

HOSPITAL PEDIATRICO "WILLIAM SOLER" LA HABANA

Estudio clínico, hemodinámico y enzimático en la enfermedad de Pompe

Por los Dres.:

ANDRÉS SAVIO BENAVIDES,^o RAMIÓN CASANOVA ARZOLA,^{**}
JORGE FRELIO MONTENEGRO,^{***} TULLIO SALVADOR PERAMO,^{****}
CARLOS PASCUAL MARQUÍ,^{*****} ANA MARÍA MERCADO BENÍTEZ^{*****}

Savio Benavides, A. et al. *Estudio clínico, hemodinámico y enzimático en la enfermedad de Pompe*. Rev Cub Ped 47: 45, 1975.

Se presenta un caso de enfermedad de Pompe (forma generalizada de glicogenosis) y se determina por primera vez en Cuba el defecto enzimático que la origina (déficit de maltasa ácida). Se recogen los datos clínicos más sobresalientes, y se incluyen además: tele y electrocardiograma, vector, fono, angiocardiógrafa periférica, cateterismo derecho y punción ventricular izquierda. Por el estudio hemodinámico se plantea una miocardiopatía obstructiva que provocaba una estenosis funcional del conducto de salida del ventrículo derecho. La obstrucción fue posteriormente demostrada en el estudio necrópsico.

La enfermedad de Pompe es una entidad poco frecuente y en general mal estudiada. Ello se debe a que el diagnóstico pocas veces se determina en vida, lo que imposibilita que se realicen los exámenes complementarios necesarios para un diagnóstico correcto.

Recientemente¹ se publicó un trabajo científico sobre el diagnóstico de la enti-

dad, en vida, basado en una sencilla prueba de laboratorio.

Sin embargo, para poder clasificar a un caso dentro del grupo de las glicogenosis es necesario determinar el defecto enzimático que la origina. En Cuba se habían informado dos casos con anterioridad,^{2,3} aunque en ninguno de ellos se determinó la deficiencia enzimática, ya que el diagnóstico fue basado únicamente en los hallazgos necrópsicos.

En el caso que presentamos a continuación, el diagnóstico fue determinado en vida del paciente, y fue posible además, practicar estudios hemodinámicos que confirmaron otras curiosas interrogantes que se plantearon en su estudio.

Descripción del caso

Se trata de M.C.C. de 8 meses de edad. H.C. 234256, MI: Fiebre. APF: Abuelo TB. No consanguinidad.

^o Especialista del servicio de cardiología del hospital pediátrico "William Soler", Ave. San Francisco No. 10112, Habana 8, Cuba.

^{**} Jefe de cardiología del hospital pediátrico "William Soler", Ave. San Francisco No. 10112 Habana 8, Cuba.

^{***} Cardiólogo del hospital "Enrique Cabrera", Perla y San Francisco, Habana 8, Cuba.

^{****} Cardiólogo del hospital pediátrico "William Soler", Ave. San Francisco No. 10112, Habana 8, Cuba.

^{*****} Bioquímico clínico-Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Habana 16, Cuba.

^{*****} Patóloga del hospital pediátrico docente "William Soler", Ave. San Francisco No. 10112, Habana 8, Cuba.

A prenatales y natales

Embarazo con antecedentes de polihidramnios, parto a término, demorado, con sufrimiento fetal. Anoxia intraparto grave. Maniobras de reanimación. Cianosis y oxigenoterapia.

Posnatales: ictero fisiológico del recién nacido.

DSM. Retrasado. No sostiene la cabeza ni se sienta, aún con ayuda.

APP. Ha estado ingresada en tres ocasiones en distintos centros hospitalarios, afectada de cardiopatía descompensada, que fue diagnosticada al mes y medio.

HEA. Refiere la madre que el día anterior a su ingreso presentó fiebre y falta de aire, y se "ahogaba" al ingerir los alimentos. En horas de la noche presentó tos seca frecuente y quejidos, por lo que decide traerla al hospital donde queda ingresada.

EFG. Lactante de 8 meses de edad que parece muy enfermo (fig. 1). Temperatura 37°C. Peso 6 kg, talla 67 cm.

EFR. Cabeza: cc 42 cm fontanela anterior 2 x 2 cm.

Cara. Labios voluminosos, mejillas tumefactas. Tórax, ct 40 cm, presenta rosario condrocostal.

