

Aspectos clínicos de la enfermedad por almacenamiento de glucógeno: a propósito de un caso

Clinical aspects of glycogen storage disease: a case report

José Aragón-Palencia¹, Sharon Romero-Vergara², Liliana Carrillo- Benítez³
Cristina Muñoz-Otero⁴

Recibido: 13 de febrero de 2021

Aceptado: 26 de mayo de 2021

¹ Residente de Pediatría, Hospital Niño Jesús, orcid.org/0000-0002-9488-1798. r_jose325@hotmail.com.

² Residente de Pediatría, Hospital Niño Jesús, orcid.org/0000-0002-0557-9731. sharonromerovergara@gmail.com.

³ Residente de Pediatría, Hospital Niño Jesús, orcid.org/0000-0002-5094-4734. lilianapao24@hotmail.com.

⁴ Especialista en medicina interna pediátrica, Universidad Nacional Autónoma de México, UNAM, Hospital infantil de México Federico Gómez, orcid.org/0000-0001-8973-784X. cristina_munoz_otero@hotmail.com.

DOI: <https://doi.org/10.18041/2390-0512/biociencias.2.9663>

Cómo citar: Aragón-Palencia, J., Romero-Vergara, S., Carrillo- Benítez, L., Muñoz-Otero, C. (2021). Aspectos clínicos de la enfermedad por almacenamiento de glucógeno: a propósito de un caso. *Biociencias*, 16(2). <https://doi.org/10.18041/2390-0512/biociencias.2.9663>

Open Access



RESUMEN

Las enfermedades por almacenamiento de glucógeno comprenden patologías hereditarias causadas por anomalías de las enzimas y transportadores en la síntesis y degradación de glucógeno. Los datos clínicos comprenden acidosis láctica en ayunas, hipoglicemia y hepatomegalia, que pueden ayudar a orientar al diagnóstico, que se sospecha en función de la presentación clínica. Anteriormente el diagnóstico definitivo requería una biopsia de hígado para demostrar depósitos de glucógeno. Sin embargo, en la actualidad se realiza el análisis mutacional de genes como una forma no invasiva. Se presenta el caso de una paciente de 19 meses, multi-consultante a servicios de urgencias por episodios que inicialmente se consideraron como crisis focales (hipertonía de miembros superiores e inferiores, chupeteo, mirada fija), asociado a hepatomegalia y talla baja. Fue valorada por varias especialidades, con múltiples manejos sin mejoría. Finalmente, se diagnosticó enfermedad por almacenamiento de glucógeno mediante una biopsia de hígado.

Palabras clave: hepatomegalia, hipoglicemia, enfermedad del almacenamiento de glucógeno.

ABSTRACT

Glycogen storage diseases comprise inherited pathologies caused by enzyme and transporter abnormalities in glycogen synthesis and degradation. Clinical data include fasting lactic acidosis, hypoglycemia and hepatomegaly which can help guide the diagnosis. Diagnosis is suspected based on clinical presentation. In the past, definitive diagnosis required a liver biopsy to demonstrate glycogen deposition. However, mutational analysis of genes is now performed as a non-invasive approach. We present the case of a 19-month-old female patient, multiconsultant to the emergency department for episodes initially considered as focal crises (hypertonia of upper and lower limbs, sucking, fixed gaze) associated with hepatomegaly. She was evaluated by several specialties, with multiple managements without improvement. Finally, a diagnosis of glycogen storage disease was made by liver biopsy.

Keywords: Hepatomegaly, Hypoglycemia, Glycogen storage disease.

Introducción

Los errores innatos del metabolismo (EIM) comprenden enfermedades genéticas originadas por la alteración de una proteína que bloquea un proceso metabólico (1). Son enfermedades monogénicas, generalmente de herencia autosómica recesiva, que tienen amplio espectro de manifestaciones clínicas y diversos grados de severidad, según la deficiencia de la enzima afectada y su función metabólica, afectan a diversos órganos, por lo que la expectativa y calidad de vida varía en gran parte de los casos, de acuerdo con el diagnóstico precoz y las posibilidades de reemplazo terapéutico (2). En este grupo de enfermedades se encuentran las denominadas enfermedades de almacenamiento de glucógeno (EAG), que son un grupo de trastornos enzimáticos hereditarios que involucran la síntesis y descomposición del glucógeno (3) (4).

