

Yoğun Bakımda İzlenen Bir Reye Sendromlu Olgu Sunumu

A CASE REPORT WITH REYE SYNDROME FOLLOWED IN INTENSIVE CARE UNIT

Dilek MEMİŞ*, Adil YURDAKOÇ*, Işıl GÜNDAY*

* Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, EDİRNE

Özet

Reye sendromu (RS) son yıllarda görülme sıklığı azalmış olmasına karşın önemini yitirmeyen, kusma, bilinç bulanıklığı, konvülsiyon, hipoglisemi, metabolik asidoz ve iç organların yağlı dejenerasyonu ile karakterize bir ensefalopatidir. Reye sendromunun etiolojisinde özellikle influenza, su çiçeği gibi viral enfeksiyonlar, salisilat, antiemetik gibi ilaçlar, aflatoksin ve insektisidler gibi ekstresek toksinlerin rol oynadığı düşünülmektedir.

Serum hepatik enzimlerinde (SGOT, SGPT) ve amonyak düzeyinde artma, inflamasyon olmadan beyin ödemi, karaciğerde mikroveziküler yağlanma, hepatositlerde ve serebral nöronlarda mitokondriyal anomallikler patognomoniktir.

Yoğun Bakım Ünitesi'ne transaminazlarda ve kreatinin fosfokinaz düzeylerinde artış, hiperamonyakemi, konvülsiyon ve metabolik asidoz ile başvuran 5 yaşındaki hastayı tanımlayıp, tartışmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler. Reye sendromu, Yoğun bakım ünitesi

T Klin Tıp Bilimleri 2002, 22:589-592

Summary

Reye's syndrome (RS), which is uncommon, but is still an important encephalopathy characterized with vomiting, aura, convulsions, hypoglycemia, metabolic acidosis and fatty degeneration of the viscera. It has been considered that viral infections such as influenza or varicella, salicylate, antiemetic drugs, aflatoxins, extrensic toxins such as insecticides take part in the development of RS.

Increase in the levels of serum hepatic enzymes (GOT,GPT) and ammonemia, brain- edema without inflammation, microblisteral fattnes in liver, mitocondrial anomaly in cerebral neurons are patognomonic.

The purpose of this study was to describe and discuss a 5 years old patient with Reye's syndrome in intensive care unit who had increase in the levels of serum hepatic enzymes and creatinin phosphokinase, hyperammonemia, convulsion and metabolic acidosis.

Key Words: Reye's syndrome, Intensive care unit

T Klin J Med Sci 2002, 22:589-592

Reye sendromu (RS) son yıllarda görülme sıklığı azalmış olmasına karşın önemini yitirmeyen, kusma, bilinç bulanıklığı, konvülsiyon, hipoglisemi, metabolik asidoz ve iç organların yağlı dejenerasyonu ile karakterize bir ensefalopatidir (1-3).

Reye sendromu genellikle viral bir enfeksiyon sonrası 5-15 yaş grubundaki çocuklarda, seyrek olarak görülmektedir (1). Bildirilen olguların %90'ı 15 yaş altında, erişkin olguların %2'si ise 20 yaş üzerindedir. Reye sendromunun gelişmesinde özellikle influenza veya suçiçeği gibi viral enfeksiyonlar, sık kullanılan salisilat, antiemetik gibi ilaçlar, aflatoksin ve insektisidler gibi ekstresek toksinlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca genetik predispozisyonun, intrinsek metabolik yoldaki anomalliklerin de RS gelişmesinde önemli olduğu bilinmektedir (1,4-6).

Reye sendromunda, üst solunum yolu enfeksiyonu

veya gastroenterit gibi viral enfeksiyon prodromunu izleyen kusma ve ensefalopati hali gelişir; deliryum, letarji ve komaya kadar olay ilerler. Serum hepatik enzimlerinde (SGOT, SGPT) ve amonyak düzeyinde artma, inflamasyon olmadan beyin ödemi, karaciğerde mikroveziküler yağlanma, hepatositlerde ve serebral nöronlarda mitokondriyal anomallikler patognomoniktir (4).

Bu olgu sunumunda, yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde RS tanısıyla izlenip tedavi edilmiş, 5 yaşındaki bir hastayı tanımlayıp, tartışmayı amaçladık.

Olgu Sunumu

Üç haftadır dizlerde ağrı ve yürüyememe şikayetleri olan 5 yaşında, vücut ağırlığı 18 kg⁻¹ olan erkek hastaya, gittiği devlet hastanesinde akut romatizmal ateş tanısı konularak, 4 gün boyunca prokain penisilin (800.000 Ü.gün⁻¹) ve salisilat (1gr.gün⁻¹) tedavisi uygulanmış.

