

Glicogenosis Tipo II

Reporte del 2do. caso en Cuba

Por los Dres.:

ANDRÉS SAVIO BENAVIDES,* SALVADOR PERAMO GÓMEZ,**
RAMÓN CASANOVA ARZOLA*** Y ANA MARÍA MERCADO BENÍTEZ****

Savio Benavides, A. et al. *Glicogenosis Tipo II. Reporte del 2do. Caso en Cuba.* Rev. Cub. Ped. 46: 1, 1974.

Se presenta un nuevo caso de enfermedad de Pompe, que a pesar de reunir las características clínicas y E.C.G. propias del síndrome, no fue diagnosticado en vida. Se insiste en el valor del acortamiento del PR y la presencia de un síndrome de W.P.W. como elementos diagnósticos complementarios. Se concluye que de sospecharse una glicogenosis tipo II, debe practicarse un estudio en sangre periférica utilizando la coloración de P.A.S. para la búsqueda de linfocitos con inclusiones de glicógeno.

Hace 6 años se publicó en Cuba el primer caso de *Enfermedad de Pompe*.¹ En aquella oportunidad insistimos en la importancia que tenía el E.C.G. para el diagnóstico de la entidad, además de las manifestaciones clínicas y radiológicas.

Los trabajos de *Ehlers*² y *Marini-Pinka*³ hacían referencia a la brevedad del PR y síndrome del W.P.W. respectivamente.

El caso que describimos entonces presentaba un síndrome de Wolf-Parkinson-White, además del cortejo sintomático de la enfermedad de Pompe.

Para facilitar el diagnóstico clínico *Di Sant Agnese*⁴ y *Col.*, apoyándose en

estudios clínicos, químicos y patológicos, establecieron una serie de criterios que exponemos a continuación:

- 1) Cardiomegalia.
- 2) Muerte antes del año.
- 3) Aspecto de encaje de los cortes histológicos del miocardio.
- 4) Demostración química o histoquímica de que el glicógeno es la sustancia causante de la infiltración.

No obstante, para etiquetar un caso como enfermedad de Pompe es necesario demostrar el déficit enzimático que origina la acumulación anormal del glicógeno en todo el organismo.

En la Fig. 1, se pueden observar todos los pasos enzimáticos que se producen en la degradación normal del glicógeno.

Es curioso que la maltasa ácida (2 glucosidasa lisosomal) no interviene directamente en la degradación del glicógeno, y es sin embargo la única deficiencia enzimática encontrada en la

* Especialista de primer grado en pediatría. Servicio de cardiología. Hospital infantil docente "William Soler". Ave. San Francisco 10112, Habana 8, Cuba.

** Médico pediatra Servicio de cardiología. Hospital infantil docente "William Soler".

*** Jefe de servicio. Hospital infantil docente "William Soler".

**** Patólogo especialista. Hospital infantil docente "William Soler".

enfermedad de Pompe, forma generalizada de glicogenosis.

En la Fig. 2 se presenta un cuadro general de la clasificación actual de las glicogenosis, con la incidencia en % de cada una de ellas.

A pesar de todo lo anterior y de la hipotonía muscular, macroglosia, retraso psicomotor y gran cardiomegalia, en ocasiones el diagnóstico no se sospecha en vida.

Sin embargo, actualmente el diagnóstico puede sospecharse por el cuadro clínico y comprobarse mediante la demostración de los gránulos de glicógeno en

los linfocitos de la sangre periférica, utilizando la coloración de PAS (Periodic Acid Schiff)⁵ que no se encuentra en los citoplasmas normales.

También puede determinarse la actividad enzimática en los linfocitos y del músculo obtenido por aspiración.

Con todos estos elementos, el diagnóstico de la enfermedad de Pompe, en vida, es notablemente probable.

El caso que vamos a describir a continuación fue un hallazgo necrópsico. Analizado retrospectivamente, el diagnóstico no ofreció grandes dificultades.

