

11237
Rej
5.04



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO S.S.
UNIDAD DE PEDIATRIA

"ENFERMEDAD DE POMPE"

Presentación de un caso y Revisión de la Literatura

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE LA
ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA MEDICA
P R E S E N T A

DRA. MARIA GUADALUPE CLARA VALLEJO MACIAS

MEXICO, D. F.

FEBRERO DE 1987

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN





Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

INDICE

	PAGS.
INTRODUCCION.	
CLASIFICACION.	1
OBJETIVO.	2
METABOLISMO DEL GRUCOGENO.	2
GLUCOGENOSIS TIPO I.	7
GLUCOGENOSIS TIPO II.	9
GLUCOGENOSIS TIPO III.	10
GLUCOGENOSIS TIPO IV.	12
GLUCOGENOSIS TIPO V Y TIPO VII.	13
GLUCOGENOSIS TIPO VI.	13
GLUCOGENOSIS TIPO VIII.	14
GLUCOGENOSIS TIPO IX Y TIPO IXC.	16
GLUCOGENOSIS TIPO X.	18
CASO CLINICO:FICHA PERSONAL.	19
ANTECEDENTES.	19
PADECIMIENTO ACTUAL.	21
EXPLORACION FISICA.	21
EVOLUCION INTRAHOSPITALARIA.	23
DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO.	27
DISCUSION: ENFERMEDAD DE POMPE.	28
CONSLUSIONES.	33
BIBLIOGRAFIA.	35

INTRODUCCION

Las enfermedades por almacenamiento de glucógeno o -- glucogenosis, son entidades que se encuentran en la población pediátrica con poca frecuencia. Generalmente la forma de presentación clínica es como síndrome hipotónico, retraso psicomotor de leve a moderado, y alteraciones metabólicas de los carbohidratos. En más de un caso la sintomatología inicial puede ser insuficiencia cardíaca o crisis convulsiva.

El hecho de integrar el cuadro clínico como una sola entidad nosológica y pensar en esa posibilidad diagnóstica dan la oportunidad de establecer un manejo adecuado y rehabilitación temprana lo antes posible. Con esos puntos, será posible limitar el daño en el paciente.

Este trabajo se refiere a generalidades de las distintas glucógenosis con las características propias. Posteriormente se presenta el caso clínico de un paciente de la Unidad de Pediatría en la cual siguiendo un protocolo de estudio, se llegó al diagnóstico de enfermedad de Pompe así mismo como se estableció el tratamiento y las complicaciones de su estancia hospitalaria.

Enfermedad de Pompe.

Presentación de un caso y revisión de la literatura.

Son llamadas enfermedades por almacenamiento de glucógeno. Se han clasificado por varios autores, entre ellos -- Brown y Brown en el año de 1968 y Howell en 1972 coincidiendo en algunos aspectos anatómopatológicos y clínicos -- (1, 11). Actualmente la clasificación más completa es la de Mc Adams, Raj y Bove que muestra diez tipos, realizada en el año de 1978. La presentamos a continuación:

TIPO	CHICOGIS	MUSCULO	CELESTO	CORAZON	GLUCOSIA	BIOQUIMIA DE HIGADO
I. Deficiencia de glucosa-6-fosfatasa	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Hipoproteinemia.	Glucógeno en los núcleos. Grandes vacuolas en citoplasma.
II. Deficiencia de glucosa-6-fosfatasa	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Normal	Células predominantemente agrandadas. Glucógeno en lisosomas.
III. Deficiencia de amilo 1-6 glucosidasa	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Normal	Acúmulos de glucógeno nuclear aumentado. Hígado graso.
IV. Deficiencia de amilo 1-4, 1-6 transglucosidasa	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Hipoglucemia	Grandes vacuolas citoplasmáticas; tabiques fibrosos depósitos peririféricos de amilopectina.
V. Ausencia de fosforilasa muscular.	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Normal	Normal.
VI. Fosforilasa disminuida.	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Normal	Normal.
VII. Ausencia de fosforo fructoquinasa.	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Normal	Normal.
VIII. Baja actividad de fosforilasa con niveles normales.	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Normal	Tamaño irregular de los depósitos celulares de glucógeno.
IX. Deficiencia de fosforilasa quinasa.	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Normal	Irregular tamaño de los depósitos de glucógeno en los hepatocitos. Grandes hepatocitos periportales.
IX'. Deficiencia de fosfoquinasa.	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	?	- - -
X. Deficiencia de quinasa dependiente de AMP cíclico.	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Normal	Células grandes por depósitos de glucógeno periportales.

Dichos trastornos se consideran en conjunto debido a que el defecto enzimático va asociado con el acúmulo de glucógeno normal o anormal.

Los defectos clínicos y patológicos pueden ser divididos en dos:

1) Efectos agudos de limitada disponibilidad de energía intracelular.

2) Efectos más crónicos del acúmulo de glucógeno en los tejidos.

El Objetivo de este trabajo:

Hacer una revisión lo más actualizada acerca de este tipo de enfermedades por almacenamiento de glucógeno, específicamente enfocado a la Tipo II o enfermedad de Pompe, la forma de llegar al diagnóstico, la instalación de un tratamiento con limitación de daño, y la rehabilitación que se puede proporcionar a estos pacientes: todo lo anterior interrelacionado con nuestro medio.

En primer lugar analizaremos desde el punto de vista metabólico y bioquímico, la forma en que el glucógeno es sínto

tizado.

El glucógeno es un polímero complejo de glucosa, que se detecta principalmente en el hígado y el músculo y es sintetizado por una ruta bioquímica, y degradado por otra metabólica.

El glucógeno es análogo al almidón de las plantas y es una molécula altamente ramificada, constituida en hileras. La conexión predominante se establece entre el primer y cuarto carbono de las unidades adyacentes de la glucosa (1:4). El polímero crece por adición de unidades de glucosa a sus ramas exteriores y tal como se aísla de los tejidos, no posee un peso molecular determinado, sino que su peso oscila desde - - 1,000,000 a 30,000,000.

