Cátedra de Pediatría
Prof. A. Baeza Goñi.
Hospital Manuel Arriarán.

ENFERMEDAD GLICOGÉNICA DE FORMA HEPÁTICA

Por los Dres. GUILLERMO GIL y HERMANN NIEMEYER.

El estudio de un caso de enfermedad glicogénica en el que se han logrado los requisitos necesarios para poder asegurar el diagnóstico, nos ha inducido a su publicación, con el objeto de contribuir al conocimiento de esta rara enfermedad, cuya ubicación nosológica es objeto actualmente de nuevas discusiones y cuya fisiopatología la vincula profundamente a determinados problemas del metabolismo y del crecimiento.

La revisión crítica de los casos relatados en la literatura ha comprobado que el criterio diagnóstico no ha sido suficientemente riguroso y que algunos deben ser excluidos por constituir simples presunciones o por apartarse de ciertos caracteres fundamentales de la enfermedad^{1 2 3}.

El número de casos publicados, en que se considera establecido el diagnóstico de enfermedad por depósito de glicógeno de forma hepática, sólo asciende a 34 en la revisión de Mason y Andersen² en 1941, y a 50 en la revisión de Crawford⁴ en 1946. En el recuento hecho por Suárez⁵ en 1945, encuentra 89 casos, seguros o probables, de glicogenosis hepática descritos en la literatura.

El cuadro clínico y las determinaciones químicas en la sangre y en la orina no bastan para poder asegurar el diagnóstico, y el estudio histológico del hígado, obtenido por biopsia, es indispensable. De esta manera se evita la confusión, principalmente, con la esteatosis del hígado, y con cirrosis hepática^{3 4 5}.

Sin embargo, los estudios bioquímicos realizados establecen como hecho fundamental de la enfermedad una excesiva estabilidad del glicógeno hepático, a partir de la cual se desarrolla todo el síndrome. Se sabe que la glicemia representa un nivel de entrega permanente de glucosa a los tejidos y que este nivel depende de la cantidad de glucosa proporcionada por el hígado que la almacena en forma de glicógeno. En la enfermedad glicogénica el hígado no puede entregar glucosa o lo hace en cantidades muy insuficientes, y esto se ha demostrado en forma fehaciente al comprobarse mediante biopsia y estudios post-mortem, que el glicógeno hepático se mantiene estable durante varios días mientras que en un hígado normal desaparece completamente en plazo de horas.

Este hecho esencial sólo puede ser evidenciado mediante la dosificación química del glicógeno hepático en muestra obtenida por biopsia o necropsia. Por este motivo, dicha comprobación es un requisito "sine qua non" para asegurar el diagnóstico según el criterio de autores como Bridge y Holt⁵ 6. Este criterio tan riguroso se explica porque el número de enfermos con suficientes estudios bioquímicos es muy pequeño y se han agrupado casos bajo un diagnóstico común, que en realidad pertenecen a entidades nosológicas seguramente distintas² 3.

Mientras nuevas investigaciones permitan establecer una correlación más extensa entre la clínica, los hallazgos anatómicos y los datos de fisiopatología, el concepto actual consiste en fijar el criterio diagnóstico de acuerdo con los caracteres precisos de un grupo bien definido de enfermos dentro del conjunto. En esta forma se evitan las confusiones procedentes del conocimiento aún incompleto de la enfermedad.

La biopsia de un hígado normal o con cirrosis hepática muestra al microscopio células con depósito de glicógeno, y en otros casos publicados con el diagnóstico de enfermedad glicogénica se ha comprobado que el glicógeno no tiene la anormal estabilidad mencionada².

Frente a esta orientación, de los autores norteamericanos principalmente, hay otras opiniones. En la exposición que Debré⁷ hace de una de ellas, considera que esta acumulación excesiva de glicógeno en el hígado es un proceso homólogo a la acumulación de lípidos en la esteatosis hepática y que ambos cuadros deben constituir una entidad clínica.

Para esta posible entidad crea el término d. "policorias". La base fisiopatológica de ambas enfermedades sería común y consistiría en una alteración neuro-endocrina —trastorno hipotálamohipofisiario—, expresada por una insuficiencia hormonal de la hipófisis. Esta hipótesis difiere del concepto anterior, en que atribuye a una insuficiencia hormonal la incapacidad del hígado para desintegrar su glicógeno, mientras que los autores anteriormente mencionados explican los hechos como un trastorno del proceso enzimático propio del hígado, sin prejuzgar sobre una etiología endocrina. Pero también difiere en su orientación clínica, ya que en la exposición de Debré se quiere establecer una entidad que englobe a la enfermedad glicogénica con la esteatosis hepática.

Esta concepción unitaria se contrapone, por tanto, a la orientación de diversos autores^{1 2 3} que preconizan una discriminación rigurosa entre enfermedades distintas que pueden tener algunos síntomas comunes.

Ciñiéndonos exclusivamente a los hechos demostrados, debemos decir que en la patogenia de la enfermedad el trastorno fundamental reside en que el hígado de estos pacientes no tiene la capacidad normal para desintegrar su glicógeno como respuesta a las necesidades del organismo.

No intentaremos hacer un resumen histórico de la enfermedad, ni de las múltiples hipótesis patogénicas emitidas, porque ha sido hecho repetidas veces y expuesto este mismo año entre nosotros por Bauzá y Moórice, que agregan 3 casos confirmados con estudio histológico⁴.

Nuestro propósito ha sido tratar de sintetizar el criterio diagnóstico actual y los conocimientos significativos sobre la patogenia del cuadro, aplicándolos al caso que relatamos.