Abdomen, ca 33 cm, ligeramente globuloso. Extremidades. Hipotróficas.

EFPA

AR. Tiraje intercostal, fr 76', respiración soplante. No estertores.

AC. Fc 160', deformidad precordial. Ritmo de galope. Ss 2/6 en el 2do. y 3er. cii. Pulsos periféricos presentes.

AD. Abdomen discretamente globuloso. El hígado rebasa 4 cm el reborde costal.

SN. Sensorio deprimido.

Hipotonía muscular marcada.

Reflejos osteotendinosos disminuidos.

Investigaciones complementarias

Hb 10,9 gm%

Ht 35 vol %

Diferencial: Leucocitos
10 000 cc

Seg 26, Eo 06, Lin-
fo 68

Eritro 17 seg

Glicemia 110 mg %

Orina: negativa

Heces fecales: negativo.

Coprocultivo: Flora normal.

Ionograma

RA: 27 meq/l

Cl: 105 meq/l

Na: 141,3 meq/l

K: 4,2 meq/l

EEG: normal

Cariotipo: 46 XX.

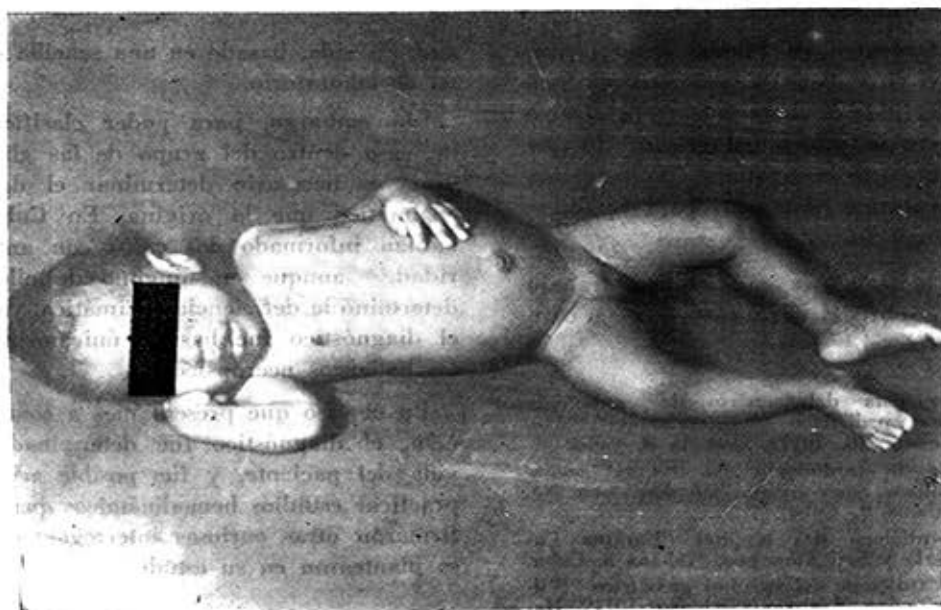


Fig. 1.—Obsérvese el engrosamiento de los labios y la hipotonía muscular evidenciada por la posición de rana, adoptada por el paciente.

Exudado nasofaríngeo: no se obtuvo crecimiento.

Telocardiograma: Cardiomegalia global grado IV.

Circulación pulmonar normal (figs. 2a, 2b y 2c).

ECG: Signos de crecimiento biventricular por corto.

Trastorno severo de la repolarización ventricular (fig. 3).

Búsqueda de granulaciones de glicógeno en los linfocitos de la sangre periférica con coloración del PAS: positivo (fig. 4).

Vectocardiograma (figs. 5a, 5b y 5c).

Plano: horizontal, vectores iniciales dirigidos hacia adelante y a la izquierda, con giro horario; el resto de la figura tiene giro antihorario. Gran voltaje del asa QRS.

Plano frontal: figura de perfil donde ambas ramas, centrífuga y centrípeta se superponen con un vector medio en $+140^\circ$.

Plano sagital: la figura de gran voltaje inicialmente tiene un giro horario, aunque posteriormente se hace antihorario.

Casi toda la figura se encuentra en el plano posterior como se observa en los crecimientos izquierdos.

Crecimiento biventricular, trastorno de la repolarización ventricular.

Fonocardiograma (fig. 6).

