

## PENİSİN METASTATİK TÜMÖRLERİ

Yusuf Z. Müftüoğlu\* Erol Özdliler\*\* Kadri Anafarta\*\* Levent Hacıhasanoğlu\*\*\*

Penisin metastatik tümörleri oldukça nadirdir. Çok zengin kan dolaşımı içermesine rağmen penisin metastatik tümörle işgalinin seyrek oluşu şaşırtıcıdır. En sıklıkla komşu olan mesane, rektum ve prostattan gelir. Son yüzyılda 200 den az olgu bildirilmiştir. Penisin metastatik tümörlerini ilk defa 1870 de Eberth tanımlamıştır (1,2,3,4). Abeshouse dünya literatürünü gözden geçirmiş ve 138 olgu toplayabilmiştir (1). Bundan sonra 50 civarında olgu bildirildi (2). Bildirilen olgularda primer tümörün yeri değişik yerlerdeydi. Metastazların büyük kısmından mesane, prostat, rektum ve sigmoid kolon sorumluydu. Bununla beraber seyrek olarak akciğer, nazofarenks, böbrek ve deri tümörlerinden de metastaz bildirilmiştir (1,2,3,4).

Olgu : A.U. 81 yaşında, erkek (2924 - 124/1981). Hastaya 19.8.1975 de kliniğimizde transvezikal prostatektomi ameliyatı yapılmış. Histopatolojik incelemede prostat hiperplazisi tanısı konmuş. Ameliyattan bir yıl sonra hastanın disüri, pollakiuri ve niktürisi (5-6) artmaya başlamış. 3 yıl önce penisinde yer yer sertlikler hissetmiş. Son zamanlarda bu sertlikler büyümüş ve ağrı yapmaya başlamış. Miksiyona bağlı yakınmalardan çok penisteki sertlik ve ağrı ile gelen hasta yatırılarak incelendi.

Fizik muayenesinde ; penisin yer yer deforme olduğu ve Peyronie hastalığına düşündüren yaygın fibröz plakların bulunduğu saptandı. Rektal muayenede prostat büyük, etrafa fikse ve tahta sertliğinde bulundu.

Ürogramlarda her iki böbrek normal görünümde idi. İnfüzion uretrosistografisinde mesane kaidesinde ve uretrada tümöre bağlı kenar defektleri belirgin olarak saptandı (Resim I).

Bu plakların yapısını açıklamak için penis üzerine yapılan açık biopsi ve perineal prostat iğne biopsisinin sonuçları aynı olup, indifferansiye prostat kanseri olarak belirlendi. Hastaya infrapubik kesi ile billateral orkiektomi uygulandı. Oral yolla östrojen tedavisine devam etmek üzere gönderildi.

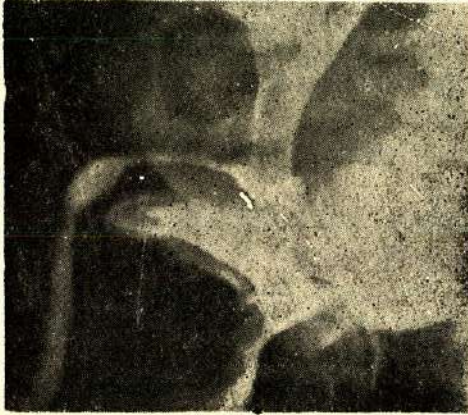
### TARTIŞMA

Penis metastatik lezyonlar için alışılmamış bir organdır. Zengin kan dolaşımına rağmen metastazın az olması şaşırtıcıdır. Zengin kan dolaşımına rağmen seyrek metastaz görülen diğer bir organ da dalaktır. Paquin ve Roland penise metas-

\* A.Ü. Tıp Fak. Üroloji Kürsü Profesörü

\*\* A.Ü. Tıp Fak. Üroloji Kürsü Doçenti

\*\*\* A.Ü. Tıp Fak. Üroloji Kürsü Asistanı



Resim 1

tazın gelişini tanımlamış ve örneklemişlerdir. Bu metastaz yolları; direkt yayılım, retrograd lenfatik yayılım, retrograd venöz yayılım, direkt arteriyel yayılım, sekonder emboli, tersiyer emboli, enstrumantel veya paradoksal yayılım şeklindedir. (4).

