



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO "FEDERICO GÓMEZ"

**GLUCOGENOSIS TIPO I: MANIFESTACIONES
CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DE 17 PACIENTES**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA**

P R E S E N T A:

DR. NERY EDUARDO SOLÍS PERALES



DRA. SOLANGE HELLER ROUASSANT

DIRECTOR DE TESIS

HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO

FEDERICO GÓMEZ

Instituto Nacional de Salud

MÉXICO, D. F.

2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO “FEDERICO GÓMEZ”

**GLUCOGENOSIS TIPO I: MANIFESTACIONES
CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DE 17 PACIENTES**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALISTA EN:
GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN
PEDIATRÍA**

**P R E S E N T A:
DR. NERY EDUARDO SOLÍS PERALES**

**DRA. SOLANGE HELLER ROUASSANT
DIRECTOR DE TESIS**



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO

FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

MÉXICO, D. F.

FEBRERO 2008

A Mar y Nery mi todo.
A mi padres y hermanos por todo su apoyo.
Gracias a la Dra. Solange Heller, por toda su enseñanza y creer siempre en mi.

**GLUCOGENOSIS TIPO I:
MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DE 17 PACIENTES**

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
MARCO TEÓRICO	2
ANTECEDENTES	11
DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	13
JUSTIFICACIÓN	13
OBJETIVOS	14
DISEÑO DEL ESTUDIO	15
Material y Métodos	15
Criterios de Inclusión	16
Muestra	17
Análisis Estadístico	17
Fuentes de Información	17
Consideraciones éticas	17
Consideraciones de Bioseguridad	17
RESULTADOS	18
DISCUSIÓN	25
CONCLUSIONES	28
BIBLIOGRAFÍA	29
ANEXOS	31

GLUCOGENOSIS TIPO I: MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DE 17 PACIENTES

INTRODUCCIÓN

La glucogenosis fue descrita en 1929 por el patólogo alemán Edgar Otto Conrad Von Gierke. La frecuencia global de todas las formas de enfermedad por depósito de glucógeno es aproximadamente 1 en 20,000-25,000 nacidos vivos, la forma mas frecuente es la glucogenosis tipo I.

Los pacientes con enfermedad tipo I pueden desarrollar hipoglucemia y acidosis láctica durante los periodos de ayuno e inician su sintomatología entre los 3 y 4 meses de edad con hepatomegalia, hipoglucemia o ambas. Las características bioquímicas de la enfermedad son: hipoglucemia, hiperlactatemia, elevación de uratos, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia.

MARCO TEÓRICO

La frecuencia global de todas las formas de enfermedad por depósito de glucógeno es aproximadamente 1 en 20,000-25,000 nacidos vivos, debido a la inexistencia de estudios de tamizaje en el recién nacido, se estima que la incidencia para la glucogenosis tipo I puede ser hasta de 1 en 100 000 niños, siendo la forma más frecuente de la enfermedad la glucogenosis tipo I. (1)

La enfermedad por depósito de glucógeno tipo I se debe a un depósito de glucosa-6-fosfato en el hígado, el riñón y la mucosa intestinal y es originada por la deficiencia de la enzima glucosa 6 fosfatasa, que cataliza la conversión de glucosa 6 fosfato a glucosa libre y fósforo inorgánico. La enzima se encuentra localizada en el sistema microsomal, y requiere del funcionamiento de 3 proteínas transportadoras: T1, T2, y T3; la proteína T1 transporta el sustrato Glucosa 6 fosfato, al interior de los microsomas mientras que las proteínas T2 y T3 son responsables de la salida del fosfato inorgánico y la glucosa, por lo tanto; la deficiencia en la actividad del sistema glucosa 6 fosfatasa puede deberse a un trastorno de la enzima propiamente dicha (glucogenosis tipo Ia) o a la deficiencia de cualquiera de las proteínas T1, T2, o T3 (glucogenosis Ib, Ic, Id) respectivamente **Figura 1**, La glucosa 6 fosfatasa es necesaria para la liberación de glucosa, tanto de la glucogenólisis como de la gluconeogénesis, por lo que los pacientes afectados, dependen del aporte exógeno de glucosa para mantener la glucemia. (1)

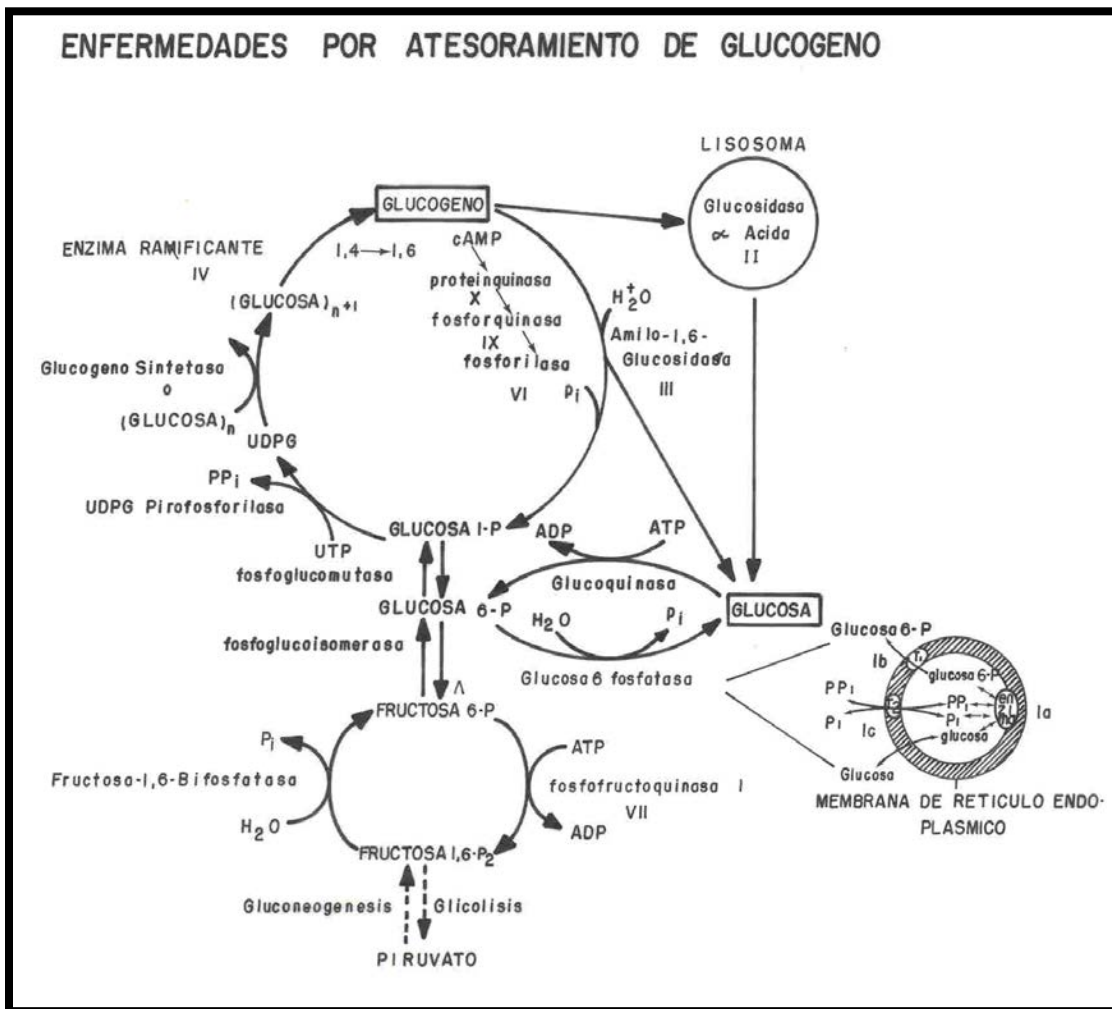


Figura 1 Localización en la vía metabólica de la glucogenosis tipo I

La enfermedad tiene un carácter autosómico recesivo, el gen estructural de la glucosa 6 fosfatasa se localiza en el cromosoma 17 y 11, en el locus 17q21 y 11q23 (Ia y Ib respectivamente) las tres mutaciones más frecuentes son (R83C, 130X, Q347X), y son responsables del 70% de los alelos patológicos conocidos y la glucogenosis tipo Ia tiene 14 alelos variantes distintos.