La síntesis de glucógeno empieza con la glucosa-6 -- fosfato, la cual experimenta una transposición del fosfato en el interior de la molécula, para convertirse en glucosa-1-fosfato. Esta reacción es catalizada por el sistema reversible, - la fosfoglucomutasa.

Bajo la influencia de otra enzima, la glucosa-1-fosfato, reacciona con el trifosfato de uridina y se forman como productos, la uridinadifosfoglucosa (UDPG) y el pirofosfato. -

La UDPG) reacciona con el extremo libre de una unidad de glucosa terminal en una partícula de glucógeno y se incorpora a la misma con la liberación de la coenzima. Las dos reaccionan y esta acción no es reversible. El último paso catalizado por la glucógenosintetasa puede resultar activado por la insulina.

La acción de la glucógenosintetasa explica solo la formación de los enlaces 1:4, mientras que otro sistema llamado enzima ramificado, cataliza a la formación de los enlaces 1:6 o puntos de ramificación.

La degradación de glucógeno a glucosa-1-fosfato tiene lugar mediante la enzima fosforilasa la cual se halla presente en los tejidos en forma activada y no activada. Se ha demostrado que la adrenalina y el glucagón contribuyen a la activación de la fosforilasa inactiva, y por tanto, estas hormonas promueven la degradación del glucógeno. Puesto que la fosforilasa es específica para provocar la disolución de los enlaces 1:4, la degradación del glucógeno se detiene en cuanto se alcanza un punto de ramificación. La unidad ramificada de glucosa es hidrolizada por la enzima amilo-1:6-glucosidasa, y es liberada en forma de una molécula libre de glucosa. Después de este proceso, la fosforilasa puede proceder de nuevo hacia el siguiente punto de ramificación.

La importancia del hecho de que la formación y degradación del glucógeno, sean catalizadas por dos juegos diferentes de sistemas enzimáticos, no reversibles en vivo, reside en la posibilidad de un control fino de los dos sucesos por factores hormonales y factores reguladores.

Normalmente los tejidos difieren en su capacidad - - cuantitativa respecto a la síntesis de glucógeno. En un animal bien alimentado, el hígado puede contener un 6% de glucógeno almacenado por unidad de peso húmedo del órgano, mientras - - que el cerebro o riñón tendrán solo de 0.1 a 0.2% y el músculo estriado de 1 a 1.5%.

En el hígado, la glucosa-1-fosfato derivada del - - glucógeno se transforma en glucosa-6-fosfato que puede hidrolizarse a azúcar libre por la glucosa-6-fosfatasa específica.

Sin embargo el músculo carece de la fosfatasa específica por lo cual la degradación del glucógeno en el músculo suministra glucosa-6-fosfato como materia al para glucólisis, cuyo producto final es el ácido pirúvico o láctico. Por tanto, - - la administración de adrenalina o epinefrina aumenta el nivel de glucosa en la sangre mediante la promoción de la glucogenólisis en el hígado, y aumenta el nivel del lactato en la sangre, promoviendo el mismo proceso en el músculo.

Presentamos de manera esquemática la ruta metabólica de la formación y degradación del glucógeno, y los puntos de acción de las diferentes enzimas que participan en ella.

Describiremos brevemente cada tipo de glucógenosis - para posteriormente enfatizar acerca del Tipo II o enfermedad de Pompe, la cual fué diagnosticada en nuestra Unidad de Pediatría. Posteriormente se refiere el caso anatomoclínico y la - evolución intrahospitalaria, la forma en que llegamos al diagnóstico y el abordaje en esa paciente.

GLUCOGENOSIS TIPO I

La enfermedad por almacenamiento de glucógeno tipo I llamada también enfermedad por almacenamiento de glucógeno hepatorrenal o enfermedad de Von Gierke, está caracterizada por -- una deficiencia de glucosa-6-fosfatasa y se presenta en forma autosómica recesiva. Cursa clínicamente con cuadros de hipoglucemia y función anómala de las plaquetas presentandose sangrados secundarios a esto.

Patología: Esta deficiencia enzimática causa una -- acumulación hepática de glucógeno debido a que la glucosa-6---fosfatasa no puede ser hidrolizada a glucosa. Otros órganos - afectados son los riñones y el intestino: se acumula excesivo lactato y la secreción ureica está inhibida y esto lleva a hiperuricemia. La glucosa sanguínea baja precipitadamente y -- causa cetosis y acidosis. La biopsia hepática muestra marcada infiltración en las células hepáticas con glucógeno y grasa --

así como en el núcleo hay vacuolas.

Síntomas. La hepatomegalia es descubierta casi siempre en el período neonatal y persiste en el niño. Existe una fascies característica en los pacientes debido al acúmulo de grasa en los carrillos por lo que se les llama "cara de muñeco". Existe pobre masa muscular y un acentuado retardo en el desarrollo psicomotor. En épocas más tardías existe lipemia retineal y xantomas distribuidos en diversas partes del cuerpo. La sudoración es común en los episodios de hipoglucemia. La acumulación del ácido úrico resulta en artritis y gota. La diarrea es una complicación tardía.

Diagnóstico. La hipoglucemia responde poco a la administración de epinefrina y glucagón. Existe marcadas elevaciones de lactato sérico, piruvato y ácido úrico y en algunos pacientes se eleva los triglicéridos, fosfolípidos y colesterol. Las pruebas funcionales hepáticas generalmente son normales. Pero el diagnóstico definido es la demostración de la ausencia o actividad baja de la enzima señalada, en el tejido hepático.

