

## Presentación de casos

### SINDROME DE REYE: INFORME DE UN CASO EN ADULTOS

Se describe el caso de una mujer joven atendida en el Hospital San Ignacio (Santafé de Bogotá), con diagnóstico *postmortem* de síndrome de Reye. Seguidamente, se revisan y discuten los aspectos fisiopatológicos y los concernientes al diagnóstico y la terapéutica.

#### INTRODUCCION

Este síndrome fue descrito por Reye en 1962, cuando informó de 21 niños australianos con encefalopatía y degeneración hepática grasa (1) y ratificado por Johnson en Estados Unidos en 1963 (2). Desde entonces se describe como una entidad aguda, potencialmente fatal, con mortalidad que oscila entre 29 y 45%, de etiología desconocida, que cursa con encefalopatía metabólica y disfunción hepática, presentándose habitualmente en niños y raramente en adultos. Los virus, especialmente los *Influenzae* A y R, entre otros, se han implicado en la etiología del síndrome, al igual que la terapia con salicilatos, utilizada principalmente en niños con enfermedades virales o con patología reumatológica (3-6).

#### Presentación del caso

Ingresa al Hospital Universitario San Ignacio una mujer de 20 años de edad, procedente de Santafé de Bogotá, quien presentaba cuadro de cuatro días de evolución, consistente en dolor lumbar bilateral, disuria de ardor, fiebre no cuantificada, astenia y adinamia. Había recibido gentamicina en los días previos a su entrada, por sospecha de infección urinaria, sin mejoría. Dos días antes de ingresar presentó agitación psicomotora y prurito intenso en hemiabdomen superior y región vulvar. No tenía antecedentes importantes. Ingresó al servicio de urgencias con signos vitales normales, y como datos positivos se encontraron huellas de rascado en hemiabdomen superior, flujo genital blanquecino no fétido, con alteraciones al examen neurológico dadas por disprosexia y desorientación en tiempo.

Se hospitalizó con impresiones diagnósticas de síndrome mental orgánico, probable infección urinaria y candidiasis vulvovaginal. Los exámenes paraclínicos mostraron tan sólo discreta leucocitosis de 12.800, 93% neutrófilos y linfocitos 7%; las pruebas de función renal al igual que el parcial de orina fueron normales; las pruebas de función hepática revelaban tan sólo una elevación discreta de la transaminasa glutamicoxalacética (89.7UI); los Rx de tórax fueron normales.

La evolución neurológica fue de fluctuaciones en el estado de conciencia, entre normalidad y agitación psicomotora con confusión, presentando un episodio convulsivo tónico-clónico generalizado por lo que fue necesario realizar impregnación con 1 gr de difenilhidantoína. No hubo, a pesar de esto, cambios en el examen neurológico postictal. Las posibilidades diagnósticas planteadas en ese momento fueron encefalitis o vasculitis del SNC por enfermedad del tejido conectivo. La

tomografía cerebral mostró edema cerebral leve (Figura 1) y el LCR de presión normal no mostró consumo de glucosa ni elevación de las proteínas, pero tuvo 303 células de predominio linfocitario (73%), con hematíes de 9/mm<sup>3</sup>. La serología del VDRL del líquido al igual que las coloraciones y cultivo fueron negativos; se enviaron muéstras para estudio virológico; las pruebas inmunológicas fueron negativas.

