

EL SINDROME DE REYE REPORTE DE OCHO CASOS EN EL SERVICIO DE PEDIATRIA DEL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE "AMBATO"

Dr. LUIS A. ORTIZ, Dr. WILSON ORTIZ, Dr. JAIME TENORIO y Dr. GALO COBO

Servicio de Pediatría, Hospital Regional IESS Ambato y Departamento de Pediatría Facultad de Ciencias Médicas

RESUMEN

Se reportan 8 casos de Síndrome de Reye diagnosticados y tratados en el Servicio de Pediatría del Hospital Regional "Ambato" cuya edad media fue de 7,6 años con un rango entre 1 y 12. La mitad de los pacientes fueron varones y el 75% del total procedían de medio rural. Un porcentaje igual mostró signos de desnutrición con un déficit promedio de peso del 21,36% en relación a la edad. El antecedente de infección respiratoria o digestiva previa fue positiva en 6 niños y el intervalo entre aquel y el comienzo de los síntomas, de 10 días. Seis niños se recuperaron, en 4 fue total, uno quedó con ceguera cortical y otro con alteraciones del EEG, pero clínicamente asintomático. Dos niños fallecieron y la autopsia confirmó el diagnóstico de la enfermedad.

El Síndrome de Reye representó entre el 1 y el 4 por mil de los egresos del Servicio de Pediatría del Hospital Regional Ambato y las cifras más elevadas han coincidido con los brotes de influenza que se han presentado en nuestra ciudad. Se hace incapié en el hecho de que el diagnóstico precoz de la enfermedad es de gran importancia pues el tratamiento sencillo que requiere al comienzo puede hacer revertir la enfermedad de su curso indiscutiblemente grave. (*Revista de la Facultad de Ciencias Médicas (Quito), 11: 95, 1986.*)

Aunque parece que casos similares al Síndrome, actualmente conocido como de REYE, fueron descritos desde 1929 (3) fue sólo en 1963, en que este autor, junto con Morgan y Baral (18) describieron por primera vez esta enfermedad, en la que se asocian: infecciones virales previas seguidas de vómitos y de una encefalopatía con trastornos de la conciencia, alteraciones tanto del tono muscular como de los reflejos pupilares y osteotendinosos, y convulsiones, todo esto acompañado de una alteración estructural de varios parénquimas sobre todo del hepático, cuya alteración anatómo-patológica es la micro vacuolización del citoplasma celular que le confiere un aspecto graso característico cuando se ve en el microscopio de luz. Desde 1963 a la fecha, se han realizado

un sinnúmero de investigaciones sobre este problema, sin que se haya logrado aclarar totalmente su etiopatogenia (1).

El Síndrome ha sido relacionado con infinidad de infecciones virales (15). Están implicadas en él, los virus responsables de la influenza A y B (19), el de la varicela (13-17) de la mononucleosis, de la polio, etc, pero también sustancias tóxicas como la aflatoxina (5) y la hipoglicina. Hay reportes que relaciona el Síndrome con el contacto de algunos insecticidas y pesticidas (6-12). De todo lo conocido, parece que los virus de la influenza B y el de la varicela son los más comúnmente implicados en el desarrollo de la enfermedad. (1-17).

El Síndrome de REYE, también llamado Síndrome de Encefalopatía con Degeneración

Grasienta de las Vísceras (9) es una enfermedad grave y cuando se la deja evolucionar por su cuenta, lleva al niño al estado de coma profundo, y a la muerte en un alto porcentaje de casos. Exige por tanto un diagnóstico precoz y una terapia agresiva con el fin de intentar revertir la enfermedad desde sus estados más leves (1).

