

HOSPITAL PEDIATRICO DOCENTE "WILLIAM SOLER"

Glucogenosis tipo II en gemelos. Diagnóstico clínico y bioquímico

Por los Dres.:

WLADIMIRO GARCIA PEREZ,* ANDRES SAVIO BENAVIDES,**
OSIRIS CUBERO MENENDEZ,*** SALVADOR PERAMO GOMEZ,****
PEDRO LOPEZ SAVRA***** y Lic. MARIA R. PASCUAL LOPEZ*****

García Pérez, W. y otros. *Glucogenosis tipo II en gemelos. Diagnóstico clínico y bioquímico.* Rev Cub Ped 52: 2, 1980.

Se presenta el caso de dos hermanos gemelos idénticos que padecen glucogenosis tipo II. El diagnóstico clinicopatológico fue confirmado por la determinación del defecto enzimático. La alfa 1-4 glucosidasa es una de las hidrolasas lisosomales, la cual se encuentra en déficit en la entidad que nos ocupa. La glucogenosis tipo II constituye una de las llamadas enfermedades lisosomales congénitas, de las cuales es ésta el mejor ejemplo de dicho grupo.

INTRODUCCION

Han sido llamadas "enfermedades lisosomales congénitas" varios desórdenes metabólicos, cuya principal característica bioquímica es el déficit de una de las hidrolasas ácidas lisosomales.^{1,2} La glucogenosis tipo II es el ejemplo mejor conocido de enfermedad lisosomal y puede servir de modelo para la

comprensión de otras enfermedades similares. Hay en ella una ausencia total de maltasa ácida o alfa 1-4 glucosidasa ácida lisosomal, con acumulación de glucógeno dentro del lisosoma.

Según puede observarse en el esquema, los lisosomas son partículas citoplasmáticas que contienen un número aproximado de 40 hidrolasas. Estas enzimas están aisladas del citoplasma por una membrana lipoproteica que impide la acción enzimática sobre los sustratos celulares. Toda sustancia que penetre en la célula por pinocitosis es aislada en vacuolas llamadas fagosomas, las cuales se fusionan con los lisosomas, que vierten al fagosoma sus enzimas digestivas. Otra función de los lisosomas es la digestión del propio citoplasma. Es posible el "secuestro" de porciones del citoplasma, de organelos o de macromoléculas por membranas, lo

* Especialista de I grado en pediatría. Hospital pediátrico docente "William Soler".

** Profesor auxiliar de pediatría. Jefe del servicio de cardiología.

*** Especialista de I grado en anatomía patológica. Hospital pediátrico docente "William Soler".

**** Instructor de pediatría. Hospital pediátrico docente "William Soler".

***** Especialista de I grado en bioquímica clínica. Jefe del departamento de bioquímica clínica, Centro Nacional de Investigaciones Científicas (CNIC).

***** Licenciada en bioquímica, CNIC.

cual da origen, después de la unión de lisosomas, a la formación de las llamadas vacuolas autofágicas.

El concepto de enfermedad lisosomal congénita establece las características siguientes:

1. Son enfermedades caracterizadas por el depósito, dentro del sistema vacuolar de sustratos que normalmente serían degradados por la enzima faltante. Los lisosomas bajo el microscopio electrónico aparecen agrandados.
2. El material almacenado es generalmente heterogéneo.
3. Como otros desórdenes hereditarios afectan varios tejidos.
4. Son enfermedades progresivas.

La entidad que hoy nos ocupa, enfermedad de Pompe, que pertenece al grupo de las glucogenosis (cuadro I) fue descrita en 1932 por Pompe,¹ Bischoff² y Pustchar.³

En 1950 Di Sant'agnese⁴ hace una revisión de la literatura médica y establece los criterios diagnóstico-clínico-patológicos siguientes: 1) cardiomega-

lia; 2) muerte antes del año de edad; 3) aspecto de encaje de los cortes histicos del corazón; 4) demostración histoquímica de la presencia de glucógeno como sustancia infiltrante. A estos cuatro parámetros debemos añadir en la actualidad: 5) glucógeno normalmente estructurado y situado dentro de la vacuola lisosomal; 6) demostración del déficit enzimático lisosomal de la alfa 1-4 glucosidasa ácida.⁵

