



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION



Hermosillo. Sonora Febrero 1997

**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.



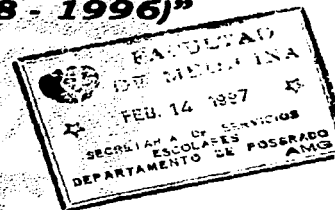
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Hospital Infantil del Estado de Sonora

"GLUCOGENOSIS EXPERIENCIA EN EL H.I.E.S. (1978 - 1996)"

TESIS

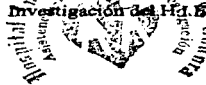


Que para obtener el título de especialidad
en Pediatría presenta:

Dra. Elsa Guadalupe Maldonado Cornell

R. García

DR. RAMIRO GARCIA ALVAREZ
Prof. Titular del Curso y Director de Enseñanza e
Investigación del H.I.E.S.



ENSEÑANZA

V. Alcaraz

DR. VLADIMIRO ALCARAZ ORTEGA
Director General del Hospital Infantil del
Estado de Sonora

R. Ortiz

DR. ROBERTO ORTIZ CRUZ
Jefe del Servicio de Medicina Interna
Asesor de Tesis

A todos los niños del mundo ; que Dios los bendiga.

A mi Familia ; Gracias papá porque sin tus sabias palabras no hubiera podido llegar hasta aquí.

A mi hija Marcela ; por su gran amor y paciencia de esperarme. Eres todo para mí. Te amo Muñeca.

A mi hermano ; Un ser maravilloso que Dios quiso llevarse antes, sin embargo me acompaña en todo momento.

A mis Maestros; porque siempre compartieron sus conocimientos sin ningún egoísmo.

Al Dr. Norberto Sotelo Cruz; Por sus enseñanzas y apoyo que me brindó durante todo momento.

A mis Compañeros; Porque siempre estuvieron presentes en el momento que los necesite. Siempre los recordaré. Cada uno de Ustedes significan algo muy especial para mí. Gracias: Edna, Nelba, David, Jorge.

INDICE

No. Pag.

Introducción.....	1
Objetivos.....	18
Material y Métodos.....	19
Resultados.....	20
Conclusiones.....	30
Bibliografía.....	31

INTRODUCCION

La Glucogenosis, llamada también Enfermedad por Depósito de Glucógeno (EDG), es consecuencia de errores innatos del metabolismo que producen alteraciones en la estructura o concentración del glucógeno (1). Es un padecimiento congénito que se hereda con carácter autosómico recesivo en la mayoría de los casos, con excepción de algunas formas de la deficiencia de la fosforilasa cinasa hepática (ECG Tipo III) (1).

Desde el año de 1928, se publicó la primera descripción clínica de un paciente con EDG Tipo III por Van Creveld. Von Gierke en 1929, estudió la EDG tipo I y Pompe en 1932 definió el caso de un adulto con hipertrofia idiopática del corazón (3), ahora sabemos que se trató de una EDG tipo II. (Pompe fué un cercano amigo de Van Creveld). El fué asesinado por los nazis alemanes, poco después de la liberación de Netherlends en 1944. (4).

En 1940, Antopol observó en la autopsia de dos hermanos que murieron en la segunda década de la vida por falla cardíaca, depósito de glucógeno limitados al miocardio, encontrados por autopsia. En 1960, Mehrizi y Oppenheimer reportó dos casos similares y en 1984 Atkin describió una glucogenosis cardíaca fatal en un recién nacido con hidrops fetal y deficiencia de la enzima maltasa ácida. En 1951, Mc. Ardle, descubrió el primer caso de la deficiencia de la enzima muscular glucógeno fosforilasa en un hombre de 30 años de edad (EDG tipo V) (5). En 1956, Andersen describió las diferentes presentaciones clínicas de la EDG tipo IV

(6). Fué en el año de 1952, cuando Coris demostró directamente la deficiencia de una enzima específica en el hígado de un paciente con la Enfermedad de Von Gierke. Esta fué la primera demostración de la deficiencia heredada de una enzima hepática en el hombre, marcando el comienzo en el estudio de una variedad de enfermedades heredadas (7).

Metabolismo del glucógeno.

La glucosa es el mayor precursor de la energía para el cuerpo y está almacenada en forma de glucógeno en hígado y músculo para ser liberada posteriormente con la ayuda de un diverso y complicado proceso enzimático, y de esta manera controlar los niveles sanguíneos de azúcar, cualquier desorden genético a este nivel ocasiona alteraciones en la estructura o concentración de glucógeno (8).

El glucógeno es un polisacárido de reserva energética en los animales. En los mamíferos se le encuentra en el hígado, músculo esquelético, corazón, cerebro y piel. Es una estructura a la que se le añade o quita glucosa con facilidad, tiene de 8 a 12 unidades de glucosa por ramificación (Fig.1).



Síntesis del glucógeno. (Glucogénesis).

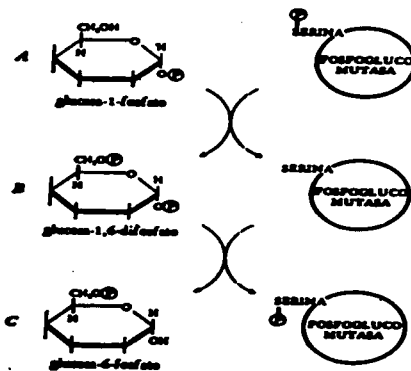
Para la formación de glucógeno a partir de la glucosa 6 fosfato, se requiere de la enzima fosfolucomutasa en una reacción en la cual se traslada el grupo fosfato en posición 6 de la glucosa 6 fosfato, a la posición 1 para formar la glucosa 1 fosfato.