Vibraciones de alta frecuencia y pequeña intensidad más evidentes en foco pulmonar. 2do. ruido aumentado de intensidad en foco pulmonar.

Angiocardiografía periférica (figs. 7a, 7b, 7c, 7d y 7e).

Marcado desplazamiento del tabique interventricular hacia la derecha. Compatible con miocardiopatía obstructiva.

Cateterismo cardíaco (figs. 8 y 9).

El estudio de las presiones en cavidades derechas a través del cateterismo derecho nos mostró, una presión media de la AD en los límites superiores de la normalidad, con hipertensión a nivel del VD; fue imposible el paso al tronco de la AP y sus ramas.

Al hacer la correlación clínica-hemodinámica, y no constatarse signos clínicos ni radiológicos de hipertensión pulmonar, y tener hipertensión a nivel del ventrículo derecho nos hace plantear una obstrucción circulatoria a nivel de la válvula pulmonar o del conducto de salida del VD de tipo orgánico o funcional.

Se realizó además, punción en el VI y toma de la presión a nivel de la aorta en todo su trayecto, no comprobándose la existencia de gradiente tensional, con presiones normales. Por los datos obtenidos del estudio de las presiones, y por lo señalado anteriormente planteamos que en nuestro caso es factible la existencia de una

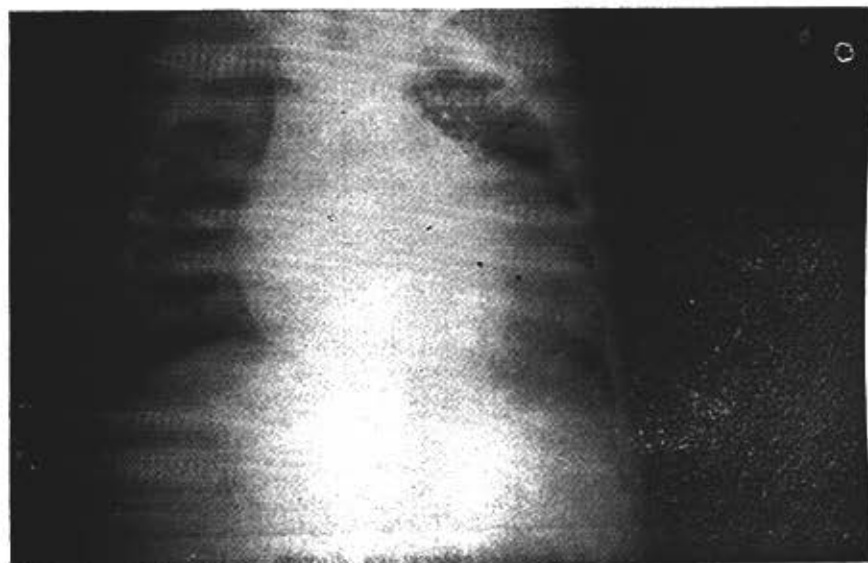


Fig. 2A.—Vista AP donde puede apreciarse la cardiomegalia global grado IV.

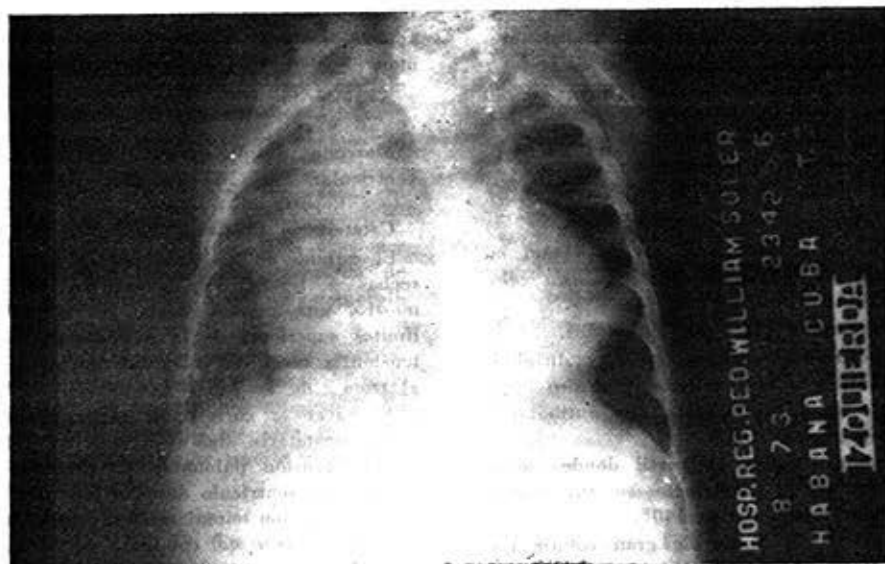


Fig. 2B.—Vista OAI donde se aprecia el marcado crecimiento ventricular derecho con elevación de la punta.

