

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO



ENFERMEDAD DE REYE

**(PRESENTACION DE TODOS LOS CASOS CLINICOS
OCURRIDOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
EN EL LAPSO DE 1963 A 1979 INCLUSIVE)**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

ESPECIALISTA EN PEDIATRIA

P R E S E N T A E L:

DR. HECTOR ALEJANDRO NAVA ZAVALA

México, D. F.

1980



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO



ENFERMEDAD DE REYE

**(PRESENTACION DE TODOS LOS CASOS CLINICOS
OCURRIDOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
EN EL LAPSO DE 1963 A 1979 INCLUSIVE)**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA
PRESENTA EL:**

DR. HECTOR ALEJANDRO NAVA ZAVALA

México, D. F.

1980

INDICE .-

	# de Página
Indice.-	1
Portada.-	2
Dedicatoria.-	3
Introducción.-	4
Material y métodos.-	6
Resultados.-	7
Discusión.-	8
Conclusiones.-	16
Proposiciones.-	17
Bibliografía.-	18

Enero de 1980 .-

Página 1.-

Enfermedad de Reye

*Presentación de todos los casos clínicos ocurridos
en el Hospital Infantil de México en el lapso de
1963 a 1979 inclusive.*

Director de Tesis:

Dr. Enrique Rodríguez Díaz

A mis padres...

a mis hermanos .

Página 3.-

INTRODUCCIÓN.-

La enfermedad ó síndrome de Reye, es la etiqueta para una serie de anomalías que pueden ocurrirle al ser humano durante la etapa de crecimiento y desarrollo, es decir durante las diversas edades pediátricas, y eventualmente en el período de la adolescencia.

Su conocimiento como entidad sindrómica arranca de 1963 cuando un grupo de investigación clínica; Reye, Morgan y Baral a la cabeza hicieron su comunicación sobre la asociación de encefalopatía con degeneración grasa ó infiltración grasa de las vísceras precedida de cuadro de infección de vías aéreas superiores de tipo viral ó enfermedad exantemática no escarlatiniiforme; además fué descrita la presencia de anomalías bioquímicas indicadoras de falla hepática, y su alta mortalidad (letalidad) ya que la serie constaba de 21 enfermos y 17 fallecieron; frente a mortalidad actual promedio que ronda el 15 a 20 % en gran parte debido a la labor de investigación prospectiva y retrospectiva (1,2,3,8,10) que en forma copiosa ha existido en los 3 lustros y fracción de espacio temporal hasta nuestros días actuales.

No hay publicación accesible sobre éste peculiar desorden metabólico que contenga lo acaecido al respecto en nuestra Institución; condición ésta que enfrentada a una frecuencia estimada en Norteamérica en 1974 como de 0.58 por 100,000 sujetos de población desde el nacimiento hasta los 18 años suponiendo en peligro de contraerla a todo éste grupo de edad y dado que no existe una limitante étnica ni geográfica conocida; la frecuencia

que resultaría de practicar tal determinación en nuestro país sería con nuestra población actual ; del orden de los 100 casos anuales, lo cual, dada la posibilidad de una letalidad evitable justifica la realización de éste estudio retrospectivo con creces.

De antemano se renuncia a encontrar datos valderosos relacionados al hecho acontecido en países desarrollados en tecnología biomédica respecto al aislamiento de virus en picos epidémicos y su asociación con éste síndrome en diversas épocas del año ,dado que nuestra organización pública de salud no posee tales datos; situación contraria se presenta en E.E.U.U. donde se ha comprobado la asociación epidémica de las infecciones por virus de Influenza B y el síndrome de Reye en diversas épocas del año;el virus de la Varicela experimenta un fenómeno similar.

Sin embargo, a pesar de ésta diferencia en las fuentes de información el resultado es válido en las otras áreas dado que el material y métodos se ajusta al revisado en la bibliografía consignada aquí.

