ENFERMEDAD GLICOGÉNICA DE VON GIERKE

Por los Dres. JOSE BAUZA y JOSE MORICE

Hospital Roberto del Río.

Con motivo de haber diagnosticado con certeza un nuevo caso de enfermedad glicogénica, hemos creído oportuno hacer su presentación y publicación, por tratarse de un cuadro relativamente raro y cuyo conocimiento es reciente. En efecto, en Chile se han presentado, hasta la fecha, 4 casos, 2 hermanos en la primera presentación de J. Bauzá², en 1935; otro perteneciente al Dr. H. Henríquez¹⁰, en 1942, y el cuarto, que es el que presentamos actualmente.

Aun cuando el conocimiento de este cuadro es relativamente reciente, ya antes de ello los médicos y clínicos llamaron la atención sobre enfermos que presentaban detención del crecimiento, junto a notable aumento de volumen del hígado y otros signos atribuibles a la falla de esta víscera y que Lereboullet englobó bajo el término de infantilismo hepático (1901). En 1921, Wagner y Parnas hacen la presentación de uno de estos casos y ya señalan la alteración profunda del metabolismo de los hidratos de carbono, del cual hacen un prolijo estudio. Posteriormente hacen comprobaciones análogas Snapper y van Creveld¹⁸, pero el cuadro recibe, además, la primera comprobación anatómica importante y con ello su identificación por von Gierke, quien, en 1929, señala el hecho fundamental de que en esta afección se producen acúmulos anormales de glicógeno en el hígado y riñones en su primer caso, por lo que la llamó hepato-nefromegalia glicogénica y que estas acumulaciones también ocurren en otras vísceras en un segundo caso (1931), por lo que las incluye en las enfermedades por acumulación o tesaurosismos.

Estos conocimientos, unidos a los estudios clínicos y de laboratorio, permitieron la separación de este cuadro de otras afecciones y en especial de otras enfermedades de acu-

mulación por sustancias lipoideas, como son la enfermedad de Gaucher, Tay Sachs, Niemann Pick. Además de que la sustancia química acumulada es distinta, hay una diferencia anatómica, ya hecha notar por el propio von Gierke, que en la glicogenosis el glicógeno se acumula en las células parenquimatosas y en las dislipoidosis, ellas se acumulan en el tejido retículo-endotelial.

Posteriormente se han publicado numerosos casos, pero son especialmente dignos de mención aquéllos que muestran una nueva forma clínica por acumulación de glicógeno en el músculo cardíaco, dando lugar a cardiomegalia y signos de falla cardíaca debidos a ella (Bishoff⁴, Pompe (citado por Beumer), Beumer⁵ y Putschar, Humphreys y Kato¹¹, etc.).

En América del Sur, fuera de las 2 presentaciones ya citadas, tenemos casos publicados en Argentina y Uruguay (Ruiz¹⁷, en 1937; Acuña, Blonduel y Alborez¹, en 1941; E. Peluffo¹⁴, en 1939 y 1944; Bonaba, Saldún y Ferreira⁵, en 1944).

Las denominaciones que ha recibido esta afección son muchas y damos las más empleadas: hepatomegalia glicogénica, tesaurosismosis glicogénica, enfermedad de von Gierke, glicogenosis, disglucogenosis, enfermedad glicogénica, hipoglucemia hepatógena crónica, almacenamiento de glicógeno, etc.

La inmensa mayoría de los autores piensan que se trata de una anomalía congénita del metabolismo hidrocarbonado, ya que la mayoría de las observaciones se refieren a lactantes menores; es cierto que algunos casos han sido reconocidos como tales en niños de edad de 9 años, pero una anamnesis cuidadosa permite reconocer el comienzo de la enfermedad ya en la edad de la lactancia y que habría sido más o menos tolerada hasta la fecha en que fué reconocida; así, por ejemplo, en este nuevo caso que publicamos hoy, la afección, hasta la fecha, ha sido bien tolerada y bien pudo pasar desapercibida un tiempo más.

En algunas observaciones se puede ver la presentación de este cuadro en forma familiar, en varios hermanos de una misma madre. Ellis (citado por Peluffo¹⁴), Goldman, Etchaquet⁹, Ziegler¹², Bauzá², por lo que algunos autores piensan en un defecto cromosómico, pero no se ha podido establecer que se trate de una enfermedad hereditaria.

Por lo que respecta al sexo, la mayoría de los casos descritos corresponden a varones, presentándose también en mujeres, aunque en número más escaso.

En las formas hepatomegálicas, lo primero que suele llamar la atención de los padres es el aumento de volumen desproporcionado del abdomen, que en muchos casos se habría hecho notar desde el primer mes de la vida; este aumento del perímetro abdominal puede acompañarse de un discreto aumento de la circulación venosa de la pared abdominal. Al examen se comprueba que es debido a un gran aumento del tamaño del hígado, que ocupa toda la parte superior del abdomen y cuyo lóbulo derecho ocupa hasta la fosa ilíaca. Su superficie es lisa, uniforme, su consistencia puede estar moderadamente aumentada, su borde es cortante.

El bazo es pequeño, salvo casos en que haya concomitantemente alguna causa de esplenomegalia.

No hay ascitis, no hay ictericia. No obstante, habría algunas observaciones que señalan ictericia transitoria. (Loesche, Thoenes¹⁹, Warnier, Salomón, Andersen¹⁸, Debré⁸).

Junto a ello hay una detención del desarrollo, tanto más notable cuanto mayor es el niño. Hay detención en el crecimiento, cuya intensidad varía de un caso a otro, desde algunos centímetros hasta algunos decímetros, y tanto mayor cuanto mayor es la edad: así, de nuestros 3 casos, el primero al año 3 meses medía 76, que cabe dentro de las variaciones normales, pero a los 4 años medía 81 cms.; en el segundo caso, ya al año se nota una disminución franca de la talla, a 63.2 cms.; en el tercero, en cambio, la alteración del crecimiento es muy pequeña.

Aun cuando el aspecto de estos niños es relativamente armónico, llama la atención que el acortamiento radica principalmente en las extremidades, siendo menor en el tronco y cara.

En un caso de E. Ziegler²¹, dentro del cuadro general de enanismo, se señala, en especial, una acromicria pronunciada.

En grandes rasgos, el aspecto de estos enfermos se puede resumir: tronco y cabeza demasiado grandes para extremidades cortas y delgadas.

La distribución del panículo adiposo es desigual, más abundante en el tronco y cara (facies lunar de van Greveld), escasea en las extremidades. No obstante, salvo que actúen, además, otras causas, estos niños no ofrecen un aspecto precario. En algunos casos, el desarrollo de panículo predomina en tal forma en tronco y genitales externos, que recordaría la distrofia adiposo-genital de Frölich. La musculatura, poco desarrollada, presenta marcada hipotonía; el enfermo, por lo

general, no tiene gran tendencia al movimiento; hay franco retardo en las funciones estáticas, se describen casos que anduvieron después del quinto año. En nuestros 2 primeros casos esto era un hecho fehaciente; en el tercero, en cambio, no hubo retardo en la edad en que dió sus primeros pasos, pero en todo caso, presentaba franca hipotonía.

Von Gierke señala que en uno de sus casos hubo caída del cabello; Unshelm²⁰ señala hipertrichosis.