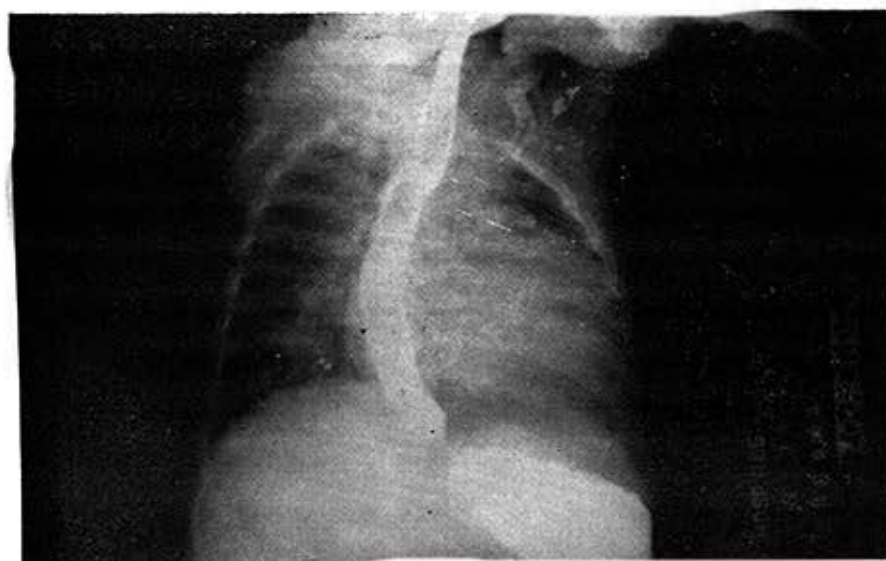


Fig. 2C.—Vista OAD en la que se observa un discreto rechazamiento del esófago por crecimiento auricular izquierdo.

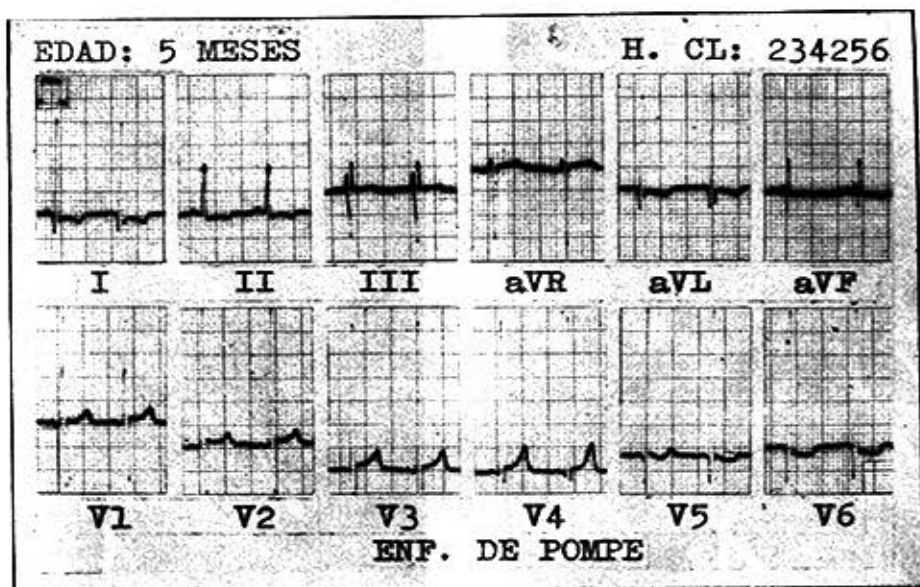


Fig. 3.—ECG realizado a media estandarilación (0.5 mm = 1 mv). Obsérvese el PR corto, la onda Q profunda (14 mm en V_3 y V_4) y el trastorno de la repolarización ventricular.

