

Hepatomegalia, distensión abdominal e hipoglucemia en un lactante: expresión clínica de la glucogenosis tipo IX

P. Soler Palacín, N. Tomasa Wörner, J. Sánchez de Toledo Sancho, D. Yeste Fernández, M. Gussinyé Canadell y A. Carrascosa Lezcano

Servicio de Pediatría. Hospital de la Vall d'Hebron. Barcelona. España.

Las glucogenosis son entidades poco frecuentes en la práctica diaria de un pediatra, pero deben tenerse en cuenta ante todo paciente que se presente con retraso del crecimiento, hepatomegalia, hipoglucemia, alteración del tono muscular y/o alteraciones en el estudio metabólico. La importancia de su diagnóstico precoz puede permitir iniciar un tratamiento con el cual poder mejorar el pronóstico del paciente o, en el peor de los casos, ofrecer a la familia un consejo genético adecuado. Se comenta el caso de un lactante de sexo masculino de 10 meses de edad que presentaba un cuadro de estancamiento ponderal, distensión abdominal y hepatomegalia. El diagnóstico de glucogenosis tipo IX se confirmó mediante la demostración de la ausencia de actividad enzimática de la fosforilasa β -cinasa, enzima alterada en esta entidad. Se inició alimentación enteral mediante gastroclisis continua nocturna y dieta diurna rica en hidratos de carbono con buena respuesta clínica y recuperación de los parámetros somatométricos.

Palabras clave:

Glucogenosis tipo IX. Déficit de fosforilasa-cinasa. Hepatomegalia. Hipoglucemia.

GLYCOGEN STORAGE DISEASE TYPE IX PRESENTING AS ABDOMINAL DISTENTION, HEPATOMEGALY AND HYPOGLYCEMIA DURING INFANCY

Glycogen storage diseases are a rare group of disorders in daily pediatric practice but must be taken into account when a patient presents with poor physical growth, hepatomegaly, hypoglycemia, hypotonia and/or other metabolic disturbances. Early diagnosis allows treatment that might improve the patient's outcome to be started or, at the very least, genetic counseling to be given to the parents. We

present a 10-month-old boy who presented with growth retardation, abdominal distention and hepatomegaly and who was finally diagnosed with glycogenosis type IX. Definitive diagnosis was obtained by demonstrating the enzyme defect (phosphorylase β -kinase) in affected tissues. Enteral nutrition was started using a diurnal high-carbohydrate diet with frequent feedings and nocturnal nasogastric continuous feeding, achieving optimal growth parameters and clinical response.

Key words:

Glycogen storage disease type IX. Phosphorylase kinase deficiency. Hepatomegaly. Hypoglycemia.

INTRODUCCIÓN

El déficit de fosforilasa β -cinasa, enzima que participa en la degradación del glucógeno, y cuya alteración supone un bloqueo parcial de la glucogenólisis con conservación de la gluconeogénesis, constituye un grupo de entidades heterogéneas con afectación hepática, muscular y/o cardíacas. Dentro de este amplio espectro de manifestaciones, la glucogenosis hepática tipo IX incluye una serie de cuadros clasificados en función de su herencia y de la presencia o ausencia de afectación muscular: tres formas ligadas al cromosoma X (IX-XLG1, IX-XLG2 y IX-XLG3) y varios subtipos de transmisión autosómica recesiva (IX-AR1, IX-AR2 y IX-AR3).

Uno de los hechos que confieren mayor importancia al conocimiento de estas entidades es que su diagnóstico y tratamiento precoces permitirán que el paciente adquiera una curva de crecimiento normal, con disminución de la hepatomegalia y la resolución de los síntomas, como demuestran los estudios a largo plazo realizados sobre esta entidad. En este sentido, presentamos el caso

Correspondencia: Dr. P. Soler Palacín.

Servicio de Pediatría. Hospital de la Vall d'Hebron.
Pº Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.
Correo electrónico: 34660psp@comb.es

Recibido en agosto de 2003.

Aceptado para su publicación en julio de 2004.

de un lactante de 10 meses de edad con hepatomegalia, distensión abdominal e hipoglucemia, cuyo diagnóstico final fue de glucogenosis tipo IX y cuya evolución posterior ha sido satisfactoria, con la práctica resolución de su sintomatología y una curva de crecimiento en fase de recuperación.

CASO CLÍNICO

Lactante varón de 10 meses sin antecedentes familiares de interés. Corresponde a una cuarta gestación bien controlada a término, con parámetros somatométricos al nacimiento dentro de la normalidad. Lactancia materna hasta los 5 meses, con buena tolerancia a la introducción de la alimentación complementaria y un desarrollo psicomotor correcto.

