

Guillain-Barre Sendromu

Çetin Okuyaz

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Mersin, Doç.Dr.

Epidemiyoloji

Aşılama programları olan ülkelerde GBS en sık izlenen paralitık hastalıktır. Toplum çalışmaları dayanan verilere göre GBS insidansı 16 yaş altı çocuklarda 0.25-1.5/100.000'dir (1).

Klinik

GBS'nun klinik bulguları çocuk ve erişkinlerde benzerdir (2). GBS'nun klinik özellikleri değişkenlik gösterse de genellikle üç klinik evre ile sınıflandırılır. Söz konusu evreler başlangıç ve ilerleme, plato ve iyileşme evreleridir. Başlangıç evresi genellikle hızlıdır. Maksimum güçsüzlük vakaların %50-75'inde 2, %90-98'inde 4 hafta içinde gerçekleşir (3). Bir çok seriye göre başlangıç ve ilerleme fazı 10-12 gündür. Vakaların küçük bir kısmında bu süre 4 haftaya kadar uzayabilir. Benzer şekilde plato fazının süresi de 10-12 günden 4 haftaya kadar tanımlanmaktadır. Özellikle aksonal dejenerasyon izlenen grupta daha uzun plato fazı ve kalıcı sekeller bildirilmektedir (4). Çocuklarla yapılan çok merkezli bir çalışmanın verileri de İtalyan GBS çalışma grubunun sonuçlarıyla benzerlikler göstermektedir (5). Bu grubun verilerine göre hastalık kliniğinin tepe noktasında vakaların %26'sı bağımsız yürüyebilirken, %16'sında yapay solunum desteği gerekmektedir. Aynı grubun verilerine göre ilk iyileşme başlangıçtan 17 gün, bağımsız yürüme 37 gün, tüm şikayetlerin geçme süresi ise 66 gün olarak bildirilmiştir.

Güçsüzlük en sık başlangıç bulgusudur. Ağrı özellikle sırt ve alt ekstremitelerde izlenir, dengesizlik ise vakaların yaklaşık yarısında başlangıçta mevcuttur (2). Aynı seriye göre nörolojik kaybın en yüksek olduğu dönemde vakaların %25'i evre 2 (5 m yardımsız yürür), %22'si evre 3 (5 m yardımsız yürüyemez), %39'u evre 4 (yürüyemez, tekerlekli sandalye-yatak bağı), %14'ü evre 5 (mekanik solunuma gerek duyar) düzeyinde bozukluk gösterir. Ayrıca vakaların %28'i kan basıncı ve kalp hızı oynaklığı, idrar ya da feçes inkontinansı şeklinde otonomik fonksiyon bozukluğu bulguları gösterir. Jansen ve ark. göre ortalama hastanede yatış süresi 11 gündür. Diğer taraftan mekanik solunum gereksinimi değişik çalışmalarda 12-84 gün arasında bildirilmektedir (5-9).

GBS genellikle motor bir sendrom olmakla beraber daha önceden de belirtildiği gibi vakaların yarısından fazlasında ağrı başlangıç belirtisidir. Ağrı parestezi, disestezi, aksiyel ya da radiküler ağrı, kas ve eklem ağrısı şeklinde olabilir. Ağrı varlığı ve şiddeti hastalığın prognozunu tahmin ettirmez. Sırt ve bacak ağrısı genellikle 8 hafta içerisinde kaybolur.

GBS klinik varyantları

1) Akut motor-sensoryal aksonal nöropati (AMSAN): Başlangıçta klinik olarak klasik GBS'dan ayırt edilemez. Motor ve duysal sinir aksonlarında dejenerasyon olur. Bu nedenle hastalarda iyileşme uzun sürer ve kısmi gerçekleşir. Elektrofizyolojik incelemede hem motor hem de duysal aksiyon potansiyelleri genliğinde azalma olur. Sinir iletim hızlarında belirgin yavaşlama olmaz.

2) Akut motor aksonal nöropati (AMAN): Klinik olarak klasik GBS ve AMSAN'dan ayırt edilemez. Elektrofizyolojik ve patolojik olarak duysal sinirlerin korunduğu motor sinirlerin etkilendiği aksonal hasar ile karakterizedir. Campylobacter Jejuni gastroenteriti ile diğer GBS formlarına göre daha yüksek oranda ilişki gösterir.