Las glándulas genitales pueden no estar alteradas, pero se señala una pubertad tardía, en un caso de Worstar-Drought la menstruación se presentó a los 18 años, junto con la mejoría de la afección glicogénica; en el caso de E. Ziegler²¹, el desarrollo no se había producido aún a los 23 años; en los casos de Henriquez¹⁰ y Peluffo¹⁴ no habían descendido los testículos y en uno de nuestros casos anteriores, cuya autopsia daremos ahora, hay una fibrosis total de ambos testículos. Los órganos genitales externos conservan su aspecto infantil.

No hemos encontrado descripción de alteraciones digestivas especiales, ni eran notorias en ninguno de nuestros 3 casos.

Puede haber un ligero grado de disnea, atribuible a que el gran aumento de volumen del hígado rechaza el diafragma hacia la cavidad torácica y, además, a la acidosis casi permanente de estos pacientes.

Por parte del sistema óseo tenemos detención del crecimiento y desarrollo, ya que hay retraso en el cierre de las fontanelas, en la aparición de los núcleos y en el crecimiento en longitud. Esta detención se ve alternada con períodos de crecimiento que a la radiografía se ven traducidas por fajas o por líneas transversales más oscuras. La radiografía revela, además, en ocasiones, notable osteoporosis, lo que favorecería la presentación de fracturas por pequeños traumatismos. Biederman, citado por Peluffo¹⁴; Hertz, citado por Bossut⁶, y Bauzá².

Esta afección es, por lo demás, bien tolerada y los enfermos no presentan sufrimientos especiales, salvo en algunos casos en que, a causa de la hipoglicemia, se presentan ataques eclámpticos con ocasión de infecciones o sin ellas, como en uno de nuestros casos. Además, por esa misma causa suelen tener un gran apetito, en ocasiones verdadera voracidad, que en general es selectivo hacia las sustancias hidrocarbonadas. Se señalan, además, estados de cansancio, sudoraciones profusas, ataques de vómitos acetónicos. Todo ello atribuible

a la hipoglicemia que presentan estos enfermos, síntomas que, según Beumer³, siempre se despiertarían en una anamnesis prolija.

Puede haber en estos enfermos trastornos del metabolismo del agua, que se traducirían por edemas fugaces, que no tendrían otra explicación (caso de Unshelm), como en uno de nuestros primeros casos.

Como decíamos al iniciar esta presentación, hay casos en que el acúmulo de glicógeno no se realiza exclusivamente en el hígado, sino que, además, y en forma preponderante en el corazón, dando lugar a las formas cardiomegálicas.

Uno de los primeros hallazgos corresponde a Bischoff¹, que en un caso en que se diagnosticó una cardiopatía e hígado cardíaco, la autopsia reveló aumento de ambas vísceras, contenido en glicógeno con los caracteres de una enfermedad glicogénica; igual cosa sucedió a Beumer y Putschar, en otro caso.

La glicogenosis cardíaca podría presentarse como única manifestación de la dolencia, o lo que es más frecuente, acompañando a una glicogenosis hepática.

Estos enfermos presentan palidez, cianosis, disnea en ocasiones paroxística, adinamia, crisis de insuficiencia cardíaca y aun muerte súbita.

El estudio electrocardiográfico permitiría ver la participación mayor o menor del miocardio en formas que aparecen como glicogenosis hepática, como en un caso presentado por Peluffo.

En las formas cardíacas, la percusión, y sobre todo la radiografía, nos muestran un gran aumento global del corazón.

En las formas en que hay aumento del hígado y del corazón, son las manifestaciones cardíacas las que ocupan el primer plano.

Seguramente, del gran número de cardiomegalias idiopáticas del niño, se irán desglosando los casos que corresponden a esta forma cardíaca de la glicogenosis.

Aun cuando el primer caso descrito por von Gierke presentaba una nefromegalia glicogénica, no se han encontrado casos similares ni manifestaciones renales propiamente tales, salvo el caso de Ziegler, que en vida presentó albuminuria e insuficiencia renal y que en la autopsia se demostró como una pío-nefrosis, además de una infiltración renal por glicógeno.

Bonaba, Saldún y Ferreira⁵ presentan 1 caso de glicogenosis de forma predominantemente cardíaca, que tenía, además, un síndrome de estenosis pilórica, hipertrófica y piensan que ella puede ser debida a la acumulación de glicógeno en el píloro, señalan ellos la posibilidad de que otros casos de estenosis pilórica hipertrófica tengan igual patogenia. Robert Debré⁸, ya con anterioridad, habría expresado una opinión similar.

Aun cuando existe la posibilidad de nuevas formas clínicas, hasta ahora se acepta, por lo general, las dos formas fundamentales ya señaladas por van Craveld (1939), formas hepatomegálicas y cardiomegálicas (Manter y Bowmann¹²).

Al iniciar nuestra presentación, hacíamos notar que desde los primeros estudios de esta afección, se llamó la atención sobre la profunda alteración del metabolismo hidrocarbonado, pasando esta afección a ser una enfermedad del metabolismo. Esta alteración se caracteriza fundamentalmente por dos hechos paradójales, por un lado una hipoglicemia persistente y rebelde y, por otro, por una acumulación de cantidades anormales de glicógeno en los órganos que normalmente lo contienen, pero principalmente en el hígado y corazón, dando origen a hépato y cardiomegalia, menos frecuentemente a nefromegalias.

Esta hipoglicemia es permanente y aunque presenta variaciones de un día a otro o en las diversas horas del día, siempre presenta valores por debajo de lo normal. Se señalan cifras extremas de 0,30 o aún como en los casos de Wagner y Parnas y de E. Ziegler²¹, en ocasiones no existía azúcar en la sangre.

No obstante, debemos hacer notar que en oportunidades se puede encontrar cifras vecinas a la normal, como nos aconteció con nuestro primer caso, en que un primer examen dió valor de 0,96 gr. por mil y en que posteriormente se encontró cifras bajas. Por lo tanto, cuando se sospecha este diagnóstico, se debe hacer varios exámenes si la sintomatología clínica nos permite pensar en esta afección.

Otra característica de esta hipoglicemia es su rebeldía a los diversos fármacos u hormonas que habitualmente provocan un aumento de ella como la adrenalina, extractos suprarrenales, extractos hipofisiarios y tiroideos, que o no la modifican o lo hacen en una proporción mucho menor que normalmente.

Wagner y Parnas lograron, mediante fuertes dosis de extracto tiroideo, elevar la glicemia, pero se produjo, además,

fuerte aumento de la lipemia, lipuria y esteatorrea; en una segunda prueba dieron, además, una dieta sin grasas, pero a las 5 semanas se produjo una xeroftalmía. Las dosis no tóxicas de tiroxina no lograrían aumentar la glicemia.

Rauh y Zelson¹⁵, en un caso típico de esta afección, encontraron reacción normal a la adrenalina, lo que ellos atribuyen a encontrarse en los primeros estadios y aun habría cierta cantidad de glicógeno capaz de ser liberado.

La administración de glucosa daría lugar a curvas de glicemias anormales y de diversos tipos; en unos el ascenso sería lento y gradual, llegando al máximo después de la hora y media y seguidas de hipoglicemia; en otros sería seguido de un ascenso rápido y prolongado como en la diabetes.

Nuestros enfermos estudiados presentan una elevación muy escasa y lenta de la glicemia, que no alcanza aún a la cifra normal, pertenecen más bien al primer tipo llamado suprarrenal, en contraposición al segundo llamado pre-diabético, a indicación de Debré⁸ y colaboradores.