MATERIAL Y METODOS

Se efectuó una revisión de los casos clínicos registrados en el archivo - clínico de éste Hospital en el período de 1963 a 1979 inclusive, bajo los siguientes encabezamientos diagnósticos:

Enfermedad de Reye

Encefalopatía Hepática

Coma Hepático

Del total de expedientes se seleccionaron para su estudio y presentación en éste trabajo aquellos que reunían los siguientes requisitos:

Pródromo manifestado clínicamente como enfermedad de tipo viral

Vómito recurrente

Alteración en el nivel de conciencia descrita al ingreso y corroborada aquí.

Signos clínicos de disfunción cerebral progresiva.

Tiempo de protrombina alargado (%); y/o hipoglicemia.

Elevación de Amonio sérico.

Elevación de transaminasas séricas

RESULTADOS .-

Se encontraron 4 casos que reunían los requisitos anteriores, y sus características se describen a continuación:

Edad 3 meses a 4 años.
Sexo 2 femenino ; 2 masculino.
Procedencia 3 D.F. ; 1 del Edo. de Mex. (zona urbana)
Pródromos 2 diarrea ; 2 coriza.

Signología al Ingreso.-

Vómitos 4
Hipoalergia 4
Midriasis 1
Coma 1
Somnolencia 4

Anomalías de Laboratorio (Rango).-

TGP sérica 77 - 232 Us.
T. de P. 40 - 69 %
L.C.R. Normal en todos .
Amonio sérico. 77.4 - 149.8 mcg/100ml.
E.E.G. Se practicó en 3 casos mostrando estadio III en 2 casos y estadio II en el restante.
Glicemia 47 - 69 mg/100 ml.

Discusión.-

La Enfermedad ó Síndrome de Reye tiene a la fecha, 17 años de haber sido consignada al acervo médico de conocimientos desde la aportación original al respecto hecha por Reye, Morgan y Baral (1) en 1963, describiendo un conglomerado de signos clínicos y síntomas en niños, coexistiendo con encefalopatía e infiltración grasa visceral. Desde entonces éste síndrome caracterizado por un pródrómo de enfermedad viral ó semejante a tal, seguido de un estado de hiperemesis y disfunción cerebral cortical progresiva se ha visto documentado con frecuencia creciente en los anales médicos.

A la fecha el esfuerzo de investigación ha demostrado fallas en sistemas enzimáticos que sugieren daño mitocondrial agudo por enfermedad viral, que causaría deficiente disponibilidad de energía intracelular que sería estímulo poderoso para lipólisis y gluconeogénesis; Smith (9) en un excelente editorial propone ésta tesis, y apoyado en los trabajos de Brown et al (12) y de Snodgrass y De Long (10), menciona dudas de que el amonio aisladamente juegue el papel decisivo fisiopatológico y de muerte, dado que su alza es transitoria y su descenso con exsangüineotransfusión ó diálisis peritoneal no mejora rápidamente el estado neurológico como si ocurre en el coma por necrosis hepática aguda. La reesterificación de los ácidos grasos movilizados produce la infiltración grasa microvesicular, y el estudio de tejido adiposo muestra los efectos de lipólisis activa; hay evidencia de daño primario a la miofibrilla comprensible por ser fuente de aminoácidos para gluconeogénesis.

Prácticamente toda la economía al ser examinada muestra los efectos de lisis intensa y frecuentemente lesiones mitocondriales. Todos los órganos, excepto el encéfalo se recuperan sin secuelas de la interferencia transitoria en la función mitocondrial, el encéfalo puede perder la capacidad de mantener la homeostasis hidroelectrolítica en su seno y evolucionar al edema cerebral masivo que es la causa de muerte en éste síndrome; ocurriendo que el paciente esté mejorando bioquímicamente cuando se produce muerte cerebral (9). El edema de la papila frecuentemente está ausente en éstos niños en presencia de hipertensión intracraneana.

La terapéutica directa contra la hipertensión intracraneana con manitol endovenoso aunado a cuidados intensivos médicos ha llevado a lograr 50% de supervivencia de las formas severas que previamente eran invariablemente mortales.

