NAE inducida por P2, que usa dosis convencionales de inmunógeno (25  $\mu$ g de SP<sub>a</sub>), el edema inflamatorio y la desmielinización fueron los hallazgos histológicos predominantes en las raíces lumbosacras y los nervios ciáticos77. Al cuadriplicar la dosis de inmunógeno, las raíces espinales mostraron desmielinización inflamatoria, mientras que en los nervios ciáticos destacaron principalmente degeneración axonal y edema inflamatorio acentuado. Los autores consideraron que este hallazgo era indicativo de que la degeneración axonal era causada por una inflamación más profusa de los nervios distales en comparación con las raíces espinales, y que los macrófagos parecían ser los principales responsables de la destrucción axonal. Esta hipótesis no se confirmó en nuestro detallado estudio clínico-patológico de un paciente con SGB fulminante que mostraba inexcitabilidad nerviosa universal los días 3, 10 y 17 tras el inicio14. El examen post mortem (día 18) mostró desmielinización pura en las raíces nerviosas y degeneración principalmente axonal en troncos nerviosos más distales. Esta topografía lesional discordante se había asociado con un efecto espectador, con reacciones inflamatorias más intensas con dosis mayores de inmunógeno y en los troncos nerviosos extradurales. Por tanto, defendimos que este mecanismo no parecía ser aplicable en nuestro material, ya que la infiltración de macrófagos era comparable en las raíces y en troncos nerviosos más distales. Considerando los estudios pioneros en describir la relevancia de la patología espinal precoz<sup>1</sup>, nos preguntamos si la presencia de epiperineuro en el ángulo subaracnoideo puede desempeñar un rol patogénico en las fases tempranas del SGB (figura 5)12. Tres estudios clínico-patológicos confirmaron esta cuestión (figuras 9 a 11)<sup>13,39,52</sup>. Además, como en la NAE<sup>78</sup>, describimos zonas de isquemia endoneural en troncos nerviosos que poseían epiperineuro (figura 6)<sup>39,52</sup>.

Por tanto, los niveles anormales de NfL o periferina en cualquier subtipo de SGB en fase muy temprana, que sugieren daño axonal, se deben muy probablemente a la isquemia endoneural asociada al edema inflamatorio de troncos nerviosos proximales que poseen epiperineuro. Como publicaron Powell y Myers<sup>79</sup>, "mientras que el edema cerebral se entiende universalmente como una emergencia médica, el impacto destructivo del edema endoneural es bastante menos reconocido; las medidas para inhibir el edema y para aliviar sus efectos pueden proteger las fibras nerviosas del daño isquémico". En otras palabras, puede que exista una ventana terapéutica para el uso de glucocorticoides intravenosos en casos graves de SGB en fase temprana. Además, en base a los datos clínicos y experimentales previamente analizados, consideramos que merece la pena probar a inhibir el edema endoneural tan pronto como sea posible, probablemente mediante la combinación de corticosteroides y plasmaféresis o inmunoglobulinas intravenosas<sup>12,80</sup>. En cualquier caso, esta cuestión terapéutica necesita de futuros ensayos controlados.

Como ya se ha mencionado, el principal hallazgo patológico en la AMAN es una extensa degeneración tipo walleriana de las raíces ventrales y, normalmente en menor medida, de las fibras motoras de los nervios periféricos. La AMAN es considerada el prototipo de nodo-paranodopatía grave, cuya cascada inmunopatológica comienza con el depósito de anticuerpos antigangliósidos (subclases IgG1 e IgG3) en el nódulo de Ranvier, activación del complemento y formación de complejos de ataque a membrana que inducen a la pérdida de proteínas Nav, desprendimiento de mielina paranodal y, por último, alargamiento nodal. Con el avance del ataque inmune, el Ca<sup>2+</sup> penetra en el axón a través de los poros formados por la acción del complejo de ataque a membrana, activando proteasas como la calpaína, que provoca daños a los neurofilamentos y, en última instancia, degeneración axonal<sup>5,19,81,82</sup>. Por tanto, el daño axonal en la AMAN en fase temprana puede estar asociado con el daño isquémico a los troncos nerviosos proximales y quizás a los segmentos nerviosos preterminales, con la nodo-paranodopatía o con ambos mecanismos.

