

SÍNDROME DE REYE SEIS AÑOS DE EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS DE COSTA RICA

Enrique San Gil Caballero*, Dora Herrera Carbuccia*, Carla Ma. Odio Pérez*

RESUMEN

Se hizo una revisión de los expedientes de 12 pacientes con diagnóstico de salida o de fallecido por síndrome de Reye, en el Hospital Nacional de Niños, en un período de 6 años; 1980-85. Diez pacientes pertenecían al sexo masculino y 2 al femenino; la edad de los pacientes osciló entre los 4 y 8 meses en 6 pacientes y entre los 10 y 22 meses en los otros 6. El diagnóstico en estos casos se estableció por clínica y hallazgos de laboratorio; los hallazgos clínicos más frecuentemente encontrados fueron: hepatomegalia 83 por ciento de los casos, vómitos 75 por ciento de los casos, y convulsiones en 67 por ciento de los pacientes. Los hallazgos de laboratorio más frecuentes fueron: TP prolongado 75 por ciento de los casos, y en un 58 por ciento de los pacientes se encontró hipoglicemia, hiperamonemia y alcalosis respiratoria.

En tres pacientes se hizo biopsia hepática, encontrándose esteatosis grasa en los tres y en uno además se encontró un agotamiento de glucógeno.

De los 12 pacientes, 6 fallecieron (50%) y de los 6 que egresaron vivos, 5(42%) presentaban secuelas en sistema nervioso central.

[Rev. Cost. Cienc. Méd. 1987; 8(4):267-271].

INTRODUCCION

El síndrome de Reye fue descrito por primera vez por Reye y colaboradores en 1929 (12, 17). Consiste en un cuadro de encefalopatía aguda grave, con edema cerebral, sin infiltración celular ni desmielinización, asociado a infiltración grasa difusa de varios órganos como el hígado, el páncreas, los riñones y el músculo estriado (1, 12, 13, 18, 21).

Su etiología es desconocida, pero su presentación se ha relacionado con agentes virales como el virus de la influenza A y B (3, 4, 9, 11), con

el de la varicela (8, 9, 11), ya sea en forma esporádica o asociado a brotes de epidemia de influenza durante los meses de la primavera e invierno (4, 6).

Tres tipos de presentación se han visto asociados con el síndrome de Reye. La enfermedad se ha presentado concomitante o secundaria a infección respiratoria en el 60-70 por ciento de los casos, secundaria a varicela en el 20-30 por ciento y en el 5-15 por ciento a infecciones gastrointestinales (9).

El consumo de aspirina durante las infecciones por virus de varicela-zoster e influenza A y B se ha asociado a una mayor incidencia de síndrome de Reye (2, 7, 12, 15, 16, 18, 19, 21). También se ha establecido una correlación con la aflatoxina del *Aspergillus flavus* (14), y con la exposición al alcohol isopropílico (12) y al pteridium (12).

Se ha encontrado éste síndrome en pacientes con edades comprendidas entre los 3 meses y los 18 años (12), no existe predilección significativa por sexo (9).

En los niños de menos de un año de edad el síndrome de Reye ha sido ocho veces más frecuente en negros que en blancos (9, 20).

El diagnóstico definitivo se establece con la biopsia hepática, que muestra un agotamiento de glucógeno con lípidos abundantes al corte, lo que le da un aspecto macroscópico amarillento (1, 10, 12); además hay acumulación panlobular microvesicular de lípidos.

Las tinciones histoquímicas han revelado un agotamiento del ácido succínico deshidrogenasa, se presentan diferentes cambios mitocondriales en el síndrome de Reye como son: aumento de tamaño, disminución de los gránulos de la matriz e irregularidad de la membrana mitocondrial entre otros. En ningún paciente se ha encontrado inflamación lobular, necrosis celular o zonal, colestasis hepatocelular o canalicular o cuerpos de inclusión viral (1).

Todo lo anterior contrasta con los hallazgos de la hepatotoxicidad por salicilatos, que se caracte-

* Hospital Nacional de Niños, "Dr. Carlos Sáenz Herrera".

riza por daño hepatocelular agudo, con necrosis focal, infiltrado mononuclear en los espacios porta, inflamación de los hepatocitos y actividad normal del ácido succínico deshidrogenasa (1, 3, 12, 18, 21). El manejo del síndrome de Reye es de sostén, tendiendo a disminuir el edema cerebral, y corregir los trastornos metabólicos (5, 12, 13).