Los pacientes con glucogenosis tipo I inician su sintomatología de forma variable desde el nacimiento hasta los 24 meses de edad y el diagnóstico se realiza entre los 2 y 21 meses de edad. (2). Los síntomas iniciales de la hipoglucemia neonatal

ocurren en edades tempranas de la vida posterior al nacimiento, y estos episodios no responden a la administración de glucagón, los síntomas acompañantes son: Temblor, irritabilidad, cianosis, crisis convulsivas y apneas.

Una activación de los sistemas contra reguladores de la glucosa con aumento de las concentraciones de lactato, alanina, ácidos grasos no esterificados, triglicéridos, y la presencia de acidosis metabólica acompañada por hiperuricemia, la hepatomegalia por acumulación de glucógeno y grasa son constantes, todas las alteraciones son reversibles si se evitan los episodios de hipoglucemia y la activación de el metabolismo contra regulador; con alimentación a intervalos frecuentes durante las horas de vigilia y la infusión intragástrica de glucosa durante el sueño. (3)

Al momento de presentación de la enfermedad se puede observar el antecedente de síntomas de hipoglucemia después de ayunos cortos, como son palidez, decaimiento, diaforesis, irritabilidad y crisis convulsivas, antecedentes de retraso en el crecimiento (5), durante la exploración física pueden presentar fascies característica de “muñeca de porcelana”, con prominencia de las mejillas debido al depósito excesivo de grasa en el tejido celular subcutáneo, el abdomen prominente debido a la presencia de hepatomegalia masiva que puede acompañarse o no con esplenomegalia, talla baja, el incremento en el tamaño renal usualmente también se encuentra presente sin embargo habitualmente solo es notorio a través del ultrasonido (5).

Las consecuencias metabólicas son similares en la glucogenosis Ia y Ib. Las manifestaciones bioquímicas características son hipoglucemia en ayuno, con o sin crisis convulsivas, elevación de los niveles de lactato en sangre, elevación del ácido úrico, colesterol y triglicéridos (5). El incremento intracelular de los intermediarios fosforilados componentes de la glucólisis inhiben la refosforilación de los nucleótidos de adenina activando la degradación de ácidos nucleicos resultando en un incremento en el ácido úrico (6). La hiperuricemia aparece en

la infancia pero no es frecuente que aparezca gota antes de la pubertad. Las aminotransferasas suelen ser normales o discretamente elevadas (4).

En niños jóvenes con Glucogenosis tipo Ib pueden tener cuadros recurrentes de otitis media gingivitis y abscesos cutáneos, los síntomas de hipoglucemia son diferentes en todas las edades, los pacientes con glucogenosis tipo Ib pueden ser afectados por aparición de petequias y epistaxis que se asocian a una prolongación del tiempo de hemorragia secundaria a una alteración en la agregación y adhesión plaquetaria (5), también pueden presentar una pseudo colitis similar a la enfermedad de Crhon; por lo que se pueden presentar con síntomas como diarrea intermitente (2).

A largo plazo los pacientes con esta enfermedad cursan con alteraciones en la coagulación, plaquetopenia, talla baja, osteoporosis, (la acidosis láctica contribuye a la descalcificación ósea y reduce la mineralización ósea debido al aporte bajo de calcio así como hipercalciuria con riesgos de fracturas), enfermedad renal progresiva secundaria a los depósitos de glicógeno en los riñones, gota, urolitiasis, xantomas cutáneos, pancreatitis asociada a hiperlipidemia y tumores hepáticos que se presentan en la segunda o tercera década de la vida, y en algunos casos hepatocarcinoma (4).

La dislipidemia que se presenta en los pacientes con glucogenosis tipo I, es una dislipidemia secundaria, clasificada dentro de las dislipidemias de acuerdo a Fredrickson; como una dislipidemia tipo IV, (hipertrigliceridemia familiar de forma intermedia, hiperlipidemia familiar múltiple tipo lipoproteína, o hipertrigliceridemia esporádica) Causada por disglobulinemias, lupus, hiperlipidemia diabética, uremia, glucogenosis tipo I, hipopituitarismo, síndrome nefrótico, alcoholismo, diabetes. (6) y se caracteriza por un aumento en los niveles de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), incremento en las lipoproteínas de baja densidad (LDL), aumento de los niveles de apoproteínas B,C,E y normalidad o disminución de los niveles de apoproteínas A y D. Estos hallazgos son aplicables a las glucogenosis tipo Ia y Ib. **Figura 2**

FENOTIPO	TRASTORNO	TRATAMIENTO
I	DM-1 no tratada (inactivación de LPL)	- Insulina
	<u>Otros:</u> LES, pancreatitis aguda, gammapatías	
IIa	Hipotiroidismo (50%)	- Tiroxina
	Síndrome nefrótico: ↑ Lp(a)	- Tratamiento etiológico y estatinas - Rbdomiolisis con fibratos o ac nicotínico
	<u>Otros:</u> trasplante renal, gammapatías, anorexia nerviosa, colestasis (LpX), hepatoma, porfirias (PAI) <u>Fármacos</u> : <i>andrógenos, corticoides, Inductores de microsomas, amiodarona y ciclosporina</i>	
IIb	Obesidad	- Dieta y ejercicio
	<u>Otros:</u> síndrome nefrótico, hipotiroidismo, gammapatías, trasplante renal <u>Fármacos</u> : <i>anticonceptivos orales (↑ gestágenos), tiacidas, corticoides</i>	
III	DM-2 mal controlada	- Hábitos saludables → antidiabéticos (glitazonas) → estatinas y/o fibratos
	<u>Otros:</u> hipotiroidismo (desenmascara una Disbetalipoproteinemia) y gammapatías	
IV	DM-2 mal controlada	- Hábitos saludables → antidiabéticos (glitazonas) → estatinas y/o fibratos
	Obesidad (insulinorresistencia)	- Dieta y ejercicio
	Alcohol (↓ NAD → ↓ oxidación ac. grasos)	- Abstinencia
	<u>Otros:</u> síndrome de Cushing, acromegalia, hiperuricemia-gota, insuficiencia renal crónica, trasplante renal, gammapatías, hepatitis aguda. <u>Fármacos</u> : <i>anticonceptivos orales (↑ estrógeno ↓ gestágenos), betabloqueantes, corticoides, Ac retinóico, inhibidores de proteasas</i>	
V	DM-2 mal controlada (si coexiste con defectos lipoprotéicos)	Hábitos saludables → antidiabéticos → fibratos
<u>Otros:</u> alcoholismo, gammapatías		
FENOTIPO B	<u>Perfil:</u> LDL pequeñas y densas, ↓ HDL, TGL <u>Trastornos:</u> DM mal controlada, obesidad,	
Hipoalfa	DM2, dieta rica en HC y baja en grasas, obesidad, tabaquismo, betabloqueantes, retinoides, gestágenos...	

Figura 2 Clasificación de las dislipidemias de acuerdo a Frederikcson

La hipoglucemia severa estimula la secreción de epinefrina, activando la lipoproteín lipasa, y liberando los ácidos grasos libres, estos ácidos son transportados hacia el hígado, donde son utilizados para la síntesis de triglicéridos, y son exportados como Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), por lo que en estos pacientes dichas lipoproteínas se encuentran elevadas.

En esta patología se pueden encontrar niveles de colesterol total (CT) y de Lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) normales o ligeramente elevados; con Lipoproteína de muy baja densidad (VLDL-C) y triglicéridos elevados; y se asocia con intolerancia a la glucosa, obesidad, hiperuricemia, y vasculopatía periférica, que se expresa antes de los 20 años de edad (7).