En nuestro país se han estudiado tres pacientes, a quienes les fue diagnosticada enfermedad de Pompe; en dos de ellos, *post-mortem*,^{6,10} aplicando los criterios de Di Sant'agnese; y al tercero en vida, con demostración del defecto enzimático.¹¹ Además, en este último paciente, así como en los nuestros se realizó determinación de glucógeno en los linfocitos circulantes, técnica sencilla descrita por Nihill.¹²

Los pacientes, cuyos casos vamos a presentar, fueron diagnosticados en vida, y fue posible su estudio integral clínico-bioquímico. Llamó la atención que eran hermanos gemelos idénticos, lo cual no hemos encontrado informado en la literatura revisada.

CUADRO I
CLASIFICACION DE LAS GLUCOGENOSIS SEGUN HUG

Tipo	Enzima afectada	Signos clínicos
I	Glucosa-6-fosfatasa	Aumento de tamaño de hígado y riñones. Hipoglicemia, acidosis. Hiperlipemia
II	Maltasa ácida lisosomal	Hipotonía extrema. Cardiomegalia. Hepatomegalia. Muerte en la infancia temprana.
III	Amilo 1-6 glucosidasa	Hepatomegalia.
IV	Amilo 1-4, 1-6 transglucosidasa	Hepatomegalia. Cirrosis. Ascitis. Muerte en la infancia temprana.
V	Fosforilasa muscular	Debilidad muscular temprana y calambres después de los ejercicios.
VI	Fosforilasa hepática	Hepatomegalia.
VII	Fosfofructoquinasa	Debilidad muscular temprana y calambres después de los ejercicios.
VIII	Inactivación, pero no deficiencia de la fosforilasa hepática	Hepatomegalia. Deterioro del sistema nervioso. Espasticidad. Descerebración. Muerte.
IX	Fosforilasa-quinasa hepática	Hepatomegalia.
X	Quinasa dependiente de 3'5' AMP del músculo (e hígado?)	Músculo esquelético clínicamente normal, pero no estructural y bioquímicamente. Hepatomegalia

Descripción de los casos

F.A.P., HC: 272131, 1er. gemelar. Fecha de nacimiento: 20-8-1975. Ingresó el 17-12-1975 con edad de 3 meses y 26 días, con historia de presentar, 3 días previos a su ingreso, tos húmeda sin fiebre y dificultad respiratoria. Se realizó Rx de tórax urgente y se observó cardiomegalia global, por lo que se ingresó para mejor estudio y tratamiento.

Antecedentes familiares: asma, varios hermanos, madre. Dos hermanos con hemoglobina S; no consanguinidad.

Antecedentes perinatales: 1er. gemelar, embarazo normal (40,4 semanas), parto normal, peso al nacer: 2 122 g; talla: 44 cm; cc: 31 cm; Apgar: 8-9; dismaduro, bronconeumonía, hipoglicemia. DSM: gorgea, sonríe, no sostiene la cabeza.

Examen físico

General: aspecto desnutrido, facies ansiosa, aleteo nasal, impresiona agudamente enfermo. Vitalidad disminuida. Mucosas pálidas, peso: 3,8 kg, talla: 50 cm, cc: 38 cm.

Regional: cabeza de aspecto normal. Labios gruesos con la boca ligeramente abierta. Cuello flexible de aspecto normal. Tórax con ligera protrusión esternal. Abdomen globuloso, depresible. **Soma:** posición de rana de los miembros inferiores.

Aparato respiratorio: FR: 48', polipnea, tiraje inter y subcostal, no se auscultaban estertores. Ruidos transmitidos.

Aparato cardiovascular: FC: 116'. Punta en 5° EI por fuera de la LMC. No *thrill*. Ruidos rítmicos y bien golpeados. Pulsos periféricos presentes.

Aparato digestivo: hígado rebasaba 2 cm el reborde costal.

Aparato genitourinario: hidrocele bilateral.

Sistema nervioso: hipotonía generalizada. Hiporreflexia osteotendinosa. Sensibilidad dolorosa normal. Sensorio presente.

