

*Coordinador: Manuel de la Llata-Romero
Juan Urrusti-Sanz
Jesús Aguirre-García*

Lactante menor con síndrome febril, encefalopatía aguda progresiva y alteración funcional hepática

Cecilia Ridaura-Sanz*, Pedro Gutierrez-Castrejón **

Caso clínico

Femenino de 15 meses de edad a su ingreso, procedente del Distrito Federal, sin antecedentes heredo-familiares ni perinatales de importancia. Alimentada con leche materna hasta los 7 meses, posteriormente con leche entera, ablactada a los 3 meses incorporándose a la dieta familiar al año de edad. Desarrollo psicomotor normal, recibió vacuna de BCG, 6 de Sabin, 3 de DPT y una de sarampión. Se refieren infecciones repetitivas de vías aéreas superiores, sin especificarse frecuencia ni duración.

Inició padecimiento 72 horas previas a su ingreso con alzas térmicas no cuantificadas, administrándose 100mg de ácido acetil salicílico (ASA), observándose desaparición transitoria de la fiebre. Un día después presenta rechazo al alimento e hipodinamia, agregándose 48 horas mas tarde vómito, precedido de náusea, de contenido gástrico, 4 en 24 horas y reaparición de la fiebre; presenta además somnolencia y ataque importante al estado general. Es llevada a centro de salud, donde se le administra una ampollita de Bonadoxina® y se le prescribe ampicilina y acetaminofén.

Dada la persistencia del cuadro clínico, acude con un médico general quien le administra una ampollita de gentamicina (se ignora dosis) y envía a la niña a su domicilio. Cinco horas después, la madre encuentra a la niña flácida, sin respuesta a

estímulos, con mirada fija y dificultad respiratoria, por lo que acude al Instituto Nacional de Pediatría.

Ingresa a Urgencias con abundantes secreciones en orofaringe, 28 respiraciones por minuto, muy superficiales, campos pulmonares con estertores gruesos bilaterales, frecuencia cardiaca de 113 por minuto, presión arterial de 130/60, coloración pálida, pulsos periféricos y centrales débiles, llenado capilar de 3 segundos, Glasgow de 7, pupilas de 4 mm sin respuesta a la luz, temperatura de 35°C, peso de 9Kg. Se aspiran secreciones, se proporciona presión positiva mediante bolsa-válvula-mascarilla con flujo de oxígeno de 12 l/min. hasta saturación del 93% y se efectúa intubación bucotraqueal, previa sedación y relajación con flunitrazepam y pancuronio y administración de xilocaina 1 mg/Kg i.v. Se canaliza vena periférica, se administra carga rápida con solución Hartmann, 300 ml/Kg. y se cubre con sábanas calientes. La evaluación secundaria revela persistencia de los estertores referidos, borde hepático a 3 cm debajo de la costilla, pupilas de 4 mm sin respuesta a la luz, resto de la exploración normal.

Exámenes de laboratorio al ingreso: Hb 10.6 g/dl, 20 400 leucocitos con 46% de linfocitos y 54% de segmentados, 528 000 plaquetas, tiempo de protrombina de 34%, TPT de 49 segundos, sodio sérico 139 mEq/l, potasio sérico 4.8 mEq/l, glucosa 60 mg/dl, calcio total 8.5mg/dl, proteínas por índice de refracción de 7.0

*Departamento de Patología

**Departamento de Metodología de la investigación

Una vez estable se envía a tomografía, la cual revela edema cerebral severo.

Se indica ayuno, soluciones 100ml/100cal metabolizadas, sodio 50mEq/l, potasio 40mEq/l, ceftriaxona 100mg/Kg/día, xilocaina 1mg/Kg/dosis, manitol 0.25gr/Kg/dosis cada 6 horas, dexametasona 0.25mg/Kg/dosis, flunitrazepam 100mcgr/Kg/dosis, pancuronio 100mcgr/Kg/dosis, ranitidina 3mg/Kg/día, vitamina K 5mg cada 24 horas y se envía a terapia intensiva pediátrica.

En terapia intensiva se recibe hipotérmica, hipotensa, con PVC de 0 y diuresis de 12ml/Kg/hora, incrementándose el aporte de líquidos a 180ml/Kg/hora. La gasometria arterial con PaO₂ de 58 Utorr e índice de Kirby de 193.

