

Protocolo de diagnóstico y seguimiento de pacientes con glucogenosis de afectación fundamentalmente hepática

Moreno Villares JM¹; Manzanares López-Manzanares J²; Díaz Fernández MC³; Benlloch Marín T⁴

¹Unidad de Nutrición Clínica.
Hospital 12 de Octubre. Madrid.

²Jefe de Sección. Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil.
Hospital 12 de Octubre. Madrid.

³Jefa de Sección. Servicio de Hepatología Infantil.
Hospital La Paz. Madrid.

⁴Departamento de Bioquímica. Facultad de Medicina.
Universidad Autónoma. Madrid.

Palabras clave: glucogenosis, glucógeno, cirrosis, trasplante hepático, hipoglucemia, nutrición enteral, almidón.

Correspondencia:

Dr. José Manuel Moreno Villares.
Unidad de Nutrición Clínica.
Departamento de Pediatría.
Hospital 12 de Octubre.
Carretera de Andalucía km. 5,400.
28041 Madrid.
Tfno y fax: 91 390 83 18.
e-mail: jmoreno.hdoc@salud.madrid.org

Introducción

Las glucogenosis son un grupo de enfermedades hereditarias con una característica bioquímica común: una alteración del depósito de glucógeno en los tejidos afectados en los que puede estar aumentado o tener una estructura anómala. Se producen cuando existe deficiencia genética de la actividad de alguna de las enzimas que lo degradan o lo sintetizan. De aquí, que los dos tejidos más afectados sean aquéllos en los que el metabolismo del glucógeno es más importante: el hígado y el músculo (1-5).

En la mayoría de las glucogenosis las manifestaciones clínicas se consideran, esencialmente, expresión de la dificultad que existe en estos tejidos para movilizar sus depósitos de glucógeno. Así, si el hígado es el afectado, se produce hepatomegalia, alteración en la regulación de la glucemia en el período postabsortivo e hipoprecimiento. Cuando es el músculo, puede aparecer debilidad muscular, fatigabilidad precoz al ejercicio e incluso, en algunos tipos, dolor muscular y contracturas cuando el ejercicio es rápido e intenso. También existen otras glucogenosis cuyas manifestaciones clínicas no están relacionadas con la existencia de un defecto en la degradación fosforolítica del glucógeno como ocurre en la deficiencia de α -glucosidasa ácida y en la deficiencia de la enzima ramificante. En el primer caso, el glucógeno se acumula en una inusual localización subcelular; y en el segundo posee una estructura anómala.

En general, se pueden distinguir tres tipos de glucogenosis atendiendo a la expresión clínica y hallazgos histopatológicos: glucogenosis hepática, glucogenosis muscular y glucogenosis generalizada (con manifestaciones hepáticas, musculares y cardíacas).

A partir de que los Cori descubrieran en 1952 la deficiencia específica de actividad Glucosa-6-fosfatasa (6), se fueron identificando otras deficiencias enzimáticas como causa de diferentes glucogenosis. Atendiendo a la actividad enzimática deficiente y distinguiendo entre

las isozimas de uno u otro tejido, Cori sugirió una clasificación numérica, según un orden cronológico, que fue generalmente aceptada. Se llegaron a establecer hasta siete tipos bien definidos. Posteriormente, se han caracterizado nuevas deficiencias enzimáticas y en los últimos años se están empezando a conocer las mutaciones que las producen. En la actualidad se tiende a designar las glucogenosis según la naturaleza del déficit enzimático, y en algún caso, con subtipos. En este trabajo, en el que sólo nos referiremos a las glucogenosis hepáticas, se utiliza este criterio junto con el número del catálogo de MIM. En aquellos casos en que la clasificación de Cori aún tiene un uso amplio, también se indica (Tabla I).

Tabla I. Clasificación de las glucogenosis

Tipo	Déficit enzimático	Tejido afecto
Ia	Glucosa-6-fosfatasa	Hígado, riñón
Ib	Glucosa-6-fosfatasa traslocasa	Hígado, leucocitos
II	Glucosidasa ácida	Generalizado
III	Enzima desramificante	Hígado, músculo
IV	Enzima ramificante	Hígado
VI	Fosforilasa	Hígado
IX	Fosforilasa-b-quinasa	Hígado

El glucógeno: estructura, metabolismo y función

Las células animales almacenan glucosa en su citosol en forma de glucógeno, polímero muy ramificado y fácilmente movilizable. Su masa molecular es variable, dependiendo de las unidades glucosídicas que lo formen, aunque posee una estructura definida. Las unidades de glucosa, en número de 20.000 a 30.000, están unidas por enlaces glucosídicos α 1-4 (amilosa), y α 1-6 (amilopectina). Aproximadamente el 90% de los enlaces glucosídicos son del tipo α 1-4 y el 10% del tipo α 1-6, formando éstos los puntos de ramificación. Las cadenas

internas entre dos puntos de ramificación están formadas por 3 ó 4 unidades glucosídicas y las externas por 8-10 unidades (Fig. 1). Esta estructura le proporciona varias ventajas: una buena solubilidad para su tamaño, muchos puntos de acceso a las enzimas glucogenolíticas y la posibilidad de almacenar muchos residuos glucosilo sin modificar apreciablemente la presión osmótica intracelular. El músculo y el hígado son los tejidos donde se almacena la mayoría del glucógeno del organismo.

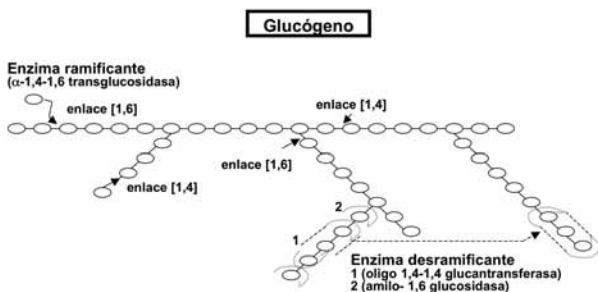


Fig. 1. Estructura del glucógeno.

El músculo esquelético contiene alrededor de los 2/3 del glucógeno total a una concentración de hasta el 1 g por 100 g de tejido fresco. El hígado posee la concentración de glucógeno más elevada: en período postprandial, puede llegar hasta 5-7 g por 100 g de tejido fresco. En el músculo, como en otros tejidos, el glucógeno se utiliza como combustible glucolítico de la propia célula, aunque, en este caso, acoplado a las necesidades de su específica función contráctil. Su papel es muy diferente en el hígado; la glucosa producida en la glucogenolisis y liberada al líquido extracelular ayuda a mantener la glucemia, principalmente durante el ayuno temprano, y será utilizada por todos los tejidos (Fig. 2).

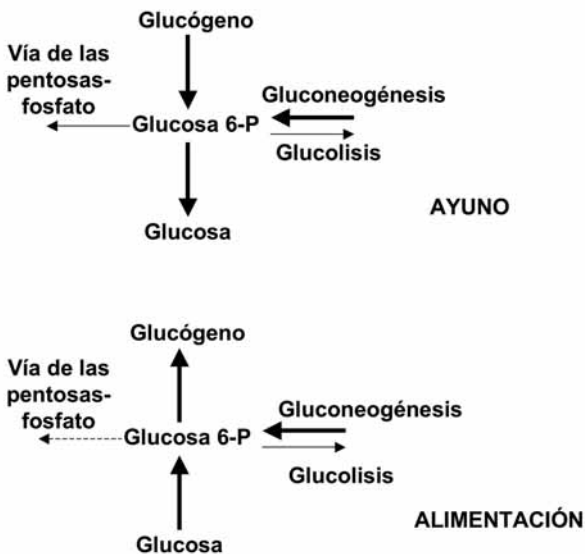


Fig. 2. Metabolismo del glucógeno en función de las necesidades metabólicas.

En todos los tejidos, la síntesis y degradación del glucógeno se produce por vías metabólicas diferentes, en las que, en último término, dos enzimas: glucógeno sintasa y glucógeno fosforilasa, actúan directamente en cada una de ellas. Sus actividades son reguladas, de una forma coordinada, en una cascada multicíclica por una serie de mecanismos en los que se incluyen la fosforilación y la modulación por efectores alostéricos (Fig. 3).

Diagnóstico de las glucogenosis hepáticas

El diagnóstico de las glucogenosis y la posterior identificación de la deficiencia enzimática concreta se deben efectuar mediante el siguiente procedimiento:

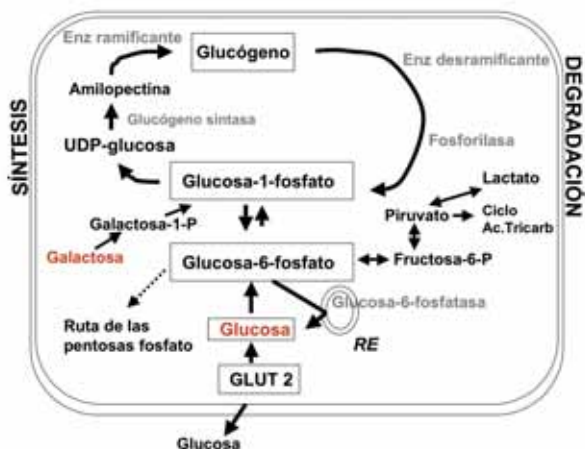


Fig. 3. Metabolismo del glucógeno.

