

Pediyatrik Guillain Barre Sendromu: Klinik, Elektrofizyolojik ve Prognostik Özellikler

PEDIATRIC GUILLAIN BARRE SYNDROME: CLINICAL, ELECTROPHYSIOLOGICAL AND PROGNOSTIC FEATURES

 Cem PAKETÇİ,  Pınar EDEM,  Didem SOYDEMİR,  Gamze SARIKAYA UZAN,  Çağatay GÜNAY,  Semra HIZ,  Uluç YİŞ

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Nörolojisi BD, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada Guillain Barre Sendromu tanısı ile izlenen hastaların klinik, elektrofizyolojik, laboratuvar ve radyolojik bulgularının ve izlem sonuçlarının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 2011-2019 yılları arasında kliniğimizde Guillain Barre Sendromu tanısı almış ve en az bir yıl süre ile izlenmiş 29 hasta değerlendirildi. Hastaların demografik, klinik, laboratuvar, radyolojik ve elektrofizyolojik bulguları, tedavi ve izlem sonuçları retrospektif olarak incelendi. Hastaların fonksiyonel değerlendirmesinde Hughes skalası kullanıldı.

Bulgular: Hastaların 18'i erkekti (erkek/kadın oranı: 1,64). Yaş aralığı 1,4-16,4 (ortanca 9,1) yıldır. Hastaların 21'inde (%72,4) enfeksiyon öyküsü vardı. Başvuru sırasında 26 hastanın (%89,7) derin tendon refleksleri alınmaz veya azalmıştı. Elektrofizyolojik özelliklerine göre sekiz hasta demiyelinizan, on bir hasta akut motor aksonal, dört hasta akut sensorimotor aksonal, altı hasta Miller Fisher sendromu idi. Tüm hastalar intravenöz immünglobulin tedavisi almış, bir hastada ek olarak plazmaferez uygulanmıştı. İzlemede sekiz hastada sekelli iyileşme görülmüş, iki hastada ise hastalık tekrarlamıştı.

Sonuç: Gelişmekte olan ülkelerde daha sık olarak bildirilen aksonal formlar bizim hasta grubumuzda da daha fazlaydı. Derin tendon reflekslerinin normal ya da artmış olarak bulunmasının akut flask güçsüzlük ile gelen hastalarda Guillain Barre Sendromu tanısının dışlanması için yeterli olmadığı, özellikle aksonal formların düşünülebileceği kanısına varılmıştır. Çocuklarda fonksiyonel iyileşme sık olsa da uzun dönemde kronik şikâyetlerin devam edebileceği ve rekürrensler olabileceği bilinmeli, hastalar dikkatle izlenmeye devam edilmelidir.

Anahtar Sözcükler: anormal derin tendon refleksi, çocuk, Guillain-Barré Sendromu, prognoz

ABSTRACT

Objective: In this study, it was aimed to investigate the clinical, electrophysiological, laboratory and radiological findings and outcomes of patients who were followed up with the diagnosis of Guillain Barre Syndrome.

Materials and Methods: Twenty-nine patients diagnosed with Guillain Barre Syndrome and followed for at least one year, between 2011 and 2019 were

Cem PAKETÇİ

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk
Nörolojisi BD, İzmir, Türkiye

 <https://orcid.org/0000-0003-3587-6830>

enrolled. The clinical, laboratory and electrophysiological findings, treatment and follow-up results were analyzed retrospectively. Hughes scale was used for the functional evaluation of the patients.

Results: Eighteen of the patients were male (male/female ratio: 1.64). The age range was 1.4-16.4 (median 9.1) years. Preceding infection was found in 21 patients (72.4%). At the time of admission, 26 patients' (89.7%) deep tendon reflexes were not elicited or decreased. According to their electrophysiological characteristics, eight patients were demyelinating, eleven patients were acute motor axonal, four patients were acute sensorimotor axonal and six patients were Miller Fisher syndrome. All patients received intravenous immunoglobulin therapy and one patient needed plasmapheresis as well. Eight patients recovered with sequelae during the follow-up, and two patients had recurrence.

Conclusion: Axonal forms, which are reported more frequently in developing countries, were also higher in our patient group. It was concluded that the presence of deep tendon reflexes as normal or increased is not sufficient to exclude the diagnosis of Guillain Barre Syndrome, and especially axonal forms can be considered in patients with acute flask weakness. Although functional improvement is common in children, it should be known that chronic complaints and recurrences may occur in the long term.

Keywords: abnormal deep tendon reflex, child, Guillain-Barré Syndrome, prognosis

Guillain Barre Sendromu (GBS) tüm yaş gruplarında görülebilen periferik sinir sisteminin otoimmün kökenli inflamatuvar bir hastalığıdır. Yıllık insidansı yaklaşık 1-2/100.000 olarak tahmin edilmektedir ve akut flask paralizinin en sık sebebidir (1). Hastalığın periferik sinirlerdeki antijenik proteinlere karşı oluşan antikorların oluşturduğu T hücre aktivasyonunun neden olduğu düşünülmektedir. Bu antikorlar miyelin proteinlerine karşı oluşabileceği gibi, kimi zaman aksonal yapılar da hedef alınmaktadır. Antikor oluşumları enfeksiyonlar, aşilar veya cerrahi girişimler ile uyarılabilir (2). Hastaların 2/3'ünde geçirilmiş bir üst solunum yolu enfeksiyonu ya da diyare öyküsü alınabilir. Campylobacter jejuni en sık saptanan ajanlardan biridir. Cytomegalovirus, Epstein-Barr virüs, varicella-zoster virüs ve Mycoplasma pneumoniae ilişkilendirilmiş diğer etkenlerdir (3).