Tratamiento. La terapia ha dado pocas satisfacciones, aunque la glucosa es utilizada para controlar las crisis de hipoglucemia. Es recomendable proporcionar alimentos duran

te las noches. Recientemente se ha practicado la unión portocava y se ha demostrado en esos pacientes disminución del glucógeno hepático depositado y glicemias elevadas. Esta medida quirúrgica necesita una fuerte evaluación.

Pronóstico. Se han llegado a desarrollar adenomas hepáticas en la infancia.

GLUCOGENOSIS TIPO II.

La enfermedad por almacenamiento de glucógeno tipo II, llamada también glucogenosis generalizada o enfermedad de Pompe es debida a la deficiencia de la enzima lisosomal alfa-1-4 glucosidasa (o maltasa ácida antiguamente llamada así); se ha asociado también a un gen autosómico recesivo.

Patología. Los acúmulos de glucógeno son evidentes en diversos tejidos principalmente músculo cardíaco e hígado. La acumulación ocurre dentro de los lisosomas celulares. Estos pacientes cursan con hepatomegalia sin colestasia además de cardiomegalia e hipotonía generalizada.

Síntomas. Es constante la hipotonía marcada, y la debilidad muscular, presente desde el nacimiento. La lengua puede estar agrandada y el niño semeja a un cretino. El agran

damiento cardíaco resulta casi siempre en insuficiencia cardíaca y la muerte ocurre alrededor de los seis meses.

Diagnóstico. Las radiografías y el electrocardiograma indican agrandamiento biventricular, aunque se han reportado normales. Los resultados de los estudios de metabolismo de los carbohidratos son normales y el diagnóstico se establece al demostrar el depósito de glucógeno en el tejido muscular. La deficiencia enzimática es identificada principalmente en los fibroblastos y el tejido muscular estriado.

Tratamiento. Aún no existe el apropiado. La falla cardíaca es tratada como una complicación de la misma enfermedad.

GLUCOGENOSIS TIPO III.

La enfermedad por almacenamiento de glucógeno tipo III (dextrinosis límite, o enfermedad de Cori), es debida a una deficiencia de glucosidasa amilo 1-6 y clínicamente es muy semejante a la glucogenosis tipo I. La involucreción muscular y hepática son importantes. Se ha asociado a un gen autosómico recesivo.

Patología. El acúmulo anormal del glucógeno es -

similar a un acúmulo de dextrina. Existe solo moderada hepatomegalia.

Síntomas. La hepatomegalia se presenta desde edad temprana y también puede haber esplenomegalia, cardiomegalia, miopatia y crisis de hipoglicemia pero es rara la presencia de acidosis por acúmulo de ácido láctico. El hígado regresa a su tamaño normal después de la pubertad, en algunos casos.

Diagnóstico. Los niveles de transaminasas séricas - están frecuentemente elevadas. La cirrosis como complicación tardía también ha sido descrita. Los lípidos séricos se encuentran elevados y el ácido úrico generalmente es normal. El diagnóstico definitivo lo hace la demostración del acúmulo excesivo de glucógeno intraeritrocitario, intraleucocitario, dentro del músculo estriado y fibroblastos, todo esto secundario a la falla enzimática. Tras la administración de epinefrina o glucagón, la glucosa sanguínea estará aumentada sobre todo después de periodos de ayuno.

Tratamiento. La terapia está limitada al incremento en el número de comidas al día para prevenir periodos de hipoglicemia así como proporcionar pequeñas tomas de alimento durante la noche. La unión portocava ha sido practicada en algunos pacientes con resultados desalentadores.

Pronóstico. La enfermedad puede ser controlada mediante la terapia descrita lograndose muchas veces un crecimiento y desarrollo normal. Sin embargo algunos infantes desarrollan cirrosis, miopatías y síndromes hipoglicémicos nocturnos, y en ocasiones adenomas nocturnos.

GLUCOGENOSIS TIPO IV.

La glucogenosis tipo IV llamada también enfermedad de Andersen o amilopectinosis es un defecto en la síntesis del glucógeno en su degradación. La forma de transmisión es autosómica recesiva aparentemente.

Patología. La deficiencia de fosforilasa causa un acúmulo de glucógeno en músculo, hígado, riñones e intestinos, en forma de cadenas de polisacáridos insolubles simulando depósitos de amilopectina.

Síntomas. La hepatomegalia está presente desde los primeros meses de vida acompañados a una falla evidente del crecimiento. El tono muscular está disminuido y se desarrolla cirrosis progresiva. Existe también síndromes de hipertensión portal manifestandose al principio como sangrado esofágico y anemia clínica.

Diagnóstico. Existe hipoglicemia leve y las pruebas de función hepática son parecidas a las de la cirrosis hepática.

Tratamiento. Esta encaminado a la falla hepática.

Pronóstico. La enfermedad es invariablemente fatal durante los primeros cinco años de vida.

GLUCOGENOSIS TIPO V Y TIPO VII.

Los depósitos de glucógeno están limitados al músculo estriado principalmente y el cuadro clínico se manifiesta como síndrome hipotónico.

GLUCOGENOSIS TIPO VI.

Llamadas también enfermedad de Hers, es producida por actividad reducida de la fosforilasa. Es una enfermedad de tendencia familiar asociada a un gen autosómico recesivo y ataca a los dos sexos.

Patología. Los acúmulos de glucógeno en los hepatocitos producen hepatomegalia que es reversible en la primera infancia.

Síntomas. La mayores manifestaciones de la enfermedad son hepatomegalia, retardo de crecimiento y un aumento en las concentraciones del glucógeno hepático.

Diagnóstico. La glucosa sanguínea es baja y el lactato sérico puede ser normal o aumentado. Los ácidos grasos suelen estar elevados; la respuesta de la glucosa al glucagón o a la epinefrina es variable y puede servir poco al diagnóstico de la enfermedad. El diagnóstico definitivo es hecho solamente con el ensayo de fosforilasa del tejido hepático o en los leucocitos.