Radiografía de tórax con reforzamiento hiliar y patrón intersticial bilateral.

Se coloca bajo ventilación mecánica con FiO₂ de 0.6 y 12ml/Kg. de volumen corriente. Se repiten exámenes de laboratorio los cuales reportan sodio de 152, cloro 127, potasio 3.1, HCO₃ de 8, glucosa 281/mg/dl, BUN 13, bilirrubina indirecta de 0.4, bilirrubina directa de 0.7, AST 640, ALT 312, Amonio de 215 (Referencia ≤ 60). Se disminuye aporte de glucosa a 3 mgKmin, sodio a 40mEq/l y se incrementa el aporte de potasio a 6mEq/Kg. Se reporta osmolaridad de 330 por lo que se disminuye la dosis de manitol.

La evolución es tórpida, presentando discreta anisocoria con midriasis izquierda, fondo de ojo con papiledema y ausencia de pulso venoso, reflejos oculocefálico y oculovestibular negativos, sólo retiro de extremidades ante estímulo doloroso. Persiste hipotérmica, con inestabilidad hemodinámica, acidosis metabólica, poliuria importante, hipernatremia (sodio de 166 mEq/l), hiperglucemia (258 a 375 mg/dl) y lactato de 19μmol/l. Se suspende manitol con lo que desaparece la poliuria y mejora hemodinámicamente (FC 130 a 140 por min, PA 90/60).

Se realizan potenciales evocados auditivos de tallo cerebral informándose alteración grado IV por ausencia de respuesta a máxima estimulación bilateral. Electroencefalograma con daño severo a nivel de los generadores eléctricos.

Al cuarto día de hospitalización presenta paro cardiorrespiratorio irreversible a la terapia intensiva.

Discusión clínica

Se trata de una lactante menor, que ingresa con historia de síndrome febril, aunado a la ingesta de ácido acetil salicílico y 24 horas de rechazo al alimento, vómito y síndrome encefálico que progresa rápidamente a depresión severa del estado de alerta (Glasgow de 7), flaccidez generalizada, ausencia de respuesta a estímulos y alteraciones pupilares importantes (midriasis sin respuesta a la luz). Los exámenes de laboratorio muestran anemia (Hb 10.6), leucocitosis (con diferencial normal), datos de disfunción hepática (hepatomegalia de 3 cm debajo del reborde costal derecho, transaminasemia moderada, hiperamonemia, hipoglucemia e hipoprotrombinemia), acidosis con brecha aniónica elevada (Na 152, Cl 127, K 3.1 y HCO₃ 12; brecha aniónica de 20) y lactato normal (19μmol/l). Evoluciona torpidamente presentando, a pesar del manejo, inestabilidad hemodinámica, metabólica y neurológica, falleciendo al 4º día de su ingreso a la institución.

La presencia de un síndrome febril asociado al síndrome encefálico y la leucocitosis descrita, nos obligan a pensar como primera posibilidad en un proceso infeccioso, presumiblemente de etiología bacteriana a nivel del sistema nervioso central (meningitis o encefalitis), con un síndrome de respuesta inflamatoria multisistémica asociada. La paciente no cuenta con vacuna contra *Haemophilus influenzae* por lo que se debería de pensar en este germen como primera posibilidad etiológica, debiendo descartar, no obstante, la presencia de *Streptococcus pneumoniae*. Debido, probablemente, a la presencia de edema cerebral, detectado por el estudio tomográfico, se decide diferir la punción lumbar, iniciándose no obstante tratamiento antimicrobiano a base de ceftriaxona, previa administración de esteroide. Un punto importante que llama la atención en contra del diagnóstico de infección, es que no existe en la historia ningún dato clínico sugestivo que nos oriente a pensar en algún foco infeccioso inicial (rinofaringitis, amigdalitis, otitis, celulitis), además los niveles de ácido láctico en la paciente son normales, lo que va en contra de un proceso infeccioso severo, en el cual es habitual la presencia de acidosis metabólica, con ácido láctico elevado.