Investigaciones realizadas

Hemograma: Hb: 13,2 g%; Hto: 39 vol %; eritrosedimentación: 11 mm; leucocitos: 8 500 x mm³; P: 25; E: 02; L: 73.

Orina: normal.

Heces fecales: negativa.

Gram en heces: normal.

Coprocultivo: no gérmenes enteropatógenos.

LCR: células O x mm³; Pandy: negativo.

Glicemia: 50 mg %.

PFH: timol: 1,2 U; floculación: 0.

Transaminasa glutamicopirúvica: 46 U.

Pruebas metabólicas en orina: negativas.

Telecardiograma (17-12-1975): cardiomegalia global 3er. grado. Circulación pulmonar disminuida en hemitórax izquierdo.

ECG (17-12-1975): ritmo: sinusal; FV: 150'; PR: 0,04; ORS: 0,06; QT: 0,24; AORS: + 60°; AP: + 60°; AT: - 60°; electro muy anormal. Síndrome de preexcitación dado por PR corto y onda delta. Signos de sobrecarga ventricular izquierda. Trastorno grave de la repolarización ventricular.

EEG: normal de sueño.

EFP: albúmina 2,37 mg %; alfa-1: 0,31 mg %; alfa-2: 0,90 mg %; beta: 1,25 mg %; gamma: 0,97 mg %.

Cromatina sexual: 0% cuerpos de Barr.

Búsqueda de glucógeno en linfocitos periféricos con coloración de PAS: positivo.

Biopsia hepática y muscular: glucogenosis tipo II.

Estudio enzimático se muestra en el cuadro II.

Informe necrótico:

1. Glucogenosis tipo II. Toma del miocardio, músculo esquelético, neuronas en el SNC y periférico e hígado.
2. Áreas de bronconeumonía en el lóbulo inferior derecho. Atelectasias focales.

3. Hidrocele bilateral.

J.A.P., HC: 272130, 2do. gemelar. Fecha de nacimiento 20-8-1975. Ingresó 17-12-1975, con una edad de 3 meses y 26 días e historia de presentar dificultad respiratoria desde el nacimiento; 4 días antes de su ingreso comenzó a tener tos seca a lo cual se añadió fiebre de 38,5°C el día del ingreso.

Antecedentes perinatales: 2do. gemelar, llanto inmediato, peso al nacer: 2 090 g; talla: 44 cm; cc: 31 cm; Apgar: 9-9.

DSM: no sostiene la cabeza, se sonríe, gorga.

Examen físico

General: aspecto desnutrido. Facies no característica de proceso morbozo. Mucosas hipocoloreadas. Vitalidad disminuida, llanto débil. Hipotermia. Peso: 4,0 kg; talla: 52 cm; cc: 38 cm.

Regional: cráneo de configuración normal. Labios gruesos. Tórax *carinatum*. Abdomen globuloso, flácido.

Soma: posición de rana de miembros inferiores.

Aparato respiratorio: FR 84', polipnea, tiraje inter y subcostal, tos húmeda. Se auscultaban ruidos transmitidos.

Aparato cardiovascular: FC 136', punta por fuera de la LMC en 4° EI. Precordio hiperactivo; galope derecho. No cianosis.

Aparato digestivo: hígado de 3 cm.

Sistema nervioso: hipotonía generalizada, hiporreflexia, irritable, sensorio presente.

Investigaciones realizadas

Hemograma: Hb: 10,8 g %; eritrosedimentación: 7 mm; leucocitos: 11 250 x mm³; P: 36; E: 01; L: 63.

CUADRO II
DETERMINACIONES BIOQUIMICAS

	Glucógeno*	Complejo de absorción glucogeno-iodado (estructura)	Actividad alfa-glucosidasa ácida**		
			Sustratos		
			Metilumbeliferil alfa-glucopiranosido	Maltosa	Glucógeno
1er. gemelar					
Hígado	443	470 nm	1,23	0	0
Músculo	1 361	470 nm	0,28	0	3,85
2do. gemelar					
Hígado	571	470 nm	0,89	0	4,84
Músculo	1 054	470 nm	0,24	0	3,79
Valores Normales					
Hígado	30 - 290	470 nm	2,50***	29,6****	10,5****
Músculo	87 - 300	470 nm	0,38***	—	—

* Unidades: microgramos/miligramo de proteína.

