

## Síndrome de *Reye-like* como manifestación inicial de enfermedad mitocondrial

J.M. Quintillá Martínez<sup>a</sup>, J. Campistol Plana<sup>b</sup>, M.D. Boleda Vall-Llobera<sup>d</sup>, M.A. Vilaseca Buscà<sup>c</sup>, R. Artuch Iriberrí<sup>c</sup>, A. Palomeque Rico<sup>a</sup>, P. Briones Godino<sup>d</sup> y A. Ribes Rubio<sup>cd</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Pediatría. <sup>b</sup>Servicio de Neurología. <sup>c</sup>Servicio de Bioquímica. Unidad Integrada Hospital Sant Joan de Déu-Hospital Clínic. Universidad de Barcelona. <sup>d</sup>Instituto de Bioquímica Clínica Corporació Sanitaria y CSIC. Barcelona.

(*An Esp Pediatr* 2000; 52: 479-482)

### INTRODUCCIÓN

El espectro de las enfermedades mitocondriales se ha ampliado considerablemente en la última década, incluyendo distintos órganos y sistemas (nervioso, músculo esquelético, cardíaco, hígado, médula ósea, páncreas, riñón, oído interno, colon y piel). Por otra parte, el compromiso hepático se ha ido asociando cada vez más con deficiencias del metabolismo energético. Las alteraciones hepáticas más frecuentes son el fallo hepático en el período neonatal o bien hepatomegalia y disfunción progresivas en la primera infancia<sup>1</sup>. En estos pacientes se han descrito diversos trastornos de la cadena respiratoria, como la deficiencia de complejo IV<sup>2,3</sup>, complejo III<sup>4</sup> o complejo I<sup>5</sup> y la depleción del ADN mitocondrial<sup>6-8</sup>.

El síndrome de Reye (SR) es una encefalopatía aguda no inflamatoria asociada a una disfunción hepática, con infiltración grasa del hígado y otros órganos (riñón, músculo, corazón). Los criterios que lo definen son: edad menor de 16 años, encefalopatía inexplicable no inflamatoria (sin pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo [LCR]) y uno más de los siguientes signos clínicos: *a*) transaminasas séricas elevadas al menos 3 veces su valor normal; *b*) amoniemia elevada al menos 3 veces su valor normal, y *c*) infiltración grasa del hígado (biopsia o necropsia)<sup>9</sup>. Su etiología es multifactorial y su patogenia desconocida. Existen factores claramente implicados, como las infecciones virales (especialmente influenza A y B, adenovirus y virus varicela-zoster) y la ingesta previa de salicilatos. Diversos errores congénitos del metabolismo (ECM) se han descrito asociados a una presentación clínica similar al síndrome de Reye (*Reye-like*), lo que debe siempre ser tenido en cuenta a la hora de su diagnóstico etiológico (tabla 1).

Presentamos un caso de disfunción de la coenzima Q de la cadena respiratoria, que se inició como un síndrome de *Reye-like* en la época de la lactancia.

### OBSERVACIÓN CLÍNICA

Se trata de un lactante varón de 2 meses de edad, remitido a nuestro hospital por un cuadro agudo de encefalopatía y hepatopatía sugestivo de SR.

Era fruto de una primera gestación, complicada con preeclampsia; el parto fue por cesárea en la semana 36; apgar 8-10; peso al nacimiento de 1.980 g. No presentaba otros antecedentes de interés. No se describía cuadro viral previo ni ingesta de salicilatos.

Estando previamente sano, había iniciado un deterioro progresivo del nivel de conciencia acompañado de deposiciones dispépticas, llanto débil, palidez intensa y sudación. No había presentado vómitos.

En la exploración física inicial destacó: desconexión ambiental, hipotonía generalizada, palidez intensa, signo del pliegue positivo, tiempo de recoloración mayor de 3 s, fontanela llena y hepatomegalia de 3 cm.