Otra posibilidad diagnóstica es una intoxicación exógena. La dosis que recibió la paciente de ASA y de acetaminofén se consideran en rango terapéutico, tampoco existe historia de ingesta de ácido valproico, tetraciclinas, metilbromuro o disulfiram para pensar en intoxicación por alguna de estas sustancias. Asimismo no hay datos de que la niña viva cerca de industrias, de que sus padres se dediquen a labores agrícolas o de ingesta de frutas exóticas u hongos, como para pensar que las manifestaciones neurológicas y hepáticas observadas pudieran ser secundarias a intoxicación aguda por plomo, pesticidas, hipoglicina A o aflatoxinas.

No existe evidencia epidemiológica para pensar en la posibilidad de choque de calor o de choque hemorrágico con encefalopatía, ni hay en la historia evidencia de proceso hemorrágico activo.

Finalmente, habría que considerar dentro del diagnóstico diferencial, la posibilidad de algún trastorno innato del metabolismo (TIM) o de Síndrome de Reye (SR).

Los TIMs que mas comúnmente se asocian con alteraciones neurológicas severas y disfunción hepática incluyen:

1. Los trastornos de la ureagénesis (deficiencia parcial de ornitin transcarbamilasa, deficiencia parcial de carbamoilfosfatotransferasa, síndrome de hiperamonemia, hiperornitinemia y homocitrulinuria, deficiencia de arginasa, hiperamonemia transitoria del recién nacido, deficiencia de la sintetasa del ácido arginosuccínico, intolerancia a la proteína lisinúrica).
2. Trastornos de la oxidación de los ácidos grasos mitocondriales (deficiencia del transporte de carnitina, deficiencia de CPT-I o CPT II, deficiencia de translocasa, deficiencia de deshidrogenasa de acyl-CoA de cadena larga, media ó corta, deficiencia de 3-cetoacil-CoA tiorasa, deficiencia de 3-OH-glutaril-CoA liasa, deficiencia de beta-ketotiorasa y deficiencia de la cadena de transporte de electrones).
3. Acidemias orgánicas (aciduria adípica, deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa, aciduria glutárica tipo I o II, trastornos de la cadena respiratoria, acidemia para OH-fenilacética, defectos del ciclo del ácido tricarbólico, acidurias metilmalónicas, propiónicas

o isovaléricas, aciduria beta-metilglutacónica, deficiencia de biotinidasa, aciduria 2-metil-3-OH butirica, aciduria 3-OH-3-metilglutárica, hiperlisinemia periódica, deficiencia de la metilmalonil-CoA mutasa, acidemia beta-OH-beta-metilglutárica, deficiencia de metilmalonil-CoA racemasa, aciduria etil-malonil-adípica, enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo I).

4. Defectos del metabolismo de carbohidratos (intolerancia a la fructosa, deficiencia de fructosa difosfatasa, deficiencia de piruvato carboxilasa, enfermedad de orina en jarabe de maple).
5. Otras metabolopatías (deficiencia de alfa 1 antitripsina, deficiencia de ácido delta amino levulínico).

La presencia de acidosis metabólica, con brecha aniónica elevada y lactato normal nos lleva a pensar en la posibilidad de algunas acidemias orgánicas, ya que los defectos en la ureagénesis no presentan, en general, acidosis metabólica, mientras que los trastornos de la oxidación de los ácidos grasos y los defectos del metabolismo de los carbohidratos se acompañan frecuentemente de lactato sérico elevado. El argumento en contra de esta posible etiología son los niveles moderadamente elevados de amonio de la paciente, ya que en las acidemias orgánicas el amonio generalmente excede de 1000 $\mu\text{mol/l}$.

Finalmente, se considera como la mas fuerte sospecha diagnóstica, la posibilidad de SR, teniendo como fundamento el antecedente de síndrome febril, de la ingesta de ASA, de la presencia de vómito, seguido de una encefalopatía aguda con alteración severa de la conciencia, elevación moderada de las transaminasas y el amonio, con bilirrubinas normales (criterios del CDC de Atlanta, publicados en 1980 y actualizados en 1988 y 1989 por Gauthier y Hall, respectivamente) (Cuadro I).

