

Nota Clínica

Síndrome de Reye. Diagnóstico precoz por biopsia muscular

A. Palomeque Rico, A. Hostalot Abas, L. Jovani Roda, X. Pastor Durán

Unidad de Cuidados Intensivos. Subdivisión de Pediatría (Prof. R. Jiménez).
Hospital Clínico y Provincial. Universidad de Barcelona

Resumen

Se presenta el caso de un síndrome de Reye en un lactante de dos meses, diagnosticado mediante biopsia muscular a los dos días de iniciado el cuadro clínico. Se destaca el interés del estudio en músculo por la facilidad de acceso y la ausencia de contraindicación, incluso ante discrasia sanguínea, frecuente en los primeros días de la enfermedad.

Palabras clave: Síndrome de Reye, biopsia muscular

(*Act Ped Esp* 1994; 52: 374-376)

Summary

A case of Reye's syndrome in a two months old infant is reported, diagnosed by a muscle biopsy two days after the onset of the illness. It is pointed the interest of the in-muscle study due to the easy access, and the absence of contraindications. Muscle biopsy approach can be done along with coagulation disorders, frequently seen at the onset of the illness.

Key words: Reye's syndrome, muscle biopsy

(*Act Ped Esp* 1994; 52: 374-376)

Introducción

El síndrome de Reye (SR) es una encefalopatía aguda no inflamatoria asociada a alteración en la función hepática, que típicamente sigue a un proceso infeccioso agudo. Fue descrito en Australia en 1963 por Reye, Morgan y Baral¹ tras observar en un periodo de 11 años 21 casos de niños con hallazgos clínicos, analíticos y anatomopatológicos similares, de etiología desconocida y que parecían corresponder a una misma entidad clínica (pródromos de enfermedad vírica seguidos de vómitos, encefalopatía y trastornos de la función hepática). El estudio anatomopatológico mostraba infiltración grasa del hígado y de otras vísceras, por lo que se definió como encefalopatía y degeneración grasa visceral.

Desde su descripción, han aparecido múltiples estudios que han intentado correlacionar factores desencadenantes, y parece segura su relación con la ingesta de ácido acetilsalicílico^{2,3,4,5}. Desde que se ha restringido su uso en los procesos febriles, la incidencia de la enfermedad ha disminuido; en cambio, se ha observado también un aumento en los niños menores de cinco años^{6,7}. Aunque los aspectos clínicos, metabólicos y patológicos son conocidos, la etiología y patogénesis de la enfermedad siguen siendo un misterio^{6,7}.

La alteración anatomopatológica se describió inicialmente por microscopía óptica como degeneración grasa de las

vísceras, fundamentalmente del hígado. Posteriormente, mediante estudio por microscopía electrónica⁸ se vio que la alteración fundamental radicaba en las mitocondrias (disminución del número, aspecto globuloso, menor densidad electrónica de la matriz, disminución o ausencia de los gránulos intramitocondriales, aumento de tamaño y alteración en la membrana mitocondrial). Partin et al.⁸ demuestran que los cambios mitocondriales desaparecen rápidamente cuando mejora la situación clínica del enfermo; obtienen las biopsias en los 2 primeros días de la sospecha diagnóstica de la enfermedad, y las repiten de 3 a 7 días después de la primera y 2 meses más tarde. Este hecho sugiere la presencia de alguna sustancia en el plasma que altere la actividad y la estructura mitocondrial, y cuyo efecto sea reversible. Posiblemente se trata de cambios secundarios a la alteración en la actividad enzimática; también a la presencia de actividad lipolítica⁹ en el suero al detectar niveles elevados de ácidos grasos libres (especialmente dicarboxílicos). Tonsgar JH¹⁰ somete mitocondrias hepáticas *in vitro* al efecto del suero de pacientes con SR y observa cambios morfológicos similares a los que sufren las mitocondrias de los enfermos. La alteración ultraestructural y la degeneración grasa de las vísceras está presente en todo el organismo y no sólo limitado al tejido hepático, como se describió inicialmente; pero no es, en absoluto, patognomónico de la enfermedad¹¹.

