

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO



ESTUDIO INTEGRAL DE LAS GLUCOGENOSIS  
EN PEDIATRIA RESULTADOS DE LA TERAPEU-  
TICA MEDICO-QUIRURGICA.

T E S I S

Para obtener el título de  
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA  
presentada por  
DR. CONRADO SERNA CASILLAS



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

Vo. Bo  
Jega

A SILVIA:

Que con su cariño, comprensión  
y sacrificios logré realizar  
la especialidad en Pediatría

A IVETT:

Como una muestra de mi  
*gran* cariño

A MIS QUERIDOS PADRES

Que con su ejemplo han sido sostén de  
mi vida y ánimo constante para alcan-  
zar la cima de mi carrera. A ellos,  
mi gratitud y cariño eternos

A MIS HERMANOS:

Con gran admiración

y agradecimiento por sus estímulos

Con eterno agradecimiento al

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO

y a todos mis maestros

Con admiración y respeto al

Dr. Enrique Rodríguez Díaz,

quien me dirigió en la ela-

boración de esta tesis.

## I N D I C E

- I.- INTRODUCCION
- II.- DEFINICION
- III.- CLASIFICACION
- IV.- CUADRO CLINICO DE LOS DIFERENTES  
TIPOS DE GLUCOGENOSIS
- V.- MATERIAL Y METODOS
- VI.- CONCLUSIONES
- VII.- COMENTARIOS DE LA INTERVENCION QUIRURGICA  
Y DE LA ALIMENTACION PARENTERAL
- VIII.- BIBLIOGRAFIA

" ESTUDIO INTEGRAL DE LAS GLUCOGENOSIS EN MEDIANIA "

RESUMEN DE LA TERAPIA MEDICO-QUIRURGICA

CASUÍSTICA DEL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO

1943 - 1977

I.- INTRODUCCION:

Las glucogenosis son de interés histórico porque la entidad clínica ha sido reconocida hasta hace cuatro décadas. Particularmente, de interés es el hecho de que algunas de las glucogenosis fueron los primeros trastornos hereditarios enzimáticamente definidos (Cori y Cori, 1952).

TIPO I (Deficiencia de glucosa-6-fosfatasa):

Uno de los tipos más comunes de enfermedad por almacenamiento de glucógeno es el asociado con una deficiencia de la enzima desfosforilante, glucosa-6-fosfatasa. Este desorden es conocido por un número de sinónimos: enfermedad de von Gierke, glucogenosis hepatorenal van Greveld y enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo I de Cori.

La primera descripción clínica de enfermedad por almacenamiento de glucógeno fue publicada por van Greveld en 1928 (37). Un año más tarde von Gierke (38) describió hepatomegalia y depósito anormal de glucógeno en hígado y riñones de dos niños. Veintitrés años más tarde Cori y Cori (5) establecieron que la pérdida de una sola enzima tisular, glucosa-6-

fosfatasa, se asociaba con las características clínicas y patológicas de la enfermedad de von Gierke clásica. Este trascendental descubrimiento marcó el principio de una nueva era, la cual condujo a un conocimiento constantemente creciente en el reconocimiento, comprensión, manejo y prevención de las enfermedades metabólicas. El postulado remarcado de que los errores innatos están basados en los obstáculos metabólicos causados por defectos enzimáticos, especulados por Garrod (9) al principio del siglo, fue probado experimentalmente por primera vez por los estudios de Cori sobre el papel de la glucosa-6-fosfatasa en la enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo I.

#### TIPO II. (Deficiencia de ácido alfa-1,4-glucosidasa):

Este tipo de enfermedad de almacenamiento de glucógeno está caracterizado por la acumulación de glucógeno en varios órganos. Este tipo fue primeramente descrito clínicamente y patológicamente por Pompe en 1932 (25) e independientemente por Dischoff (2) y Putschar (26), cuyas bases bioquímicas fueron dilucidadas sólo en la última década (11). Pompe originalmente sugirió el nombre de "cardiomegalia glucogénica", sin embargo, la involucración más generalizada ha llevado a otros investigadores a designar esta enfermedad "glucogenosis idiopática". La demostración por Hers (11) a principios de 1960, de un defecto enzimático resultando en la acumulación de glucógeno tisular hace más apropiados los nombres de "deficiencia de ácido alfa-1,4-glucosidasa" o "enfermedad de

glucógeno tipo II".

TIPO III (Deficiencia de amilo-1,6-glucosidasa):

En 1952 Illingworth y Cori (14) encontraron por análisis estructural que los polisacáridos aislados de los tejidos del paciente con enfermedad por almacenamiento de glucógeno descrita por Forbes semejaban a la fosforilasa dextrina límite. En efecto, el nombre dextrinosis límite ha sido -- aplicado a esta enfermedad. Las características estructurales de los polisacáridos llevaron a este grupo a predecir, - en 1952, que la acumulación de dextrina límite resultó de -- una ausencia de la enzima desramificante amilo-1,6-glucosidasa. Esta suposición fue subsecuentemente verificada por el mismo grupo en 1956 probando la deficiencia enzimática en hígado y músculo (15). En los quince años posteriores a este descubrimiento, se han efectuado mayores progresos en la evaluación diagnóstica; comprendiendo la fisiopatología y las - características enzimáticas; la genética y la terapéutica - nos acercan a esta enfermedad.

TIPO IV (Deficiencia de enzima ramificante):

Esta forma de enfermedad fue primeramente reportada por Andersen (1), quien estudió un niño de 11 meses de edad, cuyo hermano había fallecido a la edad de 7 meses por una enfermedad de von Gierke diagnosticada en la autopsia. Desde-

esta descripción, en 1956, han sido recolectados 12 casos -- por Howell y asociados, de la literatura inglesa (13).

TIPO V (Deficiencia miofosforilasa):

Llamada también enfermedad de McArdle ha provocado mucho interés por sus características únicas. Desde un punto de vista histórico la enfermedad de McArdle representa la -- primera miopatía determinada genéticamente sin involucración hepática. La combinación típica de debilidad muscular profunda, dolor y espasticidad al ejercicio muscular, sin una elevación concomitante de los niveles de lactato en sangre, fue primeramente descrita por McArdle en 1951 (19). McArdle postuló que este trastorno resulta de un defecto en la degradación del glucógeno. Ocho años más tarde Schmid y Hammaker (30) e independientemente, Pearson y asociados (24) y -- -- Mommaerts y asociados (20) puntualizaron la localización precisa del defecto enzimático a lo largo de la vía glucogenolítica, suministrando la evidencia para la integridad de la -- vía enzimática entre glucosa-1-fosfato y lactato y demostrando que, por adición de miofosforilasa al sistema carente de esta enzima, la actividad normal es restaurada.

TIPO VI (Deficiencia de fosforilasa hepática):

Los primeros casos de la enfermedad por almacenamiento de glucógeno tipo VI fueron descritos por Hers (12), quien estudió tres pacientes con hepatomegalia y glucógeno hepático

co moderadamente aumentado, glucosa-6-fosfatasa hepática normal y amilo-1,6-glucosidasa, pero una reducción de un 75% de la actividad de la fosforilasa hepática.

TIPO VII (Deficiencia de fosfofructocinasa):

Tarui y asociados (35) estudiaron tres hermanos adultos de ambos sexos con síntomas clínicos indistinguibles de deficiencia de fosforilasa muscular. El glucógeno muscular fue moderadamente elevado (1.6-4.4%); la actividad de la fosforilasa muscular fue normal, pero la fosfofructocinasa mostró sólo 1-3% de la actividad encontrada en el músculo normal. La deficiencia de fosfofructocinasa puede ser considerada así dentro del cuarto tipo de glucogenosis muscular, -- junto con los tipos II, III y V de enfermedad por almacenamiento de glucógeno.

TIPO VIII (Deficiencia de fosfoglucomutasa):

El primer caso reportado de este padecimiento fue hecho por Brown y Brown (4) y correspondió a un paciente de 17 meses de edad quien cursó con hepatomegalia con 16% de glucógeno y la única anomalía enzimática encontrada fue una actividad de fosfoglucomutasa de un 15% de lo normal.

