

## PEDIATRIA EXTRAHOSPITALARIA

### Síndrome de Reye

R. PALENCIA

#### INTRODUCCIÓN

En 1963 REYE y cols. (1) describieron, con el término de «Encefalopatía aguda con degeneración grasa visceral», lo que parecía ser un nuevo síndrome. Si bien con anterioridad existían otras aportaciones (2), la publicación de estos autores sirvió para actualizar el interés por el tema, conociéndose desde entonces a esta entidad como síndrome de Reye. Constituye una de las urgencias más dramáticas en la infancia, representando el prototipo de las encefalopatías agudas metabólicas; su presentación brusca, la posibilidad de una completa recuperación y la frecuencia no excepcional justifican la necesidad de que su cuadro, al que dedicamos este capítulo, sea bien conocido por los pediatras.

#### EPIDEMIOLOGÍA

Aunque en la primeras descripciones se la consideraba como una situación rara, en la actualidad se han comunicado casos en la mayoría de los países (3). La incidencia señalada en la literatura se sitúa alrededor de 0,1-0,5/100.000 niños, con variaciones que según los países llegan hasta 6/100.000 (4); en España, entre 1980-1984, se han recogido 57 casos (5).

No tiene preferencias por ningún sexo; los grupos más expuestos son los menores de 15 años y de raza blanca, si bien en algunas series americanas se recoge el predominio en lactantes de raza negra que habitan en áreas urbanas (6).

#### ETIOPATOGENIA

Aunque las lesiones descritas son multiviscerales, es en hígado y cerebro donde muestran mayor expresividad; ambos órganos presentan importantes cambios estructurales, sobre todo a nivel mitocondrial y del aparato de Golgi (7).

El cuadro es la consecuencia de una *disfunción mitocondrial* generalizada que da lugar a una depleción de los depósitos de glucógeno, movilización compensatoria de proteínas y grasas, con alteración de la neoglucogénesis, cetogénesis y del ciclo de la urea, produciéndose un acúmulo de precursores.

En la mayoría de los casos el síndrome de Reye va precedido de un *proceso viral*, con sintomatología de vías respiratorias altas o digestiva (8); las formas epidémicas del síndrome se relacionan con la influenza A o B (9, 10), mientras que las esporádicas suelen verse tras la varicela (apareciendo entre el 3.<sup>er</sup>-5.<sup>o</sup> día después del

brote exantemático) (11). Con menos frecuencia se han implicado otros agentes (12).

Numerosos tóxicos pueden originar un cuadro similar al síndrome de Reye; esto ha hecho sospechar que en su etiopatogenia podría intervenir la *asociación de un virus y un tóxico*. Entre éstos se han considerado: tetraciclinas, ácido valproico, acetaminofeno, aflatoxina B (que se ha considerado como el agente etiológico del síndrome de Reye en Tailandia-encefalopatía Udorn-), hipoglicina (responsable de la enfermedad de los vómitos de Jamaica y que actúa inhibiendo los procesos de beta-oxidación, produciendo una hipoglucemia profunda y coma), trementol...

Sin embargo ninguna de estas sustancias ha provocado tantas controversias como la *aspirina*. En 1980 STARKO y cols. (14) sugieren que los salicilatos podrían estar implicados en la patogenia del síndrome de Reye, lo que parece confirmarse en otros estudios (15, 16). En 1982 el Comité de Enfermedades Infecciosas de la Academia Americana de Pediatría recomendó no utilizar antitérmicos del grupo de los salicilatos en casos de gripe o varicela (17), reconociéndose que existe una relación estadística entre este síndrome y la ingesta de aspirina, aunque para algunos autores (18) no mayor que la debida al azar.

En 1986 LARRICK y KUNKEL (19) plantean la hipótesis de que las alteraciones metabólicas presentes en el síndrome de Reye podrían ser debidas a un aumento de la liberación de FNT (factor de necrosis tumoral) inducida por los salicilatos (o de una citotoxina relacionada, como la linfotóxina o la IL-1) en niños especialmente sensibles. Se ha visto que los macrófagos puestos en contacto con fármacos antiinflamatorios no esteroideos liberan niveles elevados de FNT y se sabe que los ani-

males jóvenes son más sensibles que los adultos; estos hechos son los que soportan la teoría de que en pacientes jóvenes tratados con ácido acetil salicílico, el aumento de la liberación de FNT contribuiría al desarrollo del síndrome de Reye.