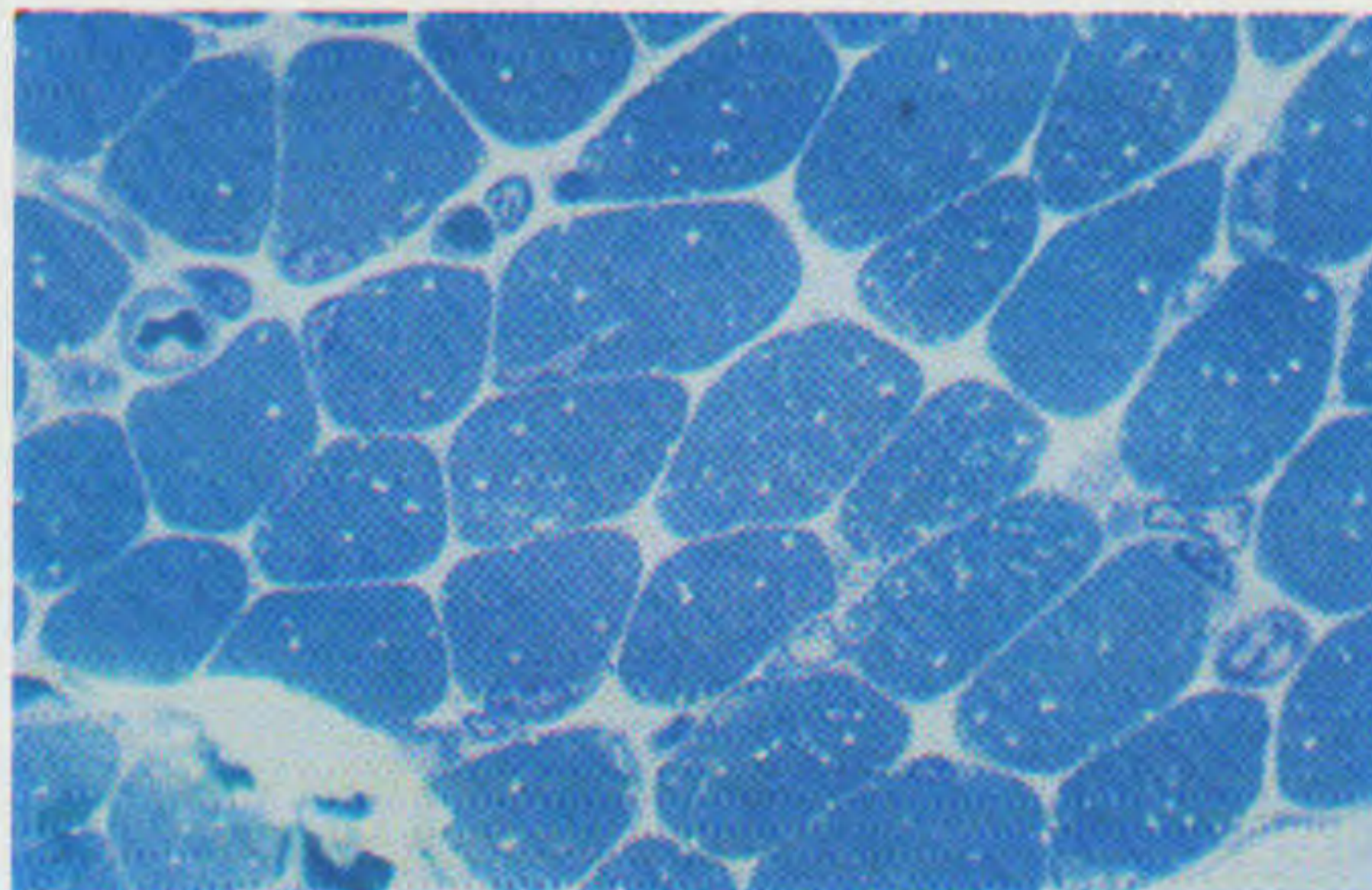
Caso clínico

Lactante varón de 2 meses de edad, raza negra, cuyo motivo de consulta era postración, desconexión ambiental y diarrea (2-3 deposiciones líquidas sin productos patológicos) de pocas horas de evolución. Había sido visitado por su pediatra el día anterior por catarro de vías altas y no había ingerido ningún fármaco. Entre sus antecedentes personales y familiares no había datos reseñables. Había seguido controles pediátricos y tenía un desarrollo ponderal y psicomérico normal. La exploración física a su ingreso mostró un paciente con muy mal estado general, hipotonía intensa y generalizada, desconexión ambiental, respiración irregular con apneas, taquicardia 190 pm, temperatura axilar 35 °C, TA 40/20, ojos hundidos, fontanela deprimida, signo del pliegue muy positivo, mucosas secas y hepatomegalia de 1 cm.