Volvió a convulsionar, llegando al estado epiléptico, por lo que fue necesario trasladarla a la Unidad de Cuidado Intensivo para coma barbitúrico y ventilación mecánica. Se repitió la punción que mostró descenso de las células hasta 95, persistiendo el predominio linfocitario de 90%, nuevamente con gram y cultivos negativos. Entonces, con alta sospecha de encefalitis sin poder determinar en ese momento si era de etiología herpética o no, se inicia acyclovir a dosis de 250 mg IV cada ocho horas, además de programa de hiperventilación. A las 72 horas se suspendió el coma barbitúrico, observando que la paciente permanece en coma profundo, arrefléxica, flácida, con ausencia de reflejos de tallo cerebral. La gammagrafía cerebral mostró conservación de la perfusión cerebral sin áreas de hipercaptación (Figura 2). Se planteó la necesidad de biopsia cerebral, pero coincidió con prolongación de los tiempos de coagulación, fiebre, acidemia metabólica y leucocitosis, todo condicionado por cuadro séptico de origen pulmonar por neumonías bilaterales. Se cultivó en secreción orotraqueal *Staphylococcus aureus* por lo cual se inició oxacilina sódica y además nutrición parenteral. Otros exámenes paraclínicos revelaron hipoalbuminemia severa con hipomagnesemia, hipocalcemia, aumento del fibrinógeno y elevación de transaminasas hasta 148.5UI y 131.8UI laTGO y TGP, respectivamente. Desarrolló posteriormente inestabilidad hemodinámica, sin mayor respuesta neurológica, con empeoramiento de su cuadro séptico, falleciendo nueve días después de su ingreso.

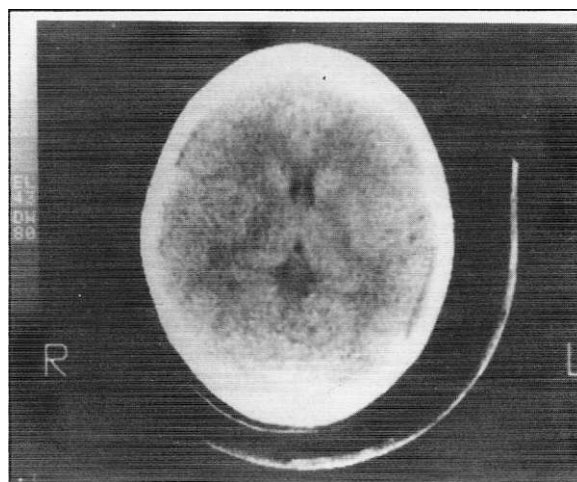


Figura 1. Corle tomográfico en donde se observa edema cerebral leve por obliteración del sistema ventricular.

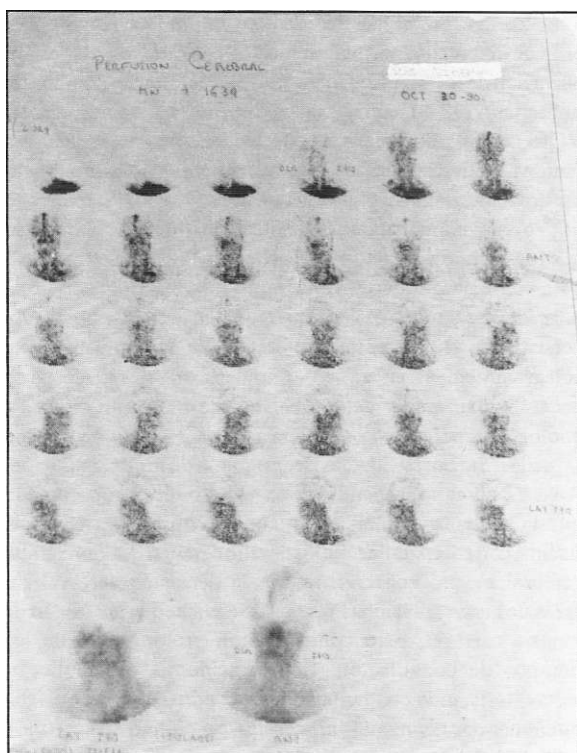


Figura 2. Gamagrafía cerebral donde se muestra fase arterial con adecuada perfusión, sin áreas de hipercaptación en imágenes tardías.