Con estos antecedentes pasamos a describir nuestra observación:

Observación clínica N° 48/42098. — M. G. C.

Niña de 3 años de edad, hospitalizada el 22 de mayo de 1948, por una bronconeumonía del lado derecho, que cura en pocos días con sulfatiazol y penicilina. En el examen físico se comprueba un hígado enorme, y este hecho dirige todo el estudio clínico del caso.

Antecedentes familiares. — Padres jóvenes y sanos, con serología y radioscopia de tórax negativas. Un hermano fallece al año y medio de edad, de bronconeumonía.

Antecedentes personales. — Embarazo y parto normales, con peso de 1.900 g. Pecho exclusivo 4 meses y después alimentación artificial media-

namamente deficiente. Desde el año de edad alimentación satisfactoria hasta la fecha.

Nunca ha tenido muy buen apetito ni predilección llamativa por determinado grupo de alimentos.

Enfermedades anteriores. — Coqueluche y raquitismo al año. Posteriormente: neumonía, enterocolitis y bronquitis. Frecuentes trastornos dispépticos, con predominio de las diarreas sobre los vómitos.

Desde el año de edad se observa crecimiento desmesurado del abdomen y también desde esa fecha ha presentado, en repetidas ocasiones, estados de fatiga con gran postración, acompañados de temblores.

A los 2 años se comprueba, en un examen médico, hepatomegalia de 12 cm. bajo el reborde costal. Nunca ha presentado ictericia.

Desarrollo motor; sólo después de los 2 años ha sido capaz de mantenerse en pie con apoyo y dar algunos pasos con ayuda. Nunca ha gateado. Dentición al año.

Examen físico. — En su aspecto general llama rápidamente la atención el abdomen abultado, la pequeña estatura, las extremidades inferiores cortas y muy delgadas y la cara llena.

Estado general bueno; se alimenta bien; sonríe y pasa sentada, casi sin moverse, mirando a su alrededor.

Peso y talla subnormales: 11,500 g. y 80.5 cm., respectivamente. Talla sentada, 50 cm.

Desarrollo psico-motor con notable retraso: apática, gran tendencia a la quietud, sólo pronuncia escasas palabras sueltas y nunca frases. Anda con dificultad, sosteniéndola por las axilas, y entonces manifiesta rápido cansancio.

Pulso y presión arterial normales. Suele presentar polipnea y sudoración profusa.

Panículo adiposo: muy escaso en las extremidades inferiores, abundante en la cara y en la parte superior del tórax. Las mejillas son redondas y con discreta hipertricosis. No hay ictericia. Amígdalas muy hipertrofiadas. Dentadura normal. No se ha apreciado olor a acetona.

Cuello: se ve corto, entre la cara y los hombros con bastante tejido adiposo.

Tórax: aparece ensanchado, en la parte superior, quizás por el panículo, y en la parte inferior distendido por el enorme hígado.

La radioscopia muestra los diafragmas elevados y el corazón semi-transversal por ese motivo.

Abdomen: notablemente aumentado de volumen y distendido en los flancos.

Moderada circulación venosa colateral supraumbilical. Ombligo evertido.

El hígado ocupa casi toda la cavidad abdominal, dejando libre la fosa iliaca izquierda y el hipogastrio; el borde, cortante y de consistencia firme, llega hasta el pubis, y después asciende para perderse en el flanco izquierdo.

Se palpa muy bien la escotadura entre ambos lóbulos hepáticos, a la izquierda del ombligo. La superficie es lisa, indolora, con matidez y consistencia iguales en toda su extensión.

No se palpa ni percute el bazo. No hay ascitis.

Extremidades: las inferiores son francamente cortas, con muy escaso plicado adiposo y con musculatura muy poco desarrollada e hipotónica.

Exámenes de laboratorio. — Glicemia: Determinada en ayuno, después del reposo nocturno de 10 horas, con el método de Somogy⁹, se han obtenido los valores anotados en el cuadro N° 1. Con el método de Solomos las cifras encontradas son también muy bajas, pero en ocasiones se obtuvieron cifras normales (100 y 90 mg. por 100 cc.).

Acetona en la orina: En 6 muestras tomadas en ayuno, de días diferentes, se encontró constantemente acetona en cantidades importantes. Cuando no se

recogía en ayuna, la cetonuria fué poco intensa y menos frecuente. Cuadro número 1.

CUADRO N° 1

Determinaciones de glicemia y acetonuria.

Glicemia en ayuno	Acetona en orina	
	Ayuno	Sin ayuno
55,0 mg. x 100 cc. (1-VI)		
81,0 " " (4-VI)	++++ (10-VI)	+++ (17-VI)
66,0 " " (11-VI)	+++ (11-VI)	(—) (29-VI)
52,4 " " (12-VI)	++++ (15-VI)	(—) (3-VI)
56,4 " " (15-VI)	+++ (16-VI)	(—) (18-VI)
63,3 " " (3-VII)	+++ (28-VI)	+ (19-VI)
52,9 " "	+++	
55,0 " "		

Cloro sanguíneo: Cl globular 1,27. Cl plasmático 2,9 por mil. Índice 0,43. En otra determinación se obtienen las cifras siguientes: Cl globular 1,81. Cl plasmático 3,33 g. por mil. Índice 0,54.

Prueba de la tolerancia a la ingestión de glucosa: se dió a ingerir 1,75 g. de glucosa por kg. de peso en ayunas. La alimentación del niño era de composición equilibrada en el período anterior a la prueba. Se observa en el gráfico N° 1 que la curva es francamente anormal: muy alta y muy prolongada, como ocurre en la diabetes.