La analítica básica practicada evidenció la presencia de leucocitosis, hipoglucemia (21 mg/dl), elevación de las transaminasas (ALT 2.330 UI/l, AST 3.020 UI/l) y alteración de las pruebas de coagulación (tiempo de protrombina 32%, TTPA 47/32<sup>o</sup>). Los valores plasmáticos de lactato fueron discretamente elevados (2,85 mmol/l; valores de referencia: 1,1-2,2 mmol/l), mientras que los de piruvato y amonio permanecieron normales (45 μmol/l; valores de referencia: 13-60 μmol/l). No presentó cetonemia (acetoacetato de 0,26 mmol/l; valores de referen-

TABLA 1. Errores congénitos del metabolismo que pueden manifestarse como síndrome de Reye

Defectos del ciclo de la urea
Defectos de la β-oxidación de los ácidos grasos
Acidemias orgánicas
Defectos de la cadena respiratoria
Defecto del metabolismo de los carbohidratos

**Correspondencia:** Dr. J.M. Quintillá Martínez. Servicio de Pediatría. Hospital Sant Joan de Déu. P.<sup>o</sup> Sant Joan de Déu, 2. 08950 Esplugues de Llobregat. Barcelona.

Recibido en junio de 1998.

Aceptado para su publicación en febrero de 2000.

TABLA 2. Perfil de ácidos orgánicos en orina

	Paciente	Controles (n = 20)
Láctico	187	37-50
2-hidroxibutírico	95	10-20
Fumárico	100	11-32
3-metilglutacónico	47	< 10-24
3-hidroxiadípico	34	< 10-20
Adípico	120	22-45
Subérico	30	15-25
Subérico insaturado	40	< 10-21
3-hidroxisebácico	60	15-30

Las unidades se expresan en nmol/mol creatinina.

cia 0,05-0,34 mmol/l). No hubo pleocitosis en el análisis de LCR (glucosa 25 mg/dl, 0 hematíes, 0 leucocitos/ $\mu\text{l}^3$ ).

Se realizaron estudios de neuroimagen (ecografía, TC), que pusieron de manifiesto una hemorragia intraventricular e intraparenquimatosa izquierda, así como una hidrocefalia activa, que requirió inicialmente la colocación de un drenaje ventricular externo, posteriormente sustituido por una derivación ventriculoperitoneal. En el EEG se observó un mal estado eléctrico que se correspondía clínicamente con movimientos alternantes de las cuatro extremidades. Se instauró tratamiento con fenobarbital y difenilhidantoínas. Los trazados EEG posteriores evidenciaron anomalías paroxísticas en el hemisferio izquierdo.

La biopsia hepática fue compatible con el diagnóstico de síndrome de Reye (infiltración grasa microvacuolar hepatocitaria).

Se realizaron diversas investigaciones específicas para errores congénitos del metabolismo: perfil de aminoácidos, ácidos orgánicos, concentraciones de carnitina, test de sobrecarga de glucosa en linfocitos, actividades enzimáticas en biopsia de piel y de músculo (tablas 2 y 3).

Los aminoácidos en fluidos biológicos se analizaron por cromatografía de intercambio iónico (LKB 4151-Alpha Plus), los ácidos orgánicos como trimetilsilil derivados en un sistema de cromatografía de gases-espectrometría de masas HP5989A (Hewlett-Packard, Palo Alto, CA)<sup>10</sup>, y la concentración de carnitina total y libre siguiendo un método radiométrico<sup>11</sup>. La formación de lactato y piruvato a partir de glucosa se analizó en linfocitos intactos<sup>12</sup>. Las actividades enzimáticas se determinaron en músculo y fibroblastos según los métodos espectrofotométricos o radiométricos previamente descritos<sup>13</sup>. La velocidad de oxidación de sustratos marcados con  $^{14}\text{C}$  se midió en fibroblastos<sup>14</sup>. La concentración sérica de la coenzima Q se determinó por HPLC en fase reversa con detección UV, por una modificación de un método previamente descrito<sup>15</sup>.