TIPO IX (Deficiencia de fosfohexoisomerasa):

Este tipo de enfermedad muscular fue reportado original

mente por Sotoyosih y Kowa en 1967 (29) en dos hermanos japoneses. El glucógeno muscular estaba moderadamente elevado, encontrándose que no hubo elevación de lactato después del ejercicio muscular. Un homogenizado de músculo no fue capaz de formar cantidades normales de lactato cuando glucógeno o glucosa-6-fosfato fue añadido como sustrato; pero cantidades normales de lactato fueron formadas cuando fructosa-6-fosfato o fructosa-1,6-fosfato fue utilizado. Estos estudios indican que el bloqueo funcional existe a nivel de la fosfohexoisomerasa. Estudios in vitro no mostraron una deficiencia de esta enzima y la presencia posible de un inhibidor ha sido supuesta por los autores.

#### TIPO 0 (Deficiencia de glucógeno-sintetasa):

Este padecimiento fue descrito originalmente por Lewis y asociados en 1963 (17) en dos gemelos idénticos. Posteriormente Parr y asociados en 1965 (22) describieron otro caso similar.

El tratamiento para este grupo de enfermedades había sido sólo supresivo.

En 1956 Koulischer y Pickering (16) introdujeron el uso de la tiroxina y Lowe y asociados en 1959 (18) el glucagon para influenciar el metabolismo intermediario de la glucosa. Spergel y Bleicher en 1966 (32) estudiaron el efecto de la droga no diurética benzotiazina (diazóxido); sus pacientes revelaron sensibilidad a la droga y su eficacia no fue ente-

ramente valuada.

Field en 1960 (7) fue el primero en sugerir que la creación de una derivación portocava puede aumentar los niveles de glucosa en sangre periférica por permitir el paso de sangre sin pasar por el hígado.

En 1963 Starlz y colaboradores (34) efectuaron una transposición portocava en un niño de 8 años de edad con enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo III y notaron un rápido aumento en el peso y buen desarrollo post-operatorio.

Riddell y colaboradores (28) hicieron el mismo procedimiento en 1965 con un niño con enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo I en 1965. En 1967, Hermann y Mercer (10) mostraron que la derivación portocava término-lateral en un niño de 18 meses de edad con el tipo I de la enfermedad también resultó en mejoría clínica. En 1968, Starzl y asociados (33) hicieron otra transposición portocava en un niño con glucogenosis de tipo I, pero murió al segundo día post-operatorio por acidosis refractaria y congestión hepática.

En 1970, Boley y asociados (3) efectuaron una derivación portocava en un niño de 5 años con el tipo I de la enfermedad, reportando resultados exitosos.

De gran importancia ha sido la introducción de la alimentación parenteral previa a la derivación portocava, cuyos beneficios han sido descritos por Folkman (8).

Dado que el padecimiento no es frecuente, el número de casos que se analizará en la muestra para este estudio (siete) es suficiente para conocer integralmente esta entidad en nuestro medio.

El estudio tiene como finalidad dar a conocer el cuadro clínico y cuáles son los estudios de laboratorio y gabinete que corroboran el diagnóstico; asimismo, conlleva el propósito de analizar los resultados del tratamiento médico y quirúrgico, éste último de reciente introducción cuyos resultados serán evaluados tanto en nuestros casos como en los reportados en la literatura.

Se considera que es un tema de suma importancia al cual se le debe brindar mayor atención, ya que en la última década han sido reportados en la literatura mundial varios casos que han sido sometidos a tratamiento quirúrgico, la mayoría de ellos con muy buenos resultados; y este tratamiento sólo se ha puesto en práctica más recientemente en nuestro Hospital a partir del año 1977.

## II.- DEFINICION

El término "enfermedades por almacenamiento de glucógeno" se refiere a un grupo de errores innatos del metabolismo de los hidratos de carbono, que se transmiten en forma recesiva, caracterizados todos ellos, por acumulación excesiva de glucógeno ó un polisacárido similar, predominantemente en un órgano como hígado ó músculo, ó en forma más difusa; no obstante, este término no es lo bastante comprensivo como para incluir en él a los trastornos en los que el acúmulo de glucógeno es deficiente, o bien, tiene lugar una síntesis de glucógeno con una estructura anormal. Por esta razón, se ha adoptado el término colectivo de "glucogenosis".

## III.- CLASIFICACION

La clasificación consignada en la Tabla I, publicada -- por Moses (21) es una extensión de la originalmente publicada por Cori en 1953.

En ella se incluyen además, sinónimo, principal órgano involucrado, otros órganos involucrados, principales manifestaciones clínicas y bioquímicas, pruebas funcionales, estructura del glucógeno, contenido del glucógeno en hígado y músculo expresado en % del peso de tejido fresco, defecto enzi-

mático, selección de tejido para ensayo enzimático, transmisión genética y tratamiento de cada uno de los diferentes tipos de glucogenosis.

TABLA I-a)  
CLASIFICACION Y CARACTERISTICAS PRINCIPALES  
DE LAS GLUCOGLIOSIS

Tipo	Sinónimo	Principal Organo Involucrado	Otros Organos Involucrado
Ia	van Creveld von Gierke (hepatorenal)	Hígado	Riñón, mucosa intestinal
Ib		Hígado	
IIa	Pompe	Corazón, Músculo	Hígado, siste ma nervioso
IIb		Músculo	Hígado, siste ma nervioso
III	Cori, Forbes (dextrinosis límite)	Hígado	Músculo
IV	Andersen (amilo-pectinosis)	Hígado	Sistema reti- culoendote- lial
V	McArdle Schmid Pearson	Músculo	Ninguno
VI	Hers	Hígado	Ninguno
VII	Tarui	Músculo	Ninguno
VIII	Thomson	Músculo	Ninguno
IX		Músculo	Ninguno
O	Lewis	Músculo	Hígado

CLASIFICACION Y CARACTERISTICAS PRINCIPALES  
DE LAS GLUCOCEMIAS

Tipo	Principales Manifestaciones Clínicas y Bioquímicas	Pruebas Funcionales
Ia	Hepatomegalia, hipoglucemia, lipidemia, hiperuricemia, acidemia láctica, cetoacidosis, retraso del crecimiento, diátesis hemorrágica	No hay respuesta hiper-glucémica al glucagón, epinefrina, galactosa y fructosa
Ib	Las mismas que Ia	Las mismas que Ia
IIa	Cardiomegalia, hipotonía, muerte durante el primero o segundo año de la vida	Respuesta normal al glucagón, epinefrina, galactosa y fructosa
IIb	Hipotonía, supervivencia prolongada a menudo hasta la vida adulta	Las mismas que IIa
III	Hepatomegalia, hipoglucemia en ayuno, lipidemia, cetoacidosis, retraso en el crecimiento	Respuesta hiper-glucémica al glucagón sólo después de un corto ayuno (2 horas), respuesta glucémica normal a la galactosa y fructosa
IV	Hepatoesplenomegalia, cirrosis portal, fatal en pocos años	Escasa respuesta hiper-glucémica al glucagón o epinefrina, pruebas de funcionamiento hepático normales
V	Fatigabilidad muscular y dolor con ejercicio, mioglobiuria después del esfuerzo	Escasa formación de lactato después de la epinefrina o ejercicio; la capacidad de trabajo aumenta después de la administración de glucosa o fructosa
VI	Las mismas que III	Escasa respuesta hiper-glucémica al glucagón o epinefrina, respuesta normal a la galactosa y fructosa
VII	Las mismas que V	Igual que V

Tipo	Principales Manifestaciones Clínicas y Bioquímicas	Pruebas Funcionales
VIII	Disfunción muscular generalizada variable, acortamiento de músculos gemelos	Producción muy escasa de ácido láctico después del trabajo isquémico; respuesta hiperglucémica normal después de la adrenalina
IX	Igual que V	No hay elevación de lactato después del ejercicio, elevación de lactato después del ejercicio anóxico previa alimentación con fructosa
0	Hipoglucemia grave después del ayuno nocturno. Retraso mental	Escasa respuesta hiperglucémica al glucagón con el ayuno; respuesta normal después de comer; sin aumento de catecolaminas urinarias después de administrar insulina.