De alguna manera, la infección viral previa con la que se asocia el Síndrome (3, 8, 9, 11, 15), por sí misma o potencializada por acción de drogas, entre las que se encuentra la aspirina (21), irrumpe en la estructura mitocondrial de todas las células del organismo dañando por completo el aparato productor de energía. De todos los órganos, el cerebro y el hígado son los más afectados (1), pero no quedan indemnes el páncreas, el riñón, el tejido muscular incluido el miocardio y las suprarrenales. Brown y Col. (2) encontraron que en el Síndrome de Reye existe disfunción adquirida pero pasajera de las enzimas mitocondriales hepáticas del ciclo de la urea; ellas son la Carbamil Fosfato Sintetasa y la Ornitin Transcarbamilasa. La primera cataliza la conversión del amoníaco, proveniente del intestino, en Carbamil Fosfato; en tanto que la segunda enzima cataliza la formación de Ocitulina a partir de la Ornitina y del Carbamil Fosfato. El mecanismo que origina esta disfunción enzimática explica la acumulación de amoníaco en el plasma de los enfermos y la hiperamonemia explicaría el cuadro neurológico de la enfermedad. (2, 10, 20).

Parecería que existe una subpoblación susceptible genéticamente predispuesta a sufrir las alteraciones enzimáticas señaladas cuando existe infección viral, lo cual explicaría que la frecuencia del Síndrome se presente en menos de 1: 1000 casos de influenza. (8, 11, 22).

El tratamiento de la enfermedad salvo en sus estados iniciales es complejo, sofisticado, caro y difícilmente realizable en nuestro medio. Es necesario contar con unidades de cuidados intensivos, en donde se controle: la ventilación, el equilibrio ácido base, las enzimas, el EEG, la presión intracraneal, la función cardíaca, etc. etc. de manera continua para poder manejar de

modo preciso medicamentos como: manitol, barbitúricos, diuréticos, glucosa, etc. Por tanto en servicios hospitalarios como el nuestro, carente de aquellos, la única posibilidad es el desarrollo de un alto índice de sospecha, tanto en el Pediatra como en el Médico General, para diagnosticar a los niños afectados del Síndrome de Reye en sus estados iniciales, en los cuales, la simple administración de glucosa, vitamina K y posiblemente corticoides, además de cuidados generales, pueden hacer revertir la evolución inexorable de la enfermedad hacia la muerte (1).

Todos los niños de 6 meses a 18 años están en riesgo (1) afortunadamente la incidencia es sólo el 0.5 por 10.000 niños de ese grupo etario. (8).

En nuestro medio, se ha descrito un solo caso de Síndrome de Reye (25). Ello no significa que la enfermedad sea rara, más bien, creemos que no se la está reconociendo, y por eso, el motivo de la presente comunicación es demostrar que su diagnóstico es relativamente fácil, y la precocidad del mismo de extraordinaria importancia. Todo pediatra debe considerar la posibilidad de Síndrome de Reye cuando un niño de corta edad sufre vómitos recurrentes con alteración de la conciencia varios días después de haber tenido faringitis inespecífica, gastroenteritis, influenza (8) o varicela (1).

MATERIALES Y METODOS

CRITERIOS DIAGNOSTICOS.-

Se consideró que un niño tenía Síndrome de Reye, cuando reunía varias de las siguientes condiciones:

Encefalopatía aguda, no inflamatoria, caracterizada por un LCR normal con un máximo de 8-10 células/mm con o sin hipoglicorraquia.

Infección previa de las vías respiratorias o digestivas de tipo viral, o cualquier enfermedad exantemática.

Elevación de las cifras de transaminasas al doble o triple de su valor normal y

prolongación del tiempo de protrombina.

— Hiperamoniemia.

— Biopsia hepática o comprobación en la necropsia de alteraciones del parénquima hepático, caracterizado por microvacuolización del citoplasma de los hepatocitos.

— Ausencia de cualquier otra explicación para la encefalopatía y hepatopatía.

A pesar de que la elevación de las cifras del amoníaco en sangre a, por lo menos, cien microgramos/ml. (10) son necesarios para el diagnóstico, no se tomó en cuenta esta condición por existir imposibilidad física para su determinación.

Para clasificar la alteración del grado de conciencia se utilizó la clasificación del C.D.C. que va de 0 a 5 como sigue (7).

0 — despejado, despierto; los pacientes incluidos en este estadio deben presentar encefalopatía del estadio I, durante su enfermedad.