Fosfolucomutasa

Glucosa-6-fosfato.

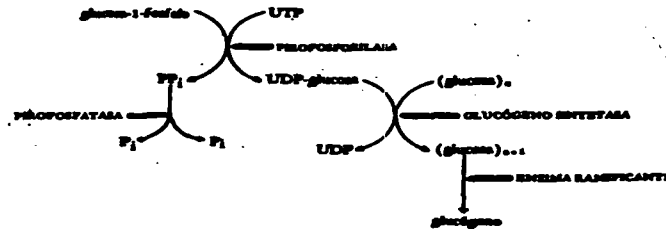
Glucosa-1-fosfato.

Para este cambio, la enzima requiere mg. Y glucosa-1-difosfato que actúa como coenzima ; esta es en realidad una fosfoenzima que tiene un grupo de fosfato unido al hidróxilo (OH) del aminoácido serina que forma parte del centro activo de la proteína. Dicho fosfato se une al carbón 6 cuando entra a la enzima glucosa-1-fosfato, o al carbón 1, cuando penetra glucosa-6-fosfato ; en ambos casos, se forma glucosa-1, 6-1difosfato y deja a la enzima desfosforilada ; ésta puede volver a fosforilarse cuando la glucosa 1,6 difosfato se encuentra en concentraciones adecuadas y le cede uno u otro de los grupos fosfatos. (Fig.2).

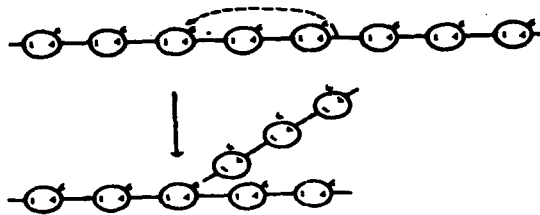


Existe otra vía metabólica en la que el glucógeno se forma por la incorporación repetida de unidades de glucosa (que concurre al sistema en forma de UDP-glucosa) a moléculas diversas de carbohidratos ; el aceptor por excelencia es el glucógeno ya aceptado.

El primer paso de esta camino, es el de la formación de nucleótido uridin difosfato de glucosa, UDP-glucosa, por la enzima pirofosforilasa del UDP-glucosa que utiliza glucosa 1, fosfato y trifosfato de uridina, UTP, para actuar en forma reversible liberando UDP-glucosa y pirofosfato, la existencia de una pirofosfatasa que rompe la unión de alta energía de PP_i y lo convierte en fosfato inorgánico. La UDP-glucosa a una molécula de glucógeno, a la que queda incorporada en posición alfa 1,4, único tipo de unión glucosídica formado por la glucógeno sintetasa (Fig.No.3).



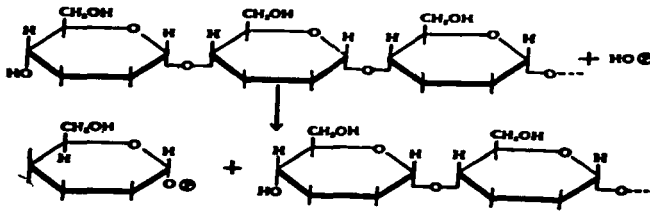
Esta enzima solo forma polisacáridos lineales, tipo amilosa, con uniones alfa-1,4, se requiere la presencia de enzimas capaces de establecer uniones 1,6 para dar lugar a las ramificaciones. Las enzimas ramificantes son en vigor transglucosidas (amilosa 1,4 1,6) que no necesitan glucosa-1-fosfato para actuar y lo único que hacen es trasponer una unión 1,4 a tal posición que quede 1,6, cuando la cadena ha alcanzado una longitud de unos 8 residuos (Fig. No.4).



Dejando así, abiertas las extremidades en la cadena y la sintetasa sigue actuando en cada una de ellas.

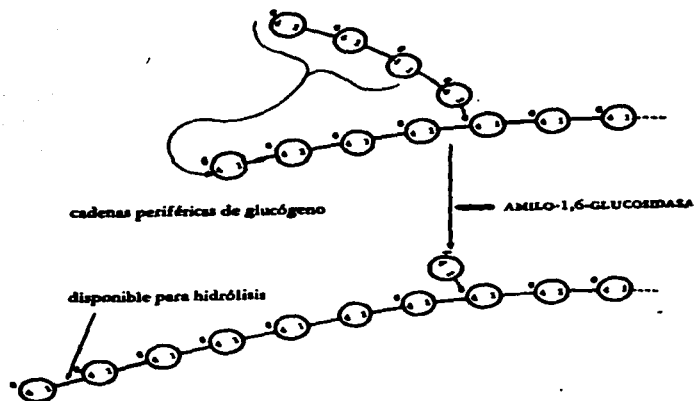
Degradación del glucógeno. (Glucogenólisis).

La enzima fosforilasa ataca la molécula de glucógeno en el extremo de cada una de las múltiples cadenas que terminan en un residuo de glucosa, cuyo C1 está unido al C4 del penúltimo residuo (Fig.5) en forma de glucosa-1-fosfato.