Tipik olarak ana semptom hızlı ilerleyen bilateral güçsüzlüktür ve sıklıkla alt ekstremitelerden başlayarak yukarıya doğru ilerler. Hiporefleksi bir diğer önemli bulgudur ancak özellikle saf motor ve aksonal tiplerde normal ya da artmış bulunabilir. Duyusal semptomlar, ataksi, kraniyal sinir tutulumları ve otonom disfonksiyon eşlik edebilecek diğer bulgulardır (4). Akut inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (AIDP), akut motor aksonal

nöropati (AMAN), akut motor ve duyuşal aksonal nöropati (AMSAN), Miller-Fisher sendromu (MFS), Faringeal-servikal-brakiyal varyant, Bickerstaff ensefaliti gibi klinik-elektrofizyolojik olarak birbirinden farklı alt tipleri, varyantları ve atipik formları görülebilmektedir (3).

Bu retrospektif çalışmada GBS ve alt tiplerinin klinik, elektrofizyolojik ve prognostik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 01.06.2020 tarih ve 2020/11-39 numaralı onay alınmıştır. Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı'nda 2011-2019 yılları arasında tanısıl kriterlere uygun olarak GBS tanısı alan, öncesinde sağlıklı olduğu bilinen ve en az bir yıl süre ile izlenen 18 yaş altındaki elektrofizyolojik çalışmaları yapılmış hastalar alındı (5). Hastaların klinik, elektrofizyolojik ve prognostik özellikleri retrospektif olarak değerlendirildi. Polinöropatiye neden olabilecek otoimmün veya progresif nörolojik hastalıklar gibi komorbid kronik hastalığı olanlar ile akut nöropatiyle başlangıç gösteren kronik inflamatuvar demiyelinizan nöropati (CIDP) olguları dâhil edilmedi. Hastaların

demografik özellikleri, prodromal enfeksiyon öyküleri, klinik özellikler, elektrofizyolojik ve laboratuvar bulgular ile birlikte tedavi ve izlem sonuçları hasta dosyalarından kaydedildi.

Hastalar elektrofizyolojik bulgularına göre Asbury ve ark. tarafından bildirilen kriterlere uygun olarak AIDP, AMAN ve AMSAN olarak sınıflandırıldı (5). Miller-Fisher sendromu tanısı için ataksi, oftalmopleji ve arefleksi bulguları da elektrofizyolojik bulgular ile birlikte değerlendirildi. Motor sinir iletimleri için median, ulnar, posterior tibial ve ana peroneal sinirler, duyuşal sinir iletimleri için ise median, ulnar ve sural sinirler kullanıldı. H yanıtı ve F-dalgası tibial sinir üzerinde bakıldı. Tüm yanıtlar yaşa göre normal değerler ile karşılaştırıldı (6).

Hastaların fonksiyonel durumlarını belirlemede Hughes tarafından önerilen, daha sonra Kleyweg ve ark. tarafından geçerliliği gösterilen fonksiyonel skorlama kullanılmıştır. Skorlamadaki ölçütler şu şekilde idi; 0: normal, 1: minör bulgular, koşabiliyor, 2: koşamıyor ancak yardımsız 10 metreden fazla yürüyebiliyor, 3: yardımla 10 metre yürüyebiliyor, 4: yatağa veya tekerlekli sandalyeye bağımlı, 5: en azından günün bazı saatlerinde mekanik ventilasyon ihtiyacı var, 6: ölüm (7, 8).

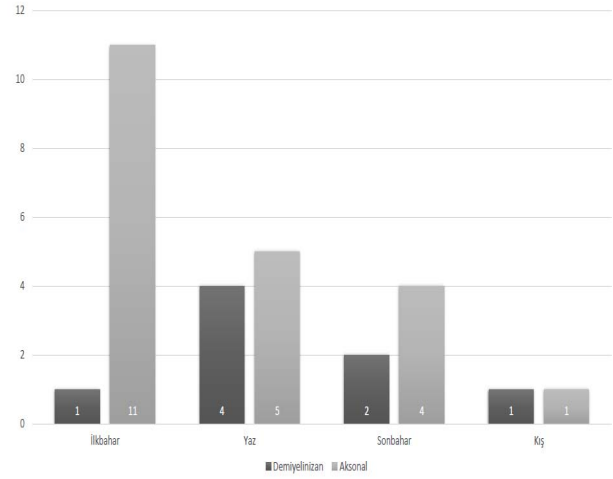
İstatistiksel Yöntemler

Araştırmada elde edilen veriler, SPSS 18 programında oluşturulan veri tabanına girildi ve istatistiksel analizler aynı program ile yapıldı. Kategorik değişkenler frekans ve yüzdeler halinde sunuldu. Kategorik değişkenlerde yapılan grup karşılaştırmaları Ki-kare test yöntemleri ile yapıldı. Sürekli değişkenlere ait ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleri sunuldu. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu araştırıldı. Gerek grafiksel araştırma gerekse normallik testleri ve örnek çapları göz önünde bulundurularak, değişkenlerin tümünde normal dağılıma uygunluk koşullarının oluşmadığı kararı verildi. Bu değişkenlere ait karşılaştırmalarda, non-parametrik yöntemler tercih edildi. Bağımsız grupların ikili karşılaştırmaları Mann-Whitney testi ile yapıldı. Tüm istatistiksel karşılaştırma testlerinde 1. tip hata payı $\alpha:0,05$ olarak belirlendi ve çift yönlü olarak test edildi, "p"

değerinin 0,05'ten küçük olması durumunda gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Toplam 31 hastanın başlangıçta GBS tanısı aldığı görüldü. Akut nöropati ile başvuran ancak izlemde CIDP tanısı alan iki hasta çıkarıldı. Çalışmaya GBS tanısı alan 29 hasta dâhil edildi. Hastaların 18'i (%62) erkekti (erkek/kadın oranı: 1,64). Ortanca yaş 9,1 (1,4-16,4) idi. Mevsimsel dağılımlarına bakıldığında hastaların en sık ilkbahar aylarında başvurduğu görüldü (n=12, % 41,4). Bunu sıklık sırası ile yaz, sonbahar ve kış izlemiştir (n=9, %31; n=6, %20,7; n=2, %6,9) (Şekil 1).



