

# BİR OLGU NEDENİYLE REYE VE REYE-LIKE SENDROMLAR

Ertuğrul ERYILMAZ<sup>1</sup>, Yasemin EKMEKÇİOĞLU<sup>2</sup>, Esra KARASULU<sup>3</sup>, Ahmet ÖZGÜNER<sup>4</sup>

Acil ünitemize derin komada iken getirilen ve 15 saat sonra kaybedilen bir olguda ayrıntılı klinik ve laboratuvar çalışma yapıldı. Alınan iğne biopsisiyle yapılan histopatolojik inceleme sonrası, muhtemelen metabolik bir eksiklikten kaynaklanan Reye-like Sendromu düşünüldü. Aileye bir üniversite kliniğinde genetik kontrol önerildi. Bu olgu nedeniyle Reye ve Reye-like sendromlarını günümüz bilgileri ışığında gözden geçirdik.

## REYE AND REYE-LIKE SYNDROMES: A CASE REPORT

We conducted a detailed clinical and laboratory intervention to the patient who came to our emergency unit in deep coma and died in 15 hours. At the end of histopathological approach by needle biopsy, we concluded that she developed a Reye-like syndrome probably due to her metabolic deficiency and advised her family to ask for genetic counseling at a university clinic. By means of this patient, we reviewed Reye and Reye-like syndromes up to date.

1963'te Reye ve ark. tarafından Avustralya'da "Karaciğer ve diğer iç organların yağlı dejenerasyonu ile birlikte olan akut ensefalopati tablosu" olarak tarif edilen Reye sendromu, 1970'lerde insidansında görülen dramatik artış ile yaygın ilgi odağı oldu (7, 8). Daha sonraki senelerde bildiri giderek azalan sendromun A.B.D.'de 1979'da 555 olan olgu sayısı, 1985'de yalnızca 91'dir (7). Bu azalmanın aspirin ve antiemetik kullanımının azalması ile paralel oluşu araştırmacıların dikkatini çeken bir konu olmuştur (2, 7, 8).

Etyolojisi halen tam olarak açıklığa kavuşturulamayan hastalıkta senelik insidans, viral epidemilere bağlı olarak tipik artış gösterir. Bunlardan özellikle İnfluenza B ve varicella'ya bağlı olanlar dikkati çekmektedir. Bir çalışmada her 2000 İnfluenza B olgusundan ve her 4000 Varicella olgusundan birinin Reye Sendromu geliştirdiği bildirilmiştir (8). Ayrıca bir çok olgunun hafif geçtiği veya saptanamadığı birçok yazarın ortak kanısıdır (7, 8, 9).

Reye Sendromu olguları erkek ve kız çocukları arasında fark göstermez. Kırsal kesimdeki çocuklar ve şehirde yaşayan düşük sosyoekonomik seviyeli çocuklar nispeten yüksek risk taşırlar (8). Olguların tipik başlangıç yaşı 4-8 yaşdır; fakat yetişkin olgular da bildirilmiştir (7). Önceleri %40'larda olan mortalite 1986'dan beri %5'lerde seyretmektedir (7, 8). Bu azalmanın nedeni olarak hastalığın daha erken aşamada tanınması ve daha agresif olarak müdahale edilmesi gösterilebilir (7).

## OLGU

K.G., 2,5 yaşında kız çocuğu, 24.3.1994 tarihinde acil ünitemize havale geçirme ve şuur kaybı şikayetleri ile getirildi. Hikayesinde bir hafta önce üst solunum yolu enfeksiyonu tarif ediliyordu. Üç gündür giderek artan kusmaları olan hasta geldiği günün sa-

bahı havale geçirmeye başlamış ve uykuya meyil ederek derinleşmiş. Anamnezde aspirin kullanımı tarif edilmedi.

Fizik muayenesinde şuur kapalı, renk hafif ikerik, peteşi ekimoz yoktu. Ağrılı uyarana minimal cevap alınıyordu. Pupiller izokorik ve midriyatik ışık refleksi ++ idi. KTA 104/dk ritmik, TA 80/40 mmHg bulundu. Göğüs kafesi bilateral solunuma eşit katılıyor, oskültasyonda kaba raller duyuluyordu. Batın palpasyonla rahat, organomegali yoktu.