Desde el punto de vista clínico el SR exhibe un curso bifásico, generalmente ocurre en un niño previamente sano, iniciando con una fase prodrómica febril, habitualmente con el antecedente de infección de las vías respiratorias superiores (90% de los casos), o de varicela (5 a 7% de los casos), seguido por un intervalo en el cual el niño parece recuperarse, apareciendo en forma súbita vómito (generalmente 5 a 7 días después del inicio

de la enfermedad viral). En forma simultánea con el vómito, o pocas horas después, puede aparecer delirio, irritabilidad y estupor. Las manifestaciones neurológicas suelen progresar rápidamente a convulsiones, coma y muerte, no existiendo por lo general signos focales. Existe hepatomegalia mínima a moderada con transaminasemia discreta e hiperamonemia importante. No hay hiperbilirrubinemia, ni alteraciones en el líquido cefalorraquídeo.

Clínicamente, el SR se estadifica en 5 grados:

1. Letargia, vómito y evidencia de disfunción hepática.
2. Letargia profunda, confusión, delirio, actitud combativa, hiperventilación, hiperreflexia,
3. Obnubilación, coma superficial, crisis convulsivas, rigidez de decorticación, pupilas reactivas).
4. Convulsiones, coma profundo, rigidez de descerebración, ausencia de reflejos oculocefálicos, pupilas fijas.
5. Coma, ausencia de reflejos tendinosos, paro respiratorio, pupilas midriáticas fijas, descerebración, EEG isoelectrico.

El diagnóstico diferencial de este síndrome debe realizarse con los TIMs señalados previamente, así como con intoxicación por salicilatos, ácido valproico, acetaminofén, tetraciclinas, metilbromuro, disulfiram, plomo, pesticidas, hipoglicina A o aflatoxinas, infecciones (sepsis, meningitis, encefalitis), síndrome de choque hemorrágico con encefalopatía o choque de calor. El problema radica no solo en que varios de los TIMs comparten muchas de las manifestaciones clínicas y bioquímicas, si no además en el hecho de que algunas de estas enfermedades, pueden ser subclínicas e intermitentes, y el paciente estar completamente sano hasta que una enfermedad viral, con vómito y disminución de la ingesta de alimento precipitan su expresión clínica.

Desde el punto de vista epidemiológico, el SR se consideraba esporádico hasta 1974, cuando se reportaron casi 400 casos en los EUA, con una tasa de mortalidad mayor al 40%. La incidencia se incrementó en forma directamente proporcional, asociada temporal y geográficamente con epidemias virales, especialmente aquellas causadas por

Cuadro I. Criterios para el diagnóstico del Síndrome de Reye

1. Centro para Control de Enfermedades, Atlanta

Considerar la posibilidad de SR ante la presencia de encefalopatía no inflamatoria aguda con alteración en la conciencia, leucocitos en líquido cefalorraquídeo $<8/\text{mm}^3$ si se obtiene, histología cerebral con edema sin inflamación meníngea o perivascular, apartado aminotransferasa y alinino aminotransferasa, o amonio sérico >3 veces de lo normal, metamorfosis grasa microvesicular de hígado y ausencia de otra explicación razonable para las anomalías neurológicas o hepáticas.

2. Criterios de Gauthier (1988)

Excluir SR si esta presente AST/ALT norma, necrosis o inflamación hepática, ausencia de esteatosis microvesicular, ausencia de cambios significativos a nivel mitocondrial (ME), más de 25 leucocitos/ mm^3 en LCR, otras causas identificadas para la enfermedad aguda. Se debe considerar SR poco posible si existen bilirrubinas más de 2mg/dl, amonio normal, creatinina elevada, signos neurológicos focales, daño miocárdico, ausencia de pródromos, choque al ingreso y/o proteínas en LCR más de 50 mg/dl. Se debe considerar SR probable en menos de 12 meses si existe una historia consistente, AST, ALT a amonio mayor de tres veces el normal, bilirrubinas menor a 3mg/dl, esteatosis microvesicular hepática y en mayores de 12 meses si existe historia consistente, AST, ALT o amonio mayor de 3 veces el normal con bilirrubinas menor de 3mg/dl).