Şekil 1. Hastaların mevsimsel dağılımı

Hastaların 21'inde (%72,4) enfeksiyon öyküsü vardı ve bunların 19'u üst solunum yolu enfeksiyonlarıydı. Enfeksiyon ile güçsüzlüğün başlangıcı arasındaki süre 4 (1-28) gündü. İki MFS hastamız dışında tüm hastalarda alt ekstremitede güçsüzlük saptanmış, iken 15 (%51,7) hastada buna üst ekstremitede güçsüzlüğü de eşlik etmekteydi. Başvuru sırasında 26 hastanın (%89,7) derin tendon refleksleri alınamıyor (DTR) veya azalmış iken AMAN ve AMSAN gruplarında birer hastada normaktif idi. Yine AMAN grubundaki bir hastada DTR artmış olarak bulundu. Hastaların 12'sinde (%41,4) kranial nöropati saptanmıştı. Altı hastada oftalmopleji, iki hastada bulbar güçsüzlük görülürken, iki hastada oftalmopleji ile birlikte

bulbar tutulum, bir hastada fasiyal ve bulbar tutulum, bir hastada ise oftalmopleji ile birlikte fasiyal ve bulbar güçsüzlük bir arada görülmüştü. Dört hastada (%13,8) solunum yetmezliği görülürken bunların üçünde mekanik ventilasyon ihtiyacı ortaya çıkmıştı. Spinal manyetik rezonans (MR) görüntüleme yapılabilen 19 hastanın 7'sinde kauda equina liflerinde kontrastlanma görüldü.

Lomber ponksiyon yapılan 23 hastanın ortanca beyin omurilik sıvısı (BOS) proteinleri 59,8 mg/dl (16,7-335) olarak saptanırken bunların 16'sında (%69,6) albüminositolojik disosiasyon (ASD) görüldü (Tablo 1). Antigangliozid antikoru gönderilebilen dokuz hastanın tümünde sonuçlar negatif olarak bulunmuştu.

Tablo 1. Hastaların Klinik Özellikleri

	AIDP (n=8)	AMAN (n=11)	AMSAN (n=4)	MFS (n=6)	Tümü (n=29)
Demografik Özellikler					
Yaş (yıl)	7,4 (2,8-14,4)	9,9 (2,4-16,3)	12,1 (6,3-16,1)	6,0 (1,4-13,5)	9,1 (1,4-16,4)
K/E (n)	3/5	4/7	1/3	3/3	11/18
İnfeksiyon	6	7	3	5	21
Solunum Yolu inf	5	6	3	5	19
Gastroenterit	1	1	0	0	2
Klinik Özellikler					
Güçsüzlük					
Üst Ekstremité	3	9	3	0	15
Alt Ekstremité	8	11	4	4	27
Ağrı	4	6	3	2	15
Kraniyal Nöropati	1	3	2	6	12
Oftalmopleji	-	2	1	6	9
Fasiyal güçsüzlük	-	2	-	-	2
Bulbar tutulum	1	2	2	1	6
Solunum yetmezliği	1	2	1	0	4
Mekanik Ventilasyon	1	1	1	0	3
KE Kontrastlanması (Spinal MR çekilebilenler)	2 (5)	2 (8)	1 (4)	2 (2)	7 (19)
BOS proteini (mg/dL)	85,0 (33,5-185)	50,3 (16,7-81,8)	90,1 (46-335)	44,2 (27,2-192)	59,8 (16,7-335)
Albuminositolojik disosiasyon	3/4	5/9	4/4	4/6	16/23
Tedavi (IVIg/Plazmaferez)	8/1	11/0	4/0	6/0	29/1
Güçsüzlük - Tedavi arası süre (gün)	4 (1-14)	4 (1-10)	7 (3-21)	2 (1-14)	4 (1-21)
Yatış Süresi (gün)	8,5 (4-18)	8 (3-130)	15,5 (10-52)	8,5 (6-15)	9 (3-130)
Sekel (Fonksiyonel ve/veya kronik semptom)	2	4	2	0	8

Değerler sayı veya ortanca (min-maksimum) olarak verilmiştir

AIDP: akut inflamatuvar demiyelinizan polinöropati; AMAN: akut motor aksonal nöropati; AMSAN: akut motor ve duyuşsal aksonal nöropati; MFS: Miller-Fisher sendromu; IVIg; intravenöz immünglobulin

Tüm hastalar tedavi olarak intravenöz immünglobulin (IVIg) aldı. Bir AIDP hastasında ayrıca plazmaferez gerekliliği de ortaya çıkmıştı. IVIg tedavileri iki veya beş günde tüm hastalarda 2g/kg olacak şekilde uygulanmıştı. Hastalarda güçsüzlük ile tedavi başlangıcı arasındaki süre ise 4 (1-21) gün olmuştu. Hastanede yatış süreleri 9 (3-130) gün idi. Hastaların en yüksek GBS skoru ortanca 3 (1-5) iken bu değer taburculuklarında 2 (0-4)

olarak bulundu. En az bir yıllık izlemde ise GBS skoru 0 (0-3) değerlerine gerilemiş, en düşük skora ulaşma süresi ise 4 (1-48) ay olmuştu (Tablo 2). Aksonal ve demiyelinizan gruplar arasında en yüksek GBS skoru, taburculuk skorları, izlemdeki en düşük skorlar ve bu skorlara ulaşma süreleri açısından fark saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0,342; 0,876; 0,948; 0,000; 0,746).