Prueba intravenosa de tolerancia a la galactosa y a la glucosa: En el gráfico N° 2 se exponen las curvas de glicemia y galactosemia, comparándolas con las de un niño normal. Ambos azúcares se han dado por vía venosa en cantidad de 1 g. por kg. de peso. Las determinaciones del poder reductor de la sangre se hicieron con el método de Somogy. Para la galactosa no se hizo ninguna corrección, pero se sometieron las muestras a una ebullición de 30 minutos en vez de los 10 minutos que es el tiempo empleado para una glicemia corriente. Se observa un aplanamiento franco de la curva de glucosa y uno menos marcado de la de galactosa. Revelan la incapacidad del hígado para fijar más glicógeno.

Prueba de la hiperglicemia adrenálica: Se practicó en 3 ocasiones, inyectando 0,5 mg. de adrenalina en solución al 1 por mil, 2 veces subcutánea y otra intramuscular. En el gráfico N° 3 se comparan 2 curvas obtenidas del niño enfermo con una curva de un niño normal. Cuando se inyectó intramuscular, los valores encontrados fueron los siguientes: 66 mg. en ayunas, 58 mg. a los 5 minutos y 66 mg. por 100 cc. a los 20 minutos.

Glucosa en la orina: En el examen de 10 muestras de orina, obtenidas en días diferentes, no se encontró azúcar en 8 y de las 2 restantes en 1 había

PRUEBA DE LA HIPERGLICEMIA ADRENALINICA INYECCION SUBCUTANEA DE 0.5 cc. ADRENALINA 1‰

Gráfico N° 1

PRUEBA INTRAVENOSA DE TOLERANCIA A GALACTOSA Y GLUCOSA (1gr x Kg. de peso)

Gráfico N° 2

PRUEBA ORAL DE TOLERANCIA A GLUCOSA (1.75 g. X Kg. de peso)

Gráfico N° 3

Gráfico N° 4

indicios y en la otra existía en cantidad de 56.7 mg. por 100 cc. Se comprobó que este azúcar fermentaba.

Albumina en la orina: Sólo indicios leves.

Proteinemia: 7,5 g. por 100 cc. Albuminas 5,5. Globulinas 2,0. Índice proteico 2,7.

Bilirrubinemia total: 0,42 mg. por 100 cc. Bilirrubinemia directa 1 minuto 0,15 mg. por 100 cc. Colesterol sanguíneo: 2,22 g. por mil y 2.66 g. por mil, en dos oportunidades.

Reacciones de floculación	28-V	21-VI
Reacción de Hanger 48 h.	(—)	+
Oro coloidal		3
Rojo escarlata	4	3
Timol turbidez	28.2 U.	17.2 U.

Tiempo de protrombina: 30 seg. (normal 15 seg.).

Tiempo de coagulación: 2 minutos.

Tiempo de sangría: 1,5 minutos.

Hemograma: Se hizo el recuento de los elementos sanguíneos en 4 oportunidades, encontrándose linfocitosis franca en tres de ellos. El otro coincidió con una amigdalitis catarral que produjo una leucocitosis con desviación a la izquierda, circunstancia que hizo disminuir el porcentaje de linfocitos, que ascendía en los hemogramas anteriores a 63, 77 y 68 %. Se encontró macrocitosis discreta en dos de ellos. A continuación transcribimos uno de los hemogramas:

Eritrocitos: 4.340.000. Hb 73 %. Valor globular 0,84. Volumen globular total 40 %. Leucocitos 9.400. Plaquetas normales. Macrocitosis discreta. Normocromía. Linfocitos 77. Segment. 12. Monocit. 2. Eos. 1. Bas. 1. Mie. 0. Juv. 0.

Mielograma: Densidad 107.000. Ret. 1,6 %. Elementos progenitores 1,2. Serie granulocítica 67,2. Serie agranulocítica 20. Serie eritroblástica 11,6. Serie megacariocítica 0,0.

Radiografía de huesos largos: Muestra intensa osteoporosis, con adelgazamiento de la cortical y líneas de detención del crecimiento.

Radiografía de silla turca: Se observa de tamaño y forma normales.

Fondo de ojo: No muestra alteraciones.

Calremia: 12 mg. %.

Fosfemia: 5,2 mg. %.

Las reacciones de Kahn, Mantoux y Chauffard son negativas.

Se investigó la existencia de un posible compromiso cardíaco o renal, mediante los siguientes exámenes:

Tamaño del corazón, apreciado en radioscopia y con teleradiografía, es normal.

Electrocardiograma: Muestra signos de probable compromiso miocárdico que desaparecen en un trazado de control realizado un mes más tarde.

Uremia: 0,28 g. y 0,50 g. por mil en dos determinaciones.

Prueba de Volhard de concentración: se alcanzó la densidad de 1.030 en la orina.

No había posibilidad de palpar los riñones ni de practicar pielografía por el enorme tamaño del hígado.

Biopsia hepática. Estudio histológico. — La biopsia del hígado fué realizada mediante punción con trocar (*), extrayéndose un pequeño trozo cuyo informe histopatológico dado por el Dr. J. Espinosa, es el siguiente: "Con Hematoxilina-Eosina aparece el órgano con su estructura trabecular y lobulillar algo alterada, pues las células parenquimatosas que se presentan aumentadas de tamaño no forman netas hileras separadas por sinusoides, sino que están aglomeradas, presionándose mutuamente. Citoplasma claro o leve y difusamente teñido de rosado con núcleo central. No se observan vacuolas. Sinusoides amplios y exangües. Células de Kupfer de aspecto normal y sin signos de proliferación. Espacios porto-biliares con escasa infiltración mononuclear.