En una revisión rutinaria en su Centro de Atención Primaria se constata una distensión abdominal importante y una hernia umbilical con hepatomegalia de 6 cm y presencia de circulación colateral abundante. Los padres refieren una mayor somnolencia en los últimos meses. En la exploración física destaca, además, un soplo sistólico II/VI de predominio en mesocardio, sin alteraciones en el tono muscular, con el resto de la exploración dentro de la normalidad. Al revisar su curva de crecimiento se observa un estancamiento ponderoestatural en los últimos meses. Se traslada a nuestro Centro para completar estudio.

Se realizaron las siguientes pruebas complementarias: hemograma normal con proteína C reactiva de 0,5 mg/dl; ionograma, equilibrio ácido-base y función renal, normales; ligera elevación de las transaminasas (aspartato transaminasa 87 U/l, alanino transaminasa 79 U/l) y del ácido úrico (5,7 mg/dl) con bilirrubina total y directa, fosfatasa alcalinas y gammaglutamiltransferasa, normales. Proteínas totales, albúmina e inmunoglobulinas normales. Colesterol normal con triglicéridos elevados (330 mg/dl). El estudio de cobre y ceruloplasmina fue normal.

La ecografía abdominal mostró una hepatomegalia homogénea sin lesiones focales, adenopatías ni ascitis y con riñones de tamaño y ecogenicidad normales. La radiografía de la muñeca constató una edad ósea congruente con la cronológica. La ecocardiografía realizada fue normal. Radiografía de tórax, fondo de ojo, marcadores de hepatitis vírica, estudio serológico, test del sudor, α_1 -antitripsina y metabolismo basal (aminoácidos en plasma y orina, lactato y piruvato, galactosa plasmática, cuerpos reductores en orina, amonio plasmático, ácidos orgánicos en orina y amilo-1-6-glucosidasa) fueron normales.

Se realizó un test de ayuno que mostró una glucemia capilar de 45 mg/dl (glucemia venosa de 55 mg/dl) a las 4 h de ayuno, pero con presencia de cetonuria en orina. El estudio metabólico mostró una hiperlactacidemia moderada, con una ratio lactato/piruvato aumentada, aumento de β -hidroxibutirato y acetoacetato y elevación de los ácidos grasos libres en plasma. Las concentraciones

plasmáticas de carnitina y aminoácidos en plasma y orina fueron normales. El estudio hormonal mostró una buena respuesta de cortisol y hormona del crecimiento (HGH), una insulina de 1,02 U/l con una ratio glucosa/insulina superior a 5 (tabla 1). Un estudio del perfil glucémico de 24 h mediante un sensor subcutáneo (*Mini Med. Continuous Glucose Monitoring System*, AGMS) confirmó la existencia de episodios de hipoglucemia.

La presencia de hepatomegalia y estado metabólico en situación de hipoglucemia que asocia hiperlactacidemia, estado de cetosis, aumento de los ácidos grasos libres y del β -hidroxibutirato, y la práctica ausencia de afectación muscular orientó hacia el diagnóstico de glucogenosis tipo IX, por lo que se solicitó el estudio de la actividad de la fosforilasa β -cinasa en eritrocitos, que fue nula en nuestro paciente en relación con un control (tabla 1). Así se estableció el diagnóstico definitivo de glucogenosis tipo IX.

Se instauró tratamiento dietético mediante nutrición enteral con gastroclisis nocturna continua y alimentación diurna rica en hidratos de carbono, con el objetivo de corregir las hipoglucemias al inhibir la gluconeogénesis, con lo que la evolución de nuestro paciente fue satisfactoria, mejorando clínicamente y con una franca recuperación de los parámetros somatométricos.

DISCUSIÓN

En cuanto al diagnóstico diferencial de la hepatomegalia en el lactante, es imprescindible la determinación de los niveles de bilirrubina total y sus fracciones. Además, la presencia o ausencia de esplenomegalia permite orientar el diagnóstico hacia unas u otras entidades¹.

Así pues, en nuestro paciente se tomó como signo guía la hepatomegalia sin esplenomegalia y con cifras de bilirrubina total normales, por lo que se orientó el diagnóstico hacia procesos como hepatitis víricas o autoinmunes, quistes o abscesos hepáticos, tumores primarios o metastásicos, esteatohepatitis o las glucogenosis, descartándose los cuatro primeros mediante los estudios pertinentes. Posteriormente se realizó un test del ayuno con el objetivo de confirmar el diagnóstico de hipoglucemia, que consiste en la toma seriada de muestras para glucemia, insulina, cetonemia y ácidos grasos libres. A las 4 h el paciente presentó una hipoglucemia cetósica sintomática, con aparición de cetonuria, una ratio glucosa/insulina mayor de 5 con buena respuesta de cortisol y β -hidroxibutirato, y ácidos grasos libres en el límite alto de la normalidad, por lo que se estableció el diagnóstico sindrómico de glucogenosis².