3. Criterios de Hall (1989)

Elaboró un sistema de puntaje basado en los siguientes dominios. 1. Pródromos bien definidos (Si=2, No=0, No se recuerdan=1), Vómito (Moderado=2, Mínimo=1, Nulo=0), ALT/AST (Más de 3 veces=2, Alteradas menos de 3 veces=1, No medidas=0), Amonio (Más de 3 veces =2, Menos de 3 veces=1, No medido=0), LCR (Leucocitos mas de 8=2, Leucocitos entre 1 y 8=1, No medidos=0), Patología hepática (grasa microvesicular panlobular=3, sugestiva de SR=2, grasa macroscópica=1, no biopsia=0), investigación de diagnósticos alternos (Hecha=2, No hecha=0), una o más presentaciones atípicas (Historia familiar, presentación atípica, muerte súbita, recurrencia=2). Se considera probable si la suma de puntaje es igual a 14-17, posible si es de 11 a 13, improbable si es de 9 o negativa si es de 0 a 8.

Influenza B y varicela. En 1988 la incidencia disminuyó drásticamente, reportándose solo 20 casos. En la actualidad esta enfermedad es rara. La mayoría de los casos se presentan en menores de 8 años (media de 6 años), sin diferencia por género, siendo mas frecuente entre la población rural y suburbana

El SR requiere un manejo racional de la hipertensión intracraneana, ya que la herniación del uncus y/o amígdalas es la causa mas frecuente de muerte en estos pacientes. El manejo del SR varia con la severidad de la enfermedad, mientras que la simple observación puede ser suficiente en pacientes con grado 1, es necesaria una terapéutica mas agresiva en pacientes con disfunción neurológica severa. Como se debe brindar una oxigenación adecuada, PaO_2 superior a 90 Utorr y oximetría de pulso continua superior a 93%, se requiere intubación mediante secuencia rápida (preoxigenación, sedación, relajación y administración de xilocaina para evitar el incremento de la PIC), para lograr una oxigenación adecuada y un manejo del PaCO_2 dentro de valores normales (28 a 32 Utorr). Se debe, adicionalmente, mantener a los pacientes euvolémicos y normotensos (inclusi-ve con presión arterial en percentilas 95 a 97.5) con el fin de permitir una presión de perfusión cerebral óptima. Se recomienda evitar la hipertermia. Es necesario proporcionar un aporte adecuado de glucosa y nutrimentos en forma temprana, de preferencia por vía enteral, ya que la depleción de glucógeno es común. La coagulopatía debe manejarse en forma óptima con vitamina K, plasma fresco y trasfusión de plaquetas, en caso necesario. Se recomienda en pacientes graves, la vigilancia continua de la PIC, así como de las diferencias arterio-yugulares de oxígeno, con el objeto de diagnosticar tempranamente la presencia de isquemia o hiperemia cerebral

Es importante señalar que en este caso no debió indicarse el uso de manitol en infusión continua, a pesar de los datos de inestabilidad hemodinámica presentes al inicio (pulsos centrales y periféricos débiles, presión de pulso prolongada) y mas adelante corroborados por la presión venosa central baja, ya que es perfectamente conocido el deterioro de la presión de perfusión cerebral ante estados hipovolémicos combinados con el uso de diuréticos osmóticos, pues ocasiona

disminución del flujo sanguíneo cerebral con la consecuente disminución de la presión de perfusión cerebral y, por ende, eventos isquémicos importantes que tienden a perpetuar el edema cerebral (citotóxico) y predisponer al desarrollo de enclavamiento encefálico.

Diagnóstico clínico final

Se integran los diagnósticos de: Síndrome de Reye:

- Encefalopatía aguda con edema cerebral severo.
- Insuficiencia hepática moderada con hiperamonemia e hipoprotrombinemia secundarias.

Causa de muerte: Enclavamiento del *uncus*, secundario al edema cerebral severo.

Comentario anatomopatológico

Las alteraciones mas importantes en el estudio postmortem se encontraron en el sistema nervioso central y en el hígado. El encéfalo estaba aumentado de peso (1050 grs. vs 925 grs.) con disminución de la consistencia (encefalomalacia) por lo que se deformó al extraerlo de la cavidad craneana. El seno longitudinal superior estaba ocupado parcialmente por un trombo reciente y las venas de la convexidad se encontraban dilatadas y tortuosas en su trayecto. Las meninges eran opacas, las circunvoluciones cerebrales aplanadas y los surcos poco profundos. En la base había huella del agujero occipital con hernia bilateral de las amígdalas cerebelosas y hernia bilateral del uncus con deformidad del tallo cerebral. Al corte se encontraron hemorragias focales en puente y tallo cerebral, El sistema ventricular colapsado con necrosis del parénquima circundante, plexos coroides congestivos y despulimiento del revestimiento endotelial. El estudio histológico demuestra daño neuronal difuso con retracción citoplásmica de las neuronas y edema acentuado del neurópilo, más evidente en sustancia blanca. No se encontraron datos de inflamación ni en las meninges ni en el parénquima. Estas alteraciones fueron consideradas como lesiones secundarias a hipoxia e isquemia difusa y

generalizada. La hipófisis presentaba aspecto congestivo e histológicamente necrosis isquémica y hemorrágica de la adenohipófisis.

