

Het syndroom van Reye bij kinderen en het gebruik van acetylsalicylzuur

H. K. A. VISSER

In 1963 beschreven Reye en medewerkers – in het Alexandra Hospital for Children in Sydney, Australië – een ziektebeeld, gekenmerkt door acute encefalopathie en vette infiltratie van de inwendige organen, in het bijzonder de lever.¹ Het was een ernstig ziektebeeld; van de 21 beschreven kinderen overleden 17. Sindsdien is het ziektebeeld over de gehele wereld bekend als het syndroom van Reye.

Gedurende de afgelopen 25 jaren is zeer veel onderzoek over het ziektebeeld verricht. We weten nu dat er in het algemeen een acute virusinfectie aan voorafgaat, in het bijzonder waterpokken en influenza.² Het ziektebeeld begint veelal acuut met braken en uiteenlopende verschijnselen van encefalopathie, van sufheid tot diep coma. Er is vergroting van de lever; icterus treedt niet op; wel is de leverfunctie gestoord (verhoogde concentraties van transaminasen en ammoniak in het serum); soms worden hypoglykemie en stoornissen in het zuur-base-evenwicht alsook stollingsstoornissen gezien. Er zijn karakteristieke bevindingen bij histologisch en elektronmicroscopisch onderzoek van leverweefsel: vette infiltratie van hepatocyten en beschadiging van mitochondriën. Verder wordt hersenoedeem zonder verschijnselen van ontsteking gevonden; ook in de hersencellen zijn beschadigingen van de mitochondriën beschreven.

Onlangs is gebleken dat het klinische beeld van het syndroom van Reye zeer gevarieerd kan zijn. Werd aanvankelijk het ziektebeeld als zeer ernstig beschreven met een hoge letaliteit, er zijn nu aanwijzingen dat in lichte gevallen de symptomen beperkt kunnen blijven tot braken, sufheid en leverfunctiestoornis na het doormaken van waterpokken of een luchtweginfectie, in het bijzonder influenza.³

Bij de differentiaaldiagnose moet onder meer worden gedacht aan infectieuze shock en bepaalde erfelijke stofwisselingsstoornissen (inborn errors of metabolism).

De incidentie van het syndroom van Reye blijkt – geografisch gezien – grote verschillen te vertonen. In de Verenigde Staten werd met een landelijk registratieprogramma in 1973 begonnen. De jaarlijkse incidentie varieerde tussen 1974 en 1984 van 3,2 tot 8,8 per miljoen kinderen beneden 18 jaar. In het Verenigd Koninkrijk werd met een dergelijk registratieprogramma in 1981 begonnen met medewerking van de British Paediatric Association. Van augustus 1981 tot juli 1985 werden 229

kinderen geregistreerd; van hen zijn 115 overleden, 80 herstelden en 28 overleefden de ziekte met verschijnselen van hersenbeschadiging; van 6 kinderen was de afloop niet bekend. De leeftijd waarop de ziekte begon, bleek in beide studies sterk te verschillen, de mediane leeftijd was in Groot-Brittannië 14 maanden, in de Verenigde Staten 8-9 jaar. De meeste Britse kinderen waren jonger dan 6 jaar en 93% beneden 12 jaar. De incidentie in Groot-Brittannië was 3-6 per miljoen kinderen beneden 16 jaar. Het syndroom van Reye lijkt vaker voor te komen in de Verenigde Staten en het verre Oosten dan in West-Europa. In Denemarken wordt het ziektebeeld zeer zelden gezien.⁴ Vooral nu bekend is geworden dat het ziektebeeld in lichte mate kan voorkomen en de diagnose in die situaties niet steeds wordt gesteld, hebben de incidentiegetallen een beperkte waarde.

De pathogenese van het ziektebeeld is nog steeds onbekend. Reeds werd vermeld dat voorafgaande virusinfecties, met name waterpokken en influenza, een rol spelen. In 1965 werd al het vermoeden geuit dat het gebruik van salicylzuurderivaten als antipyreticum een oorzakelijke factor zou kunnen zijn.⁵ Tussen 1965 en 1980 zijn verschillende mededelingen in de literatuur verschenen waarin het verband tussen het syndroom van Reye en het gebruik van salicylaten werd geopperd, doch deze mededelingen trokken weinig aandacht.

