

Reye Sendromu ve Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma ile Seyreden Rotavirüs Enfeksiyonu

Reye's Syndrome and Disseminated Intravascular Coagulation Presenting with Rotavirus Infection

Zahide Yalaki, F. İnci Arıkan, Gönül Büyükyılmaz, Betül Altan, Hasan Demir, Yıldız Dallar Bilge
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Özet

Çocukluk döneminde görülen ishal etkenlerinin başında yer alan rotavirüs, mide-bağırsak sisteminde sınırlı kalan enfeksiyon olarak bilinmektedir. Ancak burada rotavirüs ishali sırasında bağırsak dışı art-sorunlar gelişen olgu sunulmuştur. Ateşli nöbet geçirme şikayeti ile getirilen beş yaşındaki hastanın aynı zamanda kusma ve ishal şikayetlerinin de olduğu öğrenildi. Genel durumu kötü, bilinci kapalı, ağır sıvı kaybı olan hastanın laboratuvar incelemelerinde asidoz, böbrek yetmezliği; koagülasyon testlerinde bozulma saptandı. Mide-bağırsak kanaması gelişen hastanın izleminde, karaciğer enzimlerinde ve serum amonyak düzeyinde yükselme, kan şekeri ve beyaz küre sayısında düşüklük saptandı. Dışkı incelmesinde rotavirüs antijeni pozitif bulundu. Erken dönemde başlanan antibiyotik, sıvı, taze donmuş plazma ve trombosit desteği ile genel durumu düzel-en hasta taburcu edildi. Rotavirüs ishalleri hastaların gelişebilecek bağırsak dışı art-sorunlar açısından izlenmesi ve erken dönemde uygun tedavi verilmesi yaşam kurtarıcı olabilir. (*J Pediatr Inf 2012; 6: 115-7*)

Anahtar kelimeler: Rotavirüs, ishal, bağırsak dışı art-sorun

Abstract

Rotavirus is one of the leading causes of severe gastroenteritis in childhood, which is an infection known to be limited to the gastrointestinal system. However, a case of extra-intestinal complication developed during rotavirus gastroenteritis is presented here. A five years old patient with febrile convulsion, also having complaints of vomiting, diarrhea, and fever was brought to our hospital. The general condition of the patient was poor; she was unconscious and severely dehydrated. Her laboratory findings showed acidosis and renal failure; coagulation tests showed impairment. During her monitoring, gastrointestinal bleeding, increase in liver function test values, hyperammonemia, neutropenia, and hypoglycemia developed. The rotavirus antigen was found to be positive in the gaita test. The patient's general condition improved with administration of antibiotics, liquids, fresh frozen plasma, and thrombocytes in the early stages, after which she was discharged. Close monitoring of patients with rotavirus gastroenteritis in terms of extra-intestinal complications and applying appropriate treatment in the early stages may save lives. (*J Pediatr Inf 2012; 6: 115-7*)

Key words: Rotavirus, gastroenteritis, extra-intestinal complications

Geliş Tarihi/ Received:
25.01.2012

Kabul Tarihi/Accepted:
27.02.2012

Yazışma Adresi:
Correspondence
Address:

Dr. Zahide Yalaki
Ankara Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Kliniği,
Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 595 3254
E-posta:
dr_zahide@yahoo.com

©Telif Hakkı 2012
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları
Derneği - Makale metnine
www.cocukenfeksiyon.com
web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2012 by
Pediatric Infectious Diseases
Society - Available on-line at
www.cocukenfeksiyon.com

doi:10.5152/ced.2012.33

Giriş

İshal, dünyada sağlık kurumlarına başvuru-nun en sık nedenlerinden biridir (1). Rotavirüs dünya genelinde 0-5 yaş arası çocuklarda görülen ishallerin önde gelen nedenidir (2). Şiddetli rotavirüs ishalleri nedeniyle çoğunluğu gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere dünya çapında her yıl 611 000 çocuk ölümü gerçekleşmektedir (3). Rotavirüs, ülkemizde ise 5 yaş altı çocuklarda ani başlayan ishal nedeni ile hastaneye yatışların %20-58'inden sorumludur (4, 5).

