

گزارش یک مورد بیمار با تظاهرات نادر سندرم رای

دکتر احمد شجری^۱، دکتر حسن سلمان روغنی^۲، دکتر شکوه تقی پور ظهیر^۳، دکتر مریم خیراندیش^۴

^۱ استادیار، گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران

^۲ استادیار، گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران

^۳ استادیار، گروه پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران

^۴ پژوهشگر، مرکز تحقیقات توسعه بالینی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران

چکیده

سندرم رای با آنسفالوپاتی حاد و دژنرانس چرب کبد تعریف می شود و تابلوی بارز آن انسفالوپاتی، افزایش فشار داخل مغز، استفراغ و کاهش قند خون به دنبال یک بیماری ویروسی یا مصرف آسپیرین است. میزان کشندگی و نقایص عصبی ناشی از این بیماری با تشخیص به موقع و اقدامات حمایتی فوری به طور واضحی کاهش می یابد.

در این مقاله دختر بچه ۵ ساله ای معرفی می شود که به علت بی حالی و علائم مننژیسیموس مراجعه کرده، پذیرش شد. بیمار سابقه مصرف دارو، بیماری ویروسی قبلی نداشت و به طور غیر معمول در سندرم رای قند نرمال داشت در نهایت با تشخیص سندرم رای تحت درمان قرار گرفت و با حال عمومی خوب مرخص شد با توجه به غیر معمول بودن تظاهرات، بیمار معرفی می شود.

با وجود آزمایش های حاکی از سندرم رای، افت قند، سابقه مصرف دارو و بیماری ویروسی وجود نداشت. با وجود اغماء پاسخ به درمان دیده شد و بیمار با حال عمومی خوب مرخص شد.

کلیدواژه: سندرم رای، مننژیسیموس، بیماری ویروسی

گوارش / دوره ۱۴، شماره ۲، تابستان ۱۳۸۸، ۱۰۴-۱۰۶

زمینه یا سابقه

سندرم رای یک بیماری نادر و به شدت کشنده است که بیشترین تاثیر را بر روی مغز به صورت آنسفالوپاتی همراه با ادم شدید مغزی، افزایش فشار داخل مغز و بر روی کبد به صورت آنفیلتراسیون چربی می گذارد البته اختلالات دیگری مانند افت قند خون را هم ایجاد می کند. (۱)

این بیماری در حقیقت یک آنسفالوپاتی نامعمول دوران کودکی با خاستگاه نامعلوم است که می تواند منجر به مرگ و آسیب های جبران ناپذیر شود. (۲) امروزه این بیماری در محدوده سنی ۱۰ تا ۱۹ سال قرار گرفته است و در سنین پایین تر نادر است. (۱)، این افزایش شیوع در بچه های بزرگسال معمولاً در اثر مصرف خود سرانه دارو است. (۳)، سیر سندرم رای کلاسیک، یک سیر

نویسنده مسئول: یزد، صفاییه، بلوار شهید قندی، بیمارستان شهید صدوقی یزد،

گروه کودکان

تلفن: ۰۳۵۱-۸۲۴۴۰۰۲

نمابر: ۰۳۵۱-۸۲۴۴۱۰۰

پست الکترونیک: a_shajari@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۸۸/۹/۱۷ تاریخ اصلاح نهایی: ۸۸/۱/۲۰

تاریخ پذیرش: ۸۸/۱/۲۲

کلیشه ای دو مرحله ای بوده و معمولاً در بچه ای بروز می کند که قبلاً سالم بوده و بعد از پیش درآمد یک بیماری تب دار که در ۹۰٪ موارد عفونت دستگاه تنفسی فوقانی یا آبله مرغان می باشد فاصله ای پیش می آید که به نظر می رسد کودک در حال بهبود است سپس با شروع ناگهانی استفراغ های شدید تظاهر می کند. (۳)، این بیماری با آنسفالوپاتی حاد و دژنرانس چرب کبد مشخص می شود، پاتوفیزیولوژی آن فقدان عملکرد منتشر میتوکندری است که منجر به اختلال متابولیسم اسید چرب و کارنی تین می شود. (۴)