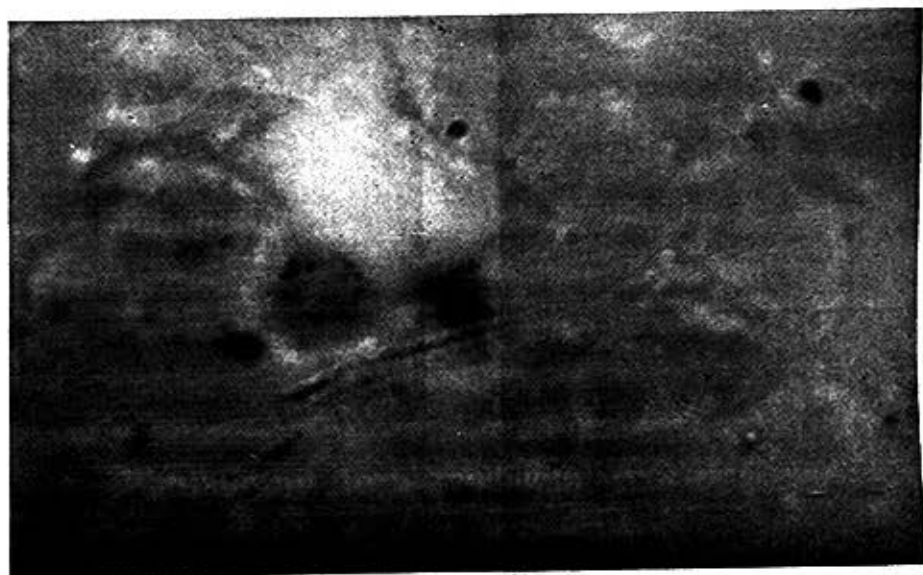


Fig. 4.—Linfocito de la sangre periférica con numerosas granulaciones de glucógeno en su interior.



Fig. 5A.—Vectocardiograma en plano frontal; vectores iniciales dirigidos hacia adelante y a la izquierda, con giro horario. Resto de la figura giro antihorario. Obsérvese el gran voltaje del asa QRS.

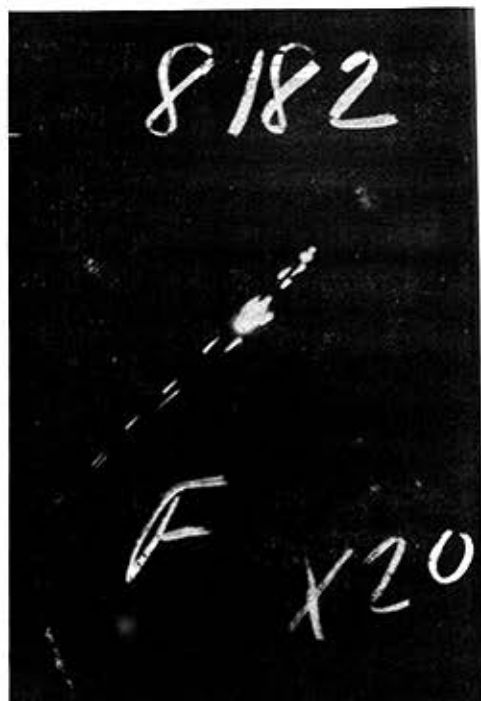


Fig. 5B.—Plano frontal. Figura de perfil con ambas ramas centrífuga y centripeta superpuestas con un vector medio en 140.



Fig. 5C.—El asa vectorial gira al comienzo horaria, para luego hacerse antihoraria. Casi toda la figura se encuentra desplazada hacia el plano posterior.