#### CUADRO CLÍNICO

Como ya hemos señalado, la mayoría de los casos son precedidos por un *cuadro viral* con manifestaciones de vías respiratorias altas o gastrointestinales. Después de una aparente mejoría, el estado general se deteriora rápidamente, iniciándose de forma brusca un cuadro con vómitos que marca la transición de la fase infecciosa a la *neuroológica*; el paciente pasa de una situación estuporosa a estar delirante y luego a un coma de profundidad variable, incluso con postura de descerebración. Pueden apreciarse convulsiones especialmente en los menores de un año.

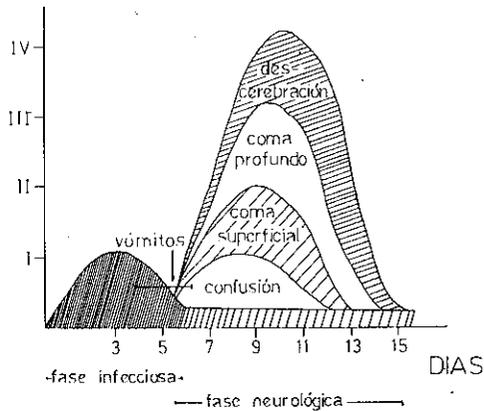
El patrón respiratorio suele ser anormal y se caracteriza por respiraciones rápidas, profundas e irregulares. Las pupilas están frecuentemente dilatadas y suelen reaccionar de forma perezosa, no siendo habitual la observación de papiledema. En cerca de la mitad de los casos se encuentra hepatomegalia y excepcionalmente se detectan signos neurológicos focales (aunque puede encontrarse un tono aumentado, hiperreflexia y signo de Babinski).

En general las manifestaciones clínicas se relacionan con la edad:

— En el lactante los hallazgos iniciales más habituales son la diarrea, los vómitos ocasionales, crisis convulsivas, así como trastornos del ritmo respiratorio y síntomas derivados de la hipoglucemia (20).

— Los mayores de un año muestran como dato de comienzo un cuadro de vómitos incoercibles sin causa aparente.

La fase neurológica o de encefalopatía suele mantenerse durante 24-96 horas, pudiendo esperarse la recuperación funcional en los pacientes que sobreviven (21). La situación de éstos se relaciona con diversos factores: hipertensión endocraneal, hipotensión sistémica, fiebre, hiperamoniemia, existencia de hemorragias digestivas, pancreatitis, convulsiones, edema cerebral... En la figura 1, tomada de SWAIMAN y cols. (22) se recoge de forma esquemática la evolución en el tiempo de esta enfermedad.



El pronóstico y la actuación terapéutica se correlacionan con el estadio del proceso, por lo que se han establecido diversos grados; HUTTENLOCHER (23) distingue 4 etapas, en tanto que LOVEJOY y cols. (24) señalan la existencia de 5 estadios. En la tabla I se recogen los datos relativos a estas clasificaciones.

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

En *sangre* se encuentran, de forma constante, manifestaciones de disfunción hepática, con elevación de las transaminasas, hiperamoniemia (en especial en las primeras horas) e hipoprotrombinemia; otros enzimas séricos (creatinfosfoquinasa,

TABLA I. ESTADIOS CLINICOS DE LA ENCEFALOPATIA

GRADO	I	II	III	IV	V
HUTTENLOCHER	SOMNOLENCIA CONFUSION	DELIRIO AGITADO	COMA	ESTADO ESPINAL. AUSENCIA REFLEJOS DEL TRONCO	—
<i>Lovejoy y cols.</i>					
Nivel de conciencia	Letargia	Estupor	Coma	Coma	Coma
Postura	Obedece órdenes	Habla inadecuadamente	Decorticado	Descerebrado	Flácida
Respuesta al dolor	Normal	Normal	Decorticado	Descerebrado	Ninguna
Reacción pupilar	Clara	Clara/no	Decorticado	Descerebrado	Ninguna
Reflejo óculo-cefálico (ojos muñeca)	Enérgica	Perezosa	Perezosa	Perezosa	Ninguna
	Normal	Desviación conjugada	Desviación conjugada	Inconst. o ausente	Ninguno

láctico-dehidrogenasa, amilasa, lipasa) también suelen estar elevados.

Es corriente el encontrar una hipoglucemia, en relación con la depleción de los depósitos de glucógeno hepático; la bilirrubina rara vez se eleva por encima de 2-3 m%, el fósforo suele estar descendido y el ácido úrico elevado, siendo habitual el que existan modificaciones del patrón de aminoácidos (25). Los ácidos orgánicos (láctico, pirúvico, beta-hidroxibutírico, acetoacético, butírico, isobutírico, propiónico, isovalérico y caprílico) están elevados (26); el colesterol, lipoproteínas, factores de la coagulación y componentes del sistema del complemento se encuentran bajos (27, 28).

