

Síndrome de Reye: presentación de un caso

Reye syndrome: a case report

Autor: Dr. Álvaro Bustos González ¹
Dra. Aracely Florez González ²
Dra. Lorenza Rosa Fuentes Pacheco ³
Dra. Gladys María Cuartas Peña ⁴

Recibido para publicación: 16 marzo 2019

Aceptado para publicación: 02 abril 2019

Resumen

Se presenta el caso clínico e histopatológico de una lactante menor atendida en el Hospital San Jerónimo, de Montería, Colombia, con una enfermedad fulminante caracterizada por vómitos, encefalopatía, hipoglucemia, alargamiento del TP, desequilibrio hidroelectrolítico, infiltración grasa del hígado y edema cerebral, compatible con síndrome de Reye.

Palabras clave: Vómitos, encefalopatía, hipoglucemia, hepatopatía, edema cerebral.

Abstract

We present the clinical and histopathological case of an infant attended at the San Jerónimo Hospital in Montería, Colombia, with a fulminating disease characterized by vomiting, encephalopathy, hypoglycemia, PT elongation, electrolyte imbalance, fatty infiltration of the liver and cerebral edema, compatible with Reye syndrome.

Keywords: Vomiting, encephalopathy, hypoglycemia, liver disease, cerebral edema.

Conflicto de Interés: No existe ningún conflicto de interés.

Introducción

Años atrás, la hepatopatía mitocondrial secundaria más frecuente era el síndrome de Reye, que alcanzó una prevalencia máxima en la década de los 70 del siglo pasado, con una mortalidad superior al 40%. Aunque la mortalidad no se ha modificado, la prevalencia se ha reducido notablemente, pasando de 500 casos en 1980 a unos 35 casos anuales en los últimos años.

El síndrome de Reye se presenta casi siempre, en un individuo genéticamente susceptible, por la interacción de una infección viral, influenza o varicela, por ejemplo, y el empleo de ácido

acetilsalicílico como antitérmico. Desde un punto de vista clínico se caracteriza por un cuadro de pródromos víricos y la aparición subsecuente de vómitos y encefalopatía, que puede evolucionar en forma fulminante hacia convulsiones, coma y muerte. La disfunción hepática es invariable, y se acompaña de hipoglucemia, elevación de transaminasas, ausencia de ictericia, trastornos de la coagulación e hiperamonemia. Las biopsias hepáticas muestran esteatosis microvesicular sin evidencia de inflamación o necrosis del hepatocito, y la muerte suele ser debida a edema cerebral severo con herniación ¹.

¹ Pediatra Infectólogo, Decano FCS, Universidad del Sinú -EBZ- Montería, Colombia. Correo electrónico: .abustos53@hotmail.com

² Patóloga, Universidad de Cartagena, Colombia

³ Médico de planta, HSJ, Montería, Colombia

⁴ Residente I de Pediatría, Universidad del Sinú -EBZ-, Montería, Colombia

Caso clínico

Se presenta un cuadro clínico hiperagudo, de pocas horas de evolución, de una lactante de 9 meses de edad, con 10 Kg. de peso y 73 CM. de talla, sin historia perinatal patológica, con el antecedente de una infección urinaria febril cuatro meses atrás, sin datos de ingestión de acetaminofen o aspirina durante el curso de su enfermedad actual, que consultó al Hospital de Montelíbano, Córdoba, Colombia, el 19 de octubre de 2018, por vómitos agudos repetidos y somnolencia.

A su ingreso se halló con las extremidades frías, disnea, taquicardia, retracción subcostal y estertores finos en ápice pulmonar izquierdo, con FC de 110 x min., FR de 40 x min. y SaO₂ de 100% con oxígeno por cánula nasal. El hemograma mostró hemoglobina de 9.2 gr/dl, leucocitos de 24.120 x mm³, con 53% de neutrófilos, 43% de linfocitos y 671.000 plaquetas x mm³. La glucometría dio un valor inicial de 54 y la glicemia central fue de 26 mg/dl.

En la radiografía de tórax observaron una opacidad apical izquierda y horizontalización de las costillas. Con base en las malas condiciones de la paciente, el distress respiratorio y los signos de respuesta inflamatoria, fue remitida con sospecha de sepsis de origen pulmonar, hipoglucemia y riesgo de falla ventilatoria, al Hospital San Jerónimo, de Montería, donde llegó ocho horas después del comienzo de la enfermedad bajo tratamiento con oxígeno, soluciones intravenosas y antibioticoterapia (ampicilina) parenteral. En la urgencia del Hospital San Jerónimo se encontró con deterioro neurosensorial y dificultad respiratoria moderada, ligeramente distendida, con hepatomegalia de tres centímetros bajo la reja costal y la fontanela anterior normotensa, y se obtuvieron los siguientes datos de laboratorio: Hemocultivo negativo, VSG: 8mm/hora; PCR: negativa; Na: 130.4 mmol/L; K: 5.9 mmol/L; Cl:100 mmol/L; Urea: 32.61 mg/dl; BUN: 15.24 mg/dl; Creatinina: 0.60 mg/dl; Glicemia: 93 mg/dl (ya corregida); GOT: 1.274 U/L; GPT: 434 U/L; y TP: 19.50 segundos.