3) Miller Fisher sendromu: Oftalmopleji, ataksi ve arefleksi ile karakterize bir GBS varyantıdır. Çocukluk çağı GBS vakaları arasında oranının %2-4 olduğu bildirilmektedir (2). BOS proteini tüm hastalarda artar. Beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyellerinde iletim kusurları izlenir (10). Anti GQ1b anti gangliosid antikorlarla ilişkisi bildirilmektedir (11).

4) Kranial polinörit: Kranial polinörit akut başlangıçlı birden fazla kranial sinirin tutulduğu (genellikle 7. sinir etkilenir), BOS proteini yükseldiği, motor sinir iletim hızlarına yavaşlama gösterilen iyi prognozlu bir tablodur. Yüz kaslarında güçsüzlük, ses kısıklığı ve yutma güçlüğü tipik bulgularıdır. CMV enfeksiyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

5) MSS bulguları ile beraber GBS: Nadir olmasına rağmen erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da MSS tutulumu ile beraber GBS tablosu görülebilir (12). Hastalarda beyin, beyin sapı, spinal kord ve periferik sinirlerde özellikle küçük damarlar çevresinde mononükleer hücre birikimi ile karakterize enflamasyon bildirilmektedir (13). Bazı enfeksiyonların hem periferik hem de MSS'ni aynı anda etkileyerek bu tabloya neden olabileceği düşünülmektedir. Bu tablonun düşünüldüğü hastalarda elektrofizyolojik testlerden sinir iletim çalışmalarına ek olarak VEP, SEP ve gerekli görülürse radyolojik testler tanıda yardımcıdır.

GBS Tanısı için gerekli klinik ve laboratuvar özellikler (14)

1. Tanı için gereken klinik özellikler

- Birden fazla ekstremitede ilerleyici motor güçsüzlük
- Arefleksi: Diğer klinik özellikler GBS tanısı ile uyumlu ise Aşil refleksinin alınmaması ve azalmış biceps ve patella refleksleri yeterlidir

2. GBS tanısını kuvvetle destekleyen bulgular

A. Klinik özellikler

1. İlerleme: Güçsüzlük hızla gelişir fakat ilerleme 4 hafta içinde durur; %50 vakada 2, %80 vakada 3, %90 vakada 4 haftada plato yapar
2. Hafif duyuşsal belirti ve bulgular
3. Göreceli simetri
4. Kranial sinir etkilenmesi: fasiyal güçsüzlük yaklaşık %50 vakada gelişir
5. Otonomik disfonksiyon
6. Nörolojik bulguların başlangıcında ateşin olmaması
7. İyileşme: Klinik ilerlemenin bitişinden genellikle 2-4 hafta sonra başlar; bazen aylar sürebilir

B. BOS özellikleri

1. BOS proteini: Bulguların başlangıcından 1 hafta sonra BOS proteini artmıştır ya da arttığı seri lumbar ponksiyonlarla gösterilir
2. BOS hücre sayısı: BOS'da mm³'de 10'dan az sayıda mononükleer lökosit bulunur

C. Elektrodiagnostik özellikler

Vakaların %80'in de hastalık sırasında sinir iletim hızında yavaşlama ya da blok tespit edilir. Sinir iletim hızları genellikle normalin %60'ın dan azdır, fakat sinirleri etkileyen olay yamasal özelliktedir ve tüm sinirler etkilenmez. Distal latanslar normalin 3 katına kadar artabilir. F yanıtı'nın kullanımı ile sinir gövdelerinin proksimal kısımları ve köklerine ait iletim yavaşlaması gösterilebilir. %20'ye kadar vaka da sinir iletim hızları normal olabilir. Sinir iletim hızları hastalığın ilk birkaç haftasında anormal olmayabilir.

3. Tanıda şüpheye neden olan özellikler

A. Klinik özellikler

1. Belirgin ve sebat eden motor asimetri
2. Sebat eden mesane ve barsak disfonksiyonu
3. Belirtilerin başlangıcında mesane ve barsak disfonksiyonu
4. Net ayırt edilebilir (keskin) duyuşsal seviye
5. Belirtilerin başlangıcında ateş
6. Ağrı ile beraber ciddi duyuş kaybı
7. İlerleme fazı 4 haftadan uzun
8. İyileşme yetersizliği ya da kalıcı majör nörolojik kusur
9. Sfinkter disfonksiyonu: Geçici mesane paralizisi ortaya çıkabilmesine rağmen, sfinkterler genellikle korunur
10. MSS etkilenmesi

B. BOS özellikleri

1. Belirtilerin başlangıcından 1-10 hafta sonra BOS proteini artışının izlenmemesi
2. BOS'da mm³'de 11-50 sayıda mononükleer lökosit bulunması