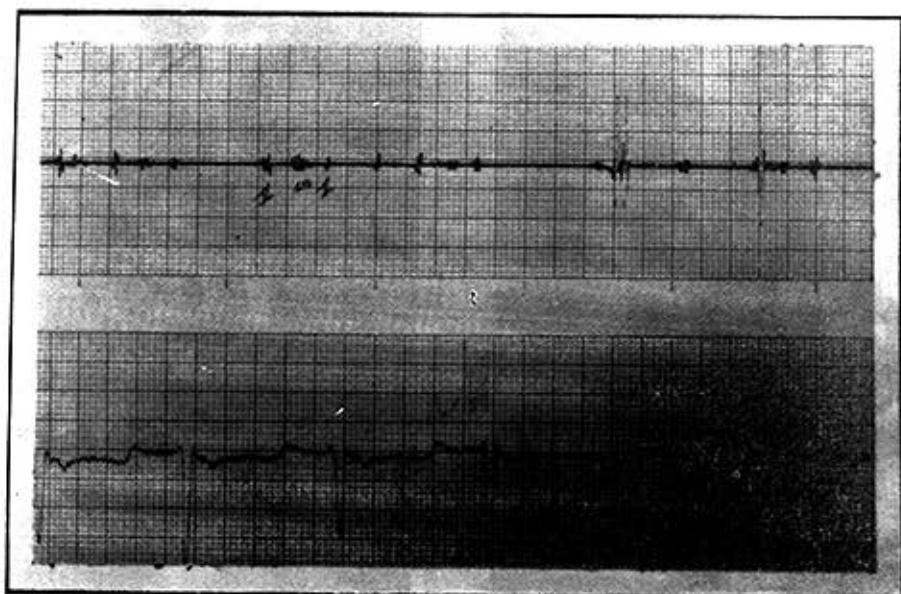


Fig. 6.—Fonocardiograma que registra el foco pulmonar en el que se aprecia un pequeño sopro sistólico de eyección.



Fig. 7a.



Fig. 7b.



Fig. 7c.



Fig. 7d.



Figs. 7.—(a, b, c, d, y e). Angiocardiograma periferico, las tres primeras vistas muestran el marcado rechazamiento del tabique hacia la derecha, con un ventriculo derecho sumamente estrechado; en fase de lleno se observa la auricula izquierda que tiene una cavidad más bien pequeña con marcado engrosamiento de su pared (2.5 cm en los negativos).



Fig. 8.—Cateterismo derecho. Explicación en el texto.

cardiopatía obstructiva a nivel del corazón derecho.

Estudio histológico (fig. 10).

Tejido muscular estriado en el que se aprecian numerosas fibras tumefactas con notable aumento en su contenido de glucógeno apreciable. PAS positivo, algunas de ellas vacuolizadas por la pérdida de dicha sustancia (soluble en agua) en el curso de su procesamiento.

La imagen histológica es compatible con una enfermedad por almacenamiento de glucógeno, con afección de la fibra muscular estriada.

Estudio enzimático (ver cuadro).

Determinación del glucógeno (C.P. Pfeider methods of Enzymatic analysis, H. V. Bergmeyer, 1963).

Resultado: 10,4 g de glucógeno/100 y de tejido.

Valor normal: 0,2-1,0%.

Determinación de la estructura del glucógeno.

a) Espectro de absorción del complejo yodado

Resultado: máximo de absorción a 470 nm

Normal: máximo de absorción a 470 nm

b) Degradación del glucógeno por amilasa

Los resultados se expresan en % de glucógeno degradado por B amilasa

Resultados: 47,53% glucógeno degradado

Valor Normal: 20%.

COMENTARIOS

Se trata del primer caso de enfermedad de Pompe diagnosticado en vida, en nuestro país, y el cuarto en la literatura médica mundial, al que se practican estudios hemodinámicos. Hasta 1968 se habían publicado unos 76 casos.¹

El diagnóstico fue sospechado clínicamente, ya que en estos casos el electrocardiograma y la búsqueda de granulaciones del glucógeno en los linfocitos de la sangre periférica, en pacientes portadores de enfermedad primaria del miocardio, es al-

tamente sugestiva de enfermedad por almacenamiento del glucógeno en su variedad II.

Generalmente estos pacientes no presentan soplos, pero si los presentaran debe sospecharse la presencia de una miocardiopatía obstructiva.⁴

Por tal motivo se practicó a nuestro paciente una angiocardiógrafa periférica,

la que muestra un marcado rechazamiento del tabique interventricular, con estenosis funcional del conducto de salida del ventrículo derecho.

El cateterismo mostró una hipertensión a nivel del ventrículo derecho, por lo que no se pudo en momento alguno cateterizar el tronco de la arteria pulmonar o sus ramas.

