

# Guillain-Barréov sindrom kod djece liječene u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split

---

**Buljan, Nikolina**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:126231>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-01**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Nikolina Buljan**

**GUILLAIN-BARRÉOV SINDROM U DJECE LIJEČENE U KLINICI ZA DJEČJE  
BOLESTI KBC-A SPLIT**

**Diplomski rad**

**Akademski godina 2022./2023.**

**Mentor:**

**dr. sc. Edita Runjić, dr. med.**

**Split, srpanj 2023.**

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
1.1. Epidemiologija .....	2
1.2. Etiologija .....	2
1.3. Patofiziologija.....	3
1.4. Klinička slika.....	6
1.5. Podtipovi .....	9
1.6. Dijagnoza .....	10
1.7. Liječenje .....	15
1.8. Prognoza i ishod .....	17
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA</b> .....	18
<b>3. ISPITANICI I POSTUPCI</b> .....	20
3.1. Ustroj istraživanja .....	21
3.2. Ispitanici .....	21
3.3. Mjesto studije .....	21
3.4. Metoda prikupljanja i obrade podataka.....	21
3.5. Etička načela.....	22
3.6. Statistička obrada podataka.....	22
<b>4. REZULTATI</b> .....	23
<b>5. RASPRAVA</b> .....	33
<b>6. ZAKLJUČCI</b> .....	37
<b>7. LITERATURA</b> .....	39
<b>8. SAŽETAK</b> .....	47
<b>9. SUMMARY</b> .....	49
<b>10. ŽIVOTOPIS</b> .....	51

*Zahvaljujem svojoj mentorici, dr. sc. Editi Runjić,  
na vodstvu, pristupačnosti, ljubaznosti i savjetima kroz pisanje ovoga rada.*

*Hvala mojoj obitelji, prijateljima i Mariu na neizmjernoj podršci i ljubavi kroz sve ove godine.  
Hvala što ste bili uz mene u svim lijepim, a pogotovo teškim trenutcima. Uz vas je sve bilo ljepše  
i lakše.*

*Najveću zahvalnost dugujem svojim roditeljima, bez vas ništa ovo ne bi bilo moguće. Hvala vam  
što postojite.*

## **POPIS KRATICA**

**AIDP** – Akutna inflamatorna demijelinizirajuća polineuropatija

**AMAN** – Akutna motorna aksonalna neuropatija

**AMSAN** – Akutna motorno-senzorna aksonalna neuropatija

**BBE** – Bickerstaffov encefalitis moždanog debla

**C. jejuni** – Campylobacter jejuni

**CMAP** – Složeni mišićni akcijski potencijal (engl. Compound muscle action potential)

**CMV** – Citomegalovirus

**COVID19** – Bolest uzrokovana koronavirusom (engl. Corona virus disease)

**EBV** – Epstein-Barr virus

**GBS** – Guillain-Barréov sindrom

**HIV** – Virus humane imunodeficijencije

**IgG** – Imunglobulin G

**IVIG** – Intravenski imunoglobulini

**MFS** – Miller Fisher sindrom

**PCB** – Faringo-cerviko-brahijalna varijanta

**PE** – Plazmafereza

**PNS** – Periferni živčani sustav

## **1. UVOD**

## 1.1. Epidemiologija

Guillain-Barréov sindrom (GBS) je imunološki posredovana akutna upalna poliradikuloneuropatija. Spada u skupinu rijetkih bolesti s incidencijom od 0,81 do 1,91 slučaja na 100 000 osoba kako je pokazala meta-analiza Sejvar i suradnika iz 2011. provedena na području Sjeverne Amerike i Europe. Stopa GBS-a eksponencijalno raste s dobi uz povećanje učestalosti za 20% sa svakih 10 godina starenja, a nakon prvog desetljeća života (1). Nema dokaza o sezonskoj varijaciji vezanoj za stopu pojavnosti GBS-a (2), a za razliku od ostalih autoimunih bolesti, incidencija GBS-a veća je u muškaraca nego u žena u svim dobnim skupinama (1-3).

Sukladno navedenim podacima, godišnja incidencija u pedijatrijskoj populaciji je niža i iznosi oko 0,34 do 1,34 oboljelih na 100 000 osoba mlađih od 18 godina. Nakon uvođenja obaveznog cjepiva protiv poliovirusa, GBS je postao vodeći uzrok akutne mlohave paralize djece (3). Iako se rijetko viđa kod djece mlađe od 2 godine, prijavljeni su slučajevi i kod dojenčadi (4, 5), a u literaturi je zabilježen i slučaj kongenitalno stečenog GBS-a djeteta čija je majka imala GBS (6).

## 1.2. Etiologija

Infekcije prethode GBS-u u otprilike tri četvrtine slučajeva. Kod najvećeg broja bolesnika radi se o infekcijama gornjih dišnih putova ili gastrointestinalnim infekcijama, a kao najčešći uzročnici navode se *Campylobacter jejuni* (C. jejuni), citomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV), *Mycoplasma pneumoniae*, virus humane imunodeficijencije (HIV) i Zika virus (7, 8).

Međunarodna studija o tijeku bolesti i ishodu GBS-a (engl. *International GBS Outcome Study*, IGOS) je utvrdila prethodni događaj kod 76% bolesnika, najčešće uzrokovan sljedećim patogenima: C. jejuni kod 30% slučajeva, *Mycoplasma pneumoniae* kod 10% slučajeva, CMV kod 4% slučajeva, virus hepatitisa E kod 3% slučajeva te EBV kod 1% slučajeva. Više od jedne infekcije koje prethode GBS-u je zabilježeno kod 6% bolesnika s GBS-om. Također, bolesnici koji su bili pozitivni na C. jejuni su imali težu kliničku sliku i duže vrijeme potrebno za oporavak hodanja (9). U posljednjih nekoliko godina u literaturi se sve više opisuje i infekcija SARS-CoV-2 virusom kao prethodnikom GBS-a (10, 11). U pedijatrijskoj populaciji je veća stopa GBS-a nakon gastrointestinalne ili respiratorne infekcije nego kod odrasle populacije, a razlog zašto 1/3

bolesnika nema evidentne okidače mogao bi biti i u činjenici da je 30% respiratornih i gastrointestinalnih infekcija asimptomatsko (12).

Osim nakon infekcija, zabilježen je GBS i nakon imunizacije različitim cjepivima. Tijekom kampanje cijepljenja protiv H1N1 gripe 1976. godine, prvi je put uočena veza između cjepiva protiv gripe i GBS-a. Tada su procijenili povećani rizik za obolijevanje od GBS-a od otprilike jednog slučaja na svakih 100 000 osoba cijepljenih protiv gripe. Da cjepivo protiv gripe povećava rizik od GBS-a nakon cijepljenja su pokazala i naknadna multinacionalna istraživanja (8). Unatoč tomu, rizik od razvoja GBS-a nakon infekcije gripom je nekoliko puta veći u usporedbi s rizikom od razvoja GBS-a nakon cijepljenja protiv gripe. Za sada dostupni podaci nisu pokazali povećani rizik od razvoja GBS-a povezanog s cjepivom protiv gripe H1N1 kod djece (3). U vezu s razvojem GBS-a se dovodilo cjepivo protiv bjesnoće, cjepivo protiv dječje paralize, cjepiva koja sadrže toksoid tetanusa kao i četverovalentno konjugirano meningokokno cjepivo (MCV4), međutim, značajna korelacija nije potvrđena. Što se tiče ostalih cjepiva, podaci se temelje na izoliranim prikazima slučajeva ili vrlo malim skupinama bolesnika, na temelju kojih se ne može izvući zaključak o uzročnosti (13). Nekoliko je studija istraživalo vezu između cjepiva protiv COVID-19 i GBS-a. Prikaz slučaja objavljen u ožujku 2021. opisuje bolesnicu koja je razvila GBS dva tjedna nakon što je primila cjepivo Pfizer-BioNTech (14). Drugo istraživanje govori o potencijalno maloju, ali statistički značajnoj mogućnosti razvijanja GBS-a nakon primitka cjepiva Ad26.COVS.2.S. (15). Međutim, ove studije sugeriraju povezanost, ali ne i uzročnost. Studija Atzenhoffer i sur. iz 2022. godine opisuje veću incidenciju GBS-a kod sudionika koji su primili cjepiva protiv COVID-19 koja se temelje na adenovirusnom vektoru u odnosu na sudionike koji su primili mRNA cjepiva (16). Nasuprot tomu, pojedini istraživači tvrde da je neizbježno da se GBS pojavi unutar šest tjedana nakon cijepljenja i kao slučajnost s obzirom na veliki broj cijepljenih ljudi (17).

Mali broj bolesnika može razviti GBS nakon različitih stresnih događaja poput operativnih zahvata, trauma glave, infarkta miokarda, malignih bolesti i zlouporabe heroina (18).

### **1.3. Patofiziologija**

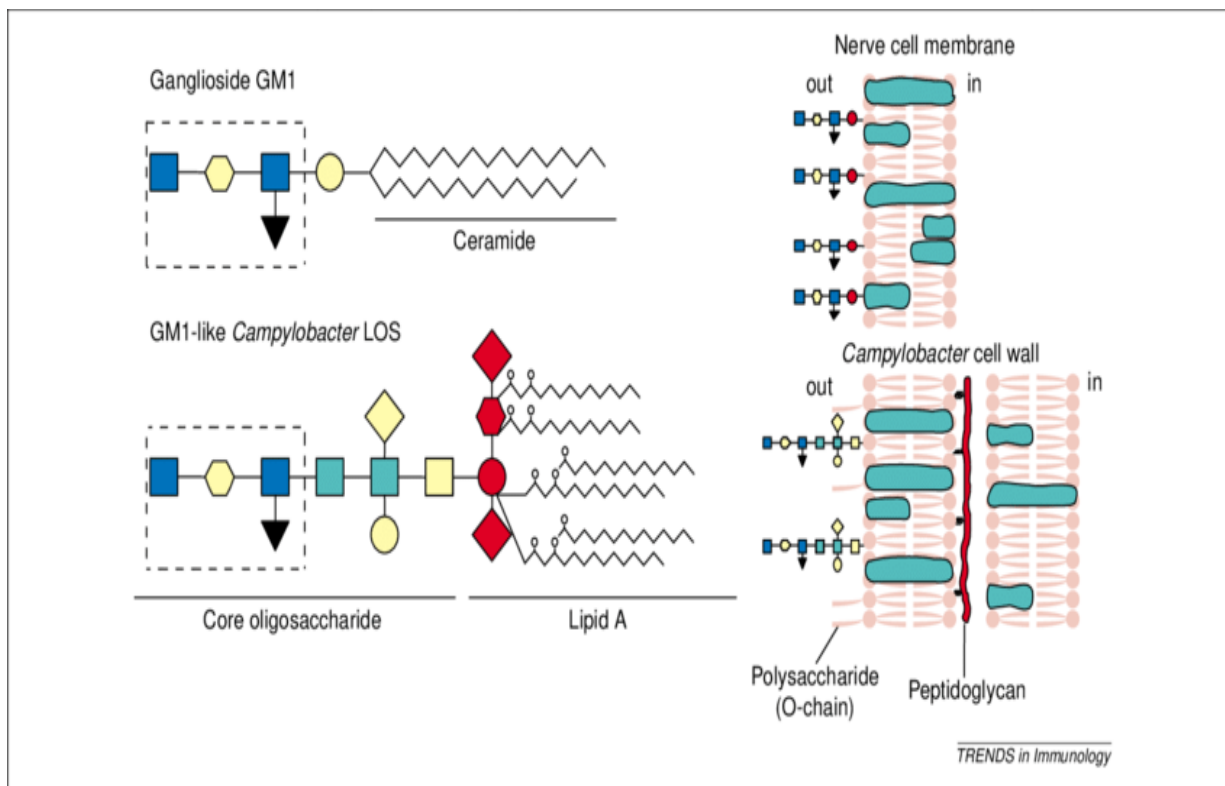
Guillain-Barréov sindrom je imunološki posredovana akutna upalna poliradikuloneuropatija. Imunološki posredovano oštećenje živca se, ovisno o tipu GBS-a, događa na mijelinskoj ovojnici i srodnim komponentama Schwannovih stanica ili na samom aksonu (19).



Patofiziologija GBS-a se temelji na autoimunim procesima u kojima sudjeluju humoralni i stanično posredovani odgovori. Imunobiologija GBS-a tako obuhvaća djelovanje B i T-stanica, sustava komplementa, molekularnu mimikriju i antigangliozidna protutijela (20).

