

## SINDROME DE REYE. PRESENTACION DE 2 CASOS

Hospital Pediátrico Docente del Cerro

Dr. Oscar R. Jiménez Pantoja\*, Dr. Regino Piñeiro Lamas\*\*,  
Dr. Héctor Pérez Aparicio\*\*\* y Dr. Abiel Orrego Marrero\*\*\*\*

Se presentan 2 pacientes menores de 1 año (de ambos sexos), diagnosticados con el síndrome de Reye, en el Hospital Pediátrico Docente del Cerro. Se hace una revisión de la entidad y se señala la gravedad de la misma.

### INTRODUCCION

En 1963, Reye, Morgan y Baral<sup>1</sup> describieron las características clínicas y anatomopatológicas de un grupo de niños que presentaron alteración profunda de la conciencia, convulsiones, alteración del tono y los reflejos musculares, con fiebre y vómitos. Señalaron que el inicio de esta enfermedad solía acompañarse de tos, rinorrea y dolor de garganta, así como de oído; con frecuencia existieron hipoglucemia y valores bajos de glucosa en el líquido cefalorraquídeo; las transaminasas séricas glutamicooxalacética y glutamicopirúvica estaban aumentadas en los pacientes a los

\* Especialista de I Grado en Pediatría. Instructor de la Facultad de Medicina "Salvador Allende" del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Ciudad de La Habana.

\*\* Especialista de II Grado en Endocrinología. Jefe del Departamento de Endocrinología. Instructor de la Facultad de Medicina "Salvador Allende" del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Ciudad de La Habana.

\*\*\* Especialista de I Grado en Pediatría. Jefe del Servicio de Terapia Intensiva.

\*\*\*\* Especialista de II Grado en Anatomía Patológica. Jefe del Departamento de Anatomía Patológica. Asistente de la Facultad "10 de Octubre" del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Ciudad de La Habana.

cuales se dosificó. Diecisiete de los 21 niños estudiados por estos autores murieron, la necropsia mostró alteraciones anatomopatológicas notablemente uniformes, tumefacción cerebral, hígado ligeramente crecido, duro, amarillo brillante y pálido, también ensanchamiento ligero de la corteza suprarrenal.

A los 23 años de haber sido descrito este síndrome por primera vez, su causa es aún desconocida. El objetivo de este trabajo es presentar 2 pacientes menores de 1 año con esta entidad, y hacer una breve revisión del mismo.

#### *Presentación de casos*

##### **Caso 1**

Paciente F.P.G., de historia clínica número 211338, de la raza blanca, del sexo masculino, de mes y medio de edad, con antecedentes perinatales de parto por extracción con fórceps, llanto inmediato y no administración de oxigenoterapia. No tenía antecedentes patológicos familiares.

*Historia de la enfermedad actual.* Paciente que a los 35 días de nacido presentó un cuadro febril agudo, acompañado por tos, que fue diagnosticado como un proceso catarral. Tres días después presentó convulsiones tonicoclónicas generalizadas y fue remitido al Hospital Pediátrico Docente del Cerro donde se le realiza una punción lumbar que mostró una celularidad de 150 con predominio de los polimorfonucleares (95 %), proteínas (103 mg/L) y glucosa normales (2,5 mmol/L). Se consideró como una meningoencefalitis bacteriana y se trató con penicilina y cloranfenicol. Las convulsiones fueron tratadas con difenilhidantoína y fenobarbital; se administró manitol durante 48 horas y dosis adicionales de diazepam. Después fue tomándose el sensorio paulatinamente hasta el coma profundo, y se mantuvo así hasta su fallecimiento a los 7 días.

Examen físico. Fácies: normal; mucosas: normocoloreadas; peso: 3,7 kg; talla: 58 cm. Aparato cardiovascular: latido de la punta no visible ni palpable. Tonos cardíacos rítmicos y bien golpeados. No soplos. Frecuencia cardíaca: 140 latidos por minuto. Aparato respiratorio: murmullo vesicular audible. No estertores. Frecuencia respiratoria: 40 por minuto. Aparato digestivo: abdomen suave y depresible. No visceromegalia.

*Examen neurológico.* Sensorio tomado, fontanela anterior normotensa e hiporreflexia en miembros inferiores.