Por acción de la fosfoglucomutasa, la glucosa-1-fosfato, así formada, se convierte en glucosa-6-fosfato la cual puede seguir cualquiera de las múltiples vías descritas para esta hexosa fosforilada, dependiendo del equilibrio metabólico en el momento de su síntesis, del tejido en donde se encuentre y las influencias hormonales. La fosforilasa degrada al glucógeno hasta llegar a 4 unidades de glucosa ; aquí entra la

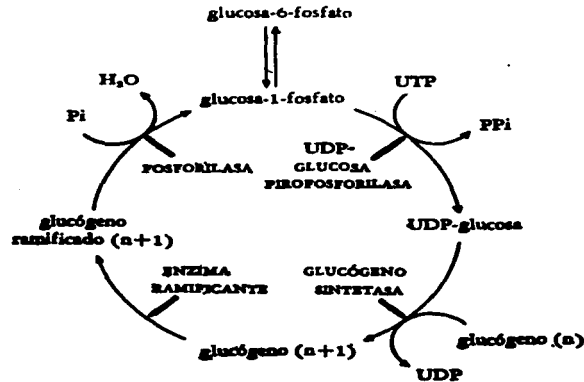
amilo-alfa (1,6)-glucosidasa, que desprende 3 de las glucosas terminales de al rama (Fig.6), y las transfiere en unión 1,4 a otra rama del glucógeno.



Regulación de la síntesis y la degradación del glucógeno.

En condiciones normales, cuando existe abundancia de glucosa en el organismo, ésta es almacenada en forma de glucógeno y queda disponible para el ayuno, las situaciones de urgencia o la actividad muscular. Existen dos vías, una para la síntesis del glucógeno y otra para su degradación (Fig.7), permite el establecimiento de sistemas muy finos de ajuste del flujo metabólico, con fines de ahorro energético. Aún cuando los mecanismos reguladores son específicos para cada tejido, lo más importante es lo que ocurre en el hígado y el músculo, dada la abundancia de glucógeno en estos tejidos.

La regulación de la síntesis y degradación del glucógeno está condicionada a la activación o inactivación de las enzimas clave del proceso, dependientes a su vez, de factores celulares, locales o de la presencia de compuestos como las hormonas. (8).



CLASIFICACION

a) Según el defecto enzimático identificado

b) Manifestaciones clínicas presentes

En base a la anterior clasificación, se han identificado 11 tipos de glucogenosis que llevan el nombre de la enzima específica afectada o del Médico que la descubrió (1, 2, 9, 10)

- 1.- Glucogenosis tipo 0 ó Déficit de la Glucógeno sintetasa.
- 2.- Glucogenosis tipo I ó Déficit de la Glucosa-6-Fosfatasa (Enfermedad de Von Gierke).
- 3.- Glucogenosis tipo II ó Déficit de la Alfa-glucosidasa ácida lisosómica (Enf. De Pompe)
- 4.- Glucogenosis tipo III ó Déficit de la Amilo-1, 6-glucosidasa, “enzima desramificadora”. (Enf. De Cori ó Forbes)
- 5.- Glucogenosis tipo IV ó Déficit de la Amilo-1,4,1,6-transglucosidasa, “enzima ramificadora” (Enfermedad de Andersen)
- 6.- Glucogenosis tipo V o Déficit de la fosforilasa muscular (Enfermedad de Mc.Ardle)
- 7.- Glucogenosis tipo VI o Déficit de la fosforilasa hepática.
- 8.- Glucogenosis tipo VII o Déficit de la fosfofructo-cinasa (Enf. De Tauri)
- 9.- Glucogenosis tipo VIII fosforilasa hepática inactiva
- 10.- Glucogenosis tipo IX o Déficit de la fosforilasa-cinasa hepática
- 11.- Glucogenosis tipo X o Déficit de la fosforilasa-cinasa hepática dependiente del 3', 5'-AMP cíclico.
- 12.- Glucogenosis tipo XI o déficit de la deshidrogenasa láctica.

GLUCOGENOSIS TIPO 0 o DEFICIT DE LA GLUCOGENO SINTETASA.

Es una rara forma de glucogenosis. La actividad de la glucógeno sintetasa es deficiente en el hígado, pero normal en el músculo, leucocitos y hematíes.

Clinicamente se manifiesta por crisis convulsivas por la mañana, secundarias a hipoglicemia y no responde a la administración de glucagón. Hay hiperketonemia concomitante. Después de administrar glucosa, los niveles sanguíneos permanecen mas alto de lo normal. Hay retraso mental

El pronóstico en general es bueno si se diagnostica en etapas tempranas de la vida. El tratamiento consiste en comidas frecuentes y ricas en carbohidratos, con lo que puede evitarse el retraso mental y las hipoglicemias persistentes. El diagnóstico se hace por medio de la biopsia hepática y estudios inmunoenzimáticos e histoquímicos.

GLUCOGENOSIS TIPO 1 o DEFICIT DE LA GLUCOSA-6-FOSFATASA (ENFERMEDAD DE VON GIERKE).

Es la más común de las glucogenosis. Hay déficit de la actividad de la glucosa-6-fosfatasa y, aumento del contenido de glucógeno en el hígado, riñones e intestino (1) (4) (11). Clinicamente se manifiesta por distensión abdominal, hepatomegalia, nefromegalia, retraso en el crecimiento, desarrollo mental normal, niños con la clásica cara de muñeca, angioma stelar en mejillas, piel aporcelanada. Hay hipoglicemia intensa, hipertrigliceridemia, hiperuricemia y acidosis láctica (1) (7). La mayoría de las características clínicas, aparecen durante el primer año de vida y se explican como consecuencia directa o indirecta del defecto enzimático (7) (11).

Se asocia frecuentemente a Tubulopatía Renal (Síndrome de Fanconi) (13)

El nivel de mortalidad es alto, pero si los niños afectados sobreviven los primeros cuatro años de vida, es posible que haya mejoría de los síntomas por adaptación del proceso metabólico. El tratamiento está encaminado a evitar los episodios de hipoglicemia con comidas frecuentes y puede ser necesario colocación de sonda nasogástrica por la noche. La cantidad y tipo de comida deben ser ajustadas a las necesidades de crecimiento y desarrollo del niño. Probablemente es mejor administrar carbohidratos como fécula o glucosa líquida, que leche o fruta que contienen galactosa y fructuosa y se convierten en glucógeno y ácido láctico. Un pH bajo en orina y cetonurias son una guía para evitar la acidosis láctica y puede ser necesario agregar bicarbonato de sodio (0.2 a 0.4 gr/kg/día) a la dieta. (7) (14). El tratamiento definitivo es el trasplante hepático.