Smith (9) concluye que: independientemente de la causa de defectos enzimáticos asociados, la sobrevivencia de las formas severas de Reye dependen del adecuado control de la presión intracraneana.

La fisiopatología subcelular tiene su asiento en daño a sistemas enzimáticos mitocondriales responsables del mantenimiento de energía disponible para el consumo celular, así como encargados del procesamiento y detoxificación del remanente de Nitrógeno derivado del metabolismo corporal, siendo éstos últimos sistemas enzimáticos los que constituyen el ciclo de la urea, con asiento en la mitocondria hepática, y las 2 enzimas afectadas son; la Ornitina transcarbamilasa y con menor frecuencia la Carbamil Fosfato sintasa, de donde se infiere que la hiperamonemia del Reye resulta de una ofensa de Nitrógeno sistémico que supera la reducida capacidad de 2 de las enzimas

del ciclo de la urea (a consecuencia de una deficiencia transitoria adquirida) para detoxificar el amonio. (10,12).

La extensión de la anomalía mitocondrial refleja el carácter de la agresión celular como de índole "universal" dado que se ha descrito daño renal, pulmonar, muscular, esplénico y de tracto gastrointestinal además de encefálico y naturalmente hepático (13,14,15,16.). Teniendo como manifestación descollante en el horizonte clínico la encefalopatía, y en el apartado bioquímico la falla hepática aguda. Es evidente que la lesión mitocondrial no puede ser responsabilizada de todas las anomalías bioquímicas observadas en ésta entidad sindromática; como hiperamonemia trastorno de la gluconeogénesis y del metabolismo oxidativo, aumento de ácidos grasos de cadena corta en sangre, así como de alteraciones en la coagulación y las alteraciones en las lipoproteínas; por lo que resulta tentador sumarse a la opinión de De Vivo, Keating y Haymond (17) respecto a considerar como posible factor coadyuvante fisiopatológico a una alteración temporal en la síntesis de proteínas é incluso ser ésto origen de los cambios en la mitocondria, las deficiencias en coagulación y las alteraciones en las lipoproteínas.

El diagnóstico puede ser soportado mediante el cuadro clínico ya descrito (pródromo incluido considerado como enfermedad viral inespecífica; exantemática incluso, ó antecedente de vacunación con producto biológico de virus vivos atenuados) ; amonio sérico elevado, tiempo de protrombina prolongado y/ó hipocalcemia, así como elevación de transaminasas séricas, específicamente la glutámico pirúvica.

Otros parámetros biomédicos que pueden encontrarse alterados en éste Síndrome pero que no se exigen para su diagnóstico son: alteración al equilibrio ácido/base que se ha relacionado a acidosis metabólica por hiperlactacidemia (17) así como por ácidos grasos libres de cadena corta en sangre todo esto potenciado por el ayuno y balance negativo así como por la deshidratación cuando está presente; se ha descrito además hipofosfatemia, hipercolesterolemia con baja de los lípidos séricos totales, aumento de los ácidos grasos libres en sangre, cetonemia, hiperaminoacidemia y aminoaciduria, hiperuricemia, aumento en amilasa y creatinafosfocinasa séricas, leucocitosis que puede llegar a ser de 40000 a 50,000 por mm³; así como desequilibrio ácido/base mixto (alcalosis respiratoria con acidosis metabólica). El estudio citoquímico del L.C.R. es normal, encontrándose frecuentemente elevada la glutamina en éste fluido cefalorraquídeo lo que se ha relacionado a efecto de la hiperamonemia. (17,18).