1. *Historia clínica*

- Anamnesis.
- Examen físico:
 - Antropometría.
 - Fenotipo.
 - Hepatomegalia.

2. *Investigaciones de laboratorio (basales, en ayuno)*

- Glucemia, ácido láctico.
- Pruebas de función hepática.
- Enzimas musculares: CPK.
- Ácido úrico.
- Metabolismo lipídico: colesterol y triglicéridos.
- Hemograma y estudio de coagulación con plaquetas.
- Cuerpos cetónicos en sangre/orina.

3. *Pruebas de sobrecarga: Test dinámicos:*

- Curva de sobrecarga oral de glucosa.
- Curva de glucagón.
- Curva de galactosa.

4. Técnicas de imagen

- a. Ultrasonografía: siempre indicada en la evaluación de la hepatomegalia y/o de la disfunción hepática mantenida. En el caso de las glucogenosis útil para:
 - Valoración de la alteración de la ecoestructura (sugere enfermedad de depósito).
 - Detección y seguimiento de las lesiones ocupantes de espacio: adenomas.
- b. Tomografía axial computerizada.
- c. Resonancia magnética.

5. Biopsia hepática

- 5.1. Morfología. Estudio histológico (MO):
 - a. Confirmación del aumento de glucógeno hepático (intrahepatocitario).
 - b. Valoración de la presencia de grasa (esteatosis).
 - c. Identificación de fibrosis (hepatopatía progresiva) o cirrosis.
 - d. Histoquímica.
- 5.2. Estudio ultraestructural y cuantificación del glucógeno acumulado.

6. Diagnóstico bioquímico de las glucogenosis hepáticas

7. Estudios genéticos

En la Fig. 4 se muestra un esquema diagnóstico de sospecha de glucogenosis hepática a partir de la clínica y unas determinaciones analíticas basales. Las equivalencias entre las unidades de medida pueden verse en la tabla II.

A. Diagnóstico clínico-bioquímico (Tabla III)

Glucogenosis tipo I. Deficiencia del sistema Glucosa-6-fosfatasa. Enfermedad de Von Gierke. (MIM 232200, 232220, y 232240)

Las glucogenosis tipo I son un grupo de enfermedades metabólicas hereditarias producidas por un defecto

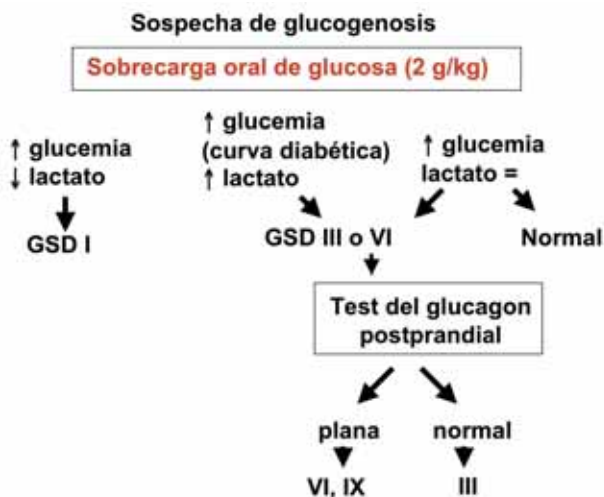


Fig. 4. Diagnóstico de sospecha de las glucogenosis hepáticas (clínica y analíticas basales).

Tabla II. Tabla de conversión entre unidades de medida

Para convertir:

- mmol/L de glucosa a mg/dl, multiplicar por 18.
- mg/dL de glucosa en mmol/L, multiplicar por 0,0555.
4,0 mmol/L = 72 mg/dL.
- mmol/L de lactato sérico a mg/dL multiplicar por 9,0009.
- mmol/L de triglicéridos a mg/dL multiplicar por 88,6.
Para convertir mg/dL de triglicéridos a mmol/L,
multiplicar por 0,0113.
- mmol/L ácido úrico a mg/dl multiplicar por 16,81.

genético de algunos de los componentes del sistema enzimático de la glucosa-6-fosfatasa. Mediante ensayos enzimáticos en microsomas intactos o rotos, se identificaron cuatro subtipos: Glucogenosis tipo Ia, por deficiencia de glucosa-6-fosfato hidrolasa, Glucogenosis tipo Ib, por deficiencia del transportador de glucosa-6-fosfato, Glucogenosis tipo Ic y Glucogenosis tipo Id, posiblemente por deficiencia de los transportadores de la glucosa o del Pi/PP, respectivamente. Es una de las glucogenosis más frecuentes, entre 1:100.000 y 1:300.000 recién nacidos. En la práctica parece que sólo hay dos tipos de glucogenosis I (Ia y Ib), que se diferencian por medio de la determinación de la actividad enzimática y por el estudio de las mutaciones genéticas (7,8). El **fenotipo clínico** es similar en todas ellas, aunque los pacientes con el tipo Ib asocian neutropenia, constante o cíclica, cuya gravedad oscila desde leve hasta la agranulocitosis y alteración de la función de los neutrófilos que condicionan infecciones bacterianas recurrentes y úlceras bucales e intestinales.

Los **síntomas** de presentación más frecuentes son: hipoglucemia severa sin cetosis, hepatomegalia y retraso del desarrollo (9,10). La hipoglucemia puede provocar crisis convulsivas que pueden comprometer la vida del niño o su desarrollo psicomotor. La hiperlactacidemia y acidosis metabólica son hallazgos habituales que pueden causar polipnea y febrícula en ausencia de infección evidente. La hiperlactacidemia permanente, en ayunas o desencadenada con el ayuno orienta hacia una glucogenosis I. Ocasionalmente los pacientes con glucogenosis tipo I refieren diarrea y en la tipo Ib se ha descrito una enfermedad inflamatoria intestinal, similar a la enfermedad de Crohn y que responde al factor estimulante de colonias de granulocitos.

En la **exploración física**, el signo más importante es la hepatomegalia sin esplenomegalia; es habitual la nefromegalia. El retraso de talla puede ser muy importante y los pacientes tienen un fenotipo particular con una facies redondeada, con aspecto de muñeca y, en ocasiones, una obesidad troncular. Tardíamente pueden

aparecer xantomas. Es habitual el retraso de la edad ósea con osteopenia u osteoporosis. Existe un retraso en la maduración sexual.

Los pacientes con glucogenosis tipo I suelen tener **otras alteraciones metabólicas** además de la hipoglucemia y la acidosis láctica como son: hiperuricemia que puede complicarse con gota, artropatía o nefropatía. Es frecuente la hipertensión arterial. A largo plazo, la nefropatía puede evolucionar a insuficiencia renal crónica requiriendo diálisis o trasplante renal (11). La hiperlipidemia es un hallazgo habitual con cifras de triglicéridos que pueden alcanzar los 4.000 a 6.000 mg/dl y de colesterol de 400 a 600 mg/dl. Hay una alteración de la función plaquetaria, tanto de la adhesividad como de la agregación, que facilita el sangrado.

La afectación hepática de este tipo de glucogenosis se manifiesta por una hepatomegalia masiva, sin esplenomegalia, debida al depósito de glucógeno y una significativa infiltración grasa. Las transaminasas están levemente elevadas y no hay alteración en ningún otro parámetro bioquímico de función hepática. La enfermedad no progresa a cirrosis o fallo hepático. Es frecuente que se desarrollen adenomas en la edad adulta aunque se han descrito en pacientes pediátricos. Con la edad los adenomas suelen aumentar en tamaño y en número, y malignizarse ocasionalmente (12,13). Se ha descrito la regresión e incluso desaparición de los mismos con un buen control metabólico tras un adecuado tratamiento nutricional. La ecografía hepática es la técnica de elección para identificación y seguimiento de estas lesiones, indicándose otras técnicas de imagen como la tomografía axial computarizada (TAC) o la resonancia magnética (RM) cuando se sospecha malignización.

El método más seguro de diagnóstico lo constituye la determinación del nivel de actividad de la glucosa-6-fosfatasa en hígado. Las determinaciones de glucemia y lactato en ayunas y las respuestas a la sobrecarga oral de glucosa y al test del glucagón (escaso o nulo aumento de la glucemia y marcado incremento del nivel de

lactato, ya basalmente elevado), o las respuestas a la administración de galactosa o fructosa apoyan la sospecha diagnóstica, pero no permiten un diagnóstico definitivo.

Tabla III. Características bioquímicas de las glucogenosis con afectación hepática

Glucogenosis	I	III	IV	VI y IX
Hipoglucemia (ayunas*)	Sí < 2,5 mmol/L	Sí	No	No
Ácido Láctico	↑ > 5 mmol/L	↑ 2,5 – 5,0 mmol/L	No	No
Hiperlipidemia	Sí	Sí	No	±
Colesterol	↑↑	↑↑	↑↑	
Triglicéridos	↑↑↑	↑ o Normal		Normal
Acido Úrico	↑	Normal	Normal	Normal
Cetosis	No	Sí	No	± / Sí
Cetonuria	No	Sí	No	± / Sí
GOT, GPT	↑	↑↑	↑↑	↑
CPK	Normal	↑	Normal	↑ o Normal
Afectación Muscular	No	Sí	No	Sí / No
Afectación renal	Sí	No	No	No
Afectación cardíaca	No	Sí	Sí/No	No

*El ayuno máximo tolerado (o el ayuno nocturno).

