

# Guillain Barré Sendromu Tanılı Anne Bebeğinde Gelişen Trombositopeni

## Thrombocytopenia in An Infant of A Mother with Guillain-Barré Syndrome: Case Report

Salih KALAY,<sup>a</sup>  
Osman ÖZTEKİN,<sup>a</sup>  
Gönül TEZEL,<sup>a</sup>  
Mustafa AKÇAKUŞ,<sup>a</sup>  
Nihal OYGÜR<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,  
Yenidoğan BD,  
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Antalya

Geliş Tarihi/Received: 08.07.2010  
Kabul Tarihi/Accepted: 26.10.2010

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Salih KALAY  
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,  
Yenidoğan BD, Antalya,  
TÜRKİYE/TURKEY  
salihkalay@hotmail.com

**ÖZET** Guillain Barré sendromu simetrik ve asendan olarak hızlı ilerleyen güçsüzlük ve arefleksisi ile karakterize akut inflamatuvar polinöropatidir. Guillain Barré sendromu insidansının gebe ve normal popülasyonda farklı olmadığı bildirilmektedir. Guillain Barré sendromlu hastalarda sıklıkla saptanan anti-GM1, anti-GM2, anti-GM1b, anti-GQ1b, anti-GD1a ve anti-GalNAc-GD1a IgG antikorları nöronlardaki gangliozid ve glikolipid hasarından sorumludur. Guillain Barré sendromu tanısı alan hastalarda gelişen immün kaynaklı trombositopeni nedenini açıklamak oldukça güç görünse de, nöronlar ve trombositlerde bulunan ortak antijenin etiyojide rol alabileceği ileri sürülmektedir. Guillain Barré sendromlu anne bebeğinde literatürde tanımlanmayan trombositopeninin gelişmesi dikkat çekicidir. Guillain Barré sendromlu anne bebekleri izlenirken trombositopeni gelişebileceği bilinmelidir. Kesin tanı için annede ve bebekte aynı tip gangliozid antikorlarının gösterilmesi gerekmektedir. Transplental geçen antikorlar nedeni ile trombositopeni geliştiğini düşündüğümüz Guillain Barré sendromlu anneden doğan olguyu sunduk.

**Anahtar Kelimeler:** Trombositopeni, neonatal alloimmün; Guillain-Barré sendromu

**ABSTRACT** Guillain Barré syndrome is an acute inflammatory demyelinating polyneuropathy characterized by symmetrical and rapidly progressive ascending weakness and areflexia. It has been reported, the incidence of Guillain-Barré syndrome in pregnant women is the same with general population. In patients with Guillain Barré syndrome are often detected anti-GM1, anti-GM2, anti-GM1b, anti-GQ1b, anti-GD1a and anti-GalNAc-GD1a IgG antibodies which are responsible for neuronal damage in the gangliosid and glycolipids. To explain the association of thrombocytopenia and Guillain Barré syndrome is difficult but development immune thrombocytopenia with Guillain-Barré syndrome may be related with common antigens of neurons and platelets. Thrombocytopenia in an infant of Guillain-Barré syndrome mother is not reported in the literature until now. The same type ganglioside antibodies must be showed for definitive diagnosis in mother and newborn serum. We report thrombocytopenia in an infant of a mother with Guillain-Barré syndrome possibly due to transplental passage of maternal antibody against platelet antigens.

**Key Words:** Thrombocytopenia, neonatal alloimmune; Guillain-Barré syndrome

**Türkiye Klinikleri J Pediatr 2012;21(2):88-91**

**T**rombosit sayısının  $150.000/\text{mm}^3$ 'nin altında olması neonatal trombositopeni olarak tanımlanır.<sup>1</sup> Yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatan her 4 bebekten 1'inde trombosit sayısı  $150.000/\text{mm}^3$ 'nin altında iken, her 20 bebekten 1'inde  $50.000/\text{mm}^3$ 'in altında saptanmıştır.<sup>2</sup> Fetomaternel ve neonatal pek çok risk faktörü neonatal trombositopeni ile ilişkilidir. Trombositopenik yenidoğanların bir bölümünde trombositopeni etiyojisi ve mekanizması aydınlatılamamıştır.<sup>1,2</sup>

