

Síndrome de Reye. Cuarenta años después

A. Baldellou Vázquez

Unidad de Enfermedades Metabólicas. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

El síndrome de Reye es la expresión clinicopatológica de un fracaso agudo mitocondrial que se manifiesta durante la infancia en forma de encefalopatía aguda, hepatopatía e infiltración grasa visceral. Cuarenta años después de su descripción inicial sigue generando viva controversia desde el punto de vista nosológico, a causa de los problemas derivados de su heterogeneidad etiológica, de su compleja fisiopatología y de su peculiar epidemiología¹⁻⁴.

Desde el punto de vista clínico, el síndrome de Reye tiene una sintomatología bifásica bien definida. Tras unos ligeros pródromos compatibles con la existencia de una infección viral (infección respiratoria en el 90% de los casos, varicela en el 7% de los casos, gastroenteritis, etc.) que suelen mejorar o desaparecer durante 3 o 4 días con tratamiento sintomático, aparece bruscamente un cuadro de vómitos incoercibles con afectación del estado general y manifestaciones neurológicas sin localización focal (disminución del nivel de conciencia, trastornos de la conducta afectiva, estupor, convulsiones o coma) que son expresión de un aumento de la presión intracraneal por edema cerebral.

Este cuadro clínico se acompaña de un aumento de dos o tres veces por encima de lo normal de los valores de transaminasas y de amonio, en ocasiones de hipoglucemia, y en todos los casos cursa con un líquido cefalorraquídeo (LCR) sin pleocitosis. La biopsia hepática pone de manifiesto una infiltración grasa microvesicular y panlobular de los hepatocitos, junto a características alteraciones mitocondriales^{2,5}.

Desde esta perspectiva, las definiciones del síndrome de Reye propuestas por el Center for Disease Control (CDC) de Estados Unidos y por la Unidad de Vigilancia de Enfermedades Pediátricas (BPSU) del Reino Unido son prácticamente superponibles y a pesar de que ambas pe-

can de cierta indefinición, resultan un instrumento imprescindible para su identificación y estudios epidemiológicos (tabla 1).

Desde el punto de vista etiológico, parece demostrado que el síndrome de Reye no es un proceso único, sino que engloba un heterogéneo grupo de entidades con una etiología predominantemente infecciosa, tóxica o metabólica.

El síndrome comenzó a ser identificado a finales de los años 1950 y tuvo un brusco aumento de su incidencia (en determinadas poblaciones y durante períodos de tiempo concretos) a partir de la década de 1970, con un máximo pico epidemiológico alrededor de los primeros años ochenta. El hecho de que en la mayoría de los casos la epidemia afectara a niños menores de 12-16 años de edad, pertenecientes a comunidades relativamente reducidas y afectados de un proceso viral (influenza B o varicela, principalmente), sugirió inmediatamente la etiología infecciosa de la enfermedad. Desde entonces, se ha relacionado diversos virus con la presentación del síndrome (influenza A y B, varicela zóster, parainfluenza,

TABLA 1. Definición del síndrome de Reye

Encefalopatía aguda no inflamatoria
Con alteración del nivel de conciencia
Con LCR sin pleocitosis
Con edema cerebral sin inflamación meníngea o perivascular
Hepatopatía
Infiltración grasa hepática micovesicular en apariencia y panlobular en su distribución
Aumento de las transaminasas
Aumento del amonio
Sin otro diagnóstico razonable
En pacientes menores de 18 años de edad

LCR: líquido cefalorraquídeo.

Correspondencia: Dr. A. Baldellou Vázquez.
Unidad de Enfermedades Metabólicas. Hospital Miguel Servet.
Pº Isabel La Católica, 1-3. 50009 Zaragoza. España.
Correo electrónico: baldellou@teleline.es

Recibido en junio de 2003.

Aceptado para su publicación en junio de 2003.