TABLA I-c)

CLASIFICACION Y CARACTERISTICAS PRINCIPALES  
DE LAS GLUCOGENOSIS

Tipo	Estructura del Glucógeno	CONTENIDO DEL GLUCOGENO	
		% del Peso de Tejido Fresco Hígado	Músculo
I	Normal	5-15	Normal
Ib	Normal	7-7	Normal
IIa	Normal	5-15	5-15
IIb	Normal	5-15	5-15
III	Tipo dextrina límite, ramificación excesiva, cadenas externas cortas	6-17	2-6
IV	Anormal, muy escasa ramificación, cadena externa larga	1-10	
V	Normal	Normal	2-5
VI	Normal	5-20	Normal
VII	Normal		2-5
VIII	Normal		3-3
IX	Normal		
0	Normal	-0.5	

TABLA I-d)

CLASIFICACION Y CARACTERISTICAS PRINCIPALES  
DE LAS GLUCOGENOSIS

Tipo	Defectos Enzimáticos	Selección de Tejido Para Ensayo Enzimático
Ia	Glucosa-6-Fosfatasa	Hígado, mucosa intestinal
Ib	Ninguno	Hígado
IIa	Acido lisosómico alfa-1,4-glucosidasa, hialuronidasa	Leucocitos, músculo
IIb	Acido lisosómico alfa-1,4-glucosidasa	Músculo
III	Amilo-1,6-glucosidasa (desramificante)	Leucocitos, hígado y músculo
IV	Amilo-1,4 -- 1.6 trans glucosidasa (enzima ramificante)	Hígado, Leucocitos
V	Fosforilasa-muscular	Músculo
VI	Fosforilasa-hepática o ninguna	Hígado, Leucocitos
VII	Fosfofructocinasa	Músculo
VIII	Escasa actividad de la fosfoglucomutasa muscular; asimismo, defectos parciales de otras enzimas de la glucólisis	Músculo
IX	Fosfohexoisomerasa	Músculo
O	UDPG-glucógeno-trans-glucosidasa (glucógeno sintetasa) ausente o muy escasa	Músculo, hígado

TABLA I-e)

CLASIFICACION Y CARACTERISTICAS PRINCIPALES  
DE LAS GLUCOGENOSIS

Tipo	Transmisión Genética	Tratamiento
Ia	Autosómica Recesiva	Dieta: frecuentes alimentaciones de polisacáridos, glucosa, aceite de maíz; restricción de proteínas, galactosa, fructosa. Si la hipoglicemia aparece, probar diazóxido. Para la acidosis, bicarbonato. En casos severos considerar la anastomosis portocava
Ib		Igual como Ia
IIa	Autosómica Recesiva	Sintomático
IIb		
III	Autosómico Recesivo	Dieta: frecuentes alimentaciones de polisacáridos o glucosa, aceite de maíz, dieta rica en proteínas, fructosa y galactosa. En casos severos la derivación portocava puede ser considerada
IV	Autosómico Recesivo	Como cirrosis
V	Autosómico Recesivo	Glucosa o fructosa durante el ejercicio
VI	Autosómico Recesivo	Como en III, pero menos estricto
VII	Aún no definida	Aún no definido
VIII	Aún no definida	Aún no definido
IX	Aún no definida	Aún no definido
0	Aún no definida	Aún no definido

#### IV.- CUADRO CLINICO DE LOS DIFERENTES

##### TIPOS DE GLUCOGENOSIS

El cuadro clínico de los diferentes tipos de glucogenosis puede ser muy variable, ya que se ha comprobado que frecuentemente no existe una correlación directa entre el defecto enzimático y el cuadro clínico. Un determinado paciente con un defecto enzimático único puede presentar diferentes características bioquímicas y diferir ampliamente en la sintomatología clínica, posiblemente a causa de otros factores ambientales o genéticos, cuya naturaleza es aún poco - - - conocida.

TIPO I: Sinonimia; Enfermedad de von Gierke, tipo I de Cori, forma hepatorenal, hepatonefomegalia glucogénica, enfermedad de van Greveld-von Gierke.

En este trastorno del metabolismo del glucógeno, la actividad de la glucosa-6-fosfatasa es deficiente en las células del hígado, riñón y mucosa intestinal y determina la acumulación de glucógeno en dichos órganos.

Las manifestaciones más frecuentes son: convulsiones debidas a hipoglucemia, falta de desarrollo, episodios de acidosis grave y xantomas eruptivos. Una historia similar en un hermano mayor debe despertar sospechas y debe investigarse la enfermedad en el nacimiento de los subsiguientes des--

cendientes de la misma pareja.

Las observaciones físicas en un caso típico incluyen:

- 1) Crecimiento retardado sin desproporción de la cabeza, - miembros y longitud del tronco.
- 2) Tendencia a la adiposidad, con notable acúmulo en mejillas, pecho, glúteos y dorso de los brazos y muslos.
- 3) Redondez abdominal marcada, especialmente notable en -- los lactantes y niños pequeños, debido al hígado masiva mente agrandado. El borde duro puede extenderse hasta el nivel de la cresta ilíaca. En los casos típicos no se palpa el bazo y el hígado no es blando.
- 4) La piel tiene generalmente un matiz amarillento y pálido y pueden estar presentes xantomas amarillo-rosados - en los codos, rodillas, tobillos y glúteos.
- 5) La marcha es típicamente oscilante y a veces con acen-- tuación de la lordosis lumbar, con objeto de acomodarse al hígado crecido y al abdomen prominente.
- 6) Si se efectúa un adecuado examen abdominal puede compro-- barse el aumento de tamaño de los riñones.

TIPO II: Sinonimia; Enfermedad de Pompe, tipo 2 de Co-- ri, forma cardíaca de la glucogenosis generalizada, forma -- neuromuscular de la glucogenosis generalizada, cardiomegalia

glucogénica difusa, glucogenosis generalizada.

Han sido descritas dos variedades de este tipo, la IIa por deficiencia de ácido lisosómico alfa-1,4-glucosidasa, -- hialuronidasa, que afecta fundamentalmente al corazón y músculo esquelético y la variedad IIb por deficiencia de ácido lisosómico alfa-1,4-glucosidasa, que involucra principalmente al músculo esquelético.

Los síntomas y signos más frecuentemente observados -- son: vómitos, anorexia, detención del crecimiento, debilidad muscular, babeo, cianosis y disnea más tarde. No es raro -- que este estado pueda comprobarse que exista entre hermanos.

Las observaciones físicas incluyen:

- 1) Apariencia de imbecilidad similar a la observada en el cretinismo y en la idiocia mongólica. Algunas veces - existe hipertrofia de lengua.
- 2) La hipotonía muscular puede ser extrema e inducir a con fusión con la amiotonía congénita.
- 3) La hipertrofia del corazón puede descubrirse generalmente por percusión y palpación y no es raro encontrar un murmullo sistólico en el vértice.
- 4) La hepatoesplenomegalia se observa sólo muy raramente.
- 5) Cuando la complicación del sistema nervioso es grave, - pueden estar presentes diversos déficit neurológicos.

TIPO III: Sinonimia; Enfermedad de Forbes, tipo 3 de Co  
ri, dextrinosis límite.

Las descripciones de las manifestaciones clínicas de esta enfermedad son escasas, pero en general son muy parecidas a las de la deficiencia de glucosa-6-fosfatasa, excepto en que tienden a ser más ligeras y que las dificultades con la hipoglucemia y el desarrollo son menos graves. La acumulación de glucógeno en el corazón y en los músculos esqueléticos, que no tiene lugar en la enfermedad por deficiencia de glucosa-6-fosfatasa, puede llevar a manifestaciones clínicas algo diferentes. En general la sintomatología se limita a distensión abdominal por hepatomegalia, retraso en el crecimiento e hipotonía muscular.

TIPO IV: Sinonimia; Enfermedad de Andersen, tipo 4 de Cori, cirrosis familiar del hígado con almacenamiento de glucógeno anormal.

Los niños que sufren de este padecimiento nacen normales, pero pronto sus manifestaciones clínicas empiezan a hacerse evidentes. La hepatomegalia que aparece durante los primeros meses de vida aumenta con la edad. Más tarde la esplenomegalia se hace evidente. Los trastornos generales del metabolismo de los carbohidratos son menos marcados que en los otros tipos de enfermedad de almacenamiento de glucógeno hepático. Un moderado grado de hipoglucemia en ayunas puede ser notado sin una elevación anormal en los niveles de lacta

to y ácidos grasos. Este tipo de glucogenosis conduce invariablemente a la cirrosis hepática. Recant (27) sugiere que la cirrosis y la acumulación de glucógeno representan una -- reacción de cuerpo extraño a la precipitación de los polisacáridos anormales relativamente insolubles, el cual así es -- inaccesible a la fosforilasa. La cirrosis hepática conduce siempre a la muerte, generalmente durante los primeros años de la vida.