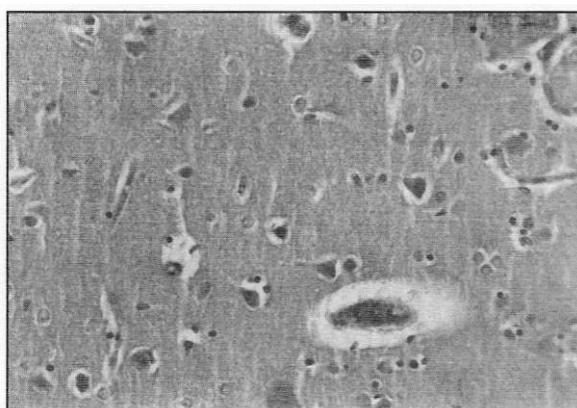


Figura 3. Corte histológico del tejido cerebral con cambios de edema cerebral.

La necropsia fue autorizada y realizada con los siguientes hallazgos: edema cerebral masivo severo con herniación de las amígdalas cerebelosas (Figura 3), síndrome de Reye por esteatosis hepática de microvacuola (Figura 4) y lesión mitocondrial a la microscopía electrónica (Figura 5); bronconeumonía hemorrágica abscedada. Los resultados virológicos se obtuvieron después de fallecer la paciente, siendo éstos negativos.

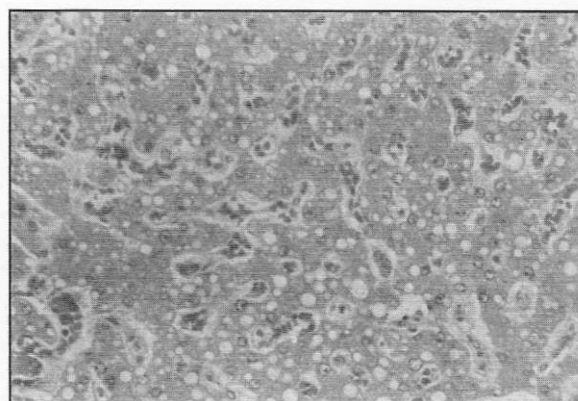


Figura 4. Corte histológico del hígado donde se muestra degeneración grasa de vacuola pequeña.

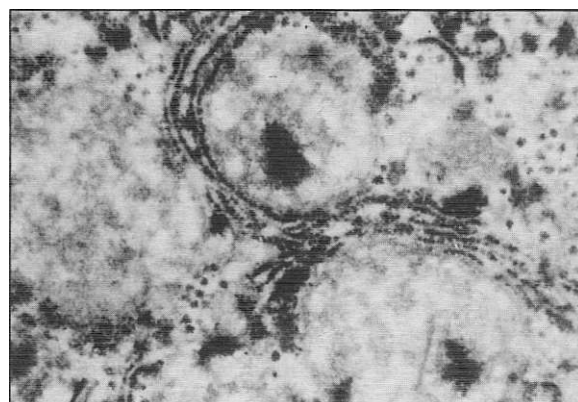


Figura 5. Lesión mitocondrial con disminución en número y ensanchamiento en corte de microscopía electrónica.

#### DISCUSION

La mayoría de estudios y series de casos, desde las descripciones iniciales de Reye, han sido de niños o adolescentes y sólo han sido publicados algunos informes de adultos con síndrome de Reye (8). La mayor parte de los adultos son jóvenes, aunque hay casos descritos de 61 años (9). Recientemente se ha encontrado asociado a SIDA (10). El cuadro clínico usualmente es similar al encontrado en niños aunque hay algunos rasgos especiales (11).

Existe evidencia de alteración estructural hepática, específicamente a nivel mitocondrial, que se debe estudiar por microscopía electrónica para diagnóstico diferencial con otros desórdenes metabólicos o tóxicos. Se ha comprobado acumulación de ácidos dicarboxílicos de cadena larga, producto de la betaoxidación de los ácidos grasos, que parece tener relación con la hiperamonemia (12). Al realizar el estudio histológico es necesario tener en cuenta que el choque prolongado, la autólisis *post mortem* y la fijación hipertónica de las muestras pueden alterar los hallazgos microscópicos, que se caracterizan por: infiltración grasa hepática con formación de microvacuolas, poca reacción inflamatoria y

ausencia de necrosis; disminución de los depósitos de glucógeno y del número de mitocondrias. Posteriormente ensanchamiento mitocondrial por inflamación celular osmótica y finalmente vacuolización del retículo endoplásmico con pérdida de la unión ribosomal.