Se procedió a intubación, ventiloterapia y tratamiento del trastorno hemodinámico. En los exámenes complementarios practicados destacaban acidosis mixta (pH 7,09; CO₂ 52 mmHg, O₂ 42 mmHg; B act 15,9 mmol/L; B st 12,3 mmol/L; EB-13,4 mmol/L), hemograma con una moderada desviación a la izquierda y serie roja normal (leucocitos 14.970, cayados 11%), bioquímica (Na⁺ 135 mEq/L; K⁺ 6,8 mEq/L hemolizada), creatinina (1,6 mg/dL), glucemia 90 mg/L, calcemia 7,2 mg/dL, ASAT 117 mU/mL, ALAT 454 mU/mL, amonio < 10 µg/dL, pruebas de coagulación con tiempo de protrombina 23%, tiempo de tromboplastina parcial 49"/30", plaquetas 129.000/mm³, fibrinógeno 1 g/dL y PDF (+). La investigación toxicológica fue negativa para metales pesados, barbitúricos, AAS y otros. La bioquímica y presión del LCR por punción lumbar fueron normales. Las radiografías de tórax y abdomen no mostraron anomalías.

Tras su ingreso fue evolucionando desfavorablemente, con aparición de abundantes deposiciones sanguinolentas, aumento de la hepatomegalia, instauración de CID, e inicio a las 10 horas de estado convulsivo. La ecografía transfontanelar no mostró signos de edema ni hidrocefalia. Las cifras de ASAT y ALAT llegaron a 1.650 y 2.680, respectivamente, al día siguiente del ingreso, y el cuadro de CID quedó establecido a pesar del tratamiento sustitutivo, llegando a valores máximos de TP < 10%, TTP 90"/32, plaquetas 30.000/mm³, fibrinógeno 0,3 g/dL y PDF (++) . Empezó a recuperarse al cuarto día, simultáneamente al descenso de la cifra de transaminasas. La glucemia se mantuvo en valores límite a pesar del aporte endovenoso. La cifra de amonio en sangre, por otro lado fue indetectable en todas las determinaciones (a raíz de este caso se pudo comprobar la malfunción de la técnica). Los cultivos de sangre, orina, heces y LCR fueron negativos. El estudio virológico en sangre y aspirado nasofaríngeo resultó negativo, con látex para rotavirus en heces positivo en dos determinaciones.

El EEG al segundo día mostró actividad de base de muy bajos potenciales, destacando la presencia de crisis



Biopsia muscular efectuada a nivel del cuádriceps. Microscopia óptica 1 x 440 con infiltración moderada de pequeñas vacuolas lipídicas

de inicio ténporo-occipital derecho con posterior difusión contralateral.

Al cuarto día se efectuó biopsia muscular, ya que la coagulación del enfermo no permitía hacer una biopsia hepática transcutánea, informando de hallazgo de infiltración moderada de pequeñas vacuolas lipídicas (figura). Al sexto día se efectuó la biopsia hepática, cuyo estudio por microscopia óptica (dada la presencia de vacuolas lipídicas), resultó compatible con síndrome de Reye. El informe de microscopia electrónica concluyó en que no habían datos suficientes para apoyar dicho síndrome.

El estudio de errores innatos del metabolismo (ciclo de la urea, β-oxidación de ácidos grasos, déficit de carnitina, fructosemia, y síndrome de la triple H) se informó como negativo.

La TAC y la RNM practicadas precozmente mostraron atrofia córtico-subcortical global con predominio en lóbulo temporal izquierdo, que persiste en la actualidad.

El EEG a los dos meses del episodio agudo mostró actividad cerebral discontinua con brotes de actividad separados por periodos de bajos potenciales con menor amplitud de voltaje en hemisferio izquierdo y paroxismos generalizados de puntas lentas que coinciden con mioclonías.

El enfermo, en el momento del alta hospitalaria, presentaba afectación neurológica global con presencia de hipertonia generalizada, hipotonía axial, retraso psicomotriz, pérdida de adquisiciones y crisis de mioclonías, muy frecuentes y rebeldes al tratamiento.

Discusión

En la actualidad se aceptan como de sospecha diagnóstica *versus* diagnóstico de síndrome de Reye la concurrencia de los siguientes criterios¹²:

1. Encefalopatía aguda no inflamatoria, constatada por trastorno en el nivel de conciencia

2. Cualquier alteración lipídica del hígado, documentada por biopsia o autopsia, o un aumento del triple o más en los niveles plasmáticos de ASAT, ALAT o amonio

3. Ausencia de otra explicación razonable a la alteración hepática o encefálica

4. Criterios opcionales como leucocitos en LCR ≤ 8 leucocitos/mm³ y estudio histológico del tejido cerebral que demuestre edema sin inflamación perivascular o meníngea

Aunque estos criterios no dependan del estudio histológico, se ha demostrado una correlación directa con los casos documentados con estudio de biopsia hepática.