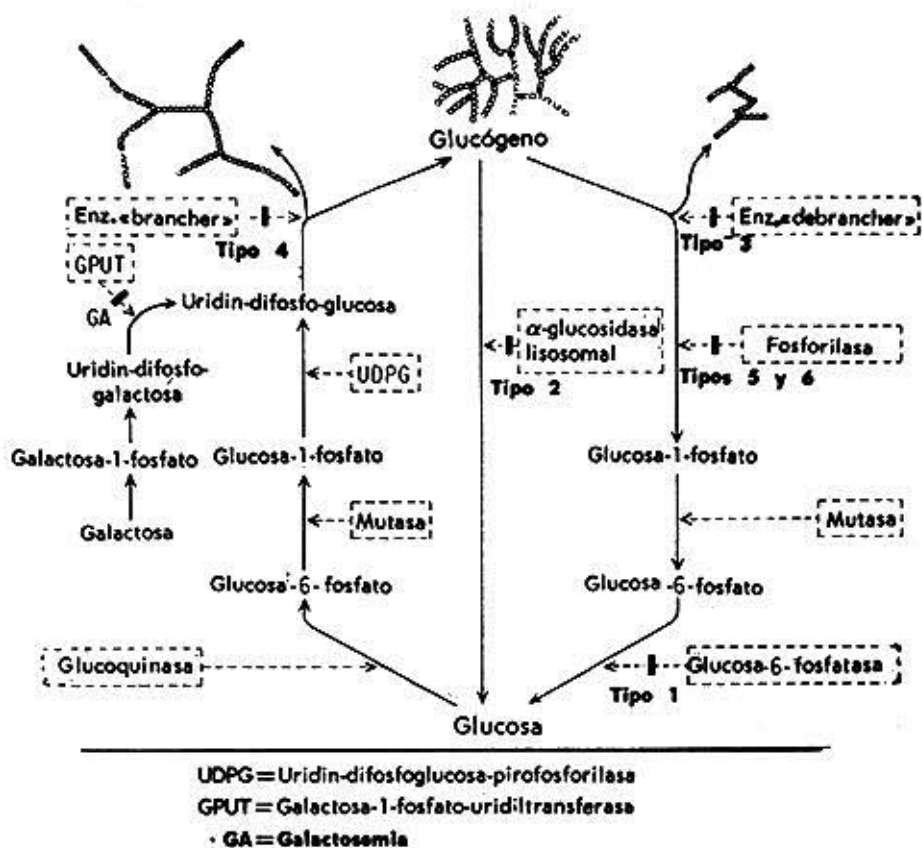


Fig. 1.—Degradación normal del glicógeno (de Fanconi-Wallgren).

Clasificación de las glicogenosis conocidas

Tipo Cori	Defecto enzimático	Órgano con depósito de glicógeno	Estructura del glicógeno	Nombre especial	Nombre funcional	Frecuencia *
1	Glucosa-6-fosfatasa	Hígado, riñón	Normal	van Creveld-von Gierke	Déficit de glucosa-6-fosfatasa	37%
2	α -glucosidasa	Generalizado	Normal	Pompe	Glicogenosis idiopática generalizada	10%
3a	Amilo-1,6-glucosidasa (<i>debrancher</i>)	Hígado, corazón, músculos	Ninguna o muy cortas ramificaciones en ayunas	Forbes	Debrancher deficiency = limited dextrinosis	26%
3b		Sólo hígado		Forbes-Hers		
4	Amilo-1,4- \rightarrow 1,6-transglucosidasa	Hígado y otros órganos	Ramas interiores y exteriores anormalmente largas	Andersen	Amilopectinosis, <i>brancher deficiency</i>	1%
5	Fosforilasa muscular	Músculos	Normal	McArdle	Insuficiencia de la miofosforilasa	1%
6	Fosforilasa hepática	Hígado	Normal	Hers	Insuficiencia de la hepatofosforilasa	25%

Fig. 2.—Clasificación general de las glicogenosis (tomado del tratado de pediatría de Fanconi).

Resumen del caso

L.E.G.C. De 5 meses de edad ingresó el día 20 de abril de 1971 con historia de fiebre de 38° de tres días de evolución acompañada de dificultad respiratoria. Se constata en el cuerpo de guardia cardiomegalia severa y signos inflamatorios en hemitórax derecho, por lo que ingresa para su estudio.

Antecedentes prenatales: Negativos.

Antecedente perinatales: Período expulsivo demorado, circular del cordón apretada, llanto demorado. Hipotonía, Apgar 7. Peso 8 lb 6 oz.

Antecedentes familiares: Padres asmáticos. Consanguinidad. (primos hermanos).

Desarrollo psicomotor: No sostiene la cabeza.

Examen físico: Paciente de 5 meses que parece gravemente enfermo, poca vitalidad, llanto débil, palidez cutaneomucosa, algo dismetico, con un peso de 6 kg.