** Unidades: nanomoles de sustrato hidrolizado/miligramo de proteína por minuto.

*** Muestra: Hígado y músculo de rata.

**** Muestra: Hígado de un paciente diagnosticado con enfermedad de Sandhoff.

Gasometría: pH: 7,41; pCO₂: 34,5 mm Hg; pO₂: 64 mm Hg; SB: 23 mEq/l; BE: + 1,5.

Ionograma: RA: 13 mEq/l; Cl: 99 mEq/l; Na: 148 mEq/l; K: suero hemolizado.

P. de Huck: negativa.

Coprocultivo: no gérmenes enteropatógenos.

Glicemia: 61 mg %.

PFH: timol: 2,0 U; floculación: 0.

Transaminasa glutámico-pirúvica: 42 U.

Pruebas metabólicas en orina: negativas.

Telecardiograma (17-12-1975): cardiomegalia ligera a moderada con crecimiento auricular derecho.

ECG: síndrome de Wolf-Parkinson-White.

EEG: normal de sueño.

EFP: albúmina: 2,93 mg %; alfa-1: 0,25 mg %; alfa-2: 0,71 mg %; beta: 1,05 mg %; gamma: 1,26 mg %.

Cromatina sexual: 0 % cuerpos de Barr.

Búsqueda de glucógeno en linfocitos circulantes con coloración de PAS: positiva.

Biopsia hepática y muscular: glucogenosis tipo II.

Estudio enzimático (cuadro II).

Se realizó estudio angiocardiorráfico.

Se presentan los casos de 2 gemelos idénticos a quienes se diagnosticó glucogenosis tipo II y que constituyen el segundo y tercer casos diagnosticados en vida, en nuestro medio.

El diagnóstico fue sospechado por las manifestaciones clínicas de hipotonía, hiporreflexia, posición de rana, labios gruesos, signos de fallo miocárdico, cardiomegalia global, manifestaciones en ECG de síndrome de W.P.W.; la búsqueda de granulaciones PAS positivas en los linfocitos de sangre periférica y el informe biopsico de las muestras hepática y muscular.

En las determinaciones de actividad de alfa-glucosidasa ácida se obtuvieron resultados sumamente interesantes. Las determinaciones iniciales, con la muestra fresca, se hallaron dentro de límites normales, empleando como sustrato, el derivado fluorogénico de metilumbeliferona.

Sin embargo, al emplear glucógeno como sustrato, todos los tejidos se mostraron deficientes, lo cual ocurrió también al hacer la determinación con el metilumbeliferil derivado, en el hígado del 2do. gemelar, ya con la muestra no fresca, lo que no ocurrió con los controles, donde la actividad se mantuvo normal.

Consideramos que en estos pacientes existe una alteración de la actividad de alfa-glucosidasa, producto quizás de la síntesis de una enzima anormal más lábil.

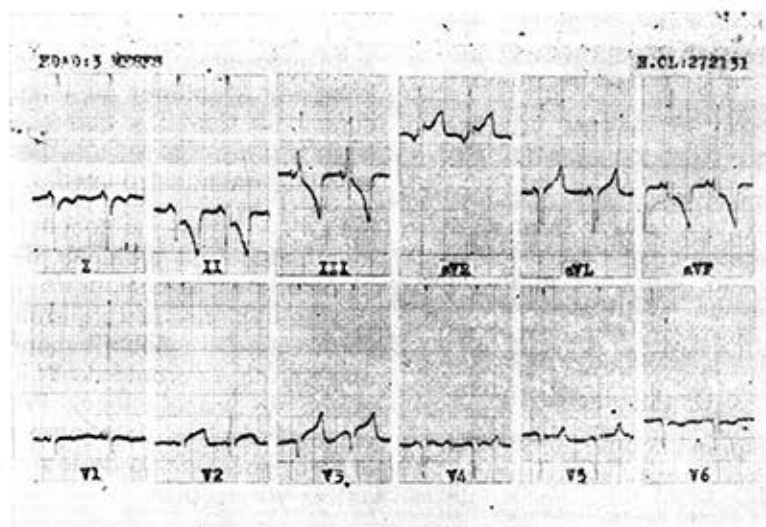


Figura 1. Electrocardiograma. Obsérvese el PR corto y altos voltajes de los complejos QRS. Alteraciones de la onda T profundas en D1, D2, V1, V2 y V3 a V6.

