ORIGINALES

POLICORIA SECUNDARIA EN LAS DISTROFIAS DE LOS LACTANTES *

Prof. Dr. C. SALAZAR DE SOUSA
(Lisboa)

El agotamiento de las reservas de glucógeno en los lactantes distróficos era un hecho clásicamente admitido.

Se pensaba que por su fácil metabolización y por ser los carbohidratos los principales alimentos energéticos en este período de la vida, el glucógeno sería el primer elemento consumido cuando se iniciaba un estado de distrofia. La hipoglucemia en ayunas, tan frecuente en los distróficos, era considerada como la consecuencia de su desaparición.

En su magnífica obra sobre los trastornos nutritivos de los lactantes, RAMOS atribuye a la disminución del glucógeno hepático una importancia primordial, dándole simultáneamente el papel más importante en la gravedad pronóstica de la toxicosis, importancia patogénica en la producción de la distrofia y considerando como etapa fundamental del diagnóstico la evaluación de glucógeno por el grado de desaparición del panículo adiposo.

La introducción de la punción-biopsia hepática en la práctica pediátrica vino a probar que el asunto necesitaba una revisión.

En 1951, en algunas punciones-biopsias que realizamos para el estudio del metabolismo hidrocarbonado en los distróficos, tuvimos ocasión de comprobar que algunos llegaban a grados extremos de caquexia, conservándose el hígado rico en glucógeno. ABALLI ya se había referido a este hecho en 1950 y Julien MARIE y colaboradores, en 1953, lo señala también en casos de toxicosis.

En nuestro trabajo sobre punción-biopsia hepática en Pediatría, aparecido en 1953, insistimos especialmente sobre ese punto, porque nos pareció que la riqueza en glucógeno del hígado de los distróficos cuando sobreviene complicación toxicósica o coexiste esteatosis, en lugar de ser una posibilidad excepcional aparece, al contrario, con frecuencia. Tal inesperado descubrimiento hízonos decir: *Esta comprobación nos lleva a*

* Conferencia pronunciada en la Real Academia de Medicina de Barcelona.

plantear la hipótesis de la imposibilidad de metabolización de los depósitos de glucógeno por parte de los distróficos. Se crearía, digamos así, una situación de policoria en que la razón por la cual no se consumen los depósitos hidrocarbonados debe ser investigada.

ABALI, en 1954, se expresa en términos muy parecidos. En tres casos de distrofia grave, aquel autor encontró en el hígado una infiltración glucogénica evidente y en dos de ellos la respuesta a la adrenalina era deficiente. De esto concluye: *Esto nos obliga a considerar que en cierta fase de la insuficiencia hepática puede alterarse la glucogenolisis sin que exista todavía perturbación de la glucogénesis.*

Es lícito pensar que si este aumento de los depósitos glucogenados en los distróficos no fué comprobado anteriormente, fué debido a que la falsa concepción de su agotamiento determinó el descuido de su investigación, cuando es cierto que sólo la práctica sistemática de la coloración electiva los puede descubrir. Bajo este aspecto es bastante demostrativo un caso recién publicado por SCHUHMAN y SATUREN, en cuya autopsia se diagnosticó esteatosis y sólo posteriormente, por haber sido diagnosticada una glucogenosis en un hermano suyo, fué también investigada tal posibilidad. La revisión de las preparaciones llevó a dichos autores a considerarlas sugerentes de la existencia de la enfermedad.

La patogenia de la glucogenosis no está perfectamente aclarada todavía. Si por un lado hay autores que creen poder afirmar la existencia de una insuficiencia hormonal del lóbulo anterior de la hipófisis , la cual habría sido experimentalmente demostrada (DEBRÉ, LAMOTTE-BARRILLÔN), otros creen, al contrario, que existe una hiperfunción (LOUBATIÊRES) o solamente una disfunción que se traduce por señales de hiperactividad de ciertos sectores, juntamente con la hipoactividad de otros (VAN CREVELD, INGIULA, ROMEO, POU DÍAZ). Han sido también invocadas alteraciones de otras varias glándulas que intervienen en la síntesis y desintegración del glucógeno en el sentido de que puedan favorecer la formación de depósitos: hiperinsulinismo (SHIFF, HARNAP), hipercórtico-suprarrenalismo (SUÁREZ), insuficiencia adrenalínica (BULGARELLI), carencia de tiroxina o de una hipotética hormona glucogenolítica del timo (SUÁREZ, SCHIEFFI y NASSI).