*Exámenes complementarios.* Hemograma inicial: normal; glicemia (3,2 mmol/L), gota gruesa y grano en el líquido cefa-

lorraquídeo: negativos; electroencefalograma: lento, generalizado, con puntas irritativas.

Punción lumbar (evolutiva) al sexto día: 65 células (65 % linfocitos) y Pandy: ++++; glucosa: 2,5 mmol/L; proteína: 103 mg/L.

Hemograma (evolutivo): hemoglobina: 106 g/L y leucograma con ligera desviación a la izquierda.

Electrocardiograma: trazado normal.

Gasometría: acidosis metabólica.

Ionograma: hiponatremia e hipocloremia.

## Caso 2

Paciente C.L.C., de historia clínica número 213313, de la raza mestiza, del sexo femenino, de 9 meses de edad, con antecedentes perinatales de parto por cesárea, por presentación pelviana. No antecedentes patológicos familiares ni personales a señalar. El desarrollo psicomotor fue normal.

*Historia de la enfermedad actual.* Paciente con antecedentes de fiebre (38 °C) y vómitos en número de 2, de 4 días de evolución, al que se le había diagnosticado una faringoamigdalitis, y se le indicó un tratamiento con penicilina procaínica durante 3 días. Al día siguiente la paciente ingresa en nuestro centro en el Servicio de Misceláneas, donde permaneció aproximadamente una hora; allí presentó una convulsión tonicoclónica generalizada y después de administrársele las medidas correspondientes, se le trasladó a la Sala de Terapia Intensiva. En la sala de hospitalización se le había realizado un hemograma con predominio linfocitario y una prueba del líquido cefalorraquídeo que resultó normal; la convulsión cedió con una dosis de diazepam. Posteriormente se le administró manitol e hidrocortisona, así como penicilina y cloranfenicol por sospecha de infección del sistema nervioso central (SNC). A pesar de estas medidas, se manifiesta toma marcada del sensorio, hipertonia e hiperreflexia de ambos miembros superiores e inferiores y un cuadro de dificultad respiratoria asociado con la aparición de una segunda convulsión, a las 12 horas siguientes. Se sustituyó entonces la penicilina por la gentamicina y la difenilhidantoína por el diazepam. En las horas siguientes se hizo necesaria la ventilación asistida (SERVO) ante la presencia de un agravamiento de la insuficiencia respiratoria. Se transfundió con sangre total y se le administró dopamina. Falleció en un cuadro de depresión miocárdica alrededor de 10 horas después de estar siendo

ventilada. Su estancia en el hospital fue de menos de 48 horas.

*Examen físico.* Facies: normal; mucosas; normocoloreadas; peso: 8 kg; talla: 69 cm. Aparato cardiovascular: latido de la punta no visible ni palpable, tonos cardíacos rítmicos y bien golpeados. No soplos. Frecuencia cardíaca: 148 latidos por minuto. Aparato respiratorio: a su ingreso fue normal, transcurrida una hora de su estancia en sala de hospitalización comenzó a presentar dificultad respiratoria con tiraje intercostal y subcostal, así como polipnea. Aparato digestivo: abdomen suave y depresible. No visceromegalia.

*Examen neurológico.* A su ingreso, aparentemente normal, y transcurrida aproximadamente una hora presenta la toma marcada del sensorio con mirada fija, reflejos corneales y fotomotor débiles, rigidez de la nuca, discreta, no ofrecía respuesta a estímulos dolorosos. Posteriormente presentó convulsiones tonicoclónicas generalizadas y a continuación mantuvo un cuadro de hipertonia e hiperreflexia en los miembros superiores e inferiores con toma del sensorio.

*Exámenes complementarios.* Hemograma: al inicio el leucograma se presentó con predominio linfocitario y el líquido cefalorraquídeo fue normal, posteriormente se realizó (después de una segunda convulsión), otra punción lumbar y se obtuvo el líquido cefalorraquídeo con 32 células, donde predominaron los linfocitos, las proteínas y la glucosa fueron muy bajas, por los que no pudieron cuantificarse. Creatinina: 145 mmol/L.