La histopatología al examen de microscopía óptica muestra gotitas microvesiculares de grasa dentro del hepatocito; y en encéfalo edema cerebral y signos de hernia. La práctica del examen ultraestructural da imágenes caracterizadas por expansión de la matriz y pérdida de los cuerpos densos mitocondriales. La mitocondria crecida toma formas variadas y anormales, el agotamiento de glucógeno citoplásmico y deformación irreversible de peroxisomas ó expansión de la matriz con un aumento general en su número y tamaño se describe asociado a los casos graves, acompañados además de aumento del retículo endoplásmico liso y zonas de Golgi sin partículas endógenas. El encéfalo exhibe tumefacción de astrocitos, desglucogenación parcial,

formación de bulas mielínicas y amplia lesión de las mitocondrias neuronales muy semejante a la de las hepáticas. La ultraestructura cardíaca u pancreática muestra anomalías mitocondriales semejantes; existe acumulación selectiva de grasa en las fibras de Purkinje que se relaciona a la clínica de agresión cardíaca. La imagen de lesión mitocondrial se repite, como ya se había señalado, en riñón, pulmones, músculo, bazo y tubo digestivo.

Diversos investigadores, entre ellos Hutterlocher en 1972 y Lovejoy en 1974 han intentado relacionar el grado de anomalía en algunos parámetros biomédicos con su capacidad como indicadores de valor pronóstico, y es así como la cifra de amonio sérico ha sido jerarquizada en su valor siendo de mejor pronóstico cuando no rebasa los 300 mcg/100 ml y de pronóstico más pobre cuando excede éste límite. (2,3,11.)

Aoki (7), en 1973, y Lovejoy (2), un año más tarde encontraron evidencia estadísticamente significativa para conferir valor pronóstico a las gradaciones en la alteración al trazo del E.E.G. obtenido en las etapas iniciales de la enfermedad y así fué establecida una clasificación de IV estadios de acuerdo al resultado de éste parámetro, la cual se muestra a continuación.

- TIPO I .- Con ritmo lento y ondas teta dominantes, raramente ondas delta.
- TIPO II .- Disrítmico lento con delta dominantes y algunas teta.
- TIPO III.- Ondas delta desorganizadas monorítmicas ó polirítmicas de bajo voltaje con supresión brusca ó cortos intervalos isoeleétricos.
- TIPO IV.- Isoeléctrico.

Lovejoy (2), además presentó una clasificación del estadio de éste trastorno de acuerdo a datos clínicos y de laboratorio que enfatizan el involucramiento del S.N.C. y que se auxilian de los hallazgos del E.E.G. según se explicó en la página anterior; ésta clasificación es como sigue:

ESTADIO I.- Vómitos, letargo y somnolencia, evidencia de laboratorio de disfunción hepática y E.E.G. tipo I.

ESTADIO II.- Desorientación, delirio y combatividad, hiperreflexia O/T, respuesta apropiada a estímulos nociceptivos, disfunción hepática y E.E.G. tipo II.

ESTADIO III.- Obrubilado, coma, hiperventilación, rigidez de decorticación, fotomotor preservado así como oculo-vestibulares, persiste evidencia de disfunción hepática, E.E.G. tipo II.

ESTADIO IV.- Coma profundo, rigidez de descerebración, pérdida de reflejos oculocefálicos (frecuentemente asimétricos), cicloplejía, movimientos oculares no conjugados a la estimulación termovestibular, disfunción hepática mínima y E.E.G. tipo III ó IV.

ESTADIO V.- Convulsiones, pérdida de los reflejos tendinosos profundos, falla respiratoria, flaccidez y E.E.G. tipo IV. Frecuentemente las pruebas de función hepática son normales.

La validez de las clasificaciones anteriores ha sido corroborada por otros grupos de investigadores como Van Caillie et.al. (8), en el Canadá quienes tuvieron una mortalidad del 100% en los pacientes con E.E.G. tipo IV así como en estadios IV y V de acuerdo con Lovejoy (2) ; frente a una mortalidad de 0 % en los de grado ó estadio I y II en determinaciones hechas al ingreso. Este mismo grupo obtuvo evidencia sobre el hecho de que la diálisis peritoneal practicada a los enfermos graves no influyó el resultado, a

