

İnfluenza aşısı sonrası Guillain-Barré sendromu: Bir vaka takdimi

Osman Tolga İnce¹, Nihal Olgaç Dünder², Ceren Karahan³

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Yardımcı Doçenti, İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi ²Çocuk Nörolojisi Doçenti, Sağlık Bakanlığı İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi ³Pediyatri Asistanı, İzmir, Türkiye.

*İletişim: drtince@gmail.com

SUMMARY: İnce OT, Olgaç Dünder N, Karahan C. (Department of Pediatrics, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, İzmir, Turkey). Guillain-Barré syndrome following influenza immunization: a case report. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2016; 59: 173-176.

Guillain-Barré syndrome (GBS) is a peripheral polyneuro radiculopathy with acute onset which is most commonly characterized by rapidly progressive symmetric weakness and areflexia. Infectious agents, surgery or immunizations may trigger the formation of the disease. An 11-year-old boy was admitted to the hospital after presenting weakness and symptoms of walking disabilities three weeks after the influenza vaccination. The neurologic examination revealed a symmetric proximal muscle weakness of upper and lower extremities, Gower's sign and absent deep tendon reflexes. Cerebrospinal fluid analysis revealed an albuminocytologic dissociation. Therefore, a diagnosis of GBS following vaccination was made. While studies have found inconclusive results on the association between influenza vaccine and GBS, all suspected cases should be published for further evaluation and investigated with the aid of literature.

Key words: Guillain-Barré syndrome, vaccination, influenza, child.

ÖZET: Guillain-Barré sendromu (GBS) hızlı gidiş gösteren, simetrik güçsüzlük ve arefleksi ile karakterize akut polinöroradikülopatidir. Enfeksiyon ajanları, cerrahi veya aşılama hastalığının oluşumunu tetikleyebilir. Bu yazıda influenza aşılama sonrası üç hafta sonra başlayan güçsüzlük, merdiven çıkamama ve yürüme zorluğu ile başvuran on bir yaşında erkek olgu sunulmuştur. Nörolojik bakışta alt ve üst ekstremitelerde proksimal kaslarında güçsüzlük, Gowers belirtisi ve kaybolmuş derin tendon refleksleri bulunan olgunun, beyin-omurilik sıvısı incelemesinde albüminositolojik dissosiasyon vardı. Bu bulgularla GBS tanısı konulan hasta, intravenöz immünglobülin tedavisiyle tamamen iyileşti. İlk kez 1976 yılındaki kitlesel H1N1 aşılama sonrası sonraki pek çok araştırmada ve olgu sunumunda influenza aşısı ile GBS arasında ilişki gösterilmiştir. Çalışmalar influenza aşısı sonrası GBS gelişme riski ile ilgili çelişkili sonuçlar ortaya koysa da her şüpheli olgunun tekrar değerlendirilmesi ve literatüre katkıda bulunmak amacıyla yayınlanması önemlidir.

Anahtar kelimeler: Guillain-Barré sendromu, aşılama, influenza, çocuk.

Guillain-Barré sendromu (GBS), sıklıkla hızlı gidiş gösteren, asendan, simetrik güçsüzlük ve arefleksi ile karakterize, akut immün aracılıklı bir poliradikülonöropatidir.¹ Sıklığı 0.25-1.5:100.000 bulunan GBS, çocukluk çağındaki akut flask paralizilerin en sık nedenlerinden birisidir.² Olguların yaklaşık üçte ikisinde yakınmaların başlangıcından 1-6 hafta öncesinde geçirilen üst solunum yolu veya gastrointestinal sistem enfeksiyonu öyküsü saptanabilir. Geçirilen enfeksiyondan bir süre

sonra ortaya çıkan ilerleyici güçsüzlük, eşlik eden hafif duyu semptomları ve beyin-omurilik sıvısında (BOS) albüminositolojik dissosiasyon hastalığın karakteristik özellikleridir.² Güçsüzlük çoğunlukla, hastalığın başlangıcında distalde olup, çocukların %15-20'sinde proksimalde de görülebilir. Tanı genellikle klinik bulgular ile albuminositolojik dissosiasyon ve akut nöropatiyi destekleyen nörofizyolojik bulgularla konur.