El hígado era de color amarillento, disminuido de consistencia y aumentado de tamaño y de peso (360 grs vs 288 grs.) (Figura1). Histológicamente se conserva el patrón lobulillar. No hay datos de necrosis hepatocelular, de colestasis ni de inflamación. Los hepatocitos están aumentados de tamaño por la presencia de vacuolas citoplasmáticas sin desplazamiento del núcleo. (Figura 2) Las vacuolas son ópticamente vacías en los cortes de parafina y en los cortes por congelación son positivas a la tinción de Rojo Oleoso revelando su naturaleza de grasa neutras (Figura 3). La esteatosis afecta la

totalidad del lobulillo y en algunas áreas alterna con esteatosis de gota gruesa. La tinción con ácido periódico de Schiff demuestra pérdida del glucógeno. El estudio con microscopio electrónico comprueba la presencia de esteatosis micro-vesicular, disminución del glucógeno citoplasmático y mitocondrias hinchadas, con matriz clara y fragmentación de las crestas (Figura 4).

Otras alteraciones encontradas en el resto de los órganos fueron laringitis con inflamación mononuclear e hiperplasia linfóide compatible con infección viral y alteraciones relacionadas con el manejo, tales como traqueitis ulcerada con edema de epiglotis secundaria a intubación, esofagitis ulcerada y trombos incipientes en vena yugular y cava superior.

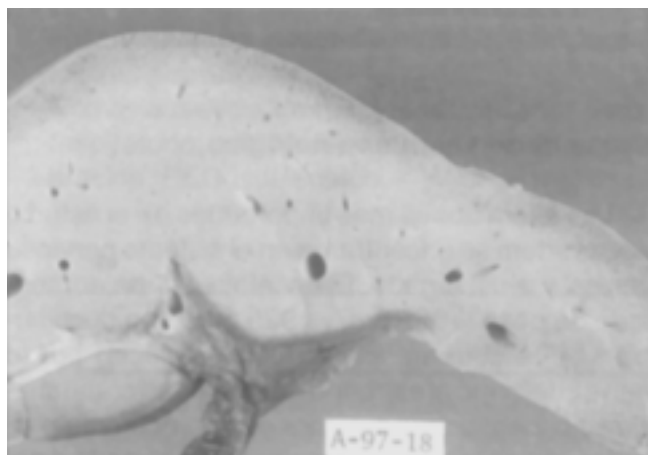


Figura 1. Superficie de corte del hígado que muestra un color amarillo claro homogéneo.

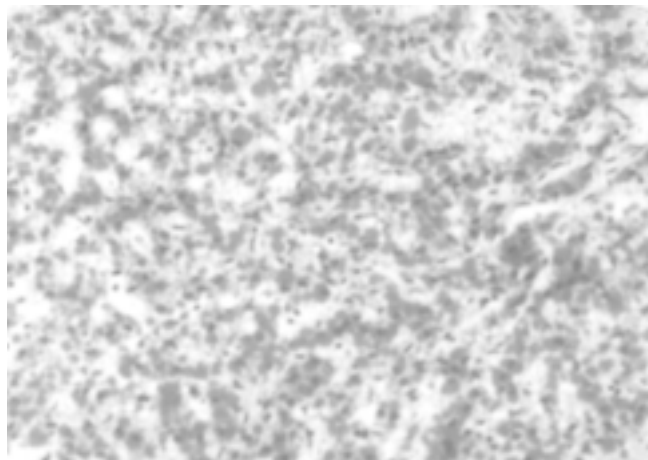


Figura 3. Corte histológico del hígado que muestra gotas finas de grasa en el citoplasma de las células hepáticas. Corte por congelación tinción rojo oleoso 40x.