Se han intentado correlacionar, hasta el momento sin éxito, los hallazgos histológicos con el estadio clínico. Sin embargo, se ha visto que los pacientes con compromiso severo del sistema nervioso central (SNC), por lo menos tienen ensanchamiento mitocondrial. Pero encontrar solamente disminución del número de mitocondrias no equivale a mejor pronóstico. Se cree que en este estadio histológico es donde una nueva injuria celular, como la hipoglicemia, el choque hipovolémico o los salicilatos podrían precipitar la progresión del síndrome de Reye (13).

Es curioso, sin embargo, que no haya cambios o disfunción neuronales a pesar de que la muerte de estos pacientes se debe a complicaciones inherentes al edema cerebral. El nexo entre la disfunción hepática y el compromiso del SNC no es claro; es acaso que el SNC responde paralelamente al hígado al estímulo tóxico, o su respuesta está mediada por el daño hepático? En estudios realizados bajo monitoria de presión intracraneana se ha señalado al amonio como responsable del aumento del flujo sanguíneo cerebral por sus propiedades hiperemiantes; esto y la pérdida de la autorregulación cerebral se constituyen en los causantes del edema cerebral, con daño neuronal (14).

Se ha implicado a los virus, especialmente al *Influenzae B* y *A*, en la etiología del síndrome de Reye, según la vigilancia epidemiológica iniciada en 1974 (3,4). Sin embargo, hay otros virus como el *varicella* (15), el *coxsackie*, el *Epstein-Barr*, el *parainfluenzae* y el polio, responsables también del desencadenamiento de la entidad (8).

El uso de salicilatos, como factor etiológico alterno, en especial el ácido acetilsalicílico se ha encontrado asociado al síndrome de Reye (16-19), en pacientes con infecciones

respiratorias altas. Se demostró que no hay sesgo de asociación entre el ácido acetilsalicílico y la entidad (20).

La incidencia cada vez menor del síndrome (250 a 500 casos por año hasta 1981 comparada con menos de 100 casos hasta 1986), se debe en gran parte a la conciencia de la comunidad con respecto a la utilización y consumo de salicilatos, aun en periodos de gran incidencia de infecciones por virus *influenzae B* (21-23).

La clasificación clínica de Lovejoy para los diferentes estadios del síndrome de Reye fue propuesta en 1974 (24) y aceptada formalmente por la Conferencia Sobre Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome de Reye en 1981 (25). Esta consiste en cinco estadios, los cuales pueden observarse en la Tabla 1. Deben tenerse en cuenta también los siguientes datos paraclínicos: aumento al doble en las cifras de transaminasas, aumento hasta tres veces del valor de amonemia, bilirrubinas normales o aumentadas no mayores de 2 mg/dl, tiempo de protrombina prolongado dos veces, líquido cefalorraquídeo normal, histología hepática con los hallazgos descritos y edema cerebral demostrado por escanografía e hipoglicemia. Esta última es poco frecuente, aparece usualmente en niños menores de cuatro años y en los adultos debe hacer pensar en enfermedades metabólicas como la deficiencia de carnitina (25, 26).

Deben considerarse otras causas de hepatitis fulminante, como los tóxicos, para cuya diferenciación la histología es fundamental, ya que se encontraría necrosis hepática con reacción inflamatoria. Otras enfermedades con curso clínico similar al Reye son aquellas que interfieren con el ciclo de la urea como la deficiencia de ornitina transcarbamilasa y de carnitina sistémica (presentación recurrente, con hipoglicemia y con esteatosis de macrovacuola) (12).

Para el tratamiento (9,26) debe tenerse en cuenta el estadio en el cual se encuentre el paciente (Tabla 2) y la terapia instaurada debe mantenerse hasta 36 o 48 horas después de que haya evidencia de mejoría.

Tabla 1. Estadios clínicos — Síndrome de Reye.