شرح مورد

بیمار دختر بچه ای ۲ ساله است که از چهار روز قبل از مراجعه دچار استفراغ های مکرر بدون خوردن غذا می شده و با کاهش سطح هوشیاری و بی حالی و عطش به آب به درمانگاه آورده شده است. در بررسی بالینی تب نداشت و در مدت ۲۴ ساعت بعد از بستری دچار بی حالی شدید شد که با توجه به علائم مننژیسیموس اضافه شده که همراه با سفتی گردن واضح بود، برای بیمار پونکسیون کمری (Lumbar Puncture) انجام شد (جدول ۱).

بیمار تحت درمان با آنتی بیوتیک همراه با تزریق ویتامین K و پلاسمای تازه منجمد شده (Fresh Frozen Plasma) و کارنیتین قرار گرفت.

بحث

سندرم رای یک بیماری نادر و بالقوه کشنده است که تمام ارگان های بدن خصوصاً مغز و کبد را متاثر می کند. این بیماری با آنسفالوپاتی همراه با ادم شدید مغزی، افزایش فشار داخل مغز، افت قند خون و درگیری کبد با انفلتراسیون چربی مشخص می شود.

این بیماری معمولاً دارای دو مرحله است که تقریباً همیشه در پی یک عفونت ویروسی می آید. ارتباط قوی بین مصرف آسپیرین در کودکان و ایجاد این بیماری در مطالعات نشان داده شده است، به طوری که بر آگاهی والدین در مورد عدم استفاده از آسپیرین در کودکان به دنبال عفونت های تنفسی فوقانی، آنفلوآنزا یا آبله مرغان در جلوگیری از ایجاد این سندرم تاکید شده است. (۱)

این بیماری ویروسی پرودرمال معمولاً آنفلوآنزا A یا B یا آبله مرغان است که بعد از ۳ تا ۵ روز در حالی که به نظر می رسد کودک بهبود یافته است با استفراغ های مکرر و تغییرات عصبی ایجاد می شود. (۳)

سندرم رای از دلایل مهم مرگ و ایجاد نقایص دائمی نورولوژیک در کودکان است. (۲)، که در نتیجه افزایش فشار داخل مغز و تورم مغز است. (۴)، تشخیص سریع این بیماری از میزان عوارض می کاهد. (۵)

در سندرم رای، پاتوفیزیولوژی عدم عملکرد منتشر میتوکندری است که در نتیجه اختلال متابولیسم اسید چرب و کارنی تین ناشی از آن دژنراس چرب کبد و آنسفالوپاتی حاد ایجاد می شود.

تقسیم بندی کاملی از آسیب های میتوکندری کبد وجود دارد. نوع ارثی آن با اختلال اکسیداسیون اسیدهای چرب، فسفر یلاسیون اکسیداتیو و سوء عملکرد کلی میتوکندری مشخص می شود مراحل بالینی سندرم رای به پنج دسته تقسیم بندی می شود که از خواب آلودگی تا اغماء و مرگ علائم متفاوت است. در این بیماری کبد به طور یکنواخت تا متوسط بزرگ شده و عملکرد کبدی مقداری مختل می شود ولی بیماران زرد نمی شوند. مایع مغزی نخاعی طبیعی بوده به جز این که فشار مایع مغزی نخاعی بالا است. (۵ و ۶)

در این بیماران ترشح انفجاری آنزیم هایی مثل آمینوترانسفراز، کراتینین لاکتاز و لاکتات دهیدروژناز از کبد و عضله مشاهده می شود. فعالیت آنزیم میتوکندری های گلو تامات دهیدروژناز سرمی افزایش بسیار زیادی می یابد (۱۶۰۰ واحد/لیتر در برابر مقدار نرمال ۵۰۰-۲۲۵ واحد/لیتر). (۶)