Los trastornos por almacenamiento de glucógeno se han ido enumerando en la medida en que se han ido descubriendo, inicialmente se supuso que serían similares en su patología (3). Sin embargo, teniendo en cuenta que el glucógeno se almacena predominantemente en el hígado y los músculos, los síntomas del trastorno dependen de la ubicación del defecto (5). Por lo general, las hepáticas se manifiestan mediante hepatomegalia e hipoglucemia. Las musculares, lo hacen por calambres, intolerabilidad al esfuerzo, cansancio muscular y debilidad progresiva. Las otras manifestaciones musculoesqueléticas son el retraso de crecimiento (EAG I, III, VI, VII, IX), la hiperuricemia, gota (EAG I, III, V, VII) y la osteoporosis (EAG I, II, III) (6) (7) que es anormal en cantidad y/o calidad. Las EAG hepáticas se manifiestan por lo general mediante hepatomegalia e hipoglucemia. Las EAG musculares lo hacen por calambres musculares, intolerabilidad al esfuerzo, cansancio muscular y debilidad progresiva. Las otras manifestaciones musculoesqueléticas son el retraso de crecimiento (EAG I, III, VI, VII, IX).

El diagnóstico se puede realizar por biopsia de hígado o músculo. No obstante, en la actualidad, debido a los avances en el diagnóstico molecular, cada vez más servicios ofrecen secuenciación para todos los genes de trastornos de almacenamiento de glucógeno en una sola prueba de diagnóstico y con menos riesgos (8). En las formas clínicas con riesgo de hipoglucemia, su manejo constituye el pilar del tratamiento. El tratamiento de apoyo es importante, la terapia de reemplazo enzimático y en algunos casos trasplante de hígado, médula ósea o enzima recombinante ofrecen la mayor esperanza para los afectados por fenotipos graves (3).

Presentación del caso

Lactante mayor de 19 meses de edad, procedente de Barranquilla, producto de primera gestación, embarazo controlado, padres sin consanguinidad entre ellos. Nace a las 36 semanas, con un peso de 2500 gr, con APGAR adecuado, sin complicaciones, recibió lactancia materna exclusiva hasta los tres meses, posteriormente lactancia materna más fórmula láctea, actualmente tiene dieta complementaria.

Consulta inicialmente a los seis meses de edad por un cuadro clínico caracterizado por episodios de hipertonía de miembros superiores e inferiores, chupeteo, mirada fija, no asociado a relajación de esfínteres, duración aproximada de 30 segundos. Se manejó como enfermedad de reflujo gastroesofágico al egreso de urgencias y la remiten a gastroenterología pediátrica. En el segundo ingreso al servicio de urgencias por un episodio similar le realizaron tomografía axial computarizada (TAC), electroencefalograma (EEG) y Resonancia Magnética Cerebral, los cuales fueron reportados como normales (tabla 1). El neurólogo pediatra considera diagnóstico de convulsiones disociativas e inicia manejo con ácido valproico. Posteriormente, la valora un gastroenterólogo pediátrico, quien indica omeprazol, vitamina e, solicita ecografía de abdomen total que reporta hígado congestivo con hepatomegalia.

Tabla 1. Estudio de imágenes

Imágenes	Resultado
Electroencefalograma	Normal
Resonancia magnética de cerebro	Normal
Tomografía simple de cráneo	Normal
Ecografía Abdominal Total	Esteatosis hepática grado I, moderada hepatomegalia homogénea, signos de íleo específico de etiología a determinar.

Fuente: tomado de la historia clínica de la paciente.

Imagen 1. Paciente al momento de valoración. Se aprecia abdomen globoso por una importante hepatomegalia.



Fuente: tomada a la paciente con autorización de la madre.

La paciente es remitida a medicina interna pediátrica. En el examen físico se encontró: peso, 8 Kg, talla, 72 cm (T/E: >-2), abdomen globuloso, se palpa hígado de aproximadamente 6 cm por debajo del reborde costal, hipotrofia muscular (imagen 1). Se interroga a la madre, quien refiere que al permanecer más de 3 horas en ayuno inicia con decaimiento y somnolencia, por lo que ofrece alimentos ricos en glucosa (leche, avena y jugos) cada 3 horas, hasta el momento de la consulta no había presentado nuevos episodios.