El Carmin de Best revela abundante glicógeno en casi todas las células parenquimatosas y aun en algunos núcleos de estas mismas células. El glicógeno se manifiesta en forma de gruesos grumos y sólo por excepción en finos gránulos. No se observa glicógeno fuera de las células hepáticas.

La hematoxilina-eosina no reveló vacuolas en las células parenquimatosas que pudieran indicar la presencia de grasa.

Diagnóstico. — Glicogenosis (Enfermedad de von Gierke)".

Estabilidad del glicógeno hepático. — Para investigar la estabilidad del glicógeno hepático por un medio que no fuera la dosificación química, imaginamos un procedimiento indirecto basado simplemente en la apariencia microscópica de los gránulos de glicógeno teñidos con su colorante específico, que es el Carmin de Best. Para esto se practicó una segunda biopsia hepática mediante punción y el material extraído se conservó sin modificación ninguna en un tubo de ensayos con la sola protección del ambiente aséptico, durante 24 horas y a temperatura de 20° C., al término de las cuales lo fijamos con alcohol absoluto y se procedió a realizar los cortes histológicos. El examen informa como sigue: "Muestra pequeña que corresponde a hígado cuyas células parenquimatosas se observan aumentadas de tamaño, redondas u ovoideas, como hinchadas, de citoplasma claro o levemente eosinófilo y núcleo pequeño y central. Las células se disponen aglomerándose una contra otra, dando cierta estructura adenomatosa y escasamente con disposición trabecular. Los sinusoides que se observan están dilatados y exangües. Células de Kupfer sin alteraciones. Espacios porto-biliares no se identifican ni tampoco la vena centrolobulillar. Se

(*) Agradecemos al Dr. J. Meneghello la realización de las punciones biopsias.

observan algunos gruesos tabiques fibrosos que suelen contener uno o dos canalículos biliares (¿neoformados?), infiltrados discretamente por mononucleares y que circundan nódulos de parénquima.

El Carmin de Best revela abundante glicógeno en las células parenquimatosas.

La Hematoxilina-Eosina no reveló vacuolas en las células parenquimatosas que pudieran indicar la presencia de grasa.

Diagnóstico. — Glicogenosis. ¿Cirrosis?"

Comentario.

El caso descrito puede sintetizarse de la siguiente manera: Niña de 3 años con el antecedente de estados lipotímicos y crecimiento excesivo del abdomen desde el año de edad, que es portadora de una hepatomegalia gigante, con retardo del desarrollo somático-psíquico y con trastornos del metabolismo, de los hidratos de carbono caracterizado principalmente por hipoglicemia, cetonuria, curva de tolerancia a la glucosa muy prolongada y ausencia de respuesta a la adrenalina. Como hechos negativos de gran importancia deben mencionarse la ausencia de ictericia, de esplenomegalia y ascitis, y como importantes rasgos generales de fondo, la conservación del buen estado general, el carácter eminentemente crónico de la evolución y su iniciación en un período muy temprano de la vida. Como síntomas accesorios se destacan la distribución especial del panículo adiposo, el rápido cansancio al ejercicio, la osteoporosis del esqueleto comprobada por radiografía y la linfocitosis revelada por los hemogramas.

El estudio histológico de la biopsia del hígado confirma el diagnóstico de glicogenosis hepática de von Gierke al mostrar las células parenquimatosas sobrecargadas de glicógeno, aumentadas de volumen y comprimiéndose una contra otra. Se comprobó, además, que la cantidad de grasa era nula o mínima.

El diagnóstico está, pues, fundado en la tríada sintomática constituida por hepatomegalia de grado extremo, retardo en el crecimiento, de la talla especialmente y trastorno en el metabolismo de los hidratos de carbono evidenciado por las determinaciones en la sangre y la orina. Los demás síntomas mencionados, y entre ellos los hechos negativos, consolidan el diagnóstico, que es finalmente asegurado por el examen histológico de la biopsia.

Sin embargo, ya señalamos que algunos autores consideran que esto no es aún suficiente para tener diagnóstico de certeza, criterio que consideramos objetable, como veremos luego.

Haciendo una valoración de los elementos de diagnóstico descritos, debemos decir que la hepatomegalia es el síntoma esencial, ya que los demás signos clínicos pueden ser tardíos o estar ausentes⁵.

De las comprobaciones de laboratorio importa destacar que la hipoglucemia en ayunas es de intensidad variable y que en algunas determinaciones pueden encontrarse cifras normales, como ocurrió en nuestro caso. Por el contrario, se ha observado en niños pequeños que, en ocasiones, un ayuno corto puede producir hipoglucemia, y esto ocurrió en el niño normal usado como control en la prueba de la adrenalina. Este hecho puede asociarse a la aparición de cetosis en niños normales⁶, comprobación que sólo traduce una mayor combustión de grasas para suplir la escasa disponibilidad de hidratos de carbono.

La prueba de tolerancia a la glucosa ha dado curvas de diferentes tipos en esta enfermedad, pero, al parecer, lo más característico es la prolongación del tiempo en que regresa a las cifras iniciales, hecho también observado en nuestro enfermo. Se atribuye esta curva a que el hígado está saturado de glicógeno y no puede retirar sino poca glucosa de la sangre, pero también se explicaría, porque en esta enfermedad se reproduce la situación del individuo sano con cetosis, sometido a dieta pobre en hidratos de carbono, en el cual la ingestión de glucosa produce un nivel alto y prolongado^{2 3 6 7}.