Glucogenosis tipo III. Deficiencia de amilo-1,6-glucosidasa (enzima desramificante). Enfermedad de Forbes o de Cori. (MIM 232400)

Es causada por la ausencia de la amilo-1-6-glucosidasa o enzima desramificante, lo que condiciona la acumulación de dextrinas límites, disminuyendo la liberación de glucosa, aunque los pacientes conservan intacto el mecanismo de la gluconeogenesis. En la Glucogenosis tipo III, la actividad amilo-1,6- glucosidasa puede ser deficiente en el hígado y en el músculo, tipo IIIa, el más frecuente (85% de todos los pacientes), o sólo en el hígado, tipo IIIb.

La **clínica** es variable dependiendo de la diferente expresión tisular del enzima deficiente. Los pacientes afectados tienen un cuadro clínico similar, pero más leve que el tipo I y son capaces de tolerar períodos de ayuno más prolongados, sobre todo al aumentar la edad. Sin embargo, en el lactante y en el niño pequeño el cuadro clínico de ambas glucogenosis es indistinguible: hepatomegalia, hipoglucemia en ayunas con cetosis, hiperlipidemia y retraso del crecimiento.

Las transaminasas están discretamente elevadas a no ser que la enfermedad hepática esté muy avanzada. La función hepática tiende a normalizarse con la edad al tiempo que disminuye el tamaño hepático. La hepatomegalia depende del depósito de glucógeno y la infiltración grasa es mínima o nula. La fibrosis periportal o septal está siempre presente aunque sólo excepcionalmente progrese a cirrosis. La esplenomegalia sólo aparece en caso de hepatopatía fibrosante progresiva. En el 25% de los pacientes se ha descrito la aparición de adenomas hepáticos, ninguno de los cuales ha sufrido malignización (13).

Los pacientes con glucogenosis III pueden tener afectación muscular que se manifiesta en la tercera o cuarta década de la vida como debilidad muscular que empeora con el ejercicio y atrofia de la masa muscular (glucogenosis IIIa). Los niveles plasmáticos de CPK están elevados.

En este tipo de glucogenosis no hay afectación renal ni nefromegalia, pero sí afectación cardíaca con cardiomegalia por cardiomiopatía hipertrófica; el aumento concéntrico del grosor de la pared del ventrículo izquierdo se hace más evidente con la pubertad. La hipoglucemia es menos intensa que en el tipo I y los pacientes toleran períodos de ayuno más prolongados. El ayuno se acompaña de una importante cetonemia. Tras el ayuno nocturno no hay aumento de la glucemia ni del lactato tras administración de glucagón. La glucemia sí aumenta cuando la curva se repite tras una comida rica en carbohidratos. Las curvas de galactosa y fructosa son normales. El lactato y el ácido úrico son normales o están moderadamente elevados. La hiperlactacidemia tras la ingesta sugiere una glucogenosis tipo III, sobre todo si el cuadro se acompaña de hepatomegalia. La hiperlipidemia no es tan pronunciada como en el tipo I. El diagnóstico definitivo se hace por medio de la determinación de la actividad enzimática hígado o músculo.

Glucogenosis IV. Déficit de enzima ramificante. Amilopectinosis. Enfermedad de Andersen. (MIM 232500)

En los hepatocitos se acumula glucógeno y amilopectina. El comienzo de los síntomas suele ocurrir entre los 3 y los 15 meses. Los síntomas más frecuentes suelen ser fallo de medro, hepatomegalia, distensión abdominal y otros síntomas digestivos. Al progresar la enfermedad son evidentes signos y síntomas de hepatopatía crónica (cirrosis). En la mitad de los pacientes hay datos de afectación neuromuscular como hipotonía, atrofia muscular e hiporreflexia.

La hipoglucemia es infrecuente. Las respuestas a las sobrecargas de galactosa y fructosa son normales. El lactato y piruvato son normales. Las transaminasas están moderadamente elevadas. La cuantificación de la actividad del enzima en tejido hepático confirma el diagnóstico. La hepatopatía suele progresar a una cirro-

sis macronodular con abundantes depósitos PAS positivos en los hepatocitos. Si la enfermedad no es tratada muchos pacientes fallecen de fallo hepático en los tres primeros años de vida.

Deficiencia de glucógeno fosforilasa hepática, glucogenosis tipo VI (MIM 232700) y de glucógeno-fosforilasa quinasa, glucogenosis tipo IX. (MIM 306000 y 261750)

Las glucogenosis causadas por disminución de la actividad del sistema de la fosforilasa hepática son un grupo heterogéneo de trastornos (14). De éstos el déficit de fosforilasa-quinasa (Glucogenosis IX) que causa un fallo en la activación de la fosforilasa es el más frecuente (1:100.000) y representa el 25%, aproximadamente, de todas las glucogenosis. La deficiencia de la fosforilasa hepática (Glucogenosis VI) es más infrecuente.

La fosforilasa-quinasa es una enzima formada por cuatro subunidades (α , β , γ , y δ). Se han descrito diferentes mutaciones en los genes de cada una de las subunidades. La glucogenosis ligada a X es la variante más frecuente, con ausencia de la actividad enzimática en hígado, pero con actividad normal en músculo. Se han descrito otras variantes de déficit de la fosforilasa-quinasa exclusivamente hepática con herencia autosómica recesiva y otra forma con afectación hepática y muscular, pero un cuadro clínico leve.

El cuadro clínico del déficit de fosforilasa hepática es indistinguible del causado por déficit de la fosforilasa-quinasa y los pacientes tienen buen pronóstico. El déficit enzimático puede ser causado por mutaciones en cuatro genes.

La clínica de estos procesos, habitualmente más leve que en otras glucogenosis, suele ser hepatomegalia, distensión abdominal y retraso del desarrollo, manifestándose en la lactancia o infancia. La hipoglucemia sintomática es excepcional, excepto en los períodos de ayuno muy prolongados, los cuales provocan cetonemia, aunque menor que en la glucogenosis III. No suele

haber acidosis metabólica y los niveles de ácido láctico y ácido úrico son normales. La hiperlipidemia es moderada con aumento de los triglicéridos y del colesterol. Las transaminasas pueden estar moderadamente elevadas. El curso clínico es benigno y las alteraciones clínicas y bioquímicas así como la hepatomegalia disminuyen con la edad; muchos adultos están asintomáticos. Algunas mutaciones del gen de la fosforilasaquinasa se han asociado con fenotipos clínicos más graves, describiéndose algún caso con progresión a cirrosis en la infancia.

Puede haber retraso motor por hipotonía muscular en la forma autosómica recesiva con afectación muscular y hepática.

Tras el ayuno nocturno la curva de glucagón se caracteriza por aumento de la glucemia sin aumento del lactato. Esta curva no diferencia entre el déficit de fosforilasaquinasa y el de fosforilasa. El diagnóstico exacto exige la determinación de las actividades enzimáticas en diferentes muestras de tejido y células hemáticas.

B. Pruebas funcionales (Tabla IV)

En las pruebas funcionales son muy importantes las condiciones en las que se realiza la prueba y en su interpretación la estandarización de las curvas (Fig. 5). La descripción de los métodos se escapa a los objetivos de este protocolo (15).

C. Técnicas de imagen

En las glucogenosis las técnicas de imagen no ofrecen hallazgos específicos. Las alteraciones van a ser la expresión habitual de la respuesta del hígado ante cualquier agresión: depósito graso, fibrosis o cirrosis y las alteraciones vasculares secundarias (16).

El objetivo de las técnicas de imagen es lograr un diagnóstico no invasivo de las hepatopatías difusas, monitorizar la respuesta al tratamiento y diagnosticar precozmente la aparición de complicaciones.

Tabla IV. Respuesta a pruebas funcionales: sobrecarga de glucosa y test del glucagon

Tipo	Con hipoglucemia			Respuesta a glucosa oral		Respuesta al glucagon ¹		Respuesta al glucagon ²	
	TG	Ácido úrico	Lactato	Glucosa	Lactato	Glucosa	Lactato	Glucosa	Lactato
I	↑↑↑	↑↑	↑↑↑	↑	↓↓	0	↑↑	0	↑↑↑
III	↑	N	N	↑	↑	↑	0	0	0
VI IX	0-↑	N	N	↑	↑	0-↑	0	0-↑	0

1. Postprandial; 2. ayunas.



Fig. 5. Papel de las pruebas funcionales.

En la exploración ultrasonográfica al aumentar los depósitos grasos intrahepatocitarios, la ecogenicidad del parénquima hepático aumenta. No hay distorsión de la anatomía. En la tomografía axial computerizada (TAC) la atenuación de la señal está disminuida, y se observa fácilmente en los estudios sin contraste. La imagen ecográfica de la esteatosis es sugerente, pero inespecífica, sin embargo, en el TAC una atenuación de la imagen del hígado menor o igual que la del bazo es diagnóstica. El TAC es la técnica de elección en el diagnóstico de la infiltración grasa focal o difusa.