### Laboratuvar bulguları:

Na <sup>+</sup> 135 mEq/L,	BK (lökosit) 9400/mm <sup>3</sup> ,
K <sup>+</sup> 6,4 mEq/L,	Hct %34,
Ca <sup>++</sup> 8,8 mg/dl,	Hb 10.7 g/dl,
Üre 35 mg/dl,	SGOT 668 U/L,
Kan şekeri %10 mg/dl,	SGPT 409 U/L,
Tot. bilirubin 5,62 mg/dl,	Alkalen fosf. 1185 U/L,
Direkt bil. 4,92 mg/dl,	LDH 2866 U/L,
Total protein 4,4 g/dl,	GGT 26 U/L,
Albumin 3,3 g/dl,	Formül lökosit: Normal
Globulin 1,1 g/dl	

Yoğun çabamıza rağmen çeşitli nedenlerle serum amonyak değeri ölçülemedi. Hasta acile geldikten yaklaşık 15 saat sonra destek tedavisi sürerken spontan solunumunun durması ve arrest nedeni ile entübe edilip yoğun bakım ünitesine verildi. Resüsitasyona cevap vermeyen hastaya postmortem karaciğer biopsisi uygulandı.

Karaciğer biopsisi bulguları, diffuz fibrozis, proliferatif safra kanalları, hepatositlerde granüler görünüm ile tipik Reye Sendromu patolojisi göstermediği ve Reye-like sendrom olarak değerlendirilebileceği şeklindeydi. Nedeninin metabolik bir bozukluk olması olasılığını düşünerek, aileye genetik danışmanlık altında kontrolden geçmeyi önerdik.

## TARTIŞMA

Reye Sendromu, bifazik klinik gidiş gösteren bir hastalıktır. Prodromal dönemde febril hastalık geçiren hastada (%90'ı ÜSYE), 5-7 gün içinde ani baş-

<sup>1</sup> Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği Uzmanı

<sup>2</sup> Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği Şef Muavini

<sup>3</sup> Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği Asistanı

<sup>4</sup> Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği Şefi

layan kusmalar, deliryum, stupor ve giderek koma kliniği gelişir. Hastalarda orta hafif derecede hepatomegali ve hepatik fonksiyon anormallikleri dikkati çeker. Çoğunlukla ikter yoktur (9). 1975'te Lovejoy ve ark. (8) Reye kliniğini şöyle evrelendirmiştir.

- I - Letarji, kusma, apati
- II - Deliryum, iritabilite, disoryantasyon, hiperventilasyon
- III - Dekortike postür, hafif koma, hipoventilasyon, pupiller cevapsızlık
- IV - Deserebre postür, derin koma, spontan solunum kaybı, sabit dilate pupil
- V - Arefleksi, konvülsiyon, apne, sistemik hipotansiyon, izoelektrik EEG.

Hastalığın tipik laboratuvarını ise amonyak seviyesinin yüksek oluşu, serum transaminazlarında yükselme, protrombin zamanında uzama ve bazen ufak çocuklarda görülen hipoglisemi oluşturur. Ayrıca hiperosmolalite ve ürik asit, laktat, pürivat, serbest yağ asitleri, kreatinkinaz, laktik dehidrogenaz, lipaz, amilaz seviyelerinde artma gözlenebilir. Serum fosfor ve kolesterol düzeyleri genellikle düşüktür (3). Kesin tanı için ise karaciğer biopsisi şarttır.

Bu sendromu düşündüren 19 hastanın karaciğer histolojisine dair bir çalışmada; dokuz olgu yaygın panlobüler steatoz, bir olgu dev hücreli hepatit, bir olgu orta derecede enflamasyonlu koledok kisti, iki olgu multifokal spottynekroz, bir olgu multipl sentrilobüler nekroz, beş olgu normal karaciğer histolojisi, göstermiştir. Yaygın panlobüler steatoz gösteren dokuz olgunun ancak dördünde Reye Sendromu için tipik olarak tarif edilen mikrovessiküler yağ damlacıklı santral nükleer görünümüne rastlanmıştır. Sonuçta karaciğer biopsisi ile kesin tanı konulan Reye Sendromu olgularının azlığı (4/19) dikkat çekicidir (6).

Reye sendromu klinikopatolojik görünümüne çeşitli hastalıklarda rastlanabilmektedir (7, 8). Bu hastalıklara ait çeşitli ipuçlarını araştırmak ve ayırıcı tanıda düşünmek gerekliliği literatürde giderek daha çok vurgulanmaktadır (3, 7, 8). Bu çalışmada olduğu gibi sayıları hiç de az olmayan bu tip olgular Reye-like sendromu olarak adlandırılmaktadırlar (Tablo I) (9).