Guillain-Barré sendromunun patofizyolojisi tam olarak anlaşılmasa da immün stimülasyonun patogeneizde çok önemli rol oynadığı düşünülmektedir.³ Bu nedenle aşılarda GBS'ye neden olabileceği düşünülmektedir. Aşılar ve GBS arasındaki ilişki ilk olarak Amerika Birleşik Devletleri'ndeki 1976-1977 ulusal influenza aşılama programı sonrasında rapor edilmiş ve o tarihten itibaren başta influenza aşısı olmak üzere çeşitli aşılarda GBS ile ilişkisi üzerine çalışmalar yapılmıştır.⁴⁻⁶ Bu yazıda, GBS etiyojisi araştırılırken aşılamanın mutlaka sorgulanması gerekliliğini vurgulamak ve aşılamaa bağlı görülebilecek komplikasyonlara dikkat çekmek amacıyla, influenza aşılama sonrasında GBS gelişen bir hasta sunulmaktadır.

Vaka Takdimi

On bir yaşında erkek olgu yaklaşık bir hafta önce başlayan, merdiven çıkmada zorluk ve güçsüzlük şikâyetleri ile başvurdu. Olgunun şikâyetlerinin giderek arttığı ve zıplarken zorlandığı belirtildi. Hastanın ateş yüksekliği, öksürük, ishal veya başka bir yakınmasının olmadığı, ancak yirmi gün önce adını hatırlamadıkları bir grip aşısı yaptırdıkları öğrenildi. Öz ve soy geçmişinde herhangi bir özellik saptanmayan olgunun motor-mental gelişiminin yaşına uygun olduğu, Sağlık Bakanlığı Aşılama Programı'na uygun olarak tüm aşılardının yapıldığı öğrenildi.

Fizik muayenesinde; genel durumu iyi, bilinci açık, koopere ve oriyente idi. Ağırlığı 25-50, boyu 10-25. persentilde, kalp nabızı 98/dk, solunum hızı 20/dk, kan basıncı 115/75 mmHg bulundu. Akciğer ve kardiyovasküler sistem muayeneleri normal olan, organomegali veya lenfadenopatisi saptanmayan olgunun nörolojik muayenesinde, özellikle proksimal kaslarda güçsüzlük; üst ekstremitelerde proksimal kas gücü 3/5, distal kas gücü 4/5, alt ekstremitelerde proksimal kas gücü 3/5, distal kas gücü 4/5 bulundu. Gowers belirtisi vardı. Derin tendon refleksleri alt ve üst ekstremitelerde alınmazken, patolojik refleks saptanmadı. Kranial sinir muayenesi normaldi. Hastanın laboratuvar incelemelerinde; hemogramı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kas enzimleri normal sınırlarda idi. İdrar incelemesinde patolojik bir özellik saptanmadı. Eritrosit sedimentasyon hızı 7 mm/saat, CRP değeri <0.1 mg/dl olarak bulundu. Hastanede izleme alınan hastaya yapılan kranial ve spinal MR normal olarak değerlendirildi.

BOS'ta hücre görülmedi; glukoz 65.2 mg/dl (eş zamanlı kan glukozu 110 mg/dl), protein 58.99 mg/dl bulundu. Elektronöromiyografi (ENMG) incelemesi normaldi. Ayırıcı tanı için hastadan viral ve Lyme serolojisi ile Brusella aglütinasyon testi gönderildi.