Levy y cols. (8) Destacan el mecanismo fisiopatológico de la dislipidemia presente en los pacientes enfermos de glucogenosis hepática tipo I. Se encontraron alteraciones en los ácidos grasos totales, los ácidos grasos libres, triglicéridos, fosfolípidos, colesterol total y colesterol libre, lo cual confirma que la hiperlipidemia es solo parcialmente corregible con el manejo dietético exclusivo. El perfil lipídico en estos pacientes se caracteriza por una elevación de colesterol VLDL y colesterol LDL y una disminución en los niveles de colesterol HDL, este riesgo general de aterosclerosis son dos principalmente uno implica la elevación de los niveles de LDL, y el otro implica la disminución de los niveles de HDL (9).

La hiperlipidemia temprana que se presenta en esta enfermedad se debe de considerar un factor de riesgo importante para desarrollar aterosclerosis o enfermedad coronaria temprana en este estudio no se encontraron signos o síntomas tempranos de enfermedad coronaria en los pacientes sin embargo se debe de considerar como un factor de riesgo puesto que sus manifestaciones y sus secuelas son de lento desarrollo y se desarrollan de manera silenciosa (8). Las principales complicaciones de la hiperlipidemia son la pancreatitis, xantomas cutáneos, y lipemia retinalis. El tratamiento inicial de las dislipidemias en los niños es en base al manejo dietético y de ser necesario el manejo farmacológico.

El panel de expertos en niveles de colesterol en sangre formalizo el manejo dietético y farmacológico para los pacientes con elevación en los niveles de colesterol LDL, y con historia familiar de enfermedad coronaria temprana (10)

El manejo de los trastornos en la sobreproducción de VLDL ricas en carbohidratos, está enfocado a: 1) administración de dietas bajas en grasas, con el fin de reducir los quilomicrones postprandiales, y los quilomicrones remanentes aterogénicos, 2) reducción de peso , que mejora la sensibilidad a la insulina y disminuye la producción de VLDL, ya que en los pacientes con glucogenosis los ácidos grasos libres son el combustible oxidativo celular tomando el lugar de la glucosa, lo que incrementa los ácidos grasos libres y produce resistencia a la insulina, 3)

Tratamiento farmacológico, para el que se han utilizado el ácido fíbrico y niacínico, disminuyen los niveles de triglicéridos , incrementan los niveles de HDL en adultos y pueden convertir los LDL pequeños densos en LDL grandes; sin embargo se consideran más efectivas las estatinas para el manejo de este padecimiento (11).

Físicamente: los niños afectados son saludables al nacimiento solo algunos casos nacen con hepatomegalia, la cuidadosa revisión abdominal es mas importante que en cualquier neonato con hipoglucemia, el incremento temprano del volumen abdominal es causado por la hepatomegalia masiva, y no es acompañada de esplenomegalia, el hígado es firme, y uniforme en consistencia, y en etapas tardías de la vida puede ser nodular con desarrollo de adenomas, los pacientes pueden presentarse con pobre crecimiento, talla baja y cambios raquíuticos, puede estar presente gingivitis y compromiso de la dentición, se pueden encontrar xantomas en las superficies extensoras de las articulaciones (5).

El crecimiento lineal se encuentra retrasado en pacientes no tratados, los adultos tienden a ser de estatura corta y frecuentemente presentan pubertad retrasada, y las niñas pueden presentar ovarios poliquísticos (5).

Laboratorio y gabinete: la evaluación ultrasonográfica muestra los riñones afectados en pacientes de todas las edades, la hepatomegalia puede ser masiva en pacientes no tratados, los adenomas hepáticos son comunes en pacientes adultos portadores de la enfermedad, además de las hipoglucemias, el incremento del lactato, ácido úrico, colesterol y triglicéridos se encuentran también presentes en los pacientes con glucogenosis tipo I, existe una elevación discreta de las enzimas hepáticas, pero sin manifestaciones de enfermedad hepática crónica (5).

El objetivo del tratamiento se basa en evitar la activación de las hormonas contra reguladoras, y la aparición de los síntomas de la enfermedad, y se basa principalmente en el manejo dietetico

Dieta: la piedra angular en el tratamiento de la Glucogenosis tipo I corresponde a la dieta, la hipoglucemia es la principal consecuencia bioquímica de la deficiencia en la actividad de la glucosa-6-fosfatasa en esta enfermedad, el objetivo del tratamiento es su prevención, y mejorar la acidosis láctica secundaria, la hiperuricemia y la hiperlipidemia, así como el retraso en el crecimiento y la hepatomegalia. La manipulación nutricional evita los periodos de hipoglucemia y mejora las alteraciones metabólicas que se presentan en esta enfermedad. Es por ello que el manejo nutricional está enfocado a administrar alimentos ricos en almidones que tienen bajas concentraciones de galactosa y fructosa durante el día y evitar la hipoglucemia durante la noche. El manejo dietético requiere de una estrecha monitorización y ajuste por nutriólogos especializados, el principio fundamental en el manejo dietético de estos pacientes es el mantenimiento de niveles constantes de glucosa sérica o circulante y el mantenimiento de los depósitos de glucógeno o evitar el incremento de los mismos, para lo cual se deben de evitar el exceso de hidratos de carbono y calorías, supliendo estas con calorías adecuadas a sus necesidades y el aporte proteico para mantener y promover el crecimiento. Debido a la presencia de hipertrigliceridemia característicamente presente en la enfermedad, se debe aconsejar el evitar la ingesta de los mismos o una alta ingesta de lípidos. La mayoría de los parámetros bioquímicos pueden substancialmente normalizarse y el tamaño del hígado puede reducirse, al conseguirse la estabilidad metabólica (homeostasis de glucosa), a través de comidas frecuentes y la alimentación enteral nocturna.

Es por ello que el manejo nutricional está enfocado a administrar alimentos ricos en almidones que tienen bajas concentraciones de galactosa y fructosa durante el día y evitar la hipoglucemia durante la noche.

- a) Nutrición enteral continua nocturna: La infusión intragástrica nocturna de una fórmula con concentración alta de dextrinas ha sido utilizada desde hace varios años (11) los requerimientos de glucosa se calculan a partir de la producción teórica de glucosa. Se ha recomendado una dosis para mantener un aporte de glucosa de 7 a 9 mg/kg por minuto en los primeros 6

años de vida. La alimentación nocturna a través de sonda nasogástrica debe de ser administrada con equipo electrónico de infusión, que cuente con alarma en caso de que el flujo sea interrumpido. (12)

Administración de harina de maíz crudo: la Una vez que la amilasa pancreática logra actividad normal (entre los 2 y 3 años de edad), la alimentación nocturna usualmente es remplazada por una ingesta de almidones al momento de ir a la cama y en tempranas horas de la mañana.

- b) La administración de carbohidratos complejos crudos como la harina de maíz puede prolongar la glicemia normal en pacientes con glucogenosis tipo I, y es un tratamiento alternativo de terapéutica efectiva para pacientes con esta enfermedad. La ingesta de 1.75 a 2.5 g de harina de maíz crudo por kg de peso cada 6 hrs provee de 5.3 a 7.6mg de glucosa por Kg por minuto, o bien su equivalente en almidones o hidratos de carbono complejos durante el día, pueden mantener una concentración estable de glucosa en la sangre. (7,8,9) y además reduce las alteraciones metabólicas presentes en estos pacientes.
- c) Alimentación oral: el paciente debe de consumir alimentos ricos en almidones cada 2 a 4 horas, durante el día para mantener los niveles de glucosa sanguínea normal, el alimento se debe de administrar 4 horas después de la última administración de harinas de maíz crudo. De acuerdo a las necesidades de cada niño se administran de 5-6 alimentos al día. La alimentación debe proveer 60-70% de carbohidratos, 25-30% de grasas y 10-15% de proteínas, se indica disminuir la ingesta de alimentos ricos en fructosa y lactosa, ya que estos carbohidratos se convierten en glicógeno y lactato contribuyendo a la presencia de acidosis láctica (12,15, 9).