Üre siklüsü defektleri ve organik asidemiler dahil bir çok hastalık hiperamonyemi epizodları gösterebilir. Bu hastalıkların çoğunluğu erken süt çocukluğunda görülse de ornitin transkarbomilaz (OTC) eksikliği heterozigot formunda olduğu gibi bazı hastalıklar çocukluk döneminde Reye-like kliniği ile gelirler. Süt çocukluğu veya çocukluk döneminde rastlanabilen diğer antiteler MCAD, LCAD, SCAD, sistemik karnitin eksikliği, 3 OH 3 metil glutarik asidemidir. Bu hastalıklar tarafından paylaşılan ortak belirtiler açlık ile ilişkili akut metabolik dekompanseasyon, yağ asidi bağımlı dokularda kronik tutulum ve hiperketotik hipoglisemi epizodlarıdır (7). Bu olgularda hastalığın fatal epizodlarının önlenmesi için uzun süren açlığa imkan verilmemesi gerekir (1, 10).

MCAD eksikliğinde, karnitin veya fenilpropionat ile oral yüklemenin ardından idrar tahlili ile kesin tanıya gidilebileceği bildirilmiştir (5).

**Tablo I. Klinik veya Patolojik Görünümü Reye Sendromunu Taklit Eden Hastalıklar**

I - Santral sinir sistemi enfeksiyonları veya entoksikasyonları (menenjit, ensefalit, toksik ensefalopati)
II - Ensefalopati ile birlikte hemorajik şok
III - İlaç zehirlenmesi (salisilat, valproat)
IV - Toksin (hipoglisin A, valproat)
V - Metabolik bozukluklar
a) Organik asidüriler / Hepatik yağ asidi oksidasyonu defektleri
b) Üre siklüsü defektleri
c) Früktozemi
d) Yağ asidi metabolizma defektleri
1) Acyl-CoA dehidrogenaz eksiklikleri
- Long-Chain (LCAD)
- Medium-Chain (MCAD)
- Short-Chain (SCAD)
2) Sistemik karnitin eksikliği
3) Hepatik karnitin palmitoil transferaz eksikliği

Metabolik hastalıklar destek ve substitisyon tedavisi ile, toksik ve enfeksiyon nedenli olgular etkene yönelik tedavi ile izlenirken, Reye sendromunda esas mortalite sebebi olan beyin ödemi ile savaşımları tedavinin başarısı ile doğrudan ilişkilidir. Reye sendromunda karaciğerdeki tahribat ise 5-7 günlük bir sürede rejenere olur (3, 7, 8, 9). Reye sendromu açısından bildirilen bir başka özellik, uzun dönemde zeka ve akademik performansı sınamaya yönelik testlerde temel sayısal hesaplamalarda görülen zayıflıktır. Dolayısıyla eğitim aşamasında bu yönde destek görmeleri uygundur (4). Tüm bu ayrıcalıklar Reye ve Reye-like olgularının ayırımını gerekli kılmaktadır. Olgu başlığı altında anlattığımız acil polikliniğimize başvuran bir olgu nedeni ile bu sendromu, son yaklaşımları göz önünde tutarak gözden geçirmeyi uygun bulduk.

## KAYNAKLAR

- Bennet MJ, Rinaldo P. Medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: postmortem diagnosis in a case of sudden infant death and neonatal diagnosis of an affected sibling. *Pediatr Pathol.* 11(6): 889-95, 1991.
- Casteels WD. Reye syndrome or side effects of antiemetics. *Eur J Pediatr.* 150(7):456-9, 1991.
- Darryl C. De Vivo. Acute encephalopathies of childhood. In: Rudolph's Pediatrics. Rudolph AM, 19th ed, Connecticut: Appleton & Lange, 1991, 29(4), 1717-8.
- Duffy J, Glaskow JF. A sibling controlled study of intelligence and academic performance following Reye syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 33(9):811-5, 1991.
- Glaskow JF, Moore R. The phenyl propionic acid load test: experience with 72 children at risk for beta oxidation disorders. *Ir J Med Sci.* 161(10):586-8, 1992.
- Kimura S, Kobashi T. Liver histopathology in clinical Reye syndrome. *Brain Dev.* 13(2):95-100, 1991.
- Lewis RF. Gastroenterology. In: Pediatric Medicine, Avery ME, Baltimore: Williams & Wilkins, 1993, 7:482-85.

8. Novak DA, Sucky FJ, Balistreri W. Disorders of the liver and biliary system relevant to clinical practice. In: Oski FA, ed. Principles and Practice of Pediatrics, 2nd ed., Philadelphia: JB Lippincott Company, 1994; 139: 1923-25.

9. Steven LW. Digestive System. In: Behrman EV, ed.

Nelson Textbook of Pediatrics. 14th ed., Philadelphia: WB Saunders, 1992; 13: 1020-21.

10. Touma EH, Charpentier C. Medium chain acyl dehydrogenase deficiency, Arch Dis Child. 67(1):142-5, 1992.