Un hecho interesante y digno de notar es el señalado por Mason y Andersen¹³, que las curvas de glicemia, después de administrar levulosa y galactosa, son similares a las normales, a lo que ellos dan importancia en el estudio de la patogenia del cuadro.

En raros casos se señala glicosuria después de la sobrecarga de glucosa. Entre los 23 casos recolectados por Mason y Andersen, sólo en 2 había glicosuria.

Junto a la hipoglucemia tenemos la formación de cuerpos cetónicos que se eliminan por la orina y la respiración y aumento de ellos en la sangre. Esta acetonemia puede ser permanente, en todo caso ella está presente y es mayor en ayunas. Esta eliminación de cuerpos cetónicos por la respiración, era muy marcada en nuestros 3 casos, en que el olor era permanente e invadía la sala y apenas se modificaba con la ingestión de alimentos, aun azucarados.

Por otra parte, la hipoglicemia de estos enfermos sería muy sensible a la insulina, aun en cantidades mínimas, ya que cifras como 2 unidades, provocarían graves estados hipoglicémicos.

La otra alteración fundamental de esta afección, con seguridad causa de la anterior, la constituyen los depósitos anormales de glicógeno en los diversos órganos, pero fundamentalmente en el hígado.

Esta acumulación, fuera de los cambios histológicos y aumento de volumen que provoca, tiene una particularidad que la distingue de otras posibles acumulaciones de glicógeno y es su fijeza.

En efecto, ya llamó la atención de los primeros investigadores y, entre ellos, a Claude Bernard, que el glicógeno contenido en el hígado disminuye rápidamente después de la muerte y se va transformando en glucosa. Como dato ilustrativo señalaremos experiencias de G. H. Roger¹⁶ sobre las titulaciones de la glucosa después de la muerte en animales de experimentación: a los 9 minutos el contenido de glucosa es 4 veces mayor que recién muerto y a los 25 minutos es 12 veces mayor. Este fenómeno, tomado al comienzo como cadavérico, se demostró pronto como producto de actividad enzimática de la célula hepática misma.

Pues bien, von Gierke, junto con señalar el aumento de cantidades anormales de glicógeno, señaló que en los enfermos de glicogenosis, el glicógeno no se desintegraba y permanecía fijo un tiempo anormalmente largo. Esta comprobación ha sido hecha ulteriormente por numerosos autores.

Junto a la hipoglicemia y acetonemia, se puede encontrar en estos enfermos una hiperlipemia marcada, que incluso en ayunas ya puede provocar un enturbiamiento marcado del suero (Beumer³). Esta hiperlipemia no desaparece con la insulina, como sucede con la diabetes. Beumer³ y Loeschke dan gran valor al estudio de la lipemia provocada por la administración de grasas para el diagnóstico diferencial con la cirrosis hepática, en que según Brügger (citado por Beumer³) no se produce lipemia después de la administración de grasa o ella es moderada.

Además, habría hipocleremia secundaria a la acidosis: hipofibrinogenia hepatógena comprobada por Hertz (citado por Bossut⁶), que sería predisponente a las hemorragias (Beumer³). En algunos casos se ha comprobado hiperproteinemia (E. Ziegler²¹).

Puede existir un ligero grado de anemia, que en algunos casos podría llegar a ser grave (Eppinger); también puede haber manifestaciones hemorrágicas (Dibré⁸, Ziegler²¹). Peluffo¹⁴ cita un caso de anemia de células falciformes en un descendiente de negro, que, además, presentaba las características de la afección que nos ocupa.

Al estudiar la evolución y pronóstico debemos distinguir entre la forma hepatomegálica y cardiomegálica.

En la forma hepatomegálica la evolución sería prolongada, de años o decenios y la terminación sería la mejoría (van Creveld, Biedermann, Hertz, Worster-Drought, Unshelm). Ella puede presentarse en la edad escolar o aún más tardíamente, como en el caso de Worster-Drought a los 18 años. En un caso de Wagner y Parnas mejoró de la enfermedad glicogénica y quedó a continuación una diabetes.

La baja resistencia general de estos enfermos los hace fácil presa de afecciones intercurrentes y en especial del aparato respiratorio, de las cuales suelen sucumbir. A continuación presentamos uno de nuestros primeros casos que sucumbió de una bronconeumonía, desgraciadamente no hemos tenido conocimiento del estado actual del otro hermano.

Las formas cardiomegálicas tienen un pronóstico más sombrío y no encontramos casos publicados de sobrevida prolongada o curaciones como en las formas hepatomegálicas.

La anatomía patológica nos muestra lesiones propias de la acumulación de glicógeno, señalada por von Gierke en el hígado y riñones, pero que posteriormente se ha encontrado en todos los órganos.

El órgano más afectado es el hígado que alcanza tamaños y pesos considerables; así, en los casos de von Gierke pesaba 1,800 y 2,000 gramos. En un caso de W. Manter y S. Bowmann¹² pesaba 1,025 grs. en un niño de 14 meses (normal alrededor de 300 grs.).

La superficie de corte es ligeramente granulosa, córnea, vidriosa, de color rojo pardo.

Como se comprende, la causa de este aumento de volumen es el mayor contenido en glicógeno, que, a su vez, atrae agua hacia el interior de la célula. En un caso de von Gierke, el glicógeno formaba el 14,43 % del peso total de hígado; en el caso de Manter y Bowmann¹², el 14 %; siendo el valor normal 0,10 %, según van Creveld. La tinción del glicógeno se hace de preferencia por el carmín de Best. Las células están muy agrandadas y de contornos netos, aparecen con el aspecto de células vegetales (Putschar).

Aun cuando puede haber un ligero aumento del tejido intersticial, no habría asociación con procesos cirróticos o inflamatorios, tampoco se encuentra alteración de las vías biliares. En un caso de Peluffo, que clínicamente parece corresponder a una glicogenosis, la biopsia demostró, junto a la infiltración glicogénica, zonas de aspecto cirrótico con tejido

conjuntivo joven infiltrado por células de aspecto linfocitoide, que disgregan y fragmentan el parénquima hepático.

La otra característica importante de esta infiltración glicogénica es la ausencia de la glicogenolisis normal después de la muerte. Así, en el caso de Unshelm²⁰, el polvo seco del hígado poco después de la muerte contenía 47,7 % de glicógeno y el obtenido una semana después, 45,9 %, lo que es casi una ausencia de glicogenolisis en un lapso tan grande.

Después del hígado, como decíamos, el órgano más frecuentemente afectado es el corazón, que puede alcanzar tamaños considerables en las formas cardiomegálicas.

Pero aun cuando clínicamente no se demuestra un aumento de tamaño ni manifestaciones cardíacas y a la autopsia el tamaño y el peso del corazón es cercano al normal, el examen histológico revela acúmulos de glicógeno aumentados en la fibra cardíaca.

Como ya lo hemos dicho, en todos los órganos (cerebro, medula, músculos, etc.) hay aumento anormal de contenido en glicógeno. En nuestra primera presentación señalábamos el dato de Unshelm²⁰, que no se había encontrado aumento o acúmulo de glicógeno en el bazo y timo, hemos encontrado ulteriormente casos en que se señala aumento del bazo (Manter y Bowmann¹²).

Sólo en 3 casos encontramos señalado un aumento notable del tamaño de los riñones. Fuera de esta acumulación de glicógeno, Krakower (1936) llamó la atención sobre la acumulación contemporánea de grasas en el hígado y corazón. En nuestro primer enfermo, la tinción específica demostró abundante contenido en grasas, no así en el tercer caso que ahora mostramos, en que el contenido es normal.