MATERIAL Y METODOS

Se hizo una revisión de los expedientes del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" con diagnóstico de síndrome de Reye, en un período de 6 años, (1980-1985).

Se revisó los antecedentes clínicos, la sintomatología, los signos físicos, los exámenes de laboratorio y la biopsia hepática.

Los exámenes de laboratorio analizados comprendieron: glicemia, gases arteriales, tiempo de protrombina, transaminasas, amonio, tóxicos en sangre y orina, así como biopsia hepática.

RESULTADOS

Se encontró 12 expedientes que llenaban los criterios del síndrome de Reye. De los 12 pacientes, 10(83%) pertenecían al sexo masculino y 2 (17%) al femenino. En seis de nuestros casos la edad osciló entre los 4 y 8 meses, con una media de 5.5 meses, y en seis la edad de los pacientes osciló entre

los 10 y los 22 meses, media de 12.5 meses. No hubo diferencias apreciables con relación a los meses de presentación, 6 casos ocurrieron en época lluviosa y 6 en la seca.

Los síntomas clínicos, los hallazgos a la exploración física se detallan en el Cuadro 1 y los exámenes de laboratorio se pueden ver en el Cuadro 2.

Cinco pacientes tenían historia previa de ingestión medicamentosa: acetaminofén en 3 pacientes, ácido acetilsalicílico 1 paciente y 1 ingirió ambos.

En ningún caso se documentó por historia clínica un contacto previo con agentes tóxicos; sin embargo, de 6 pacientes a los que se les hizo análisis de tóxicos en sangre, en 4 se detectó tóxicos: 2 por salicilatos, 1 por benzodiazepinas y 1 por doxoprim.

Siete pacientes (58%) tenían antecedentes de infección de vías respiratorias superiores. En 3 pacientes se practicó biopsia hepática; la descripción del reporte histológico fue: esteatosis grasa en los tres y en un caso se reportó agotamiento de glucógeno. Del total de los 12 pacientes, 6 fallecieron (50%), en ninguno se practicó autopsia. De los 6 pacientes que sobrevivieron, 2 (17%) presentaron al egreso secuelas en el área motora, un paciente presentó alteraciones en el electroencefalograma, (éste paciente tenía síndrome de Down), 1 (8%) sin secuelas, otro paciente con hipotonía muscular y parálisis cerebral infantil y otro con convulsiones (Cuadro 3).

CUADRO 1
SIGNOS Y SINTOMAS EN 12 PACIENTES
CON SINDROME DE REYE

| SIGNO O SINTOMA | Nº DE PACIENTES | % |
|-----------------|-----------------|-----|
| Hepatomegalia | 10 | 83% |
| Vómitos | 9 | 75% |
| Convulsiones | 8 | 67% |
| Coma | 6 | 50% |
| Sangrado | 4 | 33% |
| Sopor | 4 | 33% |
| Hiperreflexia | 3 | 25% |
| Banbinsky + | 2 | 17% |
| Irritabilidad | 2 | 17% |

Fuente: Hospital Nacional de Niños 1980-85.

CUADRO 2
HALLAZGOS EN EXAMENES DE
LABORATORIO EN 12 PACIENTES
CON SINDROME DE REYE

| HALLAZGO | Nº DE PACIENTES | % |
|------------------------|-----------------|-----|
| TP Prolongado | 9 | 75% |
| Alcalosis resp. | 7 | 58% |
| Hiperamonemia | 7 | 58% |
| Hipoglicemia | 7 | 58% |
| Transaminasas elevadas | 6 | 50% |

FUENTE: Hospital Nacional de Niños 1980-85

CUADRO 3**EDAD, SEXO Y EVOLUCION DE 12 CASOS CON SINDROME DE REYE**

| CASO Nº | EDAD | SEXO | EVOLUCION |
|---------|----------|-----------|---------------------------------------|
| 1 | 5 meses | Masculino | Recuperado |
| 2 | 5 meses | Femenino | Secuelas en sistema nervioso central. |
| 3 | 4 meses | Masculino | Secuelas en sistema nervioso central. |
| 4 | 22 meses | Masculino | Secuelas en sistema nervioso central. |
| 5 | 10 meses | Masculino | Secuelas en sistema nervioso central. |
| 6 | 10 meses | Masculino | Secuelas en sistema nervioso central. |
| 7 | 15 meses | Masculino | Fallecido |
| 8 | 10 meses | Masculino | Fallecido |
| 9 | 8 meses | Masculino | Fallecido |
| 10 | 7 meses | Femenino | Fallecido |
| 11 | 6 meses | Masculino | Fallecido |
| 12 | 15 meses | Masculino | Fallecido |