Las glucogenosis son un grupo de enfermedades secundarias a defectos de las enzimas reguladoras de la degradación/síntesis del glucógeno, y que se caracterizan por la acumulación de glucógeno en los distintos tejidos^{3,4}. Presentan una gran heterogeneidad genética y clínica y una incidencia de entre 1/20.000-60.000 recién na-

TABLA 1. Valores del estudio metabólico en estado basal y durante el test del ayuno en nuestro paciente

Parámetro	Valor basal	Test del ayuno (4 h)	Valores basales de referencia
Glucemia	120 mg/dl	55 mg/dl	75-115 mg/dl
Cetonuria	Negativo	Indicios de cuerpos cetónicos	Negativo
Lactato	2,57 mmol/l	2,6 mmol/l	0,4-1,8 mmol/l
Piruvato	0,12 mmol/l	0,12 mmol/l	0,03-0,10 mmol/l
Ratio L/P	21,42	21,85	7,7-28
β -OH-butirato	< 15 μ mol/l	1.088 μ mol/l	15-700 μ mol/l
Acetoacetato	32 μ mol/l	729,6 μ mol/l	10-200 μ mol/l
Ácidos grasos libres	-	939,3 μ mol/l	600-1300 μ mol/l
Aminoácidos plasmáticos	Perfil bajo por escasa ingesta oral		-
Aminoácidos en orina	Normal		-
Insulina	-	1,02 μ U/ml	< 10 μ U/ml
Ratio glucosa/insulina	-	54	Hipoglucemia y ratio < 3 sugestivo de hiperinsulinismo
Cortisol	-	21,1 μ g/dl	11,4 \pm 6,5 μ g/dl
HGH	-	7,8 ng/ml	> 5 ng/ml
Estudio de la actividad fosforilasa β-cinasa^a			
Glucógeno intraeritrocitario			
Control	< 15 μ g glucógeno/g Hb		
Paciente	356 μ g glucógeno/g Hb		
Actividad fosforilasa β -cinasa (determinada con fosforilasa β -cinasa exógena)			
Control	12,5 \pm 4,3 (rango, 7,2-22,7)		
Paciente	0		

^aRolland MO. S. Biochimie Pédiatrique. Hôpital Debrousse. Lyon.

L/P: lactato/piruvato; HGH: hormona del crecimiento; Hb: hemoglobina.

cidos vivos. Las más frecuentes son las de tipo I, II, III y VI. Su transmisión es, en su mayoría, de tipo autosómico recesivo (AR), excepto en el caso de la tipo IX, que presenta seis subtipos, tres de los cuales con una transmisión ligada al cromosoma X. La clasificación más extendida de las glucogenosis se basa en si el órgano predominantemente afectado es el músculo o el hígado. Así pues, las llamadas glucogenosis hepáticas incluyen a la tipo Ia (von Gierke) y Ib, tipo II (Pompe), tipo IIIa (Cori o Forbes), tipo IIIb, tipo IV (Andersen), tipo VI (Hers), tipo IX, déficit de glucógeno sintetasa y déficit del transportador 2 de la glucosa (síndrome de Fanconi-Bickel); mientras que las glucogenosis musculares serán la tipo V (McArdle), VII (Tarui) y el déficit de fosfoglicerato cinasa, fosfoglicerato mutasa y lactato deshidrogenasa.

El diagnóstico definitivo en nuestro paciente fue de glucogenosis tipo IX, una glucogenosis de tipo hepático poco frecuente, debida al déficit de la fosforilasa β -cinasa hepática, enzima que participa en la degradación del glucógeno, y cuya alteración supone un bloqueo parcial de la glucogenólisis con conservación de la gluconeogénesis⁵. La acción de esta enzima radica en activar la fosforilasa hepática en presencia de adenosintrifosfato, para que ésta lleve a cabo el primer paso de la degradación del

glucógeno liberando glucosa-1-P. Se han descrito cuatro subunidades de esta enzima (α , β , γ y δ según orden descendiente de peso molecular) con tropismo diferente para diversos órganos de cada una de ellas, lo que explica la gran variabilidad clínica. Su alteración genética se localiza en el cromosoma X (Xp22.2-p22.1 y Xq12-q13) para las tres formas ligadas al X (IX-XLG1, IX-XLG2 y IX-XLG3), o en diversos autosomas para los subtipos de transmisión AR (IX-AR1, IX-AR2 y IX-AR3).