Admiten muchos la importancia de una disfunción pluri-glandular en la que se encontrarían asociados varios de los mecanismos arriba citados; para DE TONI y BULGARELLI, por ejemplo, hipofunción diencefalohipofisaria con hiperinsulinismo e hiposuprarrenalismo medular.

El descubrimiento del glucagón, hormona glucogenolítica segrega-

da por las células argentófilas de los islotes pancreáticos, parece merecer seria consideración al respecto (PARADISO, PASCHKIS), siendo su producción dependiente de la hormona somatotropa hipofisaria, que hoy se identifica con la hormona diabetógena.

No resultan más concordantes las opiniones sobre los resultados terapéuticos de los diferentes tipos de hormonoterapia, derivados de las consideraciones de esos distintos mecanismos patogénicos.

Desde la descripción *princeps* de VON GIERKE han sido sugeridas dos teorías para explicar la formación de los depósitos de glucógeno: el carácter anormal del mismo o de su fijación proteica que lo tornaría inaccesible a los procesos normales de desintegración y la falta de material enzimático necesario para esa desintegración.

Después de los magníficos estudios de SCHONHEIMER, de VAN CREVELD y de BENDIEN, que demostraron la posibilidad de desintegración del glucógeno si al hígado patológico se mezclaba órgano normal y que, por otra parte (con los medios de investigación de que disponían en la época), no consiguieron demostrar diferencias químicas o en el estado físico del glucógeno de enfermos y de individuos normales, fué lógico que los investigadores se dirigieran hacia la segunda de aquellas hipótesis.

Reconocida la importancia de los procesos de fosforilización en el metabolismo hidrocarbonado, TANHAUSER aceptó que existiera una deficiencia de fosfatasa alcalina; otros han opinado que habría una disminución de amilasemia. En realidad, los resultados obtenidos en cuanto a ésta son extremadamente variables y la opinión de TANHAUSER fué contradecida por CORI.

Las investigaciones más recientes de G. T. CORI, C. F. CORI, DI SANT' AGNESE, BODIAN, etc., demuestran que la amilasa y la fosfatasa alcalina (cuyo pH óptimo de actividad es 9) intervienen tan sólo de manera accesoria en el metabolismo hidrocarbonado al nivel del hígado.

Fueron, desde luego, los estudios de esos autores sobre las reacciones enzimáticas que regulan el metabolismo de los azúcares, los que llevaron a una comprensión más perfecta de la patogenia de las policorias (Figura 1).

Cuatro fermentos intervienen en la desintegración del glucógeno hepático:

1) La *fosforilasa* que, con la participación de los fosfatos inorgánicos, promueve la fosforilización de las moléculas de glucosa unidas en posición 1,4, dando origen a la glucosa-1-fosfato.

2) El *amilo* - 1,6 - *glucosidasa,* que determina la separación en las moléculas de glucógeno de las glucosas unidas en posición 1,6 vol-

viéndolas, en esta forma, accesibles a la acción de la fosforilasa.

3) La *fosfoglucomutasa* que transforma la glucosa-1 en glucosa-6-fosfato, por mutación del fósforo para la posición 6.

4) La *exosa - 6 - fosfatasa* que desintegra el éter fosfórico de la glucosa, liberando ese azúcar para la sangre.

La desintegración de la glucosa-6-fosfato puede hacerse aún por otro camino, que es el único para los músculos, por no existir en ellos exosa-6-fosfato: la *isomerasa* cambia el núcleo pirámico de la glucosa-6-fosfato en furámico, originando la formación de la *frutosa-6-fosfato,* de la cual derivarán después el ácido pirúvico y el láctico.

En la síntesis del glucógeno intervienen también 4 enzimas:

1) La *exoquinasa* que, en presencia del adenosina-trifosfato promueve la fosforilización de la glucosa, transformándola en glucosa-6-fosfato.

2) La *fosfoglucomutasa,* cuya acción es reversible, transforma la glucosa-6 en glucosa-1-fosfato.