C.C.: 41½ cm; fiebre de 38°C; fontanela 2 x 2; cráneo simétrico, no deformado; cuello flexible; tórax con tiraje moderado subcostal; abdomen blando y depresible. Hígado, rebasa 2 cm el reborde costal. No esplenomegalia.

Aparato respiratorio: F.R. 52 x min.; estertores gruesos en ambos campos pulmonares, crepitantes en hemitórax derecho.

Aparato cardiovascular: No deformidad, no Thrill. Tonos rítmicos y bien golpeados, no soplos F. Card. 155 x min.

Sistema nervioso: Hipotonía muscular generalizada, hiporreflexia. No signos focales ni de pares craneales.

Evolución: Durante su estadia en la sala, hace fiebre de 38°C; y 3 días antes de fallecer presenta temperatura alta de 39 a 40°C.

En los primeros días el cuadro clínico no varía, manteniendo la toma de estado general.

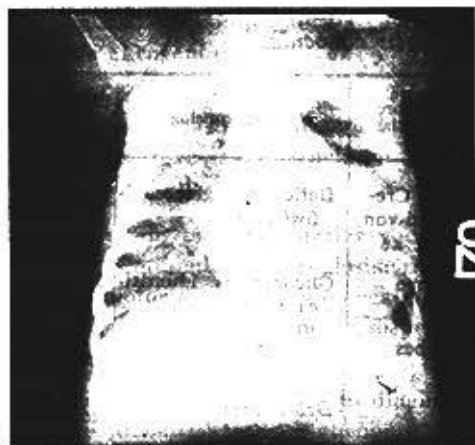


Fig. 3-A.—Vista P. A. donde puede apreciarse la cardiomegalia grado IV y el moteado de aspecto inflamatorio.

Al octavo día hay depresión del sensorio; el estado general se toma más, el llanto es más quejumbroso, hígado de 2½ a 3 cm; se auscultan estertores subcrepitantes diseminados. Se observa muy decaído, no hay variación en el aparato cardiovascular, Tonos rítmicos. Frecuencia de 140 × min. Pulsos periféricos presentes.

Frecuencia respiratoria 48 × min. Parece séptico.

La madrugada del día 29, fecha de su fallecimiento, el niño se agrava, hace paro respiratorio y fallece.

Tratamiento recibido:

- Penicilina, cefbenin, polimixín.
- Venoclisis 1 500 ml × m².
- Oxigenoterapia.
- Transfusión.
- Medidas de sostén.

Investigaciones realizadas:

- Telecardiograma: Cardiomegalia grado IV (ver Fig. 3).
- 21/4/71: Moteado de aspecto inflamatorio en el pulmón derecho.
- E.K.G. 22/4/71: Ritmo sinusal, frecuencia auricular 125. Frecuencia ventricular 125. Intervalo P.R. 0.06. Intervalo QT 0.24".
- A.Q.R.S. más 90°: Signos de fuerte crecimiento biventricular, Síndrome de W. P.W. (Fig. 4).
- L.C.R.: Normal.
- Urocultivo: Negativo.
- Serología: Negativa.



Fig. 3-B: Vista O.A.D. donde se observa el rechazamiento del esófago por crecimiento auricular izquierdo.

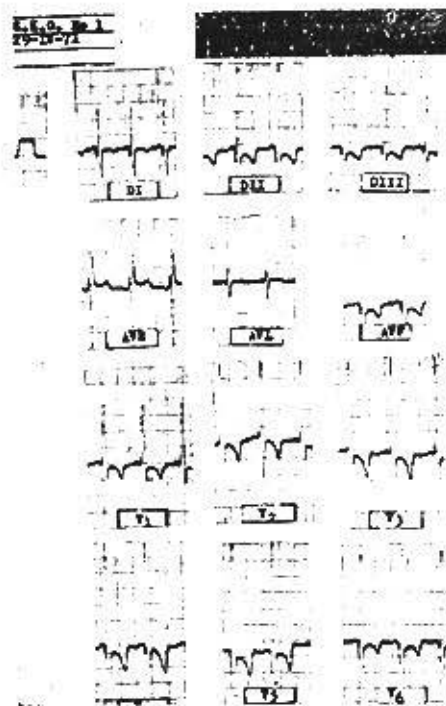


Fig. 4.—Obsérvese además del fuerte crecimiento biventricular, el P.N. corto, y el empastamiento de la rama ascendente del Q.R.S. u onda delta. (Síndrome de W.P.N.).