Tratamiento. No existe se ha reportado cinco niños asintomáticos con hepatomegalia y aumento en los niveles séricos de glucógeno con baja actividad de la fosforilasa. Algunos han respondido al glucagón administrado con disminución posterior del tamaño del hígado.

Pronóstico. Es excelente respecto a la presencia de hipoglicemia.

GLUCOGENOSIS TIPO VIII.

Este tipo de glucogenosis se asocia a una severa degeneración en el sistema nervioso central. El defecto bioquímico básico permanece obscuro aunque existe baja actividad de la

fosforilasa, pero la cantidad total de fosforilasa tisular es normal.

Patología. Se aprecian zonas de agrandamiento celular irregular alrededor de los lóbulos hepáticos formando una especie de placas. El glucógeno se concentra en la periferia del citoplasma y no se aprecia dentro del núcleo. No existe fibrosis del hígado; en cambio en el sistema nervioso hay acúmulo lo excesivo de la forma alfa-glucógeno predominando en los axones.

Síntomas. Los afectados al nacer parecen normales pero dentro de las primeras semanas de vida desarrollan hepatomegalia y signos de degeneración del sistema nervioso central; ataxia, hipotonía y nistagmus. La espasticidad y la rigidez llevan a la muerte por parálisis de músculos respiratorios.

Diagnóstico. Existen desde el nacimiento, pruebas funcionales hepáticas anormales pero la glicemia y la respuesta a la epinefrina o al glucagón, son normales. No hay evidencia clínica de hipoglicemia. Las catecolaminas urinarias están a veces elevadas. El diagnóstico es confirmado por la demostración de actividad baja de la fosforilasa con niveles enzimáticos normales.

Pronóstico. La enfermedad es fatal y la muerte se presenta en etapas tempranas.

GLUCOGENOSIS TIPO IX.

Este tipo esta asociada con dos formas distintas de presentación clínica: una transmitida en forma recesiva ligada al sexo y la otra de forma autosómica recesiva. El defecto bioquímico es la baja actividad de la fosforilasa debido a una deficiencia de fosforilasa-quinasa.

Patología. Los hepatocitos están agrandados en forma irregular por almacenamiento intracitoplásmico de glucógeno y estas células se encuentran en áreas periportales. Se observan cambios inflamatorios leves y formación de tabiques a través del tejido.

Síntomas. La única manifestación de la enfermedad es la hepatomegalia que puede estar presente desde el nacimiento. El desarrollo psicomotor puede ser normal.

Diagnóstico. La cifra total de bilirrubinas, transaminasas y fosfatas alcalina pueden estar elevadas y el colesterol puede o no estar elevado. La respuesta a la administración de glucagón es normal, pero a la epinefrina es anormal.

La biopsia hepática muestra aumento del glucógeno intracelu -- lar a nivel citoplásmico y las pruebas enzimáticas reportan ba ja actividad de la fosforilasa y de la fosfoquinasa.

Pronóstico. La mayoría de estos niños han sobrevi- vido hasta etapas de la edad adulta temprana.

GLUCOGENOSIS TIPO IXc.

Esta variante del tipo IX ha sido reportada en un ni ño de cuatro años de edad, con participación de eritrocitos, - músculos estriado y tejido hepático.

Patología. El glucógeno hepático está aumentando y- la actividad de la fosforilasa está disminuida en un 20% apro- ximadamente respecto a los niveles normales. La biopsia hepá- tica muestra una arquitectura hepática normal, pero el glucógy no está aumentado dentro de los hepatocitos. Ocasionalmente - se visualizan gotas de grasa sin evidencia de cirrosis. La ac- tividad de la fosfoquinasa eritrocitaria y leucocitaria está - disminuida.

Síntomas. El paciente mostraba hepatomegalia, retar- do del crecimiento e ictericia a la edad de cuatro años. El -- examen general reveló hipotonía generalizada con desarrollo --

psicomotor normal. La fascies de este niño era de "muñeca".

Diagnóstico. La bilirrubina sérica está normal o --
aumenta levemente. Los triglicéridos, el colesterol, transami-
nasa y lípidos totales están elevados,. El diagnóstico defini-
do lo da la biopsia hepática la biopsia muscular y los anali-
sis enzimáticos.

GLUCOGENOSIS TIPO X.

Es debida a una deficiencia de la quinasa dependien-
te del AMP ciclica. Es quiza la más rara de las glucogenosis.

Patología. Los hepatocitos distendidos por el acúmulo
de glucógenos son irregulares en tamaño y se encuentran en
áreas periportales. Los núcleos están respetados y ocasional-
mente se ven vacuolas citoplasmáticas. Es prominente la forma-
ción de tabiques, pero no existen indicios de inflamación. -
El aumento del glucógeno esta presente también en el músculo.

Síntomas. La hepatomegalia desde la etapa prees-
colar es el único dato clínico.

Diagnóstico. Está dado por la biopsia muscular y de
hígado, con demostración de la baja actividad de forforilasa y
un contenido normal de la misma.

CASO CLINICO

M.G.U.

Edad: 9 Meses

Lugar de Nacimiento y Residencia: Cerro Alto Telolepan, Gu--
rrero.

Fecha de Ingreso: 10 de Abril 1986.

Antecedentes heredofamiliares:

Sin importancia para su padecimiento (Se interrogó a la madre intencionadamente en búsqueda de familiares con retraso psicomotor o hipotonía, siendo negativa la existencia de --ellos).

Antecedentes dietéticos:

Alimentado al seno materno hasta el momento del ingreso. Ablactación con papila de fruta (plátano) y caldo de po--llo en solo tres ocasiones a la edad de tres meses, siendo sugpendida. Actualmente solo recibe seno materno.