1 — difícil despertar, letárgico, soñoliento.

2 — delirante, agresivo.

3 — inconsciente, con respuestas motoras predominantes de tipo flexor, decorticado.

4 — inconsciente, con respuestas motoras predominantes de tipo extensor, decerebrado.

5 — inconsciente, parálisis flácida, arreflexia osteotendinosa, pupilas arrefléxicas.

Esta clasificación se relaciona bastante bien con la que hiciera en 1969 los doctores Peter Huttenlocher, Allen Schwartz y Gerald Klatskin (12, 6):

Estadio 1 — Estupor y delirio

Estadio 2 — Despertamiento durante períodos breves en respuesta a estímulos sensoriales enérgicos.

Estadio 3 — Posición de decerebración de los brazos, en respuesta a estímulo dolorosos, con respiración espontánea y respuestas pupilares normales.

Estadio 4 — Flacidez, ausencia de respuesta inclusive a los estímulos dolorosos, así como pérdida de la respiración espontánea y de las reacciones pupilares.

A partir del primer caso diagnosticado

en nuestro Servicio de Pediatría en el año de 1980, se estableció un protocolo de estudio para los casos sospechosos que incluía: hemograma, Rx de tórax, uroanálisis, transaminasas, química sanguínea, punción lumbar y electrolitos séricos. En ninguno de ellos se realizó control de gases, equilibrio ácido base y amoniemia, por no disponer de facilidad de laboratorio.

Cuando los pacientes podían mantenerse en los estados 1 y 2, se trataron en el Servicio, más allá de estos, si había facilidad de transporte y si las circunstancias lo permitían se enviaron a centros de mayor complejidad.

RESULTADOS

Desde julio de 1980, hasta la fecha se han encontrado 8 casos que según los criterios establecidos, han sido diagnosticados como encefalopatía con degeneración grasienta de las víceras o Síndrome de Reye. La edad varió desde 1 hasta 12 años siendo la media de 7.62 años; 6 de los 8, tuvieron más de 6 años.

La distribución según el sexo fue equitativa entre hombres y mujeres, en cambio predominaron los pacientes procedentes del medio rural (75o/o).

Posiblemente tiene trascendencia el hecho de que casi todos los pacientes exhibían algún grado de desnutrición, cuando se comparó con tabla de C.N.S. utilizado como standar. Como se vé en la tabla 1, el déficit promedio de peso para la edad, fue de 21,36o/o es decir, que casi todos los pacientes tenían desnutrición de II grado.

Tabla 1. — Estado Nutricional de los Pacientes

	NUMERO	PORCENTAJE
Eutrófico	1	12,5
Desnutrido	6	75
No consig.	1	12,5
Déficit peso para edad.	21.36 ± 17.36 rango = 6-60	

Tabla 2.—L.C.R. en pacientes estudiados

	VIVOS	MUERTOS	TOTAL
Glucosa	71,3 ± 19,9	84,1 ± 33,9	74,5 ± 24,8
Proteína	30,0 ± 10,2	15,0 ± 3	24,6 ± 9,9
Células	5,1 ± 4,5	4,0 ± 1	4,8 ± 3,9

Seis de nuestros niños tenían claros antecedentes de infecciones virales previas; 5 de ellos presentaban infección respiratoria alta y todos habían ingerido una o dos veces tabletas de aspirina; no se pudo establecer la dosis con exactitud pero tenemos la certeza de que eran subterapéuticas. Fue curioso que en dos de nuestros pacientes, no se registró antecedentes de infección previa sintomática, que pudiera ser informada por los padres, uno de ellos fallecido.

La figura No. 1, demuestra la evolución clínica de los niños cuando se utiliza la clasificación C.D.C. Nótese que los dos pacientes que llegaron al estadio 5 fallecieron. Ellos tuvieron un curso rápido y fulminante. No se encontró relación entre el pródromos de la enfermedad y la gravedad del período de estado, ni el pronóstico.