Fig. 5.—Corazón abierto por sus cavidades derechas, apreciándose la notable hipertrofia muscular del ventrículo derecho.

Examen de orina: Vestigios de albúmina.
Hemograma: Hb 9,6; leucocitos: 10 600;
hemáticos: 33; linfocitos: 45; eritrocitos:
15; segmentados: 45.

Informe anatomohistopatológico:

A. Causa directa de la muerte:

Enfermedad por almacenamiento de glicógeno generalizado. (Variedad Pompe tipo II) con infiltración glicogénica.

Severa en corazón (cardiomegalia por hipertrofia biventricular con marcado engrosamiento fibroso endocárdico, (Figs. 5, 6 y 7); sistema nervioso central, hígado (Fig. 8) y músculo estriado; moderada en túbulos renales proximales y distales, paredes arteriolas, células reticulares del timo, ganglios linfáticos y en leucocitos de médula ósea y discreta en hazo.

B. Causas contribuyentes:

1. Atelectasia y congestión pulmonar.

C. Otros hallazgos:

1. Infiltración grasa hepatocelular severa.



Fig. 6. Corazón abierto por el ventrículo izquierdo, mostrando la marcada hipertrofia de sus paredes musculares y el notable engrosamiento fibroso del endocardio que se observa de coloración blanquecina.

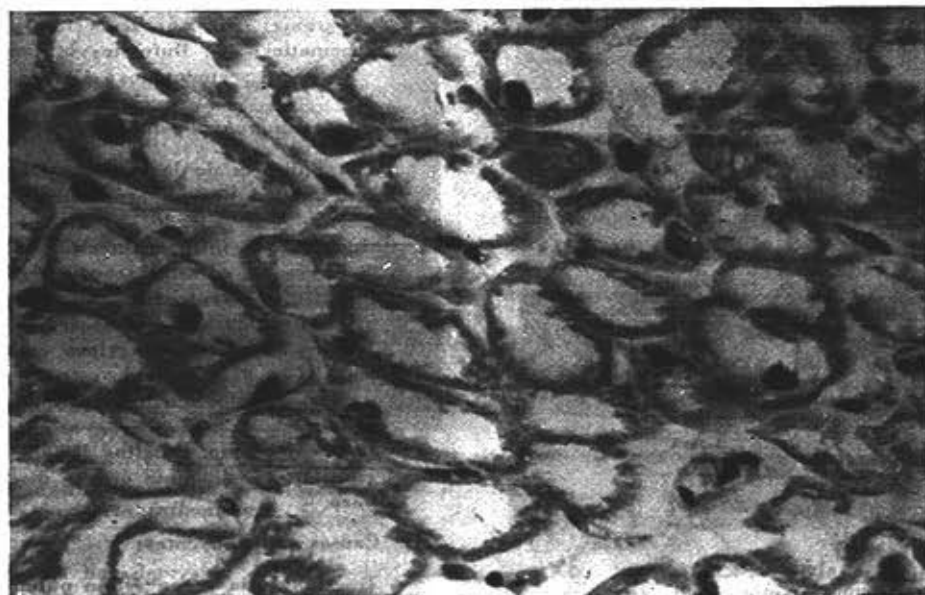


Fig. 7.—Microfotografía en gran aumento de las fibras miocárdicas con el típico aspecto en "malla" o "encaje" producido por las grandes vacuolas que estuvieron ocupadas por la infiltración marcada de glicógeno. (Col. hematoxilina, eosina, fijación en formalina).