En este caso existen datos en contra de dichos criterios, como niveles de amonio normal (la técnica mostró errores por problemas de calibración, aunque también se han descrito casos con niveles normales) y un informe de microscopía electrónica hepática en la que no hay datos suficientes para apoyar el SR (aunque ésta se realizara tarde y está descrita la recuperación estructural de las mitocondrias⁷). La presentación y la evolución tanto clínica como analítica son sugestivas, apoyadas en los criterios de encefalopatía aguda no inflamatoria, aumento a más del triple en los niveles de ASAT y ALAT, sin evidencia de otro proceso que explique la alteración hepática y encefálica, biopsia hepática con presencia de vacuolas lipídicas (posiblemente si se hubiera realizado en el segundo día, ésta sería más concluyente) y biopsia muscular con infiltración grasa del tejido.

El motivo de presentar este caso es el de apuntar la posibilidad de hacer un diagnóstico temprano apoyado por la práctica de una biopsia muscular en aquellos pacientes con grave trastorno de la función hepática, ya que generalmente no será posible llevar a cabo en estos sujetos una biopsia hepática transcutánea, o bien sólo sería realizable por vía transyugular. El acceso a una biopsia muscular es fácil, se puede practicar en cualquier momento evolutivo, no ofrece complicaciones y lo más importante es que se puede acceder al diagnóstico más pronto y quizá con más garantías.

En consecuencia se preconiza, en aquellos casos en que la biopsia hepática no sea posible, la práctica de biopsia muscular en las primeras 48 horas de la enfermedad y estudiar mediante microscopía óptica y electrónica^{13,14}.

5. Halpin T, Holtzauer F, Campbell R et al. Reye's syndrome and medication use. *JAMA* 1982; 248: 687-691.

6. Heubi J, Partin JC, Partin JS et al. Reye's syndrome: current concepts. *Hepatology* 1987; 7: 155-164.

7. Hurwitz E, Barret M, Bregman D et al. Public health service study of Reye's syndrome and medications. *JAMA* 1987; 257: 1.905-1.911.

8. Partin J, Schubert W, Partin JS. Mitochondrial ultrastructure in Reye's syndrome (encephalopathy and fatty degeneration of the viscera). *New England Journal of Medicine* 1971; 285(24): 1.339-1.343.

9. Kang ES, Matsuo N, Nagai T et al. Serum lipolytic activity in Reye's syndrome. *Clin Chim Acta (Netherlands)* 1989; 184(1): 107-114.

10. Tonggar JH. Effect of Reye's syndrome serum on the ultrastructure of isolated liver mitochondria. *Lab Invest (United States)* 1989; 60(4): 568-73.

11. Kimura S, Kobayashi T, Tanaka Y et al. Liver histopathology in clinical Reye syndrome. *Brain Dev (Japan)* 1991; 13(2): 95-100.

12. CDC: Reye's syndrome-United States 1984. *MMWR* 1985; 34: 13-16.

13. Matsuishi T, Yamaguchi Y, Terasawa K et al. The differential diagnosis of Reye syndrome: muscle biopsy evaluation. *Brain Dev (Japan)* 1987; 9(6): 610-4.

14. Shapira Y, Deckelbaum R, Statter M et al. Reye's syndrome: diagnosis by muscle biopsy? *Arch Dis Child* 1981; 56: 287-291.

Fecha de recepción: 30-VII-93

Fecha de aceptación: 20-I-94

A. Palomeque Rico

Hospital Clínico y Provincial. UCI Pediatría

C/ Villarroel, 170

08036 Barcelona

Bibliografía

1. Reye RD, Morgan G, Baral J. Encephalopathy and degeneration of the viscera: a disease entity in childhood. *Lancet* 1963; 2: 749-752.

2. Starko K, Ray CG, Domínguez LB et al. Reye's syndrome and salicylate use. *Lancet* 1980; 66: 859-864.

3. Reye's syndrome. Ohio, Michigan. *MMWR* 1980; 29: 532-530.

4. Waldman R, Hall W, McGee H et al. ASA as a risk factor in Reye's syndrome. *JAMA* 1982; 247: 3.080-3.094.