Actividad física: Se debe de instruir al paciente a evitar los deportes de contacto pues los pacientes son proclives a sangrados como epistaxis, e infecciones así como el daño potencial al hígado por la hepatomegalia presente en los pacientes. Se debe alentar a los pacientes a que realicen cualquiera de los deportes restantes de acuerdo a sus limitantes individuales. Y son las limitantes individuales en las que se sientan las bases de su participación en actividades escolares.

ANTECEDENTES

Existen pocos reportes en la literatura, que describan las características de los pacientes con glucogenosis, y mas aun que describan las características de la enfermedad en grupos de pacientes, recientemente ha sido publicado por Moraru y cols. (16) un trabajo descriptivo de pacientes con glucogenosis tipo I, el autor refiere una casuística en 5 años de 6 pacientes, trabajo en el que describe las características de presentación de los pacientes y su perfil bioquímico durante su seguimiento, el diagnóstico se realizo en base a los criterios de hepatomegalia, hipoglucemia, hiperlactatemia, e hipertrigliceridemia, se registro una relación con respecto al sexo 1:1, todos los pacientes se presentaron con hipoglucemia, los síntomas o signos por los que fueron referidos fueron 2 casos por estudio de hepatomegalia, 1 caso por aumento de volumen abdominal, 3 casos con síntomas de hipoglucemias, registro una edad promedio al diagnostico de 3 años 6 meses, el perfil bioquímico de los pacientes arrojó hipoglucemia e hipertrigliceridemia en los 6 casos, niveles séricos de ácido úrico normales en todos los casos, se realizo biopsia hepática en el 100% de los pacientes con tinsión PAS + en todos los casos, sin evidencia de fibrosis. Reporta dios casos de glucogenosis Ib en base a infecciones frecuentes, y neutropenia, los pacientes recibieron manejo nutricional con recomendaciones de evitar fructosa, y galactosa, y suplementados con calcio y poli vitaminas, todos los casos recibieron además manejo con ácido ursodesoxicólico por su intervención en el metabolismo del colesterol, un paciente recibió medicamentos de amplio espectro y otro recibió factor estimulante de las colonias de los granulocitos, con disminución en el numero y severidad de las infecciones. Los pacientes recibieron un seguimiento por 5 años con determinaciones periódicas de perfil bioquímico, se determino talla baja en 4 pacientes, posterior al seguimiento el hígado disminuyo en 4 casos e incremento el tamaño en 2 casos, los niveles de enzimas hepáticas permanecieron ligeramente elevadas en 3 pacientes y muy elevadas en 3 pacientes, sin signos de daño renal en sus pacientes y las evaluaciones periódicas de el hígado fueron sin cambios (16). En población mexicana Heller y cols (20) describieron en el año

2000 una serie de 33 casos, en el que reportaron una frecuencia mayor en el sexo masculino con respecto al sexo femenino con una relación 2:1, el inicio de la presentación fue a los 2 años de vida en el 97% de los casos, y con hepatomegalia en el 100% de los casos, hipoglucemia en el 72.7% y crisis convulsivas en 18% de los casos, el 100% de los casos presentó alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático, y el 60% de los casos presento elevación del colesterol, triglicéridos y ácido úrico, en 19 casos se diagnóstico glucogenosis tipo Ia. (17)

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

La glucogenosis tipo I es un padecimiento poco frecuente, de acuerdo a la literatura 1: 20 000- 1:25 000, pero en un centro de referencia nacional, como lo es nuestro hospital, contamos con una población importante de pacientes con glucogenosis, de los cuales la mayoría corresponden al tipo I. Se han descrito las manifestaciones clínicas de esta enfermedad, sus consecuencias metabólicas, y sus repercusiones a nivel sistémico; sin embargo, no se encuentra descrita la evolución a largo plazo de los pacientes con glucogenosis tipo I. Se encuentran series como la de Moraru y cols(16) en la que se describen las características de la enfermedad en 6 pacientes. Creemos es necesario describir el perfil de una población de pacientes con este padecimiento para conocer la historia natural de la enfermedad una vez iniciado el tratamiento, con el fin de promover nuevos esquemas de tratamiento y limitar las consecuencias orgánicas derivadas de las alteraciones metabólicas de esta enfermedad.

JUSTIFICACIÓN

Los pacientes con glucogenosis tipo I cursan con diversas alteraciones metabólicas persistentes, como son hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperuricemia, osteopenia, talla baja, alteraciones en la coagulación, infecciones recurrentes, etc., a pesar de un manejo medico supervisado; destaca el riesgo de aterosclerosis y enfermedad coronaria de manera temprana en estos pacientes, además de daño y falla renal tempranos (9).

Es importante describir la historia natural de esta enfermedad en nuestro medio y establecer una guía clínica para el diagnóstico de la enfermedad y manejo de la misma durante su seguimiento.

OBJETIVOS

1. Describir las características de los pacientes con glucogenosis tipo I.
2. Describir las formas clínicas de presentación clínica de la enfermedad.
3. Describir los criterios diagnósticos (clínicos, de laboratorio e histológicos)
4. Describir las características del crecimiento, manifestaciones hepáticas de la enfermedad, y perfil metabólico de los pacientes al momento del diagnóstico y durante su seguimiento.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Material y Métodos

- a) Universo: Se estudió un grupo de 25 pacientes con diagnóstico de Glucogenosis tipo I, registrados en el servicio de Gastroenterología y Nutrición del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" desde 1996 a 2006.
- b) Tamaño de la muestra: 25 pacientes
- c) Definición de variables

Género: sexo del paciente, como masculino o femenino

Edad de presentación de la enfermedad: edad del paciente expresada en años o meses al inicio de los síntomas.

Edad al momento del diagnóstico: edad biológica del paciente al momento de su presentación en el hospital, expresada en años y/o meses

Síntomas o signos de presentación: síntomas o signos de presentación de la enfermedad al momento de realizar el diagnóstico de la enfermedad, como:

- a) Hepatomegalia: crecimiento del hígado referido en centímetros por debajo del reborde costal derecho.
- b) Fascies característica: fascies o cara de el paciente portador de la enfermedad, referido como cara de muñeca de porcelana.
- c) Falla en el crecimiento: retraso en el crecimiento (estatura) al momento del diagnóstico, expresado en centímetros y evaluado en percentiles de estatura de acuerdo a su edad.
- d) Hipoglucemias: niveles séricos bajos de glucosa en los pacientes, expresada en mg /dL (miligramos por decilitro)
- e) Hipercolesterolemia: niveles de colesterol mayores al percentil 95 de acuerdo a su sexo y edad, expresada en mg/dL
- f) Hipertrigliceridemia: niveles de triglicéridos mayores al percentil 95 para su edad y sexo, expresada en mg/dL (miligramos por decilitro)

- g) Hiperlactatemia: niveles séricos superiores a los normales de lactato, expresada en mg/dL
 - h) Hiperuricemia: elevación superior al rango normal para la edad de ácido úrico en suero, expresada en mg/dL(miligramos por decilitro)
 - i) Hemoglobina sérica: niveles séricos de hemoglobina en el paciente expresada en mg/dL (miligramos por decilitro)
 - j) Leucocitos en sangre: número de leucocitos determinados en sangre, expresados como unidades por mililitro
 - k) Neutrófilos totales: número de neutrófilos totales en sangre, expresados en porcentaje de los leucocitos en sangre
 - l) Plaquetas: número de plaquetas en sangre, expresadas como unidades por mililitros
 - m) Estatura: Estatura del paciente en el momento de la evaluación inicial y en las posteriores, expresada en centímetros.
 - n) Peso: peso del paciente en el momento de la evaluación inicial y en las posteriores, expresado en gramos
 - ñ) Pruebas de funcionamiento hepático: variables que conforman la evaluación de laboratorio de la función hepática (bilirrubina directa, bilirrubina indirecta, aspartato-amino-transferasa (AST), alanino-amino-transferasa (ALT), albúmina, globulina, fosfatasa alcalina, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, glucosa)
- d) Métodos: estudio de carácter descriptivo, retrospectivo.