در پاتولوژی این بیماران یافته واضح و مشخص زردی تا سفیدی کبد بوده که نشان دهنده محتوای زیاد تری گلیسیرید آن می باشد در میکروسکوپ نوری سیتوپلاسم سلول کبد به طور یکنواخت کف آلود بوده و تجمع میکروویکولر چربی داریم. تغییرات میکروسکوپ الکترونی شامل تغییرات منحصر به فرد شکل میتوکندری است. (۷)

جدول ۱: نتایج آزمایش مایع مغزی نخاعی بیمار

اندکس های بررسی شده در مایع مغزی نخاعی	مقدار به دست آمده	مقدار نرمال
لاکتات دهیدروژناز (واحد/لیتر)	۲۰	۲۲۵-۵۰۰
پروتئین (گرم/دسی لیتر)	۲۲	۶/۴-۸/۳
گلوکز (میلی گرم/دسی لیتر)	۷۱	۲/۳ قند خون همزمان
گلوبول قرمز (سلول در میکرو لیتر)	۰	۰
گلوبول سفید (سلول در میکرو لیتر)	۵	۱-۵

بیمار در نتایج آزمایش ها دارای قند طبیعی بود. (جدول ۲).

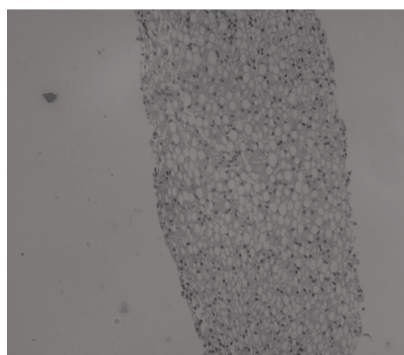
جدول ۲: نتایج آزمایش نمونه خون بیمار

اندکس های بررسی شده در نمونه خون بیمار	مقدار به دست آمده	مقدار نرمال
هموگلوبین (گرم/دسی لیتر)	۷/۵	۱۰-۱۲
پلاکت (سلول در میکرو مول)	۱۷۵۰۰۰	۱۵۰/۰۰۰-۴۰۰/۰۰۰
درصد رتیک	۲۵	%
آسپارات ترانسفراز (واحد/لیتر)	۳۲۰	۵-۱۱۰
آلانین ترانسفراز (واحد/لیتر)	۲۹۰	۵-۱۱۰
بیلی روبین توتال (میلی گرم/دسی لیتر)	۰/۵	۰/۱-۱
آلبومین (گرم/دسی لیتر)	۳/۶	۳/۵-۵/۵
آمیلاز (واحد/لیتر)	۲۰	۷۰-۳۴۰
گلوکز (میلی گرم/دسی لیتر)	۹۳	۱۱۰-۶۰
زمان انعقاد PT (ثانیه)	۱۹/۵	۱۲-۱۰
زمان انعقاد PTT (ثانیه)	۲۵	۲۵-۳۷
INR (نسبت)	۲/۶	۲-۳
لاکتات دهیدروژناز (واحد/لیتر)	۱۶۰۰	۲۲۵-۵۰۰

لاکتات دهیدروژناز (LDH) بیمار در مرحله اول ۱۶۰۰ واحد در لیتر بود ولی در آزمایش های بعدی به ۲۶۷۰ واحد در لیتر رسید. اوره ۹۰ میلی گرم در دسی لیتر و کراتینین ۰/۶ میلی گرم در دسی لیتر بود.

در آزمایش ها لاکتات بیمار نرمال بود. در فوندوسکوپ ادم پایی دو طرفه داشته و در معاینه شکم هیپاتومگالی و در سونوگرافی انجام شده طول کلیه ۱۰ سانتی متر و هیپاتومگالی متوسط و ورید ساب هیپاتیک نرمال گزارش شد. ترومبوز داخل وریدی نداشت. سی تی اسکن مغز نرمال گزارش شد.