3) La *transglucoxidasa* también llamada «branching enzyme», o enzima ramificadora, que junto con la

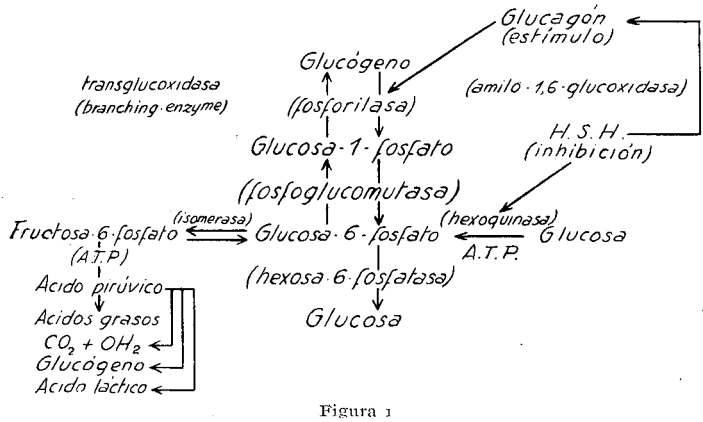


Figura 1

4) *fosforilasa,* determinan la unión de las diversas moléculas de glucosa para dar origen al glucógeno.

En la síntesis glucogenada, a partir de las grasas y proteínas interviene la isomerasa, que transforma la fructosa-6-fosfato, derivada del ácido pirúvico, en glucosa-6-fosfato.

Del simple examen del esquema de la figura 1 se deduce que, estan-

do íntegra la posibilidad de síntesis del glucógeno, es en las deficiencias de los enzimas que intervienen solamente en la fase de desintegración donde debe buscarse la explicación patogénica de las glucogénosis: la hexosa-6-fosfatasa y el amilo-1,6-glucoxidasa.

Estos estudios permitieron explicar muchas aparentes divergencias encontradas en anteriores investigaciones. Así, la deficiencia puede residir, ya en los propios enzimas, ya en su estímulo neuro-endocrino y las respuestas distintas que se han registrado con terapéuticas hormonales pueden depender de que en unos casos sea endocrina la primitiva disfunción y que en otros exista una real insuficiencia enzimática.

Tales estudios dejan entrever por otra parte, el por qué hay formas de glucogenosis exclusivamente hepatorrenal enfrentadas a otras esencialmente cardiomusculares, dependiendo su localización del enzima deficitario, por el distinto contenido enzimático de los distintos órganos y tejidos.

La glucogenosis no tiene una patogenia unitaria. Los trabajos de CORI y CORI permiten desmembrar aquella entidad nosológica, siendo hoy posible aislar cinco tipos distintos de tesaurismosis glucogénica:

1) El que corresponde a la forma clásica de la enfermedad de VON GIERKE, de todos el más frecuente, en que la afección se limita prácticamente al hígado y al riñón, en la que el glucógeno tiene estructura normal y en la que se ha demostrado actividad disminuída de la exosa-6-fosfatasa. Se encuentran en este tipo las más intensas sobrecargas, lo que fácilmente se comprende, pues mientras están libres todas las vías para la síntesis del glucógeno, tan sólo queda abierta una para la desintegración de la glucosa-6-fosfato. Desde luego, el camino de una gran parte de ésta será en el sentido de la síntesis del glucógeno.

2) Un tipo generalizado de glucogénosis en el cual no ha sido posible demostrar la falta de ninguno de los enzimas conocidos, en que el glucógeno tiene también estructura normal y en el cual la desintegración *post- mortem* o por la adrenalina no está bloqueada. Esta forma parece depender de una falta de glucagón, sea primitiva o por falta de estímulo hipofisario (PARADISO) y la terapéutica por esta hormona puede ser muy útil (CHAPTAL).

3) Una forma también generalizada en la cual CORI ha sospechado la falta de amilo-1,6-glucoxidasa, lo que ha sido ya comprobado por FORBES. Por técnicas modernas de estudios bioquímicos se comprobó que la estructura del glucógeno es anormal, presentando cadenas exteriores muy cortas,

pero muy numerosas y muy ramificadas. La sobrecarga en este tipo no llega al grado extremo que caracteriza la forma clásica de la enfermedad de VON GIERKE, pues sigue efectuándose parcialmente la desintegración del glucógeno por medio de la fosforilasa y no hay ningún obstáculo para la transformación de la glucosa-6-fosfato.

4) Otra forma en que el glucógeno es también de estructura anormal, pero en sentido contrario al anterior, caracterizándose por escasa ramificación y cadenas, sean exteriores o internas, muy largas. Se presume que existe déficit del «branching enzyme». La escasa solubilidad del glucógeno de este tipo provoca una reacción cirrótica en el hígado y otros órganos en que se deposita.