GBS izazvan s *C. jejuni* je prvi potvrđeni slučaj molekularne mimikrije (21). Gangliozidi su klasa glikosfingolipidnih molekula koje su zastupljene u staničnim membranama živčanog sustava. To su molekule koje igraju važnu ulogu u staničnom rastu, diferencijaciji, prijenosu signala i imunološkim reakcijama. Isto tako su potrebni za regeneraciju aksona i stabilizaciju citoskeletnih struktura. Stoga, gangliozidna protutijela mogu inhibirati reparacijske procese živaca (22). *C. jejuni* posjeduje različite epitope koji su sposobni modulirati imunitet domaćina. Većina njih su glikokonjugati koji nastaju glikozilacijom, uključujući lipooligosaharide i kapsularne polisaharide (23).

Gangliozidi u svojoj strukturi imaju lipopolisaharidne molekule koje građom iznimno slične lipooligosaharidima koje nalazimo na vanjskoj membrani zaraznih mikroorganizama (Slika 1). Upravo to pokrene križno reaktivne humoralne i stanične imunološke odgovore na živčane strukture. Dakle, bolesnici s GBS-om stvaraju antigangliozidna protutijela što dovodi do autoimunog ciljanja perifernog živčanog sustava. Antigangliozidna protutijela se vežu na odgovarajuće gangliozide, aktiviraju sustav komplementa i dovode do živčanog oštećenja, uključujući degeneraciju aksona i gubitak mijelina. Imunglobulin G (IgG) i depoziti komplementa se na aksolemi Ranvierovih čvorova motornih vlakana nalaze već rano u tijeku bolesti (22). Studije biopsije živaca pokazuju segmentalnu demijelinizaciju i degeneraciju aksona kao i infiltraciju makrofaga, limfocita i mastocita u endoneuriju živaca u perifernom živčanom sustavu (engl. *Peripheral nervous system*, PNS) (24).



**Slika 1.** Molekularna mimikrija gangliozida i lipooligosaharida *C. jejuni*. Gangliozidi, prikazani u gornjem dijelu slike, nalaze se u membrani živčanih stanica i sastoje se od ceramidnog repa i polarne glavne skupine građene od galaktoze, glukoze, N-acetil-galaktozamina i sijalične kiseline. Mimici gangliozida koji sadrže lipooligosaharid nalaze se u vanjskom dijelu stanične stijenke *C. jejuni*. Prikazani su u donjoj polovici slike (25).

Obzirom na visoku incidenciju *C. jejuni* infekcija u općoj populaciji, postavlja se pitanje zašto samo mali broj ljudi razvija GBS nakon infekcije s *C. jejuni*. Postoje dva moguća razloga za to. Prvo, samo mali dio sojeva *C. jejuni* ima gangliozidne mimike na svom lipooligosaharidu, dok zapravo većina sojeva nosi druge glikane. Drugo, većina pojedinaca koji su bili izloženi *C. jejuni* razvija imunološku toleranciju na vlastite glikane na lipooligosaharidu i umjesto toga razvijaju imunološki odgovor protiv drugih komponenti bakterijske površine. Za sada nije poznato zašto neki pojedinci izgube toleranciju i ulaze u autoreaktivno stanje (26).

Ciljni gangliozidi različitih autoantitijela nalaze se u različitim dijelovima PNS-a:

- GQ1b - Ekstramedularni dio kranijalnog živca i presinaptička membrana neuromuskularnog spoja
- GD1b - Veliki neuroni ganglija dorzalnog korijena, paranodalni mijelin
- GM1 - Aksolema Ranvierovih čvorova, mijelin motoričkih živaca i ganglija dorzalnog korijena
- GD1a - Ranvierov čvor motornih neurona
- GT1a - Glosofaringealni i vagusni živac
- GalNAc-GD1a - Aksonalna membrana motoričkih živaca u Ranvierovu čvoru i paranodalnom dijelu, aksolema malih vlakana u suralnim živcima.

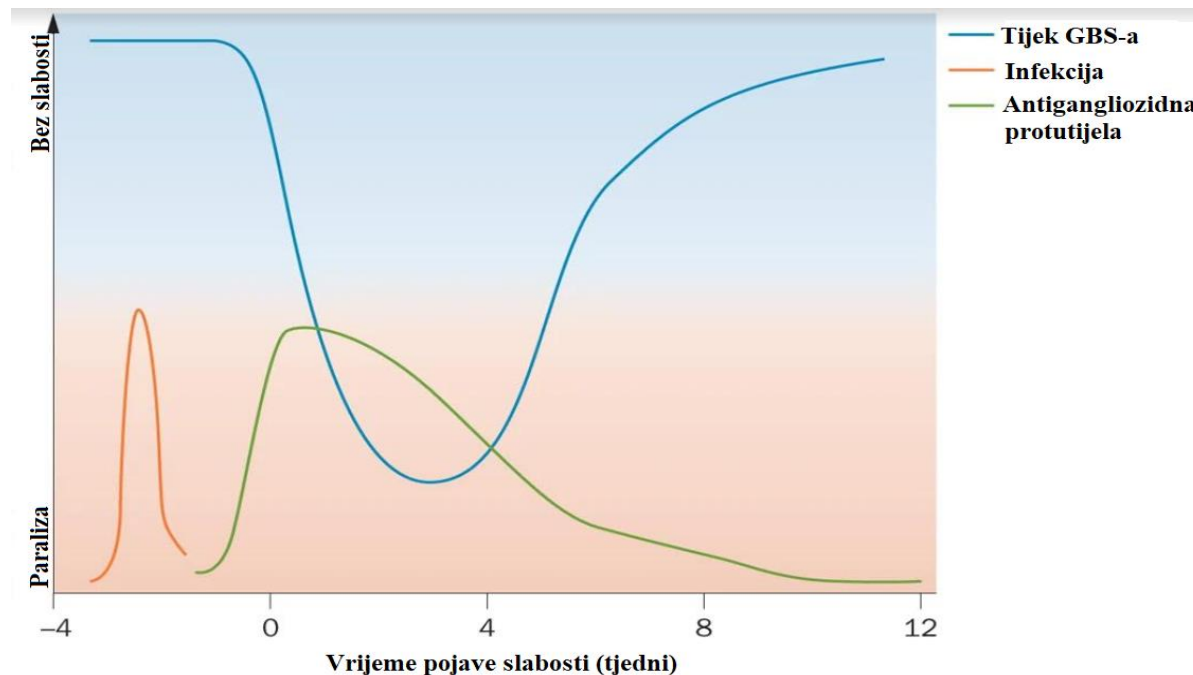
Heterogenost ekspresije gangliozida u PNS-u tako može uzrokovati različite kliničke manifestacije i varijante GBS-a. Pa tako kod Miller Fisherovog sindroma imamo prisutnost anti-GQ1b i anti-GT1a protutijela, kod Bickerstaffovog encefalitisa anti-GQ1b i anti-GD1b, a kod faringo-cervikalno-brahijalnog oblika anti-GT1a i anti-GQ1b. Kod najčešćeg oblika, akutne upalne demijelinizacijske polineuropatije, uglavnom vidamo anti-GM1 i anti-GD1a. Kod dominantno motornog oblika, akutne motorne aksonalne neuropatije, prisutna su anti-GD1a i anti-GM1, dok kod akutne motorno-senzorne aksonalne neuropatije imamo anti-GM1, anti-GM1b i anti-GD1a (22).

#### **1.4. Klinička slika**

Guillain-Barréov sindrom je monofazna bolest koja obično dostiže vrhunac unutar 4 tjedna od pojave prvih simptoma bolesti. Gotovo 80% bolesnika a s GBS-om dosegne maksimalnu težinu kliničke slike unutar 2 tjedna nakon pojave simptoma, dok 97% dosegne tu razinu unutar 4 tjedna. Kod preostalih bolesnika vrhunac bolesti bude za 4-6 tjedana od pojave slabosti. Progresivnu fazu bolesti obično slijedi faza platoa koja traje u rasponu od 2 dana do 6 mjeseci (medijan trajanja je 7 dana). Nakon platoa slijedi faza oporavka. Tijek GBS-a prikazan je na Slici 2 (27).

Budući da se GBS smatra monofaznom bolešću, relapsni ili remitentni tijek se smatraju atipičnim oblicima bolesti. Također, neuobičajen je i rekurentni GBS koji se viđa kod manje od 10% svih bolesnika. Ukoliko je progresija simptoma bolesti prisutna i nakon 8 tjedana od pojave

prvih simptoma, treba razmotriti druge dijagnoze (28). GBS se kod 70% bolesnika javi unutar 1 do 6 tjedana od prethodne bolesti (29).



**Slika 2.** Tijek GBS-a (27).

Klinički simptomi klasičnog demijelinizirajućeg oblika, akutne inflamatorne demijelinizirajuće polineuropatije (AIDP) uključuju arefleksiju, slabost udova i gubitak osjeta. To se može nastaviti sve do paralize koja uključuje bulbarnu, facijalnu i respiratornu funkciju. Uobičajeni klinički obrazac je ascedentna tj. uzlazna paraliza koja se prvo primijeti kao slabost u nogama, tzv. „gumene noge”. Ona se razvija tijekom nekoliko sati do nekoliko dana uz prateće trnce i disestezijske u ekstremitetima. Donji udovi su zahvaćeni više od gornjih (30).

Simetrična zahvaćenost ključna je značajka GBS-a (28). Hemipareza lica javlja se u 50% oboljelih osoba zbog zahvaćanja ličnog živaca (30). Također, mogu razviti disfagiju zbog zahvaćenosti glosofaringealnog, vagusnog i hipoglosalnog kranijalnog živca (28). Bol je čest i često ozbiljan simptom. Često se pojavljuje kao prvi simptom, a može trajati i do godinu dana nakon preboljenja bolesti. U prospektivnoj kohortnoj studiji Ruts i sur. u kojoj je 156 bolesnika s

GBS-om praćeno godinu dana, pokazano je kako je bol prijavljena u 36% bolesnika unutar 2 tjedna prije pojave slabosti. Bol u akutnoj fazi je prijavilo 66% bolesnika, a 38% je prijavilo bol i nakon godine dana. U većine bolesnika intenzitet boli bio je umjeren do jak (31). Bol se najćešće javlja u nogama i leđima (3).

Dakle, klasićna prezentacija GBS-a poćinje parestezijama u noćnim prstima i vrhovima prstiju. Nakon toga slijedi simetrićna ili umjerenom asimetrićna slabost donjih ekstremiteta koja se moće povećati tijekom nekoliko sati do dana, zahvatiti ruke, a u teškim slućajevima, mišiće za disanje. Kod djece, prevladavajući simptomi GBS-a pri prezentaciji su bol i poteškoće u hodu. U djece predškolske dobi najćešći simptomi su odbijanje hodanja i bolovi u nogama (3). U prospektivnoj studiji koja ukljućuje 95 djece s GBS-om, najćešći poćetni simptomi bili su nestabilnost u hodu (45%), neuropatska bol (34%) i nemogućnost hodanja (24%). Simptomi su napredovali u prosjeku 7 dana. Na vrhuncu bolesti 79% bolesnika ųalilo se na neuropatsku bol, od ćega polovica na jaku bol. Oko 60% bolesnika nije moglo hodati, 51% je pokazivalo autonomnu disfunkciju, a 46% zahvaćenost kranijalnih ųivaca. Zatim, 24% djece nije moglo koristiti ruke, a 13% je zahtijevalo umjetnu ventilaciju (32). Otprilike 30% bolesnika ima respiratorno zatajenje koje zahtijeva lijećenje u jedinici intenzivnog lijećenja i invazivnu mehanićku ventilaciju. Mehanizam koji dovodi do zatajenja je progresivna slabost inspiratornih i ekspiratornih mišića. Također, aspiracijska pneumonija i atelektaze ćeste su posljedice slabosti bulbarnih mišića i neućinkovitog kašlja (33). Studija iz 2018. izvješćuje kako su najćešći simptomi u djece bili distalna slabost donjih udova, smanjeni duboki tetivni refleksi i neuropatska bol. U nekih bolesnika duboki tetivni refleksi mogu biti normalni ili ćak pretjerano izraćeni u ranim stadijima bolesti (34).

Na fizikalnom pregledu obićno je prisutna simetrićna slabost udova uz smanjene ili odsutne reflekse i abnormalnost u hodu. Senzorni simptomi uglavnom su "pozitivni" (npr. bol ili parestezije), a ne "negativni" (npr. gubitak osjeta). Ponekad rani simptomi mogu biti atipićni ųto moće oteųati dijagnozu. Rijetko se bolest moće prezentirati poćetnom proksimalnom slabošću ili još rjeđim nalazima kao ųto su poremećaji sfinktera (3).