4. GBS tanısını dışlayan özellikler

1. Heksakarbon kullanım öyküsü
2. Porfiri, lökodistrofi gibi tanıları düşündüren ipuçları
3. Difteri öyküsü
4. Klinik olarak kurşun nöropatisini düşündüren bulgular ve kurşun zehirlenmesini düşündüren ipuçları
5. Saf duyuşsal bulgular
6. Poliomyelit, paralizisi (periyodik v.b.), toksik nöropati kesin tanısı

GBS Ayırıcı tanı: (7)

A) Serebral

1. Bilateral inme
2. Histeri

B) Serebellar

1. Akut serebellar ataksi
2. Arka çukur yapısal lezyonlar

C) Spinal

1. Basınç miyelopati
2. Transvers miyelit
3. Anterior spinal kord sendromu

D) Periferik sinir

1. Toksik ya da ilaçla ilişkili nöropati
2. Kritik hastalık nöropatisi
3. Difteri
4. Kene paralizisi
5. Porfiri

E) Kas sinir kavşağı

1. Botilizm
2. Miyastenia Gravis

- F) Kas hastalıkları
1. Akut viral miyozit
 2. Akut enflamatuvar miyopati
 3. Metabolik miyopati
 4. Periyodik paralizi

Laboratuvar

a) BOS: GBS tanısını destekleyen karakteristik BOS bulgusu albuminositolojik ayrışmadır. Hastalarda klinik bulguların başlangıcından 1 hafta sonra BOS proteininde anlamlı artışla beraber mononükleer hücre sayısı 10'dan azdır. BOS'da 50'den fazla MNL ya da PMNL varsa GBS dışı tanı olasılıkları akla gelmelidir (14). Protein artışının subaraknoid aralığı çevreleyen spinal sinir köklerinde demiyelinizasyona bağlı olduğu düşünülmektedir. Eğer enflamasyon sinirlerin distalinde ya da interspinal köklerde ise protein artış düzeyi düşük kalır. Normal BOS proteini 40 mg/dl'nin altıdır. GBS vakalarında ortalama 80-200 mg/dl arası protein değerleri bildirilmektedir (15).

b) Elektrofizyolojik testler: GBS'nun tipik patolojik bulgusu spinal ve periferik sinirlerde multifokal, immün aracılı demiyelinizasyondur. Sinir iletim çalışmaları ile sinir iletim hızında multifokal yavaşlama ya da iletim bloğu gösterilebilir (16). GBS ön tanısı ile elektrofizyolojik tetkike yönlendirilen hastada asimetric, multifokal demiyelinizasyona ikincil sinir iletim hızında yavaşlama ve iletim bloklarının gösterilmesi gerekir. Demiyelinizasyona ikincil olarak ortaya çıkan sinir iletiminin yavaşlaması sonucu distal latanslarda uzama ve F yanıtı latanslarında gecikme tespit edilebilir. Özellikle hastalığın erken dönemlerinde, sinir iletim hızlarında yavaşlama görülmeden önce, proksimal sinir segmentlerinde demiyelinizasyon varlığını işaret eden F yanıtı latanslarında uzama olur (14). Birincil ya da ikincil aksonal hasarın oluştuğu vakalarda, elektrofizyolojik incelemede altta yatan patolojik sürece göre değişmek üzere normal ya da yavaşlamış sinir iletim hızları ile beraber M yanıtı genlik kaybı izlenebilir.

c) Manyetik rezonans görüntüleme: Transvers miyeliti dışlamak amacıyla GBS düşünülen vakalara spinal MRG çekilir. Çekilen MRG'de kauda equina, spinal sinir köklerinde gadolinium enjeksiyonu sonrası kontrastlanma izlenir. Yapılan çalışmalar spinal sinir köklerinde izlenen kontrastlanmanın akut GBS tanısında %83 duyarlı olduğunu ve tipik GBS'lu hastalarda %95 oranında bulunduğunu göstermiştir, bu yöntem özellikle elektrofizyolojik testlerin tanıda yardımcı olmadığı durumlarda faydalıdır (17).