### ¿El material de autopsia al que tuvieron acceso Haymaker y Kernohan era suficiente para extraer conclusiones sólidas sobre el SGB en fase temprana?

La única referencia al material de autopsia con el que trabajaron Haymaker y Kernohan<sup>1</sup> es la siguiente: "En los últimos años, especialmente desde el ataque a Pearl Harbour, el Army Institute of Pathology recibió 50 casos mortales de la enfermedad [síndrome de Guillain-Barré]. Treinta y dos de ellos procedían de los Estados Unidos, 13 de los teatros de operaciones de Europa y el Mediterráneo, y 5 del área del Pacífico". Esta información fue complementada por Asbury<sup>35</sup>, quien comentó que:

La información clínica que recibieron fue la que proporcionaran las enfermerías y hospitales militares al AIP, junto con algunos fragmentos de tejidos patológicos fijados y preparaciones microscópicas que se realizaron en el terreno. Los especímenes húmedos de sistema nervioso fijado consistían principalmente en segmentos cortos de médula espinal con trozos aún más cortos de raíz espinal, va fuera ventral, dorsal o ambas, u otras partes del espécimen. La escasez de especímenes patológicos e información clínica llamaron mi atención aproximadamente 25 años más tarde durante conversaciones con el Dr. Haymaker, quien había sido desde hacía mucho colega de profesión v amigo de mi madre v mi tía [...]. Cuando tuve la oportunidad de conversar largo y tendido con el Dr. Haymaker a mediados de la década de 1970, conocía perfectamente nuestro estudio clínicopatológico [Asbury43] publicado 20 después de su encomiable trabajo con el Dr. Kernohan. Manifestó su envidia y asombro cuando le describí los detalles de la información clínica que se nos facilitó sobre los 19 casos autópsicos de SGB que publicamos, y la medida en la que se diseccionaron el nervio periférico, los plexos y las raíces espinales y la médula [...] [véase más arriba]<sup>35</sup>.

Asbury no hizo mención sobre su rechazo a la idea de que el edema endoneural de los nervios espinales es la lesión inicial en el SGB, que había sido uno de los hallazgos clínicos clave de Haymaker y Kernohan<sup>1</sup>.

En cuanto a la técnica para retirar la médula espinal durante la autopsia, los patólogos del ejército estadounidense seguramente empleaban un abordaje ventral<sup>83</sup>. Para resumir, una vez que la autopsia rutinaria se ha finalizado, se usa una sierra robusta para cortar las vértebras en el plano sagital, tras lo cual se usa un cincel ancho para diseccionar cada disco intervertebral en el plano horizontal, dejando la médula espinal totalmente expuesta, lo que permite su extracción junto con las raíces espinales, ganglios espinales y segmentos proximales de los nervios, rodeados por la duramadre, como ilustraron con elegancia Haymaker y Kernohan en sus figuras 3 y 13<sup>1</sup>. Así, estos autores tuvieron a su alcance un material limitado, pero que hoy sabemos que representa el escenario de la histopatología inicial del SGB. Siendo ambos dos excelentes patólogos, en nuestra humilde opinión, su descripción histopatológica sigue siendo un documento de valor incalculable para entender la fisiopatología de las fases muy tempranas del SGB.

### Conclusiones

La aportación de Haymaker y Kernohan ha sido fundamental a la hora de determinar los límites nosológicos del SGB y de identificar las características y topografía de las alteraciones histopatológicas iniciales. En gran medida, el conocimiento actual sobre la fisiopatología del síndrome, en su fase más temprana, se basa en dichos hallazgos.