Exámenes complementarios: aspartato aminotransferasa: 10 U/L (0-34 U/L), alanina aminotransferasa: 12 U/L (10-49 U/L), bilirrubina total: 0,4 mg/dl (hasta 1 mg/dl), bilirrubina indirecta: 1,8 mg/dl (hasta 0,8 mg/dl), colesterol: 108 mg/dl (135-200 mg/dl), triglicéridos: 96 mg/dl (45-150 mg/dl), glicemia basal 73 mg/dl (70-110 mg/dl), creatinina en sangre: 0,62 mg/dl (0,8-1,4 mg/dl) ácido úrico: 3,1 mg/dl (3,5-7 mg/dl), ácido láctico 19,9 mmol/l (menor de 2 mmol/l), fosfatasa alcalina 90 U/L, hemoglobina glicosilada 6,2 % (normal) (tabla 2).

Tabla 2. Exámenes de laboratorio

Examen	Resultado
Glicemia	73 mg/dl
Bilirrubina directa	0,2 mg/dl
Bilirrubina indirecta	0,2 mg/dl
Bilirrubina total	0,4 mg/dl
AST	10,0 U/L
GLT	12 U/L
Fosfatasa alcalina	90 U/L
Hemoglobina Glicosilada	6,2 %
Ácido láctico	19,9 mmol/L
Colesterol total	108 mg/dl
Triglicéridos	96 mg/dl
Creatinina	0,62 mg/dl
Ácido úrico	3,1 mg/dl

AST: Aspartato aminotransferasa. ALT: Alanina aminotransferasa.

Fuente: tomados de la historia clínica de la paciente.

Al correlacionar estos hallazgos clínicos y el aumento del ácido láctico, se hace impresión diagnóstica de enfermedad metabólica con alta sospecha de enfermedad del glucógeno hepático tipo I o III (Von Gierke o Forbes-Cori), se ordena interconsulta por nutrición y biopsia de hígado, que reporta hepatocitos grandes, de amplio citoplasma pálido, ligeramente granular, con reforzamiento

de membranas citoplasmáticas, núcleos centralizados sin atipias y espacios portales con triadas, cambios compatibles de enfermedad de depósito de glucógeno (glucogénesis).

Discusión

La enfermedad por acumulación de glucógeno se consideran una entidad rara (9). Generalmente, se manifiesta con signos y síntomas que pueden confundirse con otras patologías. No detectarlos conduce a secuelas como desnutrición, convulsiones, discapacidad intelectual e, incluso, la muerte (10) la alcaptonuria, la pentosuria y el albinismo. El conocimiento ha ido avanzando y hasta el día de hoy se han detectado más de 700 trastornos. Se definen como un grupo de enfermedades causadas por una mutación genética que tiene como efecto la producción de una proteína anómala que conlleva la alteración del funcionamiento fisiológico de la célula: según sea la función alterada, los efectos fisiopatológicos del acúmulo de sustancias no metabolizadas dependen del grado de acumulación y de su posible toxicidad. La utilización de vías metabólicas inusuales o alternativas puede producir nuevas sustancias potencialmente tóxicas y las consecuencias derivadas de la deficiencia de determinados compuestos dependen del grado de su esencialidad. Las manifestaciones clínicas derivadas de este defecto son muy variadas y aparecen fundamentalmente en las etapas precoces de la vida, aunque también pueden manifestarse en épocas más tardías. En esta revisión se abordará la manera en que podemos sospechar de un EIM con una breve descripción de las más frecuentes y de ser posible, su manejo. Palabras clave: Errores innatos del metabolismo. ABSTRACT The concept of inborn error of metabolism (EIM). Para el diagnóstico de glucogénesis es necesaria una adecuada anamnesis, con búsqueda intencionada de otros probables familiares afectados y duración de los síntomas.