La mortalidad en el grupo fue del 25o/o y la recuperación completa se logró en 5 pacientes pero uno de ellos registró anomalías en el EEG de control posterior, realizado 1 mes después de su egreso, aunque no se conoció el EEG previo a su enfermedad. Un paciente, el menor de ellos, presentó ceguera durante el período agudo y no se recuperó hasta después de un mes luego de que egresó, sin que se conozca la evolución posterior.

Las características del líquido cefalorraquídeo, se expresa en la tabla No. 2

Tal como se expresó en los criterios para el diagnóstico, todos los pacientes tuvieron LCR normal, y no se encontró diferencias importantes, entre los parámetros estudiados y el pronóstico. La glucorraquia tuvo un compor-

tamiento variable. Por ejemplo en uno de los pacientes fallecidos llegó a 50 mg/o y en otro a 110mg/o, los valores estaban relacionados con la glucemia, y la variación se notó también entre los pacientes sobrevivientes.

Las tablas 3 y 4, expresan el comportamiento de la temperatura y algunos datos de laboratorio entre los niños que sobrevivieron y los que fallecieron. Nótese que aunque la media de la temperatura en todos los pacientes fue de sólo 38,4°C hubo diferencia significativa en los dos grupos comparados.

Tabla 3.—Morbimortalidad y relación con fiebre

	VIVOS	MUERTOS	TODOS
Fiebre	38,2 ± 0,8	39,1 ± 2,2	38,4 ± 1,3

Si bien la bibliografía no concede valor pronóstico a las cifras de transaminasas, en nuestra serie la elevación de estas enzimas fue significativamente más alta entre los niños fallecidos. La glucemia no mostró diferencias, en cambio las cifras de los leucocitos y específicamente de los polimorfonucleares tuvieron valores significativamente más elevados entre los niños fallecidos.

La tabla No. 5 demuestra la distribución de los pacientes según la fecha de egreso. Si se considera que anualmente egresan del servicio