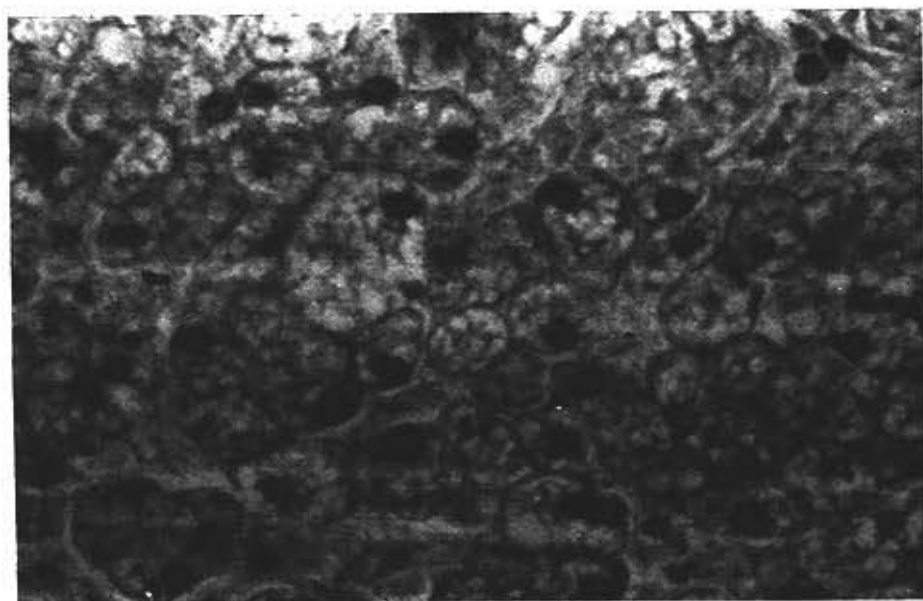


Fig. 8.—Microfotografía del tejido hepático donde se aprecia notable vacuolización citoplasmática. Las coloraciones adecuadas verificadas precisaron la doble naturaleza del material infiltrante, glicógeno y además lípidos.

COMENTARIOS

Aunque el caso presentado reunía los criterios de *Di Sant Agnese* para el diagnóstico de la glicogenosis, el mismo resultó ser un hallazgo necropsico.

Es de destacar, que tanto en éste, como en el caso ya publicado anteriormente, existía consanguinidad y antecedentes de anoxia neonatal, lo que contribuyó a que se planteara en este caso una cardiopatía primaria en un encefalopático.

Actualmente el diagnóstico puede apoyarse en el laboratorio, al demostrar los gránulos de glicógeno en los linfocitos de la sangre periférica.⁵

El E.C.G. fue en ambos casos un elemento de gran valor al evidenciar un síndrome de W.P.W. y trastornos de la repolarización ventricular, hecho que unido a la clínica debe siempre hacernos sospechar una glicogenosis.

SUMMARY

Savio Benavides, A. et al. *Type-II glycogenesis. Report of the second in Cuba.* Rev. Cub. Ped. 46: 1, 1974.

A new case of Pompe's disease, which despite the fact of having all the clinical and E.C.G. characteristics inherent to this syndrome was not diagnosed in life, is presented. Emphasis is made upon the value of PR shortening as well as on presence of a Wolff-Parkinson-White syndrome as complementary diagnostic elements. It is concluded that if a type-II were suspected, a peripheral, blood study should be performed using P.A.S. staining for lymphocytes with glycogen inclusions.

RESUME

Savio Benavides, A. et al. *Glycogénose du type II. Rapport du deuxième cas à Cuba.* Rev. Cub. Ped. 46: 1, 1974.

Les auteurs présentent un nouveau cas de la maladie de Pompe que malgré les caractéristiques cliniques et l'E.C.G. propres du syndrome. N'a pas été diagnostiqué du vivant. Ils insistent sur la valeur de la diminution du PR et la présence du syndrome de Wolff-Parkinson comme des éléments diagnostique complémentaires. On conclut qu'en cas de suspecter d'une glycogenose du type II, on doit faire une étude du sang périphérique en employant la coloration de P.A.S. pour la recherche des lymphocytes avec des inclusions de glycogène.

РЕЗЮМЕ

Савио Бенавидес А., и др. Гликогеноз типа II. Сообщение второго случая в нашей стране. Rev. Cub. Ped. 46: 1, 1974.