Guillain Barré sendromu (GBS), simetrik ve asendan olarak hızlı ilerleyen güçsüzlük ve arefleksile karakterize, akut inflamatuvar polinöropatidir. Genel popülasyonda yaklaşık 1.2-1.9/100.000 sıklıkta izlenmektedir.<sup>3</sup> GBS insidansının gebe ve normal popülasyon arasında farklılık göstermediği bildirilmektedir.<sup>4</sup>

Gebe kadınlarda GBS etiyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber, hastaların 2/3'ünde (normal popülasyona benzer şekilde) semptomların başlangıcından 4-6 hafta önce grip benzeri durum veya gastroenterit öyküsü olup, olası etkenler arasında; *Campylobacter*, sitomegalovirus (CMV), febsteyn-Barr virüs (EBV), *Mycoplasma pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae* suçlanmaktadır.<sup>3</sup>

GBS'de patofizyoloji açık değildir. Enfeksiyöz ajanların yüzeyinde bulunan lipopolisakkarid yapı ile nöronal hücrelerin yapısında bulunan gangliozid antijenler moleküler olarak benzer yapıdadır. Lipopolisakkarid yapıya karşı gelişen hücrel ve humoral immün yanıtın gangliozid antijenleri ile çapraz reaksiyonu sonucu nöronal hasar geliştiği düşünülmektedir.<sup>5</sup>

Bu çalışma, GBS'li annelerden doğan bebeklerde trombositopeni gibi hematolojik komplikasyonların da gelişebileceğini vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

## OLGU SUNUMU

Otuzuncu gebelik haftasında üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren 30 yaşındaki annede iki hafta sonra progresif bir şekilde artan yüz kaslarında uyuşma, yutma güçlüğü, el ve ayak uçlarında karıncalanma hissi, kuvvet kaybı öyküsü mevcuttu. Anneye yapılan tetkiklerde; elektromiyografi (EMG)'de yaygın sensörimotor aksonal dejenerasyon, lomber ponksiyonda beyin omurilik sıvısı (BOS) glikoz ve protein sırasıyla 48 mg/dL ve 86.3 mg/dL, eş zamanlı kan şekeri 86 mg/dL olarak saptanmış. BOS direkt bakısında hücre görülmemiş. Nöroloji tarafından fizik muayene ve laboratuvar sonuçlarıyla GBS tanısı konan anneye, doğum öncesi dönemde başlayan ve doğum sonrasında da 2 gün devam eden intravenöz immünglobulin (IVIG) tedavisi uygulanmış.

Olgumuz; birinci gebeliği spontan düşük ile sonuçlanan annenin ikinci gebeliğinden, 37. gebelik haftasında sezaryen ile doğurtuldu. Anne ile baba arasında akrabalık ve kan grubu uyumsuzluğu yoktu. Annenin trombosit sayısının normal olduğu, ilaç kullanım öyküsünün ve ailede kronik hastalık öyküsünün olmadığı öğrenildi.

Bebegın doğum sonrası yapılan fizik muayenesinde genel durumu iyi olup, patolojik bulgu saptanmadı. GBS'li anne bebeği olarak değerlendirilen olgumuza pediatrik nörolojinin önerisiyle ilk hafta içinde yapılan EMG sonucunda patolojik bulgu saptanmadı.

Doğumdan itibaren nörolojik muayenesi normal olan olgunun izlemlerinde ilk gün trombosit sayısının normal düzeylerde ( $246.000/mm^3$ ) olduğu görüldü. Genel durumu iyi olan hastanın 2. gün trombosit sayısının  $127.000/mm^3$ 'e düşmesi üzerine hastada trombositopeni etiyolojisine yönelik olarak tetkikleri yapıldı. Hemoglobın, total lökosit sayısı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, elektrolitleri ve enfeksiyon açısından yapılan değerlendirmesinde patoloji saptanmadı. Viral seroloji; CMV IgM ve IgG negatif, EBV VCA IgM(negatif) ve IgG(pozitif), Toksoplazma IgM ve IgG negatif saptandı. Otoimmünite açısından bakılan antitrombosit antikor pozitifliği saptanırken, ANA ve anti-DNA negatif olarak bulundu. İzlemlerinde trombosit sayısının 3. ,4. , 5. ve 7. günlerde sırasıyla;  $80.000/mm^3$ ,  $78.000/mm^3$ ,  $75.000/mm^3$  ve  $55.000/mm^3$  olduğu görüldü. Tedavisiz izlenen olgunun trombosit sayısının 11. gün  $24.000/mm^3$  düzeyine düşmesi üzerine hastada immün kaynaklı trombositopeni düşünüldü. Etiyolojide ön planda neonatal alloimmün trombositopeni (NAİT) ve GBS'ye bağlı transplasental antikor geçişi düşünüldü. NAİT'ye yönelik olarak anne ve bebek serumunda bakılması gerekli olan human platelet antijen (HPA) Tip 1-5 ülkemiz şartlarında çalıştırılmadı. Annede ve bebek serumunda gangliozid antikorları bakılması planlandı ancak, annenin doğumundan önce başlayan ve doğum sürecinde de devam eden IVIG kullanımının test sonuçlarını olumsuz yönde etkileyeceğinin düşünülmesi ve ülkemiz şartlarında gangliozid antikorlarının gösteri-