Patoloji: GBS'nun patolojik bulguları öncelikle spinal sinir kökleri ve periferik sinirleri etkiler. Makrofaj aracılı bağışıklık yanıtı sonucu periferik ve spinal sinirlerde demiyelinizasyon ve bazen doğrudan aksolemmal hasar ortaya çıkar. Hasar bağışıklık yanıtı ile ortaya çıkan otoantikolar ile ilişkilidir (18). GBS'nun tipik patogenezi oto antikolar sonucu ranvier nodlarında miyelin ve aksonun birbirinden ayrılmasıdır. Periferik sinirler spinal sinir köklerine göre anormal bağışıklık yanıtına endonöral, endotelyal ve perinöral bariyerleri nedeniyle daha dirençlidir. Arka kök gangliyonu ve spinal sinirler makrofajlara ve kandan geçen otoantikolara karşı daha geçirdir.

Tedavi

GBS tedavisinde T hücre aktivasyonundan makrofaj aracılı anormal bağışıklık yanıtına kadar çeşitli aşamalarda etki gösteren immünomodülatör tedaviler kullanılmaktadır (18). GBS tedavisinde kullanılan plazmaferez ve IVIg'nin etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Plazmaferez'in asıl etki mekanizmasının dolaşan antikoların uzaklaştırılması olduğu düşünülmektedir. IVIg'nin etkileri spekülative olmakla beraber otoantikoları, komplemanı bağlayarak azalttığı ve B hücre aracılı antikor üretimini baskıladığı düşünülmektedir. Diğer taraftan aktive olmuş reseptörleri bağladığı ve baskılayıcı T hücre miktarını arttırdığı düşünülmektedir (19). Her iki tedavi yönteminin de ayrıca proenflamatuvar sitokin üretimini baskılayarak anormal bağışıklık yanıtını baskıladığı düşünülmektedir (20). Bununla birlikte GBS tedavisinde plazmaferez ya da IVIg kullanımı etkinliğini kesin ve prospektif olarak ortaya koyan bir çalışma olmamasına rağmen her iki yöntemde hastalık süresini kısaltma ve sonuç nörolojik tabloda iyileşme sağlayarak tedavide etkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (2). Ayrıca uluslararası GBS çalışma grubunun verilerine göre, yüksek doz kortikosteroid tedavisinin faydasının gösterilememesi yanında erişkinlerde zararlı etkileri olabileceğini bildirmektedir (21). IVIg ve plazmaferez'in GBS tedavisinde tek tek ya da kombine olarak kullanılmasının da etkinlik açısından birbirlerine üstünlüğü tespit edilmemiştir (22). Hafif GBS vakalarında iki, orta-ağır GBS vakalarında dört tur plazmaferez uygulaması önerilmektedir.

Plazmaferez: Çocuklarda yapılan GBS çalışmaları plazmaferezin erişkinlerde olduğu gibi ilk bir haftada başladığı zaman etkili olduğu bildirilmektedir (6). Rantala ve ark. bazı faktörlerin varlığında solunum yetmezliği riskinin arttığını bildirmektedir. Bu faktörler GBS bulguları ile enfeksiyon başlangıcı arasında 8 günden kısa bir süre olması, BOS protein düzeyinin 800 mg/dl üzerinde olması ve kranial sinir tutulumunun olmasıdır. Rantala ve ark. bu faktörlerin varlığında solunum yetmezliği riskinin yüksek olduğunu ve bu vakalarda IVIg ya da plazmaferez tedavilerinin erken dönemde başlanması gerektiğini iddia etmektedir (23).

Plazmaferez çocuklarda güvenilir bir tedavi yöntemi olarak görülmekle beraber yetişmiş teknik personel azlığı, kanama, hipotansiyon ve transfüzyon reaksiyonları gibi komplikasyonları nedeni ile çocuklarda kullanımı kısıtlanmaktadır.

IVIg: Çocuklarda GBS tedavisinde IVIg kullanımının etkinliği ilgili yapılan birçok çalışma IVIg kullanımının etkili ve güvenilir olduğunu bildirmektedir (24,25). Shahar ve ark. 2 gr/kg IVIg'nin (2 gün içerisinde) kullanımının tedavide etkin olduğunu bildirmektedir. Ayrıca Abd-Allah ve ark. IVIg ve plazmaferezin çocuklarda eşit etkinliğe sahip olduğunu bildirmektedir (26).

Prognoz: Birçok seriye göre çocuklarda GBS prognozu genellikle iyi ve büyük yaşlara kıyasla daha iyidir (2). Bununla birlikte yapılan bir çok çalışmada ortak değerlendirme, tedavi ve izlem kriterlerinin olmaması nedeniyle prognoz hakkında kesin sonuçlara ulaşmak mümkün olamamaktadır. Diğer tarafta birçok seriye göre GBS'lu çocukların %70-80'i altı ay içerisinde tamamen iyileşmektedir.