TIPO V: Sinonimia; Síndrome de McArdle, enfermedad de McArdle-Schmid-Pearson, tipo 5 de Cori.

La descripción clínica más completa que se puede encontrar en la literatura corresponde a la descrita por McArdle (19). El cuadro clínico está caracterizado por dolor, debilidad y rigidez en cualquier músculo, incluyendo los maceteros, después de períodos variables de ejercicio. Los síntomas desaparecen rápidamente con reposo pero tienden a persistir si se continúa con el ejercicio. La cantidad de ejercicio muscular para producir dolor es muy variable y parece ser menor durante la infección. No existen antecedentes similares en padres, hermanos y descendientes.

Entre los 24 casos publicados en la literatura (6), 85% de los pacientes tuvieron historia de calambres y cerca de -- un 54% de mioglobinuria, antes de la edad de 18 años. El desarrollo gradual de síntomas iniciando con fatigabilidad en la niñez y terminando con debilidad muscular después de los

40 años de edad ha sido recientemente revisado (31).

La sintomatología clínica puede ser resumida como sigue (23):

- 1) Aparición de síntomas en la niñez cuando el esfuerzo -- muscular dura varios segundos.
- 2) La capacidad de ejecución limitada bajo condiciones de isquemia, por ejemplo: oclusión del flujo sanguíneo arterial en una extremidad.
- 3) No hay agotamiento muscular antes de la quinta década -- de la vida.
- 4) Calambres o contracturas musculares después de ejerci-- cio continuado (algunas veces persistiendo más de una -- hora) seguidos ocasionalmente por debilidad muscular y mioglobinuria.

TIPO VI: Sinonimia; Enfermedad de Hers, tipo 6 de Cori.

En este trastorno se acumula en el hígado una cantidad anormal de un glucógeno de estructura normal (5-20% de tejido fresco) y se acompaña de una disminución (50%) de la acti vidad de la fosforilasa hepática.

El cuadro clínico es indistinguible de las formas leves de glucogenosis tipo I o tipo III, presentando hepatomegalia (generalmente desde el nacimiento), hipoglucemia en ayunas -

leve a moderada, cetosis y retraso en el crecimiento. Los -  
músculos están respetados.

TIPO VII: Sinonimia; Enfermedad de Tarui.

En este trastorno del metabolismo de los hidratos de --  
carbono la actividad de la fosfofructocinasa muscular es de-  
ficiente y determina la acumulación de glucógeno en músculo-  
esquelético. Las manifestaciones clínicas son similares a -  
las encontradas en la enfermedad de McArdle (glucogenosis ti-  
po V) e incluyen fatigabilidad muscular y dolor con el ejer-  
cicio, mioglobinuria e incapacidad para producir ácido lácti-  
co después del ejercicio muscular isquémico, diferenciándose,  
como ya fue anteriormente señalado, en que presenta una defi-  
ciencia muscular de fosfofructocinasa.

TIPO VIII: Sinonimia; Enfermedad de Thomson.

Este tipo de glucogenosis reportada originalmente por -  
Brown y Brown (4) correspondió a un paciente de 17 meses de  
edad quien cursó con hepatomegalia con 16% de glucógeno y la  
única anormalidad enzimática encontrada fue una actividad de  
la fosfoglucomutasa menor de un 15% de lo normal.

Thomson (36) describió un tipo muscular de deficiencia  
de fosfoglucomutasa. La sintomatología es similar a la ob-  
servada en la enfermedad de McArdle (glucogenosis tipo V).

El cuadro clínico está caracterizado por una disfunción muscular generalizada variable y acortamiento de músculos gemelos.

TIPO IX: Únicamente hay 2 casos reportados de este tipo de enfermedad como ya fue señalado previamente en la introducción de este estudio. El cuadro clínico es similar al ya descrito en la glucogenosis tipo V, pero difiere en que presenta un déficit en sus músculos de fosfohexoisomerasa.

TIPO O: En este tipo de glucogenosis el defecto básico es la incapacidad para sintetizar glucógeno en cantidades -- adecuadas, por ausencia de actividad de la enzima glucógeno-sintetasa. Clínicamente la manifestación más destacada es -- una intensa hipoglucemia después del ayuno nocturno. Se han observado convulsiones hipoglucémicas, letargo, vómitos y retraso mental.

DEFECTOS ENZIMATICOS DOBLES: Se han registrado casos -- de glucogenosis en los cuales han sido encontrados dobles defectos enzimáticos (39). La explicación genética para la -- ocurrencia de estos dobles defectos enzimáticos puede estar basada en un defecto de gen estructural o una anomalía de gen regulador. No obstante, los mecanismos genéticos no están perfectamente dilucidados. Estos dobles defectos enzimá

ticos son particularmente evidentes en la glucogenosis de tipo III. Se han publicado otras combinaciones de dos defectos enzimáticos, habiéndose estudiado un cierto número de familias en las que dos hijos tienen diferentes tipos de glucogenosis.

## V.- MATERIAL Y METODOS

Se revisaron los expedientes del archivo clínico del Hospital Infantil de México de 1943 a 1977, seleccionándose aquéllos cuyo diagnóstico fue compatible con el de glucogenosis.

La revisión fue encaminada a determinar la frecuencia del padecimiento en nuestro Hospital.

Para la realización de este trabajo se tomaron en cuenta edad, sexo procedencia, estado nutricional, desarrollo y crecimiento, cuadro clínico, exámenes de laboratorio incluyendo pruebas especiales endocrinológicas, estudio enzimático y biopsia hepática.

El número de casos que se logró recopilar -- fue de 7, de los cuales a 6 se les practicó biopsia hepática a cielo abierto.

Se realizó revisión bibliográfica en la literatura mundial para establecer comparación en -- cuanto a manejo y resultados.

## ANTECEDENTES DE IMPORTANCIA

1.- Familiares: Entre los antecedentes familiares de importancia, cabe señalar el hecho de que dos hermanos mayores de uno de nuestros pacientes, cursaron con un cuadro clínico típico del padecimiento que los condujo a la muerte, sin habérseles efectuado los estudios que corroboraran dicho diagnóstico.

2.- Personales: Llama la atención el hecho de que dentro de los antecedentes personales, cinco de nuestros pacientes (71%) cursaron con cuadros de vómitos y diarrea de repetición por lo menos durante los últimos 6 meses antes de su ingreso al Hospital; antecedentes que no han sido encontrados en las casuísticas publicadas en otros países, pero dada la elevada frecuencia de la gastroenteritis en nuestro medio, puede corresponder a una coincidencia de la misma más glucogenosis.

CUADRO N<sup>o</sup>. 1

DISTRIBUCION POR EDADES	
Edad en años	No. de Casos
0 - 1	2
1 - 2	2
2 - 3	2
3 - 4	1

El 57% de los casos correspondió a la edad de 0 a 2 años; el 28% a la edad entre 2 y 3 años y un 14% a la edad de 3 a 4 años.

CUADRO No. 2

DISTRIBUCION POR SEXO	
Sexo	No. de Casos
Masculino	5
Femenino	2

En nuestra casuística predominó el sexo masculino con un 71% contra un 29% para el sexo femenino.

## CUADRO No. 3

PROCEDENCIA DE LOS CASOS	
<u>Procedencia</u>	<u>No. de Casos</u>
Distrito Federal	2
Estado de México	1
Michoacán	1
Veracruz	1
Sinaloa	1
Puebla	1

De los casos estudiados en nuestra casuística sólomente 2 (28.5%) procedieron del -- Distrito Federal y el resto de diferentes - estados de la República Mexicana, lo que indica que no influyen factores climatológicos ó geográficos en la presentación de la - - enfermedad.

La mayoría de los casos procedían de medio socio-económico bajo.

<u>ESTADO NUTRICIONAL</u>		
<u>Caso No.</u>	<u>Déficit Ponderal</u>	<u>Grado de Desnutrición</u>
1	26 %	II
2	-	Eutrófico
3	24 %	I
4	36 %	II
5	32 %	II
6	-	Eutrófico
7	-	Eutrófico

Se encontró desnutrición en cuatro pacientes - - (57%) siendo de II grado en tres de ellos (43%) y - de I grado en uno (14%).