Şikayetlerinin düzelmesi üzerine depo penisilin (1.200.000 Ü) ve salisilat (500 mg.gün⁻¹) verilerek hasta taburcu edilmiş. 10 gün süre ile bu tedaviyi uygulayan hastanın taburcu edildikten 2 hafta sonra kusmaları olmuş ve ertesi sabah uykudan uyanmadığı, bilincinin kapalı olduğu fark edilmiş. Hasta acil servisimize geldiğinde yapılan muayenesinde bilincinin kapalı olduğu, kooperasyon kurulmadığı, ajite, istemsiz hareketlerinin bulunduğu, pupillerinin midriyatik, ışık refleksinin bilateral zayıflamış olduğu, ense sertliğinin olmadığı, akciğerlerinin dinlemekle normal, solunum sayısının 20 dak⁻¹., kalp atım hızının 132 vuru.dak⁻¹., vücut ısısının 38.3 °C olduğu bulunmuş. "Aspirin intoksikasyonu?", "intrakraniyal kanama?", "Reye sendromu?" ön tanılarıyla çocuk hastalıkları servisine yatırılmış. Çekilen bilgisayarlı tomografisinde minimal beyin ödemi, laboratuvar araştırmasında; kan salisilat düzeyi 6.21 (15-30) mg.dl⁻¹, protrombin zamanı 17.4 (12-15) sn, kan glukoz düzeyi 21 (70-110) mg.dl⁻¹, SGOT 1208 (10-37) U.L⁻¹, SGPT 1574 (10-42) U.L⁻¹, amonyak 384 (90-150) mg.dl⁻¹, kreatinin fosfokinaz 244 (25-195) U.L⁻¹ olarak saptanmış. Kan gazı analizinde; pH; 7.383, PO₂; 98.5 mmHg, PCO₂; 16.6 mm.Hg, BE; -15.4, HCO₃; 9.9 mmol.L⁻¹, Oksijen saturasyonu (SpO₂): % 97.8 olarak bulunmuş.

Çocuk servisinde bir gün yatan hastanın, ağırlı uyanlara yanıtının olmaması, yapılan arteriyel kan gazı analizinde; pH; 7.18, PO₂; 58.5 mm.Hg, PCO₂; 66.6 mmHg, BE; -16.6, Oksijen saturasyonu (SpO₂): % 77.8 olarak saptanması ve konvülsiyonlarının (24 saatte yaklaşık 5 dakika süren altı defa) olması üzerine yoğun bakım konsültasyonu istenilmiş. Hasta hemen YBÜ'ne alınarak orotrakeal entübe edilerek, mekanik ventilatöre (Drager Evita 2) IPPV modu'nda FiO₂:60, frekans:16 dk⁻¹., PEEP:3 cmH₂O, Tv: 200mL olacak şekilde bağlandı. Asidoz tablosu için sodyum bikarbonat infüzyonuna başlandı [gerekli HCO₃= 1/2(kg×.1/3 B.E)] (7). Mekanik ventilasyon sonrasındaki kan gazı sonuçları; pH; 7.45, PO₂; 192.9 mm.Hg⁻¹, PCO₂; 35.2 mm.Hg, HCO₃; 21 mmol.L⁻¹, SpO₂: % 99.7 olarak bulundu. Aksiller bölgeden ölçülen vücut ısısının 37.6 °C olduğu saptanınca periferik soğutma uygulanarak vücut ısısı düşürüldü. Kan glukoz seviyesini yükseltmek için % 10 dekstroz 4 mg.kg⁻¹ iv infüzyona başlandı. Santral ven kateteri takılarak CVP değeri 8-10 cmH₂O olacak şekilde sıvı perfüzyonu planlandı, tiopental sodyum infüzyonu (4 mg.kg.⁻¹sa) iv, seftriakson (1×800 mg) iv, sukralfat (4×100 mg), N-asetil sistein (3×20 mg), laktuloz (5 mL×2) nazogastrik yolla, B-C vitaminleri (3×1/2) iv, K vitamini 3 mg im başlandı. İkinci gün seviyesi hipotansiyon (72/51 mmHg) gelişmesi ve periferik dolaşımının bozulması üzerine dopamin (10µg.kg.⁻¹dak⁻¹) + dobutamin (7µgr. Kg.⁻¹dak⁻¹) infüzyonu ile 24 saatte 1000-1100 kalori gidecek şekilde enteral (Pediasure-Abbote) beslenmeye başlandı. Tiyopental infüzyonu dozu

azaltılarak 3. günde kesildi.