El segundo hemograma demostró desviación a la izquierda; la glicemia fue normal (4 mmol/L) y la transaminasa glutamicopirúvica, 76 U/L, la transaminasa glutamicooxalacética fue de 140 U/L, las lipoproteínas de alta densidad, 615 U/L, la urea, 5 mmol/L. Los rayos X de tórax y el electrocardiograma fueron normales. Gasometría: acidosis respiratoria.

#### Hallazgos anatómopatológicos

En ambos casos, el estudio histopatológico puso de manifiesto como alteraciones fundamentales, la presencia de una esteatosis hepática intensa con necrosis focal de hepatocitos asociada con el infiltrado inflamatorio mononuclear intensa de los espacios porta. Esta alteración era más significativa en el primer caso descrito clínicamente.

En ambos casos fue patente la presencia del edema cerebral con degeneración neuronal de diferentes gradaciones y necrosis al nivel cortical.

En el primero de los casos existían, además, áreas de hemorragias subaracnoideas generalmente en relación con los focos necróticos.

Por último, se detectó vacuolización grasa de distribución irregular en los túbulos renales.

Como alteración asociada se observaron focos bronconeumónicos esporádicos en ambos pulmones de los 2 casos con marcado componente de edema, congestión y hemorragia, así como signos de *shock*, más evidentes en los riñones de ambos casos.

Es de significar que las infiltraciones grasas mencionadas con anterioridad, fueron corroboradas por técnicas especiales (Oil-Red) pues en ambos casos se observó con H-E la presencia de microvacuolas en el sarcoplasma del músculo cardíaco, muy sugestivas de infiltrado graso, pero que no fue posible corroborar con la técnica mencionada (figuras de la 1 a la 3).

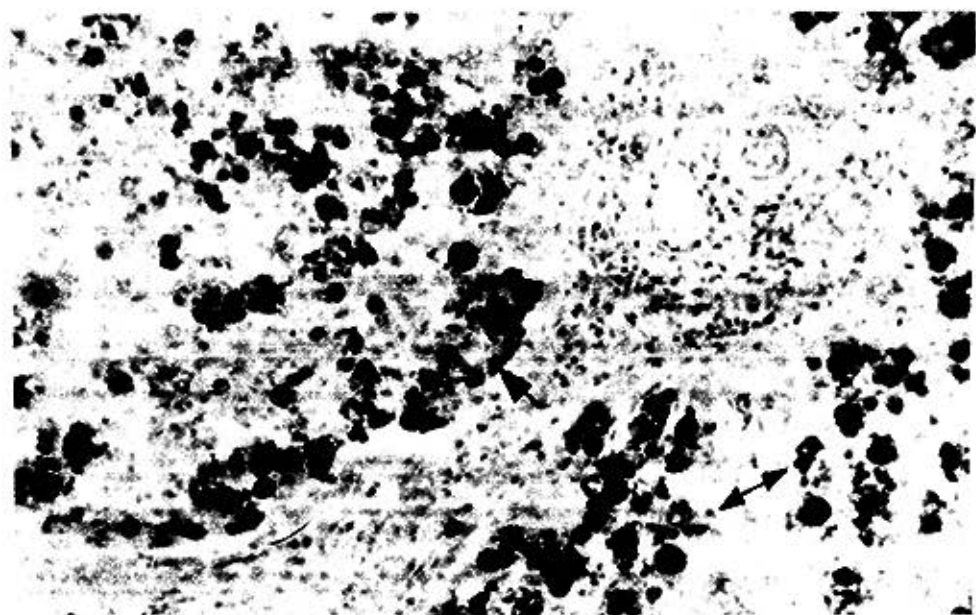


Figura 1. 100 X. Aspecto hístico de un corte hepático con coloración Oil-Red-hematoxilina (positiva), donde se manifiesta intenso infiltrado graso vacuolar (-flechas-) de hepatocitos, así como inflamación monocular del espacio porta (arriba-derecha).





Figura 2. H-E, 100 X. Zona hística de la corteza cerebral en la que se aprecian diferentes grados de daño hipóxico neuronal que incluye disgregación por edema y necrosis.