La ecografía hepática es un método no invasivo, seguro, preciso y muy útil en el seguimiento para detectar la formación de adenomas si bien no permite el diagnóstico cierto de la transformación en hepatocarcinoma que debe sospecharse cuando la lesión aumenta de tamaño rápidamente o cuando hay una menor definición de su contorno. Estos hallazgos obligan a efectuar otras técnicas de imagen como el TAC o la resonancia magnética (RM).

La fibrosis hepática altera poco o nada la ecogenicidad hepática. Cuando la cirrosis está establecida se produce aumento de la ecogenicidad con un hígado heterogéneo con áreas hiperecogénicas, identificándose verdaderos nódulos regenerativos, una superficie irregular y un borde hepático lobulado debido a los nódulos.

El TAC y la RM permiten un estudio adecuado de las alteraciones morfológicas globales y medidas volumétricas fiables. Quizás la RM es la técnica que ofrece la mayor información diagnóstica en un solo estudio.

D. Orientación del diagnóstico morfológico de las glucogenosis (Tabla V)

El patólogo ha de conocer datos de la clínica, incluyendo la afectación de otros órganos distintos del hígado, así como datos sobre la función hepática, glucemia, hiperlactacidemia, lipidograma y enzimas musculares. También es importante que conozca los resultados de las pruebas funcionales.

- Estudio macroscópico

El hígado en las glucogenosis está aumentado de tamaño, muestra una superficie lisa y un color más pálido que el normal. En ocasiones puede tener un aspecto reticular por la fibrosis y ocasionalmente mostrar una cirrosis micro o macromicronodular (Tipos III y IV). En el tipo I pueden ser visibles macroscópicamente los nódulos que corresponden a los adenomas o carcinomas.

- Estudio microscópico

El diagnóstico exacto de cada tipo de glucogenosis exige la caracterización bioquímica del defecto enzimático. Aunque se han descrito diferencias histopatológicas sutiles entre los diferentes tipos de glucogenosis, sólo en algunas de ellas estos hallazgos son distintivos permitiendo un diagnóstico exacto (17).

En la mayoría de las glucogenosis los hepatocitos están aumentados de tamaño con un citoplasma vacío. Las membranas celulares parecen engrosadas

Tabla V. Diferenciación morfológica de las glucogenosis

TIPO	Patrón Lobular	Glucogenización nuclear	Fibrosis	Esteatosis	Músculo
I	Uniforme, mosaico Células claras	+	No	Macro y microvacuolas	Normal
III	Uniforme, mosaico Células claras	+	Sí Cirrosis	Microvacuolas (no)	Glucógeno normal o Subsarcolemal
IV	Amiloplectina periférica Hepatocitos esmerilados	No	Sí Cirrosis	Variable (no)	Depósitos basófilos focales
VI	No uniforme, mosaico Células claras	No	Sí	Microvacuolas	Normal
IX	No uniforme, mosaico Células claras	No	Sí (no)	Microvacuolas (no)	Normal

por el desplazamiento periférico de las organelas por el glucógeno citoplásmico, dando al hepatocito un aspecto de célula vegetal. La presencia de vacuolas intracitoplasmáticas bien definidas, especialmente en la glucogenosis tipo I, indica el acúmulo simultáneo de lípidos. Los núcleos están dispuestos en el centro de los hepatocitos y muestran glucogenización. El glucógeno se tiñe con PAS, incluso en el tejido fijado en formol y es digerido por la diastasa.

En la glucogenosis Ia, se demuestra la ausencia de glucosa-6-fosfatasa por técnicas de inmunohistoquímica. También se han descrito cuerpos de Mallory y ocasionalmente fibrosis periportal.

Las características histopatológicas del hígado en la glucogenosis tipo IV son específicas y diferentes de las otras glucogenosis: los hepatocitos poseen un aspecto en vidrio esmerilado similar al de la enfermedad de Lafora, pero con progresión a cirrosis. De modo característico los hepatocitos son grandes y contienen inclusiones redondeadas, ovoides o arriñonadas con aspecto de vidrio esmerilado, pálidas o débilmente eosinofílicas. El resto del citoplasma y de las organelas se tiñen intensamente con el PAS. El tratamiento con diastasa digiere el glucógeno normal, pero no el material similar a la amilopectina de las inclusiones, siendo este último digerido por la pectinasa y la alfa o β -amilasa. Estas inclusiones pueden ser teñidas, de manera inespecífica, con hierro coloidal en verde, en rojo con carmín de Best o violeta con solución yodada de Lugol.

La fibrosis suele progresar a cirrosis en la glucogenosis tipo IV, pero también puede ocurrir en los tipos III y VI. Como ya se ha señalado los pacientes con glucogenosis tipo I pueden desarrollar adenomas o carcinomas hepatocelulares. Los adenomas suelen ser múltiples y aparecen en el seno de un hígado no cirrótico.

Los hallazgos ultraestructurales son similares en todas los tipos de glucogenosis excepto en los

tipos II y IV. En el citoplasma de los hepatocitos se acumula en glucógeno que desplaza las organelas como el retículo endoplásmico y las mitocondrias a la periferia de la célula. El glucógeno puede asociarse a vesículas del retículo endoplásmico liso u ofrecer el aspecto de cielo estrellado, como se observa en las glucogenosis III, VI y IX. En la glucogenosis tipo I son características las vesículas del retículo endoplásmico con doble contorno. Las vesículas grasas de diverso tamaño se ven en casi todas las glucogenosis, pero son más prominentes en los tipos I, II y VI. La glucogenización es abundante en la tipo Ia y mínima o incluso ausente en la Ib. Se observa depósito de colágena en el espacio de Disse en las glucogenosis I, III, IV, VI y IX. Los hallazgos ultraestructurales en la glucogenosis IV son patognomónicos: las inclusiones identificadas al microscopio óptico consisten en delicadas fibrillas de hasta 5 nm de diámetro, onduladas, dispuestas arbitrariamente y no englobadas en membranas. Los análisis morfométricos han demostrado un aumento de la cantidad de glucógeno por unidad de volumen de citoplasma y una marcada disminución del retículo endoplásmico por unidad de volumen de tejido hepático.

E. Diagnóstico bioquímico-genético de las glucogenosis hepáticas

El diagnóstico bioquímico de las glucogenosis hepáticas se basa en la detección de la actividad enzimática deficiente, mediante su medida en una biopsia de hígado (18,19). Se completa con la cuantificación de la concentración del glucógeno y con la determinación de su estructura.

En algunos tipos de glucogenosis la actividad enzimática deficiente en el hígado también lo es en el músculo. En otros casos, la deficiencia del enzima hepático se expresa parcialmente en células sanguíneas (eritrocitos o leucocitos). Por tanto, la indicación de qué enzima

medir y en qué tejido dependerá de las características clínicas y biológicas de cada paciente (Tabla VI).

Tabla VI. Diagnóstico bioquímico-genérico. Obtención de muestras

<u>Diagnóstico de presunción:</u>	<u>Muestra a tomar</u>			
	Músculo	Hígado	Eritrocitos	Sangre total*
Glucogenosis Ia		+		+
Glucogenosis Ib (1)		+		+
Glucogenosis III (2) (4)	+	+	+	+
Glucogenosis IV (3)	+	+		+
Glucogenosis VI		+		+
Glucogenosis IX (4)	+	+	+	+

*Para el diagnóstico genético-molecular.

- (1) El diagnóstico enzimático sólo se puede realizar en una biopsia de hígado no congelado.
- (2) En este tipo, a ser posible, se enviará biopsia de hígado y de músculo.
- (3) El diagnóstico enzimático se puede realizar en una biopsia de hígado o de músculo.
- (4) La actividad normal en los eritrocitos no descarta que exista una deficiencia que sólo se expresa en el hígado o en el músculo; en estos casos el diagnóstico sólo se puede hacer en esos tejidos. Si se envían eritrocitos, además de los del paciente, se enviarán también de los padres y un control, no de la misma familia, tratados de igual forma.

A partir de la identificación de los diferentes enzimas del glucógeno y del avance en el conocimiento de su estructura y procesamiento, y de los genes se están empezando a conocer algunas de las mutaciones alélicas de las enzimas que producen los diferentes tipos de glucogenosis. Este nuevo nivel de precisión permitirá por una parte poder establecer una mejor correlación

entre el fenotipo clínico bioquímico, lo que ya está dando lugar a diferenciar nuevos subtipos o eliminar algunos ya creados; y por otra, cuando el conocimiento sea más completo, la posibilidad de realizar el diagnóstico con técnicas no invasivas, tanto en pacientes como para el estudio familiar de portadores o para el diagnóstico prenatal.

1. Diagnóstico bioquímico genético. Condiciones para la obtención y envío de las muestras

1.1. Tipo de muestra.

El tipo de muestra a enviar dependerá del diagnóstico de presunción, como se indica en la tabla VI. En todos los casos se enviará, además, una muestra de sangre total en EDTA para el diagnóstico genético- molecular.

1.2. Obtención de biopsias.

La biopsia hepática o muscular se puede tomar por punción con aguja o quirúrgicamente. El material obtenido por punción, por su escasez, sólo permite estudios enzimáticos muy limitados. Por ello, se recomienda la biopsia quirúrgica. Si además del hígado, se quiere estudiar el tejido muscular, en el mismo acto quirúrgico se puede tomar una biopsia de los músculos de la pared abdominal.