lememesi nedenleri ile çalıştırılmadı. Hastaya 2 gün süreyle (0.5 gr /kg/gün) IVIG tedavisi verildi. Tedavi bitiminden 2 gün sonra trombosit düzeyinin 97.000/mm<sup>3</sup>e, 4 gün sonra ise 240.000/mm<sup>3</sup>e yükseldiği görüldü. Hastanın ayaktan izlemlerinde hematolojik ve nörolojik açıdan problem izlenmedi.

## TARTIŞMA

Neonatal dönemde görülen trombositopeni ve intrakranial kanama gibi komplikasyonlar yaşam boyu ciddi kalıcı defektlere yol açar.<sup>6</sup> Bu nedenle yenidoğan döneminde görülen trombositopeni yaşamın diğer dönemlerine göre çok daha fazla öneme sahiptir. Trombositopeni başlangıç zamanına göre; fetal, erken başlangıçlı (< 72 saat) ve geç başlangıçlı (> 72 saat) olarak sınıflandırılır. Fetal başlangıçlı trombositopeni nedenleri: NAIT, konjenital enfeksiyonlar, genetik bozukluklar, annenin immün trombositopenik purpura (ITP) ve sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi otoimmün hastalıklarıdır. Erken başlangıçlı trombositopeni nedenleri ise: plasental yetersizlik (preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği, diyabet), perinatal asfiksi, enfeksiyon ve dissemine intravasküler koagülopatidir.<sup>2</sup> Bizim olgumuzda trombositopeni etiyojisine yönelik yaptığımız çalışmada antitrombosit antikor pozitifliği dışında patolojik bulgu gözlenmedi. Annenin SLE açısından yapılan taraması negatif bulundu. Annede trombositopeni gözlenmedi.

GBS'li hastalarda sıklıkla saptanan gangliozid antikorlar (anti-GM1, anti-GM2, anti-GM1b, anti-GQ1b, anti-GD1a ve anti-GalNAc-GD1a IgG) nöronlardaki gangliozid ve glikolipid hasarından sorumludur. İnsan GM1 gangliozid yapısı ile GBS'li hastalardan izole edilen *Campylobacter Jejuni*'nin karbonhidrat yapısının [Galbeta1-3GalNAcbeta1-4(NeuAcalpha2-3)Galbeta1-] benzer olduğu saptanmıştır. Bu görüş yapılan hayvan deneylerinde, tavşanlara *C. Jejuni*'nin lipopolisakarid yapısı enjekte edildiği zaman GBS geliştiğinin gösterilmesi ile desteklenmiştir.<sup>7</sup>

Bizim olgumuzun özeliği, GBS'li anneden doğup, izlemede trombositopeni gelişmesidir. Literatürde buna benzer bir olgu yayınlanmamış olup,

GBS ile ITP birlikteliği farklı yaş ve cinsiyetlerde olgu sunumları olarak yayınlanmıştır. Zeidman ve ark. üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası gelişen GBS'li 17 yaşındaki kız hastada IVIG tedavisine hızla yanıt veren ITP geliştiğini bildirmişlerdir.<sup>8</sup> Kohli ve ark. 21 yaşındaki kız olguda GBS sonrası ITP geliştiğini, ancak immünsüpresif tedaviye yanıt vermemesi nedeni ile splenektomi yapıldığını bildirmişlerdir.<sup>9</sup>