5) En el último tipo aislado por CORI, la aposición del glucógeno, de estructura normal, es relativamente moderada y la prueba de la adrenalina provoca su desintegración. Es determinada por la falta de isomerasa, lo cual cierra uno de los caminos a la desintegración de la exosa-6-fosfato.

El metabolismo glúcido de los policóricos ha sido comparado con lo que sucede en el período fetal, época en que se encuentran notables depósitos de glucógeno en diversos tejidos y en la cual la desintegración de tal substancia, ya sea *post mortem* o por la adrenalina, no se realiza (VON GIERKE, DEBRÉ, VAN CREVELD, SUÁREZ, WERTHEIMER, CASTRO FREIRE, etc.).

La identidad de situaciones ha sido confirmada con los estudios de CORI y SCHUMANN, que han señalado en el hígado de los fetos una disminución de glucosa-6-fosfatasa en grado semejante a la de los enfermos con glucogenosis y de ILLIGWORTH y LARNER que han probado que en el feto el glucógeno tiene la molécula mucho menos ramificada que posteriormente.

Una de las más importantes consecuencias de estos estudios enzimáticos, ha sido la de admitir la posibilidad de que se presenten glucogenosis secundarias, es decir, no determinadas por deficiencias enzimáticas primitivas, en general de carácter genético, sino que determinadas por diversos factores fenotípicos. Aunque no con frecuencia, han sido señaladas situaciones de este tipo en variadas circunstancias. BOUCOMONT y CASAL han publicado en 1945 una observación que interpretaron como de coexistencia de hepatitis por angiocolitis con glucogenosis, pero que nos parece se trata de un caso de glucogenosis secundaria. PARADISO y WRZY la describieron en una ictericia hemolítica constitucional; SYSAK y KLESTADT en casos de intoxicación por la morfina y por el sublimado; LOESCHKE en la difteria; VON GIERKE en la anemia perniciosa. Han sido señaladas con

cierta frecuencia en casos de incompatibilidad Rh, pudiendo incluso persistir cuando el niño sobrevive al período neo-natal (BULGARELLI y ROSSI). En una investigación sistemática de 32 casos de hepatitis infecciosa, BULGARELLI y MATTEIS han encontrado en 7 una infiltración glucogénica de grado notable. En algunos pudieron comprobar su desaparición a medida que la hepatitis mejoraba.

Es evidente que la explicación patogénica de todos estos casos de policoria secundaria puede estribar en la carencia de los enzimas específicos del hígado. La intensidad de la aposición glucogénica depende, no solamente del grado de insuficiencia de los enzimas glucogenolíticos, sino que también de la actividad de los que favorecen la síntesis del glucógeno. Así, ha demostrado CORI que en la cirrosis hepática puede haber valores de glucosa-6-fosfatasa tan bajos como en la enfermedad de GIERKE, sin que aparezca glucogenosis, por existir en aquella enfermedad una disminución global de los enzimas que incluye a la propia exoquinasa. Desde luego, el grado de aposición suele ser mucho menor en las glucogenosis secundarias que en las esenciales, donde el déficit enzimático es, en general, específico y limitado a uno de los fermentos, como se ha comprobado en algunos casos en que se han hecho determinaciones de los varios enzimas (CORI y SHUMANN).

En este orden de ideas, no es de estrañar que la glucogenosis secundaria sea frecuente en los estados de distrofia de los lactantes. La disminución general de actividad enzimática en los distróficos es bien conocida; MARFAN la tomaba como base de su explicación patogénica. Hace ya mucho que fué comprobada la disminución de la lipasa y de la amilasa sanguíneas (MORO, NOBÉCOURT, etc.). MATHEIS demostró la pérdida del poder oxidante del benzol y aún recientemente BISAGLIE probó la existencia de déficit de carboxilasa y MARCO y GUSMAN de anhidrasa carbónica, elementos tan importantes para un desarrollo normal de los procesos metabólicos y de los cambios respiratorios.