Inmediatamente después de la toma, cada biopsia se colocará por separado, en un tubo con tapón, resistente a la congelación, pequeño (si es posible un criotubo de 2-5 ml) y vacío, claramente etiquetado (nombre y apellido del enfermo, naturaleza de la muestra) que se cerrará y se congelará (-60°C o a temperatura inferior). La cantidad mínima recomendada para hígado y músculo es de unos 25 mg (el tamaño de un garbanzo).

1.3. Obtención de muestras de sangre y eritrocitos.

Como se indica en la tabla VI, en algunos casos, se pueden necesitar muestras de sangre tratada de distinta forma:

- a) Sangre total: tres muestras de 2 ml de sangre, extraída en los tubos con EDTA. Se agitarán y congelarán, inmediatamente, a -60°C .
- b) Eritrocitos separados de la siguiente forma:
 - Centrifugar al menos 2 ml de sangre heparinizada a 1.500 rpm., 10 min.
 - Eliminar el plasma. Añadir doble volumen de ClNa 0,9% al sedimento de eritrocitos, mezclar cuidadosamente y centrifugar 1.500 rpm., 10 min.
 - Eliminar el sobrenadante y repetir la operación anterior por tres veces. Congelar inmediatamente el último precipitado de eritrocitos (-60°C) y guardar a esta temperatura hasta su envío.

1.4. Transporte.

Todas las muestras, biopsias, sangre o eritrocitos, deben permanecer congeladas durante toda la duración del transporte. Se colocarán en una caja de "poliespan" llena de nieve carbónica. La cantidad de nieve se adaptará en función del tiempo de transporte (1 Kg dura 24 horas, aproximadamente). Antes del envío de una biopsia se avisará al Centro de diagnóstico anunciando el día de llegada.

2. Diagnóstico bioquímico-genético de las glucogenosis hepáticas. Aspectos específicos.

2.1. Glucogenosis tipo I.

Las glucogenosis tipo I son un grupo de enfermedades metabólicas hereditarias, producidas por un defecto genético de algunos de los componentes del sistema enzimático de la glucosa-6-fosfatasa.

A partir de en 1993 fue clonado el gen de la unidad catalítica, fosfohidrolasa, del sistema enzimático de la glucosa-6-fosfatasa; se han identificado 56 mutaciones, en 600 alelos de 300 pacientes de familias no emparentadas.

Tres mutaciones: R83C, Q347X y 727G—> T, constituyen el 60% de todos los alelos mutados (32,5%, 14,3% y 11,3% respectivamente); mientras que las restantes ninguna llegan al 5% e incluso 28 mutaciones se encuentra en un solo alelo (20). Recientemente, se han encontrado mutaciones en el gen que codifica el transportador de la glucosa-6-fosfato en pacientes con alguno de los tres subtipos: Ib, Ic y Id, lo que demuestra que en la Glucogenosis tipo I sólo se pueden diferenciar dos subtipos: el Ia y el Ib (o I no a).

Por tanto, cuando se plantee el diagnóstico de una Glucogenosis tipo I, deficiencia en el complejo multienzimático de la glucosa-6-fosfatasa, será necesario realizar el ensayo en tejido hepático sin congelar (mantenido en hielo), y recién extraído; para poder medir la actividad glucosa-6-fosfatasa “total” así como la actividad “latente” y poder distinguir entre los dos subtipos, actualmente establecidos, de esta glucogenosis: Ia, Ib. En esta deficiencia no se puede realizar el diagnóstico enzimático utilizando células sanguíneas.

2.2. *Glucogenosis tipo III.*

En la Glucogenosis tipo III, la actividad amilo-1,6-glucosidasa puede ser deficiente en el hígado y en el músculo, tipo IIIa o sólo en el hígado, tipo IIIb. Para el diagnóstico se pueden utilizar biopsias de ambos tejidos y también los eritrocitos. Si al medir la actividad en estas células, no es deficiente y el cuadro clínico así lo sugiere no se excluye que el déficit se exprese sólo en hígado o músculo. En los dos tejidos se acumula un polisacárido que, cuando se caracteriza por el espectro del complejo iodado, tiene una estructura parecida a la dextrina límite que produce la fosforilasa. La variabilidad fenotípica clínica y enzimática en las Glucogenosis tipo III parece que tam-

bién está relacionada con la complejidad de las características del gen de la enzima desramificante (21). Este gen con un tamaño de 85 kilobases comprende 35 exones, por lo que es impracticable su completa secuenciación en las muestras de los pacientes (22). Actualmente se han identificado 24 mutaciones en pacientes con Glucogenosis tipo III; destaca el hecho de que no hay ninguna predominante como ocurre en otras enfermedades metabólicas hereditarias. En el tipo IIIa y en pacientes caucásicos y afroamericanos las más frecuentes son: R864X (10,3%), 3964delT (6,7%), IVS32-12A > G (5,5%) y R1228X (5,2%). En los pacientes con el subtipo III b, se ha demostrado que dos mutaciones en el exón 3 se asocian de manera exclusiva: 17delAG y Q6X (23).

2.3. *Glucogenosis tipo IV.*

En la Glucogenosis tipo IV el diagnóstico se realiza en una biopsia de hígado, demostrando que la actividad de la enzima ramificante es deficiente y que la estructura del glucógeno es similar a la de una amilopeptina, cuando se caracteriza por el espectro del complejo iodado. La cantidad de polisacárido que se acumula en el hígado (< 5 g/100 g) no está aumentada, ni tampoco en los demás tejidos.

2.4. *Glucogenosis VI y IX.*

El diagnóstico de la glucogenosis hepática por deficiencia de la actividad glucógeno fosforilasa, sólo se puede realizar en una biopsia de hígado; ya que es una isoforma que sólo se expresa en este tejido (24). La actividad glucógeno fosforilasa en el hígado puede estar disminuida, tanto en la deficiencia primaria de este enzima o como consecuencia del déficit de la glucógeno fosforilasa quinasa. Por lo tanto, para poder llegar al diagnóstico fiable de uno u otro déficit habrá que medir ambas enzimas. En el caso de la deficiencia de glucógeno fos-

forilasa quinasa, la actividad glucógeno fosforilasa estará disminuida si el ensayo se realizó en condiciones de medir sólo la forma fosforilada, glucógeno fosforilasa a ; mientras que puede ser normal cuando el ensayo se hace en condiciones en que se miden ambas formas (glucógeno fosforilasa $a+b$).

Hasta ahora se han descrito tres tipos de glucogenosis hepática por deficiencia de la actividad glucógeno fosforilasa quinasa atendiendo al tipo de herencia y a la expresión de la deficiencia en los tejidos: a) Con herencia ligada a X y deficiencia en el hígado, en los eritrocitos y los leucocitos (Subtipo I); b) Con herencia ligada a X, deficiencia en el hígado y normal o aumentada en los eritrocitos (Subtipo II); y c) Con herencia autosómica, deficiencia en glucógeno fosforilasa en el hígado, en el músculo y parcial en los eritrocitos. El diagnóstico se puede realizar en una biopsia de hígado y/o en las células sanguíneas (eritrocitos y leucocitos), dependiendo de las características descritas para cada forma. Si se estudia, además, una biopsia de músculo, se podrá hacer la adscripción exacta a cada tipo (25).

La disminución de la actividad glucógeno fosforilasa quinasa es más evidente en los eritrocitos que en los leucocitos; por lo que se utilizan con más frecuencia para el diagnóstico de los pacientes, de los portadores y establecer el tipo de herencia (26).

Como ya hemos visto, aunque las glucogenosis hepáticas por deficiencia de la actividad glucógeno fosforilasa o de la glucógeno fosforilasa quinasa presentan un fenotipo clínico similar; son muy heterogéneas en cuanto la expresión de las deficiencias enzimáticas en los tejidos y el tipo de herencia (27). Estas características sugieren la complejidad molecular del sistema glucógeno fosforilasa, ya que, aunque

son 2 las enzimas, están implicadas 5 proteínas, que a su vez están codificadas por 9 genes, que también, en algún caso, son procesados de distinta forma. En los dos subtipos de las glucogenosis hepática por deficiencia de la actividad glucógeno fosforilasa quinasa y herencia ligada al cromosoma X, se han identificado 30 mutaciones diferentes en el mismo gen, el que codifica la subunidad α de la glucógeno fosforilasa quinasa de hígado. En 18 pacientes con el subtipo I se han identificado 19 mutaciones (un paciente tenía 2 mutaciones), localizadas en 17 exones diferentes de los 33 que consta este gen: se cree que producen ausencia de la subunidad α lo cual causa una holoenzima inestable con deficiencia de actividad. Con el subtipo II, se han estudiado 16 pacientes y se han identificado 12 mutaciones, que quizá produzcan una subunidad α que altere la regulación "in vivo" de la glucógeno fosforilasa quinasa de hígado (28-32).

Sólo dos mutaciones se han identificado en pacientes con glucogenosis hepática por deficiencia de la actividad glucógeno fosforilasa quinasa y con herencia autosómica: una en el gen de la subunidad β del enzima y otra en el de la subunidad γ en este caso asociada con cirrosis, una presentación clínica poco común. A nivel molecular, se han estudiado pocos pacientes con glucogenosis hepática por deficiencia de la actividad glucógeno fosforilasa: se han identificado sólo 4 mutaciones en el gen de la enzima de hígado localizado en el cromosoma 14q21-22.