Tussen 1980 en 1982 werden in drie staten in de V.S. retrospectieve 'case-control'-studies verricht. Kinderen met het syndroom van Reye hadden vaker salicylzuur gekregen dan kinderen in een vergelijkbare controlegroep. Bij twee van de drie studies werd een negatieve correlatie met het gebruik van paracetamol genoemd. Deze publikaties kregen veel aandacht, met name in de Verenigde Staten. Het gezaghebbende 'Committee on Infectious Disease of the American Academy of Paediatrics',⁶ alsmede de 'Surgeon General of the United States Public Health Service' deden de aanbeveling dat salicylaten niet gegeven moesten worden aan kinderen die waterpokken en influenza doormaakten. In dit tijdschrift schreef Offerhaus een commentaar.⁸ De Amerikaanse studies in 1980-1982 en de daaruit volgende aanbevelingen werden op grond van epidemiologische argumenten bekritiseerd.^{9,10} De Public Health Service in de Verenigde Staten besloot tot een prospectieve studie waarin de methodologische fouten uit vorige studies werden vermeden. De resultaten van een oriënterend onderzoek (1983-1984) zijn kort geleden gepubliceerd en hebben het verband tussen het gebruik van salicylaten en het syndroom van Reye bevestigd.¹¹ De betreffende prospectieve studie wordt inmiddels in meer dan 50 pediatrie centra in de Verenigde Staten voortgezet. Ook in de

Erasmus Universiteit, Academisch Ziekenhuis, afd. Kindergeneeskunde/Sophia Kinderziekenhuis, Gordelweg 160, 3038 GE Rotterdam.
Prof.dr.H.K.A. Visser, kinderarts.

eerder genoemde studie in Groot-Brittannië (die nog niet is afgesloten) is het verband tussen het gebruik van salicylaten en het syndroom van Reye aangetoond.

Belangrijk is verder dat recente onderzoeken in de Verenigde Staten laten zien dat, met een sterke vermindering van het gebruik van salicylaten bij kinderen, de incidentie van het syndroom van Reye aanzienlijk is gedaald.^{12,13} In Groot-Brittannië heeft het 'Committee on Safety of Medicines' per brief van 10 juni 1986 alle artsen, tandartsen en apothekers, aangeraden geen salicylaten meer aan kinderen onder 12 jaar voor te schrijven, behalve voor speciale indicaties, zoals juveniele reumatische artritis.^{14,15} In plaats van de salicylzuurderivaten wordt het gebruik van paracetamol aangeraden. Artsen en anderen werkzaam in de gezondheidszorg wordt geadviseerd het publiek in te lichten geen 'aspirine' aan kinderen te geven bij lichte aandoeningen, zoals koorts en luchtweginfecties. Het Committee is zeer ingenomen met de vrijwillige maatregelen die door de farmaceutische industrie zijn genomen: 'kinderaspirine' wordt uit de handel genomen; in de media zal worden geadverteerd met waarschuwingen aan het publiek niet zulke tabletten aan kinderen onder 12 jaar te geven; de tekst van bijsluiters van salicylaatderivaten zal worden aangepast en posters met waarschuwingen zullen worden geplaatst in apotheken, consultatiebureaus, enz.

Het lijkt gerechtvaardigd om in Nederland hetzelfde standpunt in te nemen. Het gebruik van salicylzuur door kinderen onder 12 jaar dient te worden ontraden. In plaats daarvan kan het gebruik van paracetamol worden aanbevolen. In het bijzonder wanneer kinderen waterpokken en influenza doormaken, is het gebruik van salicylaten af te raden. Inmiddels zijn er aanwijzingen dat bij het langdurige gebruik van salicylaten bij kinderen met bepaalde immuunziekten en chronisch juveniel reuma een verhoogde kans op het syndroom van Reye bestaat.^{16,17} Het klinische beeld van salicylaat-intoxicatie (met encefalopathie en gestoorde leverfunctie) is echter moeilijk te differentiëren van het syndroom van Reye en verder onderzoek is hier nodig.¹⁸ Bij kinderen met deze aandoeningen dient een afweging van het – geringe – risico tegen de voordelen van het therapeutische gebruik

plaats te vinden, en het lijkt verstandig de toediening van salicylaten tijdelijk te staken als zij waterpokken of influenza doormaken.