Antecedentes perinatales:

Madre de 25 años con escolaridad hasta sexto de primaria. Es producto de la tercera gestación, cursando embarazo normal. Recibió atención prenatal en forma regular, mensualmente. Según la madre, la edad de gestación al momento del nacimiento, era de 33 semanas. Atención del parto por empírica en el domicilio familiar; refiere llanto y respiración al momento del nacimiento. No refiere al interrogatorio directo e intencionado, períodos de apnea, ictericia, fiebre o convulsiones.

Desarrollo psicomotor:

Hipotonicidad de los músculos del cuello y nuca desde el nacimiento, con caída brusca de la cabeza hasta el momento actual. Fija la mirada y sigue objetos brevemente desde los dos meses. No sonríe; no presenta angustia de separación. Toma objetos con las manos en forma breve, ya que se le caen fácilmente, desde hace un mes. No se sienta ni con ayuda. No intenta la bipedestación. No pronuncia monosílabos ni balbucea.

Inmunizaciones:

Recibió dos dosis de Sabin a los 2 y 4 meses de edad; una dosis de DPT a los dos meses de edad y una dosis de BCG al mes de vida.

Antecedentes personales patológicos:

Refiere cuadros gripales con frecuencia (uno a dos -- por mes). Cuadros de constipación frecuentes (hasta diez veces al mes) desde el nacimiento.

Padecimiento actual:

Lo inicia a la edad de tres meses, al notar la madre hipotonía generalizada; no sostenía la cabeza comparativamente como lo hicieron sus otros hermanos a la misma edad. Presenta también desde el nacimiento manchas diseminadas en la piel, de predominio en el dorso, refiriendo la madre que aparentemente hace seis meses se ha incrementado el color de las mismas.

Exploración física:

Peso: 7.150 gr, talla: 57 cm. perímetro cefálico -- 45 cm. perímetro torácico 44 cm, perímetro abdominal 41.5 cm.

Signos vitales: Frecuencia cardíaca de 92 latidos -- por minuto, frecuencia respiratoria de 29 por minuto, tensión arterial 95/65 mm de Hg, temperatura axilar 36.7 grados centígrados.

Cráneo braquicefalo, con fontanela anterior de un cm. por un cm. Fontanela posterior cerrada. Baza ósea normal. Sutures interóseas normales. Ojos con secreción verdosa escasa en el borde palpebral de ambos ojos y enrojecimiento leve del mismo. Reflejos pupilares normales. Fondo de ojo bilateral normal. (Examen con lámpara de hendidura en Unidad de oftalmología). Narinas con abundante secreción verdosa, espesa, que impide el paso adecuado de aire.

Oídos normales. Boca; paladar alto, ausencia de piezas dentales, lengua saburral. En cuello del lado izquierdo se palpa adenomegalia de un cm, dolorosa, adherida a planos superficiales, en triángulo posterior de cuello, dolorosa. Tórax con esternón prominente. Hipertelia derecha. Abdomen globoso, timpanismo generalizado, blando y depresible; hepatomegalia de consistencia lisa, a 6,5 y 5 cm. bajo el borde costal derecho; bazo a 4 cm. bajo el borde costal izquierdo. Extremidades superiores normotróficas, presión palmar disminuida bilateralmente, sensibilidad conservada. Reflejos osteotendinosos normales. Extremidades inferiores normotróficas, hipotonía en

ambas piernas; reflejos osteotendinosos disminuidos, sensibilidad conservada. Piel y faneras: en cara posterior y anterior de tórax se aprecian manchas pequeñas de bordes irregulares, - asimétricas dispersas en forma centrifuga, predominando en región lumbar de coloración azulosa. Disposición en cara externa de ambas extremidades y diseminadas en forma irregular. -- Mancha mongólica extensa en región lumbar.

El manejo al ingreso fué con leche entera, dieta complementaria y cuidados generales de enfermería.

Evolución intrahospitalaria:

11 Abril 1946. Se reporta una biometría hemática con hematocrito de 30, hemoglobina de 8.3 gr, leucocitos 9,400, -- anisocitosis moderada, hipocromía leve. Examen de gota gruesa normal. Pruebas funcionales hepáticas: proteínas totales 5.30 gr%, albúmina 3.8 gr, globulinas 1.5 gr%. Bilirrubina indirecta 0.1 Bilirrubina directa 0.2. Transaminasa glutámico-oxalacética 14 unidades, transaminasa glutámico-pirúvica 16 unidades. Química sanguínea: glucosa 105 mg/100 ml, Urea 28.0 mg/100 ml, Acido úrico 4.30 mg/100 ml, creatinina 0.5 mg/100 ml.

13 Abril 1946. La placa de Waters se observa opacificación de ambos senos maxilares. En placa lateral de cuello -

se aprecia hipertrofia moderada de tejido adenoideo. Huesos - largos y placa de cráneo normales; placa de tórax muestra crecimiento importante de la silueta cardíaca con un índice cardioráscico de .72, campos pulmonares normales. Edad ósea normal. Ultrasonografía: cavidad craneal normal, abdomen con escaso líquido de ascitis, se aprecia crecimiento hepático uniforme. Leve crecimiento de bazo de aspecto uniforme. Riñones normales.

15 Abril 1986. Se toma biopsia de piel por el servicio de dermatología.

16 Abril 1986. Valoración por Oftalmología: reportando fondo de ojo normal bilateral; se diagnostica blefaritis infecciosa instalándose tratamiento antimicrobiano local con cloranfenicol unguento por dos semanas.

17 Abril 1986. Biometría hemática reporta: hemoglobina de 10.6 gr, hematocrito 35%, leucocitos de 16,500, plaquetas de 223,000, anisocitosis moderada, microsomía dos cruces, - algunos eritrocitos hipocrómicos. Electrocardiograma normal, - no se aprecia crecimiento de cavidades. Se instala tratamiento con hierro elemental a 7 mg/kg y se inicia tratamiento con amoxicilina a 50 mg/kg por dos semanas y lavados nasales, para tratamiento de la sinusitis maxilar.