CUADRO No. 5

<u>RETRASO EN EL DESARROLLO PSICOMOTOR</u>	
<u>No. de Casos</u>	<u>%</u>
2	28

En lo que se refiere a crecimiento esto no pudo ser valorado ya que en cuatro pacientes se omitió la talla en la historia clínica; de los tres restantes en dos estuvo por abajo de lo normal, ambos por abajo del 3er percentil y el otro estuvo normal.

CUADRO No. 6

SÍNTOMAS PREDOMINANTES	
Síntomas	No. de Casos
Distensión abdominal	5
Diarrea	4
Vómitos	4
Síntomas Generales	4
Dificultad respiratoria	2
Crisis convulsivas	1
Retraso en el desarrollo psicomotor	1
Retraso en el crecimiento	1
Dolor abdominal	1

De lo anterior se deduce que los síntomas predominantes fueron la distensión abdominal, la cual estuvo presente en el 71.4% de nuestros pacientes, así como diarrea, vómitos y síntomas generales con un 57% cada uno de ellos y representando este último por astenia, adinamia, hiporexia y pérdida de peso.

CUADRO No. 7

SIGNOLOGIA CLINICA	
Signos	No. de Casos
Distensión Abdominal	7
Hepatomegalia	7
Palidez de Tegumentos	5
Hipotonía Muscular	4
Desnutrición	4
Red Venosa Colateral	3
Cara Redonda	2
Aumento de Grasa en Mejillas	2

En el 100% de los casos se encontró distensión abdominal y hepatomegalia; en el 71% palidez de tegumentos; en el 57% hipotonía muscular y desnutrición, en el 43% red venosa colateral visible, cara redonda y aumento de grasa en mejillas en un 28.5%, aunque se hace la observación de que en cinco pacientes se omitió este dato en la historia clínica.

Caso No.	DIAGNOSTICO AL INGRESO
1	Probable tumor de Wilms Descartar neuroblastoma
2	Cardiopatía congénita cianógena Probable hernia inguinal bilateral
3	Sífilis congénita Lupus eritoso sistémico Cirrosis hepática Mononucleosis infecciosa Leucemia Sarcoidosis Enfermedad por Atesoramiento
4	Hepatoma Desnutrición II grado
5	Hepatomegalia en estudio Probable absceso hepático Desnutrición II grado
6	Hepatomegalia de etiología a determinar:
	a) Hepatoma b) Absceso hepático c) Hemangioma d) Descartar glucogenosis
	Hepatoesplenomegalia en estudio

Como puede observarse en el cuadro anterior, se emitió toda una gama de diagnóstico al ingreso de los pacientes; solamente en un caso (13%) se incluyó el diagnóstico dentro de las posibilidades.

ESTUDIOS DE LABORATORIO Y GADINETE

- CASO 1: - Curva de tolerancia a la glucosa anormal siendo ésta plana.
- Prueba de glucagón: muy pobre respuesta hiperglucémica.
  - Hipercolesterolemia marcada en 2 determinaciones.
  - Anemia con cifras de hemoglobina de 8.7 gm.%.  
-
  - Transaminasas glutámico-oxalacética y glutámico pirúvica considerablemente elevadas.
  - Examen general de orina con glucosuria en 2 ocasiones.
  - Biopsia hepática a cielo abierto, descripción microscópica: células hepáticas grandes, con citoplasma pálido, dando la impresión de estar vacías, granulaciones finas, núcleo central
  - La reacción de glucógeno (prueba de best) es positiva en la mayoría de las células hepáticas.
- CASO 2: - Curva de tolerancia a la glucosa anormal, parte de cifras normales, no se eleva importantemente y no regresa a cifras basales al cabo de 2 horas.
- Examen general de orina con glucosuria.
  - Biopsia hepática: No se efectuó por no aceptar los familiares.

CASO 3: - Curva de tolerancia a la glucosa normal.

- Anemia con cifras de hemoglobina variables, siendo la determinación más baja de 7.6 grs. %.
- Transaminasas glutámico oxalacética y glutámico pirúvica considerablemente elevadas descendiendo paulatinamente, encontrándose en cifras normales dos meses después de la primera determinación.
- Electroencefalograma con anormalidad difusa cortical de onda lenta de alto voltaje.
- Biopsia hepática a cielo abierto, descripción microscópica: Las células hepáticas son grandes, de aspecto tumefacto, con citoplasma pálido, granuloso y con núcleos centrales. Alrededor de los espacios porta se reconoce escasa cantidad de tejido conectivo en forma de bandas finas; no hay retención biliar. A pesar de que el tejido fue fijado en formol se hizo reacción para glucógeno, la que resultó negativa, sin embargo, el aspecto de las células, especialmente de su citoplasma, sugiere la existencia de enfermedad de almacenamiento, probablemente tipo Von Gierke. Lo negativo para glucógeno, se debe probablemente a que el tejido no fue fijado en alcohol.
- Biopsia de músculo estriado: descripción microscópica: Se observa músculo estriado de caracteres morfológicos normales. La reacción para glucógeno es negativa.

- Sangre periférica para investigación de glucógeno - en leucocitos. Las laminillas fueron teñidas con el método de Best para glucógeno, ninguno de los polimorfonucleares observados muestra reacción positiva.

CASO 4: - Anemia con cifras de hemoglobina de 6 grs. %.

- Transaminasas glutámico oxalacética y glutámico-pirúvica elevadas.
- Turbiedad al timol elevada 21.5 unidades.
- Aumento en la retención de la bromosulfaleina
- Discreta elevación de bilirrubinas tanto directa como indirecta.
- Biopsia hepática a cielo abierto, descripción microscópica: se observan bandas de tejido conectivo de distribución porta que subdividen el parénquima en pseudolobulillos. Las células hepáticas muestran citoplasma muy pálido, granuloso y núcleo central. - Cirrosis porta. No se efectuó determinación de glucógeno ni estudio enzimático en biopsia hepática. - Se sugiere descartar glucogenosis.

- No se llevó a cabo ningún otro estudio debido a --  
que los familiares firmaron alta voluntaria.

CASO 5: - Prueba de glucagón: pobre respuesta hiperglucémica

- Prueba de epinefrina: pobre respuesta hiperglucémica

- Triglicéridos en sangre muy aumentados.

- Hipercolesterolemia marcada

- Anemia con cifras de hemoglobina de 9 grs. %.

- Transaminasas glutámico oxalacética y glutámico pirúvica marcadamente elevadas.

- Acetona en orina: +

- Electrocardiograma: sospechosa hipertrofia ventricular izquierda.

- Biopsia hepática a cielo abierto, descripción microscópica: la arquitectura hepática está alterada por la presencia de delgadas bandas de tejido fibroso que delimitan total o parcialmente nódulos de tamaño irregular; el tejido fibroso une espacio porta con espacio porta, o bien éstos a venas centrolobulillares, aunque éstas en múltiples nódulos se ven respetadas observándose inclusive 2 o más -

venas centrolobulillares. Los hepatocitos están - aumentados de volumen, son de citoplasma muy claro y con la tinción de P.A.S. se tiñe en forma positiva. El diagnóstico anatomopatológico fue de glucogenosis hepática.

- Biopsia hepática por punción para cuantificación - de glucógeno: resultado: 11:23%.

CASO 6: - Prueba de glucagón sin respuesta hiperglucémica. -

- Transaminasas glutámico oxalacética y glutámico pirúvica aumentadas.
- Anemia con hemoglobina de 7.6 grs. %.
- Bilirrubinas discretamente elevadas en una determinación a expensas de la indirecta.
- Glucemia en ayunas baja.
- Acetonuria + +

- Biopsia hepática por punción, descripción microscópica:

Las células hepáticas muestran citoplasma - granular, los núcleos ocasionalmente se tiñen de un color violeta, en el citoplasma de la mayor parte - de las células no se observa glucógeno; ocasional-

mente en algunas células se llegan a encontrar algunos gránulos que sugieren presencia de pequeñas cantidades de este material. Biopsia negativa para diagnóstico de glucogenosis.

- Biopsia hepática a cielo abierto, descripción microscópica: En los cortes se observa vacuolación del citoplasma de los hepatocitos y con la tinción de P.A.S. se identifica glucógeno en estos sitios, Hay además, formación de seudonódulos limitados -- por bandas de tejido fibroso en cuyo espesor hay infiltrado inflamatorio de tipo crónico. Dichas bandas parten de los espacios porta y se dirigen de manera arbitraria hacia otro espacio porta o hacia la vena centrolobulillar sin llegar a formar nódulos completos. El parénquima atrapado por las bandas fibrosas muestran signos de regeneración tales como binucleación y algunas mitosis. El diagnóstico anatomopatológico es de glucogenosis hepática de tipo no determinado.