La determinación de aminoácidos en sangre presentó alteraciones inespecíficas atribuibles a la afectación hepática y al estado catabólico del paciente. El estudio de

TABLA 3. Otros estudios bioquímicos y enzimáticos

	Paciente	Controles
Lactato y piruvato formados por linfocitos a partir de glucosa		
Incubación 4 h	41	16-18
Incubación 5 h	53	21-30
Actividades enzimáticas		
Músculo (mU/mg proteína)		
Piruvato deshidrogenasa	1,5	0,9-4,2
NADH:citocromo C reductasa (complejo I + III)	5,5	9-42
Succinato:citocromo C oxidorreductasa (complejo II + III)	4	5-30
Succinato:ubiquinona DCIPIP reductasa (complejo II)	11	3,2-6,8
Succinato deshidrogenasa	43	10-27
Citocromo C oxidasa (complejo IV)	177	47-122
Citrato sintasa	176	56-149
NADH:Q <sub>1</sub> oxidorreductasa	5,4	8,9-27
Decilubiquinol:citocromo C oxidorreductasa (complejo III)	106	54-434
Fibroblastos		
Succinato:citocromo C reductasa (complejo II + III)	ind, 4	3-9
Citocromo C oxidasa (complejo IV)	33	10-51
Citrato sintasa	26	15-44
Oxidación de sustratos por fibroblastos		
nmoles/h $\times$ mg proteína		
(% control paralelo)		
1- $^{14}\text{C}$ -piruvato	16 (95)	10-44
2- $^{14}\text{C}$ -piruvato	4,2 (76)	3-15
1- $^{14}\text{C}$ -glutamato	8,6 (86)	3-22
2,3- $^{14}\text{C}$ -succinato	0,04 (46)	0,06-0,34
1- $^{14}\text{C}$ -leucina	1,3 (100)	1,1-3,0
Valores de coenzima Q (mg/g proteína)		
CoQ <sub>10</sub>	0,15	0,14-0,4

ácidos orgánicos en orina demostró (tabla 2) un aumento de metabolitos propios de defectos de la cadena respiratoria o del metabolismo del piruvato (láctico, 2-hidroxibutírico, 3-metilglutacónico) y de ácidos dicarboxílicos característicos de las deficiencias de la  $\beta$ -oxidación mitocondrial (3-hidroxiadípico, adípico, subérico y subérico insaturado). Las acilglicinas eran normales. La concentración de carnitina plasmática era muy baja (total 17  $\mu\text{mol/l}$ , controles  $47 \pm 9$ , n = 33), sin aumento de la proporción de acilcarnitina. El estudio de la utilización de glucosa por linfocitos demostró una relación lactato/piruvato de aproximadamente el doble de los valores control, lo que sugería un defecto del metabolismo mitocondrial. El estudio enzimático (tabla 3) en biopsia muscular reveló una disminución de las actividades NADH:citocromo C reductasa (complejo I-III) y succinato:citocromo C oxidorreductasa (complejo II-III) con actividad normal o elevada del resto. Estudios posteriores objetivaron valores normales para la actividad decilubiquinol:citocromo C oxidorreductasa (complejo III) y para la concentración de la coenzima Q.

Se tomó una biopsia de piel para cultivo de fibroblastos y se estudiaron las actividades enzimáticas y la oxidación de sustratos. Como puede observarse en la tabla III, el defecto observado en el músculo se expresa también en fibroblastos con una disminución de la actividad succinato:citocromo C reductasa y paralelamente una deficiente oxidación del succinato.

La investigación del ADN mitocondrial no reveló la existencia de deleciones ni ninguna de las mutaciones más frecuentemente asociadas a enfermedades mitocondriales.