Fuera de este tipo de lesiones, se han buscado afanosamente lesiones en los órganos endocrinos, que puedan explicar estas anomalías del metabolismo.

E. von Gierke encontró una fuerte atrofia de las glándulas suprarrenales en su primer caso; no se han señalado lesiones similares en otros casos. Putschar y Unshelm encontraron lesiones pancreáticas.

Hertz, citado por O. Bossut⁶, encontró asociación de este cuadro con el mixedema.

La patogenia de esta afección aun no está resuelta y ello nos obligará a repasar sumariamente las diversas opiniones e hipótesis que tratan de explicarla.

Algunos autores creen que se trata de la persistencia o prolongación de un estado fetal (von Gierke, van Creveld).

En efecto, en el feto, el hígado y diversos órganos tienen grandes depósitos de glicógeno, que, además, está fijamente unido a las células, ya que al igual que en la enfermedad de von Gierke, no se produce en ellas la glicogenolisis "post mortem" en la forma en que lo hace en el individuo después de nacido y normal. Se trataría, como piensa Fishler, de una de esas funciones en evolución y que ésta se detiene antes de llegar a su término.

Para otros, basándose en que si agregamos al hígado de enfermedad glicogénica, papilla de hígado normal se produce la glicogenolisis en las condiciones normales, se trataría de la ausencia de un fermento glicogenolítico o diastasa (Schönheimer). Unshelm²⁰, estudiando la eliminación de diastasa urinaria, ha visto que ella se encuentra aumentada en esta afección, lo que él cree le permitiría rechazar esta hipótesis.

Recientemente, Mason y Andersen¹⁸, basándose en el estudio de las curvas de tolerancia de levulosa y galactosa normales y la alterada de la tolerancia a la dextrosa, cree que en esta afección el hígado sería capaz de formar glicógeno de los 2 primeros azúcares y no del tercero de ellos.

Entre las numerosas hormonas que produce la hipófisis, hay una estudiada por Young y Houssay, que tiene la función de elevar la glicemia, llamada hormona hiperglucemiante. Esta hormona tiene, por lo tanto, una función antagónica a la insulina y por ello ha sido también llamada hormona contrainsular o diabetógena. Su aplicación en forma adecuada en animales de experimentación, da lugar a cuadros en todo análogos a la diabetes pancreática; además, la clínica habría mostrado cuadros de diabetes en algunos casos de hiperfunción hipofisiaria, como la acromegalia. Su conocimiento daría explicación a algunos casos de diabetes, en que no encuentra alteraciones de los islotes de Langerhans.

A su vez, la ausencia de esta hormona mitigaría la intensidad de la diabetes; si a un perro, además de la pancreatectomía, se le extirpa la hipófisis, no se hace diabético, justamente por la ausencia de la hormona antagónica a la insulina.

De allí que se haya pensado en que esta enfermedad caracterizada por una hipoglicemia fuera debida a una alteración hipofisiaria, Ellis y Paine, citados por Peluffo¹⁴; Hertz, citado por Bossut⁶; Ziegler²¹; etc., tanto más cuanto que estos enfermos presentan trastornos del crecimiento, en que la hipófisis juega tan importante papel.

No obstante, ni los ensayos terapéuticos con extractos hipofisarios han dado resultados positivos, ni la anatomía patológica ha revelado lesiones hipofisarias.

También se ha pensado en las suprarrenales, cuya hormona medular la adrenalina, tiene conocidamente una acción hiperglucemiante y, además, en sus lesiones (Addison), hay tendencia a la hipoglicemia.

Pero ya que el cuadro de estos enfermos dista mucho del cuadro de los enfermos de insuficiencia suprarrenal, que la acción de la adrenalina y hormonas suprarrenales no logran movilizar el glicógeno y que sólo en algunas autopsias (un caso de von Gierke) se han encontrado alteraciones de ellas, permiten eliminar esta glándula como causante del cuadro.

El fracaso de las hormonas tiroideas (también hiperglucemiantes) y la escasa frecuencia de asociaciones de este cuadro con lesiones del tiroides (un caso de Hertz), también permiten eliminar a esta glándula.

El páncreas, cuyas funciones están tan íntimamente ligadas al metabolismo hidrocarbonado, también está entre los órganos que posiblemente pueden causar el cuadro. La producción de un exceso de insulina o hiperinsulinismo, como se presenta en las neoformaciones de los islotes de Langerhans, ha sido rechazada por que estos enfermos son muy sensibles a la insulina y, además, porque la hipoglicemia insulínica cede a la adrenalina, lo que no sucede en estos enfermos. El caso de Wagner y Parnas, que después de mejorar, dejó tras sí una diabetes, es muy sugestivo, sin embargo, y para Beumer⁸ lo más probable es que se trate de una alteración funcional del páncreas¹.

A la luz de los conocimientos actuales clínicos y experimentales, el caso citado, único en la literatura revisada, se podría interpretar como una hiperactividad inicial de la porción insular del páncreas, seguida de un segundo período de agotamiento funcional.

R. Debré⁸ y colaboradores, quieren hacer de esta afección de acumulación de glicógeno una manifestación de una alteración metabólica general, que tanto puede ser la causa de una acumulación de cuerpos grasos (esteatosis hepática) como de glicógeno y que engloba bajo la denominación genuina de policonías. Ellos ven en éstos un trastorno global del sistema neuroendocrino, que regula el metabolismo de los hidratos de carbono y grasas. La observación de Ziegler demuestra, junto a las lesiones de glicogenosis, zonas que corresponden a la esteatosis: igual cosa en el caso de B. Kramer.

citado por R. Debré⁹. Otros piensan en posibles lesiones del hipotálamo (Moore).

El diagnóstico diferencial deberá hacerse con todas las enfermedades acompañadas de hepatomegalia: cirrosis hepática, tumores hepáticos, hidatidosis, lúes, tuberculosis, leucemia, esteatosis hepática, enfermedad de Niemann Pick y Gaucher, etc.

Creemos que no vale la pena insistir en los signos diferenciales y en muchos casos deberá recurrirse a la biopsia del hígado para asegurar el diagnóstico, aun en este caso deberá tenerse en cuenta que en varias circunstancias puede encontrarse aumento de glicógeno celular, tales como alimentación con sobrecarga de azúcares y diabetes, pero aquí, además de una imagen histológica distinta, el glicógeno no tiene la firmeza que hay en la glicogenosis.

Respecto al tratamiento podemos decir que hasta ahora es nulo, ya que han fracasado todos los intentos terapéuticos.

Unshelm²⁰ presenta un caso de evolución excepcionalmente corta (6 a 7 semanas), que cedió a la radioterapia.

Observaciones clínicas.

1.—Werner C. (Bol. 46/1946). Ingresa al hospital el 10 de julio de 1946, a la edad de 2 años. Sus antecedentes son los siguientes:

Hijo de madre y padre jóvenes (30 y 28 años, respectivamente), aparentemente sanos, con reacción de Kahn negativa. Es primer y único hijo. No hay abortos.

En la familia hay un tío materno que está actualmente enfermo de tuberculosis pulmonar. No convive con el niño.

Nació de embarazo y parto normales, ignorándose el peso del nacimiento, pero, al parecer, fué considerado eutrófico.

Ha tenido algunos estados gripales y colitis. Sarampión a los 18 meses.