SINDROME DE REYE EVOLUCION DE 6 PACIENTES

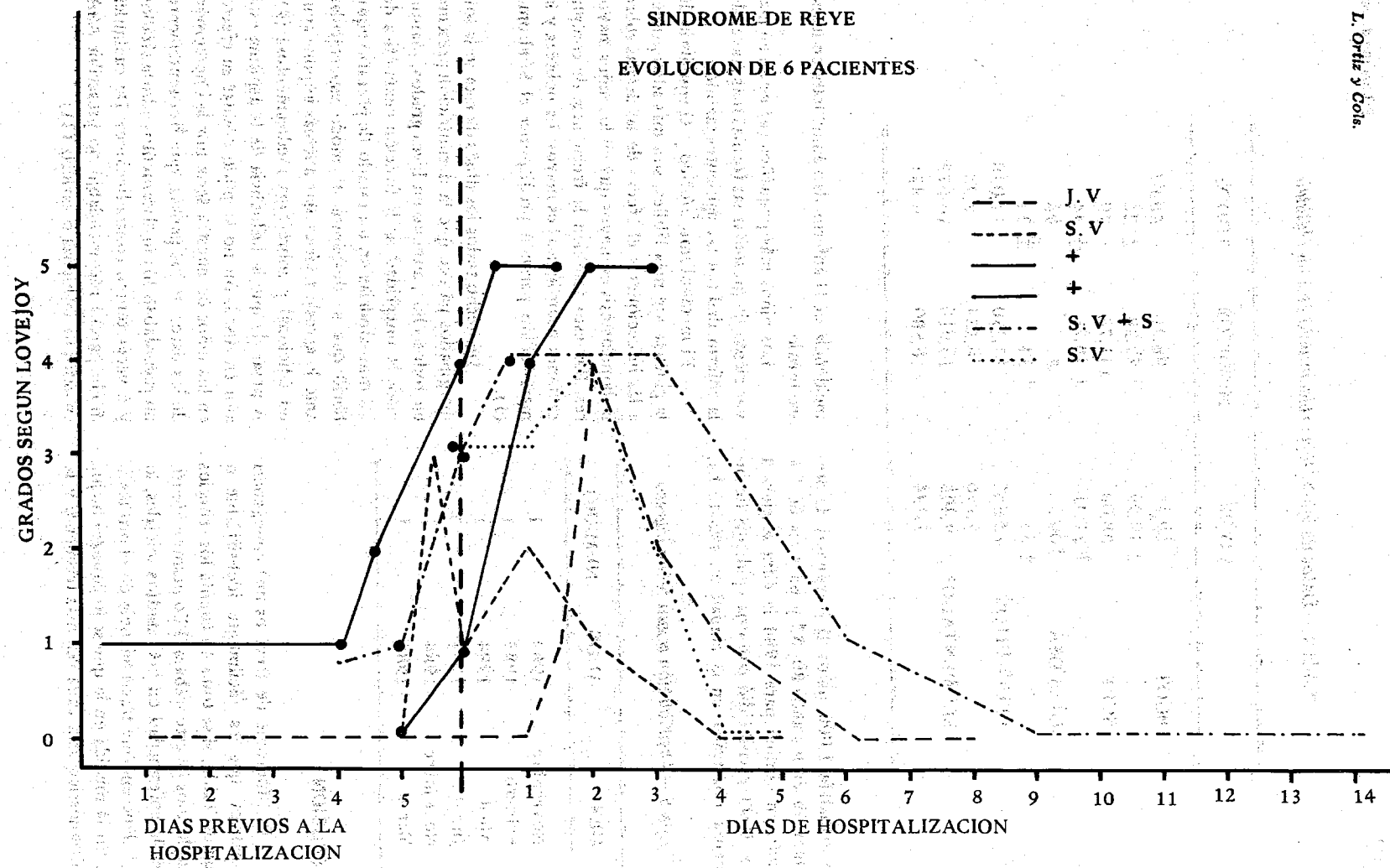


Tabla 4.— Datos de laboratorio relacionado con mortalidad

	VIVOS	MUERTOS	TODOS
SGOT	59,15 ± 18,99	98,01 ± 22,28	68,87 ± 26
SGPT	58,08 ± 21,31	141,75 ± 38,25	79 ± 44
GLUCOSA	100 ± 32	85 ± 34	96 ± 34
LEUCOCITOS	12,566 5,156	17,350 6,324	14,038 5,965
SEGMENTADOS	9,408 5,394	15,018 6,580	10,673 6,831

de Pediatría 1.000 niños, la frecuencia de presentación en los años 80, 83 y 85 sería de 1 x 1000, en cambio para 1984 la cifra se eleva a 4 x 1000 y coincidió con una epidemia de influenza observada en la ciudad en esta fecha.

Tabla 5.— Distribución según fecha ingreso

MES	AÑOS	NUMERO
Noviembre	1980	1
Febrero	1983	1
Abril	1984	1
Junio	1984	3
Noviembre	1984	1
Marzo	1985	1

DISCUSION

El Síndrome de Reye es una emergencia pediátrica que es fácilmente identificable o diagnosticable, si se toma en cuenta los criterios establecidos en este trabajo. Ello permite identificar la enfermedad en sus estadios iniciales, lo cual tiene enorme trascendencia en el pronóstico. En la medida en la que se lo conozca mejor el diagnóstico será cada vez más frecuente y la

incidencia de la enfermedad aumentará en nuestro medio.

Los niños más pequeños (6) están en mayor riesgo de presentar las formas más graves de la enfermedad por las siguientes razones:

El metabolismo hídrico y el equilibrio de la glucosa son más lábiles, son más susceptibles a las infecciones y el efecto de las drogas sobre la homeostasis es mayor que en los niños mayores. Por esto también la frecuencia de complicaciones neurológicas es mayor. La pobreza y la marginación parecen predisponer al Síndrome (1).

De hecho todos los niños de esta serie son marginados parece que la desnutrición presente en todos ellos, aunque en leves grados, mantuviera la integridad de la función enzimática de las mitocondrias en un estado de precario equilibrio que se desbarata de modo espectacular ante la agresión vírica, que además impone ayuno adicional y sobrecarga medicamentosa (9). A pesar de que la influencia de la aspirina está aún en discusión no se pudo evaluar su efecto en los niños de nuestra serie por la imprecisión de los datos de los padres, que frecuentemente no recordaban los medicamentos administrados y a veces tenían contradicciones. De cualquier modo parece recomendable no prescribir ASA en casos de influenza o varicela (21).