GLUCOGENOSIS TIPO II O ENFERMEDAD DE POMPE.

Este tipo de glucogenosis está causado por la deficiencia de la enzima alfa glucosidasa ácida lisosómica, con la consecuente acumulación de glucógeno lisosomal (1) (15), es la única variedad lisosómica de las glucogenosis, las demás EDG se acompañan de defectos enzimáticos situados en el citoplasma (1). Se han observado dos variedades: Una que afecta a los lactantes (EDG 11a) y otra propia de niños mayores y adultos (EDG 11b).

En gen de la alfa glucosidasa ácida, está situado en el cromosoma 17 a 23 (1) (10).

La EDG 11a.- es la forma clásica de la glucogenosis generalizada, que casi siempre es mortal, generalmente los dos primeros años de vida (1) (16).

Los niños afectados están sanos al nacer, semanas después presentan flacidez completa, succión débil, respiraciones superficiales, cardiomegalia y puede haber ligera hepatomegalia. La conciencia está alerta y la inteligencia es normal. La muerte se debe a

complicaciones respiratorias. Llama la atención la gran cardiomegalia y la debilidad intensa. La glicemia es normal.

El pronóstico es malo en la forma infantil de la enfermedad y el diagnóstico se efectúa por medio de la biopsia hepática y estudios enzimáticos (1). (17), Generalmente los niños mueren antes de los dos años de vida. (18).

El diagnóstico prenatal puede hacerse por microscopía electrónica, examinando las células obtenidas por biopsia de las vellosidades coriónicas o por amniocentesis (1) (19).

La EDG 11b.- Este tipo de glucogenosis aparece por lo general en la segunda década de la vida, y tiene mucho mejor pronóstico que la anterior. La debilidad muscular aparece mas tardíamente y el corazón puede ser normal. El diagnóstico se base en el estudio al microscopio electrónico de la biopsia cutánea, donde se encuentran los lisosomas anormales rellenos de glucógeno (1) (3).

GLUCOGENOSIS TIPO III.

Enfermedad por depósito de glucógeno causada por la deficiencia de la enzima amilo 1,6-glucosidasa o enzima desramificante (1) (4). El gen de esta enzima se encuentra en el cromosoma 1 p21 (22). Los órganos afectados son : hígado, corazón y músculo ; se han observado diferentes combinaciones de afectación, la cual puede ser generalizada a todos los órganos. En la forma grave de la enfermedad, puede confundirse con la EDG Tipo 1, pudiendo haber hipoglicemia, hiperlipidemia y acidosis metabólica con hipotonía intensa. (23) (1). Hay otras variedades de EDG tipo III con afectación solo a órganos específicos con buen pronóstico.

GLUCOGENOSIS TIPO IV O ENFERMEDAD DE ANDERSEN.

Este tipo de glucogenosis está causada por el déficit de la enzima amilo 1, 4-1,6-transglucosidada o enzima ramificadora (1) (24). Es una forma rara en EDG y se distingue por tener un curso clínico mortal con desarrollo hacia una fibrosis portal progresiva que conduce a cirrosis, ascitis y falla hepática (1) (24). El gen de esta enzima se encuentra en el cromosoma 3p12 (6). Se ha reportado una forma de este tipo de glucogenosis de afectación neonatal mortal con hipotonía y cardiomegalia (24). No hay tratamiento específico, puede haber mejoría transitoria con los corticoesteroides, sin embargo el transplante hepático sigue siendo el tratamiento de elección. Se puede efectuar el diagnóstico de esta enfermedad por medio de análisis enzimáticos de amniocitos cultivados (1) (6).

GLUCOGENOSIS TIPO V O ENFERMEDAD DE Mc. ARDLE.

EDG, causada por la deficiencia de la fosforilasa muscular, con afectación al músculo esquelético, sin afectación hepática ni miocárdica. Los síntomas son muy variados, van desde ausencia completa de manifestaciones hasta una mioglobinuria recidivante (1), con ataque de rabdomiolisis y dolores musculares continuos. Este tipo de sintomatología puede distinguirse de los calambres musculares debidos a otras causas mas frecuentes, mediante la prueba del ejercicio isquémico. El gen de esta enzima se encuentra en el cromosoma 11q13 (25).

El pronóstico en general es bueno, aunque se han descrito casos de RN afectados con esta enfermedad y evolución mortal por falla respiratoria (25).

GLUCOGENOSIS TIPO VI.

Este tipo de glucogenosis está causado por la deficiencia de la enzima fosforilasa hepática, con afectación a hígado, siendo normal músculo esquelético. Hay hepatomegalia severa, por lo demás los niños son normales, en raras ocasiones hay elevación de los lípidos y pruebas funcionales hepáticas. No hay hipoglicemia. (1) (26). Se distingue de la EDG tipo I o Enfermedad de Von Gierke, por los síntomas clínicos y pronósticos excelente del padecimiento. De la glucogenosis tipo IX se diferencia porque ésta tiene una curva de tolerancia al glucagón normal (1).

El pronóstico es excelente y el diagnóstico se basa en la demostración de la deficiencia enzimática y biopsia hepática.

GLUCOGENOSIS TIPO VII O ENFERMEDAD DE TAURI.