La ausencia o disminución del efecto hipoglicemiante de la adrenalina, que traduce la entrega de glucosa por el hígado, se considera uno de los hechos más característicos de la afección. Sin embargo, esta anomalía también se presenta en procesos que, como la cirrosis hepática o el hígado graso, llegan a perturbar el depósito de glicógeno hepático.

En el caso por nosotros relatado importa destacar algunos hechos más. Su enanismo se debe, principalmente, a la cortedad de las extremidades inferiores, lo que se observa con claridad al compararlo con otros niños normales. Las manifestaciones clínicas de su hipoglucemia están constituidas por el antecedente de crisis de fatiga acompañadas de temblores, y durante su evolución hospitalaria hemos obser-

vado con frecuencia estados de sudoración copiosa y decaimiento.

No ha tenido en ningún momento apetito llamativo, sino más bien mediano, ni predilección por hidratos de carbono, como ha sido descrito. Otro efecto de la hipoglicemia sería también el rápido cansancio que manifiesta cuando se le hace andar.

Se ha advertido, en muchas ocasiones, polipnea moderada, síntoma interpretado en relación con la cetosis y con el ascenso del diafragma por la hepatomegalia.

El retardo en el desarrollo intelectual, que también ha sido observado en otros casos^{4, 7}, podría estar vinculado a la cetosis y a la hipoglicemia persistente¹⁰.

La curva de tolerancia a la galactosa muestra niveles algo elevados. Este resultado difiere de los obtenidos por otros autores², y su interés estriba en que constituye una exploración de la capacidad del hígado para construir glicógeno de este azúcar.

Señalamos, también, el hallazgo de algunos signos discretos de cirrosis en la segunda biopsia, comprobación análoga a la hecha por Peluffo¹¹ y que comentaremos a propósito del diagnóstico diferencial.

El diagnóstico diferencial se plantea en primera instancia, con todas las hepatomegalias, ya sean de causa infecciosa (tuberculosis, lúes, absceso, etc.), parasitaria (quiste hidatídico), neoplásica (tumores primitivos o metastásicos), malformaciones (hígado poliquístico), metabólicas (galactosemia crónica, amiloidosis, esteatosis hepática, las distintas formas de lipoidosis), o de causa no bien precisada (cirrosis, leucemia, etc.). Pero, en realidad, el diagnóstico diferencial solamente es problemático con las enfermedades que veremos en seguida.

En nuestro caso se empezó por considerar el diagnóstico de enfermedad glicogénica, siguiendo la recomendación de sospecharlo ante toda hepatomegalia extremadamente grande, asociada a los hechos negativos de ausencia de ictericia, de esplenomegalia y de ascitis¹². En esta forma se reducen bastante las posibilidades diagnósticas dignas de tenerse en cuenta. Quedan aún más circunscritas con los caracteres de la evolución y las determinaciones de laboratorio. En posesión de estos nuevos datos puede, en rigor, plantearse el diagnóstico diferencial con las siguientes afecciones:

1) **Galactosemias crónicas:** Es trastorno en el metabolismo de la galactosa que, al igual que la enfermedad glicogénica, produce gran hepatomegalia, retardo en el crecimiento y, a veces, hipoglicemia. Se han relatado 8 casos en la literatura, en lactantes y niños pequeños. Se diferencia de la enfermedad glicogénica en que hay eliminación de un azúcar específico por la orina, que es la galactosa, en la existencia de albuminuria, en las curvas normales de la tolerancia a la glucosa y de la prueba con la adrenalina, y en la mejoría del cuadro con la supresión de la leche, que es el alimento que aporta la galactosa^{13 14 15}.

2) **Cirrosis hepática:** Fácilmente se confunden cuando la cirrosis presenta hepatomegalia, ya que esta enfermedad puede también dar retardo del crecimiento, hipoglicemia y falta de respuesta a la adrenalina. Por estos motivos se considera que en algunos casos sólo la biopsia permite la diferenciación. La existencia de cierto grado de cirrosis no excluye la enfermedad glicogénica, y por otra parte, en la cirrosis hepática se encuentra depósito de glicógeno dentro de las células. En una de nuestras biopsias se comprobaron discretos signos de cirrosis al lado de las características peculiares de la glicogenosis^{2 5 12 16 17 18}.

3) **Esteatosis hepática o hígado grasoso:** No hay confusión con el hígado grasoso secundario a infecciones agudas, diabetes, etc., o a desnutrición, como ocurre en nuestras distrofias policarenciales²², sino con la esteatosis hepática de etiología desconocida, a veces familiar, que se inicia en la primera infancia y evoluciona en forma crónica⁷. Esta enfermedad da hepatomegalia, retardo del desarrollo, hipoglicemia, quietosis y baja respuesta a la adrenalina, de manera que el diagnóstico diferencial sólo puede hacerse por biopsia^{3 5}.

Pero aquí encontramos el mismo problema que en el caso de la cirrosis, ya que en la enfermedad glicogénica puede hallarse en el hígado abundante cantidad de grasa¹⁰. En los casos, en que se comprueban abundantes lípidos, no puede establecerse si se trata de un trastorno primario del metabolismo de las grasas o es un efecto secundario de una verdadera enfermedad glicogénica⁶.

En nuestro caso no se plantea esta duda, porque el corte histológico comprobó mínima o nula cantidad de grasa.

Para terminar el análisis del problema diagnóstico nos referiremos al criterio sustentado por Bridge especialmente,

y por Holt³ 6, autores de investigaciones importantes en la fisiopatología de la enfermedad. Sostienen que para el diagnóstico de certidumbre no basta la imagen microscópica de la biopsia, y consideran necesaria la demostración de la estabilidad del glicógeno mediante dosificación química.