Penisin ender görülen metastatik tümörleri içinde birinci sırayı mesane tümörleri almaktadır. Prostat kanseri metastazı daha da az görülmektedir (1,2,3,4). Olgumuz da bunlardan biridir.

Metastatik penis tümörlerinin karakteristik bir semptomu yoktur. En Önemli bulgu peniste nodül ve plakların oluşudur (1,4). Olgumuzda bu plaklara ek olarak ereksiyon dışı ağrı oluşu ayırıcı tanı yönünden ilginçtir.

Metastatik penis tümörlerinin tedavisi primer tümörün tipi, yaş ve hastanın genel yapısı ile ilgilidir. Hayes ve Young bu tip hastaları terminal devrede kabul ederek cerrahi tedaviyi ve radyoterapiyi gereksiz görmüşlerdir (2). Olgumuzda da bu görüşle sadece medikal tedavi uygulandı.

### ÖZET

Zengin kan dolaşımına rağmen penisin metastatik tümörleri seyrek görülmektedir. Son yıllara kadar 200 olgu rapor edilmiştir. Prostat kanseri metastazı mesane kanserine göre daha az görülmektedir. Yazıda penise yayılmış bir prostat kanseri olgusu bildirilmiş ve literatür gözden geçirilmiştir.

### SUMMARY

#### Metastatic Tumors of the Penis

Despite rich blood content, metastatic tumor of the penis is a rare occurrence. Until last years, only 200 cases were reported. Prostatic cancer metastases to the penis is less frequently encountered than bladder cancer. In this article, a case of prostatic cancer metastases to the penis has been reported and literature reviewed.

### KAYNAKLAR

- 1 - Abeshouse BS, Abeshouse GA : Metastatic tumors of the penis : A Reviewed of the literature and a report of two Cases, J Urology 86 : 99, 1961
- 2 - Ambati SN ve ark : Metastatic tumors of the penis, Eur Urol 5 : 262, 1979
- 3 - Deeley TJ, Morrison R : Secondary carcinoma of the penis from carcinoma of the Bladder, Brit J Surgery 47 : 388, 1960
- 4 - Raquin AJ, Roland SI : Secondary carcinoma of the penis : A reviewed of the literature and a report of nine new Cases, Cancer 9 : 84, 1956

## ASPIRİN TEDAVİSİ SIRASINDA GELİŞEN AKUT KARACİĞER YETMEZLİĞİ VE ANSEFALOPATİ (REYE SENDROMU BENZERİ)

Ayten İmamoğlu\*

Binnaz Ege\*

Nurten Girgin\*\*

Sevinç Mustafa\*\*\*

İlk kez 1963'de Reye tarafından akut karaciğer yetmezliği ile birlikte ansefalopati tablosu bir sendrom olarak belirlendiğinden beri, literatürde 200'ü aşkın Reye Sendromu bildirildi. Reye Sendromunda karaciğerde nekroz ve inflamasyon olmaksızın yaygın küçük damlacıklı yağ infiltrasyonu ve hepatositlerin mitokondrilerinde bozulma vardır (1,2). Klinik tablo : ateş, kusma, solunum bozukluğu, adale tonusu ve refleks'erde bozulma, irritabilite, şuur bulanıklığı, letarji, konvülsiyon ve komayı içermektedir (1). Histopatolojisi kesinlikle belirlenmiş olmakla birlikte, etyolojisi henüz tam aydınlığa kavuşmamıştır. Çeşitli virüsler, başlıca influenza B ve A ve suçüçeğı Reye Sendromu ile birlikte bulunmaktadır (3,4). Bu ajanlar aktif olarak Reye Sendromuna neden mi olmaktadırlar, sendromun gelişmesine predispozisyon mu hazırlamaktadırlar?, yoksa beraber bulunuşları bir rastlantı mıdır, bilinmemektedir. Reye sendromu ile aspirin toksisitesi arasındaki benzerlik göze çarpıcıdır. Belirlenen klinik tablo her ikisinde de bulunmaktadır. Bu nedenle bir çok araştırmacılar Reye Sendromu gelişmesinden önce salisilat alınmış olmasının önemi üzerinde durmuşlar ve ikisi arasındaki ilişkiyi belirlemeğe çalışmışlardır (4,5,6,7,8). Biz de akut ateşli romatizma nedeni ile aspirin tedavisi yapılan bir çocukta ani olarak gelişen akut karaciğer yetmezliği ve ansefalopati tablosunu bu konuya katkıda bulunmak amacı ile takdim ediyoruz.