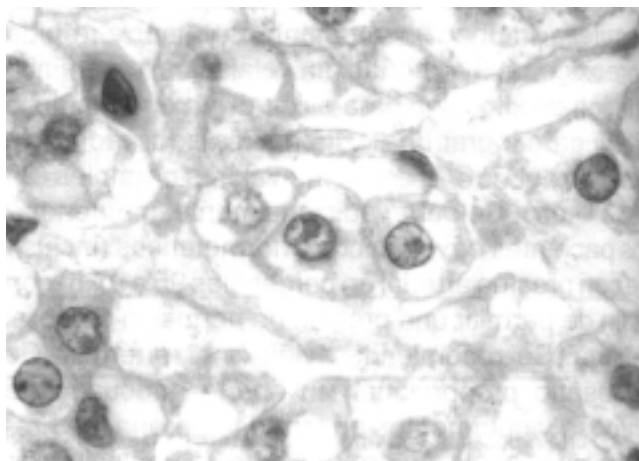


Figura 2. Corte histológico del hígado con hepatocitos aumentados de tamaño, con vacuolas pequeñas en el citoplasma y núcleo central. Tinción de hematoxilina y eosina 40x.

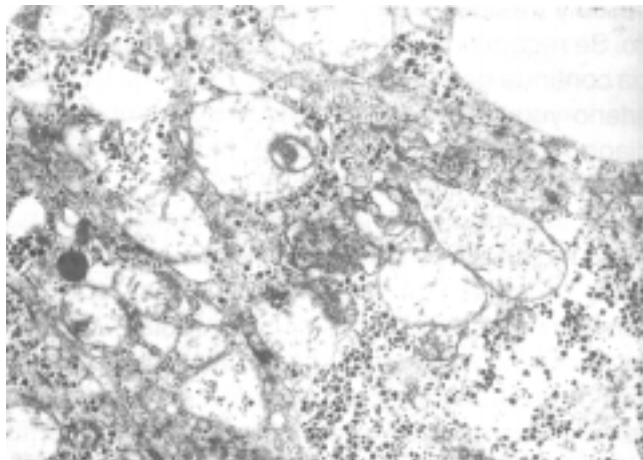


Figura 4. Microscopia electrónica del hilado que muestra mitocondrias de los hepatocitos aumentadas de tamaño, con matriz clara y fragmentación de las crestas.

Comentario

Los hallazgos de autopsia son los esperados en el Síndrome de Reye con las alteraciones hepáticas clásicas descritas desde 1975 por Bove y colaboradores. Las alteraciones no son específicas de este padecimiento, por lo que el diagnóstico anatomopatológico debe apoyarse en el cuadro clínico y de laboratorio y, lo que es mas importante, en la ausencia de indicadores morfológicos de enfermedades que cursan con un proceso necrótico inflamatorio, ya sea en el hígado o en el sistema nervioso. La lesión mas característica es la esteatosis microvesicular, que en ocasiones no es perceptible en cortes de parafina y teñidos con hematoxilina y eosina, si no que hay que recurrir a cortes congelados y tinciones especiales para revelar grasas neutras. Esta forma de esteatosis fue originalmente descrita en síndromes que cursaban con insuficiencia hepática, sin embargo no todos los casos de esteatosis microvesicular tienen esta traducción funcional. En algún tiempo la esteatosis microvesicular se consideró el criterio diagnóstico en casos de SR hasta que se demostró que otros padecimientos pueden presentar el mismo patrón histopatológico. (Cuadro II)

Cuadro II. Significado de la esteatosis hepática microvesicular

1. Puede ser un hallazgo de autopsia sin expresión funcional
2. Es la alteración histológica en insuficiencia hepática de:
 - Síndrome de Reye
 - Degeneración grasa aguda del embarazo
 - Enfermedad del vómito de Jamaica
 - Hepatotoxicidad por valproato
 - Intoxicación por tetraciclina
 - Errores congénitos del metabolismo de ácidos grasos
3. Ha sido descrita asociada con necrosis hepática debida a:
 - Pirprofen
 - Tolmentine
 - Amiodarona
 - Preeclampsia

Tomado de referencia: Fraser JL Antonioli DA Chopra S, Wang HH. Prevalence and nonspecificity Of microvesicular fatty change in the liver. Modern Pathology 1995 8:65-70

La acumulación de triglicéridos en los hepatocitos refleja disminución en la síntesis de la apoproteína en las lipoproteínas de baja densidad e inhibición de la beta oxidación mitocondrial de los ácidos grasos .