Comprendemos bien la orientación de estos autores, como dejamos señalado en la introducción de este relato, y es evidente que cumpliendo esa exigencia se caracteriza el fundamento fisiopatológico del trastorno. Sin embargo, nos parece excesiva, ya que el cuadro clínico y humoral, unidos al estudio histológico de la biopsia, son suficientes para asegurar el diagnóstico de enfermedad por depósito de glicógeno, como ocurre en nuestro caso. Con esos elementos no hay, naturalmente, demostración de la estabilidad del glicógeno almacenado en el hígado y no puede, por tanto, asegurarse que ésa sea la alteración específica de la enfermedad. Falta el diagnóstico patogénico, pero como ocurre en nuestro caso, no puede ponerse en duda que se trata de enfermedad por depósito de glicógeno.

Si la condición que comentamos es realizada, se obtiene una caracterización diagnóstica más perfecta y abre, seguramente, posibilidades nuevas a un tratamiento. También adquiere esa exigencia gran valor al tratarse de casos complejos en que se asocian las características histológicas con las de la cirrosis o de la esteatosis, circunstancias que no corresponden al caso que hemos relatado.

Como dicen Mason y Andersen² en su revisión crítica de la literatura y de la patogenia de la enfermedad, es probable que no haya una patogenia única y que el trastorno específico responsable del cuadro sea diversa.

Cómo fué descrito en la relación del caso, intentamos comprobar la estabilidad del glicógeno hepático por un procedimiento indirecto, ya que la biopsia por punción obtiene un trozo de hígado demasiado pequeño para el análisis químico. Por este motivo imaginamos que la fijación y tinción específica del tejido 24 horas después de haberse extraído, podría informarnos, en su apariencia microscópica, del estado del glicógeno, sabiendo que en el hígado normal desaparece en ese plazo. En nuestro enfermo se comprobó que persistía abundante glicógeno dentro de las células parenquimatosas.

La demostración definitiva de la validez de este procedimiento exige repetir la prueba en hígado normal, lo que

aun no hemos hecho. Sin embargo, en su apoyo está el conocimiento de que el glicógeno hepático en un individuo normal desaparecía en 24 horas o menos después de la muerte^{6 22}, y el dato experimental de que en el hígado del perro el glicógeno se desintegra casi por completo en igual tiempo²¹. Consideramos, por tanto, que es muy probable que la comprobación efectuada traduzca la estabilidad anormal del glicógeno acumulado en el hígado, hecho hasta ahora demostrado mediante análisis químico directo.

Es de interés bosquejar la imagen fisiológica de esta enfermedad.

Desde muy temprano se trató de averiguar cuál era la causa íntima que determinaba el anormal depósito de glicógeno en la célula hepática. Las primeras experiencias realizadas por Schönheimer en el material que le envió v. Gierke, demostraron que la calidad del glicógeno era similar a la de un hígado normal y que no residía en él la dificultad para hidrolizarse. Colocando papilla de hígado con enfermedad glicogénica en presencia de hígado de conejo, se asistió a la desintegración del polisacárido. El glicógeno aislado se hidrolizaba como normalmente por la acción de la amilasa. Además, al agregar glicógeno a un hígado enfermo, no se producía su desdoblamiento. Con esto también se demostraba que en la célula hepática enferma estaba alterado el mecanismo de la glicogenólisis, es decir, los sistemas encimáticos responsables de la formación de glucosa. Desde entonces poco se ha avanzado en el conocimiento del problema, ya que no se ha resuelto cuál es el punto del metabolismo glucídico que está alterado.

La síntesis y degradación del glicógeno es un fenómeno químico reversible, en equilibrio dinámico. Se mantiene una concentración constante en el hígado cuando la velocidad de síntesis es equiparada con la velocidad de hidrólisis. Cuando predomina la velocidad de síntesis habrá acumulación de glicógeno en la célula hepática, y cuando la hidrólisis se hace a mayor velocidad, tenderá a desaparecer y transformarse en glucosa (gráfico Nº 4).

Ambos procesos se realizan debido a la existencia de encimos. Determina fundamentalmente la síntesis, la hexoquinasa, que es capaz de fosforilar la glucosa a través del ácido adenosíntrifosfórico, que le entrega una molécula de ácido fosfórico. Se obtiene la glucosa-6-fosfato, la cual puede desfosforilarse y convertirse en glucosa por la acción de otro

fermento llamado fosfatasa, que es el factor determinante inmediato de la entrega de glucosa a la sangre. La glucosa-6-fosfato puede convertirse en glucosa-1-fosfato por la acción de la fosfoglucomutasa, y luego en glicógeno por medio de la fosforilasa. Estos dos fermentos tienen acción reversible, por lo cual el glicógeno puede, recorriendo el camino inverso, convertirse en glucosa-6-fosfato. En el músculo esta glucosa-6-fosfato tiende a desaparecer también por su transformación en otro éster fosfórico, que es la etapa inicial de la degradación hasta ácido láctico y después a CO_2 y H_2O . La dinámica de estas acciones enzimáticas está regida fundamentalmente por la ley de acción de masas. Un aumento de la glucosa sanguínea favorece la formación de glicógeno, porque se aumenta la fosforilación por la hexoquinasa y se inhibe la acción de la fosfatasa. Una disminución de la glicemia tiene la influencia contraria. La acción directa se realiza en la aparición o desaparición de la glucosa-6-fosfato, que repercute en las ecuaciones reversibles que van hasta el glicógeno.