Tablo 2. Hastaların GBS Skorları

	AIDP	AMAN	AMSAN	MF	Tümü
En yüksek GBS skoru	2 (2-5)	3 (2-5)	3 (3-5)	2 (1-3)	3 (1-5)
Güçsüzlük ile en yüksek GBS skoru arası (gün)	5 (2-10)	4 (2-10)	5.5 (3-15)	2 (2-7)	4 (2-15)
Taburculukta GBS skoru	2 (1-3)	2 (2-4)	2 (2-4)	1 (0-2)	2 (0-4)
İzlemde en iyi GBS skoru	0 (0-2)	0 (0-2)	0.5 (0-3)	0 (0-0)	0 (0-3)
En iyi GBS skoruna ulaşma süresi (ay)	4 (2-5)	4 (3-48)	8.5 (3-12)	2.5 (1-5)	4 (1-48)

Değerler ortanca (min-max) olarak verilmiştir.

AIDP: akut inflamatuvar demiyelinizan polinöropati; AMAN: akut motor aksonal nöropati; AMSAN: akut motor ve duysal aksonal nöropati; MFS: Miller-Fisher sendromu; IVIg: intravenöz immünglobulin

Elektrofizyolojik özelliklerine göre sınıflandırıldığında hastaların sekizi (%27,6) demiyelinizan (AIDP), 21'i (%72,4) aksonal [11'i AMAN (%37,9), 4'ü AMSAN (%13,8), 6'sı MFS (%20,7)] bulundu. Miller Fisher sendromu tanımlı hastalar dâhil edilmez ise AMAN %47,8; AMSAN %17,4; AIDP ise %34,8 sıklıktaydı. Solunum yetmezliği görülen dört hastanın üçü aksonal gruptaydı (ikisi AMAN, biri AMSAN). Bu dört hastanın üçünde (AIDP, AMAN ve AMSAN gruplarında birer hastada) mekanik ventilasyon ihtiyacı ortaya çıkmıştı. Spinal MR incelemesi yapılabilen hastalar arasında kauda equina liflerinde kontrast tutulumu demiyelinizan grupta beş hastadan ikisinde, aksonal grupta ise 14 hastadan beşinde görülmüştü. Lomber ponksiyon yapılan hastalarda BOS proteini demiyelinizan ve aksonal grupların ikisinde de yüksekti [sırasıyla 85 (33,5-185) ve 50,3 (16,7-335)]. Albüminositolojik disosiasyon dört AIDP hastasının üçünde görülürken aksonal gruptaki 19 hastanın 13'ünde (%68,4) mevcuttu. Hastaların BOS örnekleri semptomlar başladıktan ortanca 5 (1-21) gün sonra alınmıştı. Bu süre ASD saptanan hastalarda ortanca 7 (1-21) gün, saptanmayanlarda ise 3 (1-14) gün idi. En az bir yıllık izlem

sonrasında hastaların 28'i (%96,6) yardımsız yürüyebiliyordu (GBS skoru 0-2), AMSAN grubundan bir hastanın ise en iyi GBS skoru 3 olmuştu. Bu hasta ile birlikte, devam eden şikâyetler (tremor, kronik yorgunluk, ağrı gibi) de göz önüne alındığında, toplam sekiz (%27,6) hasta sekelli iyileşmişti. Bunların 2'si AIDP (GBS skorları 1 ve 2), 4'ü AMAN (GBS skorları 2, 1, 1 ve 0), 2'si AMSAN (GBS skorları 1 ve 3) gruplarında idi. Tüm MFS hastaları tam ve iyileşme göstermişti. Biri AIDP, diğeri MFS olmak üzere iki hastada hastalık tekrarlamıştı. Tekrarlar ilk olaydan sırası ile 52 ve 70 ay sonra idi. AIDP olgusunda ilk ataktan iki ay sonra, ikinci ataktan üç hafta sonra tam düzelmeye görülmüştü. İlk ataktan sonra kontrol amacı ile yapılan elektrofizyolojik incelemeler normaldi. İkinci atakta yapılan elektrofizyolojik incelemede duysal sinirler uyarılabilirken motor sinir hız ve amplitüdüleri düşük saptanmış, demiyelinizan tipte polinöropati olarak değerlendirilmişti. Altı hafta sonra sinir duysal sinirlerin uyarılabilirliği, motor yanıtlarda düzelmeye izlendi. Ataktan 5 ay sonra yapılan incelemelerde ise üst ekstremitelerde duysal sinir iletim hızlarında hafif düşüklük saptanmış, diğer duysal ve motor sinir iletim hız ve amplitüdüleri normal

bulunmuştu. MFS olgusunda ise tam iyileşme ilk ataktan 3 ay sonra, ikinci ataktan bir ay sonra olmuştu. İlk atak sonrasında elektrofizyolojik değerlendirme normal bulunmuştu. İkinci atak sonrasında kontrol inceleme yapılmamıştı.