Sato ve ark. 67 yaşındaki erkek GBS'li olguda ITP geliştiğini bildirmişlerdir. Hastada trombositlere karşı gelişen glikoprotein antikorlar (anti GPIIb-IIIa IgG) ve gangliozidlere karşı gelişen antikorlar (anti-GD1b Ab, anti-GQ1b Ab) gösterilmiştir. Steroid tedavisi sonrası hastanın trombosit değerinin yükseldiği ve nörolojik muayenesinin hızla düzeldiği bildirilmiştir.<sup>10</sup> Trombosit yapısında bulunan GPIIb-IIIa, integrin üyesinin ailesi olup  $\alpha$ -ve  $\beta$ -subünitlerden oluşan heterodimer yapıya sahiptir.  $\alpha$  subüniti trombosit ve megakaryositlerden,  $\beta$  subüniti değişik hücrelerden ekspres edilir.<sup>11</sup> GBS ile ITP arasındaki ilişkiyi açıklamak oldukça güç görünse de, nöronlar ve trombositlerde bulunan ortak antijenin olası neden olduğu ileri sürülmektedir.<sup>10</sup>

Bamford ve ark.'nın konjenital GBS düşünerek IVIG ile tedavi ettikleri ülseratif kolitli anneden doğan olgu bildirilerinde; EMG'de sinir ileti bloğu ile beraber sinir ileti hızında belirgin azalma saptanması ile tanılarını desteklemiş ve hastalarında GBS gelişimini annede ülseratif kolit tanısına bağlamışlardır. Bu birlikteliğin immün mekanizmalara bağlı olduğunu ve annede ülseratif kolit nedeni ile dolaşan antikorların plasentadan geçerek yenidoğanda patoloji oluşturmuş olabileceğini bildirmişlerdir. Bununla birlikte maternal geçişli antijenlere karşı yenidoğanda direkt antikor sentezinin de patolojide rol oynayabileceğini belirtmişlerdir.<sup>12</sup> Bizim olgumuz trombositopeni ile birlikte antitrombosit antikor pozitifliği saptanması nedeni ile immün trombositopeni olarak değerlendirildi. Annenin trombositlerinin normal olması nedeni ile ITP'den, ANA ve anti-DNA negatifliği olması nedeni ile SLE gibi otoimmün nedenlerden uzaklaşıldı. Doğum esnasında trombosit düzeyinin normal olması 2. günden sonra trombosit değerinin düş-

meye başlaması nedeni ile ön planda NAİT düşünlmedi. NAİT kesin tanısı için gerekli olan anne ve bebekte gösterilmesi gereken HPA Tip 1-5 ül-kemiz şartlarında çalıştırılmaması nedeni ile NAİT kesin olarak dışlanamadı. Bizim olgumuzda annede GBS gelişmesine neden olan IgG yapısındaki anti-korların plasentayı geçmesi ve olgumuzun trombo-sitleri ile çapraz reaksiyona girmesi sonucu trombositopeni gelişmiş olabileceği düşünülmekte-dir.

Rolf ve ark. gebeliğin 29. haftasında GBS tanısı alan anneden 38. gestasyon haftasında doğan olguda 12. gün ciddi hipotoni, solunum ve beslenme sıkın-tısı geliştiğini bildirmiştir. BOS proteini 243 mg/dL olan olgunun EMG'si GBS ile uyumlu bulunmuştur. IVIG tedavisi uygulanan hastanın 14. gün nörolo-jik muayenesinin normale döndüğü görülmüştür.<sup>13</sup> Bizim olgumuzun doğum sonrası ve izleminde genel durumu iyi seyretti, solunum sıkıntısı geliş-medi, nörolojik değerlendirmesinde patoloji sap-tanmadı. Annede GBS tanısı olması, bebekte antitrombosit antikorlarının pozitif saptanması ve IVIG tedavisine hızlı yanıt alınması nedenleri ile her ne kadar NAİT dışlanamasa da, trombositopeni etiyojisinde ön planda GBS'li anneden bebeğe gangliozid antikorlarının transplasental geçişi dü-

şünüldü. Lomber ponksiyon yapılmadı. EMG'si normal olarak değerlendirildi.