La punción biopsia hepática en 25 distróficos (Fig. 2) nos ha demostrado que tan sólo 4 tenían una clara disminución de los depósitos de glucógeno. En 8, pueden éstos considerarse normales y en los restantes hay una sobrecarga del mismo. Lamentamos que esta impresión resulte únicamente del examen de preparaciones con coloración electiva y no pueda ser confirmada con la presentación de determinaciones cuantitativas. Pero la verdad es que el número de casos en que haya sido efectuada tal dosificación es muy reducido y que, en su mayoría, los casos de tesaurismosis glucogénica primitiva han sido diagnosticados solamente por

PROTOCOLO DE LAS OBSERVACIONES

Observ.	Edad meses	Diagnóstico	Punción biopsia hepática		Curvas de glucemia (mgr. %)	Acetonuria	Prueba de la adrenalina	Prueba de la insulina
			Glucógeno	Grasa				
1	2	Distrofia II grado	+++	o		o		
2	11	id.	++	o		o o o		
3	12	Distr. III gr. Deshidrat.	++++	+	63 75 73 80	+ o o		
4	24	Distr. grave. Celiaca	++++	o		o o o		
5	4	Toxicosis. Piuria	+++	+		o + o		
6	4	Toxicosis	++++	o		o o o		
7	2	Distr. II gr. Deshidrat.	+	+	102 130 116 114	?		
8	2	Distr. II gr. Piuria	+++	o		?		
9	2	Distr. III gr. Esten. piloro	+	o		?		
10	1	Distr. II gr. Toxicosis	++++	+		?		
11	8	Distrofia III grado	+++	+++		?		
12	5	id.	+++	+++		?		
13	24	id.	+	+++	65 106 86 78	o o		
14	36	Celiaca	?	++	46 65 75 80 55 75 76 92	o		
15	11	Distrofia edematosa	++++	++++	70 69 80 87	++		
16	13	Distr. I gr. Deshidrat	+	++		o o		
17	7	Distr. II gr. Policarencias	++	+++		o		
18	21	Distr. II gr. Toxicosis	++++	+++		?		
19	9	Distrofia II grado	++++	o	93 106 106 108 93 190 256 245	o	65 86 65	92 12 32 37
20	3	id	++	o		o o o		
21	21	Distrofia edematosa	++	o	106 142 186 152	+++		
22	9	Distrofia III grado	++++	+	96 72 120 68	+ o		
23	15	Distrofia II grado	++	o	69 89 73 106 87	o o		
24	14	id	++++	o		o		
25	14	id	++++	o	78 80 94 85	++		
26	3	id	?	+	45 85 130 142	++++		
27	3	Distrofia I grado	?		87 90 148 130	+++		

Glucógeno: ++++ Abundante; +++ Normal; ++ Suficiente; + Escaso.

Grasa: o Sin esteatosis; + Algunas vacuolas grasa; ++ Muchas vacuolas grasa; +++ Esteatosis importante; ++++ Esteatosis masiva.

Figura 2

el aspecto de las preparaciones histológicas.

Un cuidadoso examen de los casos nos permite, sin embargo, encontrar bastantes otros elementos propios de la glucogenosis. Antes que nada, la frecuencia con que se asocia a la abundancia de glucógeno una esteatosis más o menos marcada. Es conocido que, según DEBRÉ, las policorias se caracterizan precisamente por la acumulación simultánea de grasa y de glucógeno en el hígado. En 4 casos con mucho glucógeno había, además, una discreta sobrecarga de grasa; en 2 casos ésta era más marcada y en 3 muy acentuada. En 3 casos en que la infiltración grasa era muy evidente había depósitos de glucógeno sensiblemente normales.

No hay datos de laboratorio patognomónicos, pero el conjunto de los que caracterizan la glucogénosis es: hipoglucemia en ayunas, curvas de glucemia de perfil anormal, mala respuesta a la adrenalina, hipersensibilidad a la insulina y frecuente cetonuria.

La glucemia en ayunas la registramos en once casos. Comparando los valores con la media de 102 miligramos hallada en nuestras investigaciones publicadas en 1934, comprobamos que sólo dos casos no quedan debajo de la misma. Considerando 80 como la cifra límite que define la hipoglucemia, tenemos seis casos por debajo de ella, llegando dos a valores francamente anormales (45 y 46 mgs.).

La curva de glucemia en la glucogenosis no tiene un perfil característico, pudiendo, excepcionalmente, ser normal. Hay, sin embargo, tres tipos que se encuentran más corrientemente: a) curva con ascensión muy rápida y elevada, del tipo diabético, pero que puede bajar hasta el valor inicial, o más bajo aún, en el tiempo normal; b) curvas con elevación moderada, pero alargada, de la glucemia y c) curvas polifásicas.

Hacemos notar que ya en nuestra tesis publicada en 1934, habíamos encontrado curvas con estos tipos. El primero y el último constituyen respectivamente el quinto y sexto grupos de los casos que allí reunimos y que entonces considerábamos de discutible interpretación.