TARTIŞMA

Akut flask paralizinin en önemli sebebi olan GBS, alt ekstremitelerde simetrik olarak başlayıp yukarı doğru ilerleyen güçsüzlük ve duyuşsal kayıpla karakterize bir akut inflamatuvar polinöropati tablosudur (9). Hastaların yaklaşık üçte ikisinde önceki altı hafta içerisinde enfeksiyon bildirilmiştir. Tipik seyirde maksimum güçsüzlük en geç dört hafta içinde, ortalama 2 haftada görülür (10). Enfeksiyon ile güçsüzlüğün başlangıcı arasındaki süre dört (1-28) gündü. Zaman içerisinde GBS'nin tek bir klinik antite olmayıp, bu tipik klinik dışında farklı varyantları da içerdiği anlaşılmıştır (11).

Her yaşta görülebilmekle birlikte yaşla birlikte GBS sıklığının arttığı bilinmektedir. Çocuklarda yıllık 100 binde 0.6 sıklıkta görülürken bu oran seksen yaş üzerindekielerde 100 binde 2.7'ye kadar çıkmaktadır. Hastalığın erkeklerde biraz daha sık görüldüğü, mevsimsel görülme sıklıklarının değişebildiği bildirilmektedir. Mevsimsel değişikliklerin farklı coğrafi bölgelerdeki tetikleyici enfeksiyonların mevsimselliğine bağlı olabileceği öne sürülmüştür (4). Hastalarımızın ortanca yaşları 9,1 yaş (1,4-16,4) idi. Önceki çalışmalara benzer şekilde erkeklerde daha sıklıkla (%62, erkek kadın oranı = 1,63). Tekgül ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise kadın baskınlığı bildirilmiştir (12). En sık başvurular ilkbahar (n=12, % 41,4) ve yaz (n=9, %31) mevsimlerindeydi. 9836 hastayı içeren bir meta-analizde, çalışmalar çok heterojen olsa da en çok vakanın kış aylarında görüldüğü rapor edilmiştir (13). Ülkemizde yapılan bir çalışmada bizim çalışmamızdaki sıklıklara benzer şekilde hastaların ilkbahar (44,4%) ve yaz (24,4%) mevsimlerinde daha sık başvurduğu bildirilmiştir (14). Bir başka çalışmada yaz ve kış aylarında iki pik görülmüş, bizim vakalarımızda olduğu gibi ilkbahar ve yaz döneminde aksonal vakalarda artış gözlenirse de istatistiksel fark bulunamamıştır (15). İstatistiksel olarak bir fark ortaya konulmasa da ilkbahar mevsiminde aksonal tipte 11 hasta

başvururken demiyelinizan grupta sadece bir hasta başvurusu vardı.

Hastalarda güçsüzlük öncesindeki dört haftada %70'lere varan oranlarda geçirilmiş enfeksiyon öyküsü alınabilir. Bu enfeksiyonlar sıklıkla üst solunum yolu enfeksiyonu ve gastroenteritlerdir (10, 16). Hastalarımızın 21'inde (%72,4) enfeksiyon öyküsü vardı ve bunların 19'u üst solunum yolu enfeksiyonlarıydı.

GBS'de güçsüzlük sıklıkla distalden başlayıp proksimale yayılma özelliği gösterir. Bazen güçsüzlük sadece ayaklarda lokalize kalabilir, parapleji gibi görülebilir (17). İki MFS hastamız dışında tüm hastalarımızda alt ekstremitelerde güçsüzlük saptanmış, bunların 15'ine (%51,7) üst ekstremitelerde güçsüzlüğünün de eşlik ettiği görülmüştü. Çoğu hastada DTR alınmaz ya da azalmıştır. Özellikle saf motor ve aksonal formlarda refleksler başlangıçta normal olabilir, hatta az sayıda vakada artmış alınabilir (3). Derin tendon refleksleri normal motor yollardan daha çok duyuşsal yollardaki uyarılar ile ortaya çıkar. Dolayısı ile AMAN gibi duyuşsal tutulumun olmadığı tablolarda etkilenmeyebilir (18). Bu hastalardaki normal ya da hiperaktif DTR'nin nedeni tam olarak açıklığa kavuşmamış olmakla birlikte, spinal inhibitör nöronal disfonksiyon sonucu ortaya çıkan alt motor nöronun artmış uyarılabilirliği, kortikospinal yolların fonksiyonel etkilenmesi gibi nedenler öne sürülmüştür (19). Kortikospinal yolların etkilenmesi tip 1a lifleri ile alfa motor nöronlar arasındaki sinapslarda presinaptik inhibisyon yaparak ve terminal 1a liflerinde aksonal filizlenmeyi artırarak uyarılabilirliği artırıyor olabilir (20). Bizim de 26 hastamızda (%85,7) DTR alınmıyor ya da azalmış iken, biri AMAN, biri AMSAN, 2 hastamızda normaktif, bir AMAN hastamızda ise artmış olarak bulunmuştu. Üç hasta da literatür ile uyumlu olarak aksonal gruptaki hastalardı.

Hastaların yaklaşık yarısında çeşitli derecelerde fasiyal güçsüzlük ve diğer kraniyal sinir etkilenmeleri görülür. Oküler motilite bozuklukları, pupiller değişiklikler, pitozis gibi oftalmoplejik tablolar %20 sıklıkta raporlanmıştır (17). Ülkemizden yapılan çalışmalarda kraniyal sinir etkilenmeleri daha düşük sıklıkta (%13-29) bildirilmiştir. Yine oftalmopleji daha az (%11) görülmüştür

(12, 14, 15). Hastalarımızda kraniyal sinir etkilenmesi %41,4 oranında saptanmıştı. Hastalarımızın %31'inde (n=9) oftalmopleji görülmüştü. Oranlarımızın yüksekliği, MFS hastalarının dâhil edilmiş olması ve sayılarının görece yüksekliği ile ilişkili olabilir. Bulbar ve fasiyal tutulum %14,8 ve %5,5 sıklıkta bildirilmişti (15). Bizim oranlarımız da bunlara oldukça benzer olarak sırası ile %13,8 (n=4) ve %6,9 (n=2) idi.