Es frecuente una leucocitosis (hasta 40.000-50.000/mm<sup>3</sup>) y el líquido cefalorraquídeo suele mostrar una presión aumentada, con glucosa baja (en relación con la plasmática), proteínas normales, sin pleocitosis.

En los estudios *histopatológicos* se evidencia, en hígado, depleción de glucógeno, esteatosis, proliferación de peroxisomas, deformación de mitocondrias; éstas también se encuentran alteradas en cerebro y músculo (29, 30). Todos estos hallazgos son expresión de la disminución de la actividad de los enzimas mitocondriales, lo que apoya la idea de que este síndrome representa la respuesta metabólica a una agresión mitocondrial (31).

En el EEG se han descrito (32) alteraciones de valor pronóstico, que se correlacionan con los estadios clínicos.

#### DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico del síndrome de Reye puede efectuarse valorando la presencia de unos *criterios clínicos*: antecedente de infección vírica previa, vómitos, encefalopa-

tía, coma, convulsiones, con otros de *laboratorio*: elevación de las transaminasas y del amoniaco, alargamiento del tiempo de protrombina, normalidad del líquido cefalorraquídeo; junto a ello la ausencia de otras causas de encefalopatía o hepatopatía (33).

El *diagnóstico diferencial* debe efectuarse (21) con:

a) *Infecciones agudas*: Del sistema nervioso central. El estudio del líquido cefalorraquídeo permite la distinción pues, como ya hemos señalado, es normal en el síndrome de Reye (puede mostrar incremento de la presión e hipogluorraquia); el hallazgo de hematíes o leucocitos, así como la elevación de las proteínas van en contra de este síndrome y deben hacer pensar en otras posibilidades (meningitis, encefalitis, así como hemorragias subaracnoideas).

Hepatitis fulminante: produce un cuadro parecido al síndrome de Reye, pero en éste es característica la ausencia de ictericia (variable en la hepatitis) y la biopsia hepática permite, en todo caso, la distinción entre estas dos entidades.

Pancreatitis aguda: puede dar un cuadro clínico parecido y de difícil distinción puesto que es frecuente la participación pancreática en el síndrome de Reye (34).

b) *Intoxicaciones*: Las sustancias capaces de provocar un cuadro clínico con las características del síndrome de Reye son muy numerosas; a ellas nos hemos referido en el apartado de la etiopatogenia.

c) *Metabolopatías*: Hidratos de carbono: glucogenosis, diversos tipos de hipogluemiasas...

Ciclo de la urea: defecto de cualquiera de los enzimas que intervienen en la síntesis de la urea.

Acidemias orgánicas: propiónica, metilmalónica, metilglutárica...

d) *Trastornos gastrointestinales agudos*: Vólvulos, invaginaciones...

#### TRATAMIENTO

A partir del estadio II los pacientes deben de ser atendidos en una unidad de cuidados intensivos pediátricos (35). La asistencia estará a cargo del personal especializado por lo que en este momento no hacemos más que comentar los aspectos más generales.

Es necesario monitorizar la presión intracraneal, combatiendo el edema cerebral (cuya presencia es prácticamente constante), manteniendo la respiración y controlando los trastornos de la hemostasia y demás alteraciones bioquímicas; esto implica el obtener accesos venoso y arterial (para control de electrolitos, glucemia, pruebas de coagulación y otros parámetros) y efectuar intubación y ventilación asistida. El control de la presión intracraneal se realiza con diversos procedimientos (algunos controvertidos): hiperventilación, manitol, coma barbitúrico, hipotermia e incluso craneotomía (36, 37).

Existe evidencia de que los corticoides pueden originar un incremento de la mor-

talidad y facilitar las complicaciones pancreáticas; los barbitúricos parecen aumentar el riesgo de colapso cardiocirculatorio.

#### PRONÓSTICO

Los avances en el diagnóstico precoz y el tratamiento protocolizado en unidades de cuidados intensivos en centros de referencia han conseguido rebajar de forma significativa la mortalidad que, no obstante, es alta en los estadios más avanzados: 40-50% para el grado IV y 80% para el V (38); en el estudio español (5) la mortalidad fue del 49 %.

La mayoría de los pacientes que sobreviven se recuperan sin secuelas (39), aunque se han descrito déficits neurológicos severos en relación con las complicaciones de la fase aguda (40); en nuestro país la supervivencia con secuelas se da en el 36,8 %.