21 Abril 1986. Reportan los siguientes exámenes: --
 Aldolasa sérica normal, CPK 45 unidades/lit (normal de 7 a 9 --
 unidades por litro), BUN. 173 u/lit (normal 160-600 u/lit); Elec-
 trolitos séricos: Na 135 mEq/lit, k 4.1 mEq/lit, Ca 7.8 mg%, Mg-
 1.9 mg%.

Osmolaridad sérica 309 mOsm/l. Gasometría arterial -
 dentro de límites normales. Curva de tolerancia a la glucosa -
 normal.

28 Abril 1986. Es intervenida por el servicio de Ci-
 rugía donde se le efectúa biopsia de hígado, piel y músculo. -
 Reportan en nota postoperatoria que el hígado es de aspecto ma-
 croscópico, congestivo, liso y de consistencia normal. El ba-
 zo se aprecia congestivo, liso y de consistencia normal. No -
 hay líquido de ascitis.

29 Abril 1986. Reportan biopsia de piel: lesiones de
 origen melanocítico.

2 al 5 de Mayo 1986. Presenta elevaciones térmicas -
 hasta de 38.5 grados, se observa pálida, en mal estado general,
 se escuchan tosidades aisladas, secreción verdosa por ambas na-
 rinas.

6 Mayo 1986. Presenta estertores gruesos transmitidos y estertores broncoalveolares basales bilaterales y parahiliares. Presenta datos de insuficiencia respiratoria moderada: aléteo nasal, tiros intercostales bajos. Se corrobora en placa de tórax infiltrado bronconeumónico. Se instala manejo con ampicilina a 200 mg. por kg. de peso, fisioterapia pulmonar y oxígeno por vía nasal.

7 Mayo 1986. Continúa con datos de insuficiencia respiratoria leve. Se transfunde paquete globular a 15 ml/kg. - Biometría hemática muestra hemoglobina de 8,9 gr y hematocrito de 29%, leucocitos de 17,900 con bandas de 24% y neutrófilos - de 72%.

16 Mayo 1986. La evolución de la bronconeumonía es - Satisfactoria. Se aprecia inicio de dentición en incisivos - centrales inferiores. Se efectúa Electroencefalograma el cual reporta Frecuentes descargas frontales de onda lenta correspondientes a imagen epileptoide. Se instala tratamiento anticonvulsivante con difenilhidantoina a razón de 5 mg por kg. por - día.

Se realiza Electromiografía la cual reporta presencia de fibrilaciones de escasa cantidad en los músculos examinados. Se concluye estadio de neuroinducción motora anormal con pre-

sona de potenciales disminuidos en amplitud de conformación irregular y latencias disminuidas retrasadas. Se muestran alteraciones de neurona motora inferior y datos sugerentes de -- atrofia muscular por neuropatía parcial y crónica de los segmentos estudiados, sin evidencia de alteraciones en la fibra muscular, compatible lo anterior con enfermedad metabólica por almacenamiento.

19 Mayo 1986. Se realiza prueba con glucagón resultando normal. Inicia programa instalado por el departamento de Psicología para estimulación temprana.

21 Mayo 1986. Reporte de cantidad de maltasa ácida - en los tejidos examinados: negativa.

Con las características clínicas y los estudios realizados en nuestra paciente, tanto de laboratorio como gabinete, se llegó a la conclusión diagnóstica que se trata de una glucosidosis tipo II o enfermedad de Pompe.

DISCUSION

Glucogenosis Tipo II o enfermedad de Pompe (deficiencia de maltasa ácida).

La deficiencia de alfa 1-4 glucosidasa o maltasa ácida es llamada también glucogenosis generalizada. Es una enfermedad de tipo autosómico recesivo demostrable en el 66% de los casos, el antecedente heredo familiar (1,8,12,33). Es posible efectuar el diagnóstico prenatal y proporcionar a su vez, un asesoramiento genético a los padres. (15,16)

La característica bioquímica principal es la deficiencia de la glucosidasa ácida lisosomal (14). Morfológicamente - existe un almacenamiento intralisosomal de partículas de glucógeno, en las células de los tejidos afectados, principalmente sistema nervioso central, corazón, hígado, y músculo esquelético (19). El defecto enzimático puede respetar órganos diferentes en los distintos tipos clínicos. Ejemplo de lo anterior, es el reporte de dos casos en los que el glucógeno se encontraba en el músculo esquelético solamente respetando otros tejidos donde la actividad enzimática se considero hasta cierto punto normal (13). Se ha descrito solo un caso con envolvimento de las glándulas suprarrenales (11). Cuando se presen-

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

ta afectación de uno o dos órganos, la sintomatología puede -- ser escasa o nula. En si, la afectación cardíaca está presente en el 26% de todos los casos (10,12,33,34). Los principales hallazgos histopatológicos son dos; en el músculo: la hipertrofia temprana de las fibrillas musculares y los depósitos de glucógeno intralinosomal en cerca del 90% de el sistema músculo-esquelético. La microscopia electrónica del músculo afectado, revela vacuolización del citoplasma. Los miotubillos se tiñen intensamente con fosfatasa ácida (18,21,22).

Se han identificado tres formas clínicas:

1. Una forma infantil caracterizada por hipotonía y debilidad muscular; insuficiencia cardíaca en aproximadamente 60% de los casos causa de muerte principalmente del primer año de vida. La masa muscular parece normal pero los reflejos osteotendinosos están disminuidos. El tamaño del hígado puede ser normal o agrandado. La silueta cardíaca está agrandada y el electrocardiograma puede ser normal o mostrar cambios específicos como complejos QRS gigantes y los intervalos PR acortados (24). No cursan con anomalías bioquímicas de la glucosa y los niveles sanguíneos de esta son normales.

