



Figura 1 Imágenes de las TC torácica (axial y coronal), que muestran un nódulo de 4 × 2 mm en el lóbulo superior izquierdo.

que resultó tratarse de un granuloma epitelioides necrosante tuberculoso.

En presencia de metástasis aisladas, se realizará cirugía, ya que la radioterapia y quimioterapia son utilizadas como medidas paliativas. Los fármacos inhibidores de la tirosina cinasa⁶ han sido aprobados por la FDA para el tratamiento del CM metastásico en la población adulta, pero sin aprobación para la población pediátrica.

Bibliografía

1. Krampitz GW, Norton JA. RET gene mutations (genotype and phenotype) of multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma. *Cancer*. 2014;120:1920–31.
2. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015;25:567–610.
3. Viola D, Romei C, Elisei R. Medullary thyroid carcinoma in children. *Endocr Dev*. 2014;26:202–13.
4. Wells SA Jr, Pacini F, Robinson BG, Santoro M. Multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma: An update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:3149–64.
5. Berdelou A, Hartl D, Al Ghuzlan A, Mirghani H, Chougnat C, Baudin E, et al. Medullary thyroid carcinoma in children. *Bull Cancer*. 2013;100:780–8.
6. Lodish M, Gkourogianni A, Bornstein E, Sinaii N, Fox E, Chuk M, et al. Patterns of thyroid hormone levels in pediatric medullary thyroid carcinoma patients on vandetanib therapy. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2015;2015:3.

Raquel Villamayor Martín^{a,b,c}, Andrea Bartucci^{a,b,c},
María Teresa Muñoz Calvo^{a,b,c,*}, Jesús Pozo Román^{a,b,c}
y Jesús Argente^{a,b,c}

^a Servicio de Endocrinología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España

^b Departamento de Pediatría, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^c Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: munozmaite@yahoo.es
(M.T. Muñoz Calvo).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2015.12.005>

Afectación hepática de paciente portadora en heterocigosis de una mutación en el gen *PHKA2*



Hepatic involvement in a female carrier heterozygous for a mutation in the *PHKA2* gene

Sra. Editora:

Las glucogenosis (GSD) son un grupo de enfermedades hereditarias, caracterizadas por una alteración en el metabolismo del glucógeno. La GSD tipo IX, por déficit de glucógeno-fosforilasa quinasa (PHK), supone el 25% de los casos, siendo el más frecuente el subtipo *PHKA2* (GSDIXa; MIM: 306000) con herencia recesiva ligada al cromosoma X¹. El fenotipo de estos pacientes varía desde formas leves con

hepatomegalia y elevación de enzimas hepáticas, a presentaciones más graves con hipoglucemia, talla baja y retraso motor grueso leve². Puede objetivarse además, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y cetosis tras ayuno³. La sintomatología mejora generalmente con la edad, aunque en algunos casos puede aparecer fibrosis hepática y evolucionar a cirrosis¹.

Apenas hay descripciones de mujeres afectas de GSDIXa, pero aquellas que son heterocigotas pueden presentar manifestaciones variables de la enfermedad⁴. En estos casos, la inactivación del cromosoma X podría jugar un papel importante en la expresión de la enfermedad, aunque existirían otros numerosos eventos biológicos que también podrían influir sobre ella⁵.

Presentamos el caso clínico de una niña con antecedentes de un hermano afecto de GSD tipo IXa, y consanguinidad familiar (el padre es hijo de la prima hermana de la madre). El hermano comenzó a los 14 meses de edad con