Fuó alimentado con leche materna exclusiva durante 8 meses, después alimentación mixta, pecho con 2 sopas y un puré, frutas; sólo al año 11 meses, y un mes antes de su ingreso, se quitó definitivamente el pecho, reemplazándolo por leche de vaca y teniendo ya una alimentación completa.

Enfermedad actual: Ingresa al Hospital porque 3 meses antes, en un examen de rutina, se le encontró el hígado excesivamente aumentado de tamaño, por lo que se le recomienda hospitalización. La madre declara que había notado aumento de volumen del abdomen ya antes del año de edad. No ha tenido manifestaciones dolorosas.

Examen físico de ingreso: Peso: 11,000 grs. Talla: 81 cms. Circunferencia craneana: 48.5 cms. Tórax: 50 cms. Abdomen: 52 cms. Fontanelas y suturas completamente cerradas. No presenta signos de cráneo tabes.

11411

Ojos, faringe, cavidad bucal y nasal: normales. Dentadura: ———. Tórax:

11411

bien conformado. Corazón: tonos normales. Pulmones: matidez en la base derecha. Abdomen: abombado, no se observa circulación venosa superficial; palpación fácil. Hígado de límites aumentados. Por arriba llega hasta el 4° espacio intercostal. Por abajo (a nivel de la línea axilar anterior) por debajo del ombligo. Conserva más o menos su forma. Bazo no se palpa. No hay líquido ascítico. Piel sana, no hay ictericia.

Tonus muscular disminuido. Adiposidad preferente en la cara, cuello, tronco y raíces de los miembros. Camina solo. Habla monosílabos. Aliento acetónico.

Evolución (resumen): Durante su hospitalización se practicaron los siguientes exámenes: Reacción de Kahn negativa; colesterinemia, 0.40 gr. por mil. Reacción de Weinberg negativa:

Hemograma: Hematíes: 5,100,000; Hb.: 85 %; Leucocitos: 9,300.

Monocitos:	6 %	Baciliformes:	2 %	Eosinófilos:	0 %
Linfocitos:	57	Juveniles:	0	Basófilos:	0
Segmentados:	22	Mielocitos:	0		

Los exámenes de orina (2 en total) revelaron la presencia de acetona ++. Una radiografía del abdomen, previo neumocolon, da el siguiente resultado: hígado aumentado de tamaño, pero de bordes regulares.

La ausencia de alteraciones hematológicas, de esplenomegalia, ascitis, ictericia, así como la ausencia de eosinofilia y reacción de Weinberg negativa, hicieron descartar a priori leucemias y otras enfermedades hemáticas, cirrosis, hidatidosis, etc. Ello, unido a la acetonemia y olor acetónico del aliento, llevaron a pensar en la posibilidad de una enfermedad de von Gierke y se practicó, desde luego, un estudio de su glicemia y una curva de ella después de la administración de glucosa, la que dió el siguiente resultado:

Glicemia en ayunas: 0.53 gr. por mil

Glicemias después de la ingestión de 15 grs. de glucosa:

a la media hora:	0.92 gr. por mil
a la hora:	1.08 gr. por mil
a las 2 horas:	1.06 gr. por mil
a las 3 y media horas:	0.63 gr. por mil

Como la hipoglicemia y la reacción observada confirmaran la suposición diagnóstica, se practicó una biopsia del hígado, de la cual el anatómo patólogo, Dr. Guzmán, da el siguiente resultado: "Tejido hepático con su estructura lobulillar reconocida. Los espacios portobiliares de Kiernan se observan niti-

damente; sin embargo, la conformación del parénquima hepático presenta caracteres especiales; la trabeculación hepática ha desaparecido debido a que las células hepáticas están hinchadas y comprimidas, colocándose unas con otras.

El protoplasma celular es claro, como vacío; los límites celulares son nítidos. Los núcleos son más bien chicos, bien teñidos, las más de las veces centrales. Por esta compresión de los elementos entre sí, no se reconocen las venas centrales ni los capilares intralobulillares. El tejido conjuntivo, en algunos sectores se encuentra ligeramente engrosado e infiltrado de elementos linfocitarios".

Biopsia de hígado.

Teniendo ya resuelto el problema diagnóstico, completamos el estudio de nuestro enfermito con la prueba de la adrenalina, que dió el resultado siguiente:

Glicemia en ayunas	0.59 gr. por mil
--------------------	------------------

Glicemias después de la inyección de 3/4 de cc. de solución de adrenalina al 1 por mil:

a la media hora	1.20 gr. por mil
1 hora después	1.00 gr. por mil
2 horas después	0.93 gr. por mil
3 y media horas	0.57 gr. por mil

Obtuvimos igual que en la prueba de la glucosa, una curva baja, tardía y que a las 3 y media horas ya estaba bajo lo normal.

Debemos hacer notar que durante su estada de 116 días, no apreciamos ningún cambio fundamental en la sintomatología de Megada; persistió siempre

su apetito voraz, su aliento acetónico y, en general, todos los síntomas del comienzo.

Antes de su egreso tuvo una enteritis sin mayores consecuencias y finalmente se agregó una coqueluche, por lo que se le dió de alta. Hemos podido controlarlo hasta 3 meses después de su egreso, comprobando que se encuentra en buenas condiciones generales, pero siempre con su alteración hepática.

Otros exámenes practicados son: radioscopia de tórax y reacciones Mantoux, que han resultado negativas. Radiografía de la silla turca, que la muestra de tamaño y forma normales. Radiografía de extremidades que no muestra retraso en la aparición de los núcleos, solamente una ligera osteoporosis y anillos transversales de crecimiento. Un electrocardiograma no muestra alteraciones significativas. Damos a continuación el examen de la lipemia realizado gracias a la gentileza del Dr. Julio Cabello:

Lípidos totales	5.10 grs. por mil
Grasa neutra	0.29 grs. por mil
Ácidos grasos totales	2.73 grs. por mil
De los fosfolípidos	1.39 grs. por mil
De los ésteres colest.	1.06 grs. por mil
De la grasa neutra	0.28 grs. por mil
Colesterol total	2.37 grs. por mil
Libre	0.77 grs. por mil
Esterificado	1.60 grs. por mil
Fosfolípidos	1.76 grs. por mil

2.—Leonidas H. Ingresó por primera vez al hospital a la edad de 1 año y 3 meses (22 de noviembre de 1932). Sus antecedentes son los siguientes: Hijo de padres no parientes entre sí, jóvenes y sanos (28 y 27 años de edad), sin antecedentes luéticos ni tuberculosos; el padre es alcohólico moderado. La primera vez que ingresó tenían 3 hijos, siendo los 2 mayores sanos; posteriormente han tenido un cuarto hijo, que presentamos a continuación, quien ha tenido un cuadro mórbido igual al de Leonidas.

Por parte de la familia se señala, sin mayores detalles, que un hijo de una hermana del padre y un primo de la madre de nuestros enfermos, murió a la edad de 10 meses y presentaba en vida un abdomen muy abultado (?).

Nacido de un parto normal de término, después de un embarazo igualmente normal, con un peso de 3.400 grs.

Ha sido sano, no acusa enfermedades anteriores. Las condiciones de higiene en que ha vivido son satisfactorias.

Pecho exclusivo durante los 7 primeros meses de vida; recibió alimentación mixta (pecho y sopas) hasta el año, desde entonces alimentado artificialmente con leche de vaca, sopas, purés y frutas.