pesar de abatir las cifras de amonio sérico, lo que anova la opinión de Smith (9), previamente consignada aquí. Además la serie de éstos autores, constando de 22 niños entre 2 meses y 11 años de edad, tenía a 5 pacientes con antecedentes de haber recibido vacunas de virus vivos atenuados dentro de las 3 semanas previas al inicio del cuadro clínico agudo; 4 de los 22 recuperaron en un lapso entre 1 y 21 meses después del episodio inicial, y en 1 paciente hubo múltiples recaídas hasta llegar a la cifra insólita de 6, tres de las cuales están documentadas con biopsia hepática y en las 6 recaídas de éste paciente así como en las de cada uno de los otros hubo repetición de la clínica (si bien con leve disminución de la severidad respecto al episodio inicial) y de las anomalías bioquímicas consignadas en su primer episodio. De ésta serie, seis pacientes tuvieron secuelas neurológicas mayores.

De los casos vistos en nuestro hospital, en todos se encontró cifra de amonio menor de 300 mcg/100 ml en sangre. Todos los casos tenían un período prodromico caracterizado por enfermedad diarreica ó de vías aéreas superiores tipo coryza, de curso clínico compatible con etiología viral.

Todos los casos tenían a la hiperemesis como parte del padecimiento actual a su ingreso variando en evolución de 24 a 48 hs lo que está en acorde con lo encontrado por Lovejoy (2) y Van Caillie (8).

En 3 de los 4 casos (75%), se practicó E.E.G. mostrando alteración en los 3 casos que variaba desde ritmo lento (1 caso) hasta ausencia de ritmo integrado (2 casos) con el común denominador de bajo voltaje generalizado y anomalías de tipo de onda que permiten clasificarlos en

tipos II (1 caso) y tipo III (2 casos) respectivamente. Los 3 casos que tuvieron E.E.G. egresaron vivos; 1 presentando cuadriparesia espástica y el otro con moderado retraso en el desarrollo psicomotor ambos considerados secuelas del padecimiento y corroborados en consulta externa del hospital; el otro caso que sobrevivió egresó curado y sin secuelas aparentes, éste caso tuvo biopsia hepática percutánea que corroboraba el diagnóstico cursó con E.E.G. tipo III y Estadio clínico IV de acuerdo con Lovejoy (2), si bien su cifra de amonio sérico nunca rebasó los 300 mcg/100ml

Todos los casos cursaron con hipoglucemia y todos los casos tuvieron hipoprotrombinemia. Sólo 2 recibieron terapia con esteroides; 1 con dexametasona 0.5 mg/día IV y otro prednisona 2 mg/día VO correspondiendo a los 2 casos con secuelas, de los 3 sobrevivientes.

El tiempo de estancia intrahospitalaria varió desde 7 días (el que murió) hasta 30 días, siendo en promedio 19 días.

Ningún paciente fue sometido a diálisis peritoneal, y sólo en 1 se usaron Fenobarbital y Epamin (el que presentó cuadriparesia)

Todos los casos procedían del altiplano Mexicano y de la zona Urbana metropolitana de Ciudad de México. Siendo todos de raza mestiza y de nacionalidad Mexicana.