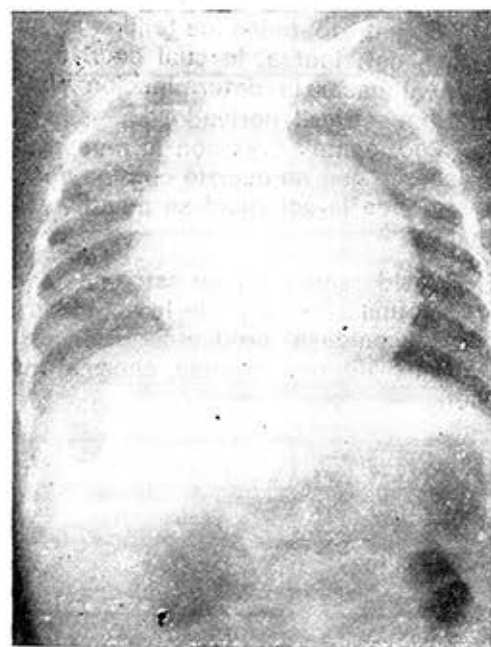


Figura 2. Vista anteroposterior donde puede observarse la cardiomegalia global. Circulación pulmonar disminuida, principalmente en el campo pulmonar izquierdo.

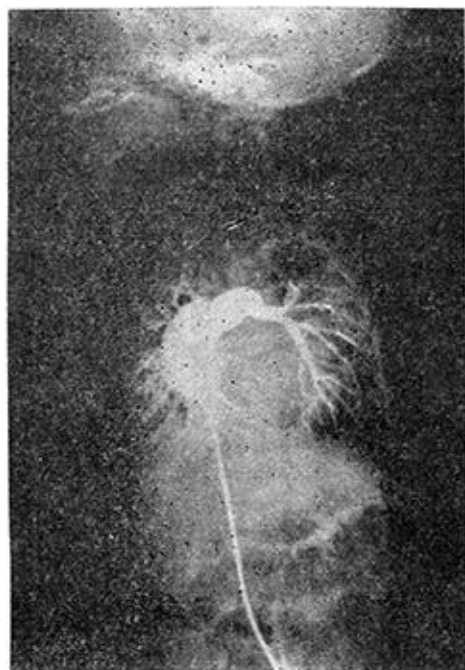


Figura 3.

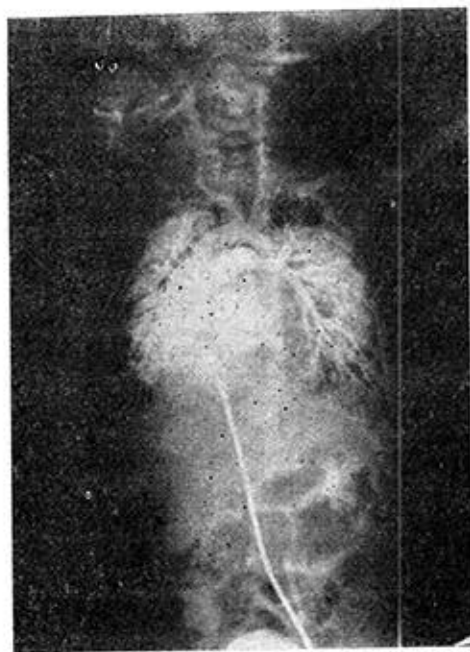
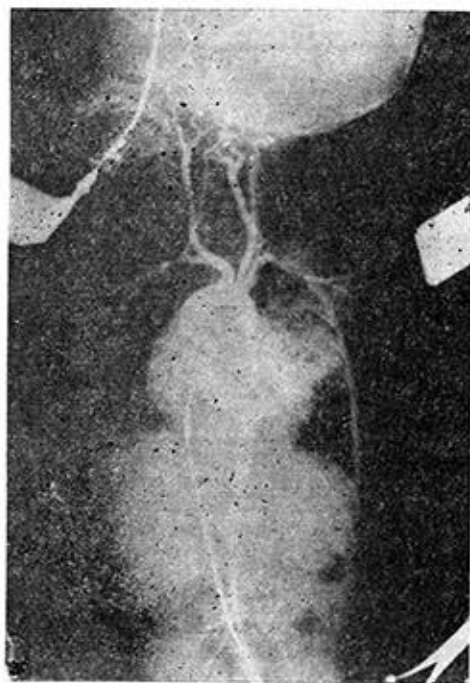


Figura 3-a.