با توجه به نتایج آزمایش ها بیمار بیوپسی کبدی شد که نتیجه پاتولوژی به صورت تغییرات استئاتوز میکروویکولار در تمام سلول های کبدی بود که به نفع سندرم رای گزارش شد (شکل ۱).



شکل ۱: تغییرات استئاتوز میکروویکولار در سلول های کبدی بیمار

تجزیه و کشت مایع مغزی نخاعی (CSF) علت التهابی عفونی را رد کرد و البته بالا بودن سطح آمونیم و وجود اختلالات عملکرد کبد به نفع نبودن اختلالات پاتولوژیک سیستم اعصاب مرکزی (CNS) به عنوان مشکل اصلی بیمار بود.

نکته دیگر در بیمار ما بهبود علی رغم مورتالیتی بالا است. به طوری که میزان مورتالیتی در یک سری گزارش شده، حدود ۶۰٪ است و وقتی بیمار وارد فاز اغماء شود مرگ و میر بسیار افزایش می یابد و امروزه با توجه و مداخله سریع در بیماری، مورتالیتی در حدود ۵ تا ۱۰٪ کاهش یافته است. (۳)، بهبود بیمار ما به رغم وارد شدن به مرحله اغماء بسیار جالب است. اگرچه علت اصلی مرگ و میر اختلالات سیستم اعصاب مرکزی است. (۶) یکی از این درمان ها حفظ گلوکز خون در حد ۱۵۰ تا ۲۰۰ میلی گرم در دسی لیتر همراه با دادن گلوکز و تجویز هم زمان انسولین است. (۶) گرچه این نکته مشخص نیست که عدم وجود هیپوگلیسمی در بیماری می تواند با پیش آگهی خوب بیماری مرتبط باشد یا خیر؟

نتیجه گیری

در این گزارش بیماری با سندرم رای معرفی شد که تمام آزمایش ها حاکی از سندرم رای بود ولی قند بیمار در هیچ مرحله افت نکرده و سابقه مصرف دارو و بیماری ویروسی را نداشت ولی با کنترل دقیق علائم حیاتی، دادن آنتی بیوتیک مناسب و کارنیتین و درمان حمایتی، بیمار علی رغم وارد شدن به مرحله اغماء به خوبی به درمان جواب داده و با حال عمومی خوب از بیمارستان مرخص شد. بیمار تحت درمان با آنتی بیوتیک همراه با تزریق ویتامین K و پلاسمای تازه منجمد شده (Fresh Frozen Plasma) و کارنیتین قرار گرفت.

اگرچه مصرف آسپیرین در زمینه یک عفونت ویروسی به عنوان عامل پیشرفت بیماری مطرح شده است. (۸) اما در بیمار ما چنین سابقه ای وجود نداشت. امروزه مصرف خودسرانه دارو بیشتر باعث ایجاد این بیماری است و آگاهی پزشکان و توصیه آنان به خانواده بیماران در عدم مصرف آسپیرین در بیماری ویروسی یکی از دلایل کاهش شیوع آن است. (۳ و ۱)

اگرچه افزایش ناگهانی آنزیم های کبدی در بیماری وجود دارد ولیکن معمولاً نظیر آنچه در بیمار وجود داشت افزایش آنزیم در حدود ۳ تا ۴ برابر بیشتر نمی باشد (آسپارات ترانسفراز ۳۲۰ میلی گرم در دسی لیتر، آلانین ترانسفراز ۲۹۰ میلی گرم در دسی لیتر). (۶)

اگرچه از مشخصات بارز بیماری کاهش قند خون است. (۴ و ۵)، اما بیمار ما در چندین نوبت قند خون نرمال و حتی بالاتر از نرمال داشت افزایش آنزیم های کبدی و زمان پروترومبین (PT) موید درگیری بیشتر کبد در جریان بیماری است اما معمولاً بعد از چند روز عملکرد کبد بهبود می یابد و مشکلات بیمار از آن پس مربوط به اختلالات متابولیک در مغز یعنی هیپوگلیسمی و ادم مغزی می باشد.