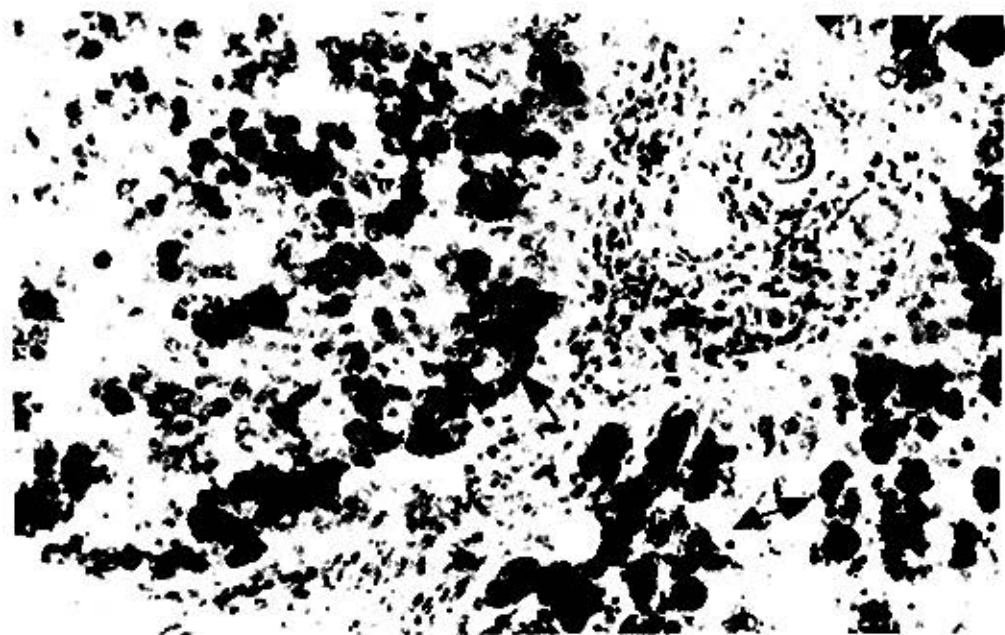


Figura 3. H-E, 200 X. Región de túbulo renales donde se aprecian la vacuolización de la distribución irregular intracitoplasmática (-{vacuolas-}).

## COMENTARIOS

El síndrome de Reye ocurre casi exclusivamente en niños, algunos autores<sup>2</sup> no encuentran preferencia por el sexo, otros en cambio encuentran mayor frecuencia en las hembras;<sup>3</sup> aunque su causa es desconocida, estudios epidémicos sugieren varios factores que incluyen infecciones virales en particular la varicela y los virus B de la influenza,<sup>4,5</sup> también se ha valorado la ingestión de sustancias químicas: salicilatos, antieméticos, etcétera.<sup>7</sup>

El curso clínico es bifásico, inicialmente el niño parece estarse recuperando sin complicaciones de una enfermedad viral, de las que es la más común en los lactantes, la gastroenteritis, y en los niños mayores, las enfermedades del tracto respiratorio y la varicela<sup>2</sup> y de súbito la irrupción de los vómitos, anuncia la aparición de la segunda fase; los signos y síntomas de disfunción del sistema nervioso central caracterizan la progresión del síndrome, aparece irritabilidad marcada, polipnea, confusión ligera hasta el coma. Pueden ocurrir convulsiones particularmente en lactantes. La rapidez y la extensión del deterioro de la función del S.N.C. varía de paciente a paciente. El niño severamente afectado puede estar comatoso y descerebrarse en un lapso de pocas horas desde el inicio de los vómitos.<sup>2</sup>

En la patogenia del síndrome se plantea que sea el resultado de toxinas extrínsecas o intrínsecas que afectan el metabolismo mitocondrial y secundariamente otras funciones metabólicas celulares.<sup>2</sup> Se plantea también que existe una susceptibilidad genética a la aparición de este síndrome tras la exposición a una enfermedad viral específica<sup>2,8</sup> y por último, que sea un defecto primario en el metabolismo del amoníaco, que tras esta exposición viral conduzca a un edema cerebral y al coma.<sup>9</sup> Es probable que estas hipótesis intervengan con elementos de validez, por ejemplo, la susceptibilidad genética puede considerarse como una predisposición, la infección viral, un factor desencadenante, y el metabolismo del amoníaco, un mediador. No es menos cierto que la exposición viral ha sido común a todos los pacientes y parece ser fundamental para el desarrollo del síndrome.