Estas curvas no corresponden a tipos diversos de la enfermedad, pues el mismo enfermo, en distintas ocasiones, puede presentar curvas de perfil distinto (LAMY, ROMEO, LAMOTTE-BARRILLON, ORSINI, etcétera).

Once casos tienen curva de glucemia; en siete son claramente patológicas, sea porque son ascendentes durante toda la prueba (obs. 3, 14, 19 y 25) (Fig. 3) *, sea porque tienen una máxima elevada y tardan en volver al valor inicial

* En la observación número 14 la curva fué repetida tres veces, presentando siempre un perfil semejante. En la 19 se efectuaron 2 curvas que, aunque de perfil distinto, eran ambas claramente patológicas.

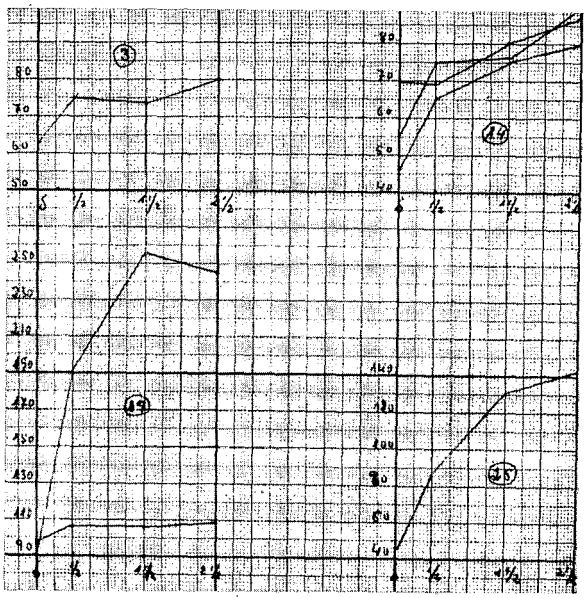


Figura 3

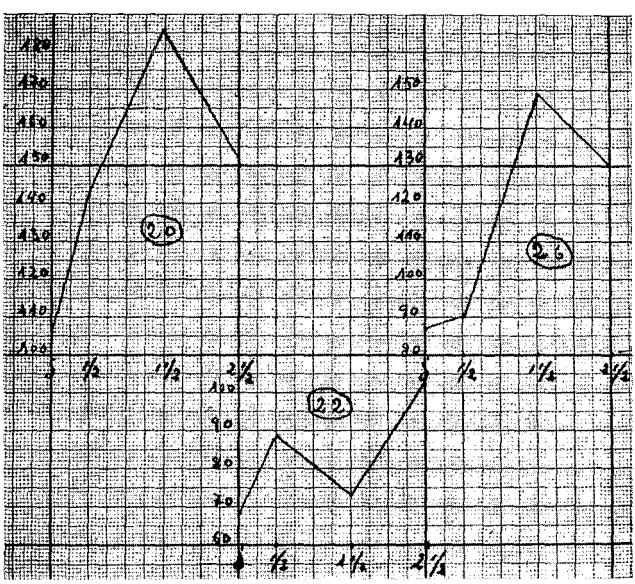


Figura 4

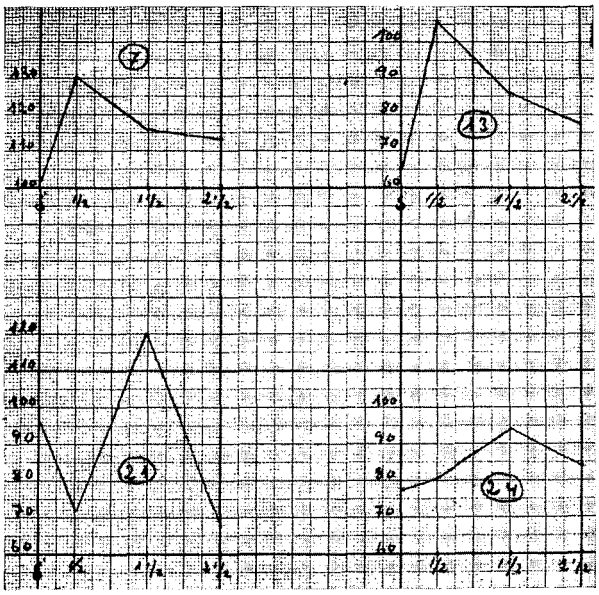


Figura 5

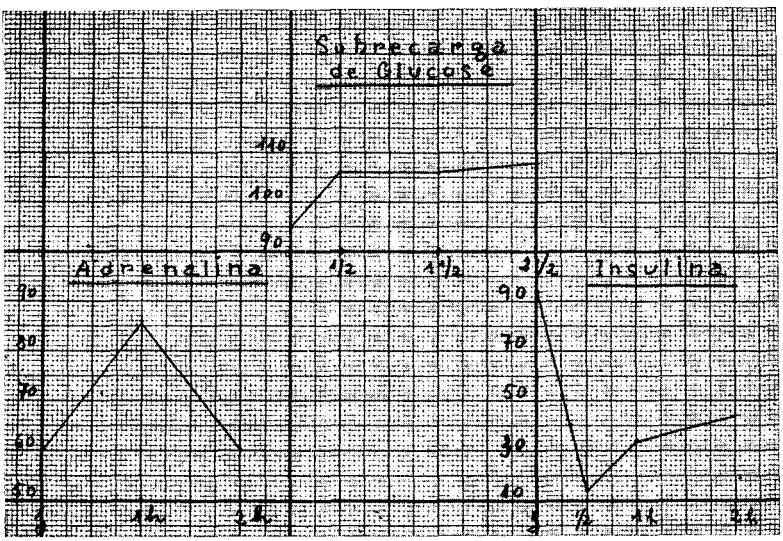


Figura 6

(obs. 20 y 26), sea aún porque son polifásicas (obs. 22) (Fig. 4). Tan sólo una (obs. 20) no llega a mostrar depósitos de glucógeno abundantes. Cuatro curvas pueden considerarse sensiblemente normales (obs. 7, 13, 21 y 24) (Fig. 5). Unicamente en la última se encuentra un aumento de depósitos de glucógeno.

en distintas comprobaciones, en 5 de ellos había abundantes depósitos de glucógeno.

Esta serie de resultados nos parece tanto más interesante cuanto es cierto que, según afirma BULGARELLI, en las glucogenosis secundarias todas estas pruebas pueden ser negativas.

Hicimos la dosificación de exo-

ACTIVIDAD DE LA HEXOSA-6-FOSFATASA

Observ.	Distróficos	Testigos
1	0	160
2	125	133
3	219	290
4	260	170
5	162	373
6	67	234
7	80	454
8	257	
9	730	
10	208	
11	225	
12	271	
M	170 ± 61	259 ± 75
D.S.	91	111

Figura 7