Criterios de Inclusión

Diagnóstico de glucogenosis tipo I

Clínico: Historia de cuadros sugestivos de hipoglucemia, fascies característica, falla en el crecimiento, hepatomegalia.

Laboratorio: Hipoglucemias documentadas, acidosis láctica, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperuricemia.

Histológico: Depósito de glucógeno y esteatosis en hepatocitos.

Seguimiento clínico de 1 o más años.

Muestra

Incluyó el análisis de 25 pacientes, con diagnóstico de glucogenosis tipo I, a través de la revisión del expediente clínico; se registraron las variables previamente comentadas, en todos los casos que cumplieron con los criterios de inclusión.

Análisis Estadístico

Se utilizó estadística descriptiva: señalando promedios, medias y porcentajes.

Fuentes de Información

1. Expedientes clínicos de pacientes con glucogenosis tipo I registrados en el servicio de Gastroenterología que cumplieron con los criterios de inclusión.

Consideraciones éticas

La información será utilizada únicamente con fines científicos y se mantendrá en todo momento la confidencialidad, utilizando exclusivamente el número de registro hospitalario del paciente.

Consideraciones de Bioseguridad

Debido a que se trata de un estudio retrospectivo no requiere de normas de bioseguridad.

RESULTADOS

Se registraron 25 pacientes con diagnóstico de Glucogenosis tipo I, en un periodo de 10 años que abarcó desde 1996 al 2006. De estos 25 casos, 17 cumplieron con los criterios de inclusión.

La edad promedio de ingreso y diagnóstico fue de 31.7 meses (2 años 7 meses), con un rango de edad de 3 meses hasta 13.5 años.

Los pacientes fueron evaluados al momento del diagnóstico, y en forma subsiguiente en promedio cada 6 meses.

9 pacientes pertenecieron al sexo femenino (53 %), y 8 pacientes (47%) al sexo masculino, con una relación de sexo femenino y masculino de 1:1.

El motivo de referencia a nuestra unidad fue en 13 casos (76%) hepatomegalia en estudio, en 2 casos (12%) dislipidemia, y en 2 casos (12%) por fiebre, diarrea, e infecciones recurrentes.

Las manifestaciones físicas más frecuentes fueron la facies característica en cara de muñeca de porcelana, el incremento del perímetro abdominal I en la hepatomegalia,

Al analizar las variables antropométricas y el manejo nutricional de los pacientes se consignaron los siguientes resultados:

I.-Peso: Se registró el peso de cada paciente en cada consulta de control. El incremento ponderal osciló desde 0 en un paciente hasta 12 kg, con un promedio global de incremento de 4.2 kg. **Figura 3**

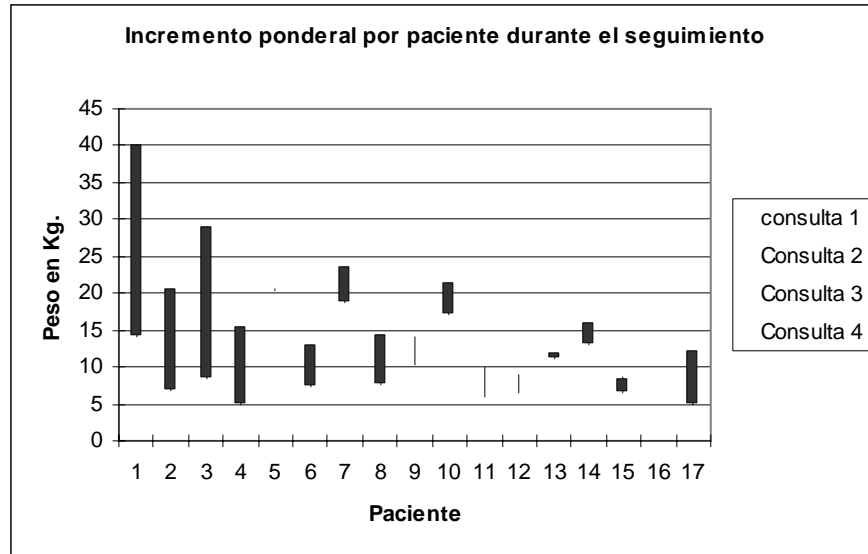


Figura 3: Incremento ponderal por paciente durante su seguimiento a los largo de 4 consultas por paciente.

II- Estatura. Se registró la estatura de los pacientes en cada consulta de control, con un incremento de menos de 1 cm a 35 cm, con un promedio global de incremento de 11 cm en 3 años de seguimiento **Tabla 1**

Paciente	Consulta 1	Consulta 2	Consulta 3	Consulta 4	Incremento en cm en 4 consultas	cm/año	TE Inicio %	TE Final %
1	88	89	94	96	8	2	92.7	82.7
2	62	65	69	79	17	4.2	96.7	90.4
3	119	121	121	122	3	.75	95.3	93.5
4	58	69	74	93	35	8.7	109	82.9
5	97	100	103	105	8	2	80	73.7
6	69	83	89	94	25	6.2	87.4	92.5
7	104	107	112	115	11	2.75	62.5	70.0
8	66	66	81	85	19	4.75	101.3	94
9	83	83	87	93	10	2.5	92.7	94.5
10	100	101	106	107	7	1.75	88	88.3
11	66	66	66	81	15	3.25	77.1	70.1
12	65	68	71	73	8	2	93	83
13	83	84	85	86	3	.75	87	83.5
14	84	87	90	92	8	2	84	87
15	62	66	73	73	11	2.75	82.8	87.8
16	93	94	96	97	4	1	83	83
17	61	66	82	87	16	4	92.4	86.6

Tabla 1: Registro de estatura.

III- Talla para la edad (TE): se registró un incremento en el indicador de talla para la edad en 5 pacientes (29%), y 13 casos (71%) registró un retroceso en el parámetro talla para edad, es decir retraso en el crecimiento.

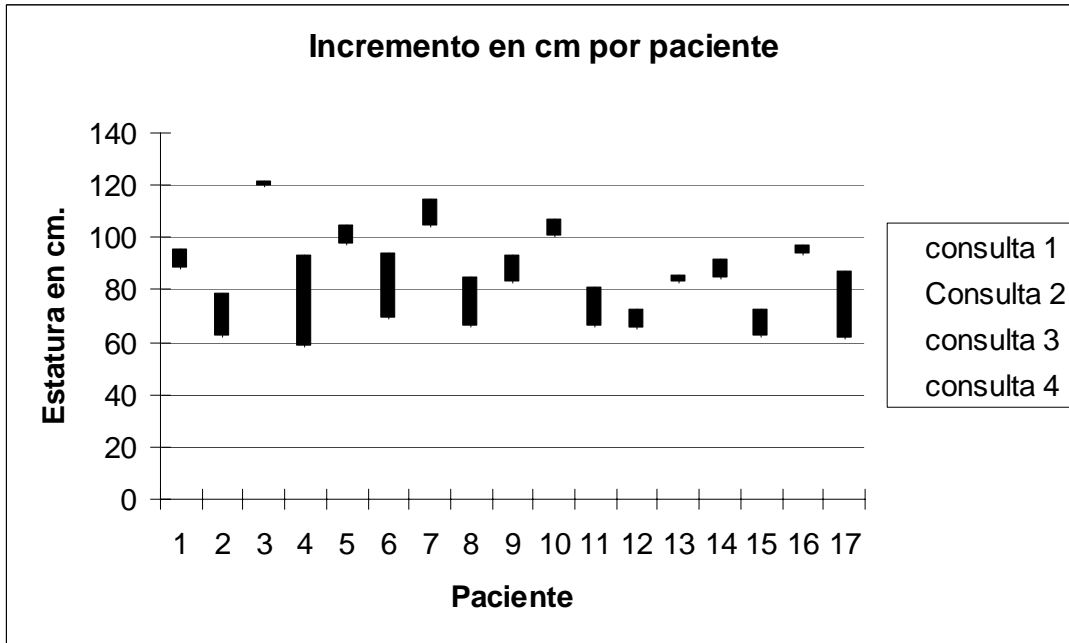


Figura 4: Incremento de la estatura en cm. por paciente durante su seguimiento.