CASO 7: - Glucemia en ayunas permanentemente baja.

- Lípidos totales marcadamente elevados.

- Triglicéridos sanguíneos notablemente aumentados.
- Colesterol total aumentado.
- Acido láctico aumentado.
- Transaminasas glutámico oxalacética y glutámico pirúvica persistentemente elevadas.
- Acetonuria positiva ++
- Biopsia hepática por punción, descripción microscópica: La mayor parte del material estudiado corresponde a sustancia amorfa mezclada con linfocitos. Existen pequeños y escasos grupos de células hepáticas llenas de material positivo a la reacción de glucógeno.

CUADRO No. 9

Caso No.	Diagnósticos Finales
1	1) Glucogenosis probablemente Tipo III 2) Retraso psicomotor secundario a 1).
2	1) Glucogenosis de tipo no determinado.
3	1) Glucogenosis de tipo no determinado. 2) Retraso psicomotor secundario a 1). 3) Desnutrición de 3er grado.
4	1) Glucogenosis de tipo no determinado. 2) Cirrosis hepática secundaria a 1).
5	1) Glucogenosis Tipo I. 2) Septicemia. 3) Probable coagulación intravascular diseminada. 4) Hemorragia pulmonar masiva.
6	1) Glucogenosis Tipo IV.

Caso No.	Diagnósticos Finales
7	1) Glucogenosis de tipo no determinado.

De los siete casos aquí reportados sólo en tres se determinó el tipo de glucogenosis (43%) y en los cuatro restantes (57%) se elaboró el diagnóstico de glucogenosis sin determinación de tipo.

Se hace la observación de que de los tres casos en los cuales se consignó el tipo de glucogenosis, éste no fue corroborado por estudios enzimáticos.

CUADRO No. 10

Caso No.	Tratamiento
1	Dieta fraccionada 6 veces al día. Transfusión con sangre fresca en una ocasión a 20 cc/kg.
2	Ninguno,
3	Transfusión con sangre fresca en una ocasión a 20 cc/kg.
4	Transfusión con sangre total en una ocasión a 15 cc/kg.
5	Alimentación parenteral durante 11 días.
6	Transfusión con sangre total a 20 cc/kg. en una ocasión y con glóbulos rojos empaquetados a 15 cc/kg. en otra. Alimentación parenteral durante 20 días. Anastomosis portocava término-lateral (Fistula de Eck). Furosemida 1 mg/kg./día vía oral. Espironolactona 2 mgs/kg./día, vía oral, dividida en 2 dosis. (estos dos últimos medicamentos fueron administrados en los últimos 30 días de su estancia hospitalaria).

Caso No.

T r a t a m i e n t o

7

Alimentación parenteral durante 18 días.

Anastomosis portocava término-lateral  
(Fístula de Eck).Transfusión con sangre total 20 cc/kg.  
durante el trans-operatorio.En el post-operatorio inmediato: respira  
ción asistida con respirador tipo BIRD.Soluciones parenterales con solución glu  
cosada al 5%, 65 cc/kg./día.Cloruro de potasio 2 mEq/kg./día en las  
soluciones parenterales.

Succión gástrica continua

Cefalosporina 50 mgs./kg./día i.v.

Como puede ser observado a cinco pacientes (71%) se les transfundió por lo menos en una ocasión.

Un paciente no recibió ningún tipo de tratamiento.

Tres pacientes recibieron alimentación parenteral - previa al tratamiento quirúrgico habiendo fallecido -- uno de ellos a los 11 días de iniciada la misma por -- cuadro de septicemia. En los dos restantes se practicó anastomosis portocava término-lateral.

## CUADRO No. 11

Caso No.	Evolución Intrahospitalaria
1	Sin modificaciones, persiste hepatomegalia y resto del cuadro clínico excepto palidez de tegumentos.
2	Sin modificación en su cuadro clínico, - persiste hepatomegalia é hipotonía generalizada.
3	Presenta varios cuadros diarréicos leves. Persiste hepatomegalia sin modificaciones, Su desarrollo psicomotor permaneció estacionario y hubo un descenso ponderal de 600 grs.
4	Persiste cuadro clínico sin modificaciones cediendo únicamente la palidez de tegumentos.
5	Sin cambios en su cuadro clínico. A los 140 días de su estancia hospitalaria se inicia alimentación parenteral y 11 días después de iniciada ésta, la paciente pre

Caso No.

Evolución Intrahospitalaria

senta mal estado general, signos de insuficiencia respiratoria, palidez de tegumentos, hipotermia, retardo en el llenado capilar, bradicardia y posteriormente paro cardio-respiratorio del cual no se recupera, falleciendo. Durante el paro se practicó intubación endotraqueal, observándose salida de sangre por cánula.

6

Evoluciona sin modificaciones en su cuadro clínico. Se inicia alimentación parenteral reduciéndose el hígado en 2 cms. al final de la misma. A los 20 días de evolución post-operatoria presenta aumento notable del perímetro abdominal; se le practica punción abdominal diagnóstica extrayéndose 250 cc de líquido de ascitis. 3 Días después se practica la misma maniobra extrayéndose 500 cc del mismo líquido. 9 Días después se practica mesentérico-porto-grafía, visualizándose ramas de porta a través de colaterales y no se observó la anastomosis porto

Caso No.

Evolución Intrahospitalaria

cava. El diagnóstico post-operatorio fue trombosis de la anastomosis portocava. 18 Días después se dá de alta, indicándosele continuar furosemida y espironolactona a la misma dosis y se le cita en un mes para revisión. Egresas con un peso de 8.300 kgs. y un perímetro abdominal de 47 cms. (ingresó con 9.900 kgs. de peso y 53 cms. de perímetro abdominal).

7

Su curso clínico fue sin cambios aparentes y al final de la alimentación parenteral el hígado se redujo en 2 cms. Se interviene quirúrgicamente 70 días después de su ingreso con mala evolución post-operatoria; presenta hipoglucemia menor de - 25 mgs.%, la cual se corrige con una carga endovenosa de solución glucosada al 10% 5 cc/kg. No recupera la conciencia y a -- las 9 horas posteriores al acto quirúrgico presenta paro cardio-respiratorio y fallece.

Como puede observarse tres pacientes evolucionaron --

Caso No.

Evolución Intrahospitalaria

-----

sin cambio aparente, egresando con el mismo cuadro -  
clínico de ingreso.

Otro paciente presentó evolución desfavorable -  
con desarrollo psicomotor estacionario y con una pér-  
dida de peso de 600 grs.

Una paciente falleció por cuadro de septicemia  
a los 11 días de iniciada la alimentación parenteral.

Otra paciente evolucionó satisfactoriamente, se  
sometió a alimentación parenteral, reduciéndose el -  
hígado en 2 cms. y posteriormente se le practicó ---  
anastomosis portocava con buena evolución post-opera-  
toria, aunque complicada con trombosis de la anasto-  
mosis.

El último caso fue sometido a alimentación pa--  
renteral con buena evolución reduciéndose el hígado  
en 2 cms. Posteriormente se practicó anastomosis -  
portocava, falleciendo a las 9 horas de post-opera-  
torio.

CUADRO No. 12

Caso No.	Días Estancia	Control como Externo
1	80	Se perdió por no acudir a la cita señalada.
2	9	Se perdió por no acudir a la cita señalada.
3	126	Se perdió por no acudir a la cita señalada.
4	38	Se perdió por no acudir a la cita señalada.
5	151	Falleció intrahospitalariamente.
6	158	Es valorada 2/12 después de su alta hospitalaria encontrándose en muy buenas condiciones generales, hígado a 6 cms. bajo borde costal derecho. Se indica continuar furosemida y espironolactona y se cita en 6 meses para nueva valoración.

Caso No.	Días Estancia	Control como Externo
7	70	Falleció intrahospitalariamente.

Como se puede observar el paciente con mayor número de días estancia hospitalaria fué de 158 y el menor fué de 9 con un promedio global de días estancia de 90 días.

En lo referente al control subsecuente una vez dados de alta hospitalaria llama la atención el hecho de que sólo un paciente acudió a sus citas; dos fallecieron - intrahospitalariamente y de cuatro se perdió su control por no acudir a sus citas asignadas.