La etiopatogenia precisa del Síndrome de Reye se desconoce, aunque se sabe que pródromos de una infección viral, junto con el consumo de aspirina, son los principales factores de riesgo presentes en todos los estudios epidemiológicos que se han realizado. El papel de la aspirina como desencadenante de este cuadro se ha puesto en evidencia por la dramática disminución en la frecuencia mundial de este síndrome a partir de mediados de los años 80's en que se inició la restricción del uso de acetilsalicílico en niños menores de 12 años. Coincidiendo con la disminución de los casos asociados a estos factores de riesgo, empezaron a perfilarse otros cuadros similares que han resultado ser errores congénitos del metabolismo, particularmente defectos de oxidación de ácidos grasos. Dado que esta enfermedades comparten con el Síndrome de Reye las características morfológicas de esteatosis hepática microvesicular, el diagnóstico diferencial no puede establecerse en bases histológicas y se requiere análisis bioquímico en sangre y orina para identificar aminoácidos y ácidos orgánicos y, en condiciones ideales, determinación enzimática de cultivo de fibroblastos o análisis de DNA. El diagnóstico definitivo es importante, ya que tiene implicaciones tanto del manejo del caso índice como para consejo genético y el diagnóstico oportuno en futuros embarazos. Desafortunadamente la tecnología que se requiere para dichos estudios es compleja y poco accesible para la mayoría de los pediatras; sin embargo lo mas importante es que estos especialistas estén alertas ante los casos con cuadro clínico sugestivo de Síndrome de Reye que pueden enmascarar errores congénitos del metabolismo y conozcan las recomendaciones para la colección de los especímenes que se requieren para el diagnóstico específico.

Referencias

1. **Cormier-Daire V, Chretien D, Rustin P, et al.** Neonatal and delayed-onset liver involvement in disorders of oxidative phosphorylation. J Pediatr 1997;130:817.

2. **Hardie RM, Newton LH, Bruce JC, et al.** The changing clinical pattern of Reye syndrome 1982-1990. *Arch Dis Child* 1996;74:400.
3. **Hurwitz ES, Barrett MJ, Bergman D, et al.** Public health service study of Reye syndrome and medications: Report of the main study. *JAMA* 1987;257:1905.
4. **Lichtenstein PK, Heubi JE, Daugherty CC, et al.** Grade I Reye syndrome: A frequent cause of vomiting and liver dysfunction after varicella and upper-respiratory-tract infection. *N Engl J Med* 1983;309:133.
5. **Mazzella M, Cerone R, Bonacci W, et al.** Severe complex I deficiency in a case of neonatal-onset lactic acidosis and fatal liver failure. *Acta Pediatr* 1997;86:326.
6. **Shoffner JM, Wallace DC.** Oxidative phosphorylation diseases and mitochondrial DNA mutations: Diagnosis and treatment. *Annu Rev Nutr* 1994;14:535.
7. **Orlowsky JP,** Whatever happened to Reye's syndrome? Did it ever really exist? *Crit Care Med* 1999;27.
8. **Bove KE, McAdams J, Partin JC, Partin JS, Hug G, Schubert WK.** The hepatic lesion in Reye's syndrome. *Gastroenterology* 1975;69:685-697.
9. **Fraser JL, Antonioli DA, Chopra S, Wang HH.** Prevalence and nonspecificity of microvesicular fatty change in the liver. *Mod Pathol* 1995;8:65-70.
10. **Green A, Hall S.** Investigation of metabolic disorders resembling Reye's Syndrome. *Arch Dis Child* 1992;67:1313-17.
11. **Ridaura Sanz C.** Seminario SLAP: Patología de la enfermedad metabólica. *Patología (Mex)* 1995;33:49-61.
12. **Velázquez A, Vela-Amieva M, Cicerón Arellano I, Ibarra González I, Pérez-Andrade ME, Olivares Sandoval Z, Jiménez Sánchez G.** Diagnosis of inborn errors of metabolism. *Arch Med Res* 2000;31:145-150.