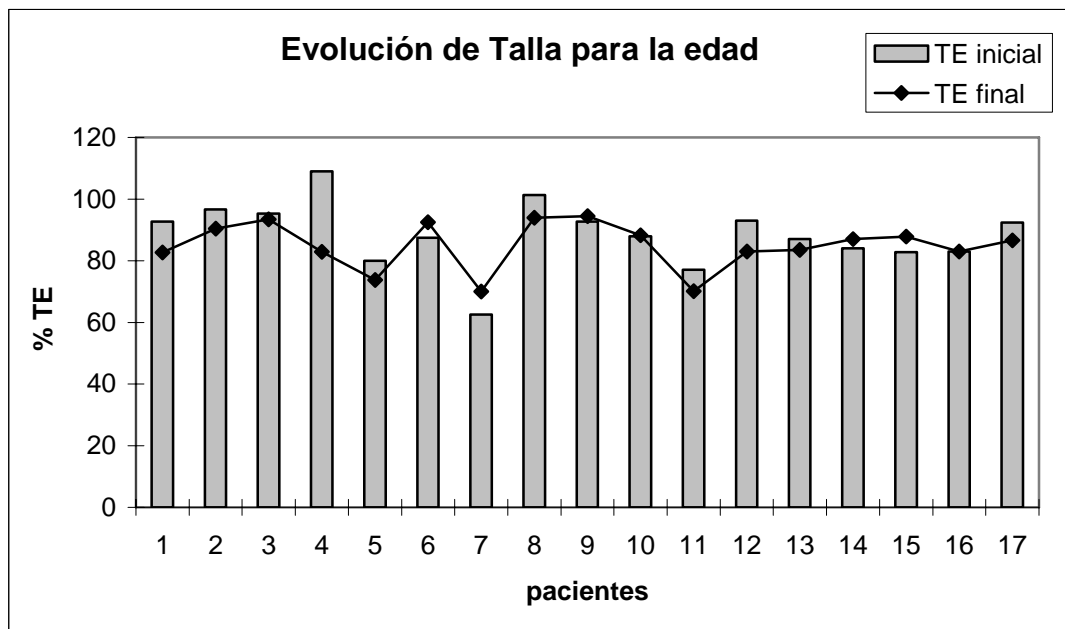


Figura 5: Evolución de Talla para la Edad por paciente durante su evolución.

IV.-Manejo nutricional: Todos los pacientes recibieron una dieta de 1200- 1400 Kcal en promedio, de acuerdo a la edad de cada paciente, en la que se administraron nutrimentos con 65% de hidratos de carbono, 23% de lípidos y 13% de proteínas. Además, todos los pacientes recibieron de 1.4 a 1.8 gr / kg de almidón crudo (maizena) en 2 a 3 tomas en 24 horas.

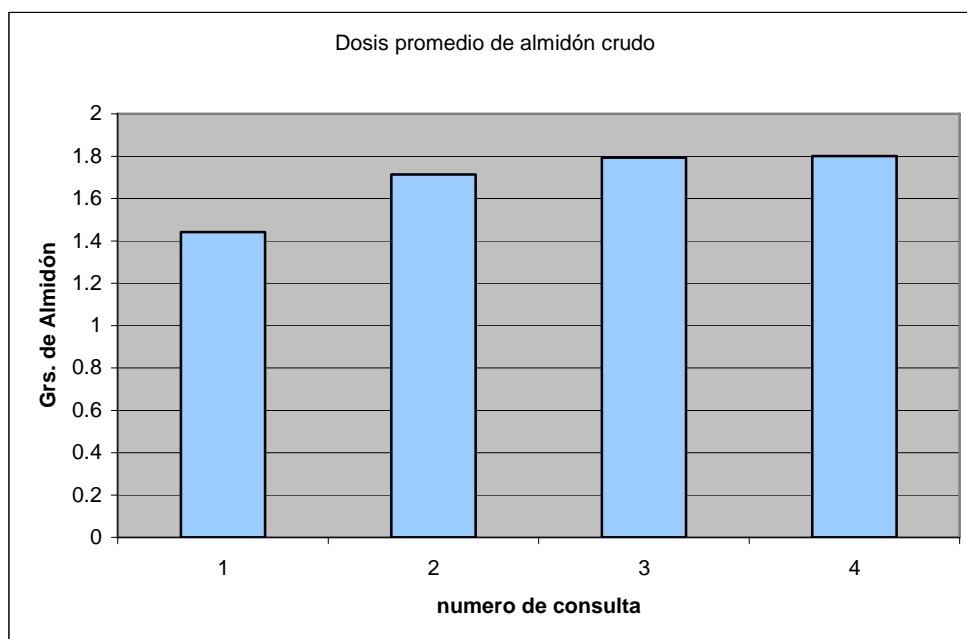


Figura 6: Gramos de almidón crudo que recibió cada paciente por consulta.

En el análisis de estudios de laboratorio, se registraron los siguientes resultados de perfil bioquímico de la enfermedad:

I.-Colesterol: Al inicio osciló desde 76 mg/dL hasta 610mg/dl con un promedio global de 258mg/dL, y los promedios posteriores fueron de 200 mg/dL, 192 mg/dL y 226 mg/dL.

II.-Triglicéridos: Al inicio oscilaron desde 194mg/dL hasta 1124mg/dL con un promedio global de 430mg/dL y los promedios posteriores fueron de 477 mg/dl, 444 mg/dl, y 566 mg/dl. **Tabla 2**

	Ingreso mg/dL	Consulta 1 mg/dL	Consulta 2 mg/dL	Consulta 3 Mg/dL
Colesterol	258	200	192	226
Triglicéridos	430	477	444	566

Tabla 2: Perfil de lípidos de los pacientes, valores promedio.

III.-Lactato: Los niveles de lactato en sangre se encontraron con un rango que oscilaba desde 0.8 hasta 17.6 mmol/L, con un promedio de 7.2 mmol/L.

IV.-Ácido úrico: El ácido úrico al inicio se encontró en un rango que osciló desde 2.2 mg/dL a 14 mg/dL, con un promedio de 6.8 mg/dL y los promedios posteriores fueron de 6.6 mg/dL, 6.4 mg/dL , 5.4 mg/dL **Tabla 3.**

	Ingreso	Consulta 1	Consulta 2	Consulta 3
Ácido Úrico	6.8	6.6	6.4	5.4
Lactato	7.2	ND	ND	ND

Tabla3: Niveles séricos de ácido úrico y lactato. Promedios de valores

V.-Glucosa: Los niveles séricos de glucosa en ayuno al inicio se registraron de 3 mg/dL en un paciente y por debajo de 60mg/dL en 9 pacientes (53%). En determinaciones posteriores el promedio fue de 74 mg/dL, con 5 pacientes(29%) por debajo de 60mg/dL, en la 2ª consulta, 68 mg/dL, con 4 pacientes (23%) por debajo de 60mg/dL en la 3ª consulta, y 79 mg/dL, con 2 pacientes(12%) por debajo de 60 mg/dL en la 4ª consulta. **Tabla 4**

	Ingreso mg/dL	Hipoglucemia n (%)	Consulta 1 mg/dL	Hipoglucemia n (%)	Consulta 2 mg/dL	Hipoglucemia n (%)	Consulta 3 mg/dL	Hipoglucemia n (%)
Glucosa	60	9 (53)	74	5 (29)	68	4 (23%)	79	2 (12)

Tabla 4: Niveles séricos de glucosa, promedio al momento del ingreso, consultas subsecuentes, y casos de hipoglucemia.