Figuras 3, 3-a y 3-b. Angiocardiograma frontal selectivo: inyección en aurícula derecha: en fase de dextro. 3) se visualizan las cavidades derechas (AD y VD). El tabique interventricular muy desplazado hacia la derecha. En fase de levo: 3-a) se visualizan cavidades derechas e izquierdas con engrosamiento marcado de la pared ventricular izquierda. 3-b) inyección en aurícula izquierda, donde se visualizan las cavidades izquierdas. Se observa el engrosamiento de la pared ventricular izquierda.

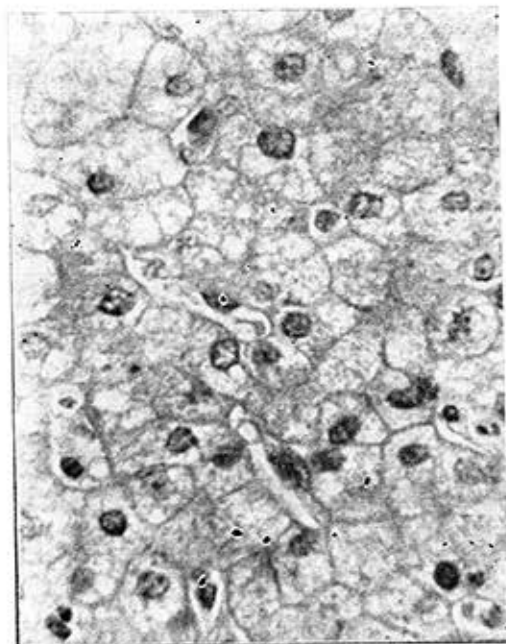


Figura 4. Células hepáticas ligeramente distendidas, con un citoplasma finamente vacuolado. Ausencia de glucógeno intranuclear y gotas de grasa.

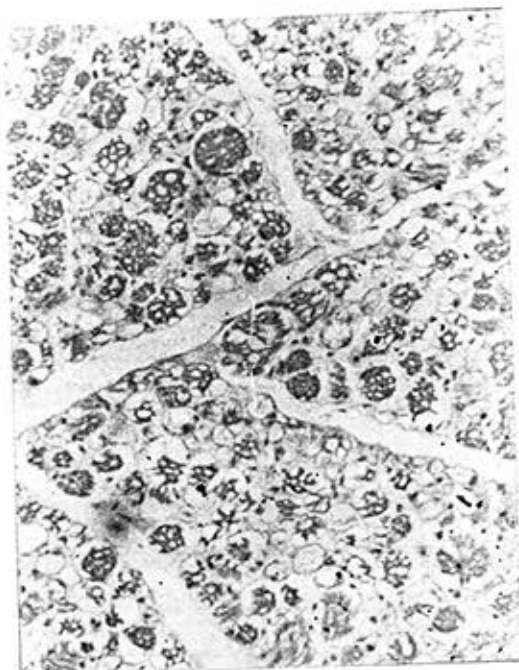


Figura 5. Corte transversal de músculo estriado con vacuolización del sarcoplasma.

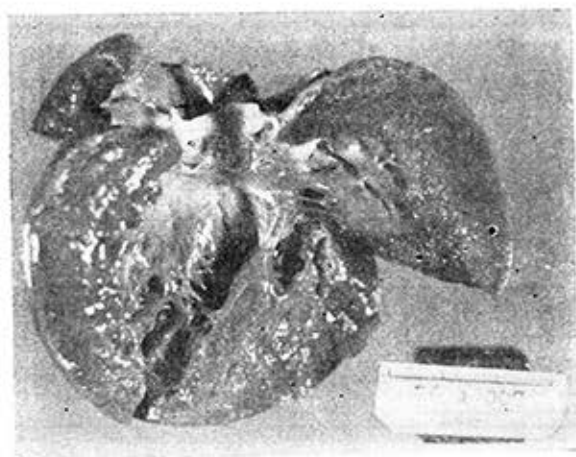


Figura 6. Cardiomegalia. Marcado aumento del espesor de la pared ventricular izquierda. Peso 85,9 g. Peso para un niño de la misma edad 30 g.