Enfermedad actual (XI-1932): Desde hace 3 meses su madre nota un progresivo aumento de volumen del abdomen. No ha presentado manifestaciones dolorosas. Ha disminuido en peso (su madre calcula que ha disminuido 3 a 4 kilos). Hace días deposiciones diarreicas, que cedieron a un tratamiento indicado por un médico de la localidad (Rancagua), quien comprueba, además, que el aumento del abdomen es producido por un agrandamiento del hígado y recomienda a la madre venir a la capital.

Examen físico (XI-1932): Peso: 8.120 grs. Talia: 76 cms. Circunferencia craneana: 44 cms.; abdominal: 50 cms. Fontanela anterior: abierta, grande; suturas cerradas; fontanela posterior y laterales: cerradas. No hay craneotabes. Cráneo: bien conformado.

Ojos, cavidad bucal y nasal: normales; faringe: libre; lengua: un poco saburral al centro; dentadura: 3/4.

Forma de tórax: normal; corazón y pulmones: normales.

Abdomen globuloso, con ligero desarrollo venoso. Hígado alcanza hasta la fosa ilíaca, a nivel de la línea axilar anterior derecha, en la línea media rodea al ombligo mediante una escotadura, superficie lisa, regular, consistencia dura, borde cortante. Sus dimensiones son: se separa del reborde costal, a nivel de la línea mamilar derecha, en 12 cms. y en la izquierda 10 cms. El hígado alcanza hacia la izquierda hasta la línea axilar anterior. Bazo no se palpa. No se comprueba líquido ascítico. Piel sana. No hay ictericia. Hipotonía muscular. Se sienta. Se mantiene en pie con dificultad. No da pasos. Micropoliadenia inguinal discreta. Reflejos normales. Sensorio y mentalidad despejados.

Evolución clínica (resumen): A los 2 días de su ingreso (24-XI-32) presenta cuadro gripal y congestión pulmonar, teniendo en su curso un fuerte descenso del peso y acompañado de un gran decaimiento.

Llama la atención un fuerte olor a acetona del aliento, a pesar de recibir una alimentación completa y abundante.

Durante su estada se le practicaron los siguientes exámenes:

Reacciones de Kahn y Wassermann: negativas.

Reacción de Weinberg: negativa.

Los exámenes de orina señalan constantemente acetonnuria y en dos oportunidades indicios de glucosa.

Glicemia: 0.96 gr. por mil.

Recuento y fórmula sanguínea (24-XI-32):

Eritrocitos: 4.800.000.

Leucocitos: 9.300.

Basófilos: 0; **Eosinófilos:** 1; **Mielocitos:** 0; **Juveniles:** 0; **Baciliformes:** 4; **Segmentados:** 34; **Linfocitos:** 47, y **Monocitos:** 13.

13-XII-32:

Eritrocitos: 4.760.000.

Leucocitos: 15.000.

Basófilos: 0; Eosinófilos: 0; Mielocitos: 0; Juveniles: 0; Baciliformes: 5; Segmentados: 38; Linfocitos: 48, y Monocitos: 9.

Como en la época de su primera hospitalización, no conocíamos el cuadro de esta afección, ni existía ningún antecedente que hiciese probable ninguna afección familiar, pensamos que lo más probable era un tumor difuso del hígado y procedimos a practicar una biopsia.

Se hizo con anestesia general una laparatomía media, encontrándose un hígado enorme, pero de aspecto exterior normal en coloración, consistencia, sin nódulos que pudieran hacer pensar en una neoplasia nodular; la exploración de las vísceras restantes fué negativa, no había líquido ascítico.

El resultado del examen histopatológico lo damos más adelante.

La herida operatoria cicatrizó en buenas condiciones y es dado de alta a los 27 días de hospitalización.

Consulta de policlínica del 6-II-33: Peso: 6.520 grs. Enflaquecimiento especialmente notorio de las extremidades; cara y tórax relativamente llenos. Examen cardiopulmonar negativo. Hígado a 12 cms. del reborde de la línea mamilar derecha. Deposiciones coloreadas. No hay ictericia ni ascitis. Transpiraciones profusas. Ha presentado pequeños ataques eclámpticos. Ligero edema de las extremidades inferiores. No se pone de pie. Fontanela anterior abierta.

Consulta de policlínica del 24-V-33: Peso: 8.760 grs. Mejor estado general. Buena coloración de la piel y mucosas. La circulación colateral del abdomen ha aumentado. Examen cardiopulmonar negativo. Hígado Mega hasta la fosa ilíaca derecha. No se pone de pie ni anda. Radioscopia de tórax negativa. Su madre hace notar el buen ánimo y apetito voraz del paciente. No ha tenido ataques. Transpiraciones menos profusas.

Segunda hospitalización (Junio 23 de 1933): Ingres a por una coqueluche complicada de bronconeumonía, afecciones que mejoran, siendo dado de alta en condiciones relativamente buenas. Sigue con su hígado grande; signos de distrofia, retardo en sus funciones estáticas.

Exámenes practicados:

Uremia: 0.20 gr. por mil.
Glicemia: 0.86 gr. por mil.
Orina: urobilinuria y acetonuria.

Tercera hospitalización: Ingres a el 25-VIII-1934, a los 3 años de edad. Estatura: 76 cms. Circunferencia craneana: 45 cms. Circunferencia torácica: 44.5 cms. Como se ve, sólo ha progresado 2 cms. en longitud, desde 1932. Piel: mal turgor. Hipertriosis del dorso. Cráneo: fontanela anterior abierta. Restantes cerradas. Dentadura completa: 20 dientes. Tórax con circulación venosa superficial en la parte inferior de su cara anterior. Examen cardiopulmonar: negativo. Abdomen: abombado, tenso, circulación venosa superficial casi totalmente ocupado por el hígado, que sigue enorme, conservando

sus características anteriores. Tumefacción dolorosa de la parte superior del muslo derecho que corresponde a una fractura.

En la radiografía se puede comprobar rarefacción ósea (osteoporosis) y líneas transversales, tenues en correspondencia a la epífisis (anillos de crecimiento).

Exámenes practicados:

Glicemia:	0.565 gr. por mil—24-X-34
Glicemia:	0.68 gr. por mil—29-X-34
Glicemia:	1.12 gr. por mil—6-XI-34
Glicemia:	0.31 gr. por mil—28-XI-34
Colesterinemia:	1.50 gr. por mil
Fósforo:	3.00 mgrs. por mil
Calcio:	12.50 mgrs. por mil

Hemograma: 5-X-34:

Eritrocitos:	4.660.000.
Leucocitos:	15.000.
Basófilos:	9; Eosinófilos: 0; Mielocitos: 0; Juveniles: 0; Basiliiformes: 5; Segmentados: 44; Linfocitos: 41; Monocitos: 10.
Los exámenes de orina señalan acetonuria.	
Prueba de la adrenalina (9-XI-34):	

Glicemia en ayunas:	0.645 gr. por mil
---------------------	-------------------

Se inyecta 3/10 cc. solución adrenalina al 1 por mil.

7½ A. M.—Glicemia:	0.887 gr. por mil
8 A. M.—Glicemia:	0.807 gr. por mil
9 A. M.—Glicemia:	0.6645 gr. por mil
10 A. M.—Glicemia:	0.645 gr. por mil

Radioscopias de tórax: negativas.