EDG, causada por la deficiencia de la enzima fosfofructocinasa, con afectación a músculo esquelético o en menor grado los hematíes (1). El gen de esta enzima se encuentra en el cromosoma 12q13.3 (27). Los síntomas se parecen a los EDG tipo V, pero el dolor y los calambres musculares después del ejercicio son menos intensos. El pronóstico en general, es bueno.

GLUCOGENOSIS TIPO VIII

Causada mas bien por la desactivación de la fosforilasa hepática, sin déficit enzimático demostrable (81). Es una forma rara de glucogenosis de evolución mortal. Hay hepatomegalia después del nacimiento, pero sobre todo hay afectación al SNC. El lactante puede tener nistagmus y oscilación de los ojos, ataxia y temblor del tronco. El enfermo está primero hipotónico y después espástico, se pierde el contacto con el medio y el niño queda postrado en cama ; hay dificultad para deglutir y puede morir por

neumonía por broncoaspiración. Hay concentración elevada de glucógeno en la biopsia hepática y cerebral. En todos los enfermos, la microscopía electrónica de las biopsias cerebrales demostró cantidades elevadas de glucógeno en forma de partículas Alfa, que son 10 veces mayores que las partículas Beta, que existen normalmente en el cerebro. El pronóstico es mortal en la primera infancia de la vida.

GLUCOGENOSIS TIPO IX.

EDG. Este defecto se presenta al menos en dos diferentes estructuras genéticas. La EDG IXa, se transmite en forma autosómica recesiva a través del cromosoma 16, y la EDG IXb, se encuentra ligada al cromosoma X ; la cual codifica la enzima. Sin embargo, éstas no son indistinguibles en sus manifestaciones. La característica mas importante de este tipo de glucogenopatía es la de no afectar el músculo, y por tal motivo en estudio bioquímico, y los cortes histológicos se encuentra morfológicamente normal. En la EDG IXc, la cual es autosómica recesiva encontramos un déficit de la actividad de la fosforilasa cinasa hepática muscular.

La característica clínica mas importante, es la presencia de la hepatomegalia al comienzo de la vida, la cual retrocede al ir creciendo el niño y puede desaparecer en la adolescencia o en la vida adulta. Las transaminasas se elevan levemente. La administración de glucagon a este tipo de pacientes les produce el aumento de la glucosa hacia niveles normales. En algunos estudios se han descrito que los leucocitos y los fibroblastos pueden estar afectados.

El pronóstico para los niños afectados es bueno, ya que no necesitan tratamiento, solo en raros casos ; sin embargo el defecto persisten en la vida adulta. (29)

GLUCOGENOSIS TIPO X

Déficit de cinasa dependiente de 3'5'-AMP cíclico o Deficiencia del fosfoglicerato mutasa.

Es una glucogenosis del tipo autosómico recesivo localizada en el gen 7p12.p13. se manifiesta por el ataque a nivel de SNC caracterizado por retardo mental y crisis convulsivas ; sin embargo, algunos pacientes presentan un síndrome miopático puro, el cual progresa con una debilidad muscular proximal y episodios de mioglobinuria ; además presentan una intolerancia al ejercicio y fatiga inmediata a la movilización muscular, pueden estar acompañados de hepatomegalia y en este tipo de pacientes no hay aumento de glucosa a la administración de glucagon. La prueba al ejercicio isquémico es normal, la concentración de glucógeno hepático y muscular es alta (actividad de fosforilasa hepática baja)

Los niveles de CPK, son elevados. El pronóstico aún es incierto, ya que son pocos los pacientes a los que se les ha corroborado dicho proceso, sin embargo éstos se encuentran bien sin ningún tratamiento especial 81) (29).

GLUCOGENOSIS TIPO XI.

Caracterizada por la deficiencia de la deshidrogenasa láctica, y es heredada en forma autosómica recesiva con el defecto localizado en el cromosoma 11p15.4. Las características clínicas se manifiestan como una fatiga excesiva al ejercicio, lo cual lo lleva a la intolerancia de éste ; mialgias, mioglobinuria y con una fuerza muscular normal ;

además frecuentemente se presenta una descamación eritematoescamosa sobre las superficies extensoras de las extremidades. En el exámen al ejercicio no hay incremento del lactato, pero si aumento del piruvato.

Los hallazgos por si se demuestran normales. A la administración de glucagon los niveles de glucosa no se elevan (30).

Las pacientes con este tipo de déficit frecuentemente se complican con una hipertonia uterina durante el embarazo, la cual causa problemas al momento del parto, motivo por el cual debe realizarse una cesárea (30).

OBJETIVOS

- **Conocer la incidencia de la Glucogenosis en el H.I.E.S., así como identificar el tipo clínico que prevaleció en cada caso y el defecto enzimático, en caso de haberse estudiado se analizará además diagnósticos y terapéutica empleada en los niños con este padecimiento.**
- **Expectativa de vida, según el tipo de Glucogenosis.**

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron todos los expedientes clínicos que tuvieron el diagnóstico de Glucogenosis del archivo clínico del Hospital Infantil del Estado de Sonora ; en el periodo comprendido de Abril de 1978 a diciembre de 1996.

Se elaboró una forma tipo machote en donde se vaciaron las principales variables como son ; sexo, edad de ingreso, diagnóstico, procedencia, antecedentes de importancia, manifestaciones clínicas, métodos diagnósticos y tipo de déficit enzimático del que se trató, además de la terapéutica empleada, principales complicaciones y estado actual de cada caso en particular. En base a esto, se procedió a efectuar un resumen clínico de cada uno.