Algunos parámetros pueden tener valor pronóstico; así la edad por debajo del año, el entrar rápidamente en coma y los casos consecutivos a infecciones esporádicas, tienen peor evolución. También el EEG (32) y los valores de amoniemia (23, 41) son útiles para establecer el pronóstico.

#### BIBLIOGRAFIA

1. REYE, R. D. K.; MORGAN, G. y BARAL, J.: *Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera: a disease entity in childhood*. Lancet 1963; 2: 749-752.
2. LOW, A. A.: *Acute, toxic (non suppurative) encephalitis in children*. Arch. Neurol Psychiatr. 1930; 23: 696-714.
3. CHAVES-CARBALLO, E.: *Epidemiology of Reye's syndrome*. Adv. Neurol. 1978; 19: 231-234.
4. DAUGBJER, P.; RANEK, L.: *El síndrome de Reye en Dinamarca*. Acta Paediatr. Scand. (ed. esp.) 1986; 3: 343-346.
5. PALOMEQUE, A.; DOMÉNECH, P.; MARTÍNEZ GUÍERREZ, A. et al.: *Síndrome de Reye en España. 1980-1984*. An. Esp. Pediatr. 1986; 24: 285-289.
6. HUTTENLOCHER, P. R.; TRAUNER D. A.: *Reye's syndrome in infancy*. Pediatrics 1978; 62: 84-90.