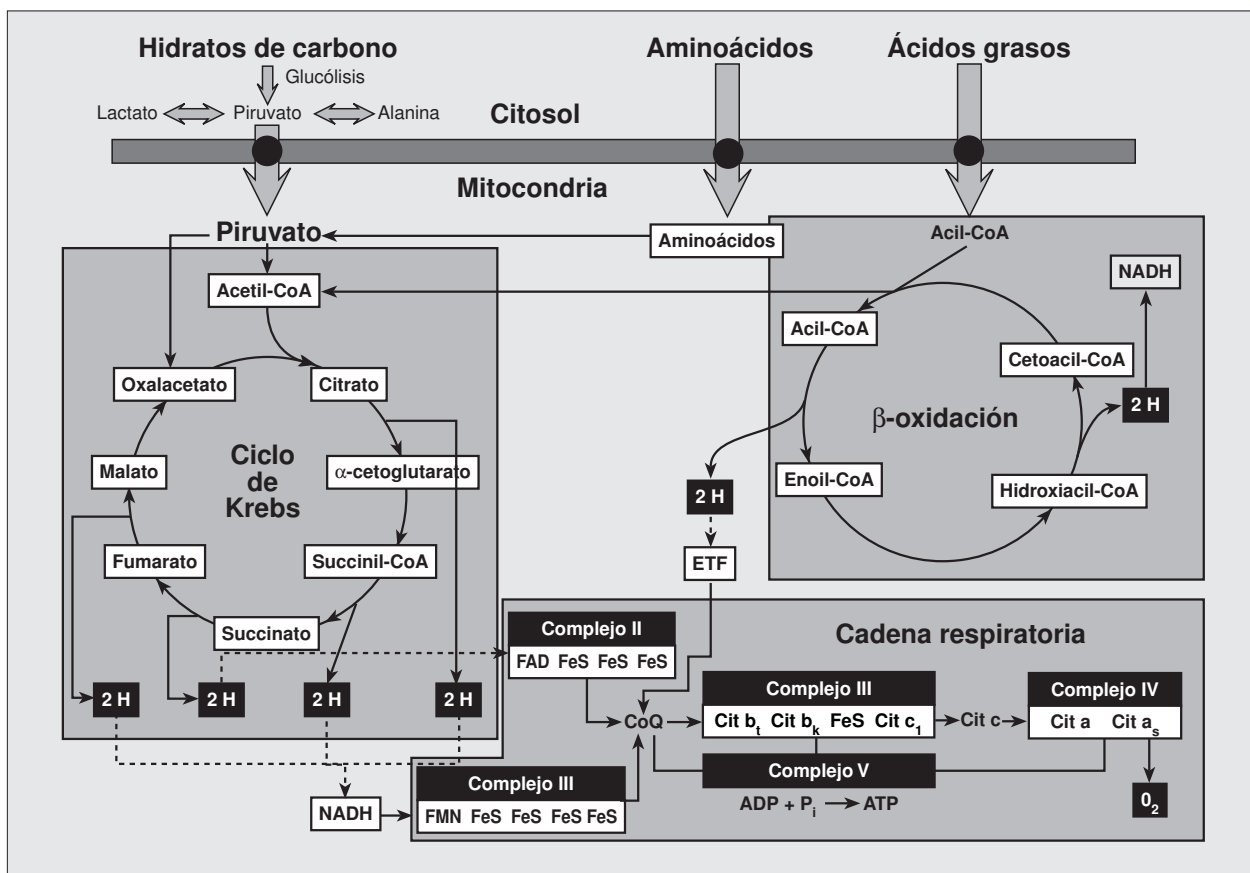
Durante el ingreso, las cifras de transaminasas descendieron a valores normales y se corrigieron de forma progresiva las alteraciones de la coagulación. En su evolución clínica, el paciente presenta actualmente una epilepsia controlada con fármacos antiepilépticos y un grave retardo del desarrollo con afectación cognitiva importante y tetraplejía espástica de predominio derecho.

**DISCUSIÓN**

La mitocondria contiene diversos sistemas enzimáticos de gran importancia en el metabolismo intermediario. La cadena respiratoria constituye el eslabón final en la obtención de energía para la célula. Está formada por alrededor de 100 polipéptidos agrupados en cinco comple-

jos enzimáticos de cuya acción combinada se obtiene la síntesis de ATP (fig. 1). Dada su ubicuidad en los distintos órganos y tejidos, sus defectos se caracterizan por una gran heterogeneidad en cuanto a su presentación clínica. Por lo tanto, es importante pensar en ellos ante una inexplicable asociación de síntomas y signos que afecten a órganos aparentemente poco relacionados entre sí.