	I	II	III	IV	V
Nivel de Conciencia	Letárgico	Estuporoso	Coma	Coma	Coma
Postura	Normal	Normal	Decortica	Descerebra	Flacidez
Respuesta Estímulos	Localiza	Retira	Decortica	Descerebra	No responde
Respuesta papilar	Normal	Lenta	Lenta	Lenta	No responde
Reflejos Oculocefálicos	Normal	Desviación Congada	Desviación Conjugada	Inconsistente	No Responde
Modificado de Meythaler JM, Guillian J. Arch Intern Med 1987; 147: 63.					

Tabla 2. *Tratamiento.*

<p>Estadios I y II:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Soluciones glucosadas hipertónicas (10-39%)</li> <li>- Monitorización frecuente de glicemia y electrolitos</li> <li>- Cabecera a 30 grados</li> <li>- Si convulsiona: difenilhidantona</li> </ul>
<p>Estadios III y IV:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Igual a estadios previos</li> <li>- Hiperventilación (PaCO<sub>2</sub> entre 22 y 27 Torr)</li> <li>- Monitorización de presión intracraneana ( 20 Torr) (Si &gt; 30 Torr debe aplicarse bolo de manitol a 0,25 gr/kg)</li> <li>- Monitorización electroencefalográfica (Si persiste: infusión de tipoental sódico)</li> <li>- Mantener presión arterial media 65 Torr</li> <li>- Mantener presión de perfusión cerebral 50 Torr</li> <li>- Si amonemia &gt; 150 mg/dl: lactulosa o nemocina</li> </ul>

Se ha visto que pacientes con presión de perfusión cerebral por debajo de 40 Torr tienen mayor riesgo de morir o de quedar con secuelas neurológicas graves (27). Igualmente se ha establecido que el pico de amonemia tiene valor pronóstico, ya que en los pacientes con alteración neurológica y niveles mayores de cinco veces el valor normal, la mortalidad se incrementa hasta 59% (26). La mortalidad también depende del estadio clínico en el cual se encuentre el paciente (85% de estadios IV y V). La mortalidad global por el síndrome de Reye ha disminuido considerablemente desde que se inició la vigilancia epidemiológica en 1974; en ese año fue del 41% (3) mientras que en 1987 y 1988 fue de 29% y 30% respectivamente (4).

En raras ocasiones los pacientes que sobreviven al Reye quedan con secuelas hepáticas, pero sí con secuelas neurológicas. En estudios realizados en Cincinnati, de 123 pacientes atendidos entre 1963 y 1978, 83% sobrevivieron y de éstos 76% quedaron con secuelas neurológicas. Los pacientes que se recuperan de estadios I y II no sufren consecuencias, mientras que en los estadios III y IV la incidencia de secuelas es mayor, el estadio V precede a la muerte (28). La rehabilitación de estos pacientes está dirigida hacia el tipo de secuela desarrollada y no debe estar solamente orientada hacia el paciente, sino que debe involucrar a toda la familia.

Después de la descripción de nuestro caso y de discutir las generalidades en torno al síndrome de Reye, encontramos que algunos datos clínicos y paraclínicos hacían poco probable este diagnóstico en nuestra paciente: no hubo, al parecer, episodio viral que precediera al cuadro clínico, como tampoco el consumo de medicamentos relacionados y el líquido cefalorraquídeo anormal, orientó hacia encefalitis. Tratándose de una mujer adulta joven, todo esto hizo que no lo sospecháramos y no solicitamos niveles de amonemia. Tal

vez, al final, con evidencia de compromiso de la función hepática, se hubiera hecho más evidente; pero en ese momento coincidían las complicaciones de tipo séptico, a las cuales atribuimos sus alteraciones.

Aunque se describe principalmente en niños, con frecuencia creciente se observa la aparición de síndrome de Reye en adultos, con 61 años el paciente de mayor edad descrito hasta el momento (9). Es probable que si se incluye en el diagnóstico diferencial de las encefalopatías sépticas, las fallas hepáticas o la encefalitis postinfecciosa, se podrá diagnosticar con mayor frecuencia, instaurándose entonces una terapéutica adecuada y temprana (8).