### MATERYEL

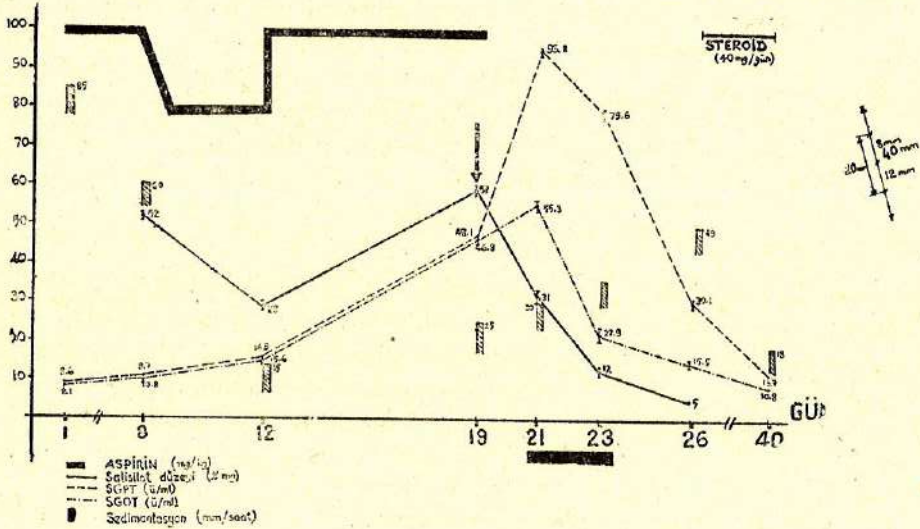
Olgu : 7 yaşında erkek çocuk. Eklemlerde ağrı, hafif ateş, solukluk ve halsizlik yakınmaları ile kliniğimize başvuran hastanın, öyküsünde 2 ay önce geçirilmiş kızıl vardı. Muayenesinde öteki sistem bulguları normal olan çocukta kalpte apekte pulzasyonda hafif artma vardı. Dinleme ile apekte 3<sup>o</sup>/6 sistolik üfürüm duyuruyordu ve koltuk altına doğru yayılıyordu. Eklemlerde artrit saptanmadı.

\* A.Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hast. Kliniği Profesörü

\*\* A.Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hast. Kliniği Doçenti

\*\*\* A.Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hast. Kliniği Asistanı