El cuadro clínico tiene gran variabilidad. En la mayoría existen antecedentes de infección viral previa, pero en dos de nuestros niños no se presentó evidencia de ella, igualmente casi todos tuvieron vómitos y dolor abdominal que originaron deshidratación y acidosis metabólica, y en todos los niños existió alteración de su conciencia, cuyo grado, clasificado según el C.D.C., no estuvo directamente relacionado con el pronóstico. La encefalopatía varía desde la desorientación y el delirio hasta el coma profundo con arreflexia pupilar y osteotendinosa, presagio de muerte, pero en todos los pacientes existió un momento en el que característicamente se encontró inconciencia con posición de decorticación, pupilas inestables e hiperreflexia osteotendinosa. Los estímulos dolorosos en este estado desencadenan contracturas musculares violentas con opistotonos y a veces convulsiones.

El fondo de ojo en algunos niños muestra signos de papiledema moderado, en otros fue normal. El hígado fue habitualmente normal a la exploración manual, pero en dos de nuestros niños estaba aumentado de tamaño. La ictericia se encontró en dos casos, pero fue tan leve que no se relacionó con la encefalopatía, en cambio las transaminasas y el T.P. estuvieron siempre alterados.

El L.C.R. fue en todos los niños normal y la presión del mismo medida en algunos mediante un manómetro de adaptación casera, fue variable pero más elevada en los niños graves.

A partir del estadio 3, los niños pueden mejorar o agravarse. Los primeros comienzan a recobrar la conciencia en el lapso de horas, pueden fijar la mirada en objetos y seguirlos, obedecen órdenes simples y en uno o dos días pueden incorporarse. Todos ellos muestran alteración de la función cerebelar durante la recuperación, y tienen trastornos de la coordinación y del equilibrio que desaparecen paulatinamente. El apetito reaparece y 5 a 6 días están normales, aptos para ir a la casa.

Dependiendo de la edad pueden presentar secuelas, uno de nuestros niños, el más joven de nuestra serie presentó ceguera y fue da-

do de alta en ese estado.

Los niños que se agravan pasan con rapidez variable a los estadios 4 y 5, frecuentemente tienen convulsiones que son refractarias al tratamiento, su inconciencia se agrava, tienen a presentar abundantes secreciones, trastornos respiratorios graves, inestabilidad de su TA, paros respiratorios, trastornos hemorrágicos y muerte. El último de nuestros pacientes, regresó de su estadio 4 a la normalidad luego de una diálisis peritoneal desesperada.

En esencia el tratamiento es de sostén, la administración de glucosa y el control de la hipoglicemia son de gran importancia. El mantenimiento del equilibrio hídrico es fundamental y los líquidos de mantenimiento se limitan a los dos tercios del requerimiento basal, con una concentración de Na. de 30 mEq/lit (1, 7). Se corrige la acidosis con pequeñas dosis de bicarbonato, cuidamos la oxigenación, procuramos aspirar secreciones al menor número de veces y con gran cuidado, pues se sabe que inducen elevación de la P.I.C. (1). La administración de vitamina K se indicó precozmente y en todos nuestros pacientes hemos administrado B. metazona sin que existan aún bases firmes que la apoyen (1).

BIBLIOGRAFIA

1. Azmy, B. y col.: Síndrome de Reye: una enfermedad cuya curación es prevenible. *Clínicas Pediátricas de N.A.* Vol. 3: 457, 1980.
2. Brown, T., Hug, G., Lansky, L. et al.: Transiently reduced activity of carbamyl phosphate synthetasa and arnithil transcarbamylase in liver of children with Reye's Syndrome. *N. Engl. J. Med.* 294: 861, 1976.
3. Braw, W.R., Hunter, D., Turnbull, H.M.: Acute meningoencephalitis of childhood, report of six cases. *Lancet*, 9: 221, 1929.
4. Castleman, B. and Mc Neely B.U.: Case record of the Massachusetts General Hospital: Weekly Clinical pathological exercise. *N. Engl. J. Med.*, 276: 47, 1967.
5. Chávez-Carvallo, E., Ellefson, R.D. and Gómez M. R.: An Apflatoxin in the liver of the pa-