Osim motorićkih i senzornih simptoma, kod otprilike 2/3 bolesnika s GBS-om zahvaćen je i autonomni ųivćani sustav. Zahvaćenost se najćešće oćituje pojavom fluktuacija arterijskog krvnog tlaka, poremećajima srćanog provođenja, aritmijama, vazomotornom disfunkcijom, gastrointestinalnom i genitourinarnom disfunkcijom itd. Autonomna disfunkcija ćešća je u

bolesnika s izraženom motoričkom zahvaćenošću i respiratornim zatajenjem, ali ne postoji jasan odnos između stupnja invaliditeta i težine disautonomije. Čak je pokazano kako se subklinička autonomna disfunkcija može otkriti i u bolesnika s blagim oblicima GBS-a. Autonomna disfunkcija može povećati smrtnost kod bolesnika s GBS-om (35).

Autonomna disfunkcija javlja se u otprilike polovice djece s GBS-om i obično uključuje: različite srčane aritmije (asistoliju, bradikardiju, atrijske i ventrikulske tahiaritmije, trajnu sinusnu tahikardiju), ortostatsku hipotenziju, prolaznu ili trajnu hipertenziju, abnormalno znojenje, poremećaj rada mjehura i paralitički ileus (3).

### **1.5. Podtipovi**

GBS se kategorizira u nekoliko varijanti, a klasifikacija se temelji na patologiji, kliničkoj prezentaciji i neurofiziološkim značajkama.

Prethodno okarakterizirani najčešći podtip, akutna upalna demijelinizirajuća poliradikuloneuropatija (AIDP) se manifestira primarno demijelinizirajućim karakteristikama (36). AIDP je prevladavajući podtip (60-80% bolesnika) u Sjevernoj Americi i Europi (27, 39).

Druge dvije elektromiografske varijante su akutna motorna aksonalna neuropatija (AMAN) i akutna motorna i senzorna aksonalna neuropatija (AMSAN). AMAN je rjeđa varijanta i manifestirana se prvenstveno aksonskom ozljedom i zahvaćenošću motorne podjedinice te ima lošiju prognozu. AMSAN dijeli sličnu patogenezu s AMAN-om uz dodatno senzorno zahvaćanje (36). AMAN i AMSAN povezani su s infekcijom C. jejuni koja je sama po sebi loš prognostički čimbenik. Bolesnici s AMAN-om brže dosežu točku maksimalne progresije bolesti nego oni s AIDP-om, što rezultira produljenom paralizom i respiratornim zatajenjem tijekom nekoliko dana (37). IGOS studija je izvijestila o većoj incidenciji i morbiditetu aksonalnog GBS-a u Bangladešu nego u drugim azijskim i europskim zemljama (9). Objavljena je retrospektivna studija u kojoj je pokazano da je AMAN najčešći podtip u sjevernoj Kini, obuhvaćajući čak 55,8% slučajeva (38). Učestalost AMAN-a kreće se od 6-7% u Ujedinjenom Kraljevstvu i Španjolskoj do 30-65% u Aziji, Srednjoj i Južnoj Americi. Zemljopisna raznolikost vjerojatno je posljedica razlika u izloženosti određenim vrstama infekcija u kombinaciji s različitom genetskom osjetljivošću zbog različitih genetskih polimorfizama između pojedinaca ili skupina ljudi koji žive u različitim

područjima svijeta (27). Brojne druge studije sugeriraju kako su senzomotorni i demijelinizirajući GBS češći u Europi i Sjevernoj Americi, dok su čisti motorni i aksonalni GBS učestaliji u azijskim i južnoameričkim zemljama (39).

Osim senzomotorog oblika, od kliničkih varijanti često se spominje Miller Fisherov sindrom (MFS). MFS je uglavnom povezan s disfunkcijom 3., 4. i 6. kranijalnog živca iako su zabilježeni slučajevi zahvaćanja i većine drugih kranijalnih živaca. Anti-GQ1b protutijela tipičan su serološki nalaz. Ostali čimbenici rizika uključuju korištenje određenih lijekova (heroin, izotretinoin), antagonista TNF-alfa, druge istodobne autoimune bolesti, operacije, epiduralne anestezije itd. Procjenjuje se da mu je učestalost između 15% do 25% GBS-a u Aziji u usporedbi s 5% u zapadnoj populaciji. Klasična klinička prezentacija uključuje pojavu akutne oftalmoplegije, arefleksije i ataksije (40).

Bickerstaffov encefalitis moždanog debla (engl. *Bickerstaff Brainstem Encephalitis*, BBE) je rijedak autoimuni encefalitis koji se prezentira akutnom oftalmoplegijom, ataksijom i promijenjenim stanjem svijesti. Neki autori sugeriraju kako su BBE, GBS i MFS dio istog spektra postinfektivnog encefalitisa i polineuritisa te da dijele zajedničko patogenetsko obilježje u obliku anti-GQ1b antitijela. Opisani su i oblici koji se preklapaju između BBE i GBS (BBE/GBS) kod kojih se javlja slabost donjih udova i tipični znakovi BBE, što ukazuje na kombiniranu zahvaćenost središnjeg i perifernog živčanog sustava (41).

Faringo-cerviko-brahijalna (engl. *Pharyngeal-cervical-brachial*, PCB) varijanta je rijetka lokalizirana varijanta GBS-a. Očituje se deficitom i slabošću orofaringealnih mišića, mišića vrata i gornjih udova uz poremećaje gutanja. Vrlo se rijetko javlja kod djece. EMNG često otkriva perifernu aksonalnu neuropatiju, a mogu biti prisutna i IgG anti-GT1a protutijela (42).

Postoji niz atipičnih kliničkih varijanti GBS-a, uključujući sljedeće: kranijalni polineuritis, akutna pandisautonomija, osjetilni GBS, diplegija lica i distalne parestezije ekstremiteta, paraliza šestog živca, bilateralna lumbalna radikulopatija i parapareza (3).

## 1.6. Dijagnoza

Zbog izrazito heterogene prezentacije bolesti i nepostojanja univerzalnih međunarodnih smjernica, dijagnosticiranje GBS-a je nerijetko izazovno. Kao posljedica nedostatka dovoljno

specifičnih i osjetljivih biomarkera bolesti, dijagnoza se temelji na anamnezi i kliničkom pregledu, a podupiru je dodatne pretrage kao što su analiza cerebrospinalne tekućine i elektrodijagnostičke pretrage (43). Klasične kliničke značajke uključuju uzlaznu slabost i poremećaj osjeta ekstremiteta tijekom više dana do tjedana, hiporefleksiju ili arefleksiju, respiratornu insuficijenciju i disautonomiju. Jednostrana ili obostrana slabost mišića lica se javlja kod 50%, a oftalmopareza kod 20% bolesnika. U nalazu analize cerebrospinalne tekućine najčešće je izražena albumino-citološka disocijacija. Elektrodijagnostičke studije pokazuju ranu latenciju F-vala i usporavanje brzina provođenja (44).

Razvijeno je nekoliko skupova dijagnostičkih kriterija koji pomažu u postavljanju dijagnoze GBS-a. Dva najpoznatija razvili su Nacionalni institut za neurološke poremećaje i moždani udar (engl. *National Institute of Neurological Disorders and Stroke*, NINDS) 1978. godine (revidirano 1990. godine) i Brighton Collaboration 2011. godine (Tablica 1). Oba skupa kriterija osmišljena su za istraživanje epidemiološke povezanosti između GBS-a i cijepljenja, ali se od tada koriste u raznim drugim kliničkim ispitivanjima. Za dijagnozu GBS-a potrebna je minimalno prisutnost mlohave simetrične slabosti i oslabljenih refleksa, a bez očitog drugog uzroka. Brighton kriteriji također uključuju zasebne kriterije za dijagnosticiranje MFS-a koji zahtijeva prisutnost kliničkog trijasa bilateralne oftalmoplegije, smanjenih refleksa i ataksiju uz izostanak slabosti ekstremiteta i zahvaćenosti središnjeg živčanog sustava. Postizanje veće dijagnostičke sigurnosti i kod GBS-a i kod MFS-a dobiva se postojanjem monofaznog oblika bolesti, dostizanjem maksimalne progresije unutar 28 dana, albumino-citološkom disocijacijom u cerebrospinalnoj tekućini i elektrodijagnostičkim dokazom neuropatije. Iako nije uključena ni u jedan skup dijagnostičkih kriterija, prethodna bolest unutar 4 tjedna od obolijevanja je prisutna u 76% bolesnika. U praksi, klinička slika GBS-a je jako varijabilna (7). Djeca mlađa od 6 godina često imaju nespecifične i atipične kliničke karakteristike kao što je slabo lokalizirana bol, odbijanje oslanjanja na noge, razdražljivost, meningizam ili nestabilan hod (43).



**Tablica 1.** Modificirani NINDS i Brighton Collaboration dijagnostički kriterij

	Modificirani NINDS kriteriji		Brighton Collaboration (dijagnostička vjerojatnost)			
	Potrebno	Podupiruće	Razina 1 (najveća)	Razina 2	Razina 3	Razina 4
<b>Guillain-Barréov sindrom</b>						
<b>Klinička obilježja</b>						
bilateralna i flakcidna slabost udova	Da	--	Da	Da	Da	--
arefleksija ili smanjeni refleksi	Da	--	Da	Da	Da	--
odsutnost alternativne dijagnoze	Da	--	Da	Da	Da	Da
<b>Dodatna klinička obilježja</b>						
monofazični tijek bolesti, vrijeme od početka do platoa od 12 sati do 28 dana	--	Da	Da	Da	Da	--
relativna simetrija	--	Da	--	--	--	--
slabi senzorni simptomi	--	Da	--	--	--	--
progresija (obično 2-4 tjedna nakon platoa)	--	Da	--	--	--	--
zahvaćenost kranijalnih živaca	--	Da	--	--	--	--
disfunkcija autonomnog živčanog sustava	--	Da	--	--	--	--
nedostatak vrućice u trenutku prvih neuroloških simptoma	--	Da	--	--	--	--
<b>CSF analiza</b>						
broj bijelih stanica < 50	--	Da	Da	Da	--	--
porast proteina u CSF (nakon jednog tjedna)	--	Da	Da	Da	--	--
<b>Elektrofiziološka dijagnostika</b>						
blok/usporenje provođenja	--	Da	Da	Da	--	--

NINDS = National Institute of Neurological Disorders and Stroke, CSF = cerebrospinal fluid  
 Preuzeto i prilagođeno prema: Shahrizaila N, Lehmann HC, Kuwabara S. Guillain-Barré syndrome. Lancet. 2021;397:1214-28 Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33647239/>

Elektrodijagnostičke studije su najspecifičniji i najosjetljiviji testovi za dijagnozu GBS-a i utvrđuju temeljnu patofiziologiju kao demijelinizirajuću ili aksonsku (3). AIDP, AMAN i AMSAN teško je razlikovati samo na kliničkim osnovama pa elektrofiziologija igra odlučujuću ulogu u dijagnozi GBS-a, klasifikaciji podtipova i postavljanju prognoze. U posljednja tri desetljeća predloženi su različiti skupovi elektrodijagnostičkih kriterija za dijagnosticiranje AIDP-a i razlikovanje primarne demijelinizacije od primarnih aksonskih podtipova (45). Elektrofiziološka obilježja demijelinizacije uključuju produljenje distalnih latencija, usporevanje brzine provođenja, vremensku disperziju, djelomični ili potpuni blok provođenja i produljenje latencije F-vala. U prvom tjednu mogu biti prisutne samo minimalne promjene. Najranije abnormalnosti uključuju nisku amplitudu ili produljenu latenciju složenog potencijala mišićnog djelovanja (engl. *compound muscle action potential*, CMAP) i produljene ili odsutne F valove, što ukazuje na sklonost zahvaćanja živčanog korijena i završetaka. Maksimalni stupanj abnormalnosti u studijama motoričkog provođenja javlja se između 3. i 8. tjedna, a demijelinizacijski kriteriji se mogu zadovoljiti u 87% bolesnika tijekom prvih 5 tjedana. Promjene u senzornom provođenju zaostaju za motoričkim abnormalnostima. U aksonskoj varijanti, CMAP amplitude naglo padaju u prvih nekoliko dana bolesti, a zatim se više ne mogu registrirati (46). Dakle, u aksonskim oblicima GBS-a, studije vodljivosti živaca pokazuju smanjenu amplitudu motoričkih (i moguće

senzornih) odgovora, ali s normalnim brzinama vodljivosti. Elektromiografski dokaz akutne denervacije uvijek ukazuje na tešku ozljedu aksona i lošiju prognozu (3). Još jedna elektrodijagnostička karakteristika GBS-a je "sural sparing pattern"; odnosno nalaz normalnog senzornog odgovora suralnog živca uz abnormalne senzorne odgovore živaca gornjih ekstremiteta. Ovaj nalaz snažno govori u prilog dijagnoze GBS-a. Vrlo čest ali manje specifičan nalaz za GBS je i izostanak H-refleksa. Jedna studija izvještava kako je H-refleks bio odsutan u 97% bolesnika s GBS-om unutar prvog tjedan od pojave simptoma (47). Izvođenje detaljnog neurofiziološkog pregleda omogućuje dijagnosticiranje pedijatrijskog GBS-a u čak 90% slučajeva tijekom prvog tjedna od pojave simptoma (48).