Laboratuvar araştırmalarında; teleradiogramda sol atriumda ve sol ventrikülde hafif büyüme, EKG'de sol ventrikül egemenliği, ASO 400 Todd Ü., CRP : +, sedimentasyon 1 saatte 82 mm. bulundu. Kalpteki mitral kapak yetmezliği bulguları ve artralji ile bu laboratuvar bulguları ateşli romatizma aktivasyonunu gösterdiğinden, hasta 100 mg/kg/gün aspirin tedavisine alındı ve Penadur L.A. ile profilaksiye başlandı. 5 haftalık aspirin tedavisinden sonra klinik bulguları normale dönen hastada aspirin azaltılarak kesilmeğe başlandı ve kontrole çağrıldı. Aspirin kesildikten 15 gün sonra kontrole gelen hastada artralji yakınmaları vardı ve sedimentasyon yeniden 1 saatte 85 mm. ye yükseldi. Rebound fenomeni gelişmesi nedeni ile bu kez yatırılarak yeniden tedavisine başlandı. Bu sırada rutin olarak yapılan transaminazlar, kan proteinleri, serum bilirubin düzeyi, kan üresi, elektrolitler normal bulundu. İkinci kez aspirin tedavisine başlandığının 8. günü, serum salisilat düzeyi % 52.5 mg., SGOT 10.8 Ü/İ, SGPT 9.7 Ü/1. Aspirin dozu 80 mg/kg/gün düşürüldü. 12. gün yeniden aspirin 100 mg/kg/gün'e çıkıldı. 20. gün kusma ve hafif ateş başladı. Sedimentasyon 1 saatte 25 mm., üre, alkalen fosfataz, elektrolitler, kan proteinleri normaldi. Serum salisilat düzeyi, % 58 mg ve SGOT 46.8 Ü/1 ve SGPT 48.1 Ü/L bulundu. Aspirin kesildi. Ertesi gün kusmalar şiddetlendi, çocuk soluk ve halsizdi, aktivite azalması ve uykuya meyil gösteriyordu, karaciğer 1 cm. ele geliyordu. İntravenöz glukoz verilmeğe başlandı. Ertesi gün çocuğun genel durumu çok bozuldu. Ajite ve dalgındı ve derin uyarılara güçlükle yanıt veriyordu, şuur bulanıklığı, ağız kuruluğu ve dehidratasyon vardı. Karaciğer 3 cm. ele geliyordu. Elektrolitler normal, CO<sub>2</sub> 20.8 U/1., salisi at düzeyi % 31 mg., SGOT 55.3 Ü/1., SGPT : 95.8 Ü/1., bilirubin % 1.8



Tablo 1

mg. idi. Damar içi dekstroz verilmesi sürdürüldü. Protrombin ve parsiyel protrombin zamanı normale göre çok uzamıştı. Trombosit agregasyon testi Adrenalin ve ADP ile yapıldı ve normale göre belirgin bozukluk gösterdi. Bu nedenlerle hastaya karaciğer biopsisi uygulanamadı. Ertesi gün irritabilite şuur bulanıklığı azaldı, uyarılara daha iyi cevap veriyordu, 2 gün sonra genel durum ve bozulmuş laboratuvar bulguları düzeldi. Fakat yeniden sedimentasyonda yükselme olduğundan bundan sonra romatizma aktivasyonu için aspirin yerine steroid tedavisine başlandı ve daha sonra hasta kontrole gelmek üzere hastaneden çıkarıldı. O zamandan beri hastanın durumu çok iy i seyretti. 6 aylık romatizma kontrolleri için programa alındı.

Tabloda; hastada aspirin ve salisilat düzeyi ile SGOT, SGPT ve sedimentasyon değerleri arasındaki ilişki gösterilmiştir.

### TARTIŞMA

Olgumuzda aspirin tedavisi sırasında gelişen akut karaciğer yetmezliği ve ansefalopati tablosu Reye Sendromunun klinik tablosuna çok benziyordu. Fakat karaciğer biopsisi yapılamadığı için kesin Rey Sendromu tanısı konulamadı. Bazı araştırmacılar tanının kanıtlanması için karaciğer biopsinin gerekli olmadığını ileri sürmekte iseler de (8,9,10), birçokları Reye Sendromu diyebilmek için karaciğer biopsisinin gerekli olduğunu iddia ederler (2,11,12,13). Biz olgumuzda koagülasyon mekanizmasının bozukluğu nedeni ile karaciğer biopsisi yapamadık. Reye sendromlu hastalarda çok sık olarak rastlandığı gibi, hastamızda protrombin zamanı ve parsiyel protrombin zamanı uzaması ile karakterize koagülasyon defekti vardı (2,7,11,14) ve Aspirin'in toksik etkisi nedeni ile trombosit agregasyonu da belirgin biçimde bozulmuştu. Schubert (2) K Vitamini vererek koagülasyon defektinin düzeltilebileceğini ve daha sonra karaciğer biopsisinin yapılabileceğini iddia etmekte ise de Schwartz (14) bu hastalarda karaciğerde sentez edilen faktör I,II,V,VII,IX ve X düzeylerinin düşük olduğunu ve bu nedenle K vitamini masif dozlarda verilse bile etkisiz olacağını bildirdi. Eğer Reye Sendromlu bir hastada şiddet hemorajik diatez varsa taze plasma verilmelidir (2,14).