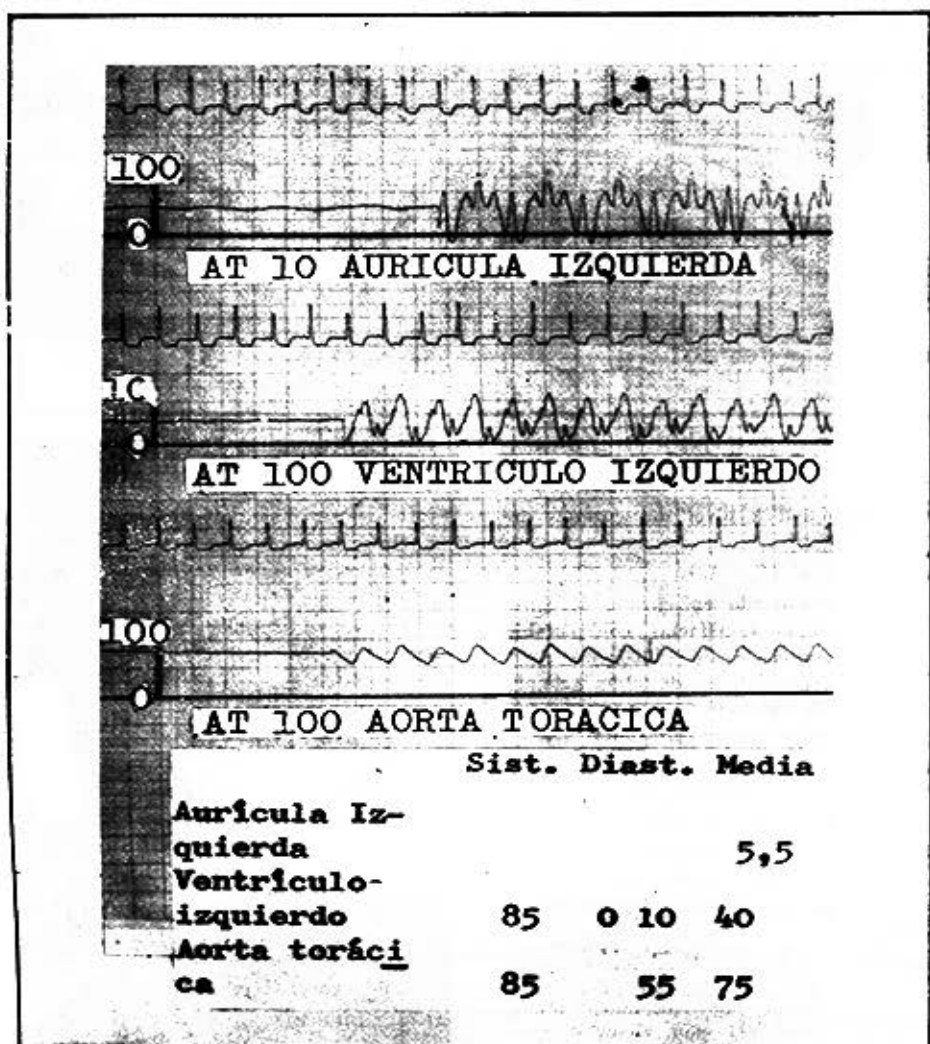


Fig. 9. Estudio de las presiones en cavidades izquierdas y aorta torácica, explicación en el texto.

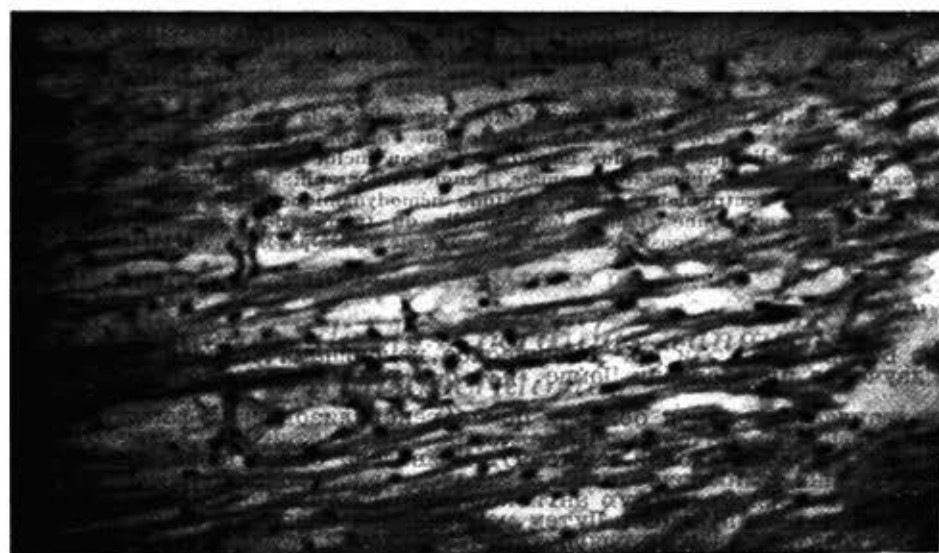


Fig. 10.—Estudio histológico de músculo periférico donde se observan numerosas vacuolas que contenían glucógeno.