Osim elektromiografskog ispitivanja, preporučuje se lumbalna punkcija kako bi se isključile druge bolesti, osobito zarazne bolesti. Tipičan nalaz u cerebrospinalnoj tekućini bolesnika s GBS-om kombinacija je povišene razine proteina i normalnog broja bijelih krvnih stanica, što se naziva "albuminocitološka disocijacija" (49). Povišeni proteini vjerojatno su posljedica povećane propusnosti krvno-moždane barijere na razini proksimalnih korijena živaca (3). Ovakav nalaz prisutan je kod 50% bolesnika u prvom tjednu nakon prezentacije, povećavajući se na približno 75% bolesnika za tri tjedna, stoga, normalan nalaz cerebrospinalnog likvora ne isključuje dijagnozu GBS-a (50). U studiji provedenoj na 23 pedijatrijska bolesnika zaključeno je kako se razina proteina u cerebrospinalnoj tekućini može koristiti kao prognostički pokazatelj. Proteini veći od 100 mg/dL u likvoru predviđaju brzu evoluciju, kao i loš odgovor na liječenje s intravenskim imunoglobulinima (IVIG) i učestalije komplikacije, uključujući disautonomiju i to uglavnom hipertenziju i tahikardiju (51). U prospektivnoj seriji od 110 bolesnika s GBS-om, početno povišenje proteina u likvoru variralo je od 45 do 200 mg/dL (0,45 do 2,0 g/L) u 73% bolesnika, ali je porast proteina iznosio čak i do 1000 mg/dL (10 g/L). Kao što je već navedeno, broj stanica u likvoru je obično normalan (<5 stanica/mm<sup>3</sup>), međutim, jedan manji dio bolesnika ima blago povišen broj stanica u likvoru. U istoj studiji broj stanica u likvoru bio je manji od 5, od 5 do 10, od 11 do 30 i >30 stanica/mm<sup>3</sup> u 87%, 9, 2% odnosno 2 % bolesnika (52). Istovremenu infekciju (npr. lajmska bolest, poliomijelitis, infekcija enterovirusom 71, HIV, virus zapadnog Nila) ili zloćudnu bolest treba razmotriti u djece s akutnom mlohavom paralizom koja imaju broj stanica u likvoru >50/mm<sup>3</sup> (3).

Magnetska rezonanca (MR) pojačana gadolinijem vrijedan je dijagnostički alat za GBS, posebno u ranoj fazi kada elektromioneurografija, analize krvi i likvora nisu uvjerljivi (53). MR kralježnice uz primjenu gadolinija često pokazuje zadebljanje korijena spinalnih živaca i kaude ekvine tijekom prvih tjedana nakon pojave GBS-a kod djece. Zadebljanje može biti difuzno ili pretežno zahvaćati ventralne (prednje) korijene živaca, a rjeđe dorzalne (stražnje) korijene. U nekim slučajevima, zadebljanje korijena živca može biti odgođeno i uočeno samo na ponovljenom MR-u. Zadebljanje korijena kranijalnih živaca se također može vidjeti u nekim slučajevima, odražavajući difuzniju zahvaćenost živaca (55). Ova pojava se objašnjava oštećenjem krvno-moždane barijere upalnim procesom. Međutim, odsutnost ovog radiološkog fenomena ne isključuje njegovu prisutnost na mikroskopskoj razini. Iako je MR osjetljiva za akutnu upalnu poliradikulopatiju, nije specifična jer mnoga druga stanja također mogu imati zadebljanje korijena kranijalnih i/ili spinalnih živaca. Lajmska bolest, neurometaboličke i neuroneoplastične bolesti kao što su Krabbeova bolest, metakromatska leukodistrofija i leptomeningealna karcinomatosa također se mogu ovako prikazivati (53). Byun i sur. su u svojoj retrospektivnoj studiji s 8 bolesnika s GBS-om (u dobi od 8 do 47 godina) otkrili kako su svi bolesnici pokazali zadebljanje i post-kontrastno pojačano bojanje intratekalnih živčanih korijena i kaude ekvine između petog i tridesetog dana od početnih simptoma (54). Još jedna retrospektivna studija pedijatrijskih bolesnika pokazala je kako je pojačano bojanje korijena spinalnog živca gadolinijem bilo prisutno u 92% (22/24) djece s GBS-om na prvoj MR kralježnične moždine. Ovaj se nalaz povećao na 100% bolesnika, nakon što su dva bolesnika podvrgnuta ponovnoj MR. Obrasci pojačanog bojanja bili su varijabilni, ali su uključivali korijene torakolumbalnih živaca kod svih bolesnika (55). Brojne druge studije izvještavaju slične rezultate (53, 56, 57).

Imunološke reakcije usmjerene protiv epitopa na površinskoj membrani Schwannovih stanica ili mijelina mogu uzrokovati akutni demijelinizirajući oblik GBS-a, dok imunološke reakcije protiv epitopa sadržanih u aksonalnoj membrani uzrokuju akutne aksonske oblike GBS-a. Protutijela protiv GQ1b prisutna su u velikoj većini bolesnika s MFS-om. U kliničkoj praksi, komercijalno je dostupno testiranje serumskih IgG protutijela na GQ1b korisno za dijagnozu Miller Fisher sindroma, s osjetljivošću od 85 do 90%. Protutijela na GQ1b također mogu biti prisutna u GBS-u s oftalmoparezom, Bickerstaffovom encefalitisu i faringealno-cervikalno-brahijalnoj varijanti GBS-a, ali ne i u drugim poremećajima osim GBS-a (58). Praktični vodič utemeljen na dokazima Korinthenberga i sur. preporučuje testiranje specifičnih anti-gangliozidnih

protutijela kod djece i adolescenata s GBS-om. Na primjer, anti-GQ1b IgG nalazi se u više od 90% bolesnika s MFS-om, a AMAN se često povezuje s povećanim razinama serumskih IgG protutijela protiv GM1, GM1b, GD1a i GalNAc-GD1a (59).

Diferencijalno dijagnostički, GBS je najteže razlikovati od miopatija i polineuropatija kronične bolesti, a u obzir dolaze i otrovanje različitim toksinima, vaskulitisi, infekcije (borelijoza, difterija, poliomijelitis, virus Zapadnog Nila, CMV, botulizam, HIV, krpeljni meningoencefalitis), transverzalni mijelitis, miastenija gravis, akutna intermitentna porfirija (18,60).

### 1.7. Liječenje

U randomiziranim kontroliranim ispitivanjima postoje dvije mogućnosti liječenja koje se trenutno smatraju standardom liječenja GBS-a. To uključuje ili intravenske imunoglobuline (IVIG) ili plazmaferezu (PE). Smatra se da IVIG ima imunomodulirajuće djelovanje; međutim, točan mehanizam tek treba razjasniti. IVIG se daje u dozi od 2 g/kg podijeljeno kroz 5 dana, dakle, 0,4 g/kg tjelesne mase dnevno (61). IVIG se sastoji od pročišćenih humanih IgG protutijela od tisuća zdravih pojedinaca. Opisano je nekoliko pretpostavljenih mehanizama terapijske učinkovitosti IVIG-a, uključujući neutralizaciju autoantitijela, inhibiciju komplementa i citokina kao i interakciju s neonatalnim Fc-receptorima. Osim toga, postoje indikacije da liječenje IVIG-om može rezultirati selekcijom ili "resetiranjem" repertoara imunoglobulina (69). Plazmafereza vjerojatno djeluje uklanjanjem patogenih antitijela, humoralnih medijatora i proteina komplementa uključenih u patogenezu GBS-a. Slično IVIG-u, točan mehanizam djelovanja u liječenju GBS-a nije razjašnjen. Izmjena plazme općenito se daje kao izmjena jednog volumen plazme minimalno 5 puta. Unatoč sve češćem korištenju IVIG-a, plazmafereza i IVIG su se pokazali jednako učinkovitim. Učinak je prisutan ako se bilo koji tretman primijeni unutar 4 tjedna, ali bolji učinak je prisutan ako se liječenje primijeni unutar 2 tjedna. Iznenadujuće, kortikosteroidi (i oralni prednizon i intravenski metilprednizolon) nisu pokazali korist u odnosu na placebo ili u kombinaciji s IVIG-om i izmjenom plazme u odnosu na bilo koji modalitet pojedinačno. Općenito se smatra da liječenje skraćuje tijek oporavka od GBS-a. Liječeni bolesnici u jednoj studiji postigli su samostalno kretanje 32 dana brže od neliječenih bolesnika (61-64).

Na žalost, niti jedna od dvije navedene opcije liječenja ne zaustavlja napredovanje bolesti niti mijenja opseg oštećenja živca. Oba tretmana su povezana s malo nuspojava. Disfunkcija jetre

i tromboembolijski događaji mogu se rijetko pojaviti kod primjene IVIG-a, dok u bolesnika s autonomnom nestabilnosti treba izbjegavati plazmaferezu jer velike promjene u prometu tekućine mogu dovesti do hipotenzivnog stanja. Stoga, u bolesnika s autonomnom disfunkcijom, kao i u djece zbog praktičnosti i jednostavnije primjene, preferira se korištenje IVIG-a (7). Imunoglobulini su općenito lakši za primjenu i dostupniji, a pitanje cijene i relativne nedostupnosti mora biti uravnoteženo sviješću o niskoj stopi incidencije GBS-a i njegovoj monofaznoj prirodi, kao i nedavno pokazanoj neprikladnosti ponovljenog tretmana (64). Odluke o liječenju IVIG-om u odnosu na PE trebale bi u praksi uzimati u obzir rizične čimbenike pojedinog bolesnika, posebice tromboembolijske, obzirom da postoji malo povećan rizik od tromboembolijskih događaja kod primjene IVIG-a (65,66). Trenutno se provode razna istraživanja koja pokušavaju pronaći alternativni način liječenja. Primjerice, istražuje se imlifidaza, enzim za cijepanje IgG protutijela. Također, kako su monoklonska protutijela postala opcija liječenja u drugim autoimunim neurološkim stanjima, potencijal u GBS-u počeo se sve više razmatrati posljednjih godina (64).

U dječjoj dobi GBS ima tendenciju spontanog povlačenja. Zbog toga se kod djece koja su pokretna i nakon 14 dana od početka simptoma i bez progresije bolesti preporuča provoditi samo fizikalnu terapiju. Ako je klinička slika teža, izbor terapije su intravenski imunoglobulini 2 g/kg kroz 5 ili 2 dana. IVIG se primjenjuje polako, barem 6 sati uz rehidraciju. Prije samog početka terapije potrebno je napraviti elektroforezu proteina kako bi se uočio eventualni manjak IgA i izbjegla anafilaktička reakcija. Plazmafereza, kao jednako učinkovita opcija, može se primjenjivati 2 do 6 puta tijekom 2 tjedna. Kortikosteroidi nisu inducirani kao monoterapija, međutim, učinkoviti su u aksonskom obliku kada se primjenjuju zajedno s IVIG-om u visokim dozama kao pulsna terapija (18).

Osim imunomodulirajućeg, bitno je provoditi i potporno liječenje. Za prevenciju duboke venske tromboze preporučuje se korištenje supkutanog nefrakcioniranog ili frakcioniranog heparina i nošenje potpornih elastičnih čarapa odraslim bolesnicima dok ne postanu sposobni samostalno hodati. Djeca imaju jako mali rizik od razvoja duboke venske tromboze. Također, preporučuje se praćenje pulsa i krvnog tlaka kod bolesnika s težom kliničkom slikom GBS-a sve dok se ne počnu oporavljati bez potrebe za bilo kojom intervencijom. Ako bolesnik ima autonomnu disfunkciju, brojne mjere potpore dolaze u obzir. Primjerice, ako bolesnik ima teške srčane simptome može biti potreban pacemaker, za retenciju mokraće može biti potrebna kateterizacija,

problemi s gutanjem mogu zahtijevati potrebu za nazogastričnom sondom i slično. Rano započinjanje i provođenje fizikalne terapije i rehabilitacije važno je kako bi se spriječile kontrakture i održao raspon pokreta (67). Kontrola boli vrlo je bitna stavka u liječenju GBS-a. Osim nesteroidnih protuupalnih lijekova, često se koriste i antikonvulzivi poput gabapentina i pentazocina, antidepresivi i opioidni lijekovi za jaču bol (68).