Es tan importante la influencia de la concentración de los cuerpos reaccionantes que ha hecho que se interpreten mal algunas acciones hormonales. Así, por ejemplo, la insulina, que favorece el depósito de glicógeno, no manifiesta su acción si la glicemia baja de cierto nivel, pues predomina el efecto mecánico de esta modificación. Esto ocurre con frecuencia en experimentos de perfusión.

En el fenómeno de la glicogénesis y glicogenolisis intervienen también todos los fenómenos enzimáticos que tienen relación con el metabolismo de los enlaces fosfóricos ricos en energía, es decir, fundamentalmente con la síntesis y descomposición del ácido adenosíntrifosfórico.

Además, estas acciones enzimáticas están gobernadas por hormonas que estimulan o inhiben determinadas etapas o el conjunto del proceso.

Así, por ejemplo, la adrenalina parece que ejerce su actividad glicogenolítica por favorecer la fosforilación del glicógeno. Se produce un aumento de la cantidad de glucosa-1-fosfato de la célula hepática, que hace acelerar su transformación en glucosa-6-fosfato, que al aumentar en concentración hace que se favorezca la acción de la fosfatasa, según la acción de las masas a que aludíamos. En el animal hipofisoprivo la acción adrenalínica se ve atenuada.

Las hormonas de la corteza suprarrenal, especialmente la 11-dehidrocorticoesterona, favorecen la síntesis de glicó-

geno, pero no se conoce el punto exacto de su acción. Similar efecto tiene la insulina.

La tiroides ejerce una acción glicogenolítica, pero a diferencia de la adrenalina su intervención en el proceso es más lenta e independiente. No sufre influencia de ningún agente ni siquiera de la propia glucosa, que no logra, aun en grandes cantidades, evitar la desaparición del glicógeno hepático determinado por el hormón tiroides. En los casos de hipofisectomía, el hormón de la tiroides previene la hipoglicemia.

Al pensar en la patogenia de la enfermedad glicogénica deben tenerse presente los hechos recién consignados. Existe un aumento de la concentración de glicógeno dentro de la célula hepática y también en las células de otros tejidos, especialmente el muscular. Este glicógeno no constituye una estructura química estable, si no dinámica, en el sentido de que está siendo permanentemente hidrolizado y resintetizado. A pesar de su estabilidad, tenemos que aceptar este proceso reversible, pero la velocidad del circuito estaría muy disminuída, dejando un predominio de la de síntesis.

Hay que aceptar que todo el circuito es lento por dos hechos:

1º La degradación es muy lenta, como ya se ha dicho.

2º Las pruebas de hiperglicemia provocada demuestran escasa tolerancia a la glucosa, lo que se interpreta como una deficiencia en la capacidad del hígado para incorporarla en forma de glicógeno.

Una demostración directa podría realizarse con átomos marcados.

Desde un comienzo se sospechó que habría una deficiencia de encimas responsables de la glicogenolisis y como no se conocían en detalle se hablaba de una glucogenasa o de una amilasa hepática. Unshelm pretendió negar esta insuficiencia encimática al comprobar que la amilasemia y la amilasuria de enfermos de glicogenosis era normal o aumentada. En realidad, son dos fenómenos que están ligados al funcionalismo exocrino del páncreas y no al hígado. La hidrólisis de un polisacárido por la acción de los fermentos digestivos es de naturaleza completamente diferente a la hidrólisis intracelular.

Ultimamente ha habido interés en precisar cuál etapa encimática estaría alterada.

Bridge y Holt han intentado ahondar el problema, sin lograr ningún hallazgo definitivo.

Nos parece que la técnica empleada por ellos no fué la más conveniente, ya que colocaron la fosforilasa, con sus actividades específicos, en presencia de cortes de tejidos, por lo tanto con células enteras. Lo más posible es que el fermento no logre penetrar la membrana celular, por lo que en realidad no puede deducirse si en esta etapa metabólica estriba la deficiencia y si al aumentar la concentración del fermento vaya a lograrse una mayor desintegración del glicógeno. Más decisivo nos parece efectuar experimentos similares con homogenizados de tejidos, en que se logra la ruptura celular.

Como la fosfatasa es prácticamente el único fermento que en el hígado ejerce una acción específica desintegradora del glicógeno, ya que descompone la glucosa-6-fosfato en fosfato inorgánico y glucosa, creemos que sería interesante y más sencillo comenzar por la exploración de este fermento.

Aparte de intentar dilucidar el mecanismo íntimo de la acumulación y fijeza del glicógeno en el hígado, Bridge y Holt han hecho un aporte valioso a la clínica de la enfermedad glicogénica al realizar investigaciones sobre las repercusiones que para el organismo en conjunto tiene la alteración metabólica de los glúcidos.

Una primera consecuencia importante de la estabilidad del glicógeno es la hipoglicemia de ayunas, que se manifiesta clínicamente por la tendencia de estos pacientes a presentar episodios convulsivos. La hipoglicemia también determina un menor aporte glucídico para las combustiones celulares, lo que estimula la producción de cuerpos cetónicos. Estos producen un estado de acidosis fija y tienden a eliminarse por la orina, hallándose casi constantemente en las muestras tomadas en ayunas. Esta misma falta de disponibilidad de glucosa para las oxidaciones celulares hace que se utilicen, con este objeto, también las proteínas, que junto con la transformación de éstas en glúcidos para elevar la glicemia, hace que los enfermos de glicogenosis hepática tengan un fuerte balance nitrogenado negativo (enanismo). La situación que se produce en el organismo puede compensarse si se plantea el tratamiento con estas bases fisiopatológicas.