Yatışının ikinci gününde klinik bulguları, aşılama hikâyesi ve BOS'da albuminositolojik disosiasyon olması nedeniyle GBS düşünülen hastaya intravenöz immünglobülin (0.4 gr/kg/gün, 5 gün süreyle) başlandı. Tedavisinin ikinci gününde yakınmaları azalmaya başlayan hastanın seroloji ve Brusella aglütinasyon sonuçlarında patolojik bir bulgu saptanmadı. Dışkı ve BOS kültürlerinde üreme olmadı. Bir hafta sonra tekrarlanan ENMG'si ılımlı derecede demiyelinizan polinöropati ile uyumlu bulundu. Olgunun nörolojik muayenesinde kas güçsüzlüğünün kaybolduğu, üst ve alt ekstremitelerde 5/5 kas gücüne ulaştığı görüldü. Poliklinik kontrollerine gelmek üzere hasta önerilerle evine gönderildi. Dört ay sonraki kontrolünde çekilen ENMG'si sağ ulnar ve common peroneal sinirlerde ılımlı dereceli iletim bloğu dışında normal sinir iletimi, bir önceki ENMG incelemesine göre belirgin düzelme olarak bulundu. Fizik muayenesinde de patolojik bulgusu olmayan hasta izlemiden çıkarıldı.

Tartışma

Guillain-Barré sendromu simetrik güçsüzlük ve arefleksi ile karakterize, çoğunlukla hızlı ilerleyen akut enflamatuvar bir polinöropatidir. Kas güçsüzlüğü özellikle ekstremitelerin distalinde daha belirgin olsa da çocukların %10-20'sinde proksimal kas güçsüzlüğü görülebilir.⁷ Bizim olgumuzda da proksimal kas güçsüzlüğü daha belirgindi. Gowers belirtisi olan olgumuz ilk başvuru anında merdiven çıkamıyor, oturduğu sandalyeden yarımsız kalkamıyordu. Tanıda albuminositolojik disosiasyon ve akut nöropatiyi (genellikle demiyelinizan) gösteren nörofizyolojik bulgular GBS için önemlidir. Bununla birlikte bu bulguların hepsi hastalığın erken döneminde görülmeyebilir ve tanıyı koyarken, laboratuvar verilerinden çok klinik bulgular ve öykü daha çok önem kazanmaktadır.^{1,7} Olgumuza yapılan ilk ENMG sonucu normal gelmiş olmasına rağmen bir hafta sonraki kontrol ENMG sonucu ile GBS tanımız kesinleşmiştir. GBS

olgularının %90'undan fazlası dört ay içinde tamamen düzelmektedir. Bizim olgumuzun da dördüncü ayındaki kontrolünde nörolojik ve diğer sistem bakışı tamamen normal bulunmuş, çekilen ENMG'si sadece sağ ulnar ve common peroneal sinirlerde ılımlı dereceli iletim bloğu dışında normal sinir iletimi, bir önceki ENMG incelemesine göre belirgin düzelme olduğu bulunmuştur.

Guillain-Barré sendromunun T-hücre aktivasyonu ile periferik sinir proteinlerine karşı antikor oluşumuyla karakterize, otoimmün bir bozukluk olduğu düşünülmektedir. Epstein-Barr virus, sitomegalovirus, Mycoplasma pneumonia ve özellikle Campylobacter jejuni gibi enfeksiyon ajanlarının, çeşitli ilaç ve cerrahi girişimlerin, doğum sürecinin ve aşıların bu tip oto-antikorların oluşumunu tetikleyebileceği ileri sürülmektedir.⁷ İnfluenza aşısı sonrası GBS gelişimini ilk kez 1979 yılında Schonberger ve arkadaşları⁴ bildirmiştir. 2007 yılında CDC/FDA Aşı Yan Etki Rapor Sistemi (Vaccine Adverse Event Reporting System VAERS) verilerine dayanarak yapılan bir araştırmada, 2004 yılı boyunca aşılama sonrası 54 olguda GBS geliştiği, bunun 31'inde yapılan aşının influenza aşısı olduğu bulunmuştur.⁸ Aşıdan sonraki ilk altı hafta içinde neden-sonuç ilişkisinin daha güçlü olduğu, ancak altı haftadan sonra GBS gelişenlerde de aşının etkisinin gözönünde bulundurulması gerektiği savunulmuştur.⁸ Bu nedenle ACIP (The Advisory Committee on Immunization Practices), influenza komplikasyonları açısından ağır risk taşımayan ve bir önceki aşılamadan sonraki altı hafta içinde GBS geçiren kişilerde influenza aşılmasını önermemektedir.⁹ Bununla birlikte aşılar ve GBS arasındaki neden-sonuç ilişkisi tam olarak anlaşılammıştır. Çalışmalar aşı sonrası GBS riski ile ilgili çelişkili sonuçlar ortaya koymuş, hatta bir çalışmada influenza geçirmenin aşısını olmaktan daha çok GBS'ye neden olabileceği bulunmuştur.^{3,10}