### Agradecimientos

Nos gustaría agradecer a nuestros compañeros del Servicio de Neurología del Hospital Marqués de Valdecilla (HUMV) en Santander, el Dr. Antonio García y el Dr. Pedro Orizaola (Servicio de Neurofisiología Clínica, HUMV), la Dra. Elena Gallardo (Servicio de Radiología, HUMV), el Dr. Javier Figols (†) y la Dra. Nuria Terán-Villagrá (Servicio de Patología, HUMV), el Prof. Miguel Lafarga y la Prof.ª María T. Berciano (Departamento de Anatomía y Biología Celular, Universidad de Cantabria), el Dr. Carlos Casasnovas y la Dra. Velina Nedkova (Hospital Universitario Bellvitge, Hospitalet de Llobregat), y el Dr. Gerardo Gutiérrez-Gutiérrez y el Dr. Francisco J. NavacerradaBarrero (Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes), por su ayuda con los estudios clínicos, electrofisiológicos, de imagen y patológicos. También nos gustaría expresar nuestra gratitud a Mario Corral (director de la Biblioteca Marquesa de Pelayo) por su ayuda en la búsqueda bibliográfica.

#### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de interés y que el presente trabajo no ha recibido financiación pública ni privada.

#### Bibliografía

- 1. Haymaker WE, Kernohan JW. The Landry-Guillain-Barré syndrome; a clinicopathologic report of 50 fatal cases and a critique of the literature. Medicine (Baltimore). 1949;28:59-141.
- Berciano J. Spinal nerve involvement in early Guillain-Barré syndrome: the Haymaker and Kernohan's legacy. J Neurol Sci. 2017;82:1-9.
- 3. Berciano J. History of Guillain-Barré syndrome. Neurosci Hist. 2022;10:61-91.
- 4. Van Doorn PA, Ruts L, Jacobs BC. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barré syndrome. Lancet Neurol. 2008;7:939-50.
- 5. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. Lancet. 2016;388:717-27.
- Wakerley BR, Uncini A, Yuki N; GBS Classification Group; GBS Classification Group. Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes--new diagnostic classification. Nat Rev Neurol. 2014;10:537-44.