#### SUMMARY

Since its first description in 1963, Reye's Syndrome is not commonly seen in adults. This paper reports the case of a 20 year old woman who was admitted with encephalopathy assumed to be of viral etiology. The hospital course was that of a severely ill patient with septic pulmonary complications. The postmortem examination revealed the characteristic findings of Reye's Syndrome. This case is reported because of its atypical clinical and paraclinical presentation. A minute discussion of this entity is made.

#### AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Julia Duarte del Departamento de Patología del Hospital San Ignacio; al Dr. Rodolfo Dennis, Internista - Neumólogo y Epidemiólogo Clínico del Hospital San Ignacio.

Luis M. Benítez  
Felipe Pretelt  
Luis Morillo

#### REFERENCIAS

1. **Reye RDK, Morgan C.** Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera. A disease entity in Childhood. *Lancet* 1963; **2**: 749-752.
2. **Johnson CM, Saurleis TD, Canallo NB:** A study of sixteen fatal cases of encephalitis like disease in North Carolina Children. *NC Med J* 1963; **24**: 464-478.
3. Leads from the MMWR: Reye's Syndrome Surveillance - United States, 1985. *JAMA* 1986; **255**: 1415-1416-
4. Leads from the MMWR: Reye's Syndrome Surveillance - United States, 1987 and 1988. *JAMA* 1989; **261**: 3520.
5. **Barret MJ, Hurwitz FS, Patriarca PA, Schonberg LB.** Reye Syndrome in connective tissue disease. *J Ped* 1986; **108**: 1043.
6. **Sullivan KM, Remington PL, Hurwitz ES.** Reye's Syndrome among patients with juvenile rheumatoid arthritis. *JAMA* 1988; **260**: 243.
7. **Whitley PJ.** Viral encephalitis. *N Engl J Med* 1990; **323**: 242-250.
8. Ede RJ, Williams R. Reye's Syndrome in adults. *Br Med J* 1988; **296**: 517-518.
9. **Peters LJ, Gilliam J, Geisinger KR.** Reye's Syndrome in adults. *Arch Intern Med* 1986; **146**: 2401 -2403.
10. **Jolliet P, Widman JJ.** Reye's Syndrome in adult with AIDS. *Lancet* 1988; **335**: 1457.
11. **Meythaler JM, Varma RR.** Reye's Syndrome in adults. Diagnostic considerations. *Arch Intern Med* 1987; **147**: 61-64.
12. **Tonsgard JH.** Serum dicarboxylic acids in patients with Reye's Syndrome. *J Ped* 1986; **109**:440-445.