Nota: Secuelas en S.N.C.: 1 paciente con convulsiones, 2 con déficit motor, 1 con alteración del E.E.G., portador del síndrome de Down, y 1 con PCI e hipotonía.

Fuente: Hospital Nacional de Niños 1980-85.

DISCUSION

En nuestra casuística, la mortalidad fue de un 50 por ciento, lo que es más alto que la mortalidad reportada en Estados Unidos, que en 1974 fue de 41 por ciento (9) y actualmente es de un 21 por ciento (9). Esto podría estar dado por un diagnóstico más tardío en Costa Rica, lo que se explica por un menor índice de sospecha de éste cuadro: en su fase inicial, retrasando un manejo óptimo.

En cuanto a la frecuencia por sexo, se ha descrito un ligero predominio de mujeres (9), lo cual no fue el caso de nuestra revisión, pues el 83 por ciento (10/12) de los pacientes fueron varones. Con respecto a la edad los casos revisados no difieren de lo reportado en la literatura, ya que se han descrito casos de éste síndrome desde los tres meses a los 18 años, sin predilección por ningún grupo etario (12). Se ha relacionado al síndrome de Reye con la ingesta previa de ciertos medicamentos, sobre todo con la aspirina (2, 7, 12, 15, 17, 18, 19, 21); en nuestra revisión en 2 pacientes había antecedentes de haber ingerido éste fármaco. En ninguno de nuestros casos se relacionó el cuadro con la ingesta de tóxicos; como la aflatoxina, que se ha mencionado en la literatura (14), así como tampoco encontramos en nuestra revisión relación con infección por virus de varicela-zoster que se ha reportado con cierta frecuencia (8, 11).

En seis de nuestros casos, el paciente tenía antecedentes de haber tenido un cuadro compatible por clínica con influenza, pero no se realizó los estudios virales. Esta enfermedad se ha relacionado muy directamente con el síndrome de Reye (3, 4, 6, 9, 12). El síndrome de Reye se ha descrito con mayor frecuencia como una complicación de la varicela que de la influenza; algunos autores han reportado una incidencia de 25 casos de síndrome de Reye por cada 10.000 casos de varicela y 3 a 6 casos de éste por cada diez mil casos de influenza B epidémica (6, 8).

En 3 de nuestros pacientes se hizo biopsia hepática, que mostró un agotamiento de glucógeno y esteatosis grasa, cambios compatibles con síndrome de Reye según lo descrito en la literatura (1, 3, 12, 18, 21).

De los otros seis pacientes de nuestra casuística 5(42%) egresaron con secuelas en sistema nervioso central (Cuadro 3). Se ha reportado que un tercio a dos tercios de los pacientes que so-

breviven presentan problemas psiquiátricos o neurológicos permanentes (13).

Como conclusión, en un período de 6 años se hizo el diagnóstico de síndrome de Reye en 12 pacientes, lo cual es muy bajo comparado con lo reportado en la literatura; es conveniente tener un alto índice de sospecha de éste procedimiento para establecer el diagnóstico en forma certera y temprana.

La mortalidad por síndrome de Reye en Costa Rica es sumamente alta, pero como se ha demostrado en otros países, puede descender manejándose en forma temprana y agresiva el edema cerebral y los trastornos metabólicos en una Unidad de Cuidados Intensivos.

El porcentaje de secuelas es similar a lo reportado en la literatura y depende del grado de agresividad del manejo en etapas iniciales.

Por la posible relación causal del uso de aspirina con el síndrome de Reye en infecciones por virus varicela-zoster e influenza A y B, es recomendable sustituir ésta por acetaminofén, si fuese necesario usar un analgésico antipirético.