İmmün kaynaklı trombositopeni tedavisinde kullanılan IVIG'in; Fc reseptör blokajı, sitokin üre-timinin düzenlenmesi, kompleman bağlanmasının inhibisyonu, idiyotip sisteminin düzenlenmesi ve otoantikörlerin nötralizasyonu, T ve B hücre ak-tivasyonunun düzenlenmesi gibi birden fazla me-kanizma ile ITP tedavisinde etkin olduğu bilinmektedir.<sup>14</sup> Bizim olgumuzda antikör aracılı trombositopeni düşündüğümüz için IVIG 0.5 g/kg/gün dozunda 2 gün uyguladık. IVIG öncesi trombosit sayısı 24.000/mm<sup>3</sup> olan olgunun trombo-sit sayısının tedavi sonrası hızla yükseldiği göz-lendi.

Sonuç olarak GBS'li anne bebeğinde gelişen trombositopeni nedeni olarak ön planda annenin geçirmiş olduğu GBS'ye neden olan antikörlerin transplasental geçişi düşünülmüştür. Kesin tanı için annede ve bebekte aynı tip gangliozid antikörleri-nin gösterilmesi gerekmektedir. GBS'li anne bebek-leri takip edilirken trombositopeni gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Literatürde daha önce benzer vaka bildirilmemiş olup, daha ileri çalışma yapıla-rak hastalığın mekanizmasının net olarak açıklan-masına ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

- Jones LL., Schwartz AL., Wilson DB. The Blood and Hematopoietic System. In: Martin RJ., Fanaroff AA., Walsh MC., eds. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant. 8<sup>th</sup> ed. St Louis MO: Mosby Elsevier; 2006:1122-45.
- Porcelijn L., Akker ES., Oepkes D. Fetal thrombocytopenia. Semin Fetal Neonatal Med. 2008;13(4):223-30.
- Hughes RA., Cornblath DR. Guillain-Barre syndrome. Lancet 2005; 366(367): 1653-66.
- Cheng Q., Jiang GX., Fredrikson S., Link H., de Pedro-Cuesta J. Increased incidence of Guillain-Barre syndrome postpartum. Epidemiology 1998; 9(6): 601- 4.
- Kaida K., Ariga T., Yu RK. Antiganglioside antibodies and their pathophysiological effects on Guillain-Barre syndrome and related disorders a review. Glycobiology. 2009;19(7):676-92.
- Bussel J. Diagnosis and management of the fetus and neonate with alloimmune thrombocytopenia. J Thromb Haemost. 2009;1(7):253-7.
- Komagamine T., Yuki N. Ganglioside mimicry as a cause of Guillain-Barre syndrome CNS Neurol Disord Drug Targets. 2006;5(4):391-400.
- Zeidman LA., Fahey CD., Grinblatt DL., Harsanyi K. Immunoglobulin for concurrent Guillain-Barre and immune thrombocytopenic purpura. Pediatr Neurol. 2006;34(1):60-2.
- Kohli RS., Bleibel W., Bleibel H. Concurrent immune thrombocytopenic purpura and Guillain-Barre syndrome in a patient with Hashimoto's thyroiditis. Am J Hematol. 2007;82(4):307-8.
- Sato N., Kamata T., Akiyama N., Kuwana M., Kanda T. Acute inflammatory sensorimotor polyradiculoneuropathy associated with immune thrombocytopenic purpura. J Intern Med. 2005;257(5):473-7.
- Beckstead JH., Stenberg PE., McEver RP., Shuman MA., Bainton DF. Immunohistochemical localization of membrane and alpha-granule proteins in human megakaryocytes: application to plastic-embedded bone marrow biopsy specimens. Blood 1986; 67(2): 285-93.
- Bamford NS., Trojaborg W., Sherbany AA., De Vivo DC. Congenital Guillain Barre Syndrome Associated with Maternal Inflammatory Bowel Disease is Responsive to Intravenous Immunoglobulin. European Journal of Paediatric Neurology 2002;6(2):115-19.
- Rolfs A., Bolik A. Guillain-Barre syndrome in pregnancy reflections on immunopathogenesis. Acta Neurol Scand 1994;89(5):400-92.
- Ephrem A. Misra N., Hassan G., Dasgupta S. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immunoglobulin. Clin Exp Med 2005;5(4): 135-40.