13. **Daugherty CC.** A morphometric study of Reye's Syndrome. *Am J Path* 1987; **129**:313-326.
14. **Frewen TC, Kissoon N.** Cerebral Blood Flow and Brain Oxygen Extraction in Reye's Syndrome. *J Ped* 1987; **110**: 903-905.
15. **Guerin JM, Lustman C, Borroin F.** Varicella hepatitis or post varicella Reye's Syndrome. *Am J Med* 1990; 836-837.
16. **Orlowsky JP, Gillis J, Kilham HA.** A Catch in the Reye. *Pediatrics* 1987; **80**: 638-642.
17. **Arrowsmith JB, Kennedy DL, Kuritsky JN, Faich GA.** National patterns of aspirin use and Reye's Syndrome report, United States, 1980 to 1985. *Pediatrics* 1987; **76**: 858-863.
18. **Hurwitz ES.** Public health service study of Reye's Syndrome and medications. *JAMA* 1987; **257**: 1905-1911.
19. **Pinsky PF, Hurwitz F.S, Schonberg LB, Gunn WJ.** Reye's Syndrome and aspirin. Evidence for dose response effect. *JAMA* 1988; **260**: 657-661.
20. **Forsyth BW.** New epidemiologic evidence confirm that bias does not explain the aspirin/Reye's syndrome association. *JAMA* 1989; **261**: 2517-2524.
21. **Barret MJ, Hurwitz F.S, Schonberg LB, Roger MF.** Changing epidemiology of Reye's Syndrome in the United States. *Pediatrics* 1986; **77**: 598-602.
22. **Morris LA, Klimberg R.** A Survey of aspirin use and Reye's syndrome awareness among parents. *Am J Public Health* 1986; **76**: 1422-1424.
23. **Hurwitz ES.** The changing epidemiology of Reye's Syndrome in the United States: Further evidence for public health success. *JAMA* 1988; **260**: 3178.
24. **Lovejoy FH, Smith AI, Bresnam MJ.** Clinical staging in Reye's Syndrome. *Am J Dis Child* 1974; **128**: 36.
25. National institutes of Health Consensus Conference: Diagnosis and treatment of Reye's syndrome. *JAMA* 1981; **246**: 2441-2446.
26. **Mickell JJ.** Reye's Syndrome. In: Shoemaker's. *Textbook of Critical Care*. Philadelphia: WB Saunders Company. Second Edition 1989: 1039-1041.
27. **Emond AM, Fleming PJ.** Reye's Syndrome: Assessment of intracranial monitoring. *Br Med J* 1987; **294**: 837.
28. **Jacobs HE, Lunch M, Cornick J, Slifer K.** Behavior management of aggressive sequela after Reye's Syndrome. *Arch Phys Med Rehabil* 1986; **67**: 558-563.

---

Dr. Luis Miguel Benítez: Residente III, Medicina Interna, Hospital San Ignacio, Universidad Javeriana; Dr. Felipe Pretelt, Dr. Luis Morillo: Neurólogos, Depto. Medicina Interna Hospital San Ignacio, Universidad Javeriana.

---

## Cartas al editor

### CARDIOLOGIA INTERVENCIONISTA

El artículo publicado por los doctores Suárez A. y colaboradores (1) comenta textualmente en la introducción sobre Cardiología Intervencionista: "... ya en 1957 Rubio y Limón reportaron sus primeras experiencias al dilatar estenosis de la válvula pulmonar retirando un catéter balón inflado desde el tronco de la arteria pulmonar hasta el ventrículo derecho".

Con relación a dicha aseveración vale la pena decir lo siguiente: en realidad no eraprecisamente un catéter balón que se inflaba para hacer la dilatación valvular. El dispositivo utilizado para realizar la valvulotomía se trataba de una sonda uretral modificada mediante dos alambres de acero, el primero hacía las veces de arco impartiendo dureza y resistencia a la punta del catéter y el segundo era su cuerda, la cual al ser tensionada constituía el elemento cortante (2). Anexo copia del trabajo original publicado en 1953 en Archivos del Instituto de Cardiología de México, en el que se describen con detalles las características del "valvulótomo", la técnica empleada y los resultados del primer procedimiento realizado en una paciente de 10 años con estenosis valvular pulmonar asociada con comunicación interauricular.

Esta pequeña aclaración con espíritu estrictamente científico y solamente de valor histórico, no pretende de ninguna manera demeritar los excelentes resultados obtenidos por los autores en las diferentes variedades terapéuticas, que demuestran nuevamente que trabajando en equipo, con tenacidad y forma seria, se pueden lograr progresos en beneficio de los pacientes y de la cardiología de Colombia. Se trata de un esfuerzo continuo y ejemplar aún más si consideramos las circunstancias sociopolíticas actuales de nuestro país. ¡Permítanme felicitarlos!

Manuel E. Urina

### REFERENCIAS

1. **Suárez A, Estrada G, Calderón I, et al.** Cardiología intervencionista 1982-1990. *Acta Med Colomb* 1991; **16**: 170-181.
2. **Rubio-Alvarez V, Limón R, Soní J.** Valvulotomías intracardíacas por medio de un catéter. *Arch Inst Cardiol Mex* 1953; **23**: 183-192.

---

Dr. Manuel E. Urina Triana: Médico Becario en Programa de Residencia de Cardiología (III Año) Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", México D.F.