2. Forma Juvenil con sintomatología primordialmente de debilidad muscular, hipotonía y cuadros de insuficiencia --

cardíaca de variedad, intensidad. El curso clínico es progre-
sivo y lento. Algunos pacientes han llegado a sobrevivir has-
ta los 19 años de edad y la principal causa de muerte es falla
respiratoria secundaria a procesos neumónicos.

3. Forma adulta la cual es difícil de diferenciar de
otras formas de miopatía. Predomina de la segunda a la cuarta
década de la vida y la característica principal es la debili-
dad muscular acentuada. Las manifestaciones cardíacas son mí-
nimas o nulas. El electrocardiograma muestra cambios semejan-
tes a los de la forma juvenil o infantil.

Las diferencias entre las tres formas clínicas mencio-
nadas son desde el punto de vista bioquímico, poco claras, pe-
ro en todos ellos, la actividad de la glucosa o maltasa fécula-
sa es deficiente en todos los tejidos mencionados. (1,8,21,32,33)

Es un hecho, que el precursor químico de la maltasa -
ácida existe siempre en las tres formas clínicas, pero la - -
transformación de la enzima es muy deficiente en cantidad o en
calidad (lo anterior se ha comprobado en fibroblastos y leuco-
citos sanguíneos) (13,14). Aparentemente la síntesis de la --
proteína precursora está respetada pero el proceso de madura-
ción enzimática está alterado. Se ha encontrado por estudios-
de inmunoensayo, utilizando un anticuerpo anti-hígado humano, -

que la cantidad de proteínas o enzima es anormal resultado de una mutación genética. (17, 18)

El diagnóstico de la enfermedad puede hacerse mediante biopsia de tejidos, siendo el músculo el más utilizado, donde por medio de microscopio, es posible visualizar los depósitos de glucógeno en el citoplasma de las miofibrillas, intralisosomal (16, 17, 18). El microscopio electrónico revela claramente el acúmulo del glucógeno en vacuolas rodeadas por una membrana continua. Desde 1963, Hersh y colaboradores demostraron la ausencia de maltasa ácida en los tejidos afectados.

El diagnóstico prenatal se está realizando por medio del cultivo de células amnióticas basadas en la biopsia de las vellosidades coriónicas. (15, 16)

La utilización de sustratos fluorescentes como la piridilamino-maltoligosacaridasa, que son marcadores de la maltasa ácida en los fibroblastos de la piel y del tejido muscular, sirven para diagnosticar la presencia o ausencia (8, 16, 17) Otras pruebas de gabinete que nos apoyan el diagnóstico, es la electromiografía la cual casi invariablemente muestra una exceniva excitabilidad mezclada con descargas miotónicas. En el 80% aproximado de los pacientes, las pruebas de tolerancia a la glucosa y las respuestas a la estimulación con glucagón y -

epinefrina son normales. (8,31,32,33)

El contenido cuantitativo de glucógeno almacenado en los tejidos afectados es variable pero mayor que en individuos normales, y se puede encontrar por medio de la microscopía - - electrónica, sustitución de las vacuolas, por tejido necrótico o fibroso. (32,31)

La estimación de la maltasa ácida dió una cifra inferior al 10% y una reducción parecida en las muestras de tejido hepático analizado; en cambio otras enzimas glucogénolíticas - - están presentes en cantidades normales. (31,33)

El pronóstico de esta enfermedad es variable dependiendo de la cantidad de enzima existente en los tejidos de -- esos pacientes. Hasta el momento solo se han reportado 11 casos de supervivencia hasta la cuarta década de la vida (17,25, 31,12)

El tratamiento resulta desalentador. Se han aislado-maltasa ácida purificada de *Aspergillus niger* sin reportarse -- verdadero beneficio en los pacientes a los cuales se les administró. La vitamina A parece aumentar la actividad de las enzimas lisosómicas pero tampoco ha resultado un verdadero beneficio; sin embargo tras su administración la malatasa ácida de los fibroblastos de la piel ha aparecido. (19,20,28)

CONCLUSIONES

Los defectos enzimáticos principales son a nivel de la enzima alfa 1,4 glucosidasa ácida y de la alfa 1,6 glucosidasa ácida presentando actividad disminuida.

La forma letal afecta a los niños presenta concentración de glucógeno excesiva en todos los órganos.

El líquido amniótico de los fetos afectados, muestra en las células cultivadas una actividad enzimática normal.

Los lisomas anormales son las características morfológicas propia de la enfermedad.

La enfermedad se transmite por un gen autosómico recesivo, localizado en el par de cromosomas 17.

Los niños afectados parecen clínicamente sanos al nacer, pero después de una semanas o meses aparece la hipotonía generalizada. El corazón y el electrocardiograma pueden o no ser normales.

Las concentraciones de glucosa en sangre son normales, así como las pruebas del metabolismo de los carbohidratos.

El pronóstico es grave en general .

El tratamiento es desalentador.

BIBLIOGRAFIA

1. Enfermedades metabólicas en la infancia. Leonard Sinclair. Editorial EXPANS, S.A. Pág. 306-315, 1981.
- 2.- Diagnóstico y Tratamiento Pediátrico. Kempe, Silver, - O, Brien, Editorial El Manual Moderno S.A., Págs. 1000, 588 y 702. 1985.
- 3.- Neurología Infantil. J.H. Menhkes. Editorial Salvat 2a. Edición Págs. 30-32, 1983.
- 4.- Principales of Internal Medicine. Isselbacher, Adams, - Harrisons Editorial Mc Graw Hill, onceava Edición, - - 1985, Págs 500-505, 1488.
- 5.- Signs and symptoms in Pediatrics. W. Bruogower. Editoria Lippin cott Company, Págs, 33, 527, 484, 1983.
6. Patología estructural y Funcional. Robbins. Editorial-- Interamericana, Págs. 203-205, 1980.
- 7.- Síndrome Pediátricos, segunda Edición. M. Palas, Ramí-- rez M., Editorial La prensa, Medica Mexicana S.A., 1981 Págs. 44-67.
- 8.- Nelson, Tratado de Pediatría. 12ava Edición, Editorial-- Interamericana. E. Behrman, V. Vaughan, W. Nelson. - - Págs. 1473-1474, 1985.
- 9.- Heyman S.Liver-Spleen scintigraphy in glycogen storage-- disease (glycogenoseu). Clin Nucl Med 1985, Dec 10 (12) 839-834.
- 10.- Alday L. Morayra E.Secondary Hipertrophic cardiomyoma-- thy in infance and childhood. Am cart Journal 1984 Oct;- 108: (4 pt 1): 996-1000.