LITERATUUR

- 1 Reye RDK, Morgan G, Baral J. Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera: A disease entity in childhood. *Lancet* 1963; ii: 749-52.
- 2 Sullivan-Bolyai JZ, Corey L. Epidemiology of Reye syndrome. *Epidemiol Rev* 1981; 3: 1-26.
- 3 Lichtenstein PK, Heubi JE, Daugherty CC, et al. Grade I Reye's syndrome: a frequent cause of vomiting and liver dysfunction after varicella and upper respiratory tract infection. *N Engl J Med* 1983; 309: 133-9.
- 4 Daugbjerg P, Ranek L. Reye's syndrome in Denmark. A retrospective study. *Acta Paediatr Scand* 1986; 75: 31-5.
- 5 Giles HM. Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera. *Lancet* 1965; i: 1075.
- 6 Committee on Infectious Disease. Aspirin and Reye syndrome. *Pediatrics* 1982; 69: 810-2.
- 7 Anonymus. Surgeon general's advisory on the use of salicylates and Reye syndrome. *MMWR* 1982; 31: 289-90.
- 8 Offerhaus L. Kinderaspirine en het syndroom van Reye: verdacht maar nog niet veroordeeld. *Ned Tijdschr Geneesk* 1983; 127: 68-9.
- 9 Wilson JT, Brown RD. Reye syndrome and aspirin use: the role of prodromal illness severity in the assessment of relative risk. *Pediatrics* 1982; 69: 822-5.
- 10 Hoekelman RA. Take two aspirin and call me in the morning. *Am J Dis Child* 1982; 136: 973-4.
- 11 Hurwitz ES, Barrett MJ, Bregman D, et al. Public Health Service study on Reye's syndrome and medications. Report of the pilot phase. *N Engl J Med* 1985; 313: 849-57.
- 12 Barrett MJ, Hurwitz ES, Schonberger LB, Rogers MF. Changing epidemiology of Reye syndrome in the United States. *Pediatrics* 1986; 77: 598-602.
- 13 Remington PL, Rowley D, McGee H, et al. Decreasing trends in Reye syndrome and aspirin use in Michigan, 1979 to 1984. *Pediatrics* 1986; 77: 93-8.
- 14 Tarlow M. Reye's syndrome and aspirin. *Br Med J* 1986; 292: 1543-4.
- 15 CSM Update. Reye's syndrome and aspirin. *Br Med J* 1986; 292: 1590.
- 16 Young RSK, Torretti D, Williams RH, et al. Reye's syndrome associated with long-term aspirin therapy. *JAMA* 1984; 251: 754-6.
- 17 Rennebohm RM, Heubi JE, Daugherty CC, Daniels SR. Reye syndrome in children receiving salicylate therapy for connective tissue disease. *J Pediatr* 1985; 107: 877-80.
- 18 Quint A, Allman FD. Differentiation of chronic salicylism from Reye syndrome. *Pediatrics* 1984; 74: 1117-9.

Aanvaard op 4 augustus 1986

Capita selecta

Primaire immunodeficiënties: ontwikkeling en perspectief

J. W. STOOP EN B. J. M. ZEGERS

Ruim dertig jaren zijn er voorbijgegaan sinds Bruton als eerste een patiënt met een immunodeficiëntieziekte als

Het Wilhelmina Kinderziekenhuis (Universiteitskliniek voor kinderen en jeugdigen), Nieuwe Gracht 137, 3512 LK Utrecht.
Prof. dr. J. W. Stoop, kinderarts; dr. B. J. M. Zegers, immunoloog.
Correspondentieadres: prof. dr. J. W. Stoop.

Zie ook het artikel op bl. 1585.

zodanig herkende, met succes behandelde en beschreef.¹ De daarop volgende decennia hebben een zeer omvangrijke ontwikkeling van de immunologie te zien