### **1.8. Prognoza i ishod**

Ukupna prognoza kod Guillain-Barréovog sindroma je dobra iako ima bolesnika koji ostanu sa značajnim invaliditetom. Prediktori lošijih ishoda su starija dob, prethodna C. jejuni infekcija, potreba za ventilacijom i aksonalni podtip GBS-a (7). Smrtnost tijekom akutne faze bolesti manja je od 5%. Nakon akutne faze bolesti, bolesnici s GBS-om uglavnom su dobro; više od 80% samostalno hoda nakon 6 mjeseci. Međutim, postoji podskupina bolesnika, njih >20%, koji i dalje imaju značajne zaostale posljedice unatoč primjeni standardne skrbi za GBS. U tijeku su istraživanja kako bi se ovi bolesnici rano identificirali. Rano prepoznavanje loših prognostičkih čimbenika moglo bi dovesti do ispitivanja daljnjeg liječenja specifičnog za ovu podskupinu. U kohorti nizozemskih bolesnika, prognostički alat, Erasmus GBS Outcome score, koristi bolesnikov fizički pregled, dob i prisutnost proljeva za predviđanje bolesnikove sposobnosti hodanja u bliskoj budućnosti. Bolesnici sa značajnom vjerojatnošću rezidualne invalidnosti bili bi najpodložniji daljnjim terapijskim ispitivanjima (61).

Pedijatrijski GBS općenito je povezan s kraćim trajanjem i potpunijim oporavkom nego što je tipično za odrasle. Čak 60% djece tijekom bolesti ne može hodati, a do 20% zahtijeva ventilacijsku potporu. Većina dosegne najveći stupanj progresije unutar 2 tjedna. Oporavak počinje ubrzo nakon toga, a malo njih ima značajno oštećenje 4 mjeseca od početka. Djeca s AIDP-om općenito se brže oporavljaju nego ona s AMAN-om ili AMSN-om. Elektrodijagnostički markeri ozbiljne ozljede aksona i razvoj protutijela na GM1, GD1b, GD1a i GT1a ne predviđaju uvijek loš ishod u pedijatrijskom GBS-u (70).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Ciljevi ovog istraživanja su:

1. Istražiti učestalost, kliničke značajke, liječenje i ishod bolesnika koji su liječeni zbog Guillain-Barérovog sindroma u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split
2. Istražiti čimbenike koji utječu na težinu kliničke slike
3. Istražiti čimbenike koji utječu na ishod liječenja

Hipoteze ovog istraživanja su:

1. Djeca mlađe životne dobi i s aksonalnim tipom GBS-a imaju težu kliničku sliku
2. Djeca mlađe životne dobi i s aksonalnim tipom GBS-a imaju lošiji kratkoročni ishod



### **3. ISPITANICI I POSTUPCI**

### **3.1. Ustroj istraživanja**

Provedeno je presječno retrospektivno istraživanje. Pretraženi su protokoli hospitalizirane djece u periodu od 1. siječnja 2008. do 31. prosinca 2022. godine Klinike za dječje bolesti, Kliničkog bolničkog centra (KBC) Split. Iz protokola su popisana sva djeca s dijagnozom GBS-a u navedenom periodu te su pretražene njihove povijesti bolesti i otpusna pisma.

### **3.2. Ispitanici**

Ispitanici su djeca hospitalizirana zbog GBS-a u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split u petnaestogodišnjem razdoblju, od 1. siječnja 2008. do 31. prosinca 2022. godine.

Iz istraživanja su isključena djeca koja su imala Miller Fisher varijantu GBS-a i kroničnu upalnu demijelinizirajuću polineuropatiju. U slučaju recidiva bolesti i ponovne hospitalizacije zbog recidiva u obzir su uzeti podatci iz prve manifestacije bolesti, odnosno prve hospitalizacije dok je recidiv samo zabilježen.

### **3.3. Mjesto studije**

Istraživanje je provedeno u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split.

### **3.4. Metoda prikupljanja i obrade podataka**

Iz medicinske dokumentacije, odnosno povijesti bolesti i otpusnih pisama bolesnika uključenih u istraživanje prikupljeni su sljedeći podatci: godina dijagnoze, dob, spol, febrilna ili afebrilna bolest koja je prethodila simptomima (gastrointestinalna i/ili respiratorna), da li je cijepljenje prethodilo simptomima, vrijeme od prethodne bolesti i/ili cijepljenja do razvoja bolesti, neurološki znakovi i simptomi pri hospitalizaciji, laboratorijski pokazatelji akutne upale – C reaktivni protein (CRP), leukociti u krvi, pozitivna antigangliozidna antitijela, nalaz likvora – leukociti, proteini, glukoza, nalaz elektromiografije (EMNG), jesu li učinjene radiološke pretrage (MSCT ili MR mozga), liječenje – prva linija terapije (IVIG, plazmafereza, ostalo), liječenje – druga linija terapije, vrijeme proteklo od prvih simptoma da započinjanja liječenja,

klinički tijek bolesti (progresija, stacionaran nalaz ili poboljšanje), duljina hospitalizacije i nalaz pri otpustu iz bolnice.

Za potrebe analize među grupama djeca su podijeljena na mlađu životnu dob koja je obuhvaćala djecu do 10. godine te stariju životnu dob koja je obuhvaćala djecu s 10 godina i stariju, s obzirom na težinu kliničke slike podijeljena su na blagu do umjerenu kliničku sliku koja je uključivala djecu sa slabošću mišića nogu i ruku, te težu kliničku sliku koja je uključivala djecu sa zahvaćanjem bulbarne muskulature, aksijalne i respiratorne muskulature. S obzirom na kratkoročni ishod liječenja djeca su podijeljena u dvije grupe – djeca koja su samostalno hodala pri otpustu iz bolnice, te djecu koja nisu samostalno hodala pri otpustu iz bolnice.

Prikupljeni podaci su uneseni u program Microsoft Excel za obradu podataka i prikazani su u programu za obradu teksta Microsoft Word.

### **3.5. Etička načela**

Za provedbu istraživanja pribavljeno je odobrenje Etičkog povjerenstva KBC-a Split, Klasa: 500-03/23-01/14; Ur. broj: 2181-147/01/06/LJ.Z.-23-02.

### **3.6. Statistička obrada podataka**

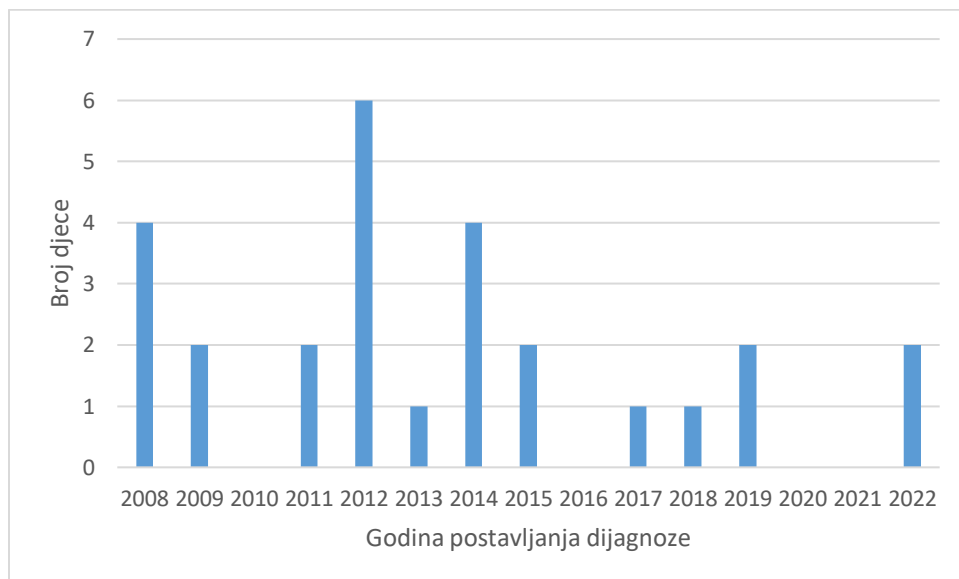
U statističkoj obradi podataka su korišteni apsolutni brojevi i postotci za nominalne podatke te medijani i rasponi za ordinalne i intervalne podatke. Za statističku analizu kvalitativnih vrijednosti korišten je Hi-kvadrat test, dok je za analizu kvantitativnih vrijednosti s normalnom distribucijom korišten Studentov t-test. Vrijednosti  $p < 0,05$  smatrane su statistički značajnima.

Za statističku obradu podataka je korišten program SPSS 24 (SPSS, Inc.; Chicago, SAD).

## **4. REZULTATI**

Pretraživanjem medicinske dokumentacije je pronađeno 30 djece kojima je dijagnosticiran GBS u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split od 1. siječnja 2008. do 31. prosinca 2022. godine. Iz istraživanja su isključena 2 bolesnika kojima je dijagnosticirana Miller Fisher varijanta GBS-a i 1 bolesnik kojemu je dijagnosticirana kronična upalna demijelinizirajuća polineuropatija.

Zaključno, u istraživanje je uključeno 27 bolesnika s GBS-om. Razdioba bolednika s obzirom na godinu postavljanja dijagnoze je prikazana na slici 3. Najveći broj bolesnika (11,1%) je dijagnosticiran u 2012. godini, dok tijekom četiri godine nije dijagnosticiran niti jedan bolesnik (Slika 3).



**Slika 3.** Razdioba djece s GBS-om s obzirom na godinu postavljanja dijagnoze.

#### **4.1. Kliničke karakteristike i simptomi djece s GBS**

Od 27 bolesnika, 13 (48,1%) ih je bilo muškog, a 14 (51,9%) ženskog spola. Medijan godina oboljelih osoba bio je 11,6 (raspon 0,83-17,5). U većini slučajeva (77,8%) postojala je bolest koja je prethodila GBS-u, najčešće akutna respiratorna infekcija (52,4%). Nije identificiran niti jedan bolesnik kojemu je cijepljenje prethodilo razvoju GBS-a. Medijan vremena od akutne bolesti do pojave GBS-a bio je 8 dana (raspon 1-60) (Tablica 2).

Bolest se najčešće manifestirala simptomima zahvaćanja donjih ekstremiteta (40,7%), uglavnom bolovima i slabošću ekstremiteta, dok su kod 26% bolesnika bili prisutni simptomi zahvaćanja donjih i gornjih ekstremiteta. Oko 5% bolesnika je imalo zahvaćenu i aksijalnu muskulaturu. Zahvaćenost respiratorne muskulature javila se u tri bolesnika (11,1%), a bulbarni simptomi manifestirali su se kod jednog bolesnika (3,7%). Vrlo rijetko je došlo do pojave meningizma (11,1%) i retencije urina (7,4%) (Tablica 2).

**Tablica 2.** Karakteristike i simptomi djece dijagnosticirane s GBS

<b>Karakteristika</b>	<b>Rezultati</b>
<b>Spol, n (%)</b>	
Muški	13 (48,1)
Ženski	14 (51,9)
<b>Dob, godine (medijan, raspon)</b>	11, 6 (0,83 – 17,5)
<b>Bolest prethodila GBS, n (%)</b>	
Da	21 (77,8)
Ne	6 (22,2)
<b>Bolest koja je prethodila, n (%)</b>	
Akutna respiratorna infekcija	11 (52,4)
Febrilna bolest	3 (14,3)
Febrilna bolest s osipom	2 (9,5)
Gastroenterokolitis	2 (9,5)
Infekcija <i>M. pneumoniae</i>	2 (9,5)
Respiratorna infekcija i gastroenterokolitis	1 (4,8)
<b>Cijepljenje prethodilo GBS, n (%)</b>	
Ne	27 (100)
<b>Koliko je vremena prošlo od akutne bolesti do GBS, dani (medijan, raspon)</b>	8 (1 - 60)
<b>Simptomi GBS, n (%)</b>	
Donji ekstremiteti	11 (40,7)
Donji i gornji ekstremiteti	7 (26)
Donji ekstremiteti i aksijalna muskulatura	5 (18,5)
Donji, gornji ekstremiteti i respiratorna muskulatura	3 (11,1)
Donji ekstremiteti i bulbarni simptomi	1 (3,7)
<b>Meningizam, n (%)</b>	
Da	3 (11,1)
<b>Retencija urina, n (%)</b>	
Da	2 (7,4)

GBS – Guillain-Barréov sindrom, *M.pneumoniae* – *Mycoplasma pneumoniae*

## 4.2. Dijagnostička obrada djece s GBS

Većina djece je imala uredne akutne upalne parametre, medijan vrijednosti leukocita u krvi je bio  $8 \times 10^9/L$  (1,2 – 16,1), dok je medijan vrijednosti C reaktivnog proteina (CRP) bio 0,65 mg/L (0,1 – 104,4). Medijan leukociti u likvoru je bio  $7 \times 10^9/L$  (1 – 25), dok je proteina iznosio 854 mg/L (231 – 3166). Pozitivna GD1b antitijela je imao jedan bolesnik (Tablica 3).