Cuarta hospitalización (Junio de 1935): Edad: 4 años. Peso: 11.800 grs. Talla: 82 cms. Protuberancias frontales marcadas; fontanela anterior abierta, pequeña. Dentadura completa. Tórax con base ensanchada y ángulo obtuso. Examen pulmonar negativo. Corazón: taquicardia moderada: tonos algo apagados. Extremidades muy delgadas en proporción al tronco y cara, que son llenos. No se pone de pie. Hipertrikosis. El hígado conserva sus gigantescas proporciones y características ya señaladas.

Exámenes:

Uremia: 0.40 gr. por mil. En la orina se encuentra abundante acetona e indicios de glucosa. Urobilinuria. Los días en que se efectuaban pruebas de glicemia alimenticia, administrando glucosa, desapareció la acetonuria y se acentuaron los indicios de glucosa.

Primera prueba de la glicemia alimenticia, dando 1 gr. por kilo de peso.

7	A. M.—Glicemia en ayunas:	0.40 gr. por mil. Se da la glucosa.
8	A. M.—Glicemia:	0.80 gr. por mil
8½	A. M.—Glicemia:	0.88 gr. por mil
10	A. M.—Glicemia:	0.88 gr. por mil

Segunda prueba de la glicemia alimenticia, dando 2 grs. de glucosa por kilo de peso.

7	A. M.—Glicemia en ayunas:	0.40 gr. por mil. Se administra la glucosa.
7½	A. M.—Glicemia:	0.80 gr. por mil
8	A. M.—Glicemia:	0.96 gr. por mil
8½	A. M.—Glicemia:	1.04 gr. por mil
9	A. M.—Glicemia:	1.20 gr. por mil
10	A. M.—Glicemia:	1.12 gr. por mil

Prueba inyectando 0.5 cc. de adrenalina al 1 por mil.

7	A. M.—Glicemia en ayunas:	0.72 gr. por mil. Se inyecta 0.5 cc. de solución de adrenalina al 1 por mil.
7½	A. M.—Glicemia:	0.80 gr. por mil
8	A. M.—Glicemia:	0.84 gr. por mil
8½	A. M.—Glicemia:	0.88 gr. por mil
9	A. M.—Glicemia:	0.89 gr. por mil
10	A. M.—Glicemia:	1.04 gr. por mil

El informe histopatológico dictado por el Dr. Alberto Guzmán, dice lo siguiente: "El pequeño trocito enviado presenta coloración pardo amarillenta, como se envió con el probable diagnóstico de tumor, se fijó en formalina al 10 %. En el preparado llama la atención el aspecto especial de las células. Estas aparecen como hinchadas, con sus contornos limitados por una línea bien nítida, como comprimidas unas al lado de otras, de tal modo que en el límite entre una y otra célula, aparece una línea única.

Los núcleos están en el centro, algunos ligeramente desplazados. La estructura hepática, observando grandes extensiones del preparado, no se reconoce, ya que estando las células como comprimidas, faltan los capilares intertraviculares, la vena central y aún los espacios porta. Sólo en algunos puntos se observan espacios porta comprimidos y en uno que otro punto, pequeñas cavidades que hacen la impresión de que pudiera tratarse de la vena central.

Este cuadro celular tan homogéneo, con las células hinchadas de protoplasma claro, colocadas casi sin interrupción la una al lado de la otra, hace la impresión, como dice Putschar, que se trata de células vegetales.

La primera impresión que recibimos nosotros de este cuadro, fué, de tejido suprarrenal, tanto más cuanto que con Sudan III, las células toman fuertemente la coloración roja (lipoides).

El aspecto de la preparación encuadra con las lesiones descritas en la enfermedad de von Gierke.

3.—Eugenio H. De 1 año de edad en la actualidad (junio de 1935). Sus antecedentes hereditarios son iguales a los de su hermano, que es el primer caso presentado. Ha padecido de infecciones gripales a repetición. A los 2 meses presentó un primer ataque eclámptico, posteriormente éstos se han repetido en número de 9 hasta la fecha, habiendo sido el último en enero del presente año.

Desde los primeros meses se comprobó un aumento de tamaño del abdomen, debido a una hepatomegalia, que fué comprobada por mí. Este aumento ha sido progresivo hasta alcanzar las proporciones actuales.

En noviembre de 1934, en una consulta de policlínica, conociendo ya el cuadro de la enfermedad glicogénica y habiendo podido precisar ya el diagnóstico en su hermano, pedimos una glicemia, cuyo resultado fué 1.12 gr. por mil en ayunas.

Alimentado deficientemente, sin consultarnos, ha recibido la siguiente alimentación: pecho exclusivo hasta los 7 meses, desde entonces hasta los 10 meses pecho 3 veces y 3 cocimientos de harina y azúcar en agua, de 200 grs. más o menos, al 10 %; además, una sopa en caldo de posta; desde los 10 meses, 3 mamaderas de 200 grs. de leche al medio con 10 1/2 de hidratos de carbono y 2 sopas, 2 purés y jugos de frutas.

El examen físico resumido a la edad de 1 año, es el siguiente: Talla: 63.5 cms.; circunferencia craneana: 43.5 cms.; circunferencia torácica: 43 cms.; circunferencia abdominal: 46 cms.; peso: 7,700 grs. Cráneo bien conformado. Suturas cerradas. Fontanelas posterior y laterales cerradas. Fontanela anterior, abierta deprimida. Mucosa bucal sana. Faringe libre. Dentadura: hay sólo 2 incisivos inferiores. Tórax corto, ancho. Respiración rápida tóraco abdominal, 63 al minuto. Examen pulmonar negativo. Corazón normal. Abdomen globuloso, paredes tensas, circulación superficial aumentada. Bazo no se palpa, no hay ascitis. Hígado enorme, ocupa la mayor parte de la cavidad abdominal, su lóbulo derecho llega hasta la fosa iliaca. Superficie regular, lisa, borde cortante, de consistencia firme. Micropoliadenia difusa. Extremidades delgadas, hacen contraste con el tronco y cara, que son llenos. No hay edema. Piel de coloración normal, no hay ictericia, sarna infectada. Hipotonía, reflejos normales.

Exámenes practicados:

17-VI-35: Uremia: 0.30 gr. por mil.

12-VI-35: Reacciones de Kahn y Wassermann: negativas.

15-VI-35: Hemograma:

Eritrocitos: 3.580,000.

Leucocitos: 12,200.

Basófilos: 0; Eosinófilos: 2; Mielocitos: 0; Juveniles: 1; Baciliformes: 6; Segmentados: 57; Monocitos: 0; Linfocitos: 30.

Radioscopia de tórax: negativa.

Prueba de la glicemia alimenticia:

7 A. M.—Glicemia (se coaguló la sangre): Se administra 10 grs. de glucosa.

7½ A. M.—Glicemia: 0.42 gr. por mil

8 A. M.—Glicemia: 0.56 gr. por mil

8½ A. M.—Glicemia: 0.72 gr. por mil

9 A. M.—Glicemia: 0.72 gr. por mil

10 A. M.—Glicemia: 0.68 gr. por mil

Reingresa en abril de 1936 con el cuadro de una bronconeumonía grave y fallece al primer día de hospitalización. Su protocolo de autopsia es el siguiente:

Diagnóstico anátomo-patológico.