VI.- CONCLUSIONES

- 1) Se estudiaron 7 casos de glucogenosis en una revisión retrospectiva de 35 años en el Hospital Infantil de México, de los cuales, 5 correspondieron al sexo masculino y 2 al sexo femenino.
- 2) La edad predominante fue dentro de los dos primeros años de la vida.
- 3) No hubo influencia de factores climatológicos o geográficos para la presentación de la enfermedad.
- 4) De suma importancia es el factor hereditario en este padecimiento y debe investigarse todo caso sugestivo de esta entidad en otros miembros de la familia. Tal aseveración se pone de manifiesto en nuestra casuística en que dos hermanos de uno de nuestros pacientes presentaron un cuadro clínico del todo similar - habiendo fallecido.
- 5) El estado nutricional de estos pacientes se altera por el defecto metabólico inherente a la entidad y así vemos que en nuestra casuística más de la mitad de los casos presentaron desnutrición.

- 6) Los síntomas predominantes son: distensión abdominal, astenia, adinamia, pérdida de peso, retraso en el desarrollo psicomotor y dolor abdominal. En la cuarta parte se presentó dificultad respiratoria consecutiva a la gran distensión abdominal y hepatomegalia. - Pueden presentarse en un número reducido de casos - crisis convulsivas por hipoglucemia.
- 7) Los signos predominantes dentro de la exploración física son: distensión abdominal y hepatomegalia que se presentaron en el 100% de los casos, red venosa colateral en la mitad de los casos, palidez de tegumentos en dos terceras partes y desnutrición e hipotonía muscular en más de la mitad de los casos.
- 8) En la revisión de los casos estudiados se puso de manifiesto que es un padecimiento en el cual no se piensa; pues de los diagnósticos emitidos al ingreso solamente en un caso se hizo tal consideración. De lo anterior se colige que en todo paciente que presente distensión abdominal y hepatomegalia de evolución prolongada con palidez de tegumentos y retraso en el crecimiento y desarrollo deberá descartarse -- glucogenosis mediante los exámenes endocrinológicos pertinentes y si éstos resultan positivos debe practicarse biopsia hepática para cuantificación de glucógeno y estudio enzimático de cuyos resultados dependerá la planeación adecuada de la terapéutica a

que deberá someterse; dado que determinados tipos de glucogenosis se modifican muy favorablemente con el tratamiento quirúrgico (anastomosis porto-cava) previa alimentación parenteral.

- 9) De los exámenes de laboratorio practicados se puso de manifiesto que la totalidad de los casos presentaron elevación de transaminasas, tanto de la glutámico oxalacética como de la glutámico pirúvica.
- 10) En las tres cuartas partes de los casos hubo anemia,
- 11) Únicamente a tres pacientes se les practicó prueba de tolerancia a la glucosa, siendo anormal en dos de ellos, sin respuesta hiperglucémica.
- 12) Sólo en dos casos se estimuló con glucagón con respuesta positiva para el padecimiento por lo que en todo caso de glucogenosis debe practicarse esta prueba.
- 13) Deberá practicarse cuantificación de triglicéridos y colesterol séricos, ya que en los casos en que esta prueba fue efectuada siempre resultaron elevados.
- 14) Deberá buscarse intencionadamente acetonuria que aun que no se presenta en la totalidad de los casos, es

un hallazgo frecuente (positiva en 3 de 5 pacientes).

- 15) Las crisis convulsivas por hipoglucemia pueden producir alteraciones electroencefalográficas, tal como se reveló en uno de nuestros casos.
- 16) Siempre deberá practicarse biopsia hepática, pues es el único procedimiento que permite ratificar el diagnóstico clínico mediante la cuantificación de glucógeno y el estudio enzimático. En nuestra casuística se practicó en 6 casos con resultados positivos para la enfermedad motivo de la presentación.
- 17) Todos los casos tuvieron una evolución prolongada desde el inicio de la sintomatología hasta su ingreso al Hospital, siendo el de menor tiempo de dos meses y el de mayor dos años seis meses.
- 18) Cuando la anemia sea importante deberá transfundirse glóbulos rojos empaquetados.
- 19) Con la alimentación parenteral previa a la intervención quirúrgica se obtuvieron buenos resultados con disminución de la distensión abdominal y de la hepatomegalia; sin embargo, cabe señalar que este procedimiento debe vigilarse estrechamente pues se expone a complicaciones indeseables como septicemia (se pre

- sentó en un caso).
- 20) Dos pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente habiéndoseles practicado anastomosis portocava término lateral (Fístula de Eck).
  - 21) Un paciente falleció a las 9:00 horas de evolución post-operatoria por hipoglucemia. El otro evolucionó satisfactoriamente aunque complicado con trombosis de la anastomosis a los 20 días de evolución post-operatoria.
  - 22) Hubo dos defunciones intrahospitalarias.
  - 23) En nuestro medio el control posterior al alta hospitalaria resulta particularmente difícil, pues sóloamente fue posible en un caso.
  - 24) El único paciente en control corresponde al que fue intervenido quirúrgicamente y su evolución ha sido satisfactoria, encontrándose actualmente en buen estado general y con franca reducción hepática.

VII.- COMENTARIOS DE LA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA  
Y DE LA ALIMENTACIÓN PARENTERAL

Ha sido demostrado por varios autores que la alimentación parenteral durante 2 a 3 semanas es la preparación pre-operatoria óptima para la anastomosis portocava en -- las glucogenosis, especialmente en la de tipo I en la -- cual la hipoglucemia y la acidosis son más severas. La -- reducción del tamaño hepático parece ser el resultado de la delipidación del hígado, como es evidenciado por la -- biopsia de especímenes y por el factor de que el hígado -- no decrece hasta que los lípidos hacen lo mismo.

Con técnicas adecuadas no se desarrollan complicaciones con la alimentación parenteral; los catéteres deben -- ser insertados bajo técnica estéril estricta en el quirófano.

En el período post-operatorio el retiro de la alimentación parenteral debe hacerse gradualmente; esto lleva -- de 2 a 3 días y permite la estimulación de las paratiroides y previene súbitos cuadros de hipoglucemia en la fase de respuesta brusca de insulina con la infusión de glucosa; se reduce la glucosa al 10% mientras la ingesta es aumentada y se retiran las soluciones parenterales cuando -- la alimentación oral es bien tolerada y no hay manifesta-

ciones de taquicardia ni sudoración.

Después de cada derivación portocava hay una hipokalemia transitoria (3.1 mEq/lto. a las 6 horas), probablemente se deba a la introducción repentina de insulina dentro de la vena cava después de la anastomosis.

Cuando estos niños permanecen en ayunas por más de cinco horas presentan hipoglucemia y acidosis -la anastomosis portocava es inefectiva cuando el intestino está vacío-. El efecto benéfico de la anastomosis se observa en las primeras cuatro horas de la prueba de tolerancia a la glucosa oral, cuando la glucosa entra rápidamente a la vena cava. Es posible que esta exposición de la glucosa aumentada sea responsable de la mejoría clínica; también -- hay un efecto benéfico de la insulina que entra directamente a la vena cava en respuesta a estas elevaciones de glucosa. Puede encontrarse que la respuesta de insulina después de la anastomosis portocava sea la responsable de la reducción de los lípidos séricos y de la desaparición de la xantomatosis con la que frecuentemente cursan estos pacientes.

Los niveles de amonio siempre son normales y nunca hay encefalopatía; esto es experiencia universal entre los cirujanos quienes llevaron a cabo estas anastomosis en niños sin haber explicación conocida. Como Holey (3) ha pun

tualizado no se sabe si estos niños desarrollarán encefalopatía cuando sean adultos.

Si la anastomosis portocava evita el retraso psicomotor, debería ser usada en etapas tempranas de la vida antes de que haya daño permanente. Sin embargo, en glucogenosis del mismo tipo hay marcadas diferencias en cuanto a severidad, pero dado que los efectos a largo plazo no son conocidos, esta operación debe llevarse a cabo sólo en casos cuidadosamente seleccionados.

Los beneficios de la alimentación parenteral son los siguientes:

1. Pronostica la efectividad de la anastomosis portocava.
2. Reduce el tamaño hepático y facilita la operación.
3. Restaura el tiempo de sangrado a lo normal.
4. Corrige la acidosis y la hipoglucemia.
5. Mantiene al niño en buenas condiciones hasta que puede alimentarse normalmente.