Reye Sendromu genellikle üst solunum yolu infeksiyonu gibi başlar. Daha sonra kusma, takipne, irritabilite, baş dönmesi, hipoglisemi, letarji, koma, transaminazların düzeyinde yükselme, metabolik asidoz, konvülsiyon ve ölüm gelişebilir. Transaminazların yanısıra kanda amonyak ve aminoasitler de yükselir ve çoğu kez karaciğerde büyüme saptanır (1,4,15,16). Genellikle hafif olgularda beyin fonksiyonu bozulmaz. Hastalık ne kadar ağırsa, kalıcı beyin hasarı o kadar belirgindir. Yaşayan Reye Sendromlu hastaların yaklaşık % 10'unda beyin hasarı oluyor (17,18).

Reye Sendromunu 16 çeşit grub virüs oluşturabilir (19). Özellikle influenza A ve B Suçiçeği (3,4,20,21) sorumlu tutulursa da Cocksackie (12), Herpes Simp-

leks (19) de bu tabloyu oluşturabilir. Bu kadar çeşitli virüsün nasıl böyle sabit ve belirli patolojik bulguları oluşturabildiğini açıklamak güçtür. Bundan başka, virüsler Reye Sendromlu hastaların dokularından nadiren izole edilebilirle r(4). Becroft (18) 12 olgusundan yalnız birinde, Bradford (22) ise 47 olgunun yalnız 12'sinde virüs izole edildiğini bildirdiler.

Reye sendromu öte yandan, aspirin toksisitesi sırasında gelişen akut karaciğer yetmezliği ile birlikte ansefalopati tablosuna çok benzemektedir (4,5,8,15). Reye Sendromlu hastaların pek çoğu ateşlerinin düşürülmesi için aspirin almışlardır (4, 5,8,15,16,23,24). Salisilat alma öyküsü olmayan hasta'lara da ısrarla sorulsa, belki bunların içinde de salisilat alanlar bulunabilirdi (15,23). Sendrom çocukluk evrelerinde daha çok görülmekle birlikte, en sık 1-3 yaş arasındaki çocuklarda görülmektedir. Bu yaşlar salisilatın metabolik etkilerinin en göze çarpıcı olduğu evrelerdir (15). Salisilat metabolizmasında kişiye özgü değişiklikler olabilir ve böylece bazı hastalarda akut karaciğer yetmezliği ve ansefalopati gelişebilir (4). Reye Sendromunda ya da Reye Sendromuna benzer tabloda serum salisilat düzeyi her zaman yüksek bulunmaz. Toksik olmayan dozlarda da yukarıda açıklandığı gibi kişiye özgü nedenle hepatotoksisite ve ansefalopati gelişebilir (4,5,6,8,16,23,24). Bizim olgumuzda uzun süre yüksek dozda aspirin verildikten sonra akut karaciğer yetmezliği ve ansefalopati gelişti. Serum salisilat düzeyi yüksek olmakla birlikte birçok hastalarımız bundan daha yüksek serum salisilat düzeylerine yalnız transaminazlarda yükselme ile yanıt vermekteydiler ve hiçbirinde ansefalopati tablosu gelişmemişdi. Bu da salisilat metabolizmasındaki kişiye özgü varyasyonla açıklanabilir.