7. BROWN, R. E.; MADGE, G. E.: *Hepatic degeneration and dysfunction in Reye's syndrome*. Am. J. Dig. Dis. 1971; 16: 1116-1120.
8. MESTRE, J. R.; BERMAN, W. F.: *Reye's syndrome*. En *Neurologic emergencies in infancy and childhood*. Pellock J. M.; Myer E (eds.). Págs. 145-153. Harper Row Publishers. Philadelphia. 1984.
9. NELSON, D. B.; SULLIVAN-BOLYAI, J. Z.; MARKS, J. S.: *Reye's syndrome: an epidemiologic assessment*. En: *Reye's syndrome II*. Crockier J. F. S. (ed.). Págs. 33-45. Grune and Stratton. New York. 1979.
10. REYNOLDS, D. W.; RILEY, H. D.; LA FONT, D. S.: *An outbreak of Reye's syndrome associated with influenza*. B. J. Pediatr. 1972; 80: 429-432.
11. GLASGOW, A. M.; GOLD, M. B.: *The interval between varicella and Reye's syndrome*. Am. J. Dis. Child. 1979; 13: 653-654.
12. DE VIVO, D. C.; KEATING, J. P.: *Reye's syndrome*. Advances in Pediatrics 1976; 22: 175-229.
13. GLASGOW, A. M.; CHASE, H. P.: *Production of the features of Reye's syndrome in rats with 4-pentenoic acid*. Pediatr. Res. 1975; 9: 133-137.
14. STARKO, K. M.; RAY, C. G.; DOMÍNGUEZ, L. B.; STROMBERG, W. L.; WOODALL, D. F.: *Reye's syndrome and salicylate use*. Pediatrics 1980; 66: 859-864.
15. HALL, W.: *Michigan studies of Reye's syndrome, aspirin, suggest preventive measures available*. Michigan Med. 1981; 7: 486-487.
16. PARTIN, J. S.; SCHUBERT, W. K.; PARTIN, J. C.; HAMMOND, J. G.: *Serum salicylate concentration in Reye's syndrome. A study of 130 biopsy-proven cases*. Lancet 1982; 1: 191-193.
17. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. COMMITTEE ON INFECTION DISEASES: *Aspirina y síndrome de Reye*. Pediatrics (ed. esp.) 1982; 13: 401-403.
18. WILSON, J. T.; BROWN, R. D.: *Síndrome de Reye y uso de aspirina. Papel de la gravedad de la enfermedad prodrómica en la valoración del riesgo relativo*. Pediatrics (ed. esp.) 1982; 13: 328-332.
19. LARRICK, J. W.; KUNKEL, S. L.: *¿Es debido el síndrome de Reye a un aumento de la liberación de factor de necrosis tumoral?* Lancet (ed. esp.) 1986; 9: 447-448.
20. SULLIVAN-BOLYAI, J. Z.; NELSON, D. B.; MORENS, D. M.; SCHONBERGER, B.: *Reye's syndrome in children less than 1 year old*. Pediatrics 1980; 65: 627-629.
21. DE VIVO, D. C.: *Reye's syndrome and associated metabolic encephalopathies*. En *Pediatric Neurology*. Fishman M. A. (ed.). Págs. 203-217. Grune and Stratton. New York. 1986.
22. SWAIMAN, K. F.; MENKES, J. H.; DE VIVO, D. C.; PRENSKY, A. L.: *Metabolic disorders of the central nervous system*. En *The Practice of Pediatric Neurology* (2nd ed.). SWAIMAN, K. F.; WRIGHT, F. S. (eds.); C. V. Mosby Co. St. Louis. 1982.
23. HUTTENLOCHER, P. R.: *Reye's syndrome: relation of outcome to therapy*. J. Pediatr. 1972; 80: 845-850.
24. LOVEJOY, F. H.; SMITH, A. L.; BRESSNAN, M. J. *et al.*: *Clinical staging in Reye's syndrome*. Am. J. Dis. Child. 1974; 128: 36-41.
25. ROMSHE, C. A.; HILTY, M. D.; MC CLUNG, H. J. *et al.*: *Amino acid pattern in Reye's syndrome: comparison with clinically similar entities*. J. Pediatr. 1981; 98: 788-790.
26. TRAUNER, D.; SWEETMAN, L.; HOLM, J. *et al.*: *Biochemical correlates of illness and recovery in Reye's syndrome*. Ann. Neurol. 1977; 2: 238-241.
27. PICKERING, R. J.; URÍZAR, R. E.; HANSON, P. A.; LAFFIN, R. J.: *Abnormalities of the complement system in Reye's syndrome*. J. Pediatr. 1979; 94: 218-222.
28. SCHWARTZ, D. A.: *The coagulation defect in Reye's syndrome*. J. Pediatr. 1971; 78: 326-328.
29. BOVE, K. E.; MC ADAMS, A. J.; PARTIN, J. C. *et al.*: *The hepatic lesion in Reye's syndrome*. Gastroenterology 1975; 69: 685-697.
30. PARTIN, J. S.; MC ADAMS, A. J.; PARTIN, J. C. *et al.*: *Mitochondrial ultrastructure in Reye's syndrome (encephalopathy and fatty degeneration of the viscera)*. N. Engl. J. Med. 1971; 285: 1339-1343.
31. DE VIVO, D. C.: *Reye's syndrome: a metabolic response to an acute mitochondrial insult?* (editorial). Neurology 1978; 28: 105-108.
32. AOLI, Y.; LOMBROSO, C. T.: *Prognostic value of electroencephalography in Reye's syndrome*. Neurology 1973; 23: 333-343.
33. COREY, L.; RUBIN, R. J.; BREGMAN, D.; GREGG, M. B.: *Diagnostic criteria for influenza B associated Reye's syndrome*. Pediatrics 1977; 60: 702-707.
34. GLASSMAN, M.; TAHAN, S.; HILLEMEIR, C. *et al.*: *Pancreatitis in patients with Reye's syndrome*. J. Clin. Gastroenterol. 1981; 3: 165-169.
35. DE VIVO, D. C.; KEATING, J. P.; HAYMOND, M. W.: *Reye's syndrome: results of intensive supportive care*. J. Pediatr. 1975; 87: 875-880.
36. MARSHALL, L. F.; SHAPIRO, H. M.; RAUSCHER, A.; KAUFMAN, N. M.: *Pentobarbital therapy for intracranial hypertension in metabolic coma*. Critical Care Med. 1978; 6: 1-5.
37. SCHUBERT, W. K.: *Treatment controversies in Reye's syndrome*. J. Natl. Reye's syndrome Fdn. 1983; 4: 48-54.

38. FREWEN, T. C.: *Outcome in severe Reye's syndrome with early pentobarbital coma and hypothermia*. J. Pediatr. 1982; 100: 663-665.
39. SHAYWITZ, S. E.; COHEN, P. M.; COHEN, D. J. *et al.*: *Long-term consequences of Reye's syndrome: a sibling-matched, controlled study of neurologic, cognitive, academic and psychiatric function*. J. Pediatr. 1982; 100: 41-46.
40. KORTAGAL, S.; ROLFE, U.; SCHWARTZ, K. B.; ESCOBER, W.: *«Locked-in» state following Reye's syndrome*. Ann. Neurol. 1984; 15: 599-601.
41. FITZGERALD, J. F.; CLARK, J. H.; ANGELIDES, A. G. *et al.*: *Pronostic significance of amoniemia levels in Reye's syndrome*. Pediatrics 1983; 70: 997-1000.

*Petición de Separatas:*

R. PALENCIA  
Departamento de Pediatría  
Facultad de Medicina. Hospital Clínico Universitario  
C/ Ramón y Cajal, 5  
47005 VALLADOLID