Od 24 (88,9%) bolesnika kojima je urađen EMNG, 14 (58,3%) ih je imalo obrazac demijelinizirajuće, a 6 (25%) aksonalne polineuropatije. Većini (92,6%) bolesnika je napravljen MR mozga i kralježničke moždine te je 14 (56%) bolesnika imalo karakterističan nalaz imbibicije korijenova živaca. Od 6 (22,2%) bolesnika kojima je urađen CT mozga i kralježničke moždine samo 1 (16,7%) je imao zadebljanje korijena živaca, dok su ostali bili uredni (Tablica 3).



**Tablica 3.** Dijagnostička obrada

<b>Dijagnostička pretraga</b>	<b>Rezultati</b>
<b>Laboratorijski nalazi</b> (medijan, raspon)	
CRP (mg/L)	0,65 (0,1 – 104,4)
Leukociti u krvi ( $\times 10^9/L$ )	8 (1,2 – 16,1)
Leukociti u likvoru ( $\times 10^9/L$ )	7 (1 – 25)
Proteini u likvoru (mg/L)	854 (231 – 3166)
Glukoza u likvoru (mmol/L)	3 (2,6 – 4,3)
Laktat u likvoru (mmol/L)	1,5 (1,2 – 2,3)
<b>Pozitivna antigangliozidna antitijela, n (%)</b>	
GD1b pozitivna	1 (3,7)
<b>EMNG, n (%)</b>	
Da	24 (88,9)
Ne	3 (11,1)
<b>EMNG nalaz, n (%)</b>	
Demijelinizirajuća polineuropatija	14 (58,3)
Aksonalna	6 (25)
Uredan	4 (16,7)
<b>MR mozga I kralježnične moždine, n (%)</b>	
Da	25 (92,6)
Ne	2 (7,4)
<b>Nalaz MR kralježnice, n (%)</b>	
Imbibicija korijenova živaca	14 (56)
Uredan	11 (44)
<b>CT mozga I kralježnične moždine, n (%)</b>	
Da	6 (22,2)
Ne	21 (77,8)
<b>Nalaz CT-a, n (%)</b>	
Uredan	5 (83,3)
Zadebljanje korijenova	1 (16,7)

CRP – C-reaktivni protein, CT – kompjutorizirana tomografija, EMNG – elektromioneurografija, GBS – Guillain-Barréov sindrom, MR – magnetska rezonanca

### 4.3. Liječenje i prognoza djece s GBS

Medijan vremena od pojave simptoma GBS-a do početka liječenja je bio 7 dana (1 – 30), a medijan duljine hospitalizacije 19 dana (9 – 68). Najčešća prva linija terapije bili su IVIG-i s kortikosteroidima (55,6%), zatim kortikosteroidi (14,8%), plazmafereza (11,1%) te IVIG-i (7,4%). Terapija se nije primijenila u 3 (11,1%) bolesnika. U trećine bolesnika primijenjena je dodatna terapija, vitamin B (66,7%) ili vitamina B i vitamin D (33,3%) (Tablica 4).

Druga linija terapije je bila potrebna u 11,1% slučajeva, a mehanička ventilacija je bila potrebna kod samo jednog bolesnika (3,7%). Nakon provedbe akutnog liječenja u 7 (31,8%) od 22 bolesnika zaostala je blaga slabost u hodu uz nesiguran hod, dok 22,7% bolesnika nije moglo samostalno hodati nakon akutnog liječenja. Šest (27,3%) bolesnika imalo je potpun oporavak. Pojava recidiva zabilježena je u 7 (26%) slučajeva, a većina bolesnika je imala 1 (57,1%) ili 2 (28,6%) recidiva. Medijan vremena do pojave prvog recidiva iznosio je 2,5 mjeseci (1 – 28) (Tablica 4).

**Tablica 4.** Liječenje i prognoza djece s GBS

<b>Liječenje i prognoza</b>	<b>Rezultati</b>
<b>Vrijeme od simptoma GBS do liječenja, dani (medijan, raspon)</b>	7 (1 – 30)
<b>Prva linija terapije, n (%)</b>	
IVIG + kortikosteroidi	15 (55,6)
Kortikosteroidi	4 (14,8)
Plazmafereza	3 (11,1)
Bez terapije	3 (11,1)
IVIG	2 (7,4)
<b>Druga linija terapije</b>	
Da	3 (11,1)
<b>Druga linija terapije, n (%)</b>	
Plazmafereza nakon IVIG-a	1 (33,3)
Plazmafereza nakon IVIG + kortikosteroidi	1 (33,3)
Plazmafereza + IVIG nakon kortikosteroida	1 (33,3)
<b>Ostala terapija, n (%)</b>	
Vitamin B	6 (66,7)
Vitamin B + Vitamin D	3 (33,3)
<b>Mehanička ventilacija, n (%)</b>	
Da	1 (3,7)
<b>Oporavak nakon akutnog liječenja, n (%)</b>	
Nesiguran hod	7 (31,8)
Uredan	6 (27,3)
Ne hoda samostalno	5 (22,7)
Arefleksija	4 (18,2)
<b>Duljina hospitalizacije, dani (medijan, raspon)</b>	19 (9 – 68)
<b>Recidiv bolesti, n (%)</b>	
Da	7 (25,9)
Ne	20 (74,1)
<b>Vrijeme do prvog recidiva, mjeseci (medijan, raspon)</b>	2,5 (1 – 28)
<b>Broj recidiva, n (%)</b>	
1	4 (57,1)
2	2 (27,6)
8	1 (14,3)

GBS – Guillain-Barréov sindrom, IVIG – intravenski imunoglobulini

#### **4.4. Čimbenici koji utječu na težinu kliničke slike i ishod liječenja**

Analiza čimbenika koji utječu na težinu kliničke slike je prikazana u Tablici 5. Nije pokazana statistički značajna razlika u težini kliničke slike s obzirom na dob, spol i liječenje drugom linijom terapije. Veća je bila učestalost teže kliničke slike kod djece koja su imala uredan nalaz EMNG-a u odnosu na djecu koja su imala demijelinizirajuću leziju i aksonalnu leziju (50% prema 21,4% i 16,7%,  $P = 0,031$ ).

Nismo pronašli statistički značajnu razliku u ishodu liječenja djece s GBS i učestalosti recidiva kod djece s GBS (Tablica 6, Tablica 7).

**Tablica 5.** Težina kliničke slike djece dijagnosticirane s GBS

Čimbenik	Težina kliničke slike, n (%)		P*
	Blaga do umjerena	Teška	
<b>Dob</b>			
Do 10 godina	8 (66,7)	4 (33,3)	0,657
≥10 godina	10 (66,7)	5 (33,3)	
<b>Spol</b>			
Muško	7 (38,9)	11 (61,1)	0,172
Žensko	6 (66,7)	3 (33,3)	
<b>EMNG nalaz – tip GBS</b>			
Demijelinizirajuća	11 (78,6)	3 (21,4)	0,031
Aksonalna	5 (83,3)	1 (16,7)	
Uredan	2 (50)	2 (50)	
<b>Druga linija terapije</b>			
Da	3 (100)	0	0,279
Ne	15 (62,5)	9 (37,5)	
<b>Recidiv bolesti</b>			
Da	5 (71,4)	2 (28,6)	0,571
Ne	13 (65)	7 (35)	

EMNG – elektromioneurografija GBS – Guillain-Barréov sindrom

\*hi-kvadrat test

**Tablica 6.** Ishod liječenja djece dijagnosticirane s GBS

Čimbenik	Ishod, n (%)		P*
	Hoda samostalno	Ne hoda samostalno	
<b>Dob</b>			
Do 10 godina	7 (70)	3 (30)	0,906
≥10 godina	10 (77)	3 (23)	
<b>Spol</b>			
Muško	8 (66,7)	4 (33,3)	0,417
Žensko	9 (81,8)	2 (18,2)	
<b>EMNG nalaz – tip GBS</b>			
Demijelinizirajuća	11 (91,7)	1 (8,3)	0,228
Aksonalna	4 (80)	1 (20)	
Uredan	1 (33,3)	2 (66,7)	
<b>Klinička slika</b>			
Blaga do umjerena	12 (80)	3 (20)	0,609
Teška	5 (62,5)	3 (37,5)	

EMNG – elektromioneurografija, GBS – Guillain-Barréov sindrom

\* hi-kvadrat test

**Tablica 7.** Učestalost recidiva kod djece dijagnosticirane s GBS

Čimbenik	Recidiv bolesti, n (%)		P*
	Da	Ne	
<b>Dob</b>			
Do 10 godina	4 (33,3)	8 (66,7)	0,364
≥10 godina	3 (20)	12 (80)	
<b>Spol</b>			
Muško	3 (23)	10 (77)	0,546
Žensko	4 (28,6)	10 (71,4)	
<b>EMNG nalaz – tip GBS</b>			
Demijelinizirajuća	5 (35,7)	9 (64,3)	0,432
Aksonalna	1 (20)	5 (80)	
Uredan	1 (25)	3 (75)	
<b>Druga linija terapije</b>			
Da	1 (33,3)	2 (66,7)	0,610
Ne	6 (25)	18 (75)	

EMNG – elektromioneurografija, GBS – Guillain-Barréov sindrom

\*hi-kvadrat

## **5. RASPRAVA**

Rezultati ove studije pokazuju kako ne postoji statistički značajna razlika u težini kliničke slike s obzirom na dob, spol i liječenje drugom linijom terapije. Nije pronađena ni statistički značajna razlika u ishodu liječenja djece s GBS-om i učestalosti recidiva kod djece s GBS-om. Neočekivano, pronađena je veća učestalost teže kliničke slike kod djece koja su imala uredan nalaz EMNG-a u odnosu na djecu koja su imala demijelinizirajuću leziju i aksonalnu leziju.

Jedan od ciljeva ove studije bio je analizirati učestalost, kliničke značajke, liječenje i ishode bolesnika s GBS-om liječenih u KBC-u Split. U našem istraživanju 48,1% bolesnika je bilo muškog, a 51,9% ženskog spola. Medijan godina oboljelih osoba bio je 11,6 (raspon 0,83-17,5). U nedavnom istraživanju Shibeshi i sur. retrospektivnom analizom je pronađeno 102 djece koji su ispunjavali Brighton kriterije za dijagnozu GBS-a. Prosječna dob ispitanika bila je  $7,25 \pm 3,91$  godina, a 63,7% bili su muškog spola. Malo veća incidencija obolijevanja kod muškog spola i niža prosječna dob ispitanika podudara se s većinom dostupne literature (1-3,26,27,78). Blaga odstupanja u ovom pogledu u našem istraživanju vjerojatno su posljedica malog uzorka bolesnika. Pokazali smo i kako je u najvećem broju slučajeva (77,8%) postojala bolest koja je prethodila GBS-u i to akutna respiratorna infekcija u više od polovice slučajeva. Ovi rezultati su u skladu s podacima iz Međunarodne studije o tijeku bolesti i ishodu GBS-a (engl. International GBS Outcome Study, IGOS) (9). Klinička slika s daleko najučestalijim zahvaćanjem donjih udova, zahvaćanjem gornjih udova u oko 25% i zahvaćanjem respiratorne muskulature u oko 10% slučajeva također se podudara s podacima iz dostupne literature (32). Kod naših bolesnika, najčešća prva linija terapije bili su IVIG-i s kortikosteroidima (55,6%), zatim kortikosteroidi (14,8%), plazmafereza (11,1%) te IVIG-i (7,4%), dok se terapija nije primijenila u 3 (11,1%) bolesnika. Naši rezultati potvrđuju kako su IVIG-i oblik terapije koji se zbog praktičnosti preferira i najviše koristi u djece (7). Recidiv bolesti javio se u 7 (25,9%) slučajeva i to s medijanom od 2,5 mjeseca (raspon 1 – 28 mjeseci). Najveći broj bolesnika imao je samo 1 recidiv bolesti (57,1%). Nismo pokazali statistički značajnu razliku u pojavi recidiva u ovisnosti o tome jesu li bolesnici prethodno imali blagu do umjerenu ili tešku kliničku sliku, međutim, u literaturi postoji studija provedena isključivo na bolesnicima s recidivirajućom kliničkom slikom koja izvještava kako su pronašli veću učestalost recidiva bolesti u bolesnika koji su imali blaži oblik bolesti (71).