Tan sólo en un caso hemos estudiado la respuesta a la adrenalina, que ha sido muy débil, a pesar de existir mucho glucógeno en el hígado. En este mismo caso la inyección de insulina reveló una clara hipersensibilidad y la curva de glucemia tenía perfil anormal (Fig. 6).

En 8 casos el análisis de la orina reveló la presencia de acetona

sa-6-fosfatasa en el hígado de 12 distróficos y de 7 lactantes normales, adaptando la técnica de CORI para trabajar con la pequeña cantidad de material que se puede recoger por punción biopsia (Fig. 7).

TECNICA

La actividad fosfatásica es dada por la cantidad en gammas de fósforo mineral li-

berado por 100 mg. de hígado después de incubado en la estufa durante 1 hora a 30º, con una cantidad determinada de exosa-6-fosfato al pH de 6,8, óptimo para la actividad de la exosa-6-fosfatasa.

La dosificación del fósforo fué hecha por el método de FISKE y SUBAROW.

1) Macerar el fragmento de hígado en 0,4 c.c. de agua muy fría, con el tubito conservado en hielo, previamente pesado.
2) Pesar el tubo nuevamente para conocer exactamente el peso del hígado.
3) Colocar 0,2 c.c. del hígado macerado en un tubo A y los 0,2 c.c. restantes en otro tubo B.
4) Al tubo A se le adiciona 0,5 c.c. de una solución M/100 de glucosa-6-fosfato y 0,3 c.c. de tampón M/100 de citrato de potasio a pH 6,8.
5) Al tubo B se le añade 0,8 c.c. de tampón.
6) Se colocan los dos tubos durante 1 hora en la estufa a 30º.
7) Se mezcla a cada tubo 9 c.c. de ácido tricloroacético al 10 por 100, agitándose y centrifugándose.
8) Se extraen 5 c.c. de cada tubo del líquido centrifugado.
9) Se les mezcla sucesivamente 1 c.c. de reactivo sulfomolibdico, 0,4 c.c. de reactivo aminonaftosulfónico y agua hasta 10 c.c.
10) Se invierten varias veces, se espera 5 minutos y se efectúa la lectura en el fotocolorímetro con filtro verde.