distensión abdominal, hepatomegalia, hipertransaminasemia e hipertrigliceridemia junto con episodios de hipoglucemia. Se realizó biopsia hepática que fue compatible con GSD y, posteriormente, estudio genético que confirmó la GSDIXa con mutación c.1404dupT en hemicigosis del gen *PHKA2*. Su hermana fue vista por primera vez en consulta a los 4 meses de edad, llamando la atención en la exploración física una hepatomegalia de 3 cm bajo el reborde costal, sin referir clínica de hipoglucemias, y manteniendo una adecuada ganancia pondero-estatural. Se realiza analítica sanguínea, que muestra elevación de transaminasas con cifras de GOT 131 U/l y GPT 74 U/l con CPK, glucosa, colesterol y triglicéridos dentro de la normalidad. Se completa el estudio con ecografía abdominal, donde se observa hígado con discreta alteración de la ecogenicidad de forma difusa, y se coloca sensor de glucemia transcutánea durante 3 días, sin detectar ningún episodio de hipoglucemia. Durante el seguimiento se observa hepatomegalia progresiva, hasta 5 cm junto con incremento de transaminasas con cifras máximas de GOT 212 U/l y GPT 144 U/l, manteniéndose asintomática. Dado el antecedente de GSDIXa en el hermano, se solicita estudio genético, confirmándose el hallazgo de la mutación c.1404dupT en el gen *PHKA2* en heterocigosis. Se indican recomendaciones dietéticas a la paciente, con períodos de ayuno máximo de 8 h y toma de hidratos de carbono de absorción lenta previos al descanso nocturno. Durante el seguimiento permanece asintomática, con adecuado desarrollo estatural y psicomotor, persistiendo leve hipertransaminasemia y hepatomegalia con casi 3 años de edad. La evolución del hermano ha sido igualmente favorable, con recuperación de talla desde Z $-1,39$ DE hasta un Z $-0,11$ DE en su última revisión, con 5 años. Sin embargo, este sí presentó hipoglucemias repetidas, llegando incluso a precisar soporte enteral artificial nocturno, dadas las dificultades para lograr una ingesta oral adecuada.

Las enfermedades con herencia recesiva ligada a X producen generalmente sintomatología, solo en los varones. En las mujeres, por el mecanismo molecular conocido como inactivación del cromosoma X, en el que ocurre un silenciamiento transcripcional aleatorizado de uno de los cromosomas X, puede inactivarse tanto el cromosoma afectado como el sano y, por tanto, si se inactiva en más células el cromosoma que contiene el gen normal, la enfermedad podría manifestarse⁴. Se ha encontrado descrito en la literatura el caso de una mujer con la mutación c.3614C>T en heterocigosis del gen *PHKA2* que presentó hepatomegalia y alteración de la función hepática durante la infancia con normalización progresiva de ambas. Mediante estudios moleculares se comprobó una inactivación sesgada del cromosoma X en la paciente afecta, frente a un patrón normal de inactivación en su hermana, heterocigota para la misma mutación y asintomática⁴.

De esta forma, el cribado del estado de portador en las mujeres resulta importante, ya que algunas de ellas pueden manifestar sintomatología propia de la GSDIXa, con distinta gravedad, que podría ser acorde al grado de inactivación sesgada del cromosoma X¹, no habiéndose demostrado esta relación en algunos estudios de otras enfermedades con herencia ligada a X⁵. Ofrece además, la posibilidad de consejo genético¹. Actualmente, el desarrollo de las denominadas tecnologías de secuenciación de nueva generación (*next generation sequencing* [NGS]) ha hecho de estas el método de elección para confirmar el diagnóstico de GSD, sustituyendo al uso de una prueba invasiva como la biopsia hepática⁶.

Bibliografía

1. Kim JA, Kim JH, Lee BH, Kim GH, Shin YS, Yoo HW, et al. Clinical, biochemical, and genetic characterization of glycogen storage type ix in a child with asymptomatic hepatomegaly. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2015;18:138–43.
2. Roscher A, Patel J, Hewson S, Nagy L, Feigenbaum A, Kronick J, et al. The natural history of glycogen storage disease types VI and IX: Long-term outcome from the largest metabolic center in Canada. *Mol Genet Metab*. 2014;113:171–6.
3. Beauchamp NJ, Dalton A, Ramaswami U, Niinikoski H, Mention K, Kenny P, et al. Glycogen storage disease type IX: High variability in clinical phenotype. *Mol Genet Metab*. 2007;92:88–99.
4. Cho SY, Lam CW, Tong SF, Siu WK. X-linked glycogen storage disease IXa manifested in a female carrier due to skewed X chromosome inactivation. *Clin Chim Acta*. 2013;426:75–8.
5. Elstein D, Ella Schachamov E, Beeri R, Altarescu G. X-inactivation in Fabry disease. *Gene*. 2012;505:266–8.
6. Burda P, Hochuli M. Hepatic glycogen storage disorders: What have we learned in recent years? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015;18:415–21.

Teresa Blanco Sánchez^{a,*}, Elvira Cañedo Villarroya^a, Ana Martínez Zazo^b, Belén Pérez González^c y Consuelo Pedrón Giner^a

^a Sección de Gastroenterología y Nutrición, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España

^b Servicio de Pediatría, Hospital La Moraleja, Madrid, España

^c Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares, Universidad Autónoma Madrid, IdiPAZ. CIBERER, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: teresablanc@hotmail.com (T. Blanco Sánchez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.02.004>