RESULTADOS

La incidencia de la Glucogenosis en este hospital es bajo ; en 18 años sólo se ha efectuado este diagnóstico en seis pacientes. Los tipos de glucogenosis más frecuentes fueron el Tipo I o Enfermedad de Von Gierke, Tipo VI también ambas con dos casos. Uno Tipo III y el otro fué una EDG probablemente tipo II ó VIII.

Hubo un predominio del sexo femenino con cinco casos y solamente uno del sexo masculino. El tiempo de estancia hospitalaria y edad de ingreso fué variable en cada caso. Hubo una niña que permaneció hospitalizada durante toda su vida (1 año 10 meses), y que murió por complicaciones infecciosas, se trató probablemente de una glucogenosis tipo II ó VIII. La causa de ingreso mas frecuentemente observada fué por distensión abdominal y hepatomegalia en estudio.

Los antecedentes familiares solo se observaron en un niño con EDG Tipo I, el cual tenía una prima con crisis convulsivas secundaria a hipoglicemia y otra fallecida por probable Carcinoma hepático. La edad del diagnóstico fué variable, hubo un niño que estuvo tratado como Hepatitis Crónica Activa por espacio de dos años cuatro meses (en otra Institución), posteriormente se hizo el diagnóstico de Glucogenosis EDG Tipo III. La edad más temprana del diagnóstico fué a los 4/12 de edad en esta Institución.

Las manifestaciones clinicas mas frecuentes fueron las de crisis convulsivas en tres casos que correspondieron a los Tipos I y II, VIII ; en todos los casos hubo distensión abdominal y hepatomegalia. La facies de muñeca fué observada en la Enfermedad de Von Gierke, así como el clásico angioma stelar. El desarrollo psicomotor normal se observó

en cuatro casos y solo encontramos retraso en la tipo I y la VIII, II. El retraso se identificó en la Glucogenosis Tipo I y la VIII ó II en los mismos niños.

La hipoglicemia se presentó en los seis casos. El colesterol y triglicéridos fué normal en cinco casos y sólo hubo aumento de ambos en la EDG Tipo I. (Triglicéridos hasta de 3000 mgs.) aumento de las transaminasas en cuatro de los seis casos. Acidosis metabólica sólo en la EDG Tipo I, la cual también cursó con un Síndrome de Fanconi.

El diagnóstico se efectuó por medio de la biopsia hepática en los seis casos. En ninguno se le hizo estudios enzimáticos.

La terapéutica empleada, fué a base de medidas dietéticas.

Dos niños fallecieron : Uno con una EDG Tipo I y otro, la cual fué diagnosticado como una Enfermedad Tipo II-VIII (por biopsia hepática y las manifestaciones clínicas). Ambos murieron por complicaciones respiratorias e infecciosas agregadas.

El pronóstico mas favorable fué para la Glucogenosis Tipo VII, que concide con lo que se reporta en la Literatura.

Nombre: V.O. José

Lugar Origen : Tepache, Son.

Edad: 1 año 2 meses

Reg.Hosp. : 88502

Sexo : masculino

Dx.ingreso : DN de II. IVU

Edad del Dx. : 4 meses

Tipo de glucogenosis : TIPO I O ENFERMEDAD DE VON GIERKE

Antecedentes Familiares : Ninguno

Antecedentes Neonatales : Crisis convulsivas a los 20 días de edad, secundarias a hipoglicemia.

Antecedentes Personales Patológicos : Múltiples internamientos por IVU, retraso psicomotor y desnutrición.

Desarrollo psicomotor : Anormal.

Padecimiento actual : Lo inicia a los 20 días de edad, con crisis convulsivas, secundarias a hipoglicemia.

Manifestaciones clínicas : Retraso en el desarrollo psicomotor, hipotonía, facies de muñeca con piel aporcelanada, angioma stelar en cara, distensión abdominal, hepatomegalia, nefromegalia, red venosa colateral.

Laboratoriales : Hipoglicemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, PFR y PFH anormales, acidosis metabólica, IVU.

Dx. correlativos : Síndrome de Fanconi.

Causa de muerte : BNM, Shock séptico, IRC.

Edad del fallecimiento : 14/12

Métodos diagnósticos :Biopsia hepática, biopsia renal, biopsia muscular.

Nombre : S.M.S.

Reg. Hosp : 86117

Edad : 2 a 10 meses

Lugar origen : Hermosillo, Son.

Sexo : Femenino

Dx. de ingreso : Hepatoesplenomegalia en estudio.

Tipo de glucogenosis : TIPO I O ENF. DE VON GIERKE.

Antecedentes Familiares : Prima materna con crisis convulsivas secundarias a hipoglicemia, prima materna fallecida por probable Ca. Hepático, abuela materna con diabetes mellitus.

Antecedentes Neonatales : Crisis convulsivas secundarias a hipoglicemia.

Desarrollo psicomotor : Con retraso.

Antecedentes Personales Patológicos : Hospitalizaciones previas en el IMSS por su misma patología.

Inicio del padecimiento : A los 20 días de edad.

Manifestaciones clínicas : Crisis convulsivas, facies de aporcelanada de muñeca, hipotonía, hiporreactividad, angioma stelar en cara, distensión abdominal, hepatomegalia, nefromegalia, esplenomegalia.

Laboratoriales : Hipoglicemia, PFH anormales, colesterol sérico aumentado.

Métodos diagnósticos : Biopsia hepática.

Nombre : R.O.B.

Lugar de origen : Cananea, Son.

Edad : 1 a 9 meses

Reg. Hosp. : 68323

Sexo : Femenino

Dx. de ingreso : Crisis convulsivas en estudio, hepatomegalia en estudio

Edad del diagnóstico : 1 año.

Tipo de glucogenosis : TIPO II Y VIII

Antecedentes patológicos : Múltiples hospitalizaciones con estancia intrahospitalaria largas por GEA, BNM, DHE y Prob. Meningitis.