Postoje različiti izvještaji o utjecaju nalaza EMNG-a na težinu kliničke slike. Velika retrospektivna studija Konuşkan i sur. koja je uključila podatke 236 djece iz 13 pedijatrijskih



neuroloških centara izvještava o nepostojanju statistički značajne razlike u prognozi ovisno o elektrofiziološkom podtipu (72). Takvi rezultati nisu u korelaciji s našima gdje je pronađena povezanost između urednog EMNG nalaza i učestalije pojave teže kliničke slike. U retrospektivnoj studiji Luo i sur. prikupljeni su podatci 122 djece oboljele od GBS-a u petogodišnjem razdoblju. Demijelinizirajući tip je imalo 76 bolesnika (63,3%), 36 (30%) aksonalni tip GBS-a, 6 (5%) bolesnika imalo je normalne nalaze EMNG-a, a 2 (1,7%) se nisu mogla klasificirati na temelju elektrofizioloških rezultata. U ovoj studiji također nije pronađena statistički značajna razlika u težini kliničke slike s obzirom na dob i spol, što se podudara s rezultatima naše studije. Međutim, u ovoj studiji nije potvrđena ni razlika u težini kliničke slike ovisno o elektrofiziološkim nalazima što nije u skladu s našim podacima (73).

U drugoj retrospektivnoj studiji, Sen i sur., analizirano je 108 djece oboljele od GBS-a. Pokazano je kako su oni koji su imali aksonsku varijantu GBS-a imali i viši *Hughes severity score*, odnosno veći stupanj invalidnosti pri samom obolijevanju, na vrhuncu bolesti, pri otpustu i tokom praćenja nakon 8 tjedana odnosno 6 mjeseci (74). Ovi podaci u skladu su s većinom ostale literature. Primjerice, u istraživanju Estrade i sur. izvješteno je kako je 29% djece s aksonskim oblikom imalo kasnije posljedice i težu kliničku sliku u odnosu na 5% djece koji su imali demijelinizirajući oblik GBS-a (75). U presječnom istraživanju Kumar i sur. aksonalni tip GBS-a u usporedbi sa demijelinizirajućim ili normalnim elektrofiziološkim obrascem pokazao se indikativnim i za dulje trajanje simptoma. U navedenom istraživanju je sedmero djece kojima je bila potrebna mehanička ventilacija i koji se nisu u potpunosti oporavili također imali aksonalni tip GBS-a (76).

Iako nije pronađena statistički značajna razlika u težini kliničke slike kod bolesnika liječenih i drugom linijom terapije, neki autori izvješćuju o povoljnom tijeku nakon ponovnog liječenja IVIG-om kod bolesnika kojima su maksimalni simptomi perzistirali i 14-21 dana nakon prvotne primjene IVIG-a. Povoljan odgovor je posebno zapanjujuća s obzirom da su bolesnici imali karakteristike kompatibilne s nepovoljnom prognozom (77).

Ograničenja ove studije proizlaze prvenstveno iz retrospektivnog ustroja istraživanja. Također, zbog niske učestalosti bolesti i ograničene populacije imamo mali broja bolesnika koji su zadovoljili uključne kriterije. Potrebno je provesti veću multicentričnu randomiziranu studiju koja bi uključivala veći broj bolesnika kako bi se naše hipoteze potvrdile ili opovrgnule.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. Učestalost, kliničke značajke, liječenje i ishod bolesnika koji su liječeni zbog Guillain-Barérovog sindroma u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split u skladu su s dostupnom literaturom.
2. Nije pokazana statistički značajna razlika u težini kliničke slike s obzirom na dob, spol i liječenje drugom linijom terapije.
3. Veća je učestalost teže kliničke slike kod djece koja su imala uredan nalaz EMNG-a u odnosu na djecu koja su imala demijelinizirajuću leziju i aksonalnu leziju.
4. Nije pokazana statistički značajna razlika u ishodu liječenja djece s GBS-om i učestalosti recidiva kod djece s GBS-om.

## **7. LITERATURA**

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. Levison LS, Thomsen RW, Markvardsen LK, Christensen DH, Sindrup SH, Andersen H. Pediatric Guillain-Barré syndrome in a 30-year nationwide cohort. *Pediatr Neurol*. 2020;107:57-63.
3. Ryan MM. Guillain-Barré Syndrome in Children - Epidemiology, Clinical Features, and Diagnosis. UpToDate [Internet]. 2022 [citirano 3 lipnja 2023]. Dostupno na: <https://www.scribd.com/document/491561606/Guillain-Barre-syndrome-in-children-Epidemiology-clinical-features-and-diagnosis-UpToDate-pdf>
4. Carroll JE, Jedziniak M, Guggenheim MA. Guillain-Barré syndrome. Another cause of the "floppy infant". *Am J Dis Child*. 1977;131:699.
5. Buchwald B, de Baets M, Luijckx GJ, Toyka KV. Neonatal Guillain-Barré syndrome: blocking antibodies transmitted from mother to child. *Neurology*. 1999;53:1246.
6. Luijckx GJ, Vles J, de Baets M, Buchwald B, Troost J. Guillain-Barré syndrome in mother and newborn child. *Lancet*. 1997;349:27.
7. Shahrizaila N, Lehmann HC, Kuwabara S. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 2021;397:1214-28.
8. Abolmaali M, Rezanian F, Behnagh AK, Hamidabad NM, Gorji A, Mirzaasgari Z. Guillain-Barré syndrome in association with COVID-19 vaccination: a systematic review. *Immunol Res*. 2022;70:752-64.
9. Leonhard SE, van der Eijk AA, Andersen H, Antonini G, Arends S, Attarian S i sur.; IGOS consortium. An international perspective on preceding infections in Guillain-Barré syndrome: The IGOS-1000 cohort. *Neurology*. 2022;99:e1299-e1313.
10. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG i sur. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020;382:2574-6.
11. Palaiodimou L, Stefanou MI, Katsanos AH, Fragkou PC, Papadopoulou M, Moschovos C i sur. Prevalence, clinical characteristics and outcomes of Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2021;28:3517-29.

12. McGrogan A, Madle GC, Seaman HE, de Vries CS. The epidemiology of Guillain-Barré syndrome worldwide. A systematic literature review. *Neuroepidemiology*. 2009;32:150-63.
13. Haber P, Sejvar J, Mikaeloff Y, DeStefano F. Vaccines and Guillain-Barré syndrome. *Drug Saf*. 2009;32:309-23.
14. Waheed S, Bayas A, Hindi F, Rizvi Z, Espinosa PS. Neurological complications of COVID-19: Guillain-Barre syndrome following Pfizer COVID-19 vaccine. *Cureus*. 2021;13:e13426.
15. Woo EJ, Mba-Jonas A, Dimova RB, Alimchandani M, Zinderman CE, Nair N. Association of receipt of the Ad26.COV2.S COVID-19 vaccine with presumptive Guillain-Barré syndrome, february-july 2021. *JAMA*. 2021;326:1606-13.
16. Atzenhoffer M, Auffret M, Pegat A, Masmoudi K, Khouri C, Bertin B i sur. Guillain-Barré syndrome associated with COVID-19 vaccines: A perspective from spontaneous report data. *Clin Drug Investig*. 2022;42:581-92.
17. Lunn MP, Cornblath DR, Jacobs BC, Querol L, van Doorn PA, Hughes RA i sur. COVID-19 vaccine and Guillain-Barré syndrome: let's not leap to associations. *Brain*. 2021;144:357-60.
18. Barišić N. Neuromuskularne bolesti. U: Barišić N., urednik. *Pedijatrijska neurologija*. 1. izdanje. Zagreb; Medicinska naklada; 2009. 377-8.
19. Rodríguez Y, Rojas M, Pacheco Y, Acosta-Ampudia Y, Ramírez-Santana C, Monsalve DM i sur. Guillain-Barré syndrome, transverse myelitis and infectious diseases. *Cell Mol Immunol*. 2018;15:547-62.
20. van Doorn PA, Ruts L, Jacobs BC. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barré syndrome. *Lancet Neurol*. 2008;7:939-50.
21. Yuki N. Ganglioside mimicry and peripheral nerve disease. *Muscle Nerve*. 2007;35:691-711.
22. Zhu W, Li K, Cui T, Yan Y. Detection of anti-ganglioside antibodies in Guillain-Barré syndrome. *Ann Transl Med*. 2023;11:289.
23. Phongsisay V. The immunobiology of *Campylobacter jejuni*: Innate immunity and autoimmune diseases. *Immunobiology*. 2016;221:535-43.

24. Wang Y, Sun S, Zhu J, Cui L, Zhang HL. Biomarkers of Guillain-Barré Syndrome: some recent progress, more still to be explored. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:564098.
25. Ang CW, Jacobs BC, Laman JD. The Guillain-Barré syndrome: a true case of molecular mimicry. *Trends Immunol.* 2004;25:61-6.
26. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet.* 2016;388:717-27
27. van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, Fokke C, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nat Rev Neurol.* 2014;10:469-82.
28. Nguyen TP, Taylor RS. Guillain-Barre Syndrome. U: Abai B, urednik. StatPearls [Internet]. 1. izdanje; Florida: StatPearls Publishing;2019 [citirano 3. lipnja 2023]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532254/>.
29. Koga M, Yuki N, Hirata K. Antecedent symptoms in Guillain-Barré syndrome: an important indicator for clinical and serological subgroups. *Acta Neurol Scand.* 2001;103:278-87.
30. Sudulagunta SR, Sodalagunta MB, Sepehrar M, Khorram H, Bangalore Raja SK, Kothandapani S i sur. Guillain-Barré syndrome: clinical profile and management. *Ger Med Sci.* 2015;13:Doc16.
31. Ruts L, Drenthen J, Jongen JL, Hop WC, Visser GH, Jacobs BC i sur. Dutch GBS Study Group. Pain in Guillain-Barre syndrome: a long-term follow-up study. *Neurology.* 2010;75:1439-47.
32. Korinthenberg R, Schessl J, Kirschner J. Clinical presentation and course of childhood Guillain-Barré syndrome: a prospective multicentre study. *Neuropediatrics.* 2007;38:10-7.
33. Orlikowski D, Prigent H, Sharshar T, Lofaso F, Raphael JC. Respiratory dysfunction in Guillain-Barré Syndrome. *Neurocrit Care.* 2004;1:415-22.
34. Nasiri J, Ghazzavi M, Yaghini O, Chaldavi M. Clinical features and outcome of Guillain-Barre syndrome in children. *Iranian Journal of Child Neurology.* 2018;12:49-57.
35. Arsenijevic M, Berisavac I, Bozovic I, Stojiljkovic-Tamas O, Palibrk A, Lukic-Rajic S. Self-reported autonomic dysfunction in a recovery phase of Guillain-Barré syndrome. *Clinical Neurology and Neurosurgery.* 2021;201:106427.
36. Malek E, Salameh J. Guillain-Barre Syndrome. *Semin Neurol.* 2019;39:589-95.