Erişkin hastaların dörtte birinde solunum yetersizliği ve mekanik ventilasyon ihtiyacı görülürken çocuklarda bu oran daha düşüktür (% 13) (17, 21). Solunum yetersizliğine aksonal formlarda daha sık rastlanmaktadır (22). Bizim hastalarımızın da dördünde (%13,8) solunum yetmezliği görülmüş, bunların üçünün mekanik ventilatör desteğine ihtiyacı olmuştu. Bu dört hastanın üçü (%75) aksonal idi. Solunum yetersizliği olmasına rağmen mekanik ventilatör ihtiyacı olmayan hastamız AMAN grubundaydı. Türkiye Çocuk Nörolojisi GBS Çalışma Grubu, çocuklarda ventilasyon gereksinimini %9,7 (demyelinizanlarda %9,5; aksonallerde %12,7) olarak bildirmektedir (23).

Hastalarda BOS incelemesi genellikle diğer olasılıkları dışlamak için yapılmaktadır. Beklenen bulgu ASD olarak adlandırılan artmış protein düzeyi ile birlikte normal hücre sayılarıdır (24). Ancak protein düzeyleri ilk haftada %30-50, ikinci hafta %10-30 hastada normal bulunabilir. Belirgin pleositoz (>50 hücre/ μ l) ise leptomeningeal maligniteler veya spinal kord veya köklerin inflamatuvar hastalıkları gibi diğer patolojilere işaret edebilir. Hafif pleositoz (10-50 hücre/ μ l) ise GBS ile uyumlu olabile de enfeksiyöz poliradikülit gibi alternatif tanılar da değerlendirilmelidir (9, 10, 25). Yirmi üç hastamızda BOS örneği incelenebilmiş, 16'sında (%69,6) ASD görülmüştü. Diğer bir deyişle hastalarımızın üçte birinde ASD saptanmamıştı. ASD saptanan hastalarımızda BOS örneklerinin daha geç alınmış olması etkili olmuş olabilir.

Tıpkı BOS örnekleme gibi spinal görüntüleme de GBS tanısında rutin gerekli bir inceleme değildir ve yine daha çok diğer tanıların (enfeksiyon, inme, kök basısı, leptomeningeal malignite gibi) dışlanması amacı ile kullanılmaktadır. Spinal MR görüntülemeye sinir

köklerinde ve kauda equinada kontrast tutulumunun görülmesi GBS tanısı için özgül olmayan ancak duyarlı bir bulgu olarak kabul edilmektedir. Özellikle hem klinik hem de elektrofizyolojik değerlendirmenin güç olabildiği çocukluk çağında GBS tanısı için önemli bir destekleyici bulgudur (26, 27). Bu bulgu özellikle GBS kliniğine çok benzeyen akut flask miyelit tablosunun ayırımında da kullanılmaktadır. Ancak akut flask miyelitli az sayıda hastada da spinal sinir köklerinde kontrastlanma bulunabileceği akılda tutulmalıdır (28). Spinal MR'da spinal kök ve kauda equina liflerinde kontrast tutulumu %95'e varan oranlarda bildirilmiştir (29, 30). Ülkemizden de %57-61 gibi oranlar bildirilmiştir (14, 15). Bizim 19 hastamızda spinal görüntüleme yapılmış, yedisinde (%36,8) kontrastlanma saptanmıştı.

Plazmaferez ve IVIg tedavileri eşit etkinlikteki tedavilerdir. Uygulama kolaylığı ve ulaşılabilirliği özellikle çocuklarda IVIg tedavisini ilk seçenek haline getirmiştir. Tedavi uygulanacaksa en erken dönemde, geri dönüşsüz sinir hasarlanması ortaya çıkmadan başlanması önerilmektedir (31). Hastalarımızın tümü IVIg tedavisi almış, AIDP grubundan bir hastamızda ise ek olarak plazmaferez tedavisi gerekmişti. Yine güçsüzlük ile tedavi başlanması arasındaki süre ortanca 4 gün (1-21) olarak bulunmuştu. Bu süre hastaların güçsüzlüklerinin başlangıcı ile en yüksek GBS skoruna ulaşmaları arasındaki dört günlük (2-15 gün) süreyle benzerdi. Yani hastaların güçsüzlüklerinin en fazla olduğu dönemlerde tedavilerine başlanmıştı. Ülkemiz verilerine göre hastaların başvurudaki GBS skorları ortanca 4 (2-5) iken üçüncü ayda 1 (0-2), altıncı ve on ikinci aylarda 0 (0-1)'dir (23). Bizim hasta grubumuzda da en yüksek GBS skoru ortanca 3 (1-5) iken en az bir yıllık izlemde 0 (0-3) değerlerine gerilemişti. Hastaların en düşük skora ulaşma süreleri ise benzer şekilde ortanca dört (1-48) ay olmuştu. Tekgül ve ark. en yüksek skorları ve taburculuk skorlarını aksonal grupta daha yüksek bulmuştur (12). Farklı çalışmalarda AMAN grubunda prognoz daha kötü olduğu bildirilmiştir (4, 32). Çalışmamızda en yüksek GBS skoru, taburculuk skorları, izlemdeki en düşük skorlar ve bu skorlara ulaşma süreleri açısından aksonal ve demiyelinizan gruplar arasında fark saptanmadı.