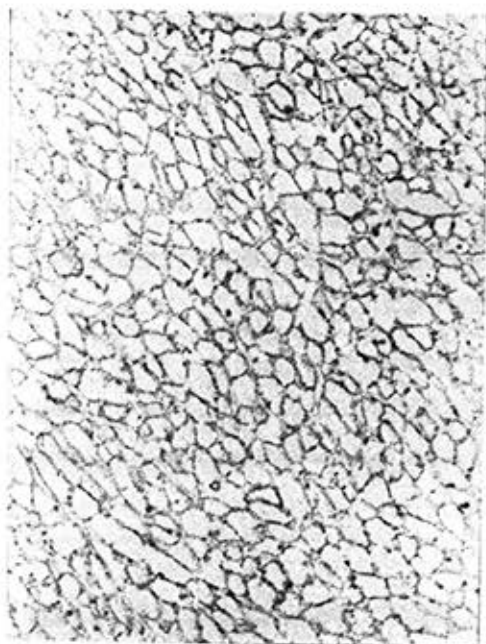
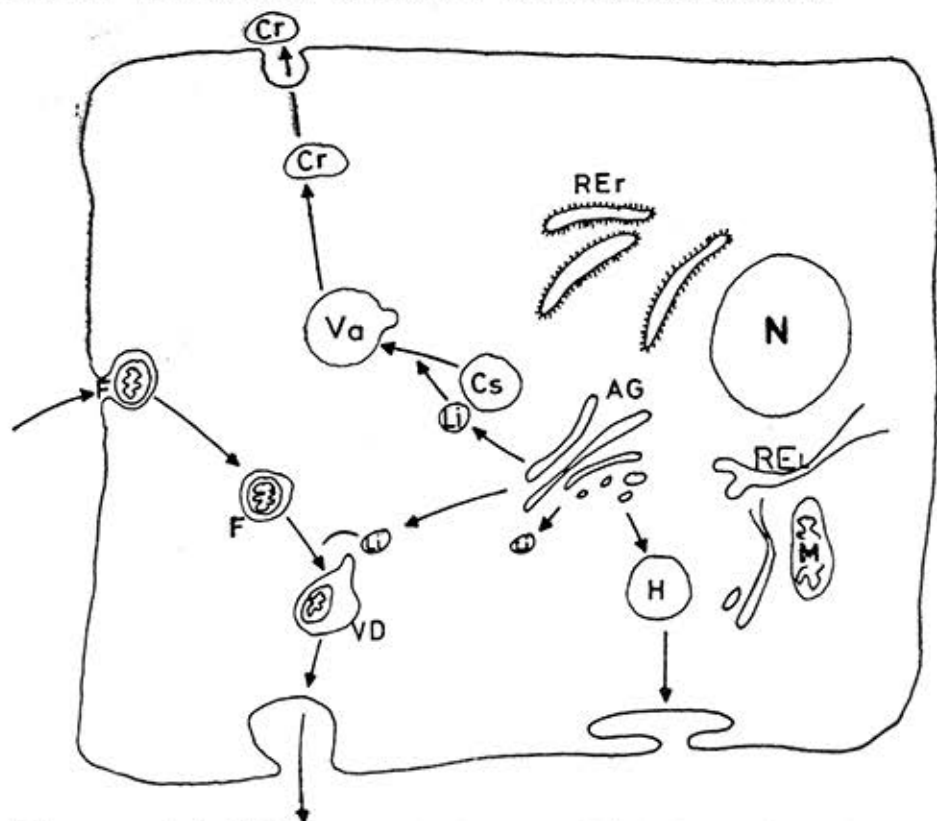


Figura 7. Aspecto en encaje del miocardio por aumento de tamaño y vacuolización de las fibras.