La incidencia de SR ha ido disminuyendo en los últimos años, mientras que cada vez es mayor el porcentaje de pacientes con cuadros similares que son diagnosticados de un ECM. Los avances científicos y técnicos permiten un mayor conocimiento de estas enfermedades y de cómo diagnosticarlas<sup>16</sup>. A pesar de ello, es de suponer que todavía existe una proporción considerable de pacientes clasificados como SR en los que subyace un ECM que no se llega a conocer. Aunque es muy importante considerar en todo paciente afectado de SR la posibilidad de un ECM, existen, sin embargo, una serie de hechos que nos lo harán sospechar con más firmeza<sup>17</sup>: a) edad < 3 años; b) historia personal de episodios de disfunción hepática, vómitos frecuentes en el curso de enfermedades virales, desarrollo neurológico deficitario o episodios de muerte súbita del lactante abortada; c) historia familiar de SR, encefalopatía inexplicable o



**Figura 1.** Esquema de las vías energéticas mitocondriales. Interacción entre el metabolismo del piruvato y la β-oxidación de los ácidos grasos.

síndrome de la muerte súbita del lactante, y *d*) ausencia de un pródrómo viral claramente separado del inicio de la encefalopatía.

Nuestro paciente había sufrido complicaciones propias del estado de disfunción hepática (coagulopatía con hemorragia en el sistema nervioso central) y presentaba características de un SR atípico: su corta edad, la ausencia de un claro pródrómo viral o de ingesta de salicilatos, la ausencia de vómitos y los valores de amonio normales. Por todo ello se realizó un estudio exhaustivo encaminado a descartar un ECM, en especial una deficiencia de la  $\beta$ -oxidación mitocondrial, ya que ésta es una de las causas metabólicas más frecuentemente asociadas a SR. Los resultados del análisis de ácidos orgánicos indicaron que, en efecto, existía una alteración de la  $\beta$ -oxidación. Sin embargo, la aciduria láctica, la elevación –aunque discreta– del lactato en sangre y la importante alteración del test de sobrecarga de glucosa en linfocitos eran indicativos de un defecto del metabolismo mitocondrial y apuntaban a que la alteración de la  $\beta$ -oxidación era secundaria a un defecto en la cadena respiratoria o en el metabolismo del piruvato. Se realizaron biopsias de piel y de músculo para análisis de actividades enzimáticas y oxidación de sustratos. El estudio demostró una disminución de las actividades NADH:citocromo C reductasa (complejo I-III) y succinato:citocromo C oxidoreductasa (complejo II-III), que sugería un funcionamiento deficiente del complejo III o de la coenzima Q. La normalidad de la actividad decilubiquinol:citocromo C oxidoreductasa (complejo III) y de la concentración de la coenzima Q nos lleva a especular una deficiente interacción entre ambos.

Son escasas las descripciones de pacientes que presenten simultáneamente características de un defecto de la cadena respiratoria y de la  $\beta$ -oxidación mitocondrial<sup>3,6,18-20</sup>. La interacción entre ambas vías ocurre en dos puntos (fig. 1) debido a que los electrones resultantes de la actividad acil CoA y 3-hidroxiacil CoA deshidrogenasa entran en la cadena respiratoria mitocondrial en dos niveles: del ETF a través de la coenzima Q al complejo III y del NADH a través del complejo I, respectivamente. El conjunto de datos bioquímicos y la presentación clínica de nuestro paciente ejemplifican la primera de las dos interacciones.

Puesto que los criterios diagnósticos de SR son inespecíficos, concluimos que, ante un paciente diagnosticado de SR, en especial si no cumple todos los criterios, debemos proceder a una investigación exhaustiva de ECM. La importancia que ello conlleva con respecto a un posible tratamiento, pronóstico y consejo genético es notable.