Evolución clínica y complicaciones

La evolución clínica y el pronóstico de las glucogenosis con afectación hepática ha mejorado con el diagnóstico precoz y la instauración de un tratamiento adecuado.

1. *Glucogenosis I*

Es fundamental un adecuado tratamiento dietético de forma mantenida para prevenir o reducir la mayoría de las complicaciones.

Puede existir una talla baja además de un retraso puberal. La fertilidad posterior no parece estar afectada.

Los enfermos no tratados presentan alrededor de la pubertad las siguientes complicaciones:

- Hiperlipidemia.
- Pancreatitis.
- Mayor susceptibilidad para el desarrollo de arteriosclerosis.
- Alteración de la agregabilidad plaquetaria en el tipo Ib, que puede ser un factor protector frente a la arteriosclerosis.
- Pueden aparecer adenomas hepáticos en la 2-3^a década de la vida, que pueden malignizarse ocasionalmente.
- Afectación renal: nefromegalia bilateral y, de forma progresiva, proteinuria, hipertensión arterial, litiasis renal, hipofosforemia, nefrocalcinosis, glomeruloesclerosis y fibrosis intersticial progresiva; todo ello puede ocasionar una insuficiencia renal, susceptible de diálisis e incluso trasplante.
- Hiperuricemia, con episodios de gota en el adulto.
- Con el embarazo pueden exacerbarse los síntomas.
- Excepcionalmente puede presentarse hipertensión pulmonar con insuficiencia cardíaca secundaria.
- Osteoporosis.
- Ocasionalmente puede evolucionar a una cirrosis con hipertensión portal.
- La presencia de episodios recurrentes de acidosis láctica constituirá un signo de mal pronóstico.

Si se interrumpe el tratamiento dietético prescrito en un paciente adolescente o adulto puede pre-

sentarse una cierta tolerancia a la hipoglucemia. A medida que pasan los años, los problemas metabólicos se vuelven menos intensos y más fáciles de tratar (12,13).

2. *Glucogenosis III*

En estos pacientes el tamaño renal es normal; la hipoglucemia es poco frecuente y no representa un problema grave. Generalmente no evoluciona a cirrosis, ya que la fibrosis objetivada permanece estable.

3. *Glucogenosis IV*

Existe hepato y esplenomegalia manifiesta y progresiva, que lleva a una insuficiencia hepática con fallecimiento en la infancia. Ocasionalmente el tratamiento con esteroides puede inducir una remisión temporal.

4. *Glucogenosis VI y IX*

En los pacientes con glucogenosis VI la hepatomegalia puede ser masiva, aunque los pacientes pueden estar libres de síntomas y llevar una vida normal. Suelen presentar, sin embargo, cierta elevación de las transaminasas y de los lípidos en el suero. La hepatomegalia puede remitir a medida que el niño crece.

En la tipo IX puede existir hepatomegalia desde estadios tempranos de la vida, pero remite a medida que el niño se hace mayor. La elevación de las transaminasas suele ser mínima.

En general, salvo en formas graves, no precisan tratamiento.

La monitorización del seguimiento de pacientes con glucogenosis se detalla en la tablas VII y VIII.

Tratamiento en la glucogenosis I

1. *Tratamiento dietético-nutricional*

El objetivo del tratamiento nutricional es prevenir la hipoglucemia (mantener los niveles plasmáticos de glucosa $> 3,89$ mmol/L) y sus consecuencias metabólicas. Para ello, se utilizan básicamente dos

Tabla VII. Monitorización adecuada de la dieta (objetivos)

	Parámetro	Medida
Sangre	- Glucemia. - Lactato (antes de la comida).	$\geq 3,9$ mmol/L (70 mg/dL) 2,0-5,0 mmol/L (18-45 mg/dL)
Orina	- Lactato (orina de 12 horas o muestra). - Cociente lactato/creatinina.	$\geq 0,6$ mmol/L $\geq 0,12$

Tabla VIII. Seguimiento en pacientes con glucogenosis I

	Frecuencia
A. Encuesta dietética.	3-6 meses
B. Antropometría. Peso, talla % peso ideal circunferencia brazo, pliegue tricipital.	} En cada visita (1-3 meses)
C. Examen físico. Hepatomegalia. Crecimiento y desarrollo. Desarrollo sexual. Tensión arterial.	} En cada visita (1-3 meses)

Tabla VIII. Seguimiento en pacientes con glucogenosis I

	Frecuencia
D. Laboratorio. - Determinación de glucemia capilar (Accu CheK) a lo largo del día. - Estudio basal. - Estudio lipídico completo (colesterol total, triglicéridos, HDL-C, LDL-C, VLDL). Ac. Úrico. Equilibrio ácido-base. Función hepática y renal. Hemograma y recuento diferencial. - Orina de 24 horas: Albúmina. Aclaramiento de creatinina. Excreción de lactato.	3-6 meses
Ecografía abdominal-renal	6-12 meses
Densitometría ósea	12 meses
Alfa-fetoproteína	6-12 meses

Continuación de la tabla VIII.

estrategias: la realización de comidas frecuentes (cada 2 a 4 horas) ricas en hidratos de carbono durante el día junto a una infusión nocturna de glucosa a través de una sonda nasogástrica o bien la administración de almidón crudo de maíz (33-35). Los resultados obtenidos con ambos métodos son similares (Tabla IX).

a) *Modificaciones en la dieta oral*

- Uso de comidas ricas en hidratos de carbonos de absorción lenta o semilenta: arroz, pasta, macarrones, pan, legumbres, etc (36).
 Restringir los carbohidratos de absorción rápida: sacarosa y fructosa. Limitar la ingesta de leche a 0,5 litros al día.

Tabla IX. Régimen dietético para pacientes con glucogenosis I

Edad	Tomas durante el día	Nutrición enteral nocturna	Glucosa (mg/Kg/minuto)	Almidón crudo de maíz
0-8 meses	Fórmula sin sacarosa y baja en lactosa + arroz 0-6% cada 2-3 horas.	Posible (12 horas).	7 - 9	-
8-12 meses	Similar a lo anterior (6 tomas). Puede añadirse pasta, pan.	12 horas	7	-
1-3 años	3 comidas. 2 entretomas. Además de lo anterior.	12 horas (35% energía).	7	1,5-2,5 g/Kg 4-6 veces al día
3-6 años	3 comidas. 2 entretomas	12 horas (35% energía).	6-7	1,75-2,5 g/Kg 4 veces
6-14 años	3 comidas. 1-2 entretomas	10 horas (30% energía).	5-6	1,75-2,5 g/Kg 3-4 veces
Adolescentes	3 comidas. 1-2 snacks	8 horas (30% energía).	5	1,5 g/Kg 2-3 veces
Adultos	=	-	4	1,5 g/Kg 2-4 veces

Algunos autores recomiendan restringir las purinas y la grasa.

Se sugiere que el contenido de la dieta siga la siguiente distribución: Hidratos de carbono 60-65%; proteínas 10-15% y lípidos 20-30% del aporte calórico total. No está claro si estos pacientes tienen unos requerimientos energéticos más elevados (37).

b) *Nutrición enteral nocturna*

Administración de una infusión de glucosa o de polímeros de glucosa o de una fórmula enteral sin lactosa ni fructosa a lo largo de 10-12 horas. La infusión no debe comenzar después de 1 hora de la última comida ni el desayuno más tarde de 15 minutos después de suspender la infusión. ¡Ojo con las desconexiones accidentales de la sonda! por el riesgo de producirse una hipoglucemia profunda (38). Los requerimientos de glucosa se basan en la tasa estimada de producción endógena de glucosa, que disminuyen con la edad. Se recomienda comenzar con una cantidad de glucosa de 7 mg/kg/minuto y ajustar posteriormente a la baja (4-6 mg/kg/minuto) para mantener glucemias entre 3,9 y 5,3 mmol/L (39,40).

Como la necesidad de la nutrición enteral nocturna es prolongada, sugerimos la realización de una gastrostomía para alimentación. Con el fin de evitar complicaciones se realizará mediante control ecográfico. Asimismo se utilizará profilaxis antibiótica quirúrgica en todos los casos (cefalosporina de 3ª generación).

c) *Almidón crudo de maíz*

Su efecto se basa en el hecho de que la glucosa procedente del almidón de maíz no cocinado se libera y absorbe más lentamente, permitiendo mantener la glucemia durante 6 a 8 horas en vez de las 3 horas de una toma equivalente de glucosa. Este régimen puede usarse con seguridad por encima de los 2 años de

edad con dosis de almidón entre 1,6 g/kg y 2,5 g/kg, cada 4 a 6 horas. No existe tanta unanimidad en lo referido a lactantes. El almidón de maíz (Maicena) se prepara en una suspensión de agua a temperatura ambiente con una relación peso: volumen de 1:2, utilizando una cantidad de almidón similar a la tasa estimada de producción endógena de glucosa durante el ayuno. No debe administrarse con azúcares de absorción rápida (41-45). El uso de otros almidones (arroz, tapioca, trigo) obtiene resultados discretamente inferiores a los del almidón de maíz (46,47).