Rotavirüs enfeksiyonuna bağlı klinik bulgular değişiklidir; bulgu vermeyen enfeksiyonla, ani başlayan, ağır kusma-sıvı kaybı ve elektrolit bozukluğuna neden olabilen ishal tablolarına yol açabilir. Rotavirüs enfeksiyonu, mide-bağırsak sisteminde sınırlı kalan enfeksiyon olarak bilin-mektedir (6). Sınırlı sayıdaki çalışmalarda rotavirüs enfeksiyonu ile birliktelik gösteren nöbet, yaygın damar içi pıhtılaşma (YDP), nötropeni, ensefalit gibi sistemik hastalıklar bildirilmiştir (6-9).

Burada rotavirüs ishali sırasında ateşli nöbet, YDP, Reye sendromu ve nötropeni gelişen bir olgu sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Beş yaşında kız hasta ateşli nöbet geçirme nedeni ile hastanemize getirildi. Öyküsünden iki gündür kusma, ishal ve ateş şikayetinin olduğu daha önceden sağlıklı olduğu ve süregelen bir hastalığı bulunmadığı öğrenildi. Soy geçmişinde bir özellik yoktu. Fizik incelemede: Hastanın genel durumu kötü, yaygın tonik klonik nöbeti vardı, bilinci kapalı, ışık refleksi: +/+, vücut ısısı: 41.3°C, Kalp hızı: 144/dk, solunum sayısı: 45/dk, kan basıncı: 80/65 mmHg, kapiller dolum zamanı >3 sn, cilt turgor tonusu bozulmuştu.

Laboratuvar incelemelerinde; Biyokimyasal incelemede: kan şekeri: 132 mg/dL, kan üre azotu (BUN): 64 (8.4-38.4) mg/dL, kreatinin: 1.1 (0.2-0.95) mg/dL, aspartat aminotransferaz (AST): 70 (0-35) U/L, alanin aminotransferaz (ALT): 132 (0-45) U/L bulundu. Sedimentasyon hızı: 29 mm/sa, c-reaktif protein: 3.7 mg/dL, protrombin zamanı (PTZ): 17.2 (12.1-14.5) sn, parsiyel tromboplastin zamanı (PTT): 42.2 (25-36) sn, INR: 1.42 idi. Arter kan gazında (AKG): pH: 7.35, pCO₂: 17.1, pO₂: 105, HCO₃: 15, serum amonyak düzeyi: 71 mcg/dL (45-80) idi. Diğer laboratuvar inceleme bulguları olağandı. Hastaya damar içi (Dİ) sıvı verildi, diazepam yapıldı ve sefotaksim başlandı. İzleminde mide-bağırsak kanaması ve trombositopeni (49 000-31 000/ mm³) gelişti, PTZ: 23 sn, PTT: 48.7 sn, INR: 2.08 sn, Fibrin yıkım ürünleri (FYÜ): 145 (0.1-6) mcg/mL, d-dimer: 17.6 mcg/mL (0-0.5)'de artış saptandı ve taze donmuş plazma, trombosit süspansiyonu verildi. Daha sonra hastada nötropeni gelişti (BK: 3200-3800/ mm³; total nötrofil sayısı (TNS): 1000-1200) ve 4. günde glukoz: 44 mg/dL, AST: 4530 U/L, ALT: 4120 U/L, TB/DB: 0.8/0.2 mg/dL, serum amonyak düzeyi: 168 mcg/dL saptandı.

Dışkı kültüründe salmonella (-), shigella (-), rotavirüs antijeni (+) bulundu. Karın ultrasonografisi, beyin tomografi ve manyetik rezonans görüntülemesi normal idi; kan, idrar kültürlerinde üreme olmadı. Kan ve idrar aminoasitleri normal bulundu. Viral incelemelerde: HBsAg: (-), antiHBs: (+), HAV IgM: (-), HCV: (-), HIV: (-), toxoplazma IgM/IgG: (-), CMV IgM/IgG: (-), rubella IgM/IgG: (-), kızamık IgG/IgM: (-), parvovirüs IgG: (+), IgM: (-) saptandı.

Verilen taze donmuş plazma, trombosit desteği ve antibiyotik tedavisi ile kliniği ve laboratuvar sonuçları düzelen hasta yatışının 14. gününde taburcu edildi.