- cient with Reye's Syndrome. *Mayo Clin.*, 51: 48, 1967.
6. Colon, A.R. and col.: Viral potentation of chemical Toxins in the Experimental Syndrome of hypoglycemia, Encephalopathy and visceral fatty Degeneration. *Am. J. Dis.*, 19: 1091, 1974
 7. Comité de Redacción Síndrome de Reye. Tratamiento. *Tribuna Médica*: V-9: 4, 1980.
 8. Corey, L.: Reye's Syndrome An Epidemiological Approach in Pollack, J.D. (ed): *Reye's Syndrome N.Y. Grune and Stratton*, pp: 179, 1975.
 9. De Vivo, D., Keating, J., Hyman, M.: Encefalopatía Aguda con degeneración grasienta de las víceras. *Clin. Ped. N.A.*, Agosto.: 527, 1976.
 10. Fitzgerald, J., Clark, J., Angelides, A.: Valor pronóstico de la Amoniemia en el Síndrome de Reye. *Pediatrics*, 4: 477, 1982.
 11. Glick, T., H., Likosky, W.: Reye's Syndrome an epidemiological approach. *Pediatrics*, 46: 371, 1970.
 12. Glasgow, A.M., et al.: Production of the Features of Reye's Syndrome in Rats with 4 pentenoic acid. *Pediat. Res.* 3: 12, 1978.
 13. Hurwitz, E, y Goodman R. Un brote de casos de Síndrome de Reye asociados a Varicela. *Pediatrics*, Vol. 4, No. 6, 418, 1982.
 14. Huttenlocher P.R.: Reye's Syndrome: Relation of outcome to therapy *J. Pediatrics* 80: 845-850, 1972.
 15. Linneman, C.C. Jr. Kauffman C.A. Shica L. Association of Reye's Syndrome with viral infection *Lancet*, Z: 179-184, 1974.
 16. Lovejoy, F.H. Smith M.S. et al.: Clinical Staging in Reye Syndrome *Am. J. Dis. Child*, 128, 36-41, 1974.
 17. Moritner E.A., Hepaco M.L.: Varicela with hipoglicemia possibly due to salicylates. *Ams. Drs. Chil* 103: 91, 1962.
 18. Reye, R., Morgan, G. and Baral J.: Encephalopathy and Fatty Degeneration of the Varicela. *A disease entity in Childhood Lancet* 2: 749-752, 1963.
 19. Reynolds, D. et al.: Antbreak of Reye's Syndrome associated with Influenza B.J. *Pediatrics*, 80: 429-432, 1972.
 20. Shih, V.E. and Epon M.L.: Urea Cand the disorders. In Standburey, J.B. Wyngoarden J.B. and Frederickson D.C. (eds): *Metabolic Basis of inherited Diseases*, N. Y. Mc. Graw Hied, pp. 330-392, 1972.
 21. Starko K. Ray Dominguez L.: Síndrome de Reye y uso de Salicilatos. *Pediatrics*, Vol. 10, No. 6, pp. 413, 1980.
 22. Sullivan B., Nelson.: Síndrome de Reye en menores de un año de edad. Algunas observaciones Epidemiológicas. *Pediatrics*, Vol. 3, 219, 1980.
 23. Thaller, M.M.: Pathogenesis of Reye's Syndrome: A Working Hipotesis. *Pediatrics*, 26, 925-938, 1980.
 24. Tongsgard, J. Huttenlocher, P. and Thisted R.: Acidemia Láctica en el Síndrome de Reye. *Pediatrics*, Vol. 13, 29, 1982.
 25. Viteri Larrea A y col.: Síndrome de Reye Reporte de un caso. *Educación Médica continuada*, Vol. 1, No. 6, 1983.