Se resta la lectura del tubo B de la del A y se busca en la tabla el valor en mg. que corresponde al fósforo liberado por 100 veces el peso del hígado existente en el tubo, o sea la mitad del fragmento macerado. Dividiendo por este peso tenemos el fósforo correspondiente a 100 mg. de hígado.

La media en los eutróficos es de 259 gammas $\pm$ 75 y en los distróficos de 217 gammas $\pm$ 118.

La observación núm. 9 debe ser considerada atípica, pues su desvío de la media excede 3 veces el probable error, por lo que, desde luego, debe ser excluída de los cálculos.

La media en los distróficos queda, por lo tanto, en 170 gammas $\pm$ 61, cuya diferencia de los normales, aunque no demasiado significativa, merece ser tenida en cuenta.

De los distróficos, 4 tienen valores más bajos que el mínimo de los normales, 3 de ellos muy inferiores.

No ha sido posible, desgraciadamente, hacer en todos los casos un examen histológico al mismo tiempo que la dosificación del enzima, porque, en general, el material recogido era insuficiente; solamente en un reducido número de casos es posible hacer la comparación entre la riqueza en glucógeno y la actividad enzimática (casos 1, 6, 9 y 10).

Merece destacarse el caso 1 en el que la actividad de glucosa-6-fosfatasa es nula y tiene una sobrecarga de glucógeno y grasa muy acentuada. La curva de glucemia es patológica, tiene hipoglucemia en ayunas y cetonuria.

El caso 6 tiene también actividad enzimática muy baja y los depósitos de glucógeno normales.

Los casos 9 y 10 deben ser estudiados también atentamente, pues la actividad enzimática es muy grande y los hígados tienen abundantes depósitos de glucógeno. Uno de ellos tiene también esteatosis discreta, hipoglucemia en ayunas, cetonuria y curva glucémica de perfil anormal. Es evidente que en estos dos casos no es la falta de exosa-6-fosfatasa la que provoca la deposición del glucógeno; es posible que debamos sospe-

char la falta de glucagón. Por desgracia, no hemos podido disponer de esta hormona para probar su acción terapéutica. Tampoco nos ha sido posible, hasta la fecha, aislar del pequeño fragmento de hígado obtenido por punción biopsia, cantidades de glucógeno suficientes para su estudio.

Proseguimos nuestras investigaciones para averiguar la existencia de glucógeno anormal característico de las otras insuficiencias enzimáticas y empezaremos ahora a emplear el glucagón que nos ha sido amablemente cedido por deferencia del Departamento de Investigación de la casa Lilly.

Nuestras experiencias demuestran que es relativamente frecuente la aparición de policoria secundaria en las distrofias de los lactantes. La oposición es con mayor frecuencia solamente de glucógeno, pero puede ser también de grasa o mixta. En muchos distróficos se halla una baja actividad de exosa-6-fosfatasa hepática, que puede ser la causa de la policoria; sin embargo, esa patogenia no es constante. En algunos casos con abundantes depósitos de glucógeno, la actividad de la exosa-6-fosfatasa es muy elevada; no estamos en condiciones de decidir si en ellos habrá carencia de otros enzimas hepáticos o si serán motivados por falta de glucagón, puesto que todavía no hemos podido efectuar el necesario estudio del glucógeno para aclarar este punto y sólo muy recientemente hemos podido disponer de aquella hormona, cuya acción vamos a investigar.

El interés del estudio que nos proponemos está lejos de ser puramente especulativo. Es conocida la importancia de los carbohidratos como elementos energéticos en esta fase de la vida, que se traduce por el elevado valor del cociente respiratorio, típico de los lactantes. Algunos sólo consiguen una progresión normal en su desarrollo si les son administrados de 12 a 14 gr. de hidrocarbonados por Kilogramo en las 24 horas (FINKELSTEIN). La policoria glucogénica coloca al organismo en estado de hambre de hidrocarbonados, aunque éstos le sean administrados. Se comprende, pues, que la policoria pueda interferir en el estado distrófico, creándose un círculo vicioso que es necesario romper, pues *la distrofia determina la policoria y ésta agrava la distrofia.*

Actualmente es posible disponer de glucagón para corregir un eventual déficit del mismo. Confiemos en que los constantes progresos de los estudios bioquímicos nos permitan en un futuro próximo disponer, para fines terapéuticos, de los diversos enzimas que regulan el metabolismo hidrocarbonado.