En general, los niños se diagnostican cuando se encuentran las anomalías de los laboratorios, durante una evaluación de letargo, convulsiones, dificultad respiratoria, dolores musculoesqueléticos, aumento progresivo del hígado o retraso en el desarrollo (11) (12). Como se pudo observar en este caso, la paciente presentaba datos de hipoglicemia acompañados de hepatomegalia y retraso en la talla, como lo describen Rodríguez et al. en el primer caso publicado en Bolivia en 2016 y Alvear et al. en dos casos reportados en Cartagena en 2010 (13) (14). El examen físico es importante (antropometría), ya que estos pacientes tienen compromiso en su crecimiento, sobre todo talla baja (14). El progreso terapéutico de estas enfermedades ha hecho que los niños diagnosticados alcancen la edad adulta sin secuelas importantes.

Este reporte sirve para dar a conocer el comportamiento de la enfermedad, ya que si no se tiene conocimiento de ella no se diagnostica. Adicionalmente, se deben tener en cuenta las asociaciones entre hepatomegalia, talla baja, convulsiones e hipoglicemia para poder realizar un diagnóstico temprano con un manejo adecuado nutricional y sintomático que evite complicaciones futuras. El diagnóstico de esta paciente se realizó con ayuda de biopsia hepática. Actualmente este método ha caído en desuso con el advenimiento de pruebas genéticas que ayudan a determinar el defecto en las diferentes vías metabólicas; sin embargo, en Colombia son difíciles de realizar, lo que retrasa el

diagnóstico. En los servicios de salud se debe trabajar para que estas pruebas sean más accesibles y menos costosas, lo cual facilitaría el diagnóstico precoz y un mejor pronóstico.

Referencias

1. El-Hattab AW, Sutton VR. Approach to Inborn Errors of Metabolism in Pediatrics. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2018;65(2):xix-xx. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.01.001>.
2. Contreras Roura J. Errores innatos del metabolismo de las purinas y otras enfermedades relacionadas. *Rev Cuba Pediatría*. 2014;84(2):197-200.
3. Hendriksz CJ, Gissen P. Glycogen storage disease. *Paediatr Child Heal (United Kingdom)* [Internet]. 2015;25(3):139-44. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.paed.2014.10.007>.
4. Guilder L, Pula S, Pierre G. Metabolic disorders presenting as liver disease. *Paediatr Child Heal (United Kingdom)* [Internet]. 2017;27(12):533-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.paed.2017.07.007>.
5. Pierre G, Chronopoulou E. Metabolic disorders presenting as liver disease. *Paediatr Child Heal (United Kingdom)* [Internet]. 2013;23(12):509-15. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.paed.2013.05.016>.
6. Chalès G, Guggenbuhl P. Glucogenosis, hiperoxalurias, aminoacidopatías e hiperlipidemias: manifestaciones osteoarticulares. *EMC - Apar Locomot*. 2017;50(3):1-10.
7. Smit GPA, Rake JP, Akman HO, Dimauro S. The glycogen storage diseases and related disorders. *Inborn Metab Dis Diagnosis Treat*. 2006;101-19.
8. Vega AI, Medrano C, Navarrete R, Desviat LR, Merinero B, Rodríguez-Pombo P et al. Molecular diagnosis of glycogen storage disease and disorders with overlapping clinical symptoms by massive parallel sequencing. *Genet Med*. 2016;18(10):1037-43.
9. Ellingwood CA. Aspectos bioquímicos y clínicos de las enfermedades por almacenamiento de glucógeno. *Dep Biochem Mol Genet Univ Louisv Sch Med*. 2017;176(5):139-48.
10. Chávez S, Alántara J, Sierra M. Errores innatos del metabolismo, una mirada a un tópico poco valorado. *Rev Hosp Jua Mex* [Internet]. 2018;85(3):159-67. Disponible en www.medigraphic.org.mx/www.medigraphic.com/hospitaljuarez.
11. Labrador E, Weinstein DA. Glycogen Storage Disease Type VI Synonyms: GSD VI. 1993;1-14.
12. Rake J, Visser G, Labrune P, Leonard J, Ullrich K, Smit P. Glycogen storage disease type I: diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). *Eur J Pediatr*. 2002;161(0):S20-34.

13. Rodríguez Auad JP, Villalobos R, Luna B, Tamayo L. Glucogénesis: caracterización clínica - patológica del primer caso descrito en Bolivia en un paciente pediátrico. *Rev Médica La Paz*. 2015;21(2):40-5.
14. Alvear CC, Barboza M, Rodríguez ZK. Glycogen storage disease: Report of two cases in the city of Cartagena. *Colomb Med*. 2010;41(1):76-81.