A las dos horas de su estancia hizo un paro cardiorrespiratorio súbito, por lo que se intubó y se le dio ventilación con presión positiva, haciéndole masaje cardíaco externo y aplicándole adrenalina IV, sin obtenerse respuesta. El LCR postmortem informó: Color: incoloro; Aspecto: transparente; proteínas: 89 mg/dl; glucosa: 42 mg/dl; eritrocitos: 600 x mm³; intactos: 30%; crenados: 70%; leucocitos: 7 x mm³; mononucleares: 100%, con cultivo negativo, sin estructuras bacterianas, hongos o parásitos.

No se practicó prueba de aglutinación de látex, PCR o microarreglos a la muestra de LCR. Diagnóstico final: Infección respiratoria, síndrome de Reye y desequilibrio hidroelectrolítico. Como causa del deceso: edema cerebral masivo.

Informe de autopsia

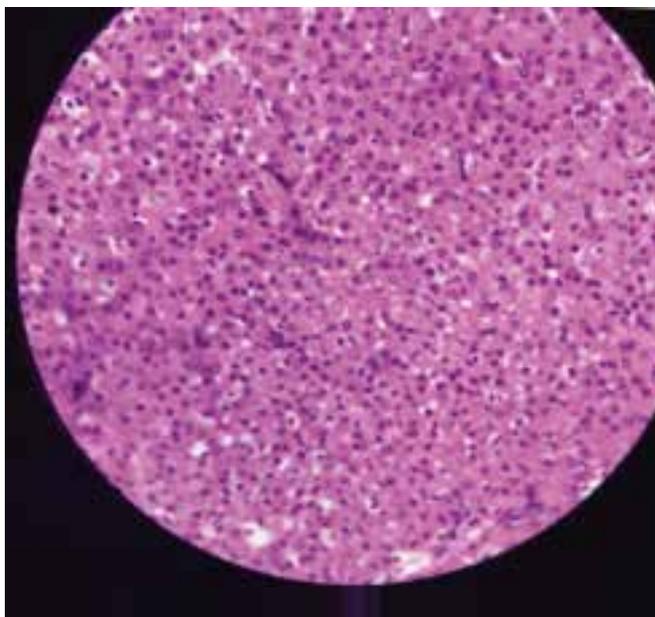


Fig.1. Hígado con presencia de microvacuolas citoplasmáticas en los hepatocitos: microesteatosis.

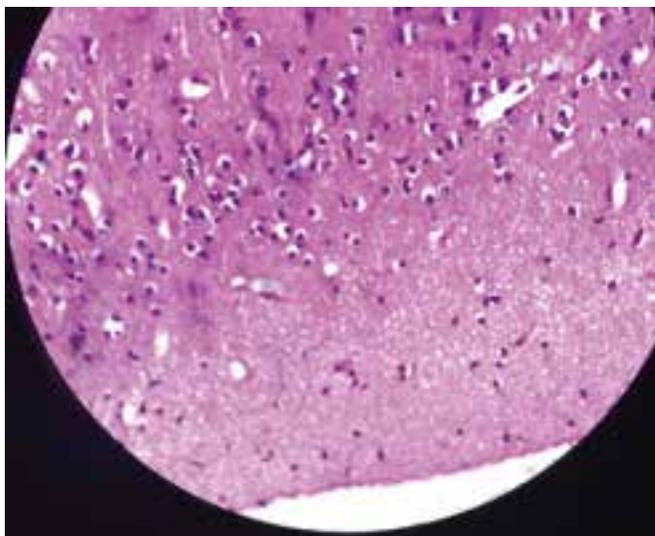


Fig. 2. Masivo edema cerebral.



Fig. 3. Aspecto macroscópico del cerebro con gran edema y congestión de vasos leptomeníngeos.

Discusión

De acuerdo con el CDC de Atlanta, debe considerarse el diagnóstico de síndrome de Reye (SR) ante la presencia de encefalopatía no inflamatoria aguda con alteración de la conciencia, menos de 8 leucocitos $\times \text{mm}^3$ en LCR, histología cerebral con edema sin inflamación meníngea o perivascular, transaminasas o amonio sérico elevados más de tres veces por encima de los valores normales, metamorfosis grasa microvesicular del hígado y ausencia de otra explicación razonable para las anomalías neurológicas o hepáticas.