Hastada YBÜ'ne yatırıldıktan 5 gün sonra trombositopeni (46000/mm³ -58000/mm³) gelişti. Trombosit süspansiyonu (2Ü) ve taze donmuş plazma (10 mL.kg⁻¹) verildi. Bu sırada akciğerlerde yaygın kreptan rallerinin olması, çekilen PA akciğer grafisinde yaygın infiltratif görünüm saptanması, hipotermi ve lökopeni gelişmesi üzerine alınan kan ve trakeal aspirat kültürleri incelendiğinde metisiline dirençli stafilocok aureus (MRSA) ürediği saptandı. Vankomisin (4×250 mg) iv başlandı. Ayrıca tedaviye pentoksifilin infüzyonu (10 mg.kg⁻¹dak⁻¹) ve carnitin (2×500 mg) eklendi. YBÜ'ne yatırıldıktan 7 gün sonra trakeostomi açıldı. Tekrar edilen kültürlerde "gram negatif" bakteri üremesiyle meropenem (3×500 mg) iv başlandı.

Hastanın, YBÜ'ne yatırılışının 8. gününden itibaren dopamin ve dobutamin infüzyonu azaltılarak kesildi. 13. günde asiste spontan solunuma geçildi ve 15. günde ventilatörden ayrılarak T parçasına bağlandı ve 5 L.dak⁻¹ O₂ verilmeye başlandı. Olguda, 19. günde rektal kanama görüldü ve çocuk cerrahisi konsültasyonu istenildi. Laparotomi endikasyonu konuldu. Yapılan laparotomide sağ kolonda nedeni bilinmeyen mikroperforasyon ve yaklaşık 10 cm'lik bir alanda iskemi görüldü. İskemik alanın cerrahi olarak çıkarılmasından sonra hasta tekrar YBÜ'ne alındı. İki gün sonra tekrar şiddetli rektal kanaması olan hasta, yeniden operasyona alınarak sağ hemikolektomi yapıldı.

Hasta 29. günün sonunda trakeostomili olarak, ağırlı ve sözlü uyanlara yanıt veriyor, ışık ve kornea refleksi +/+, oda havasında düzenli soluyor her iki akciğer solunuma eşit katılıyor, barsak sesleri +, laboratuvar (protrombin zamanı 13 sn, glukoz 92 mg.dl⁻¹, SGOT 37 U.L⁻¹, SGPT 38 U.L⁻¹, amonyak 102 mg.dl⁻¹, kreatinin fosfokinaz 122 U.L⁻¹) ve kan gazı analizi sonuçları (pH; 7.38, PO₂; 95.5 mmHg, PCO₂; 32.6 mm.Hg, BE; -3.4, SpO₂: % 97.6) normal, kalp atım hızı 128 dak⁻¹, arteriyel kan basıncı 135/93 mm.Hg⁻¹, tablosunda iken Çocuk Hastalıkları servisine sevk edildi. Çocuk Hastalıkları servisinde 20 gün daha gözlemlenen hasta, şifa ile taburcu edildi.

Tartışma

Reye Sendromu; ilk kez 1963 yılında Reye ve arkadaşları tarafından Avustralya'da tanımlanan, iç organların yağlı dejenerasyonu ve ensefalopati ile karakterize bir hastalıktır (8).

RS tablosu genellikle viral enfeksiyonlardan 5-7 gün sonra gelişir. Önce inatçı kusmalar başlar, bunu deliryum, stupor ve anormal davranış şeklindeki mental değişiklikler izler. Solunum hızlanır, ileri dönemlerde yüzeyelleşir,

Tablo 1. Reye sendromunun evrelendirilmesi

Evre	I	II	III	IV	V
Bilinç	Laterjik, verbal emirleri yerine getirir.	Ajite, stupor vardır, anlamsız kelimeler kullanır.	Koma	Koma	Koma
Postür	Normal	Normal	Dekortike	Deserebre	Flask
Ağrılı uyarılara cevap	Amaçlı	Amaçlı veya amaçsız	Dekortike	Deserebre	Yok
Pupil reaksiyonu	Canlı	Yavaşlamış	Yavaşlamış	Yavaşlamış	Yok
Okülofalik refleks	Normal	Konjuge deviasyon	Konjuge deviasyon	Anormal veya yok	Yok

pupiller dilate olur, derin koma gelişir ve hasta kaybedilir (1). Hastalığın prognozu ve klinik yaklaşım açısından bir evrelendirme sistemi geliştirilmiştir (3,9) (Tablo 1).