La forma más frecuente (supone un 25% del total de los casos) es la tipo IX-XLG1, cuya afectación radica en la subunidad α hepática. Clínicamente se manifiesta en niños de entre 1 y 5 años en forma de distensión abdominal con hepatomegalia. Frecuentemente presentan retraso de crecimiento con escasa afectación psicomotriz. A nivel analítico, son frecuentes una ligera elevación de las transaminasas plasmáticas con hipoglucemia variable, hipertrigliceridemia, lactato normal y cetosis con el ayuno. El resto de formas ligadas al X y AR son poco frecuentes y pueden afectar predominantemente al músculo (IX-XLG3) o al corazón ya en período neonatal (IX-AR3).

Tiende a evolucionar hacia una resolución espontánea durante la pubertad, de manera que los adultos afectados suelen ser asintomáticos, o persistir una leve hepato-

megalia e hipercolesterolemia⁶. De todos modos, existen pocos casos descritos que desarrollan cirrosis nodular hepática con hipertensión portal durante la pubertad⁷.

El diagnóstico definitivo de esta entidad puede realizarse a partir de la sospecha clínica mediante la determinación de la actividad enzimática a nivel eritrocitario, en los que se constata también una elevación de los niveles intraeritrocitarios de glucógeno, como en nuestro caso, aunque éstos no siempre reflejan la actividad hepática, como consecuencia de las numerosas isoenzimas de este tipo celular. De este modo, en las formas musculares, tanto de músculo esquelético como de miocardio, es necesario remitirse a dichos tejidos, mientras que en la forma AR es necesaria la valoración de la enzima en tejido hepático⁸.

El tratamiento de esta entidad es sintomático, con el objetivo de evitar las hipoglucemias e inhibir la gluconeogénesis. Deberá evitarse el ayuno prolongado. La base del tratamiento es la nutrición enteral mediante gastroclisis continua nocturna y el aporte de importantes cantidades de hidratos de carbono durante el día, aunque también se han propuesto otras alternativas, como una dieta rica en proteínas⁹ en caso de existir miopatía. El aporte necesario de glucosa será variable en función de la edad del paciente, y disminuirán las necesidades con la edad (de 4-6 mg/kg/min en los lactantes a 2 mg/kg/min durante la adolescencia). Si con la fórmula habitual del lactante no se puede obtener el aporte necesario de hidratos de carbono, existe la posibilidad de enriquecerla con polímeros de glucosa.

El pronóstico de estos pacientes es bueno, con una buena recuperación de la curva ponderal, y resolución espontánea hacia la pubertad. Los adultos habitualmente

son asintomáticos a pesar de la persistencia del déficit enzimático^{5,6,10}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wolf AD, Lavine JE. Hepatomegally in neonates and children. *Pediatr Rev* 2000;21:303-10.
2. Gussinyé M, Torán N, Carrascosa A. Metabolismo de los hidratos de carbono: hipoglucemia. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, editores. *Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia*. 2ª ed. Barcelona: Doyma, 2000; p. 1183-202.
3. Wappner RS. Disorders of glycogen synthesis and degradation. En: Mc Millan JA, DeAngelis CD, Feigin RD, Warshaw JD, editors. *Oski's Pediatrics. Principles and Practice*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins, 1999; p. 1853-63.
4. Yuan-Tsong Ch, Burchell A. Glycogen Storage Diseases. En: Scriver CR, editor. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 1995; p. 2243-464.
5. Schimke RN, Zakheim RM, Corder RC, Hug G. Glycogen storage disease type IX: Benign glycogenosis of liver and hepatic phosphorylase kinase deficiency. *J Pediatr* 1973;83:1031-4.
6. Smit GP, Fernandes J, Leonard JV, Matthews EE, Moses SW, Odievre M, et al. The long-term outcome of patients with glycogen storage diseases. *J Inherit Metab Dis* 1990;13:411-8.
7. Kagalwalla AF, Kagalwalla YA, Al Ajaji S, Gorka W, Ali MA. Phosphorylase b deficiency glycogenosis with cirrhosis of the liver. *J Pediatr* 1995;127:602-5.
8. Bashan N, Potashnik R, Ehrlich T, Moses SW. Phosphorylase kinase in leucocytes and erythrocytes of a patient with glycogen storage disease type IX. *J Inherit Metab Dis* 1987;10: 119-27.
9. Goldberg T, Slonim AE. Nutrition therapy for hepatic glycogen storage diseases. *J Am Diet Assoc* 1993;93:1423-30.
10. Schippers HM, Smit GP, Rake JP, Visser G. Characteristic growth pattern in male X-linked phosphorylase deficiency (GSD IX). *J Inherit Metab Dis* 2003;26:43-7.