- Albertí MA, Alentorn A, Martínez-Yelamos S, Martínez-Matos JA, Povedano M, Montero J, et al. Very early electrodiagnostic findings in Guillain-Barré syndrome. J Peripher Nerv Syst. 2011;16:136-42.
- Uncini A, Ippoliti L, Shahrizaila N, Sekiguchi Y, Kuwabara S. Optimizing the electrodiagnostic accuracy in Guillain-Barré syndrome subtypes: criteria sets and sparse linear discriminant analysis. Clin Neurophysiol. 2017;128:1176-83.
- Berciano J, Orizaola P, Gallardo E, Pelayo-Negro AL, Sánchez-Juan P, Infante J, et al. Very early Guillain-Barré syndrome: a clinical-electrophysiological and ultrasonographic study. Clin Neurophysiol Pract. 2019;5:1-9.
- Nedkova V, Gutiérrez-Gutiérrez G, Navacerrada-Barrero FJ, Berciano J, Casasnovas C. Re-evaluating the accuracy of optimized electrodiagnostic criteria in very early Guillain-Barre syndrome: a sequential study. Acta Neurol Belg. 2021; 121:1141-50.
- 11. Kuwabara S, Ogawara K, Mizobuchi K, Koga M, Mori M, Hattori T, et al. Isolated absence of F waves and proximal axonal dysfunction in Guillain-Barré syndrome with antiganglioside antibodies. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000;68:191-5.
- 12. Berciano J. The pathophysiological role of endoneurial inflammatory edema in early classical Guillain-Barré syndrome. Clin Neurol Neurosurg. 2024;237:108131.
- Gallardo E, Sedano MJ, Orizaola P, Sánchez-Juan P, González-Suárez A, et al. Spinal nerve involvement in early Guillain-Barré syndrome: a clinico-electrophysiological, ultrasonographic and pathological study. Clin Neurophysiol. 2015;126:810-9.
- 14. Berciano J, Figols J, García A, Calle E, Illa I, Lafarga M, et al. Fulminant Guillain-Barré syndrome with universal inexcitability of peripheral nerves: a clinicopathological study. Muscle Nerve. 1997;20:846-57.
- 15. Altmann P, De Simoni D, Kaider A, Ludwig B, Rath J, Leutmezer F, et al. Increased serum neurofilament light chain concentration indicates poor outcome in Guillain-Barré syndrome. J Neuroinflammation. 2020;17:86.
- 16. Martín-Aguilar L, Camps-Renom P, Lleixà C, Pascual-Goñi E, Díaz-Manera J, Rojas-García R, et al. Serum neurofilament light chain predicts long-term prognosis in Guillain-Barré syndrome patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020 Nov 5:jnnp-2020-323899.
- 17. Keddie S, Smyth D, Keh RYS, Chou MKL, Grant D, Surana S, et al. Peripherin is a biomarker of axonal damage in peripheral nervous system disease. Brain. 2023;146:4562-73.
- Berciano J. Peripherin is a biomarker of axonal damage in Guillain-Barré syndrome: a pathophysiological annotation. Brain. 2024;147:e1-e2.
- 19. Keddie S, Smyth D, Keh RYS, Wieske L, Michael M, Eftimov F, et al. Reply: Peripherin is a biomarker of axonal damage in Guillain-Barré syndrome: a pathophysiological annotation. Brain. 2024;147:e3-e4.

- 20. van Tilburg SJ, Teunissen CE, Maas CCHM, Thomma RCM, Walgaard C, Heijst H, et al. Dynamics and prognostic value of serum neurofilament light chain in Guillain-Barre syndrome. EBioMedicine. 2024;102:105072.
- Sayre GP. In memoriam: James W. Kernohan, M.D. (1896-1981). J Neuropathol Exp Neurol. 1982;41:337-9.
- 22. Earle KM. In memoriam: Webb Edward Haymaker, M.D. (1902-1984). Acta Neuropathol. 1985;66:1-2.
- 23. Schiller F. Webb Edward Haymaker 1902-1984. Neurology. 1985;35:292-3.
- 24. Haines DE, Lancon JA, Zubkov AY. James Watson Kernohan (1896-1981). J Neurol. 2005;252:1558-9.
- 25. Etienne D, Zurada A, Matusz P, Shoja MM, Tubbs RS, Loukas M. James Watson Kernohan (1896-1981): frontiers in neuropathology. Clin Anat. 2012;25:527-9.
- 26. WikiTree [Internet]. Nueva York: Interesting.com, Inc.;
  ©2008-2025. James Watson Kernohan (1896-1981);
  [consultado 1 abr 2024]. Disponible en: https://www.
  wikitree.com/wiki/Kernohan-240
- 27. StratoCat [Internet]. [s.l.]: Luis E. Pacheco; ©2005-2017. Haymaker, Webb (1902-1984); [consultado 1 abr 2024]. Disponible en: https://stratocat.com.ar/stratopedia/227. htm
- Landry O. A note on acute ascending paralysis. En: Rottenberg DA, Hochberg FH, eds. Neurological classics in modern translation. Nueva York: Hafner Press; 1977. p. 298-308.
- 29. Osler W. The principles and practice of medicine. Nueva York: D. Appleton and Company; 1892.
- 30. Holmes G. Acute febrile polyneuritis. Br Med J. 1917;2:37-9.
- 31. Guillain G, Barré JA, Strohl A. Sur un syndrome de radiculo-névrite avec hyperalbuminose du liquide céphalorachidien sans réaction cellulaire. Remarques sur les caractères cliniques et graphiques des réflexes tendineux. Bull Soc Méd Hôp Paris. 1916;40:1462-70.
- 32. Haymaker W, Schiller F. The founders of neurology. One hundred and forty-six biographic sketches by eightyeight authors; 2<sup>a</sup> ed. Springfield (IL): Charles C. Thomas Publisher; 1970.
- 33. Haymaker W. Bing's local diagnosis in neurological diseases. Londres: Mosby; 1969.
- 34. Haymaker W, ed. Histology and histopathology of the nervous system. Springfield (IL): Charles C. Thomas Publisher; 1982.
- 35. Asbury AK. Foreword. Honored scientist's essay-Editor's choice, Guillain-Barré syndrome and experimental allergic neuritis. En: Dyck PJ, Dyck JB, Klein CJ, Low PA, Amrami K, Engelstad J, Spinnen RJ, eds. Companion to peripheral neuropathy. Illustrated cases and new developments. Filadelfia (PA): Saunders Elsevier; 2010. p. xix-xxi.
- Guillain G. Radiculoneuritis with acellular hyperalbuminosis of the cerebrospinal fluid. Arc Neurol Psychiat. 1936;36:975-89.
- 37. Wiederholt WC, Mulder DW, Lambert EH. The Landry-Guillain-Barré-Strohl syndrome or polyradiculoneuropathy: historical review, report on 97 patients, and present concepts. Mayo Clin Proc. 1964;39:427-51.