نبودن قند پایین در بیمار ما نکته بسیار مهمی است چرا که توجه فیزیوپاتولوژیک نرمال بودن قند خون در این بیمار کار ساده ای نیست. اما اثبات این بیماری در بیمار ما نشان داد که سندرم رای می تواند با نرموگلیسمی همراه باشد.

یکی از تابلوهای غیر معمول در بیمار ما وجود علائم تحریک مننژ در وی بود این تابلو آنقدر بارز بود که وجود آن توسط همکاران مختلف نورولوژیست، متخصص بیماری های عفونی و متخصص کودکان تایید شد و مثبت بودن تست های کرنیک و برودز نسکی در بیمار ما را بر آن داشت تا سراغ علت آن برویم و حتی به وجود مننژیت در بیمار نیز شک کنیم اما نتیجه

REFERENCES

1. Maheady DC. Reye's syndrome: review and update. *J Pediatr Health Care* 1989; 3: 246-50.
2. Glasgow JF, Hicks EM, Jenkins JG, Keilty SR, Black GW, Fannin TF, et al. Reye's syndrome. *Br J Hosp Med* 1985; 34: 42-5.
3. Ward MR. Reye's syndrome: an update. *Nurse Pract* 1997; 22: 45-6, 49-50, 52-3.
4. Glasgow JF, Middleton B. Reye syndrome insights on causation and prognosis. *Arch Dis Child* 2001; 85: 351-3.
5. Corkey BE, Hale DE, Glennon MC, Kelley RI, Coates PM, Kilpatrick L. Relationship between unusual hepatic acyl coenzyme A profiles and the pathogenesis of Reye syndrome. *J Clin Invest* 1988; 82: 782-8.
6. Glasgow JF, Moore R. Reye's syndrome 30 years on. *BMJ* 1993; 307: 950-1.
7. Choi JK, Kim CS, Choi IJ, Lee YB. Reye Syndrome: Light and Electron Microscopic Studies of 7 Cases. *Yonsei Med J* 1978; 19: 59-69.
8. McGovern MC, Glasgow JF, Stewart MC. Lesson of the week: Reye's syndrome and aspirin: lest we forget. *BMJ* 2001; 322: 1591-2.

Reye Syndrome with Uncommon Manifestations: A Case Report

Shajari A¹, Salman-Roghani H², Taghipour SH³, Kheirandish M⁴

¹ Assistant Professor, Department of Pediatric, Shahid Sadoghi Hospital, Yazd
University of Medical Sciences, Yazd, Iran

² Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Shahid Sadoghi Hospital, Yazd
University of Medical Sciences, Yazd, Iran

³ Assistant Professor, Department of Pathology, Yazd University of Medical Sciences, Yazd, Iran

⁴ Researcher, Yazd University of Medical Sciences, Yazd, Iran

ABSTRACT

Reye's syndrome is defined as fatty liver degeneration and acute encephalopathy following diffused abnormal mitochondrial activity.

We reported a two year old girl admitted with lethargy and meningismus Despite no evidence of blood sugar decrease, history of previous viral disease or drug use, complete tests showed Reye syndrome as the final diagnosis. Conservative protocols and treatment including carnitine and antibiotic therapy were administered and finally, the patient was discharged in good condition.

Normal blood sugar, no evidence of previous viral infection or drug use are uncommon manifestations in Reye's syndrome which were present in this case. Treatment included carnitine and antibiotic therapy with considerable response.

Keywords: Reye's syndrome, Meningismus, Viral infection

Govaresh/ Vol. 14, No.2, Summer 2009; 104-106

Corresponding author:

Department of Pediatric, Shahid Sadoughi
Hospital, Shaheed Ghandi Blvd. Safaeeie, Yazd, Iran

Tel: +98 351 822 40 02

Fax: +98 351 824 41 00

E-mail: a_shajari@yahoo.com

Received: 7 Dec. 2008

Edited: 9 Apr. 2009

Accepted: 11 Apr. 2009