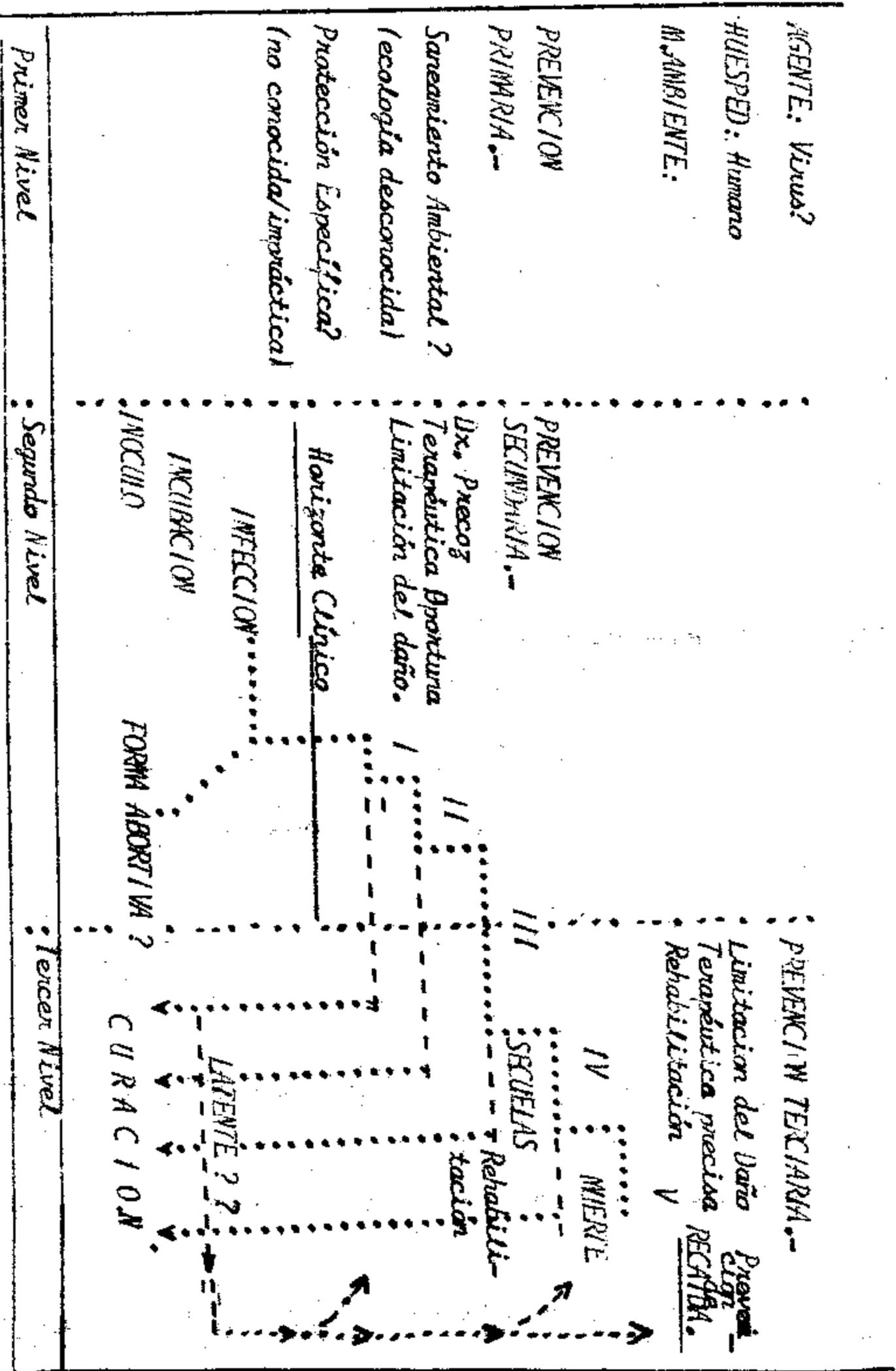
El caso del enfermo que falleció no cuenta con E.E.G. pero la clasificación clínica lo ubica en estadio II al ingreso con progresión hasta IV en el momento de su deceso, su amonio sérico fue 129 mcg/100 ml No se relata edema de la nuca ni otro dato de craneohipertensivo su edad fue de 4 años.

CONCLUSIONES.-

Los datos obtenidos en nuestro hospital coinciden con los reportados en la literatura médica revisada en las áreas de datos Subjetivos, Objetivos y de resultados; resulta probable que la adecuación de las clasificaciones presentadas en éste trabajo en cuanto a conservar su valor como indicadores pronósticos persista en nuestro medio ;dado que si montamos nuestros hallazgos con los de las series aquí presentadas encontramos que tienen espectros clínicos, bioquímicos y bioeléctricos paralelos (éste último válido ya que se emplea el mismo sistema de registro del trazo de E.E.G. 10.20 sistema estándar internacional) así mismo nuestros resultados son comparables con los de otras series en cuanto a supervivencia y secuelas (2, 8.).