Inicio de padecimiento : Un año con crisis convulsivas.

Manifestaciones clínicas : Crisis convulsivas de difícil control, hipotonía.

Laboratoriales : Hipoglicemia, EGO alterado. (IVU)

Métodos diagnósticos : Biopsia hepática, biopsia renal (normal), biopsia muscular (normal).

Causas de la muerte : BNM, Shock séptico.

Edad de la muerte : 1 año 9 meses.

Nombre : C.O.S.

Reg.Hosp. : 46360

Edad : 3 años

Lugar de origen : Hermosillo, Son.

Sexo : Femenino

Dx. de ingreso : Prob. ACV, glucogenosis tipo III.

Edad de diagnóstico : 2 a. 4 meses

Tipo de glucogenosis : TIPO III O ENF. DE CORI.

Antecedentes Familiares : Tío materno con Ca. Pulmonar.

Antecedentes Personales patológicos : Tratada desde los 3/12 de edad con corticoesteroides por hepatitis crónica activa. A la edad de 2 a. 4 meses, hospitalizado en Tucson, Ariz. En donde se diagnosticó Glucogenosis.

Desarrollo Psicomotor : Normal

Inicio del padecimiento : A los 3/12

Manifestaciones clínicas : Hepatomegalia, distensión abdominal.

Laboratoriales : Normales

Métodos diagnósticos : Biopsia hepática.

Nombre : A.A.

Reg.Hosp. 88363

Edad : 6 años

Procedencia : Rancho Sn Francisco.

Sexo : Femenino

Dx. de ingreso : Hepatoesplenomegalia

Edad de diagnóstico : 6 años

GLUCOGENOSIS TIPO VI.

Antecedentes perinatales : Asfixia perinatal

Desarrollo psicomotor : Normal

Inicio del padecimiento : 1a 6 meses.

Manifestaciones clínicas : Distensión abdominal, hipotonía, esplenomegalia, hepatomegalia, red venosa colateral.

Laboratoriales : hipoglicemia, PFH aumentadas.

Métodos diagnósticos : Biopsia hepática,

Vivo. No volvió a consulta.

FALTA PAGINA

No. 28

Nombre : F.G.M.

Lugar Origen : Hermosillo, Son

Edad : 4 años

Reg. Hosp. : 4525

Sexo : Femenino

Edad Dx. : 4 años

Dx. ingreso : hepatomegalia en estudio.

Tipo de glucogenosis : TIPO VI

Antecedentes Familiares : Abuelo materno diabético

Antecedentes Neonatales : Ninguno

Antecedentes personales patológicos : Internamiento previo por Bronconeumonía.

Desarrollo psicomotor normal. Desarrollo mental normal.

Padecimiento actual : Lo inicia a los 4/12 con distensión abdominal y hepatomegalia.

Manifestaciones Clínicas : Distensión abdominal, hepatomegalia.

Laboratoriales : EGO y TGP

Método diagnóstico : Biopsia hepática

Estado actual : vive (23 años, casada)

CONCLUSIONES

Existen una serie de manifestaciones clínicas, que la mayoría de las veces no son tomadas en cuenta, ni son relacionadas con Glucogenosis, lo que provoca un retraso en el diagnóstico.

El tiempo promedio de retardo en el diagnóstico fué de 1.5 años.

La biopsia hepática es un método diagnóstico que define el patrón histológico de la glucogenosis ; pero no identifica el defecto enzimático.

Los estudios de microscopía electrónica también muestran un patrón característico.

Los estudios inmunoenzimáticos y procedimientos de histoquímica, solo están disponibles en Centros de Investigación de pocos Países.

El pronóstico de estos niños depende del tipo de Glucogenosis.

Los esfuerzos actuales están encaminados a restituir la enzima faltante, induciendo terapia génica.

Hasta ahora, la terapéutica empleada son medidas dietéticas para impedir el acumulo de glucógeno.

El Tratamiento incluye :

- a) Alimentación hipercalórica frecuente, suplemento nocturno de glucosa a través de SNG y restricción de grasas.
- b) En los casos de acidosis se utiliza bicarbonato, hidroxí-vitamina D, en casos similares de Fanconi.
- c) El procedimiento quirúrgico es la derivación portocava y transplante hepático.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Hug G. : Enfermedades por Depósito de Glucógeno. Nelson Tratado de Pediatría. Décima cuarta Edición. Editorial Interamericana ; 1992: 438-444.
- 2.- Arias F. ; Jiménez G. : Errores innatos del Metabolismo. Med. Int. Ped. 2da. Edición. Editorial Interamericana ; 1985: 389-418.
- 3.- Atkin J. ; Snow J. ; Zellweger H. : Fatal Infantile Cardiac Glycogenesis without Acid Maltasa Deficiency presenting as Congenital Hidrops. Europ. J. Pediat. ; 1984 : 142-150.
- 4.- Fernández J. : The History of the Glucogen Storage Disease. Europ. J. Pediat. ; 1985 : 142-150.
- 5.- Hers H. ; Van Hoof F ; Glycogen Storage Disease : The Metabolic basis inherited disease. Sexta Edición Vol (1) : New York ; Mc. Graw Hill ; 1989 : 425-452.
- 6.- Noort G. MD ; Straks W. MD ; Van Diggelen O. PhD ; Hennekam R. PhD : A Congenital variant of glycogenesis type IV. Pediatric Pathology, 13 ; 1993 : 685-689.
- 7.- Danon M. ; Di Mauro S. ; Manaligod J. ; Estwood A. ; Naidu S. ; Schliselfeld L. Lysosomal Glucogen Storage Disease with Normal Acid Maltase. Neurology 31 ; 1981 ; 51-57.
- 8.- Laguna J. ; Piña E. : Metabolismo del Glucógeno. Bioquímica. Tercera Edición. Prensa Médica Mexicana, 9 ; 1979 : 274-290.
- 9.- Verity-MA : Infantile Pompe's Disease, lipid Storage, and partial carnitine deficiency. Pediatrics, 14 (5) ; 1991 : 434-440.