Olgumuza yapılan influenza aşısının ticari ismi bilinmemekle birlikte 2015-2016 sezonu için üretilmiş aşı olduğu bilinmektedir. Bu yıl aşı içeriği Dünya Sağlık Örgütü tarafından A/California/7/2009 (H1N1)-like virus, A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)-like virus ve B/Brisbane/60/2008-like virus olarak belirlenmişti. İlk kez 1976 yılındaki kitlesel H1N1 aşılamasından sonraki pek çok araştırmada

ve olgu sunumunda aşı içeriğinin H1N1 tipi virüs içermesi dikkatimizi çekmiştir.⁴⁻⁷ Her ne kadar GBS insidansının az olması bu konuda çalışma yapılmasını güçleştirse de bu içeriğe sahip aşılar sonrası gelişen GBS ve diğer otoimmün olayların değerlendirilmeye devam edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Aşılamanın amacı kişiyi ve toplumu aşı ile önlenabilir hastalıklara karşı korumaktır. Bağışıklama ile hastalıklara bağlı mortalite ve morbidite azaldıkça aşı yan etkilerine karşı olan duyarlılık artmaktadır. Bu durum ebeveynleri aşıları yaptırmamaya yöneltebilmekte ve çocukların aşı ile korunabilir hastalıklara yakalanmasına, ciddi şekilde hasta olmasına ve hatta ölümüne neden olabilmektedir. Bu nedenle aşıya bağlı istenmeyen etki sürveyansı, halkın bağışıklama programına olan güveninin korunması açısından oldukça önem taşımaktadır. Aşı karşıtı kampanyaların tekrar gündeme gelmeye çalıştığı son günlerde, aşı programları uygulanırken aşıya bağlı gelişebilecek yan etkilerin ve aşı yapılmadığı durumda hastalığın olabilecek komplikasyonlarının aileye açıklanması, aşılama programlarının sürdürülebilmesi için önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Sarnat HB. Guillain-Barré syndrome. In: Kliegman RM, Stanton BF, Geme III JW, Schor NF, Behrman RE (eds). Nelson Textbook of Pediatrics (19th ed). Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011: 2143-2146.
2. McGrogan A, Madle GC, Seaman HE, de Vries CS. The epidemiology of Guillain-Barré syndrome worldwide. A systematic literature review. Neuroepidemiology 2009; 32: 150-163.
3. Haber P, Sejvar J, Mikaeloff Y, DeStefano F. Vaccines and Guillain-Barré syndrome. Drug Saf 2009; 32: 309-323.
4. Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolynai JZ, et al. Guillain-Barré syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States 1976-1977. Am J Epidemiol 1979; 110: 105-123.
5. Safety of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccines-United States, October 1-November 24, 2009. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009; 58: 1351-1356.
6. Tremblay ME, Closon A, D'Anjou G, Bussièrès JF. Guillain-Barré syndrome following H1N1 immunization in a pediatric patient. Ann Pharmacother 2010; 44: 1330-1333.
7. Ryan MM. Guillain-Barré syndrome in childhood. J Paediatr Child Health 2005; 41: 237-241.

8. Souayah N, Nasar A, Suri MF, Qureshi AI. Guillain-Barré syndrome after vaccination in United States A report from the CDC/FDA Vaccine Adverse Event Reporting System. *Vaccine* 2007; 25: 5253-5255.
9. Baxter R, Lewis N, Bakshi N, Vellozzi C, Klein NP; CISA Network. Recurrent Guillain-Barre syndrome following vaccination. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 800-804.
10. Kwong JC, Vasa PP, Campitelli MA, et al. Risk of Guillain-Barré syndrome after seasonal influenza vaccination and influenza health-care encounters: a self-controlled study. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 769-776.