- Cambier J, Brunet P. Le syndrome de Guillain et Barré. París: Baillière et Cie, Éditeurs; 1970.
- Berciano J, García A, Villagrá NT, González F, Ramón C, Illa I, et al. Severe Guillain-Barré syndrome: sorting out the pathological hallmark in an electrophysiological axonal case. J Peripher Nerv Syst. 2009;14:54-63.
- 40. Berciano J, Sedano MJ, Pelayo-Negro AL, García A, Orizaola P, Gallardo E, et al. Proximal nerve lesions in early Guillain-Barré syndrome: implications for pathogenesis and disease classification. J Neurol. 2017;264:221-36.
- 41. Berciano J. Axonal degeneration in Guillain-Barré syndrome: a reappraisal. J Neurol. 2021;268:3728-43.
- 42. Krücke W. Die primär-entzündliche Polyneuritis unbekannter Ursache. En: Lubarsch O, et al, ed. Handbuch der speziallen pathologischen Anatomie und Histologie. Vol XIII/5, Erkrankungen des peripheren und des vegetativen Nerven. Berlín: Springer-Verlag; 1955. p.164-82
- 43. Asbury AK, Arnason BG, Adams RD. The inflammatory lesion in idiopathic polyneuritis. Its role in pathogenesis. Medicine (Baltimore). 1969;48:173-215.
- 44. Honavar M, Tharakan JK, Hughes RA, Leibowitz S, Winer JB. A clinicopathological study of the Guillain-Barré syndrome. Nine cases and literature review. Brain. 1991;114:1245-69.
- 45. Izumo S, Linington C, Wekerle H, Meyermann R. Morphologic study on experimental allergic neuritis mediated by T cell line specific for bovine P2 protein in Lewis rats. Lab Invest. 1985;53:209-18.
- 46. Hadden RD, Gregson NA, Gold R, Smith KJ, Hughes RA. Accumulation of immunoglobulin across the 'blood-nerve barrier' in spinal roots in adoptive transfer experimental autoimmune neuritis. Neuropathol Appl Neurobiol. 2002;28:489-97.
- 47. Powell HC, Myers RR, Mizisin AP, Olee T, Brostoff SW. Response of the axon and barrier endothelium to experimental allergic neuritis induced by autoreactive T cell lines. Acta Neuropathol. 1991;82:364-77.
- 48. Kanda T. Biology of the blood-nerve barrier and its alteration in immune mediated neuropathies. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013;84:208-212.
- Olsson Y. Topographical differences in the vascular permeability of the peripheral nervous system. Acta Neuropathol. 1968;10:26-33.
- Saito A, Zacks SI. Ultrastructure of Schwann and perineural sheaths at the mouse neuromuscular junction. Anat Rec. 1969;164:379-90.
- 51. Brown WF, Feasby TE, Hahn AF. Electrophysiological changes in the acute "axonal" form of Guillain-Barre syndrome. Muscle Nerve. 1993;16:200-5.
- 52. Berciano J, García A, Figols J, Muñoz R, Berciano MT, Lafarga M. Perineurium contributes to axonal damage in acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. Neurology. 2000;55:552-9.
- 53. Chanson JB, Echaniz-Laguna A. Early electrodiagnostic abnormalities in acute inflammatory demyelinating polyneuropathy: a retrospective study of 58 patients. Clin Neurophysiol. 2014;125:1900-5.