TABLA 2. Errores congénitos del metabolismo con manifestaciones clínicas similares al síndrome de Reye

Entidad	Frecuencia
Defectos congénitos del ciclo de la urea	Frecuentes
Defectos de la betaoxidación de las grasas	Frecuentes
Defectos del ciclo de la carnitina	Poco frecuentes
Defectos de la cetogénesis	Poco frecuentes
Acidurias orgánicas	Frecuentes
Alteraciones metabólicas de los hidratos de carbono (fructosemia)	Raras
Alteraciones peroxisomales	Raras
Otros errores congénitos del metabolismo (déficit piruvato-carboxilasa, etc.)	Raras

Modificada de Saudubray y Charpentier⁵.

TABLA 3. Exámenes complementarios necesarios para descartar la presencia de un error congénito del metabolismo en un síndrome de Reye

<i>Fase aguda de la enfermedad</i>
Aminoácidos en plasma
Ácidos orgánicos en orina/ácido orótico
Acilcarnitinas en muestra de dry-spot
Carnitina plasmática
Cuerpos cetónicos (3-OH butírico, acetoacético)
<i>Fase de estabilización de la enfermedad</i>
Ácidos orgánicos en orina
Basal
Tras ayuno
Carnitina libre, total y acilcarnitinas en plasma y orina
Basal
Tras ayuno
Tras sobrecarga de carnitina
Sobrecarga con fenilpropionato
<i>Realizar sólo si no hay anomalías en las determinaciones basales</i>
Sobrecarga de ácidos grasos de cadena larga
Prueba de ayuno
Prueba de sobrecarga de proteínas
<i>Confirmación diagnóstica</i>
Estudios enzimáticos
Estudios moleculares

Modificada de Saudubray y Charpentier⁵.

Coxsackie, citomegalovirus y Epstein-Barr, fundamentalmente) y hoy en día parece razonable afirmar que una infección viral está presente como desencadenante de la serie de acontecimientos fisiopatológicos que configuran el síndrome⁶.

Sin embargo, puesto que estas infecciones habían existido siempre y no había datos que apoyaran la presencia de mutaciones nuevas especialmente patógenas de estos virus coincidiendo con la eclosión de la enfermedad, se pensó que algún agente sobreañadido debía actuar como desencadenante (o condicionante) de su desarrollo. Los estudios epidemiológicos resultaron largos y complica-

dos, pero tras analizar el papel de diversos fármacos (antieméticos, tetraciclina, paracetamol, ácido valproico, ácido acetilsalicílico [AAS], zidovudina, etc.) y toxinas (aflatoxina, hipoglicina, etc.) la mayoría de ellos apoyaron la hipótesis de que los niños expuestos al AAS en los prodromos de la enfermedad tienen un riesgo veinte veces mayor de desarrollar el síndrome de Reye que aquellos que no lo han recibido⁶⁻⁸. A partir de ese momento y coincidiendo con una campaña de alerta dirigida al personal sanitario y al público en general, se inició un brusco descenso en la frecuencia de la enfermedad que se ha mantenido prácticamente sin variaciones hasta la actualidad^{8,9} y que parece confirmar el papel del AAS en el síndrome de Reye⁹⁻¹¹, a pesar de que en la literatura médica todavía no existe una aceptación unánime de esta hipótesis.

Por otro lado, a la vez que se ponía en evidencia la posible asociación entre una infección viral previa y la exposición al AAS como desencadenante del síndrome, se produjo un espectacular avance en el conocimiento de los errores congénitos del metabolismo y se observó que un buen número de estas enfermedades producían cuadros clínicos superponibles clínica y anatomopatológicamente a lo que venía siendo considerado hasta entonces como síndrome de Reye (tabla 2). Algunos autores procedieron a revisar series de pacientes diagnosticados con anterioridad de síndrome de Reye y comprobaron que entre el 50 y el 75% de ellos estaban afectados por un error congénito del metabolismo, que en su momento pasó inadvertido bien porque todavía no se conocía su existencia, bien porque no se empleó la metodología correcta para su diagnóstico^{5,12} (tabla 3). Desde este punto de vista, el síndrome sólo sería la expresión clínica de la descompensación a causa de una infección viral intercurrente, de un error congénito del metabolismo no identificado previamente.

En este punto, la solución al dilema etiológico del síndrome de Reye (infección viral, tóxico o error congénito del metabolismo) pasaba por identificar un mecanismo fisiopatológico capaz de armonizar las diferentes propuestas etiológicas y en el momento actual se conocen algunos hechos que resultan muy indicativos en este sentido.