İnfluenza epidemileri sırasında Reye Sendromu insidensi artmaktadır. Üst solunum yolu infeksiyonu olan her 100.000 olgudan yaklaşık 2.5-4.5 olguda Reye Sendromu gelişmektedir (20). Reye Sendromlu olgularda mortalite oranı yaklaşık % 40 dır (17,25). Bu oran sendromun tarif edildiği yıllarda çok daha yüksekti. 1963'de Reye (1), 21 olgusundan 17'sinin, 1964'de Utian (24) 14 hastasından 11'inin, 1966'da Becroft (18) 12 olgusundan 9'unun öldüğünü bildirdiler. Son yıllarda Reye Sendromundan ölüm azaldı. De Vivo, 1966-1971 yılları arasında hastalarının % 64'ü öldüğü halde, 1971-1975 yılları arasında % 12'sinin öldüğünü belirtti (26). Mortalitedeki bu azalma bir yandan hafif olgulara tanı verilebilmesinden, öte yandan yoğun medikal tedavi uygulanmasından ileri gelmektedir. Damar içine % 10 hipertonic glukoz solüsyonu ve ağızdan neomycin verilmelidir (3,26). Ağır seyreden olgularda exchange transfüzyon (3,25) ve intrakranial basıncın çok yükseldiği idurumlarda mannitol verilmesi (26,27) hayat kurtarıcı olmaktadır. Peritoneal dia'liz de ağır hastalarda uygulanabilecek yöntemlerden biridir (8,9). Steroid'erde gerektiğinde kullanılmalıdır. Bizim olgumuzda aspirinin kesilmesi ve hipertonic glukoz solüsyonu ile neomycin verilmesi 48 saat içinde iyileşme belirtilerinin başlamasına neden olduğundan öteki tedavi yöntemlerine

başvurulmadı. Hastada yeniden ateşli romatizma aktivasyon belirtileri ortaya çıktığından, aspirin yerine steroid'le tedavisi sürdürüldü ve aileye başka bir zamanda da çocuğa aspirin verilmemesi öğütüldü.

Sonuç olarak; infeksiyonlarda ateş düşürücü, ateşli romatizma ve romatoid artritde ise hastalığı baskılayıcı ajan olarak yararlanılan aspirininin (gene de en az zararlı bir ilaç olarak verilmesi sürdürülmekle birlikte) kullanılmasında daha dikkatli olmak ve uzun süre verildiğinde serum salisilat ve transaminaz (SGOT, SGPT) düzeylerini sık sık kontrol etmek gereklidir.

### ÖZET

Akut ateşli romatizma nedeni ile aspirin tedavisi yapılan bir hastada, akut karaciğer yetmezliği ve ansefalopati gelişti. Reye Sendromuna benzeyen klinik tablosu nedeni ile Reye Sendromunun etyolojisi, histopatolojisi, klinik özellikleri, tedavisi ve aspirin intoksikasyonu ile ilişkisi gözden geçirildi. Hastada aspirin tedavisi kesildi ve damar içine hipertonic glukoz solüsyonu verildi. İki gün içinde genel durumu düzelmeğe başlayan hastada daha sonra romatizma tedavisi steroidlerle sürdürüldü. Aspirine karşı kişiye özgü metabolik bir bozukluk olduğu düşünüldü.

### SUMMARY

#### Acute Liver Failure and Encephalopati During Aspirin Therapy (Reye Like Syndrome)

A case of acute liver failure and encephalopathy associated with salicylate therapy is presented. The boy have had rheumatic fever attach and had been treated with aspirin. Clinical presentation of the patient suggested Reye like syndrome. The role of the salicylate in the etiology of Reye's Syndrome is discussed. Histopathological findings, clinical feature, etiology and therapy of Reye Syndrome are also reviewed.

### KAYNAKLAR

- 1 - Reye RDK, Morgan G., Baral J. : Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera. Lancet 2 : 749, 1963.
- 2 - Schubert WK : The diagnosis of Reye Syndrome. J Pediatr 87 : 867 1975.
- 3 - Huttenlocher PR : Reye's Syndrome : Relation of outcome to therapy. J Pediatr 80 : 845, 1972.
- 4 - Starko KM, Ray CG, Dominguez LB, Stromberg WL, Woodall DF : Reye's Syndrome and Salicylate Use. Pediatrics 66 : 859, 1980.
- 5 - Sillanpää M, Makela AL, Koivikko A : Acute Liver Failure and Encephalopathy (Reye's Syndrome ) during salicylate therapy. Acta Pediatr Scand 64 : 877 1975.
- 6 - Petty BG, Zahka KG, Bernstein MT : Aspirin hepatitis associated with encephalopathy. J Pediatr 93 : 881, 1978.