En 1988, Gauthier² revisó los anteriores criterios y propuso que se excluyera el síndrome de Reye (SR) si hay transaminasas normales, necrosis o inflamación hepática, ausencia de cambios mitocondriales significativos y de esteatosis microvesicular, y más de 25 leucocitos $\times \text{mm}^3$ en LCR, y agregó que el SR es poco probable si existen bilirrubinas por encima de 2 mg/dl, amonio sérico normal, creatinina elevada, signos neurológicos focales, compromiso miocárdico, ausencia de pródromos, choque al ingreso y/o proteínas en LCR mayores de 50 mg/dl.

En 1989, Hall² elaboró un sistema de puntaje basado en la presencia de pródromos bien definidos, vómitos, transaminasas y amonio elevados, menos de 8 leucocitos $\times \text{mm}^3$ en LCR, patología hepática grasa y exclusión de diagnósticos alternos, el cual no difiere en lo fundamental de los criterios del CDC y de los expuestos por Gauthier.

Si bien es cierto que en la historia clínica de remisión de nuestra paciente se afirmaba que ella no había tenido pródromos, luego se verificó que existía concomitantemente un proceso respiratorio en curso con manifestaciones radiológicas, hipoglucemia, compromiso neurológico, elevación importante de las transaminasas, bilirrubinas normales, TP discretamente alargado y un desequilibrio electrolítico caracterizado por hiponatremia, hiperkalemia e hipocloremia, atribuibles a los vómitos pertinaces y a la deshidratación. Como arriba se dijo, en el LCR postmortem se informaron menos de 8 leucocitos $\times \text{mm}^3$. Desde un punto de vista clínico, el SR puede exhibir un curso bifásico. Al principio puede haber manifestaciones respiratorias de origen viral o un exantema de varicela, seguidos días después por la aparición brusca de vómitos, irritabilidad, delirios y estupor, que progresan hacia convulsiones, coma y muerte. Nuestra paciente no tuvo en apariencia un pródromo evidente y no recibió ácido acetilsalicílico ni ningún otro medicamento antes de la abrupta aparición de su enfermedad, la cual, como ya se describió, tuvo un curso hiperagudo y mortal.

Ante cuadros clínicos de la naturaleza descrita, si no existen los elementos que caracterizan el SR, el diagnóstico diferencial debe hacerse con una diversidad de trastornos innatos del metabolismo que acarrear alteraciones neurológicas graves y disfunción hepática, entre los cuales caben los defectos de la ureagénesis, de la oxidación de los ácidos grasos mitocondriales, las acidemias orgánicas, algunos defectos del metabolismo de los carbohidratos y otras metabolopatías, como las deficiencias de alfa 1 antitripsina y del ácido delta amino levulínico². No todos los casos de SR, sin embargo, son graves. En efecto, en un estudio realizado en el Hospital Infantil de Cincinnati³, en niños con vómitos y algún grado de compromiso neurológico, con el antecedente de síntomas respiratorios o varicela, con transaminasas elevadas, 74% de aquellos a quienes les hicieron biopsia hepática tenían cambios propios del SR. Los autores concluyeron que existe un amplio espectro de alteraciones ultraestructurales en las mitocondrias, que van de leves a severas, y que son indistinguibles en los diversos grados de la enfermedad. A los pacientes con cuadros clínicos e histológicos autolimitados, los catalogaron como síndrome de Reye grado I, lo cual sugiere que esta enfermedad es más común de lo que parece.

En África es habitual el uso de ácido acetilsalicílico en pacientes con infección malarica. Observaciones realizadas en niños de Malawi con encefalopatía fatal, con y sin parasitemia por *P. falciparum*⁴, llevaron a la conclusión de que algunos de los enfermos no parasitémicos que presentaron encefalopatía mortal tenían cambios histopatológicos propios del síndrome de Reye.

Hoy en Malawi se considera que el SR puede ser un factor importante de encefalopatía grave en niños con o sin parasitemias maláricas periféricas, por lo que han optado por restringir el uso de aspirina en niños con fiebres palúdicas. Siempre se ha advertido sobre la posibilidad de hipoglucemia en pacientes con formas graves del paludismo, bien como consecuencia del ayuno prolongado o en razón del bloqueo de la gluconeogénesis y de la glucogenolisis inducida por los parásitos. A raíz de este informe habrá que tener en cuenta que la hipoglucemia, en el contexto de la enfermedad malárica, puede ser un indicio de síndrome de Reye. A propósito de esta relación, hay evidencia de que los salicilatos incrementan y prolongan los mecanismos por medio de los cuales el interferon gamma interviene en la síntesis del óxido nítrico, el cual se ha encontrado en los tejidos de pacientes fallecidos con síndrome de Reye⁵.