Este aporte nocturno de glucosa debe mantenerse incluso una vez terminado el crecimiento y el desarrollo.

d) *Suplementos vitamínicos y de minerales*

Es necesario suplementar con vitaminas y minerales, especialmente con calcio, para cubrir requerimientos (RDA/RDI).

e) *Planificación y monitorización de la dieta*

f) *Otros tratamientos para evitar la hipoglucemia (no contrastados)*

- Inhibidores de la amilasa intestinal: Voglibose, 0,1-0,2 mg antes de cada comida (48).

- Diazóxido a dosis bajas: 3-5 mg/kg/día (49).

2. Tratamiento de las complicaciones

2.1. *Complicaciones renales*

- No existe tratamiento preventivo. Persiste hiperfiltración glomerular a pesar de un tratamiento dietético adecuado precoz (50).

- Moderada restricción proteica.

- Inhibidores del enzima de conversión de angiotensina: captopril.

- Tratamiento de la insuficiencia renal crónica.

2.2. *Osteoporosis*

- Valoración de la dieta.

- Ejercicio físico regular.

- Medidas preventivas: 400-800 UI de vitamina D3 + 0,5-1,0 g de calcio al día (51-53).

Tabla X. Protocolo de inicio de tratamiento con almidón crudo de maíz (se realizará con el paciente ingresado)

1. - Al ingreso se determinarán niveles basales en plasma (sin ayuno previo; en el momento de la desconexión de la infusión continua o dos horas después de una comida) de glucosa, sodio, K, Cl, Bicarbonato, urea, creatinina, Ca, P, ALT y AST, bilirrubina total y directa, fosfatasa alcalina, ac. úrico, colesterol, triglicéridos y lactato, junto con un hemograma y un equilibrio ácido-base.
Se realizarán determinaciones periódicas (2-4 horas) de glucosa, lactato e insulina con su régimen dietético habitual.
2. - Test de tolerancia oral de almidón.
Una vez suspendida la Nutrición enteral, se administra una dosis de almidón de maíz (Maicena®) diluida en agua con una relación 2:1 (la dosis variará según la edad del niño, tabla VII). Se realizará determinación en plasma de glucosa y lactato cada 1-2 horas. Si aparece hipoglucemia $< 45 \text{ mg/dL}$ ($2,5 \text{ mmol/L}$) o existe clínica de hipoglucemia se considerará finalizada la prueba.
En función de estos resultados, se inicia el tratamiento con tomas fraccionadas de almidón de maíz cada 6 horas.

2.3. Hiperuricemia

- Restricción de purinas.
- Alopurinol 10-15 mg/kg/día.
- Opcional: alcalinizar la orina con bicarbonato sódico 1-2 mmol/kg/día (80-170 mg).

2.4. Preparación para cirugía electiva

- Es preciso valorar los tiempos de sangrado y la adhesividad plaquetaria antes de la cirugía. Si los resultados son anómalos, debe instaurarse nutrición enteral continua la semana previa o administrar glucosa intravenosa las 24 ó 48 horas previas a la cirugía para disminuir el riesgo de sangrado.

2.5. Infecciones intercurrentes

En caso de anorexia o vómitos, garantizar el aporte de glucosa, inicialmente por vía oral con soluciones de dextrinomaltosa.

3. Tratamiento de la neutropenia en glucogenosis Ib (54-55)

Factor estimulante de colonias de granulocitos (GCSF) subcutáneamente:

- 5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ en infecciones agudas.
- 2-3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ en el mantenimiento, 2 a 4 veces a la semana.

Tratamiento de la glucogenosis III

El tratamiento dietético es menos exigente que en glucogenosis I: no precisa restricción de fructosa, sacarosa ni lactosa. La distribución calórica de la dieta: hidratos de carbono 55-60%; proteínas 15-20% y lípidos 20-30%. Es bastante discutida la necesidad de hacer una dieta hiperproteica. Para unos autores, en presencia de hipoglucemia el manejo ha de ser similar al de una glucogenosis I (tomas frecuentes durante el día ricas en hidratos de carbono de absorción lenta junto a una enteral nocturna o suplementos de almidón crudo de maíz); mientras que para otros el aspecto basal de la dieta es un aumento de las proteínas y una limitación de los azúcares. La nutrición enteral nocturna quedaría reservada para lactantes y niños pequeños con formas graves de glucogenosis III (hipoglucemia precoz, miopatía o disfunción hepática importante).

Tratamiento de las glucogenosis IV

El almidón crudo de maíz y la nutrición enteral continua pueden mejorar temporalmente la situación clínica, pero el único tratamiento efectivo es el trasplante hepático.

Tratamiento del déficit de fosforilasa (VI) y fosforilasa-b-quinasa

No está claro el papel del tratamiento dietético excepto en lactantes y niños pequeños. Se recomienda evitar los períodos prolongados de ayuno y las tomas nocturnas adicionales en los episodios infecciosos (56).

Indicaciones de trasplante hepático

Las glucogenosis I, III y IV pueden asociarse a enfermedad grave en el hígado. La insuficiencia hepática y el desarrollo de carcinoma hepatocelular hacen de estos pacientes potenciales candidatos para un trasplante de hígado (57,58).

Las indicaciones de trasplante en la glucogenosis I son:

- Desajuste metabólico difícil de controlar.
- Adenomas hepáticos múltiples y/o riesgo de malignización.
- Hepatocarcinoma.
- Cirrosis progresiva con signos de insuficiencia hepática.

Con el trasplante pueden corregirse las alteraciones metabólicas y en algunos pacientes se consigue una mejoría de la curva de crecimiento. Sin embargo, no se evita la progresión de la enfermedad renal ni la desaparición de las manifestaciones extrahepáticas. La neutropenia en la tipo Ib persiste, precisando tratamiento con factor estimulante de colonias.

El trasplante es excepcional en glucogenosis III.

La indicación más frecuente de trasplante es la glucogenosis IV, cuando presentan una cirrosis o un fallo hepático. Después del trasplante, de los 13 casos referidos en la literatura, sólo uno presentó complicaciones cardíacas o neuromusculares posteriores. Sin embargo, la selección del candidato debe tener en cuenta la existencia de lesiones extrahepáticas, cuya presencia puede constituir un factor limitante para el trasplante.

Referencias

1. Chen Y-T, Burchell A. Glycogen Storage Disease. En: The Metabolic and Molecular bases of Inherited Disease. Scriver C, Beaudet AL, Sly WS et al (eds). McGraw 1995: 935-965.
2. Green A, Kelly DA. Metabolic Liver Disease in older Children. En: Diseases of the Liver and Biliary System in Children. Kelly DA (ed.). Blackwell Science 1999: 157-166.
3. Reicheld JH, Bonkovsky HL. The Porphyrias, α 1-Antitrypsin Deficiency, Cystic Fibrosis and other Metabolic Disease. En Liver Disease: Diagnosis and Management. Bacon BR, Di Bisceglie AM (Eds.). Churchill Livingstone 2000:165-190.
4. Ghishan FK, Ballew M. Inborn errors of carbohydrate metabolism. En Liver Disease in Children. Suchy FJ (Ed). Mosby 1999:720-746.
5. Fernandes J, Chen YT. Glycogen Storage Disease. En Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment. Fernandes J, Saudubray J-M, Van den Berghe G (Eds.). 2nd Springer 1995:71-86.
6. Cori GT, Cori CF. Glucose-6-phosphatase of the liver in glycogen storage disease. J Biol Chem 1952; 199: 661-667.
7. Veiga-da Cunha M, Gerin H, Chen YT, Lee PJ, Leonard JV, Maire I, Wendel U, Vikkula M, Van Schaftingen E. The putative glucose 6-phosphate translocase gene is mutated in essentially all cases of glycogen storage disease type I non-a. Eur J Hum Genet. 1999; 7: 717-23.
8. Veiga-da Cunha M, Gerin H, Van Schaftingen E. How many forms of glycogen storage disease type I? Eur J Pediatr. 2000; 159:314-318.
9. Talente GM, Coleman RA, Alter C, Baker L, Brown BI, Cannon RA et al. Glycogen storage disease in adults. Ann Intern Med 1994; 120: 218-226.
10. Ullrich K, Smit GPA. Clinical aspects of glycogen storage disease type I: summary of the discussions. Eur J Pediatr 1993; 152 (suppl. 1): S87-S88.
11. Chen YT, Coleman RA, Scheinman JI, Kolbeck PC, Sidbury JB. Renal disease in type I glycogen-storage disease. N Engl J Med 1988; 318: 7-11.
12. Parscan L, Guibaud P, Labrune P et al. Evolution a long term des glycogénoses hépatiques. Etude de 76 observations. Arch Fr Pediatr 1988; 45: 641-5.
13. Labrune P, Trioche P, Duvaltier I et al. Hepatocellular adenomas in glycogen storage disease type I and III: a series