CUADRO
ESTUDIO BIOQUÍMICO DEL GLUCÓGENO

		GLUCÓGENO			
	g/100 g	Degradación por B. amilasa %	Máximo de absorción n.m.	Alfa Glucosidasa Lisosomal U.I.	Fosforilasa M. Moles Min.
Pompe	10,4	47,53	470	0	20
Normal	35 (0,6-5,8)	40-50	470	2,11 (0,13-6,9)	60

SUMMARY

Savio Benavides, A., et al. *Clinical, hemodynamic and enzymatic study of Pompe's disease*. Rev Cub Ped 47: 4-5, 1975.

One patient with Pompe's disease (a systemic form of glycogenosis) is presented and its etiologic enzymatic defect (acid maltase deficit) is firstly determined in Cuba. Most significant clinical data are showed and electrocardiogram, vectocardiogram, phonocardiogram, peripheric angiocardiogram, right catheterism, and left ventricular puncture are also included. Hemodynamic study revealed an obstructive miocardiopathy resulting in a functional stenosis of right ventricle outlet tract. Obstruction was later demonstrated in the necropsy study.

RESUME

Savio Benavides A. et al. *Etude clinique, hémodynamique et enzymatique de la maladie de Pompe*. Rev Cub Ped 47: 4-5, 1975.

A propos d'un cas de maladie de Pompe (forme généralisée de glycose) et on détermine pour la première fois à Cuba le défaut enzymatique qui l'origine (déficit de maltase acide). On montre les données cliniques les plus importantes et on inclut le télé et l'électrocardiogramme, le vectocardiogramme, le phonocardiogramme, l'angiocardigraphie périphérique, le cathétérisme droit et la ponction ventriculaire gauche. L'étude hémodynamique révéla une myocardio pathie obstructive qui provocait une sténose fonctionnelle du tractus de sortie du ventricule droit. L'obstruction fut démontrée postérieurement dans l'étude neuro-psychique.

РЕЗЮМЕ

Савио Бенавидес А., и др. Клиническое, гемодинамическое и ферментативное изучение при болезни Помпе. Rev Cub Ped 47: 4-5, 1975.

Представляется случай болезни Помпе (генерализованная форма гликогеноза) и первый раз на Кубе определяется ферментативный дефект ее происхождения (дефицит кислой мальтозы). Приведены более выдающиеся клинических данных и проводятся также: теле и электрокардиограмма, фонокардиограмма и периферическую ангиокардиографию, правая катетеризация и левая желудочная пункция. Путем гемодинамического изучения обнаруживали обструктивную миокардиопатию, что ведет к функциональному стенозу выходного протока правой желудочки.

BIBLIOGRAFIA

1. Vihill, M. R. et al. Generalized glycogenosis II. (Pompe's disease). Arch Dis Childh 45: 239, 1970.
2. Savio, A. et al. Enfermedad de Pompe. Presentación de un caso y revisión de la literatura. Rev Cub Pediat 39: 461, 1967.
3. Savio, A. et al. Gliogenosis tipo II. Reporte del segundo caso en Cuba. Rev Cub Pediat 46: 1, 1974.
4. Ehlers, K. H. et al. Glicogen-storage Disease of the myocardium with obstruction to left ventricular outflow. Circulation 25: 96, 1962.
5. Alonso, A. et al. Estudio bioquímico de dos niños y una familia con enfermedad por almacenamiento del glicógeno. Rev CENIC 3: 1, 1971.
6. Cardiff, R. D. Skeletal muscle in Pompe's disease (glycogenosis II). Pediatrics 37: 249, 1966.
7. Hohn, A. R. et al. Cardiac problems in the glycogenosis with specific reference to Pompe's disease. Pediatrics 35: 2, 1965.
8. Nadas and Fyler. Pediatric cardiology, 3. ed. p 218. W. B. Saunders, Company. Philadelphia, 1972.

Recibido el trabajo: enero 6, 1975.