- 7 - Ulshen MH, Grand RJ, Crain JD, Gelfand EW : Hepatotoxicity with encephalopathy associated with aspirin therapy in rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 93 : 1034, 1978.
- 8 - Pross DC, Bradford WP, Krueger RP : Raye's Syndrome treated by peritoneal dialysis. *Pediatrics* 45 : 845, 1970.
- 9 - Samaha FJ, Glan E, Berardinelli JL : Reye's Syndrome : Clinical diagnosis and treatment with peritoneal dialysis. *Pediatrics* 53 : 336, 1974
- 10 - Glasgow AM, Cotton RB, Dhiensiri K : Reye's Syndrome. Blood Ammonia and Consideration of the nonhistologic diagnosis. *Am J Dis Child* 124 : 827, 1972.
- 11 - Gall DG, Cutz E, McClung HJ, Greenberg MI : Acute liver disease and encephalopathy mimicking Reye Syndrome. *J Pediatr* 87 : 869, 1975.
- 12 - Kaul A, Cohen ME, Broffman G, Fisher J, Jenis EH, Ogra PL : Reye-Like Syndrome associated with Coxsackie B virus infection. *J Pediatr* 94 : 67, 1979.
- 13 - Mor J, Susin M, Kahn E, Dawn F, Teichberg S, McVicar M : Acute renal failure in Reye Syndrome *J Pediatr* 94 : 69, 1979
- 14 - Schwartz AD : The coagulation defect in Reye's Syndrome. *J Pediatr* 78 : 326, 1971
- 15 - Giles H McC : Encephalopathy and Fatty Degeneration of the Viscera. *Lancet* 1 : 1075, 1965.
- 16 - Shaw EB : Reye's Syndrome and salicylate intoxication. *Pediatrics* 46 : 976, 1970.
- 17 - Brunner RL, O'Grady DJ, Partin JC, Partin JS, Schubert WK : Neuropsychologic consequences of Reye Syndrome. *J Pediatr* 95 : 706, 1979.
- 18 - Becroft DMD : Syndrome of encephalopathy and fatty degeneration of viscera, in New Zealand Children. *Brit Med J* 2 : 135 1966
- 19 - Chalhub EG, De Vivo DC, Keating JP, Haymond MW, Feigin RD : Reye Syndrome complicated by a generalized herpes simplex type I infection. *J Pediatr* 98 : 73, 1981.
- 20 - Halsey NA, Hurwitz ES, Meiklejohn G, Todd WA, Edell T, Tood JK, Mc Intosh K : An epidemic of Reye Syndrome associated with influenza A in Colorado. *J Pediatr* 97 : 535, 1980.
- 21 - Hilty MD, McClung HJ, Haynes RE, Romshe CA, Sherard Jr ES : Reye Syndrome in siblings. *J Pediatr* 94 : 576, 1979.
- 22 - Bradford, WD, Lathan WC : Acute encephalopathy and fatty hepatomegaly. *Amer J Dis Child* 114 : 152, 1967.
- 23 - Mortimer Jr EA : Reye's Syndrome and salicylate intoxication *Pediatrics* 46 : 977, 1970
- 24 - Utian HL, Wagner JM, Sichel RJS : White Liver» Disease. *Lancet* 2 : 1043, 1964.
- 25 - Bobo RC, Schubert WK, Partin JC, Partin JS : Reye Syndrome : Treatment by exchange transfusion with special reference to the 1974 Epidemic in Cincinnati, Ohio. *J Pediatr* 87 : 881, 1975.
- 26 - De Vivo DC, Keating JP, Haymond MW : Reye Syndrome : Results of intensive supportive care. *J. Pediatr* 87 : 875, 1975.
- 27 - Shaywitz BA, Rothstein P, Venes JL : Monitoring and management of increased intracranial pressure in Reye Syndrome. *Pediatrics* 66 : 198, 1980.