Tomando en cuenta el volumen de enfermos manejado por nuestra institución y computándolo con su equivalente en E.E.U.U. resultaría que existe un déficit en nuestra casuística; sin embargo no lo hay al compararla con las de otros hospitales de tercer nivel y de concentración nacional del país; queda pendiente la evaluación de la sensibilización diagnóstica de el cuerpo médico pediátrico del país, así como el procesamiento de la información desde la fuente primaria hasta el momento de requerirse su disponibilidad para la elaboración de estadísticas .

PROPOSICION.-



Enfermedad de Reye.

Proposición de Historia Natural de la Enfermedad.
(Ideación sobre modelo de Leavell y Clark.)

Dr. Nava Zavala H. A.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.-

- 1.- Reye R.H., Morgan G, Paral J: Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera: A disease entity in childhood. *Lancet* 2:749-752, 1963.
- 2.- Lovejoy, F.H. & Smith, A.L.: Clinical satyring in Reye's syndrome. *Am. J. Dis. Child.*, 128: 36, 1974.
- 3.- Huttenlocher, P.R.; Schwartz, A.D. & Klatskin, G.: Reye's syndrome; ammonia intoxication as a possible factor in the encephalopathy. *Pediatrics*, 43:443, 1969.
- 4.- Glasgow, A.M.; Cotton, R.B.; Dhiansiri, K.: Reye's syndrome; Blood ammonia and consideration of the Nonhistologic Diagnosis. *Am. J. Dis. Child.*, 124:827, 1972.
- 5.- Bradford, W.P. & Parker, J.C.: Reye's syndrome. Possible causes and pathogenic pathways. *Clin. Pediat.*, 10:148, 1971.
- 6.- Bradford, W.P. & Latham, W.: Acute Encephalopathy and Fatty Hematomegaly. *Am. J. Dis. Child.*, 114:152-156, 1967.
- 7.- Aoki, Y.; Lombroso, C.T.: Prognostic value of Electroencephalography in Reye's syndrome. *Neurology* 23:333, 1973.
- 8.- Van Caillie, M.; Morin, C.L.: Reye's syndrome: Relapses and Neurological Sequelae. *Pediatrics.*, 59:2: 244-249, 1977.
- 9.- EDITORIAL, . Smith, A.L.: Ammonia disposal in Reye's syndrome. *The N. Engl. J. of Med.*, 294:16: 897-898, 1976
- 10.- Snodgrass, P.J.; De Long, R.: Urea-cycle Deficiencies and an increased Nitrogen load producing hiperammonemia in Reye's Syndrome. *The N. Engl. J. of Med.*, 294:16: 855-860, 1976.
- 11.- Huttenlocher, P.R.; Reye's Syndrome: relation of outcome to therapy. *J. of Pediat.*, 80: 845, 1972.

- 12.- Brown, B.A., Hug, G.; Lansky, L.: Transiently reduced activity of Carbamyl phosphate Synthetase and Ornithine Transcarbamylase in liver of — children with Reye's syndrome.,. *The N. Engl. of Med.*, 294: 861-867, 1976.
- 13.- Alvira, M.M., & Mendoza, M.: Reye's syndrome: A viral myopathy? *New Engl. J. Med.*, 292: 1297, 1975.
- 14.- Bourgeois, C., Olson, L., Comer, D., et al.: Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera: A clinicopathologic analysis of 40 cases. *Am. J. Clin. Pathol.*, 56:558, 1971.
- 15.- Brown, R.E., & Madge, G.E.: Pulmonary findings in Reye's syndrome. Clinicopathologic features. *Arch. Pathol.*, 92:475, 1971.
- 16.- Collins, D.N. : Ultrastructural study of intranuclear inclusions in the exocrine pancreas in Reye's syndrome. *Lab. Invest.*, 30:333, 1974.
- 17.- De Vivo, D.C.; Keating, J.P.; Haymond, M.W.: Encefalopatía aguda con infiltración grasienta de las vísceras. *Clin. Ped. Norteam.* Agosto; 1976. (español).