Çocuklarda iyileşme erişkinlere göre daha hızlı ve daha yüksek oranda gözlenmekte ancak yine de önemli uzun dönem sonuçları olabilmektedir. Literatürde çocuklarda iyileşme oranları %85-95 aralığında bildirilmektedir (21, 33). Minör semptom ve bulgular da göz önüne alındığında hastaların üçte birinde nörolojik defisit (tremor, pozisyon duyusu bozukluğu, fasiyal dipleji gibi), %65'inde yorgunluk, ağrı gibi rezidüel şikâyetler görülebilir (34). Hastalarımızdan biri dışında tümü fonksiyonel olarak iyileşmişti. Tremor, kronik yorgunluk, ağrı gibi şikâyetler değerlendirildiğinde sekiz hastamızın (%27,6) devam eden şikâyetleri mevcuttu. Tekrarlama sıklığı GBS için genellikle %2-5 olarak kabul edilmektedir ancak %10 kadar yüksek oranlar da bilinmektedir (31, 35, 36). Bizim biri AIDP, diğeri MFS iki hastamızda (%6,9) tablo tekrarlamıştı. Tekrarlayan GBS hastalarında en önemli ayırıcı tanılardan biri CIDP'dir. Klinik olarak GBS hızlı bir başlangıç gösterir. Semptomlar 2-4 haftada tepe noktasına ulaşırken CIDP'de bu süre iki aydan uzundur. GBS'de görülen otonom bozukluklar, kraniyal sinir tutulumları belirgin değildir. Tekrarlayan GBS'lerde tam iyileşme görülürken CIDP olgularında tam düzelme olmayabilir. Yine iki tablonun ayırımında elektrofizyolojik kriterler kullanılır. Biz hastalarımızın ayırımında klinik özellikler ile birlikte The European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society kılavuzlarını kullandık (37). Kalıtsal CD59 eksikliği de tekrarlayan GBS hastalarında CIDP ile birlikte düşünülmelidir. Bu hastalarda erken başlangıçlı tekrarlayan periferik nöropatiye Coombs negatif hemolitik anemi, tekrarlayan merkezi sinir sistemi infarktları eşlik edebilir (38). CD59 eksikliği olan hastalar sadece nöropati ile başvurabileceğinden ve tedavilerinde farklı olarak eculizumab kullanıldığından özellikle infantil dönemde başlayan tekrarlayan periferik nöropati tablosunda mutlaka dışlanmalıdır.

Elektrofizyolojik sınıflamasına göre GBS alt tiplerinin sıklığı bölgesel farklılıklar göstermektedir. Batı Avrupa ve ABD'de AIDP hastaların %70-90'ının oluştururken Çin ve Hindistan gibi ülkelerde aksonal formlar %65-70 sıklıkta bildirilmektedir (39-41). Ülkemizde yapılan çalışmalarda demiyelinizan formlar %44-53 aralığında bildirilmiş, aksonal formlara Avrupa ve ABD

oranlarına göre daha sık (%46-56) rastlanmış, bunların içinde de AMAN grubu daha fazla (%25,9-42,2) görülmüştür (12, 14, 15, 23). Bizim hasta grubumuzda da aksonal formlar ve AMAN alt tipi daha sıklı. Çalışmalarda BOS protein düzeylerinin aksonal ve demiyelinizan gruplar arasında istatistiksel farklılık göstermediği ancak demiyelinizanlarda daha yüksek bulunduğu gösterilmiştir (42). Bizim hastalarımızda da istatistiksel fark yoktu ancak demiyelinizan gruptaki hastalarda bir miktar daha yüksekti.

Sonuç olarak, sıklıkla kendini sınırlayabilen bir tablo olsa da erken tanı ve tedavi açısından akut flask güçsüzlük ile başvuran hastalarda GBS mutlaka ilk planda akla gelmelidir. DTR'lerin özellikle aksonal tutulumu olanlarda normal hatta artmış olabileceği unutulmamalıdır. Yine erken dönemde BOS örneklerinde protein yüksekliği saptanamayabileceği bilinmelidir. Çocuklarda fonksiyonel iyileşmenin sık olduğu ancak yine de uzun dönemde hastalarda kronik semptomların devam edebileceği, bazı hastalarda tekrarlama olasılığı nedeni ile uzun süreli izlemleri önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2011;36:123-33.
2. van Doorn PA, Ruts L, Jacobs BC. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barré syndrome. *Lancet Neurol*. 2008;7:939-50.
3. Yuki N, Hartung H-P. Guillain-Barré syndrome. *The New England journal of medicine*. 2012;366:2294-304.
4. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet (London, England)*. 2016;388:717-27.
5. Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol*. 1990;27 (Suppl S1):S21-4.
6. Cai F, Zhang J. Study of nerve conduction and late responses in normal Chinese infants, children, and adults. *J Child Neurol*. 1997;12:13-8.