- 10.- Rosenfeld E. ; Popova I. ; Chibisou I : Some Cases of Type III Glycogenstorage Disease. Clin. Chim. ; 1976 : 123-130.
- 11.- Pronicka-E. ; Gruscynska-B ; Badurska-B ; Fidziaska-A : Moszcynska-A : Congenital Lactic Acidosis in Children Diferential Diagnosis in 44 cases. Mater Med. Pol, 23(3) ; 1991 : 215-218.
- 12.- Waaler P ; Gratunt ; Moe P : Genetic Studies in Clycogenstorage Disease Type III. Acta Pediat. Scand. 59 ; 1970 : 529-535.
- 13.- Velásquez L. ; Portillo VH ; Sanjines R ; Gamboa JD ; Feria Kaiser C. ; Valencia P : Síndrome de Fanconi-Bickel. Bol. Med. Hosp.Infant.Mex. 48 (4) ; 1991 : 255-260.
- 14.- Sokal E. ; López A. ; Paul J ; Bernard J : Orthotopic Liver Transplantation for Type I Glycogenosos unresponsive to Medical Therapy. Journal of Pediatrics Gastroenterology and Nutrition. , 16 ; 1993 : 465-467.
- 15.- Riggs J. Schochet S. ; Gutmann L ; Shanske S. ; Neal W. ; DiMauro S : Lysosomal Glycogen Storage Disease without Acid Maltase Deficiency. Neurology 33 ; 1983 : 773.877.
- 16.- Di Fiore MT ; Manfredi R ; Marri L ; Zucchini A ; Azzaroli L ; Manfredi G : Acid Maltase Deficiency in Childhood. Early diagnosis and Clinical Follow up of late-onset Glycogen Storge Disease Type II. Acta Neurol. Napoli, 15 (4) ; 1993 : 258-267.
- 17.- Dworzak F ; Casazza F ; Mora C ; Gronda E ; Baroldi G ; Morandi L ; Cornelio F : Lysosomal glycogen Storage with Normal Acid Maltase. Heart Transplant 4 ; 1994 : 243-247.

- 18.- Mehrizi A ; Oppenheimer E : Heart Failure Associated with Unusual Deposition of glycogen in the Myocardium. Bull. Johns Hopkins Hosp. 107 ; 1960 : 329-336.
- 19.- Tripathy D ; Cleman R ; Bidaillet H ; Hirschhorn K ; Packer D : Complete heart block with Myocardial Membrane-bound Glycogen and Normal Peripheral Alpha Glucosidasa. Activity 109 ; 1988 : 985-987.
- 20.- Formigo R ; Gurnes R ; Ferreiro S ; Anton B : Retraso en el Diagnóstico de la Enfermedad de Mc.Ardle. An Med. Int. 11 (3) ; 1994 : 136-138
- 21.- Moses S ; Wanderman K ; Frydman M : Cardiac Involvement in glycogen Storage disease Type III. Europ. J. Pediat. 148 ; 1989 : 746-766.
- 22.- Markowitz A ; Chen Y T ; Muenzer J ; Delbuono E ; Lucey M : A man with Type III Glycogenosis associated with Cirrhosis and portal Hypertension. Gastroenterology 105 ; 1993 : 1882-1885.
- 23.- Confino E ; Pazner D ; Lidor A ; Yedwab G ; David M ; Pregnancy Associate with Amylo-1-6 Glucosidase Deficiency. Obstet.Gynaec. 91 ; 1984 : 494-497.
- 24.- Mac.Master K ; Powers J ; Henningar G ; Wohltmann H ; Farr G ; Nervous System Involvement in Type IV Glycogenosis. Arch. Path. Lab. Med. 103 ; 1979 : 105-111.
- 25.- Dawson D ; Spong F ; Harrington J : Mc.Ardle Disease : Lask of Muscle Phosphorylase. Ann Intern. Med. 69 ; 1968 : 229-236.
- 26.- Castro de Kolster C ; Rolo M ; Guerreiro N ; Carvajal A ; Glucogenosis Hepática.Aspectos Clínicos, Bioquímicos y Enzimáticos en un grupo de Pacientes Pediátricos. G-E-N. 46 (3) ; 1992 : 191-198.

- 27.- Dannon M ; Carpenter S ; Manaligod J ; Schliselfeld L : Fatal Infantile Glycogen Storage Disease : Deficiency of Phosphofructokinase and Phosphorylase B Kinase. Neurology 31 ; 1981 : 1303-1307.
- 28.- Sami A ; Sanjad MD ; Roria E ; Naddoura MD ; Hirsham M ; Nazer MD ; Mohammed A : Fanconi's Syndrome with Hepatorrenal Glycogenosis Associated with Phosphorylase Kinase B Deficiency : ADJC (147) ; 1993 : 957-959.
- 29.- Huijing F ; Eicher E ; Coleman D : Location of Phosphorylase Kinase in the mouse X Chromosome . Biochem. Genet. 9 ; 1973 : 193-196.
- 30.- Davidson R ; Fildes R ; Glen B ; Harris H ; Robson E ; Cleghorn T : Genetical Studies on Variant of Human Lactate Dehydrogenase. Ann. Hum. Genet. 29 ; 1965 : 5-17.