- 11.- Hui K, Williams JC, Borit A, Rosenberg HS. The endocrine glands in Pompe Disease. Report of two cases. -- Arch Pathol Lab Med, 1985 Oct; 109 (10) 921-925.
- 12.- Gullotta F. Metabolic Myopathies. Pathol Res Pract 1985 Jul; 180 (1): 10-18.
- 13.- Temple JK; Dunn DW; Blitzer MG, Shapira E. The muscular variant of Pompe Disease: clinical biochemical and histologic characteristics. American Journal Medicine Genetic 1985 Jul; 21(3): 597-604.
- 14.- Reuser AJ, Kroos M, Oude Elterink RP, Tager JM. Defect in synthesis, phosphorylation, and maturation of acid-alpha glucosidase in glycogenosis type II. J Biol Chem-1985; 260(14) 8336-8341.
- 15.- Besan AM; Castelnau L, Nicolesco H; Dumez Y and Poenaru L. Prenatal diagnosis of glycogenosis type II (Pompe disease) using chorionic villi biopsy. Clin encl 1985, -- May; 27(5): 479-482.
- 16.- Midorikawa M, Okada S, Kato T, Yutaka T, Yamuchi H. -- Diagnosis of Pompe, disease Using Pyridylamino-maltoligosaccharides as substrates of alpha 1,4 glucosidase.-- Clin Chim Acta 1985 Apr 15; 147(2): 97-102.
- 17.- Ninomiya N, Matsuda I, Matsumoto T, Iyama T, Nonaka I. Demonstration of acid alpha-glucosidase in different types of Pompe disease by use of an immunochemical method J Neurol Sci 1984 Nov-Dec; 66 (2-3):129-139.
- 18.- Meola G, Scarpini E, Manfredi L, Velicogna M, Pellegrini G, Redi CA, Scarlato G. Infantile-acute acid maltase deficiency (Pompe's disease) studies of muscle cultures. Basic Appl Histochem 1984; 28(3): 245-255

- 19.- Colomer J, Roig M, Campistol J, Rullan G, Fernandez-Alvarez E. Late infantile form of Pompe disease. Deficiency of alpha 1,4 glucosidase (acid maltase). An Esp. Pediatr 1984 Sep 15; 21(3) 250-259.
- 20.- Pongratz D, Hubner G. Morphology of metabolic myopathies. Monatsschr Kinderheilkd 1984 Aug; 132(8): 574-580.
- 21.- Schaub J. Metabolic myopathies in childhood. A review-- in summarized form. Monatsschr Kinderheilkd 1984 Aug; - 132 (8) 566-573.
- 22.- Griffin JL. Infantile acid maltase deficiency III. Ultrastructure of metachromatic material and glycogen in muscle fibers. Virchows Arch (Cell Pathol) 1984; 45(1)- 51-61.
- 23.- Matsuishi T, Yoshino M, Terasawa K, Nonaka I. Childhood-acid maltase deficiency. A clinical, biochemical and morphologic study of three patients. Arch Neurol 1984 Jan 41(1) 47-52.
- 24.- Bisset GS, Meyer RA. Obstructive left heart lesions.- Semin Roentgenol 1985 Jul; 20(3) 244-253.
- 25.- Watson JG, Gardner Edwing, Pearsons AD. Bone marrow - transplantation for glycogen storage disease type II- (letter). N England J me 1986 Feb 6; 114(6):385.
- 26.- Gandarias JM, Lacort M, Ochoa B. Functions and pathological aspects of lysosomes. Rev Clin sp 1985, Apr 1985; - 176(7); 325-332.
- 27.- Atkin J, Snow JW, Zellweger H, Theod WJ. Fatal infantile cardiac glycoopenosis without acid maltase deficiency presenting as congenital hidrops: (letter). Eur J. Pediatr 1984 Ju, 142 (2): 150

- 28.- Ruderman MI, Zito G. Metabolic myopathies. NJ. Med. - 1986 Jan; 83(1): 36-39.
- 29.- Joshi RM, Mohire MD, Bharucha BA, Kunta NN, Desai AP. - Pompe disease. Indian Pediatr 1985 Apr; 22(4) 315- 318.
- 30.- Griffin JL. Infantile acid maltase deficiency. Ultrastructure of metaacromatic material and glycogen in muscle fibers. Virchows Arch (Cell pathol), 1984; 45(1): 51-61.
- 31.- Griffin JL. Infantile acid maltase deficiency I. Muscle fiber destruction after lysosomal rupture. Virchows - - Arch (Cell Pathol) 1984;45(1): 23-36.

Libros Extranjeros:

- 32.- Secon Edition Gastrointestinal problems in teh infant-- Gryboski and Walker, Edit Saunders páq. 357-361. 1983
- 33.- Anderson's Pathology II. Kisaan, Anderson and Wad. Octa va Edición. Volumen 2. Edit Mosby. Páq. 1864-1865. 1985
- 34.- Boeckus Gastroenterology Berk. Haubrich, Kaiser and Roth Edt. Schaffner. Quinto Tomo, Páq. 3250-3252, 1985.