### Agradecimiento

Este trabajo ha sido realizado en parte gracias a la financiación del FIS (proyecto 95/0040). Agradecemos al Dr. Ruitenbeek (Nimega) la valoración de la actividad decilubiquinona:citocromo C oxidoreductasa.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Sokol RJ. Expanding spectrum of mitochondrial disorders. *J Pediatr* 1996; 128: 597-599.
2. Edery P, GJrard B, Chretien D P. Liver cytochrome c oxidase deficiency in a case of neonatal-onset hepatic failure. *Eur J Pediatr* 1994; 153: 190-194.
3. Chabrol B, Mancini J, Chretien D, Rustin P, Munnich A, Pinsard N. Valproate-induced hepatic failure in a case of cytochrome c oxidase deficiency. *Eur J Pediatr* 1994; 153: 133-135.
4. Vilaseca MA, Briones P, Ribes A et al. Fatal hepatic failure with lactic acidemia, Fanconi syndrome and defective activity of succinate: cytochrome c reductase. *J Inher Metab Dis* 1991; 14: 285-288.
5. Narkewicz MR, Sokol RJ, Beckwith B et al. Liver involvement in Alpers disease. *J Pediatr* 1991; 119: 260-267.
6. Maaswinkel-Mooij PD, Van den Bogert C, Scholte HR, Onkenhout W, Brederoo P, Poorthuis JHM. Depletion of mitochondrial DNA in the liver of a patient with lactic acidemia and hypoketotic hypoglycemia. *J Pediatr* 1996; 128: 679-683.
7. Bakker HD, Scholte HR, Dingemans KP, Spelbrink JN, Wijburg FA, Van den Bogert C. Depletion of mitochondrial deoxyribonucleic acid in a family with fatal neonatal liver disease. *J Pediatr* 1996; 128: 683-687.
8. Mazziota MRM, Ricci E, Bertini E et al. Fatal infantile liver failure associated with mitochondrial DNA depletion. *J Pediatr* 1992; 121: 896-901.
9. Vaquerizo J, Campistol J. Síndrome de Reye. *Arch Pediatr (Barc)* 1993; 44: 251-257.
10. Ribes A, Riudor E, Briones P, Christensen, Campistol J, Millington DS. Significance of Bound Glutarate in the Diagnosis of Glutaric Aciduria Type I. *J Inher Metab Dis* 1992; 15: 367-370.
11. Briones P, Garavaglia B, Ribes A et al. Clinical and Biochemical findings in a Spanish boy with primary carnitine deficiency. *J Inher Metab Dis* 1995; 18: 237-240.
12. Artuch R, Pineda M, Vilaseca MA, Briones P, Ribes A, Colomer J et al. Deficiencias de la cadena respiratoria y del metabolismo del piruvato en pacientes pediátricos: evaluación de las pruebas bioquímicas de selección. *Rev Neurol* 1998; 26: 38-42.
13. Briones P, Vilaseca MA, Ribes A, Vernet A, Lluch M, Cusí V et al. A new case of multiple mitochondrial enzyme deficiencies with decreased amount of heat shock protein 60. *J Inher Metab Dis* 1997; 20: 569-577.
14. Willems HL, DeKort TFM, Trijbels FJM, Monnens LAH, Veerkamp JH. Determination of pyruvate oxidation rate and citric acid cycle activity in intact human fibroblasts: evidence for allelic heterogeneity, genetic compounds, and codominant expression. *J Clin Invest* 1978; 65: 690-698.
15. Artuch R, Vilaseca MA, Moreno J, Ramón F. Determinación de coenzima Q10 por cromatografía líquida de alta presión. Valores de referencia en una población pediátrica. *Quim Clin* 1997; 16: 357.
16. Hardie RM, Bruce JC, Glasgow JFT, Mowat AP, Hall SM. The changing clinical pattern of Reye's syndrome 1982-1990. *Arch Dis Child* 1996; 74: 400-405.
17. Green A, Hall SM. Investigation of metabolic disorders resembling Reye's syndrome. *Arch Dis Child* 1992; 67: 1313-1317.
18. Watmough NJ, Bindoff LA, Birch-Machin MA et al. Impaired Mitochondrial  $\beta$ -oxidation in a patient with an abnormality of the respiratory chain. *J Clin Invest* 1990; 85: 177-184.
19. Trijbels JMF, Scholte HR, Ruitenbeek W, Sengers RCA, Janssen AJM, Busch HFM. Problems with the biochemical diagnosis in mitochondrial encephalo-myopathies. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 178-184.
20. Bennett MJ, Weinberger MJ, Sherwood WG, Burlina AB. Secondary 3-hydroxydicarboxylic aciduria mimicking long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inher Metab Dis* 1994; 17: 283-286.