En el cadáver llama la atención el abdomen muy globuloso. Abierta la cavidad abdominal nos encontramos con un gran hígado, lo menos unas 3 veces el tamaño de un hígado normal: este hígado pesó 1,355 grs., el órgano presenta consistencia más firme que en estado normal, la superficie de corte es brillante, ligeramente granujenta coloración amarilla, resaltando, además, pequeñas manchitas irregulares de un color amarillo más opacas; no se observa la estructura hepática normal, la sangre falta en el órgano. Las vías biliares son permeables. Las suprarrenales y el páncreas no ofrecen alteraciones; pesaron 2 grs. las suprarrenales y el páncreas 14 grs.

Los riñones presentan su tamaño normal, pesaron: izquierdo, 33 grs.; derecho, 34 grs. La superficie de corte presenta coloración amarilla pálida, sustancial cortical, 3 milímetros. El bazo, más bien chico, pesó 15 grs., consistencia regular. La mucosa del intestino se presenta intacta, sólo llama la atención hiperhemia de la primera porción del duodeno.

Los pulmones presentan ambos lóbulos inferiores, múltiples focos rojizos aumentados de consistencia (bronconeumonía). En los huesos encontramos lesiones típicas de raquitismo. Cerebro presenta consistencia y coloración normales: la hipófisis pesó 200 miligramos. Autopsia de oídos negativa, tímpanos intactos. Laringe y amígdalas nada de especial.

Examen microscópico. — Cortes del hígado: a primera vista llama la atención el aspecto de las células hepáticas, las cuales, en su mayoría, se encuentran tumefactas como hinchadas y con un protoplasma claro y no teñible con los colorantes habituales, haciendo la impresión como si la célula es-

tuviera vacía; sin embargo, con la tinción para glicógeno con carmín de Best, gran parte del protoplasma se tiñe de coloración rojiza. Las células están muy bien limitadas como por un reborde periférico muy nítido y fino y se ponen en contacto unas con otras, como si se tratara de un pavimento; el conjunto de las células hace recordar los tejidos vegetales. Los núcleos celulares son más pequeños y más teñidos que en las células hepáticas normales y en gran parte ocupan posición excéntrica. Llama la atención que muchas células no poseen núcleos, encontrándose entonces como el molde vacío de

Biopsia de hígado.

ellas. La coloración para la grasa con Sudan III es positiva como en los hígados normales. Por la disposición tan especial de las células unas al lado de otras se pierde totalmente la estructura trabecular hepática y como tampoco se aprecian o sólo en algunos puntos las venas centro-lobulillares se pierde también la estructura lobulillar, pudiéndose sí notar nítidamente los espacios de Kiernan. En algunos sectores muy escasos se aprecian venas centro-lobulillares, que permiten reconocer mejor al lobulillo hepático.

En los espacios de Kiernan se observa ligera infiltración linfocitaria.

Cortes del miocardio. — Se observa sólo un edema, que en parte disocia las fibras del miocardio, las cuales conservan su estructura normal, las coloraciones de glucosa del miocardio son negativas.

Cortes de la hipófisis. — Presenta la estructura normal bien conservada, apreciándose sólo congestiones.

Cortes del testículo. — Presenta al examen macroscópico una atrofia fibrosa difusa.

Cortes de suprarrenales. — Están bien conservadas, presentando estructura de aspecto normal.

Conclusión. — Glicogenosis hepática (enfermedad del depósito de glicógeno de von Gierke), Bronconeumonía.

Resumen.

Se presentan 3 casos de enfermedad glicogénica: los dos primeros en 1935 y un tercero en 1946.

Hay presentación familiar en los 2 primeros casos (hermanos). Todos han presentado manifestaciones que parecen demostrar que la alteración ha aparecido desde los primeros meses de la vida.

Los 3 corresponden al sexo masculino. Los 2 primeros muestran franco retardo en el crecimiento y funciones estáticas, no así el tercero.

En 2 hay franco retardo en la osificación, en el tercero las radiografías sólo muestran solamente una discreta osteoporosis.

Los 3 pertenecen a la forma hépato-megálica, no presentando manifestaciones clínicas ni radiológicas de compromiso cardíaco. El electrocardiograma del tercero es normal.

Las curvas de glicemia adrenalínica y por sobrecarga de glucosa revelan la profunda alteración del metabolismo hidrocabonado, así como la hipoglicemia y la acetonuria casi permanentes.

El estudio de la lipemia en el tercer caso no muestra alteraciones significativas.

Los 3 casos muestran imagen histológica característica. En uno, la autopsia, fuera de las alteraciones propias de la afección, muestra una fibrosis del testículo.

Uno de los casos vive y tolera en buenas condiciones su afección y de un tercero no se sabe su condición actual.

Summary.

The authors reports a new case of Glycogen Disease and reviews the first two cases reported in Chile in 1935 by one of them (J. B.).

The three cases belongs to the hepatic form with no cardiac alteration. They present the characteristic failure of rise in blood sugar after injection of epinephrine; persistent hypoglycemia; retarded growth with delayed ossification. It is probably that the clinical course started from the first months of life. Histological study revealed typical lesions of Glycogen Disease.

A brief review of the literature is presented.

Bibliografía.

- 1.—ACUNA, M.; BONDUEL, A. y ALBCREZ, M. — Arch. Arg. de Ped. 1942.
- 2.—BAUZA, J. — Arch. Hosp. R. del Río. 1935. Vol. 2.
- 3.—BEUMER, H. — Die Glycogenspeicheringskrankheit. Neue. Deutsche. Klinik. 1933.
- 4.—BISCHOFF, G. — Zum. klinischen Bild der Glycogenspeicheringskrankheit. (Glycogenose) Zeitschrift f. kinderh. Bd. 52. 1932.
- 5.—BONABA, SALDUN y FERREIRA. — Arch. de Ped. de Uruguay. 1944.
- 6.—BOSSUT, O. — Tratado enciclopédico de enfermedades de la Infancia. 1944.
- 7.—BRENNEMANN. — Practice of Pediatrics.
- 8.—DEBRE, R. y SEMELAIGNE, G. — Presse Medical 1935. Págs. 801 y 857.
- 9.—EXCHAQUET, L. — Infantilisme Hepatique Familial. Arch. de Med. des Enfants. 1931.
- 10.—HENRIQUEZ, A. — Enfermedad de von Gierke. Rev. Ch. de Ped. 1942. Pág. 666.
- 11.—HUMPHREYS, E. y KATO, K. — Glycogen Storage Disease. The Am. J. of Path. Vol. 5, Sept. 1944.
- 12.—MANTER, W. R. y BOWMANN, R. O. — Am. J. Dis. of Child. 404. 1943.
- 13.—MASSON, H. H. y ANDERSEN, D. H. — Am. J. of Dis. 1931.
- 14.—FELUFFO, E. — Arch. Urug. de Ped. 1944 y 1945.
- 15.—RAUH y ZELSON. — Disturbance in Glycogen Metabolism with Hepatomegaly. Am. J. of Dis. of Ch. 1934.
- 16.—ROGER, G. H. — Physiologie du Foie. 1922.
- 17.—RUIZ, C. — Arch. Arg. de Ped. 1937.
- 18.—SNAPPER y VAN CREVELD. — Bull et Memoires de la Societé Méd. des Hop. de París. 1928.
- 19.—THOENES, F. — Zur Frage des "Hepatischen Infantilismus" Monat. f. Kinderh. 1930.
- 20.—UNSHLM, E. — Ueber Glycogenkrankheit. Deut. Med. Woch. 1934.
- 21.—ZIEGLER, E. — Acta Pediátrica Helvética. 56. 1947.