- 54. Rasera A, Romito S, Segatti A, Concon E, Alessandrini L, Basaldella F, et al. Very early and early neurophysiological abnormalities in Guillain-Barré syndrome: a 4-year retrospective study. Eur J Neurol. 2021;28:3768-73.
- 55. Kurt Incesu T, Secil Y, Tokucoglu F, Gurgor N, Özdemirkiran T, Akhan G, et al. Diagnostic value of lumbar root stimulation at the early stage of Guillain-Barré syndrome. Clin Neurophysiol. 2013;124:197-203.
- 56. Sevy A, Grapperon AM, Salort Campana E, Delmont E, Attarian S. Detection of proximal conduction blocks using a triple stimulation technique improves the early diagnosis of Guillain-Barré syndrome. Clin Neurophysiol. 2018;129:127-32.
- 57. McKhann GM, Cornblath DR, Ho T, Li CY, Bai AY, Wu HS, et al. Clinical and electrophysiological aspects of acute paralytic disease of children and young adults in northern China. Lancet. 1991;338:593-7.
- McKhann GM, Cornblath DR, Griffin JW, Ho TW, Li CY, Jiang Z, et al. Acute motor axonal neuropathy: a frequent cause of acute flaccid paralysis in China. Ann Neurol. 1993;33:333-42.
- 59. Griffin 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;118:577-95.
- 60. Griffin JW, Li CY, Ho TW, Tian M, Gao CY, Xue P, et al. Pathology of the motor-sensory axonal Guillain-Barré syndrome. Ann Neurol. 1996;39:17-28.
- Feasby TE, Gilbert JJ, Brown WF, Bolton CF, Hahn AF, Koopman WF, et al. An acute axonal form of Guillain-Barré polyneuropathy. Brain. 1986;109:1115-26.
- 62. Byun WM, Park WK, Park BH, Ahn SH, Hwang MS, Chang JC. Guillain-Barré syndrome: MR imaging findings of the spine in eight patients. Radiology. 1998;208:137-41.
- 63. Berciano J, Gallardo E, Orizaola P, de Lucas EM, García A, Pelayo-Negro AL, et al. Early axonal Guillain-Barre syndrome with normal peripheral conduction: imaging evidence for changes in proximal nerve segments. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016;87:563-5.
- 64. Berciano J, Coria F, Montón F, Calleja J, Figols J, LaFarga M. Axonal form of Guillain-Barré syndrome: evidence for macrophage-associated demyelination. Muscle Nerve. 1993;16:744-51.
- 65. Oguz-Akarsu E, Ozpar R, Mirzayev H, Acet-Ozturk NA, Hakyemez B, Ediger D, Karli N; Pandemic Study Team. Guillain-Barré syndrome in a patient with minimal symptoms of COVID-19 infection. Muscle Nerve. 2020;62:E54-7.
- 66. Berciano J, Gallardo E. Spinal nerve pathology in Guillain-Barre syndrome associated with COVID-19 infection. Muscle Nerve. 2020;62 E74-5.
- 67. Gallardo E, Noto Y, Simon NG. Ultrasound in the diagnosis of peripheral neuropathy: structure meets function in the neuromuscular clinic. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015;86:1066-74.
- 68. Grimm A, Décard BF, Axer H. Ultrasonography of the peripheral nervous system in the early stage of Guillain-Barre syndrome. J Peripher Nerv Syst. 2014;19:234-41.