37. Dimachkie MM, Barohn RJ. Guillain-Barré syndrome and variants. *Neurol Clin.* 2013;31:491-510.
38. Tian J, Cao C, Li T, Zhang K, Li P, Liu Y i sur. Electrophysiological subtypes and prognostic factors of Guillain-Barre syndrome in Northern China. *Front Neurol.* 2019;10:714
39. Doets AY, Verboon C, van den Berg B, Harbo T, Cornblath DR, Willison HJ i sur. IGOS Consortium. Regional variation of Guillain-Barré syndrome. *Brain.* 2018;141:2866-77.
40. Rocha Cabrero F, Morrison EH. Miller Fisher Syndrome. U: Abai B, urednik. StatPearls [Internet]. 1. izdanje; Florida: StatPearls Publishing;2019 [citirano 4. lipnja 2023]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507717/>
41. Michev A, Musso P, Foadelli T, Trabatti C, Lozza A, Franciotta D i sur. Bickerstaff Brainstem Encephalitis and overlapping Guillain-Barré syndrome in children: Report of two cases and review of the literature. *Eur J Paediatr Neurol.* 2019;23:43-52.
42. Lametery E, Dubois-Teklali F, Millet A, Manel V. Le syndrome pharyngo-cervico-brachial: un tableau de syndrome de Guillain-Barré atypique avec paralysie bulbaire sévère [Pharyngeal-cervical-brachial syndrome: A rare form of Guillain-Barré syndrome with severe acute bulbar palsy]. *Arch Pediatr.* 2016;23:176-9.
43. Leonhard SE, Mandarakas MR, de Assis Aquino Gondim F, Bateman K, Brito Ferreira ML, Cornblath DR i sur. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. *Medicina (B Aires).* 2021;81:817-36.
44. Fadia M, Shroff S, Simpson E. Immune-mediated neuropathies. *Curr Treat ptions Neurol.* 2019;21:28.
45. Uncini A, Kuwabara S. Electrodiagnostic criteria for Guillain-Barrè syndrome: a critical revision and the need for an update. *Clin Neurophysiol.* 2012;123:1487-95
46. Barohn RJ, Saperstein DS. Guillain-Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Semin Neurol.* 1998;18:49-61.
47. Burns TM. Guillain-Barré syndrome. *Semin Neurol.* 2008;28:152-67.
48. Delanoe C, Sebire G, Landrieu P, Huault G, Metral S. Acute inflammatory demyelinating polyradiculopathy in children: clinical and electrodiagnostic studies. *Ann Neurol.* 1998;44:350-6.



49. Hegen H, Ladstätter F, Bsteh G, Auer M, Berek K, Di Pauli F i sur. Cerebrospinal fluid protein in Guillain-Barré syndrome: Need for age-dependent interpretation. *Eur J Neurol.* 2021;28:965-73.
50. Shahan B, Choi EY, Nieves G. Cerebrospinal Fluid Analysis. *Am Fam Physician.* 2021;103:422-8.
51. Vidrio-Becerra ME, Valle-Leal J, Loaiza-Sarabia ME, Alvarez-Bastidas L, Lachica-Valle JI, López-Morales CM. Value of protein concentration in cerebrospinal fluid in paediatric patients with Guillain-Barre syndrome. *Med Clin (Barc).* 2018;150:331-5.
52. Ropper AH. The Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med.* 1992;326:1130-6.
53. Althubaiti F, Guiomard C, Rivier F, Meyer P, Leboucq N. Prognostic value of contrast-enhanced MRI in Guillain-Barré syndrome in children. *Arch Pediatr.* 2022;29:230-5.
54. Byun WM , Park WK , Park BH , Ahn SH , Hwang MS , Chang JC . Guillain–Barre syndrome: MR imaging findings of the spine in eight patients . *Radiology* 1998;208:137-41.
55. Mulkey SB, Glasier CM, El-Nabbout B, Walters WD, Ionita C, McCarthy MH i sur. Nerve root enhancement on spinal MRI in pediatric Guillain-Barré syndrome. *Pediatr Neurol.* 2010;43:263-9.
56. 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.
57. Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, Nortley R, Wiethoff S, Bharucha T i sur. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain.* 2020;143:3104-20.
58. Willison HJ, Veitch J, Paterson G, Kennedy PG. Miller Fisher syndrome is associated with serum antibodies to GQ1b ganglioside. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1993;56:204-6.
59. Korinthenberg R, Trollmann R, Felderhoff-Müser U, Bernert G, Hackenberg A, Hufnagel M i sur. Diagnosis and treatment of Guillain-Barré Syndrome in childhood and adolescence: An evidence- and consensus-based guideline. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020;25:5-16.
60. Levin KH. Variants and mimics of Guillain Barré Syndrome. *Neurologist.* 2004;10:61-74.

61. Nguyen TP, Taylor RS, Renwanz Boyle AG. Guillain-Barre Syndrome (Nursing). U: Abai B, urednik. StatPearls [Internet]. 1. izdanje; Florida: StatPearls Publishing;2019 [citirano 6. lipnja 2023]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568815/>.
62. Lin J, Gao Q, Xiao K, Tian D, Hu W, Han Z. Efficacy of therapies in the treatment of Guillain-Barre syndrome: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100:e27351.
63. Hughes RA, Brassington R, Gunn AA, van Doorn PA. Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10:CD001446.
64. Rajabally YA. Immunoglobulin and monoclonal antibody therapies in Guillain-Barré syndrome. *Neurotherapeutics*. 2022;19:885-896.
65. Rajabally YA, Kearney DA. Thromboembolic complications of intravenous immunoglobulin therapy in patients with neuropathy: a two-year study. *J Neurol Sci*. 2011;308:124-7.
66. Kapoor M, Spillane J, Englezou C, Sarri-Gonzalez S, Bell R, Rossor A, et al. Thromboembolic risk with IVIg: incidence and risk factors in patients with inflammatory neuropathy. *Neurology*. 2020;94:e635–e638.
67. Hughes RAC, Wijdicks EFM, Benson E, et al. Supportive care for patients with Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol*. 2005;62:1194–1198.
68. Liu J, Wang LN, McNicol ED. Pharmacological treatment for pain in Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015:CD009950.
69. Brem MD, Jacobs BC, van Rijs W, Fokkink WJR, Tio-Gillen AP, Walgaard C i sur. IVIg-induced plasmablasts in patients with Guillain-Barré syndrome. *Ann Clin Transl Neurol*. 2018;6:129-43.
70. Ryan MM. Pediatric Guillain-Barré syndrome. *Curr Opin Pediatr*. 2013;25:689-93.
71. Kuitwaard K, van Koningsveld R, Ruts L, Jacobs BC, van Doorn PA. Recurrent Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80:56-9.
72. Konaşkan B, Okuyaz Ç, Taşdelen B, Kurul SH, Anlar B; Turkish Childhood Guillan-Barre Syndrome Study Group. Electrophysiological subtypes and prognostic factors of childhood Guillain-Barré syndrome. *Noro Psikiyatrs Ars*. 2018;55:199-204.

73. Luo HY, Li XJ, Cheng M, Wang J, Xie LL, Yao ZX i sur. Clinical characteristics of children with Guillain-Barré syndrome and factors associated with disease severity. *J Clin Neurosci.* 2021;92:120-125.
74. Sen S, Kumar A, Roy B. Clinical outcome of Guillain-Barré syndrome in 108 children. *Indian Pediatr.* 2021;58:833-835.
75. Estrade S, Guiomard C, Fabry V, Baudou E, Cances C, Chaix Y i sur. Prognostic factors for the sequelae and severity of Guillain-Barré syndrome in children. *Muscle Nerve.* 2019;60:716-723.
76. Kumar M, Aroor S, Mundkur S, Kumar S. Guillain-barré syndrome: a clinical study of twenty children. *J Clin Diagn Res.* 2015;9:SC09-12.
77. Farcas P, Avnun L, Frisher S, Herishanu YO, Wirguin I. Efficacy of repeated intravenous immunoglobulin in severe unresponsive Guillain-Barré syndrome. *Lancet.* 1997;350:1747.
78. Shibeshi MS, Mengesha AA, Gari KT. Pediatric Guillain-Barré syndrome in a resource limited setting: clinical features, diagnostic and management challenges, and hospital outcome. *Pediatric Health Med Ther.* 2023;14:107-15.

## **8. SAŽETAK**

**Ciljevi:** Cilj ovog istraživanja bio je istražiti učestalost, kliničke značajke, liječenje, ishod i čimbenike koji utječu na težinu kliničke slike te čimbenike koji utječu na ishod liječenja bolesnika koji su liječeni zbog Guillain-Barérovog sindroma u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split.

**Ispitanici i postupci:** Djeca hospitalizirana zbog GBS-a u Klinici za dječje bolesti Kliničkog bolničkog centra (KBC) Split u petnaestogodišnjem razdoblju, od 1. siječnja 2008. do 31. prosinca 2022. godine, podvrgnuta su retrospektivnom istraživanju. Za potrebe analize među grupama djeca su podijeljena na djecu mlađe (do 10. godine) te djecu starije životne dobi (10 godina i starija), s obzirom na težinu kliničke slike na blagu do umjerenu kliničku sliku (djeca sa slabošću mišića nogu i ruku) te težu kliničku sliku (djecu sa zahvaćanjem bulbarne muskulature, aksijalne i respiratorne muskulature) i s obzirom na kratkoročni ishod liječenja na djecu koja su samostalno hodala pri otpustu iz bolnice te djecu koja nisu samostalno hodala pri otpustu iz bolnice. Grupe su zatim uspoređivane u odnosu na parametre prikupljene iz medicinske dokumentacije odnosno povijesti bolesti i otpusnih pisama bolesnika uključenih u istraživanje.

**Rezultati:** U ovom istraživanju nije pokazana statistički značajna razlika u težini kliničke slike s obzirom na dob, spol i liječenje drugom linijom terapije kao ni statistički značajna razlika u ishodu liječenja djece s GBS-om i učestalosti recidiva kod djece s GBS-om. Pronađena je veća učestalost teže kliničke slike kod djece koja su imala uredan nalaz EMNG-a u odnosu na djecu koja su imala demijelinizirajuću i aksonalnu leziju na EMNG-u (50% prema 21,4% i 16,7%,  $P=0,031$ ).

**Zaključci:** Učestalost, kliničke značajke, liječenje i ishod bolesnika koji su liječeni zbog Guillain-Barérovog sindroma u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split u skladu su s dostupnom literaturom. Nije pokazana statistički značajna razlika u težini kliničke slike s obzirom na dob, spol i liječenje drugom linijom terapije. Pokazali smo veću učestalost teže kliničke slike kod djece koja su imala uredan nalaz EMNG-a u odnosu na djecu koja su imala demijelinizirajuću leziju i aksonalnu leziju što nije u skladu s većinom dostupne literature. Nije pokazana ni statistički značajna razlika u ishodu liječenja djece s GBS-om i učestalosti recidiva kod djece s GBS-om. Nisu potvrđene hipoteze da djeca mlađe životne dobi i s aksonalnim oblikom GBS-a imaju težu kliničku sliku i lošiji kratkoročni ishod.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Guillain-Barré syndrome in children treated at the Department of Pediatrics, University Hospital of Split.

**Objectives:** The aim of this study was to investigate the frequency, clinical features, treatment, outcomes, factors affecting the severity of the clinical picture and factors affecting the outcome of treatment in patients treated for Guillain-Barré syndrome at the Department of Pediatrics, University Hospital of Split.

**Subjects and methods:** A retrospective study was conducted on children hospitalized for GBS at the Department of Pediatrics, University Hospital of Split, from January 1<sup>st</sup> 2008 to December 31<sup>st</sup> 2022. Children were divided into younger age children (up to 10 years) and older age children (10 years and older), to group with mild to moderate clinical picture (children with leg and arm muscle weakness) and a group with more severe clinical picture (children with involvement of the bulbar, axial and respiratory musculature) and to children who were walking independently and children who were not walking independently at discharge from the hospital. The groups were then compared in relation to various parameters collected from the medical records, the medical history and discharge letters of the patients included in the research.

**Results:** We found no statistically significant difference in the severity of the clinical picture with regard to age, sex and treatment with a second line of therapy, nor in the outcome of treatment of children with GBS and the frequency of relapse in children with GBS. A higher frequency of a more severe clinical picture was found in children who had a normal EMNG compared to children who had a demyelinating and axonal lesion on EMNG (50% vs. 21.4% and 16.7%,  $P=0.031$ ).

**Conclusions:** The frequency, clinical features, treatment and outcome of patients who were treated for GBS at the Department of Pediatrics, University Hospital of Split, are in accordance with the available literature. No statistically significant difference was shown in the severity of the clinical picture with regard to age, gender and treatment with a second line of therapy, nor in the outcome of treatment of children and the frequency of recurrence in children with GBS. We showed a higher frequency of a more severe clinical picture in children who had a normal EMNG compared to children who had a demyelinating and axonal lesion (50% vs. 21.4% and 16.7%,  $P = 0.031$ ), which is not the case in accordance with most of the available literature. Hypotheses that younger children with the axonal form of GBS have a more severe clinical picture and a worse short-term outcome have not been confirmed.

## **10. ŽIVOTOPIS**



## **OPĆI PODATCI**

Ime i prezime: [REDACTED]

Datum rođenja: [REDACTED]

Mjesto rođenja: [REDACTED]

Državljanstvo: [REDACTED]

Adresa stanovanja: [REDACTED]

## **OBRAZOVANJE**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## **JEZICI**

[REDACTED]

## **OSTALO**

[REDACTED]