Esquema REPRESENTACION ESQUEMATICA DEL MECANISMO LISOSOMAL



AG: aparato de Golgi. Li: lisosoma primario conteniendo hidrolasas ácidas. F: fagosoma. VD: vesícula digestiva. Cs: citoplasma secuestrado. Va: vacuola autofágica. Cr: cuerpo residual. N: núcleo. H: hormona. RER: retículo endoplásmico rugoso. REL: retículo endoplásmico liso. M: mitocondria.

SUMMARY

García Pérez, W. et al. *Type II glycogenosis in twins. Clinical and biochemical diagnosis.* Rev Cub Ped 52: 2, 1980.

Two identical twins with type II glycogenosis are reported. The clinicopathologic diagnosis was confirmed by the determination of the enzymatic defect. Alpha-1,4-glycosidase is a lysosomal hydrolase which is in deficit in the disease. Type II glycogenosis is one of the so called congenital lysosomal diseases and their best example.

RÉSUMÉ

García Pérez, W. et al. *Glycogénose type II chez des jumeaux. Diagnostic clinique et biochimique.* Rev Cub Ped 52: 2, 1980.

Le travail porte sur le cas de deux jumeaux identiques atteints de glycogénose type II. Le diagnostic clinico-pathologique a été constaté par détermination du défaut enzymatique. L'alpha-1,4-glucosidase est une des hydrolases lysosomiales, laquelle est déficitaire dans cette entité. La glycogénose type II constitue une des dites maladies lysosomiales congénitales, dont celle-ci est un des meilleurs exemples.

РЕЗЮМЕ

Гарсия Перес, В. и др. Гликогеноз типа II у близнецов. - Клинический и биохимический диагноз. Rev Cub Ped 52: 2, 1980

В настоящей работе представляется случай двух идентичных - братьев близнецов, которые страдают гликогенозом типа II. - Клиникопатологический диагноз был подтвержден посредством - установления энзиматического дефекта. Альфа I-4 гликозидаза является одной из лисосомальных гидролаз, которая находится в недостаточном количестве при интересующем нас заболевании Гликогеноз типа II является одной из так называемых лисосомальных врожденных заболеваний, из которых гликогеноз представляет наилучший пример из названной группы.

BIBLIOGRAFIA

1. Hers, H. G. The role of lysosomes in the pathogenesis of storage diseases. *Biochimie* 54: 753, 1972.
2. Hers, H. C. Alpha-glucosidase deficiency in generalized glycogen storage disease (Pompe's disease). *Biochem J* 86: 11, 1963.
3. Hug, G. Treatment-related observations in solid tissues, fibroblast cultures and amniotic fluid cells of type II glycogenosis, hurler disease and metachromatic leukodystrophy. *Birth defects: Original articles. Series Vol IX, No. 2. March, 1973.*
4. Pompe, J. C. Over idiopatische hypertrophie van het. *Ned Tsch. Geneesk* 76: 304, 1932.
5. Bischoff, O. Zur klinischen diela der glycogen speicherungs krankheit (glykogense). *Z. Kinderheilt* 52: 722, 1932.
6. Pustchar, W. Veber angeberche glykogenspeicher kron khett des herzens "thesauris mosis glucogenics" (V. Gierke). *Beitr Pathol* 90: 222, 1932.
7. Di Sant'agnese, D. H. et al. Glucogen storage disease of the heart. Critical review of the literature. *Pediatrics* 6: 607, 1950.
8. Ehlers, K. H. et al. Glycogen-storage disease of the myocardium with obstruction of left ventricular outflow. *Circulation* 25: 96, 1962.
9. Savio Benavides, A. Enfermedad de Pompe. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Rev Cub Ped* 39: 461, 1967.
10. Savio Benavides, A. Glicogenosis tipo II. Reporte del 2do. caso en Cuba. *Rev Cub Ped* 46: 107, 1974.
11. Savio Benavides, A. Estudio clinico, hemodinámico y enzimático en la enfermedad de Pompe. *Rev Cub Ped* 47: 505, 1975.
12. Nihill, M. R. et al. Generalized glycogenosis II (Pompe's Disease). *Arch Dis Child* 45: 239, 1970.

Recibido: julio 22, 1979.

Aprobado: setiembre 26, 1979.