- 69. Grimm A, Décard BF, Schramm A, Pröbstel AK, Rasenack M, Axer H, et al. Ultrasound and electrophysiologic findings in patients with Guillain-Barre syndrome at disease onset and over a period of six months. Clin Neurophysiol. 2016;127:1657-63.
- 70. Mori A, Nodera H, Takamatsu N, Maruyama-Saladini K, Osaki Y, Shimatani Y, et al. Sonographic evaluation of peripheral nerves in subtypes of Guillain-Barre syndrome. J Neurol Sci. 2016;364:154-9.
- Razali SNO, Arumugam T, Yuki N, Rozalli FI, Goh KJ, Shahrizaila N. Serial peripheral nerve ultrasound in Guillain-Barre syndrome. Clin Neurophysiol. 2016;127:1652-6.
- 72. Berciano J, Gallardo E, Sedano MJ, Orizaola P, Sánchez-Juan P, González-Suárez A et al. Nerve ultrasonography in early Guillain-Barré syndrome: a need for large prospective studies. J Peripher Nerv Syst. 2014;9:344.
- Kuwabara S, Uncini A. Multiple mechanisms for distal axonal loss in Guillain-Barré syndrome. Clin Neurophysiol. 2013;124:821-2.
- 74. Ochs S. Axoplasmic transport: a basis for neural pathology. En: Dyck PJ, Thomas PK, Lambert ED, eds. Peripheral neuropathy. Filadelfia (PA): W.B. Saunders; 1975. p. 213-30.
- Chaudhry V, Cornblath DR. Wallerian degeneration in human nerves: serial electrophysiological studies. Muscle Nerve. 1992;15:687-93.
- 76. Gaetani L, Blennow K, Calabresi P, Di Filippo M, Parnetti L, Zetterberg H. Neurofilament light chain as a biomarker in neurological disorders. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2019;90:870-81.
- 77. Hahn AF, Feasby TE, Wilkie L, Lovgren D. P2-peptide induced experimental allergic neuritis: a model to study axonal degeneration. Acta Neuropathol. 1991;82:60-5.
- 78. Hahn AF, Feasby TE, Steele A, Lovgren DS, Berry J. Demyelination and axonal degeneration in Lewis rat experimental allergic neuritis depend on the myelin dosage. Lab Invest. 1988;59:115-25.
- 79. Powell HC, Myers RR. The axon in Guillain-Barré syndrome: immune target or innocent bystander? Ann Neurol. 1996;39:4-5.
- 80. Berciano J. Rational therapy of Guillain-Barré syndrome. Lancet. 1998;351:754-5.
- 81. McGonigal R, Campbell CI, Barrie JA, Yao D, Cunningham ME, Crawford CL, et al. Schwann cell nodal membrane disruption triggers bystander axonal degeneration in a Guillain-Barré syndrome mouse model. J Clin Invest. 2022;132:e158524.
- 82. Cunningham ME, McGonigal R, Barrie JA, Campbell CI, Yao D, Willison HJ. Axolemmal nanoruptures arising from paranodal membrane injury induce secondary axon degeneration in murine Guillain-Barré syndrome. J Peripher Nerv Syst. 2023;28:17-31.
- Kioer W, Olsen A. A new technique for the removal of the spinal cord at autopsy. Acta Pathol Microbiol Scand. 1950;27:497-500.