En los lactantes, la polipnea, el distrés respiratorio y las convulsiones, son más frecuentes al principio de la evolución, y los vómitos raramente se prolongan como en los niños mayores; la hipoglicemia es también más común en lactantes. *Huttenlocher y Trauner*<sup>2,10</sup> en una serie de 59 lactantes con este síndrome encontraron que casi el 80 % presentó niveles de glicemia inferiores a 2,8 mmol/L (50 mg/dL).

En los lactantes es mayor la mortalidad, y el riesgo de daño neurológico es severo en los sobrevivientes. Los pacientes que padecen del síndrome de Reye, tienen al inicio niveles de transaminasas en el suero elevados y el 90 % aproximadamente de los pacientes tiene también, al inicio, niveles de amoníaco en la sangre elevados, y el tiempo de protrombina elevado. Concretamente, el diagnóstico del síndrome de Reye no puede establecerse inequívocamente sin una biopsia hepática, y esto, sin embargo, no siempre es practicable, por lo tanto, deben existir condiciones necesarias para plantearlo en ausencia de un estudio hístico, éstas son: historia clínica de la enfermedad bifásica, como se señala al inicio, la naturaleza no inflamatoria de la encefalopatía aguda (menos de 10 células por  $mm^3$  del líquido cefalorraquídeo), evidencia bioquímica de disfunción hepatocelular, dada por la elevación de las transaminasas séricas (los valores de las transaminasas no se correlacionan bien con la gravedad de la enfermedad).<sup>11</sup>

En nuestros pacientes se pudo comprobar estas características clínicas señaladas y los hallazgos de las necropsias corroboraron el diagnóstico.

#### SUMMARY

Jiménez Pantoja, O. R. et al.: *Reye's syndrome. Presentation of two cases.*

The cases of two patients younger than one year (both sexes), with Reye's syndrome diagnosed at the Cerro Teaching Pediatric Hospital, are presented. A review of this entity is carried out and its severity is pointed out.

#### RÉSUMÉ

Jiménez Pantoja, O. R. et al.: *Syndrôme de Reye. A propos d'un cas.*

Los autores rapportent 2 cas d'enfants âgés de moins d'un an, des 2 sexes, diagnostiqués avec le syndrôme de Reye dans l'Hôpital pédiatrique universitaire de la municipalité Cerro. Ils font une revue de l'entité et soulignent sa gravité.



## BIBLIOGRAFIA

1. *Reyes, R. D. et al.*: Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera. A disease entity in childhood. *Lancet* 2: 749, 1963.
2. *Crocker, J. F.; P. C. Bagnell*: Reye's syndrome. A clinical review. *Can Med Assoc J* 124: 375, 1981.
3. *Glasgow, J. F.*: Clinical features and prognosis of Reye's syndrome. *Arch Dis Child* 59: 230, 1984.
4. *Glick, T. et al.*: Reye's syndrome. An epidemiologic approach. *Pediatrics* 46: 371, 1970.
5. *Castleman, B.; B. Mc Neely*: Case records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J med* 276: 47, 1967.
6. *Boitros, Azmy R. et al.*: Síndrome de Reye: una enfermedad cuya curación es predecible. *Clin Pediatr North Am* 27: 547-560, 3 Abr., 3 of Aug., 1980.
7. *Corey, L. et al.*: Diagnostic criteria for influenza associated Reye's syndrome. *Pediatrics* 60: 702, 1977.
8. *Bellman Martin, H. et al.*: Reye's syndrome in children under three years old. *Arch Dis Child* 57: 259, 1982.
9. *Thaler, M. M.*: Pathogenesis of Reye's syndrome. A working hypothesis. *Pediatrics* 56: 1081, 1975.
10. *Huttenlocher, P. R.; D. A. Trauner*: A Reye's syndrome in infancy. *Pediatrics* 62: 84, 1978.
11. *Randolph, M. et al.*: Encephalopathy, hepatitis and fat accumulation in viscera. *Am J Dis Child* 110: 95, 1965.

Recibido: 11 de septiembre de 1986. Aprobado: 28 de octubre de 1986.

Dr. Oscar R. Jiménez. Hospital Pediátrico Docente del Cerro. Calzada del Cerro No. 2002 esquina a Santa Teresa, municipio Cerro, Ciudad de La Habana, Cuba.