Las infecciones virales son capaces por sí mismas de alterar la función de las células de Kupffer provocando una endotoxemia (comprobada en algunos pacientes con síndrome de Reye) que provoca a su vez la activación de la cascada de citocinas y una liberación de factor de necrosis tumoral. Todo ello puede originar una inhibición de la betaoxidación de las grasas, una hiperamoniemia y una infiltración grasa del hígado⁶.

Así mismo, parece demostrado que el AAS, que es metabolizado en las mitocondrias y en el retículo endoplasmático del hepatocito, tiene un efecto inhibitorio sobre la liberación de factores nucleares proinflamatorios y antiapoptóticos, que es capaz de facilitar la muerte de las

células afectas. Además, concentraciones de entre 0,5 y 5 mM de salicilato son capaces de inhibir la betaoxidación mitocondrial del palmitato a través de la disminución, reversible y dependiente de la dosis, de la actividad de la enzima hidroxiacil CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD) del sistema enzimático trifuncional (MTE), tanto en células procedentes de niños normales como en células procedentes de niños que han tenido un síndrome de Reye, pero el efecto es más acusado en estas últimas¹³. Por el contrario, concentraciones más pequeñas de salicilato parecen producir un efecto estimulante de la betaoxidación del palmitato en células procedentes de niños sanos, pero no lo hacen en las células de niños con síndrome de Reye. La causa de este diferente comportamiento podría explicarse por la presencia en las células de niños sanos de una proteína mitocondrial (del grupo de las denominadas desacopladoras [UCP]) capaz de estimular la fosforilación oxidativa en presencia de salicilatos a niveles moderados y como consecuencia de ello de la betaoxidación de las grasas. Su ausencia en las células de niños afectados de síndrome de Reye explicaría el efecto inhibitorio de los salicilatos sobre el sistema enzimático MTE-LCHAD, a cualquier concentración, y definiría una diferencia biológica entre las dos clases de células^{13,14}.

Finalmente, en los pacientes con un error congénito del metabolismo en los que existe un defecto de la betaoxidación u otra anomalía capaz de inhibirla de un modo secundario, la infección viral inicial causaría la descompensación metabólica del paciente y por tanto a la puesta en marcha de los procesos patogénicos de la enfermedad^{5,12}.

En cualquiera de los casos la mitocondria privada de la energía necesaria tras el fallo de la betaoxidación inicia un proceso de apertura de canales de la membrana interna que conduce al edema, despolarización, fallo del sistema de fosforilación oxidativa y muerte celular por apoptosis o necrosis. En el hígado se produce una acumulación intracelular de ácidos grasos y derivados de ácidos grasos (como los AcilCoA grasos intermediarios), un trastorno del metabolismo de carnitinas y acilcarnitinas, y un secuestro mitocondrial de AcilCoA con déficit intramitocondrial de AcilCoA, que conducen a las alteraciones anatomopatológicas características del síndrome. En el sistema nervioso central (SNC) el edema cerebral, cuya patogénesis posiblemente está condicionada por los efectos tóxicos de la acumulación de ácidos grasos y sus metabolitos, conduce a una hipertensión intracraneal y a una disminución del riego cerebral, origen de las lesiones orgánicas permanentes que pueden desarrollar casi el 5% de los pacientes.

Planteadas así las cosas (fig. 1), una vez excluidos los errores congénitos del metabolismo que pueden originar unas manifestaciones prácticamente superponibles, el síndrome de Reye "verdadero" sería la consecuencia del fracaso mitocondrial producido por una infección viral en la que la exposición al AAS podría actuar como factor de-