Tartışma

Çocukluk çağında ağır ishale neden olan etkenlerin başında yer alan rotavirüs gelişmiş ve gelişmekte olan tüm ülkelerde görülmektedir. En sık kış aylarında görülen enfeksiyon, her yaş grubunda görülse de 2 yaş altındaki

çocuklar daha çok etkilenir (1). Rotavirüs enfeksiyonunun normal klinik seyrinde hastalarda sulu ishal, kusma, yüksek ateş gözlenir ve belirtiler 2-8 gün sürer. Kusma-ishale bağlı hastalarda ağır sıvı kaybı görülebilir (1).

Yaklaşık 35 yıl öncesinden bilinen rotavirüs ishalleri incebağırsak epitelyum hücrelerine sınırlı olarak bilinmektedir. Ancak deneysel hayvan çalışmalarında rotavirüs enfeksiyonunun yaygın etkileri açık olarak gösterilmiştir (6). Bununla birlikte son zamanlarda çeşitli yayınlarda rotavirüsün bağırsak dışı bulgulara, yaygın enfeksiyona neden olabileceği bildirilmektedir (6, 8, 10). Bağırsak dışı bulguların patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber; immün yetmezliği olmayan rotavirüs ishalleri çocukların kan ve bağırsak dışı dokularında rotavirüs RNA'sı gösterilmiştir (10-12). Nishimura ve ark. (13), Kashiwagi ve ark. rotavirüs ishale bağlı gelişen ensefalopati olgularında beyin omurilik sıvısında rotavirüs RNA'sını göstermiştir (9).

Enfeksiyon sırasında gözlenen yüksek ateşe bağlı hastalarda ateşli nöbet görülebilir. Hastamızda da 41.3°C ile yaygın tonik klonik nöbet görülmüştür. Bu durum ateşe bağlı gelişen bir artsorun olarak düşünüldüğünde, Difazio ve ark.'nın (7) bildirdiği olguda rotavirüs enfeksiyonuna bağlı ateşsiz nöbet gözlenmiştir. Rotavirüsün nörolojik tutulum ile ilişkisi tam olarak bilinmemektedir. Genellikle nöbet, ensefalopati gelişen sınırlı sayıda bildiriler bulunmaktadır (6, 9).

Rotavirüse bağlı bağırsak dışı bulgular olarak bildirilen olgular içerisinde YDP gelişenler sınırlı sayıdadır (8, 14). Yaygın damar içi pıhtılaşma; farklı nedenlerle oluşan ve sınırlanamayan damar içi pıhtılaşmanın etkinleşmesi, mikrovasküler fibrin oluşumu, koagülasyon faktörlerinin tüketimi, trombin ve plazminin endojen üretimi ile tanımlanan bir bozukluktur (15). Hipoksi, asidoz, doku nekrozu, şok ve endotel hasarı gibi durumlar YDP'ye neden olabilir. Hastalarda kanamalar, peteşi-purpuradan, yaşamı tehdit eden kanamaya kadar değişen şekilde olabilir. Mikrovasküler trombüsler organ hasarına yol açabilir (nöbet, böbrek yetmezliği gibi). Laboratuvar bulguları; trombositopeni, PTZ ve PTT'de uzama, FYÜ ve d-dimer'de artmayı kapsar. Periferik yaymada şistositler görülür (15, 16).

Limbo ve ark. (8) bildirdiği iki olguda olduğu gibi hastamızda da YDP'nin laboratuvar ve klinik bulguları, kanama ve organ hasarı vardı. Hastamızda başvuru anında var olan hipovolemik şok, asidoz, ağır sıvı kaybı, böbrek yetmezliği YDP gelişimi için risk faktörlerini oluşturmaktaydı. Bu durumun endotel hasarını başlatarak, intrensek koagülasyon yolunu uyarmış olabileceği veya sıvı kaybı, hipovolemi nedeniyle gelişen iskeminin karaciğer fonksiyon bozukluğuna neden olup koagülasyon ilişkili proteinlerin sentezinin azalmasına yol açmış olabileceği düşünüldü.