Представляется новый случай болезни Помпе, который, хотя и удовлетворял все клинические характеристики и характеристики Э.К.Г., свойственные этому синдрому, не был диагностирован при жизни больного. Подчеркивается величина укорочения ПР и присутствие синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта в качестве дополнительных диагностических факторов. Отмечается, что в случае подозрения в гликогенозе типа II следует провести изучение периферической крови с использованием окрашивания согласно методу П.А.С. в целях выявления лимфоцитов с включениями гликогена.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—*Bischoff, O.* Zun Klinische Diela Der Glykogen Speicherkkrankheit (Glykogenese). *Zschr. Kinderk.* 32: 722, 1932.
- 2.—*Cardiff, R. D.* Skeletal muscle in Pompe's Disease (Glicogenesis II). *Pediatrics*, 37: 249-259, Feb. 1966.
- 3.—*Childs, A. W.* et al. Glicogen sinblings. *Pediatrics* 10: 208, 1952.
- 4.—*Clement, D. H.* et al. Glycogen disease resembling Mongolism, Cretinism, and Amyotonia congenita. Case report and review of the literatura. *J. Pediatrics* 36: 11, 1950.
- 5.—*Ehlers, K. H.* et al. Glycogen Storage disease of the myocardium with obstruction to left ventricular outflow. *Circulation*, XXV: 96-107, Jan 1962.
- 6.—*Fanconi, G.* et al. Tratado de Pediatría. Sexta edición, pág. 214. Editorial Científico-Médica. Barcelona, 1962.
- 7.—*Friedman, S.* et al. Glycogen Storage disease of the heart. Chemical observations in five infants. *J. Pediatrics*. 52: 635, 1958.
- 8.—*Casul, B. G.* Heart disease of children. Diagnosis and treatment. 2da. Edition pp. 1136, 1966.
- 9.—*Hers, H. C.* Alpha Glucosidase deficiency in generalized glycogen storage disease. (Pompe's Disease) *Biochem. J.* 86: 11, 1963.
- 10.—*Loove, I.* et al. Liver glucogenesis and Caracts in a mentally deficiente Child. *Arch. Disca. Child* 42: 435, 1967.
- 11.—*Marini, A.* et al. Electrocardiographic anatomical correlations in endocardial fibroelastosis: With notes of Vectorcardiographic Studies in five livings subjects. *Acta. Cardiol.* 17: 1, 1962.
- 12.—*Nadas, A. S.* Cardiología Pediátrica. Librería y Editorial Bernades SRL. Buenos Aires, pp. 259, 1959.
- 13.—*Nelson, W.* Tratado de Pediatría. 8va. Edición (Traducción) Tomo 1: pp. 353. Edición Revolucionaria, 1966.
- 14.—*Nihill, M. R.* et al. Generalized Glycogenesis II (Pompe's Disease). *Archives of Disease in Childhood* 45: No. 239, 1970.
- 15.—*Pompe, J. C.* Over diapaicht hypertrophil van het. *Ned. Tsch. Geneesk.* 76: 304, 1932.
- 16.—*Popper, H.* et al. El hígado. Su estructura y función. pp. 611. Editorial Noguer, S. A., Barcelona, 1962.
- 17.—*Pustchar W.* Veber Angbeherche glykogenspeicherkrankheit des herzens. Thesau Rismesis Glucogenies (V. Gierke) Beitr. *Path. Anat.* 90: 222, 1932.
- 18.—*Rossi, Ettore.* Cardiopatías congénitas del lactante. 2da. edición. Editorial Científico-Médica. Barcelona, pp. 360-409, 1958.
- 19.—*Di Szañagnese Anderson, D. H.* et al. Glucogen storage disease of the heart. 2 Critical review of the literatura. *Pediatrics*, 6: 607, 1950. 1946.
- 20.—*Savio, A.; Casanova, R. Peramos, S.; Cabrera, J.* Enfermedad de Pompe. Presentación de un caso y remisión a la Literatura. *Rev. Cub. Pediat.* 39: 4, 461, 1967.
- 21.—*Schmincke, A.* Kongenitale herzhypertrophie bedingt durch eine diffuse rhabdomybildung. *Beitr. Path. Anat.* 70: 513, 1922.
- 22.—*Schneider, J.* Infantile herzhypertrophie bedingt zur frage der glycogenspeicherkrankheit. *Helvet. Pediatr. Acta* 1: 368, 1946.
- 23.—*Selberg, W.* Die glycogenese des sauglings unter dem bilde eine tödlich verlaufenden cerebrospinalen erkrankung. *Zschr. Kinderk.* 72: 306, 1953.
- 24.—*Siegmund, H.* Glycogenspeicherkrankheiten. *Vern. Ges. Berdaungskr.* 14: 150, 1939.
- 25.—*Schmid, R.* Gliogen storage disease. Clinical manifestations of glicogen storage disease. Symposium Giba control of glicogen metabolism, Londres, pp. 305-520, 1961.
- 26.—*Stanbury, J. B.* The metabolic basis of inherited disease. Second editions, pp. 165. Mc Graw-Hill, Book Company, New York, 1966.
- 27.—*Wilson, R. A.* Endocardin fibroelastosis associated with generalized glycogenosis. Occurrence in siblings. *Pediatrics*, 26: 86, 1960.
- 28.—*Yamamoto, T.* et al. Glycogen storage disease of the heart. First case in Japan. *Am. J. Cardiol.* 5: 556, 1960.

Recibido el trabajo: Agosto 29, 1973.



ACTUALIZACION DE TEMAS