VI.-Biometría hemática: Los niveles de hemoglobina registrados en los pacientes fueron en promedio 12mg/dl, los leucocitos de 9400/ mm³ , y el promedio de neutrófilos fue de 32.3%, con un promedio de plaquetas de 460 000/ mm³; se registraron 3 pacientes (18%) con neutropenia en cada determinación, con un promedio de neutrófilos de 15.2%(1529) y en estos mismos pacientes se registró trombocitosis con un promedio de 551 000/ mm³ (de 385, 000 a 794 000 plaquetas/ mm³ . En general, el promedio de plaquetas/ mm³ al inicio fue de 444 000 / mm³, y en las determinaciones subsecuentes, de 431 000, 491 000, y 471 000 plaquetas/ mm³, registrando trombocitosis en 12 casos (70%) de manera persistente.

VII.-Enzimas hepáticas: Se registro el promedio de las enzimas hepáticas desde su inicio y durante el seguimiento de los pacientes, observando la elevación persistente de las enzimas con una discreta tendencia a la disminución a lo largo del seguimiento. **Figura 6**

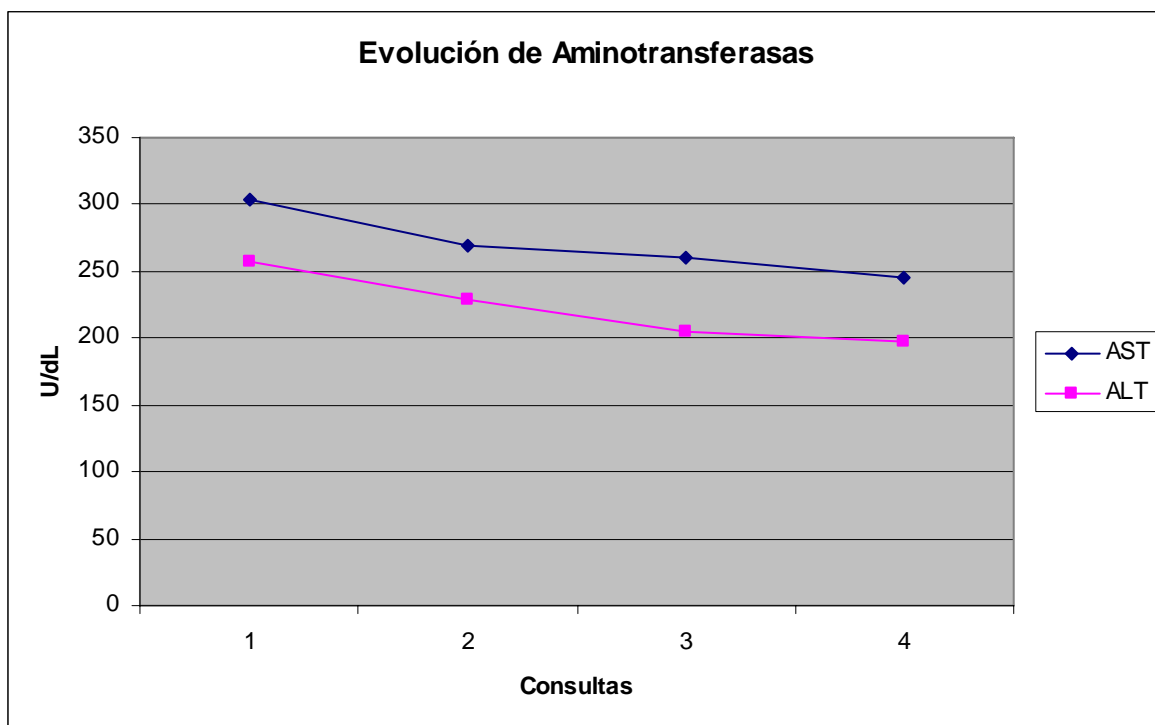


Figura 7: Evolución de las enzimas hepáticas durante el seguimiento de los pacientes.

VIII-Bilirrubinas, fosfatasa alcalina y albúmina sérica: Se registran los valores promedio y la evolución de las mismas durante el seguimiento de los pacientes

Tabla 5

	Consulta 1 mg/dL	Consulta 2 mg/dL	Consulta 3 mg/dL	Promedio mg/dL
Bilirrubina Directa	0.1	0.1	0.1	0.1
Bilirrubina Indirecta	0.4	0.3	0.3	0.33
Fosfatasa Alcalina	290	308	309	302
Albúmina	3.7	3.8	4.1	3.9

Tabla5: Promedio de las bilirrubinas, fosfatas alcalina y albúmina durante el seguimiento de los pacientes.

En el estudio histopatológico de biopsia hepática realizada en los 17 pacientes, los hallazgos reportados fueron compatibles con el diagnóstico de glucogenosis. En la **Tabla 6** se consignan los principales hallazgos histológicos.

Característica	Casos	(%)
Citoplasma abundante	17	100
Arquitectura conservada	16	94
Hepatocitos grandes	16	94
Núcleos excéntricos	14	82
Fibrosis leve	12	71
Bordes celulares bien delimitados	11	65
Esteatosis*	8	47
Núcleos hipercromáticos	7	41
Aspecto en células vegetales	8	47
Patrón en mosaico	5	29
Expansión de los espacios porta	4	24

* 6 de 8 casos se reportaron como estatis macrovesicular y 2 como esteatosis macrovesicular y microvesicular

Tabla 6: Hallazgos histológicos en las biopsias hepáticas

DISCUSIÓN

De acuerdo a lo descrito en la literatura, la historia natural de niños con diagnóstico de glucogenosis tipo I muestra que pueden; presentar síntomas de hipoglucemia después de un ayuno corto, como decaimiento, palidez, diaforesis y crisis convulsivas, así como las manifestaciones físicas de fascies característica en muñeca de porcelana, perímetro abdominal prominente, hepatomegalia, retraso en el crecimiento, que generalmente sobreviven a la 3ª década de la vida, y que cursan con alteraciones secundarias a la enfermedad como estatura corta, descalcificación ósea, falla renal y adenomas e incluso carcinoma hepático (4).

La literatura refiere que el manejo nutricional cambia el curso de la enfermedad, que en los pacientes con un control nutricional adecuado, las alteraciones metabólicas como hipoglucemias, hiperuricemia, hiperlactatemia, hiperlipidemia pueden mejorar, así como una mejoría en la estatura y velocidad de crecimiento, aunque las alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático persisten y la dislipidemia mejora solo parcialmente; también existen evidencias de que uso de medicamentos como el alopurinol para el manejo de la hiperuricemia, y los hipolipemiantes pueden mejorar las manifestaciones metabólicas no corregidas exclusivamente con el manejo nutricional (15).

En nuestra serie de 17 pacientes con diagnóstico de glucogenosis tipo I, las manifestaciones clínicas más frecuentes referidas en los expedientes fueron la fascies característica de muñeca de porcelana, y la hepatomegalia; los síntomas neurovegetativos correspondientes a hipoglucemia solo eran referidos por los padres una vez establecido el interrogatorio dirigido al mismo, se registra de igual forma lo referido por los padres como la necesidad de ingesta continua de alimentos por parte de el paciente.

La edad promedio de diagnóstico de la enfermedad fue de 2 años con 7 meses, comparado con lo reportado por Moraru (16) de 3 años y 6 meses, y por Heller y cols (17) de 2 años de edad. En nuestro estudio la edad de diagnóstico es similar.

Del mismo modo no existe un predominio con respecto al sexo, manteniendo una relación 1:1.

La principal causa de referencia del paciente a nuestra unidad fue la hepatomegalia en un 76%, seguido por otras causas como dislipidemia, fiebre o infecciones recurrentes.

Aun cuando el 100% de los pacientes obtuvo incremento ponderal y un incremento en la estatura, solo en 5 casos (29%); se registro una mejoría en el indicador Talla para la Edad.