Deberá suministrarse una alimentación fraccionada y frecuente, aun en la noche, y un aporte extraordinario de proteínas. Bridge y Holt, con sólo dar a uno de sus pacientes una comida entre las 23 y 23.30 horas, compuesta de pan con carne, lograron mejorar mucho las condiciones generales, obteniendo aún un crecimiento normal. Con un régimen hiperproteico complementado con una comida a medianoche, en nuestro enfermo se observó un franco aumento de peso en el pequeño período que pudo controlarse.

Fuera de estos aspectos, la sobrecarga de glicógeno en los órganos determina alteraciones de alguna de sus funciones. Así, en el hígado puede estar alterada la formación de protrombina o su actividad de toxicante, etc. En el corazón puede llegar a producirse una insuficiencia circulatoria, y en los músculos periféricos se manifiesta por una dificultad y debilidad motoras.

Los estudios del cociente respiratorio parecen indicar que al suministrar los glúcidos, éstos se transforman en grasa, ya que el cociente respiratorio asciende por encima de la unidad. Esto se explicaría como un mecanismo compensatorio tendiente a acumular material energético de reserva, ya que no puede efectuarse en forma de glicógeno. La obesidad que suelen presentar algunos enfermos con glicogenosis tendría este origen.

Es interesante destacar que los trastornos metabólicos presentes en esta enfermedad, se deben a la circunstancia de que el hígado regula la disponibilidad de carbohidratos para todo el organismo, mientras que no existen en la glicogenosis cardíaca, donde el glicógeno es sólo una fuente de energía local.

Resumen.

Se relata un caso de enfermedad glicogénica de forma hepática con síndrome clínico y humoral típicos.

El estudio histológico de biopsia obtenida por punción confirma el diagnóstico.

Se expone un procedimiento indirecto para demostrar la anormal fijeza del glicógeno hepático.

Se estudian las curvas de tolerancia a la glucosa y galactosa, y la de hiperglicemia adrenalínica, comparándolas con controles normales.

Se analiza el criterio diagnóstico y el diagnóstico diferencial y el esquema fisiopatológico del trastorno.

Summary.

A new case of glicogenic disease of the hepatic type is described in a 3 years old girl, with a typical clinical and humoral syndrome.

The lack of elevation of the blood sugar curve, after the administration of adrenalin, and a very prolonged glucose tolerance test and high galactose tolerance test are found.

Hematological characters, and the X-Ray studies of the bones showed the known alterations.

Pathological studies of puncture hepatic biopsy confirms the diagnosis.

A new indirect proceeding to verify the abnormal stability of hepatic glicogen is reported. The unfixed biopsy material is kept for 24 hours and then the tissue is tested for glicogen persistence.

A brief analysis of the diagnosis is done, and the pathological physiology of the disease is reviewed.

Bibliografía.

- 1.—VAN CREVELD, S. — *Medicine* 18: 1, 1939 (Cit. por Mason H. y Andersen D., por Peluffo E., etc.).
- 2.—MASON, M. H. y ANDERSEN, D. H. — *Am. J. Dis. Child.* 61: 795, 1941.
- 3.—BRIDGE, M. E. y HOLT, L. E. — *J. of Ped.* 27: 299, 1945.
- 4.—CRAWFORD, T. — *Quart. J. Med.* 15: 285, 1946.
- 5.—SUAREZ, F. M. — *Rev. Españ. de Ped.* 1: 1, 1945.
- 6.—BRIDGE, M. E. — *Brennemann's Practice of Pediatrics*. W. F. Prior. 1945.
- 7.—DEBRE, R. — *Poñcorias*. Ed. Doin. 1947.
- 8.—BAUZA, J. y MORICE, J. — *Rev. Chil. de Ped.* 4: 307, 1948.
- 9.—NEMEYER, H. y VALENCIA, A. — For publicarse.
- 10.—CRUZ-COKE, E. — *La corteza supra-renal*. Nascimento, 1942.
- 11.—PELUFFO, E. — *Arch. Ped. de Uruguay* 16: 170, 1945.
- 12.—HOLT, L. E. y HOWLAND, J. — *Trat. de Pediatría*. Edit Hispano-Americana, 1943.
- 13.—MASON, H. y TURNER, M. — *Am. J. Dis Child* 50: 359, 1935.
- 14.—MELLINKOFF, S.; ROTH, B. y MACLAGGAN, J. — *J. of Ped.* 27: 338, 1945.
- 15.—GOLDSTEIN, E. y ENNIS, J. — *J. of Ped.* 33: 147, 1948.

- 16.—JIMENEZ DIAZ, C. (Cit. por Suárez F). — Rev. Españ. de Ped. 1: 1, 1945.
- 17.—CANTAROW, A. y TRUMPER, M. — Clinical Biochemistry. 1945 Saunders Co.
- 18.—SIEGMUND, H. — Verhandlungen der Gesellschaft für Verdauungs-und Stoffwechselkrankheiten, Stuttgart. 22-24-IX-1938. (Cit. por Suárez P.).
- 19.—KRAKOWER, C. — J. of Ped. 9: 728, 1936.
- 20.—SECKEL, H. P. C. — J. Clin. Investigation (Cit. por Bridge M. E. y Holt L. E.) 18: 723, 1939.
- 21.—MATHEWS, A. — Physiological Chemistry. W. Wood and Co. 1925.
- 22.—MENEGBELLO, J.; ESPINOZA, J. y CORONEL, L. — The value of liver biopsy in nutritional Dystrophia. Evaluation of the treatment with choline and gastric extract". To be published in Am. J. Dis. Child.