Yaygın damar içi pıhtılaşmasının en sık nedenlerinden birisi sepsistir. Klinik olarak belirgin YDP, gram negatif sepsisli hastaların %30-50'inde oluşabilir. Septisemik hastalarda bakteriyel endotoksinler ve ekzotoksinler ko-

gülasyon bozukluğunun tetiğini çekerek YDP'ye yol açar (16). Carneiro ve ark. (14) rotavirüs ishali olgularında başvurdan 3 gün sonra gram negatif sepsis ve YDP geliştiğini bildirmişlerdir. Ancak olgumuzda kan, idrar ve gaita kültürlerinde herhangi bir üreme olmamıştı ve YDP gelişiminde sepsis bulgusuna rastlanmamıştır.

Pek çok virüs, özellikle varisella zoster virüs, hepatit virüsleri ve sitomegalovirüs en sık YDP ile ilişkili virüslerdir. Herhangi bir nedenle oluşan fulminan viral hepatit ve akut karaciğer yetmezliği YDP'ye yol açabilir. Bununla beraber viral kaynaklı YDP mekanizması tam olarak açık değildir, fakat bu virüslerin endotelial hasarlanmaya yol açabileceği bunun da antijen-antikor kompleksini veya antitrombosit antikor üretimini uyarabileceği, sonuçta YDP gelişimine yol açabileceği düşünülmektedir (8).

Hastamızın izleminde yatışının üçüncü gününde YDP tablosuna ek olarak; hipoglisemi, amonyak yüksekliği, normal bilirübin değerlerine rağmen, karaciğer enzim yüksekliğinde artış (AST: 4530, ALT: 4120) saptandı. Bu bulgular Reye sendromu ile uyumlu bulundu. Rotavirüs ishali Reye sendromu veya ağır hepatit çok nadirdir. Devulapalli (17) ve Loi (18) üç yaşında ve 23 aylık çocuklarda rotavirüs gastroenteritinde Reye sendromu geliştiğini bildirmişlerdir. Viral enfeksiyonlarda (özellikle influenza) kullanılabilen aspirin Reye sendromuna yol açarken, bazı metabolik hastalıkların kliniği de Reye sendromu ile karıştırılabilir. Bununla birlikte hastamızda aspirin kullanım öyküsü yoktu ve metabolik tarama tetkikleri normal olarak bulundu.

Hastamızda rotavirüse bağlı gelişen diğer bir artsorun; nötropeni oldu. Yatışının 4. gününde BK: 3200/ mm³ (TNS:1000) saptandı. Bu durum 3 gün devam etti. Çocuklarda enfeksiyöz ishal ile nötropeni arasındaki ilişki ile ilgili çalışmalar da az sayıdadır. Greenberg ve ark. (19) yaptıkları çalışmada; rotavirüs ishali çocukların %10'unda orta derecede nötropeni (TNS>500) saptamışlardır. Dalgıç ve ark yaptığı çalışmada ise hastaların %2.54'ünde nötropeni saptamıştır (6). Bu hastaların da %66.6'ında ağır nötropeni (TNS<500), %33.3'ünde orta derecede nötropeni (TNS>500) tespit edilmiş, nötropenin ortalama süresi 3.1 gün olarak saptanmıştır ve nötropeni süresince hiçbir hastada sepsis gelişmemiştir. Hastamızda da nötropeni durumu 3 gün sürdü ve bu dönemde sepsis veya ikincil enfeksiyon gelişmedi.

Dalgıç ve ark. (6) rotavirüs ishali kanıtlanmış 353 çocukta yaptıkları çalışmada; hastaların %9.6'ında bağırsak dışı artsorunların geliştiğini saptamışlardır. Bu artsorunlar sırasıyla; ensefalit, aseptik menenjit, ateşli nöbet, nötropeni, ikincil bakteriyemi, myokardit olarak belirtilmiştir. Nakano ve ark ise sistemik rotavirüs enfeksiyonuna bağlı ani ölüm gelişen 2.5 yaşında olgu bildirmişlerdir (20).