RS'lu olgularda BOS berrak, hücresiz ve protein konsantrasyonu normaldir. Transaminazlardaki artış olgu tanım kriterleri içinde yer almaktadır. Serumda GOT ve GPT artışı birkaç kattan birkaç bin IU.L⁻¹ düzeyine kadar değişebilir. Kreatinin fosfokinaz 'da da belirgin artış tanımlanmıştır (1).

RS'da 1000 µgr.dl⁻¹ düzeylerine varan hiperamonyakemi olabilir. Hiperamonyakeminin bu hastalardaki ensefalopatiden sorumlu olduğu düşünülmektedir (1,10). RS'ndaki hepatosellüler fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak hipofibrinojenemi, uzamış protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanları olabilir, sık olarak hipoglisemi de görülür. Hastaların büyük çoğunluğunda ciddi metabolik asidoz mevcuttur.

Bizim izleyip, tedavi ettiğimiz 5 yaşındaki hastada, tablo kusma ile başlamış ve ertesi sabah uykudan uyanmama, ajitasyon ve kooperasyon bozukluğu gibi mental bozukluklarla ilerlemiştir. Yapılan ilk muayene sonucu; mental değişiklikler, transaminazlar, amonyak ve kreatin fosfokinaz seviyelerindeki artış ile protrombin zamanındaki uzama, kan gazı analizindeki metabolik asidoz'un saptanması, ayrıca anamnezde salisilat kullanımının olması RS tanısını güçlendirmektedir. YBÜ'nde 29 gün boyunca tedavi ettiğimiz hastada, Chicretti ve ark.(11), Arai M (12), Ohyağı ve ark.(13), Lii ve ark.(14) ile Lee ve ark.(15) nın bildirdiği gibi karaciğer transaminazlarında artış (SGOT; 1208 U.L⁻¹, SGPT; 1574 U.L⁻¹), hiperamonyakemi (amonyak; 384 mg.dl⁻¹), protrombin zamanında uzama (17.4 sn), konvülsiyon ve trombositopeniyi (46000/mm³ -58000/mm³) biz de gözlemledik. Salisilat toksisitesi ile RS'nun klinik bulguları benzerlik göstermektedir, ancak RS'unda salisilat değerleri toksik düzeylerde bulunmamıştır (16). Bizim olgumuzda da salisilat düzeyi toksik dozda değildi. Biz konvülsiyonları tiyopental sodyum infüzyonu ile 3 günde durdurduk. Arai M (12), 17 yaşında RS tanısı konulmuş bir hastada, 2 gün sonra başlayan konvülsiyonları tiamilal sodyum infüzyonu ile tedavi ettiklerini belirtmiştir.

RS'nun tedavisi semptomatik olup, hipoglisemi, hipoksi, intrakranyal basınç artışı, konvülsiyonlar kanamalar solunum ve dolaşım yetmezliklerine yöneliktir. Evre III'te başlayarak YBÜ'lerinde ve bir ekip yaklaşımı içerisinde tedavi edilmelidir. Glukozlu sıvılar verilerek kan şekeri normal sınırlar içerisinde tutulmaya çalışılmalıdır. Protrombin zamanı uzun veya kanamaları olan hastalara K vitamini (3-5 mg i.m) verilir. Taze donmuş plazma infüzyonları (10 ml.kg⁻¹) verilmelidir. Evre III'deki bir hasta elektif olarak sedatize edilip, mekanik ventilatöre bağlanmalıdır. Vücut ısısı yüksek olan hastalarda ısı düşürülmelidir. Beyin metabolizmasını yavaşlatmak için hipotermi uygulanabilir ve barbitüratlar kullanılabilir. Karaciğer yetmezliklerinde de olduğu gibi RS'lu hastalarda laktuloz veya neomisin ile bağırsak temizliği uygulanabilir. Koagülasyon bozukluklarını düzeltme ve hiperamonyakemiye yönelik olarak kan değişimi uygulamaları yapılmıştır. Gerek kan değişimi ve gerekse "bilinmeyen" toksik maddeyi uzaklaştırmaya yönelik periton dializi, aktif kömür, hemoperfüzyon ve plazmaferezis başarılı olmuştur. RS'lu hastalarda serum karnitin düzeyleri üzerine yapılan araştırmalarda, sekonder bir karnitin eksikliği olabileceği ve biriken bazı toksik maddelerin karnitinle bağlanıp uzaklaştırma düşüncesi ile karnitin kullanılabileceği düşünülmektedir (1,17).