Todos los pacientes recibieron almidón en forma de maizena, principalmente durante la noche no se registro ningún otro hidrato de carbono de liberación lenta o como equivalente de almidón.

Las características bioquímicas de nuestra población se observo todos tenían hipercolesterolemia la cual mejoro discretamente durante su evolución, el 100% de los casos tenían hipertrigliceridemia y este rubro empeoro a lo largo de la evolución, las determinaciones de lactato solo se realizaron al ingreso del paciente, y en los niveles de ácido úrico se observo una mejoría durante la evolución. En los niveles séricos de glucosa se observo una disminución durante su evolución en los casos que registraban hipoglucemia en ayuno sin remitir en el 100% de los pacientes.

Se registraron 3 casos (18%) de glucogenosis Ib, clasificados por fiebre, infecciones recurrentes, diarrea, y la presencia de neutropenia, En estos 3 casos se registró la presencia de trombocitosis. Y de manera general se registro trombocitosis en 12 pacientes (70%) contrario a lo reportado en la literatura, que refiere principalmente trombocitopenia.

Las enzimas hepáticas permanecen elevadas durante su evolución; se registró una discreta disminución de sus niveles al final de la evolución de los pacientes pero permanecen elevadas entre 4 y 5 veces los valores normales.

Las bilirrubinas, fosfatasa alcalina y albúmina se comportaron de manera normal sin elevación ni disminución de estas.

Los hallazgos histológicos principales fueron; el citoplasma abundante, hepatocitos grandes, arquitectura conservada, fibrosis leve, los límites celulares bien definidos. Aun cuando se refiere en reportes (4) que un dato orientador de glucogenosis la, es la esteatosis macrovesicular; esta solo se presento en un 47% de los pacientes y 2 de los pacientes (12%) registró esteatosis macrovesicular y microvesicular.

CONCLUSIONES

La evolución de los pacientes de esta serie de casos es muy similar a lo reportado en la literatura.

Las características epidemiológicas como edad de diagnóstico, prevalencia de acuerdo al sexo, y motivo de referencia o estudio permanecen de manera similar con lo reportado en la literatura. Aun cuando se registro un incremento en el peso y en la talla de los pacientes esto no se reflejo en el índice de talla para la edad, lo que indica la presencia de retraso en el crecimiento, también observamos que aun cuando se administro almidón crudo en tomas nocturnas, no se logro mejoría en el perfil de lípidos de los pacientes, ni en la remisión de los episodios de hipoglucemia, y si una mejoría en los niveles de ácido úrico, con lo anterior podríamos inferir un control metabólico inadecuado. Sabemos de acuerdo a lo reportes que un control metabólico adecuado, se traduce en mejoría de la velocidad de crecimiento (18), en el perfil de lípidos (19) y en la modificación de la historia natural de la enfermedad, y sus efectos en la vida adulta, pues se ha registrado una sobrevivencia hasta la 3era década de la vida.

En base a nuestra experiencia consideramos es importante realizar estudios de tipo prospectivo en donde se aborde el manejo nutricional estricto basado en la administración de carbohidratos complejos, azúcares de liberación lenta y la administración de fármacos hipolipemiantes de ser necesario, con el objeto de modificar la historia natural de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- JY. Chou, D Matern et al. **Type I glycogen storage diseases:** disorders of the glucose-6- phosphatase complex. *Curr Mol Med* 2002;2:121-143.
- 2.- AM Ferreira, MI Fernandes, LC Galvao, R Sawamura, HA Goldani, and JA de Oliveira. **Hepatic glycogenosis in childhood: clinical and laboratory findings in 20 patients.***Arq Gastroenterol*, 1995; 32(3): 146-51.
- 3.-Phillip E. Creer. **Homeostasis de la glucosa e hipoglucemia.** *Tratado de Endocrinología.* 10ma Ed. Williams, Larsen, Kronenberg. Saunders, Elsevier, 2003, 1703-1738.
- 4.- S Heller, P Valencia. De CA Velazco-Benitez *Enfermedades digestivas en los niños.* Cap 17 **Glucogenosis hepáticas.** Pg 319-337.
- 5.- S Horslen, de A Walker, *Pediatric Gastrointestinal Disease.* Capitulo 55 **Genetic and metabolic disorders, 1. Carbohydrate metabolism** Pg. 1257-1274.
- 6.-TF Roe and MD Kogut **The pathogenesis of hyperuricemia in glycogen storage disease, type I.***Pediatric Research*,1977;11:664-669.
- 7.-R. Tojo, R. Leis. **Alteraciones del metabolismo de los lipidos, las lipoproteínas y las apolipoproteínas.** *Tratado de endocrinología pediátrica.* 3era Ed. Pombo, L Audi, C Bergada, M Bueno. McGraw-Hill- Interamericana, 2002, 1259-1288.
- 8.- E Levy, L.A. Thibault, C.C. Roy et al: **Circulating lipids and lipoproteins in glycogen storage disease type I with nocturnal intragastric feeding.** *J Lipid Res* 1988.29: 215-226.
- 9.- **Glycogen Storage Disease**, en Pemberton C, Moxness K, German et al, Ed; *Mayo Clinic Diet Manual* 6th Ed 1988, Rochester:372-381.
- 10.- National Cholesterol Education Program : **Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents,** *Pediatrics* 1992. 89:525-584.
- 11.-KW Holmes, PO Kwiterovich. **Treatment of Dyslipidemia in Children ans Adolescents.** *Curr Cardiol Rep.* 2005. 7:445-456.

- 12.- Chen YT, Comblath M et als. **Cornstarch therapy in type I glycogen.storage disease.** *N Engl J Med* 1984;310: 171-175.
- 13.- Wolfsdorf JI, Cligler JF, **Effect of continuousglucose therapy begun in infancy on the long-term clinical course of patients with type I glycogen storage disease.** *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29(2):136.43.
- 14.- Wolfsdorf JI, Plotkin R, et als. **Continuous glucose for treatmentof patients with type I glycogen-storage disease: comparison of the effects of dextrose and uncooked cornstarch on biochemical variables.** *Am J Clin Nutr* 1990;52:1043-40.
- 15.- Rake J, Visse G, Labrune et al.**Guidelines for management of glycogen-storage disease typ I.** European Study on Glycogen Storage Disease Typ I (ESGSD I). *Eur J Pediatr* 2002;161: S 112- S119.
- 16.- E Moraru, U Cuvinciuc et al, **Glycogen Storage Disease Type I- between Chronic Ambulatory Follow-up and Pediatric Emergency.** *J Gastrointestin Liver Dis* 2007,16;1:47-51. 17.- S Heller. M Castilla. **Glycogen storage diseases: Clinical course.** *J of Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:(suppl 2): S 57.
- 18.- HR Mundy, PC Hindmarsh. **The regulation of growth in glycogen storage disease type 1** *Clin Endocrinol* 2003;58(3):332-9.
- 19.- HL Greene, LL Swift. **Hyperlipidemia and fatty acid composition in patients treated for type Ia glycogen storage disease.** *J Pediatr* 1991;119(3):398-403.

ANEXOS

ANEXO 1 Hoja de recolección de datos.

Registro: _____ Edad _____ Sexo: F M Motivo De consulta _____

Forma de diagnóstico _____

Biopsia hepática: SI NO Fecha de biopsia: _____

Reporte histológico: _____

Tipo de Glucogenosis: _____

Tratamiento farmacológico: SI NO Cual: _____

Fecha	Colesterol	Triglicéridos	Glucosa	Ácido Úrico	Lactato	Hemoglobina	Leucocitos	Neutrófilos	Plaquetas

Fecha	Borde hepático	Bilirrubina Directa	Bilirrubina Indirecta	AST	ALT	Fosfatasa alcalina	Albúmina	TP/TTP

Fecha	Kcal	Hidratos de carbono	Lípidos	Proteínas	Almidón gr/kg	Edad	Peso	Talla	TE	PT	PE