Sınırlı sayıda çalışmalar, olgu bildirimleri olmakla beraber rotavirüs enfeksiyonunun sadece mide-bağırsak sistemine sınırlı olmadığı, bağırsak dışı artsorunlara da neden olabileceği görülmektedir. Çocukluk çağının önemli bir ishal nedeni olan rotavirüsün yaygın etkilerinin açıklanabilmesi için yeni çalışmalar gereklidir. Hastamızda gelişen artsorunlar da göz

önüne alınarak, rotavirüs ishali hastaların daha yakın izlenmesi, gelişebilecek YDP, Reye sendromu gibi yaşamı tehdit eden artsorunların erken dönemde tanınarak hızla Dİ sıvısının ve uygun tedavinin verilmesi yaşam kurtarıcı olabilir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Palanduz A. Gastrointestinal enfeksiyon etkenleri ve neden oldukları klinik tablolar. J Pediatr Inf 2009; 3: 116-8.
2. Meral M, Bozdayı G. Dünyada ve ülkemizde rotavirüs epidemiyolojisi. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2010; 40: 1-10.
3. Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. Emerg Infect Dis 2006; 12: 304-6. [CrossRef]
4. Biçer S, Şahin GT, Koncay B, et al. Çocuk acil servisinde saptanan rotavirüs gastroenteriti olgularının sıklığı. J Pediatr Inf 2008; 2: 96-9.
5. Kurugöl Z, Geylani S, Karaca Y, et al. Rotavirus gastroenteritis among children under five years of age in İzmir, Turkey. Turkish J Pediatr 2003; 45: 290-4.
6. Dalgıç N, Haşim Ö, Pullu M. Is rotavirus diarrhea a systemic viral infection? J Pediatr Inf 2010; 4: 48-55. [CrossRef]
7. DiFazio MP, Braun L, Freedman S, Hickey P. Rotavirus-induced seizures in childhood. J Child Neurol 2007; 22: 1367-70. [CrossRef]
8. Limbos MA, Lieberman JM. Disseminated intravascular coagulation associated with rotavirus gastroenteritis: report of two cases. Clin Infect Dis 1996; 22: 834-6. [CrossRef]
9. Kashiwagi Y, Kawashima H, Suzuki S. Rota virus encephalopathy. Nihon Rinsho 2011; 69: 429-34.
10. Blutt SE, Matson DO, Crawford SE et al. Rotavirus antigenemia in children is associated with viremia. PLoS Med 2007; 4: 660-8. [CrossRef]
11. Chiappini E, Azzari C, Moriondo M, Galli L, de Martino M. Viraemia is a common finding in immunocompetent children with rotavirus infection. J Med Virol 2005; 76: 265-7. [CrossRef]
12. Ramig RF. Systemic rotavirus infection. Expert Rev Anti Infect Ther 2007; 5: 591-612. [CrossRef]
13. Nishimura S, Ushijima H, Nishimura S, et al. Detection of rotavirus in cerebrospinal fluid and blood of patients with convulsions and gastroenteritis by means of the reverse transcription polymerase chain reaction. Brain Dev 1993; 15: 457-9. [CrossRef]
14. Carneiro NB, Diniz-Santos DR, Amorim C. Septic shock complicating acute rotavirus-associated diarrhea. Pediatr Infect Dis J 2006; 25: 571-2. [CrossRef]
15. Andrew M, Montgomery RR. Acquired disorders of hemostasis. Nathan DG, Orkin Sh (eds). Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood (5th edition). Philadelphia; WB Saunders: 1998. p.1677-706. [CrossRef]
16. Kramer J, Otten HM, Levi M, Cate H. The association of disseminated intravascular coagulation with specific diseases. Réanimation 2002; 11: 575-83. [CrossRef]
17. Devulapalli CS. Rotavirus gastroenteritis possibly causing Reye syndrome. Acta Paediatr 2000; 89: 613-4. [CrossRef]
18. loi H, Kawashima H, Nishimata S, et al. A case of Reye syndrome with rotavirus infection accompanied with high cytokines. J Infect 2006; 52: 124-8. [CrossRef]
19. Greenberg DE, Wilimas JA, Buckingham SC. Hematologic findings in children with 19 rotavirus-positive and -negative diarrhea. Pediatr Hematol Oncol 2003; 20: 453-6. [CrossRef]
20. Nakano I, Taniguchi K, Ishibashi-Ueda H et al. Sudden death from systemic rotavirus infection and detection of nonstructural rotavirus proteins. J Clin Microbiol 2011; 49: 4382-5. [CrossRef]