Desde la década de los 70 del siglo pasado, la asociación entre infecciones por virus influenza A y B y el síndrome de Reye está bien establecida, particularmente en lactantes y niños pequeños⁶, en quienes las convulsiones febriles pueden ser un motivo inicial de consulta. También es conocido que después de una infección por citomegalovirus humano (CMVH), pacientes inmunodeficientes pueden desarrollar hepatitis, neumonitis, encefalitis, anemia hemolítica, trombocitopenia, miocarditis, retraso mental y parálisis espástica. Lo novedoso es el vínculo del CMVH con el SR. De hecho, hay un informe reciente de una niña de seis meses de edad, vacunada días atrás contra hepatitis B y DPT, la cual posteriormente adquirió una infección por CMVH con manifestaciones de SR, el cual respondió al tratamiento con ganciclovir⁷.

En relación con imágenes diagnósticas, en el síndrome de Reye, por medio de resonancia nuclear magnética, se ha descrito edema cerebral difuso y alteraciones significativas en el tallo cerebral, el tálamo, los lóbulos temporales, la corteza parasagital, el cerebelo y la materia blanca subcortical. El seguimiento de los sobrevivientes después de una semana mostró resolución completa de las lesiones, excepto las del tálamo⁸.

Finalmente, habría que señalar que el SR no es la única enfermedad relacionada directamente con el uso de un medicamento; también lo son la fibrosis nefrogénica sistémica (gadiodamida) y la aplasia pura de la serie roja (epoetina)⁹. Dentro de las asociaciones aparentemente exóticas, se ha descrito un caso de síndrome de Griscelli, un trastorno autosómico recesivo caracterizado por pigmentación de la piel y del cabello, con manifestaciones orales, dermatitis atópica y síndrome de Reye¹⁰. Los autores siguen buscando la explicación a esta coincidencia.

En conclusión, no está clara la etiopatogenia del síndrome de Reye, aunque se sabe que pródromos de infección viral, junto con el consumo de ácido acetilsalicílico, son los principales factores de riesgo definidos en los estudios epidemiológicos que se han realizado. Al tiempo que se redujeron los casos asociados a estos factores, empezaron a conocerse otros cuadros similares debidos a errores innatos del metabolismo, particularmente aquellos que involucran defectos de la oxidación de ácidos grasos. En estos casos no basta el informe histopatológico, puesto que se requieren análisis bioquímicos en sangre y orina para identificar aminoácidos y ácidos orgánicos, pruebas de ADN y cultivo de fibroblastos².

Referencias

1. Ibrahim Samar H y William Balistreri. Hepatopatías mitocondriales secundarias. En Nelson, Tratado de Pediatría, 20ª edición, 2016, volumen 2, capítulo 361, página 2054.
2. Ridaura-Sanz C, Gutierrez-Castrejón P. Lactante menor con síndrome febril, encefalopatía aguda progresiva y alteración funcional hepática. Gac Méd Méx. 2001;137(4):347-354.
3. Lichtenstein PK, Heubi JE, Daugherty CC et al. Grade I Reye's Syndrome. New Engl J Med. 1983;309(3):133-8.
4. Whitten R, Milner DA Jr, Yeh MM, Kamiza S, Molyneux ME, Taylor TE. Liver pathology in Malawian children with fatal encephalopathy. Hum Pathol. 2011; 42 (9):1230-1239.
5. Wilcox ML. Salicylates, nitric oxide, malaria, and Reye's syndrome. Lancet. 2001; 357 (9271): 1881-2.
6. Toovey S. Influenza-associated central nervous system dysfunction: A literature review. Travel Med Infect Dis. 2008; 6 (3): 114-124.
7. Qi Y, Liu X, Xu W, Ruan Q. Case of Reye's Syndrome Accompanied by Hemolytic Anemia and Cardiac Injury After Cytomegalovirus Infection. J Med Virol 2013;85(3):490-492.
8. Singh P, Goraya JS, Gupta K, Saggar K, Ahluwalia A. Magnetic Resonance Imaging Findings in Reye Syndrome: case report and review of the literature. J Child Neurol. 2011; 26(8) 1009-1014.
9. Bennet CL, Starko KM, Thomsen HS et al. Linking Drugs to Obscure Illnesses: Lessons from Pure Red Cell Aplasia, Nephrogenic Systemic Fibrosis, and Reye's Syndrome. J Gen Intern Med 2012;27(12): 1697-703.
10. Kirzioglu Z, Altun AC. Griscelli syndrome: A case report of Reye's syndrome and atopic dermatitis history. J Indian Soc Pediatr Prevent Dent. 2008;26 Suppl 3: S118-20.