Los beneficios del tratamiento quirúrgico han sido señalados por varios autores, fundamentalmente en las glucogenosis tipo I, III, IV y VI y ha sido demostrado que posterior al mismo hay franca mejoría en el desarrollo y

crecimiento, reducción del tamaño del hígado y desaparición de la mayoría de las alteraciones metabólicas.

VIII.- B I B L I O G R A F I A

1. Andersen, D. H.: Familial cirrhosis of liver, with storage of abnormal glycogen, Lab. Invest. 5:11, 1956.
2. Bischoff, G.: Zum Klinischen Bild der - - - - - Glykogenspeicherkrankheit (Glycogenose), Ztschr, Kinderh, 52:722, 1932.
3. Boley, S. J., Cohen, M. I., and Gliedman, M L.: - Surgical Therapy of glycogen storage disease, ---- Pediatrics 46: 929, 1970.
4. Brown, B. I., and Brown, D. H.: Glycogen storage - Disease Type I, III, IV, V, VII, and Unclassified Glycogenosis, in Dickens, F. Randle P. J., and -- Whelan, W. J. (eds): Carbohydrate Metabolism and - its Disorders, Vol. 2 (New York: Academic Press, - Inc. 1968).
5. Cori, G.T., and Cori, C.F.: Glucose-6-phosphatase of the liver in glycogen storage disease, J. Biol. Chem. 199:661, 1952.
6. Fattah, S. M.; Rubulis, A., and Faloon, W. W.: - -

- McArdle's disease: Metabolic studies in a patient and review of the syndrome, *Am. J. Med.* 48:693, - 1970.
7. Field, R. A.: Glycogen disposition diseases, in - - Stanbury, J. B., Wyngaarden, J. B., and Frederickson, D. S., editors: *The metabolic basis of inherited disease*, ed. 1, New York, 1960, Blakiston Division/McGraw-Hill Book Company, pp. 156-207.
  8. Folkman, J., Philippart, A., Tze, W. J., Crigler, J.: Portacaval shunt for glycogen storage disease: Value of prolonged intravenous hyperalimentation before surgery, *Surgery*, 72, 306;311, 1972.
  9. Garrod, A. E.: The incidence of alkaptonuria: A -- study in chemical individuality *lancet* 2:1616, -- 1902.
  10. Hermann, R. E., and Mercer, R. D.: Portacaval shunt in the treatment of glycogen storage disease: - - Report of a case, *Surgery* 65: 499, 1969.
  11. Hers, H. G.: alfa-glucosidase deficiency in general ized glycogen storage (Pompe'disease), *Biochem. J.* 86:11, 1963.

12. Hers, H . G.: Etudes enzymatiques sur fragments -- hépatiques: Application á la classification des -- glycogénoses. Rev. Internat. Hépatol. 9:35, 1959.
13. Howell, R. R.; Kaback, M. M., and Brown, B. I.: -- Type IV Glycogen storage disease: Branching enzyme deficiency in skin fibroblasts and possible - - -- heterozygote detection, J. Pediat. 78:638, 1971.
14. Illingworth, B., and Cori, G. T.: Structure of -- glycogen and amylopectine: III. Normal and abnormal human glycogen, J. Biol. Chem. 199:653, 1952.
15. Illingworth, B.; Cori, G. T., and Cori, C. F.: - - Amylo-1,6-glucosidase in muscle tissue in general- ized glycogen storage disease, J. Biol. Chem. - - 218:123, 1956.
16. Koulischer, N., and Pickering, D. E. (1956). ----- Glycogen-storage disease: a study on the effect of sodium 1-thyroxine and glucagon. Amer. F. Dis. -- Child., 91, 103.
17. Lewis, G. M.: Spencer-Peet, J., and Steward, K. M.: Infantile hypoglycemia due to inherited deficiency of glycogen synthetase in liver, Arch. Dis. Child-

hood 38:40, 1963.

18. Lowe, G. U., Sokal, J. E., Doray, E. H., and -----  
Sarcione, E. J. (1959). Biochemical Studies and -  
specific therapy in hepatic glycogen storage -----  
disease. (Abstract.) P.Clin. Invest., 38, 1021.
19. McArdle, B.: Myopathy due to a defect in muscle --  
glycogen breakdown, Clin. Sc. 10:13, 1951.
20. Mommaerts, W. F. H. M., et al.: A functional dis--  
order of muscle associated with the absence of ---  
phosphorylase, Proc. Nat. Acad. Sc. 45:791, 1959.
21. Moses, S. W., and Gutman, A.: Inborn Errors of ---  
Glycogen Metabolism. Advances in Pediatrics. -----  
19:106, 1972.
22. Parr, J., Terre, T. M., and Lerner, J.: -----  
Symptomatic hypoglycemia, visceral fatty -----  
metamorphosis and a glycogenosis in an infant lack  
ing glycogen synthetase and phosphorylase, -----  
Pediatrics 35:770, 1965.
23. Pearson, C. M., et al.: A metabolic myopathy due -  
to absence of muscle phosphorylase, Am. J. Med., -  
30:502, 1961.

24. Pearson, C. M.: Rimer, D. G., and Mommaerts, W. F.: Defect in muscle phosphorylase, a newly defined -- human disease, Clin. Res. 7:278, 1959.
25. Pompe, J. G.: Over idiopatische hypertrophie van -- het heart (on the idiopathic hypertrophy of the --- heart), Nederl. Tijdschr. geneesk. 76:304, 1933.
26. Putschar, W.: Uber angeborene - - - - - Blycongenspeicherkrankheiten des Hetzens, Beitr. - path. Anat. 90:222, 1932.
27. Recant, L.: Recent developments in the field of -- glycogen metabolism and the diseases of glycogen - storage, Am. J. Med. 19:610, 1955.
28. Riddell, A. G., Davies, R. P., and Clark, A. D.: - Portacaval transposition in the treatment of ----- glycogen storage disease, Lancet 2:1146, 1966.
29. Satoyoshi, E., and Kowa, H.: A new myopathy due to glycolytic abnormalities, Tr. Am. Neurol. A. ----- 90:46, 1965.
30. Schmid, R., and Hammaker, L.: Hereditary absence - of muscle phosphorylase Proc. Nat. Acad. Sc. ----- 45:791, 1959.

31. Schmid, R., and Mahler, R.: Chronic progressive -- myopathy with myoglobinuria demonstration of a ---- glycogenolytic defect in the muscle, J. Clin. ---- Invest. 38:2044, 1959.
32. Spergel, G., and Bleicher, S. J. (1966). Effects- of diazoxide administration in Von Gierke's ----- disease. Diabetes, 15:406.
33. Starzl, T. E., Brown, B. I., Blanchard, H., and -- Brettschneider, L.: Portal diversion in glycogen - storage disease, Surgery 65:504, 1969.
34. Starzl, T. E., Marchioro, T. L., Sexton, A. W., -- Illingworth, B., Waddell, W. R., Faris, T. D., and Herrmann, T. J.: The effect of portacaval trans--- position on carbohydrate metabolism: Experimental and clinical observations, Surgery 57:687, 1965.
35. Tarui, S., et al.: Phosphofructokinase deficiency in skeletal muscle: A new type of glycogenosis, - Biochem. Biophysia, Res. Commun. 19:517, 1965.
36. Thomson, W.H.S., MacLaurin, J.C., and Princess, - J.W.: Skeletal muscle glycogenosis: an investiga- tion of two dissimilar cases. J. Neurol. - - - -

Neurosurg. Psychiat., 26, 60, 1963.

37. Van Creveld, S.: Overeen bijzondere stoornis in de koolhydratenstowfwisseling in de kinderleeftijd -- (On a special disturbance of the carbohydrate ---- metabolism in childhood), Maandschr, Nederl, ----- geneesk, 15:349, 1928.
38. Von Gierke, E.: Hepato-nephro-megalia Glycogenia - Glykogenspeicherkrankheit der Leber und Nieren, -- Beitr. path. Anat. 88:497, 1929.
39. Weber, G., and Harpur, E. R.: Liver enzymes in ---- glycogen storage disease, Metabolism 9:880, 1960.



**Impresiones "ARIES"**

**COLOMBIA NUM. 2 ALTOS 2**

**(ESQ. CON ESTABIL)**

**MEXICO 1, D. F.**

**5-26-04-72**

**5-29-11-19**