- of 43 patients and review of the literature. *Gastroenterol Nutr* 1997; 3: 276-9.
14. Bashan N, Iancu TC, Lerner A, Fraser D, Potashnik R, Moses S W. Glycogenosis due to liver and muscle phosphorylase kinase deficiency. *Pediatr Res* 1981; 15: 299-303.
 15. Fernandes J, Saudubray J-M. Diagnostic Procedures: Function Test and Postmortem Protocol. In *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment*. Eds. J Fernandes, J-M Saudubray, G Van den Berghe. 2nd Ed. Springer 1995:41-46.
 16. Miralles M, Serrano C, Gordillo I. Técnicas de imagen en el diagnóstico de las hepatopatías difusas. *Monografías de Pediatría: Enfermedades Hepáticas*. Madrid 1999; 117: 203-222.
 17. McAdams AJ, Hugh G, Bove KE. Glycogen storage disease, type I to X. Criteria for morphologic diagnosis. *Human Pathol* 1974;5:463-487.
 18. Hers H G, Van Hoof F, de Barsey T. Glycogen storage diseases. In *Scriver C R, Beaudet A L, Sly W S, Valle D, editors. The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 6th ed. New York: McGraw-Hill Book Co, 1989: 425-452.
 19. Hers H G, Van Hoof F, Enzymes of glycogen degradation in biopsy material In: Neufeld E F & Ginsburg V, editors. *Methods in Enzymology*, vol. 8. New York: Academic Press, 1966: 525-532.
 20. Rake JP, ten Berge AM, Visser G, Verlind E, Niezen-Koning Ke, Buys CH, Smiy GP, Scheffer H. Glycogen storage disease type Ia: recent experience with mutation analysis, a summary of mutations reported in the literature and a newly developed diagnostic flowchart. *Eur J Pediatr*. 2000; 159: 322-30.
 21. Taylor C, Cox AJ, Kernohan J C, Cohen P. Debranching enzyme from rabbit skeletal muscle. Purification, properties and physiological role. *Euro J Biochem* 1975; 51: 105-115.
 22. Bao Y, Dawson TL, Chen YT. Human glycogen debranching enzyme gene (AGL): Complete structural organization and characterization of the 5' flanking region. *Genomics* 1996; 38: 155-65.
 23. Shaiu WL, Kishnani PS, Shen J, Liu HM, Chen YT. Genotype-phenotype correlation in two frequent mutations and mutation update in type III glycogen storage disease. *Mol Genet Metab*. 2000; 69: 1623.
 24. Bakker H D, Taminiu J A J M, Van den Berg I E T, Berger R. Hepatic phosphorylase b kinase deficiency with normal enzyme activity in leucocytes and eritrocytes. *J Inher Metab Dis* 1991; 14: 269-270.

25. Van den Berg I E T, Berger R. Phosphorylase b kinase deficiency in man: a review. *J Inher Metab Dis* 1990; 13: 442-451.
26. Bashan N, Potashnik R, Ehrlich T, Moses W. Phosphorylase kinase in leukocytes and erythrocytes of a patient with glycogen storage disease type IX. *J Inher Metab. Dis* 1987; 10: 119-127.
27. Willems P J, Gerver W J, M, Berger R, Fernandes J. The natural history of liver glycogenosis due to phosphorilase b kinase deficiency. A longitudinal study of 41 patients. *Eur J Pediatr* 1990; 149: 268-27.
28. Burwinkel B, Bakker H D, Herschkovitz E, Moses SW, Shin YS, Kilimann MW. Mutation in the liver glycogen phosphorylase gene (PYGL) underlying glycogenosis type VI. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 785-92.
29. Chang S, Rosemberg MJ, Morton H, Francomano CA, Biesecker LG. Identification of a mutation in liver glycogen storage disease type VI. *Hum Mol Genet.* 1998; 7: 865-70.
30. Davidson JJ, Ozcelik T, Hamacher C, Willems P J, Francke U Kiliman M W. cDNA cloning of a liver isoform of the phosphorylase kinase alpha subunit and mapping of the gene to xp22.2-p22.1, the region of human x-linked liver glycogenosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89 6: 2096-100.
31. Hendrickx J, Lee P, Keating JP, Carton D, Sardharwalla IB, Tuchman M, Baussan, Willems PJ. Complete genomic structure and mutational spectrum of PHKA2 in patients with X-linked liver glycogenosis type I and II. *Am J Hum Genet.* 1999; 64: 1541-49.
32. Kilimann M W, Zander N F, Kuhn C C, Crabb J W, Meyer H E, Heilmeyer L M G The *a* and *b* subunits of phosphorylase kinase are homologues: cDNA cloning and primary structure of the *b* subunit. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 9381-9385.
33. Moses SW. Pathophysiology and Dietary Treatment of the Glycogen Storage Diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;11:155-174.
34. Wolfsdorf JL, Holm IA, Weinstein DA. Glycogen Storage Disease. Phenotypic, Genetic and Biochemical Characteristics and Therapy. *Endocrinol Metabolism Clin North Am* 1999;28:808-823.
35. Goldberg T, Slonim AE. Nutrition therapy for hepatic glycogen storage diseases. *J Am Diet Assoc* 1993; 93: 1423-30.
36. Wolfsdorf JL, Ehrilch S, Laudy HS, Crigler JF. Optimal daytime feeding regimen to prevent postprandial hypoglycemia in type I glycogen storage disease. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 587-92.

37. Feillet F, Bodamer OAF, Leonard JV. Increased resting energy expenditure in glycogen storage disease type Ia. *J Inher Metab Dis* 1998; 21: 80-1.
38. Dunger DB, Sutton P. Hypoglycemia complicating treatment regimens for glycogen storage disease. *Arch Dis Child* 1995; 72: 274-5.
39. Schewnk WF, Haymond MW: Optimal rate of enteral glucose administration in children with glycogen storage disease type I. *N Engl J Med* 1986; 314: 682-5.
40. Wolfsdorf JI, Crigler JF. Biochemical evidence for the requirement of continuous glucose therapy in young adults with type 1 glycogen storage disease. *J Inher Metab Dis* 1994; 17: 234-41.
41. Chen YT, Cornblath M, Sidbury JB. Cornstarch therapy in type I glycogen storage disease. *N Engl J Med* 1984; 310: 171-5.
42. Lee RJ, Dixon MA, Leonard JV. Uncooked cornstarch. Efficacy in type I glycogenosis. *Arch Dis Child* 1996; 74: 546-7.
43. Vici LD, Bartuli A, Mazziotta MRM, Sabetta G. Early introduction of uncooked cornstarch for the treatment of glycogen storage disease type I. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79: 978-9.
44. Wolfsdorf JI, Keller RJ, Laudy H, Crigler JF. Glucose therapy for glycogenosis type 1 in infants: comparison of intermittent uncooked cornstarch and continuous overnight glucose feedings. *J Pediatr* 1990; 117: 384-91.
45. Galiano Segovia MJ, Moreno Villares JM, Medina Benítez E et al. Almidón de maíz crudo en el tratamiento de pacientes con glucogenosis tipo I y III. *Nutr Hosp* 1998; 13: 228-232.
46. Smit GPA, Berger R, Potasnick R, Moses SW, Fernández J. The dietary treatment of children with type I glycogen storage disease with slow release carbohydrate. *Pediatr Res* 1984; 18: 879-81.
47. Sidbury JB, Chen YT, Roe CR. The role of raw starches in the treatment of type I glycogenosis. *Arch Intern Med* 1986; 14: 370-3.
48. Ihara K, Kuromaru R, Ryu A, Fukushige J, Hara T. Prevention of hypoglycemia in a patient with type Ib glycogen storage disease by an amylase (α -glucosidase) inhibitor. *Acta Paediatr* 1998; 87: 595-8.
49. Nuoffer JM, Mullis PE, Wiesmann UN. Treatment with low-dose diazoxide in two growth-retarded prepubertal girls with glycogen storage disease type Ia resulted in catch-up growth. *J Inher Metab Dis* 1998; 13: 228-232.

50. Wolfsdorf JL, Laffel LMB, Crigler JF. Metabolic control and renal dysfunction in type I glycogen storage disease. *J Inher Metab Dis* 1997; 20: 554-68.
51. Lee PJ, Patel JS, Fewtrell M, Leonard JV, Bishop NJ. Bone mineralization in type 1 glycogen storage disease. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 483-7.
52. Lee PJ, Leonard JV. The hepatic glycogen storage diseases. Problems beyond childhood. *J Inher Metab Dis* 1995; 18: 462-72.
53. Wolfsdorf JL, Rudlin CR, Crigler JF. Physical growth and development of children with type 1 glycogen storage disease: nine years of management with cornstarch. *Eur J Pediatr* 1993; 152 (suppl 1): 556-9.
54. Schroten H, Roesler J, Breidenbach T, Wendel U, Elsner J, Schweitzen S et al. Granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors for treatment of neutropenia in glycogen storage disease type Ib. *J Pediatr* 1991; 119: 748-54.
55. Wendel U, Schroten H, Burdach S, Wahn V. Glycogen storage disease type Ib: infectious complications and measures for prevention. *Eur J Pediatr* 1993; 152 (suppl 1): S49-S51.
56. Nakai A, Shigematsu Y, Takano T, Kikawa Y, Sudo M. Uncooked cornstarch treatment for hepatic phosphorylase kinase deficiency. *Eur J Pediatr* 1994; 153: 581-3.
57. Martern D, Starzl T, Arnaout W et al. Liver transplantation for glycogen storage disease types I, III and IV. *Eur J Pediatr* 1999; 158 (Suppl 2): 543-8.
58. Faivre L, Housin D, Valayer J et al. Long-term outcome of liver transplantation in patients with glycogen storage disease type Ia. *Inher Metab Dis* 1999; 22: 723-32.