ABSTRACT

Twelve records of patients with outgoing diagnosis or death by Reye Syndrome were reviewed at the National Children's Hospital (Hospital Nacional de Niños) during a period of six years (1980-1985). Ten patients were masculine; 2 feminine. Six were between 4 and 8 months of age; the rest between 10 and 22 months of age. The diagnosis was established by clinical and laboratory findings, of which the following were the most frequent: hepatomegaly (83%), vomiting (75%) and seizures (67%); prolonged prothrombin time (75%), hypoglycemia, hyperammonemia and respiratory alkalosis (58%). Hepatic biopsies performed on three of the patients revealed steatosis; one had glucoside depletion. Six of the 12 patients died (50%), 5 of the remaining patients had central nervous system sequelae.

BIBLIOGRAFIA

1. Bove KE, McAdams AJ, Partin JC, Partin JS, Hug G, Schubert WK. The hepatic lesion in Reye's syndrome. *Gastroenterol* 1975; 69: 685-697.
2. Committee on Infectious Diseases. Special report: Aspirin and Reye syndrome. *Pediatrics* 1982; 69:810-812.

3. Corey L, Rubin RJ, Bregman D. Diagnostic criteria for influenza B associated Reye's syndrome: Clinical vrs. pathologic criteria. *Pediatrics* 1977; 60: 702-708.
4. Corey L, RubinRJ, Hattwick MAW. A nation wide outbreak of Reye's syndrome: Its epidemiologic relationship to influenza B. *Am J Med* 1976; 61: 615-625.
5. Corey L, Rubin RJ, Hattwick MAW. Reye's syndrome: Clinical Progression and Evaluation of therapy. *Pediatrics* 1977; 60: 708-714.
6. Corey L, Rubin RJ, Thompson TR, Noble GR, Cassidy E, Hattwick MAW, et al. Influenza B Associated Reye's Syndrome: Incidence in Michigan and Potential for Prevention. *J Infect Dis* 1977; 135: 398-406.
7. Hansen JR, McCray PB, Bale JF. Reye's syndrome associated with aspirin therapy for systemic lupus erythematosus. *Pediatrics* 1985; 76: 202-205.
8. Hurwitz ES, Goodman RA. A Cluster of Cases of Reye Syndrome Associated with Chickenpox. *Pediatrics* 1982; 70: 901-906.
9. Hurwitz ES, Nelson DB, Davis C, Morens D, Schonberger LB. National Surveillance for Reye Syndrome: A Five-Year Review. *Pediatrics* 1982; 70: 895-900.
10. Huttenlocher PR, Schwartz AD, Klatskin G. Reye's syndrome: ammonia intoxication as a possible factor in the Encephalopathy. *Pediatrics* 1969; 43: 443-454.
11. Landay SE. Varicella hepatitis and Reye's syndrome: An interrelationship. *Pediatrics* 1977; 60: 746-748.
12. Loría R. Síndrome de Reye. *Rev. Med Hosp. Nal Niños* 1984; 19 (número extraordinario): 245-254.
13. Mowat AP. Reye's syndrome: 20 years on. *Br Med J*. 1983; 286: 1999-2000.
14. Nelson DB, Kimbrough R, Landrigan PS. Aflatoxin and Reye's syndrome: A case control study. *Pediatrics* 1980; 66:865-869.
15. Petty BC, Zahka KG, Bernstein MT. Aspirin hepatitis associated with encephalopathy. *J Pediatr* 1978; 93: 881-882.
16. Rennebohm RM, Heubi JE, Daugherty CC, Daniels SR. Reye syndrome in children receiving salicylate therapy for connective tissue disease. *J Pediatr* 1985; 107: 877-880.
17. Reye RDK, Morgan G, Baral J. Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera: A disease entity in childhood. *Lancet* 1963; 2: 749-753.
18. Starko KM. Hepatic and cerebral pathology findings in children with fatal salicylate intoxication: further evidence for a causal relation between salicylate and Reye' syndrome. *Lancet* 1983; 1: 326-329.
19. Starko KM, Ray CG, Domínguez LB. Reye's syndrome and salicylate use. *Pediatrics* 1980; 66:859-864.
20. Sullivan-Bolyai JZ, Nelson DB, Morens DM. Reye syndrome in children less than 1 year old: some epidemiologic observations. *Pediatrics* 1980; 65: 627-629.
21. Ulshen MH, Grand RJ, Crain JD, Gelfand EW. Hepatotoxicity with encephalopathy associated with aspirin therapy in rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1978; 93:1034-1037.