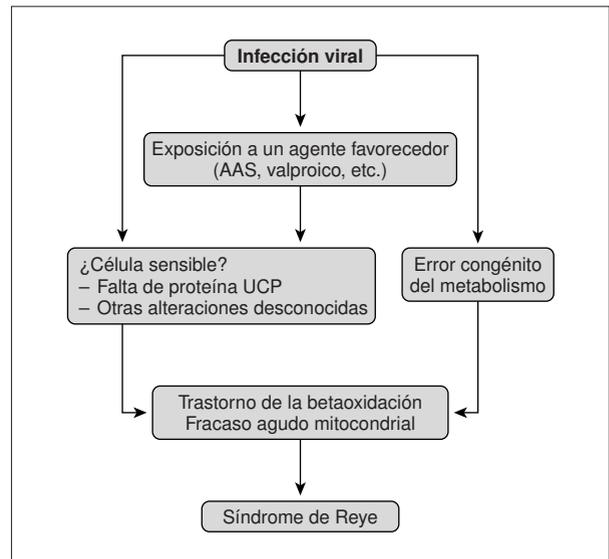


Figura 1. Posibles vías etiopatogénicas del síndrome de Reye.

sencadenante o en todo caso aumentaría significativamente el riesgo de la enfermedad. Si se comprobara definitivamente que estos agentes etiológicos deben actuar además sobre unas células biológicamente diferentes por una anomalía génica causante de la ausencia de una proteína, finalmente todos los síndromes de Reye no serían más que expresión clinicopatológica de diferentes errores del metabolismo.

Como consecuencia de ello, en el momento actual el pediatra debe ser extremadamente cuidadoso con todo lo relacionado con el síndrome de Reye¹⁵ y una adecuada praxis médica en este terreno recomienda seguir evitando el uso del AAS como antipirético durante la infancia y especialmente en presencia de una infección viral; exige documentar rigurosamente los casos diagnosticados de síndrome de Reye con el fin de poder efectuar los estudios epidemiológicos adecuados, y obliga a descartar minuciosamente en todos los pacientes la existencia de un error congénito del metabolismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reye RDK, Morgan G, Basal J. Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera. A disease entity in childhood. *Lancet* 1963;2:749-52.
2. Balisteri WF. Síndrome de Reye y enfermedades "tipo Reye". En: Behrman RE, Kliegman RK, Jenson HB, editores. *Nelson. Tratado de Pediatría*. Madrid: McGraw-Hill, 2000; p. 1330-2.
3. Orlowski JP. Whatever happened to Reye's syndrome? Did it ever really exist? *Crit Care Med* 1999;27:1582-7.
4. Casteels-Van Daele M, Van Geet CH, Wouters C, Eggermont E. Reye Syndrome revisited: a descriptive term covering a group of heterogeneous disorders. *Eur J Pediatr* 2000;159:641-8.
5. Saudubray JM, Charpentier CH. Clinical phenotypes: diagnosis/algorithms. En: Scriver Ch, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, edi-

- tors. The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: McGraw-Hill, 2001; p. 1327-403.
6. Glasgow JFT, Middleton B. Rye Syndrome-insights on causation and prognosis. *Arch Dis Child* 2001;85:351-3.
 7. Arrowsmith JB, Kennedy DL, Kuritsky JN, Faich GA. National patterns of aspirin use and Reye syndrome reporting, United States, 1980 to 1985. *Pediatrics* 1987;79:858-63.
 8. Starjo KM, Ray CG, Domínguez LB. Reye's syndrome and salicylate use. *Pediatrics* 1980;66:859-64.
 9. Monto AS. The disappearance of Reye's syndrome- a public health triumph. *N Eng J Med* 1999;340:1423-4.
 10. CSM Update: Reye's syndrome and aspirin. *BMJ* 1986;292:1590.
 11. Hall SM, Plaster PA, Glasgow JFT, Hancock P. Pre-admission antipyretics in Reye's syndrome. *Arch Dis Child* 1988;63:857-66.
 12. Quintilla JM, Campistol J, Boleda MD, Vilaseca MA, Artuch R, Palomeque A, et al. Síndrome de Reye como manifestación inicial de enfermedad mitocondrial. *An Esp Pediatr* 2000;52:479-82.
 13. Glasgow JF, Middleton B, Moore R, Gray A, Hill J. The mechanisms of inhibition of beta-oxidation by aspirin metabolites in skin fibroblasts from Reye syndrome patients and controls. *Biochim Biophys Acta* 1999;1454:115-25.
 14. Ricquier D, Bouillaud F. The uncoupling protein homologues: UCP1, UCP2, UCP3, StUCP and AtUCP. *Biochem J* 2000;354 (Pt2):161-79.