Biz olgumuzu Çocuk Hastalıkları kliniğinden aldığımızda Evre IV-V olarak değerlendirdik. Tedavide ilk olarak; mekanik ventilasyona başladık ve konvülsiyonlara yönelik olarak tiyopental sodyum infüzyonu, sodyum bikarbonat replasmanı, periferik fiziki soğutma, K vitamini, taze donmuş plazma, dopamin ve dobutamin infüzyonu, karnitin ve laktuloz kullandık.

Sonuç olarak, RS sıklıkla 6 yaş grubunda görülen mortalitesi yüksek bir hastalık olup, görülme sıklığı her ne kadar azalmakta ise de bu hastaların Evre III den itibaren mutlaka YBÜ'lerinde tedavi altına alınıp, solunum desteğinin sağlanması ve gelişen komplikasyonlar yönünden sıkı bir şekilde izlenmeleri gerektiği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Coşkun T. Reye Sendromu ve Taklit Eden Hastalıklar. Özalp İ, Yurdakök M, Coşkun T.(Ed.) *Pediatric Gelişmeler*, Ankara; Sinem Ofset 1999; 484-509
2. Larsen SU. Reye's Syndrome. *Med Sci Law* 1997;37:235-41.
3. Balistreri WF. Reye Syndrome and "Reye -Like" diseases. In: Behrman E, Kliejman KM, Arwin AM (eds.) *Nelson Textbook of Pediatrics* 15th. ed. Philadelphia WB Saunders, 1996; 1144-5.
4. Sipahi T, Akçayöz A, Teziç T.ve ark. Reye Sendromu: 15 Vaka Çalışması *Pediatric Yönelişler* 1994;1: 17-20.
5. Chu AB, Nerurkan LS, Witze N, et. al. Reye's Syndrome. *AJDC* 1986;140:1009-12.
6. Bellman MH, Hall SM. An etiology of Reye's syndrome. *Arch Dis Child* 1983;58: 670-2.
7. Pilbeam SP. Mekanik Ventilasyon Fizyolojik ve Klinik Uygulamalar. Çeviri. Çelik M, Yalman A, Besler MP ve ark. 3.baskı, St Louis, Mosby, 1998;158.
8. Reye RDK, Morgan G, Bwall J. Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera: A disease entity in childhood. *Lancet* 1963;11: 749-52.
9. Brevystall GN. Discases of ammonemia metabolism. In: Suiciman KF (ed). *Pediatric Neurology: Principles and Practice*. 2nd ed. Vol.2 St Louis, Mosby-Your Book Inc. 1994; 1238-42.
10. Butterworth RR. Effects of hyperammonemia on brain function. *J Inter Metab Dis* 1998;21: 6-20.
11. Chiaretti A, Piastra M, Castorina M, et.al. Clinical-instrumental dissociation in a case of Reye's Syndrome. *Pediatr Med Chir* 1994;16 : 585-6.

12. Arai M. A case of adult Reye's Syndrome with favorable outcome despite status epilepticus. *Rinsho Shinkeigaku* 1996;36: 1256-8.
13. Ohyagi Y, Yamaguchi H, Ito Y, et al. An adult case of Reye syndrome induced by diclofenac sodium, and recovered by plasma exchange. *Rinsho Shinkeigaku* 1998;38 : 311.
14. Lii YP, Chi SC, Mac SC. Acute Encephalopathy associated with centrilobular necrosis of liver mimicking Reye's syndrome--report of two cases. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipei)* 1993;51: 154-7.
15. Lee JH, Hung HY, Huang FY. Kawasaki disease with Reye syndrome :report of one case. *Chung Hua Min Kuo Erh Ko I Hsueh Hui Tsa Chih* 1992;33: 67-71.
16. Starko KM, Ray CG, Dominguez LB, et al. Reye's syndrome and salicylate use. *Pediatrics* 1980;66: 859-64.
17. Visentin M, Salmena M, Taccheri MT. Reye's and Reye-like syndromes, drug related diseases? (causative agents, etiology, pathogenesis and therapeutic approaches. *Drug Metab Rev* 1995;27: 517-39.

Geliş Tarihi: 11.02.2002

Yazışma Adresi: Dr.Dilek MEMİŞ
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD.
22030 EDİRNE
dilmemis@mynet.com