7. Hughes RA, Newsom-Davis JM, Perkin GD, Pierce JM. Controlled trial prednisolone in acute polyneuropathy. *Lancet* (London, England). 1978;2:750-3.
8. Kleyweg RP, van der Meché FG, Schmitz PI. Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve*. 1991;14:1103-9.
9. Ropper AH. The Guillain-Barré syndrome. *The New England journal of medicine*. 1992;326:1130-6.
10. Doets AY, Verboon C, van den Berg B, Harbo T, Cornblath DR, Willison HJ, et al. Regional variation of Guillain-Barré syndrome. *Brain*. 2018;141:2866-77.
11. Lin JJ, Hsia SH, Wang HS, Lyu RK, Chou ML, Hung PC, et al. Clinical variants of Guillain-Barré syndrome in children. *Pediatr Neurol*. 2012;47:91-6.
12. Tekgul H, Serdaroglu G, Tutuncuoglu S. Outcome of axonal and demyelinating forms of Guillain-Barré syndrome in children. *Pediatr Neurol*. 2003;28:295-9.
13. Webb AJ, Brain SA, Wood R, Rinaldi S, Turner MR. Seasonal variation in Guillain-Barré syndrome: a systematic review, meta-analysis and Oxfordshire cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86:1196-201.
14. Kılıç B, Güngör S, Özgör B. Clinical, electrophysiological findings and evaluation of prognosis of patients with Guillain-Barré syndrome. *Turk J Pediatr*. 2019;61:200-8.
15. Karalok ZS, Taskin BD, Yanginlar ZB, Gurkas E, Guven A, Degerliyurt A, et al. Guillain-Barré syndrome in children: subtypes and outcome. *Childs Nerv Syst*. 2018;34:2291-7.
16. Jacobs BC, Rothbarth PH, van der Meché FG, Herbrink P, Schmitz PI, de Klerk MA, et al. The spectrum of antecedent infections in Guillain-Barré syndrome: a case-control study. *Neurology*. 1998;51:1110-5.
17. Donofrio PD. Guillain-Barré Syndrome. *Continuum* (Minneapolis, Minn). 2017;23(5, Peripheral Nerve and Motor Neuron Disorders):1295-309.
18. Uncini A, Notturmo F, Kuwabara S. Hyper-reflexia in Guillain-Barre syndrome: systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91:278-84.
19. Kuwabara S, Ogawara K, Koga M, Mori M, Hattori T, Yuki N. Hyperreflexia in Guillain-Barre syndrome: relation with acute motor axonal neuropathy and anti-GM1 antibody. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;67:180-4.
20. Burke D, Wissel J, Donnan GA. Pathophysiology of spasticity in stroke. *Neurology*. 2013;80(Suppl 2):S20-6.
21. Korinthenberg R, Schessl J, Kirschner J. Clinical presentation and course of childhood Guillain-Barré syndrome: a prospective multicentre study. *Neuropediatrics*. 2007;38:10-7.
22. Nachamkin I, Arzarte Barbosa P, Ung H, Lobato C, Gonzalez Rivera A, Rodriguez P, et al. Patterns of Guillain-Barre syndrome in children: results from a Mexican population. *Neurology*. 2007;69:1665-71.
23. Konuskan B, Okuyaz Ç, Taşdelen B, Hız Kurul S, Anlar B. Electrophysiological Subtypes and Prognostic Factors of Childhood Guillain-Barré Syndrome. *Archives of neuropsychiatry*. 2018;55:199-204.
24. Guillain G, Barré JA, Strohl A. [Radiculoneuritis syndrome with hyperalbuminosis of cerebrospinal fluid without cellular reaction. Notes on clinical features and graphs of tendon reflexes. 1916]. *Ann Med Interne* (Paris). 1999;150:24-32.
25. Fokke C, van den Berg B, Drenthen J, Walgaard C, van Doorn PA, Jacobs BC. Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of Brighton criteria. *Brain*. 2014;137:33-43.
26. Yikilmaz A, Doganay S, Gumus H, Per H, Kumandas S, Coskun A. Magnetic resonance imaging of childhood Guillain-Barre syndrome. *Childs Nerv Syst*. 2010;26:1103-8.
27. Gorson KC, Ropper AH, Muriello MA, Blair R. Prospective evaluation of MRI lumbosacral nerve root enhancement in acute Guillain-Barré syndrome. *Neurology*. 1996;47:813-7.

28. Maloney JA, Mirsky DM, Messacar K, Dominguez SR, Schreiner T, Stence NV. MRI findings in children with acute flaccid paralysis and cranial nerve dysfunction occurring during the 2014 enterovirus D68 outbreak. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015;36:245-50.
29. Mulkey SB, Glasier CM, El-Nabbout B, Walters WD, Ionita C, McCarthy MH, et al. Nerve root enhancement on spinal MRI in pediatric Guillain-Barré syndrome. *Pediatr Neurol.* 2010;43:263-9.
30. Zuccoli G, Panigrahy A, Bailey A, Fitz C. Redefining the Guillain-Barré spectrum in children: neuroimaging findings of cranial nerve involvement. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;32:639-42.
31. Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FAA, Bateman K, Ferreira MLB, Cornblath DR, et al. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. *Nat Rev Neurol.* 2019;15:671-83.
32. Kalra V, Sankhyan N, Sharma S, Gulati S, Choudhry R, Dhawan B. Outcome in childhood Guillain-Barré syndrome. *The Indian Journal of Pediatrics.* 2009;76:795.
33. Roodbol J, de Wit MC, Aarsen FK, Catsman-Berrevoets CE, Jacobs BC. Long-term outcome of Guillain-Barré syndrome in children. *J Peripher Nerv Syst.* 2014;19:121-6.
34. Kuitwaard K, van Koningsveld R, Ruts L, Jacobs BC, van Doorn PA. Recurrent Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80:56-9.
35. Ropper AH WE, Truax BT. Guillain-Barré syndrome. *Contemporary Neurology Series.* Philadelphia: FA Davis, 1991: 132.
36. Hadden RD, Cornblath DR, Hughes RA, Zielasek J, Hartung HP, Toyka KV, et al. Electrophysiological classification of Guillain-Barré syndrome: clinical associations and outcome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. *Ann Neurol.* 1998;44:780-8.
37. Asbury AK. New Concepts of Guillain-Barré Syndrome. *J Child Neurol.* 2000;15:183-91.
38. Yadav S, Jain P, Sharma S, Kumar V, Aneja S. Guillain-Barré syndrome in North Indian children: Clinical and serial electrophysiological features. *Neurol India.* 2019;67:724-7.
39. Burns TM. Guillain-Barré syndrome. *Semin Neurol.* 2008;28:152-67.