Kaynaklar:

1. Rantala H, Cherry JD, Shields WD, ve ark. Epidemiology of Guillain-Barre syndrome in children: Relationship oral polio vaccine administration to occurrence. *J Pediatr* 1994; 124: 220.
2. Sladkt JT. Guillain-Barre syndrome in children. *J Child Neurol* 2004; 19: 191.
3. Italian Guillain Barre study group. The prognosis and the main prognostic indicators of Guillain-Barre syndrome. A multicenter prospective study of 297 patients. *Brain* 1996; 110: 2053.
4. Cornblath DR. Electrophysiology in Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol* 1990; 27: S17.
5. Korithenber J, Monting JS. Natural history and treatment effects in Guillain-Barre syndrome: A multicentre study. *Arch Dis Child* 1996; 74: 281.
6. Jansen PW, Perkin RM, Ashwal S. Guillain-Barre syndrome in childhood: Naturel course and efficacy of plasmapheresis. *Pediatr Neurol* 1993; 9: 16.
7. Jones HR Jr. Childhood Guillain-Barre syndrome: Clinical presentation, diagnosis and theraphy. *J Child Neurol* 1996; 11: 4.
8. Lamont PJ, Johnston HM, Berdoukas VA. Plasmapheresis in children with Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 1991; 41: 1928.
9. Epstein MA, Sladky JT. The role of plasmapheresis in childhood Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol* 1990; 28: 65.
10. Wong V. A neurophysiological study in children with Miller-Fisher syndrome and Guillain-Barre syndrome. *Brain Dev* 1997; 19: 197.
11. Willison HJ, Veitch J, Paterson G, et al. Miller-Fisher syndrome is associated with serum antibodies to GQ1b ganglioside. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 204.
12. Okumura A, Ushida H, Maruyama K, et al. Guillain-Barre syndrome associated with central nervous system lesions. *Arch Dis Child* 2002; 86: 304.
13. Maier H, Schmidbauer M, Pfausler B, et al. Central nervous system pathology in patients with Guillain-Barre syndrome. *Brain* 1997; 120: 451.
14. Asbury AK, Cornblath DR. Assesment of current diagnostic criteria for Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol* 1990; 27: S21.
15. Jones HR Jr. Childhood Guillain-Barre syndrome: Perspectives with infants and children. *Semin Pediatr Neurol* 2000; 7: 91.
16. Alma TA, Chadury V, Cornblath DR. Electrophysiological studies in the Guillain-Barre syndrome: Distinguished subtypes by published criteria. *Muscle and Nerve* 1998; 21: 1275.
17. Bertorini T, Halford H, Lawrence J, et al. Contrast enhanced magnetic resonance imaging of the lumbosacral roots in the dysimmune inflammatory polyneuropathies. *J Neuroimaging* 1995; 5: 9.
18. Hughes RA, Hadden RD, Gregson NA, et al. Pathogenesis of Guillain-Barre syndrome. *J Neuroimmunol* 1999; 100: 74
19. Thornton CA, Grigs RC. Plasma exchange and intravenous immunoglobulin treatment of neuromuscular disease. *Ann Neurol* 1994; 35: 260.
20. Stoll G. Inflammatory cytokines in the nervous system: Multifunctional mediators in autoimmunity and cerebral ischemia. *Rev Neurol* 2002; 158: 887.
21. Guillain-Barre Syndrome steroid trial group. Doule-blind trial of intravenous methylprednisolone in Guillain-Barre syndrome. *Lancet* 1993; 341: 586.
22. Plasma Exchange/Sandogloblin trial group. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barre syndrome. *Lancet* 1997; 349: 225.
23. Rantala H, Uhari M, Cherry JD, et al. Risk factors of respiratory failure in children with Guillain-Barre syndrome. *Arch Dis Child* 1991; 66: 706.
24. Karna G, Ozon A, Vasjar J, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in children with Guillain-Barre syndrome. *Eur J Pediatr Neurol* 1997; 1: 7.
25. Shahar E, Shorer E, Roifman CM, et al. Immune globlins are effective in severe pediatric Guillain-Barre syndrome. *Pediatr Neurol* 1997; 16: 32.
26. Abd-Allah SA, Jansen PW, Ashwal S, et al. Intravenous immunoglobulin as therapy for pediatric Guillain-Barre syndrome. *J Child Neurol* 1997; 12: 376.