



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**Caracterización clínica y paraclínica en pacientes
con glucogénesis: serie de casos.**

TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN:

**GASTROENTEROLOGIA Y NUTRICION
PEDIATRICA**

PRESENTA

DR. JOHON FRANCISCO GARCÉS CAMACHO



**TUTOR ACADEMICO:
Dra. Alejandra Consuelo**

México, D.F.

FEBRERO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

TABLA DE CONTENIDO

	Pagina
Antecedentes.....	2
Marco teórico.....	4
Planteamiento del problema.....	17
Justificación.....	17
Pregunta de investigación.....	18
Objetivos.....	18
Métodología	19
Análisis estadístico.....	20
Descripción de variables.....	20
Resultados.....	21
Discusión.....	29
Conclusiones.....	35
Limitaciones del estudio.....	35
Bibliografía.....	36
Anexos.....	40

ANTECEDENTES

La glucogénesis constituyen un grupo de enfermedades producidas por fallas enzimáticas congénitas del metabolismo del glucógeno, que se traducen en alteraciones de su concentración o estructura química, acumulándose generalmente en diversos tejidos y en especial en el hígado. Existen alrededor de 13 tipos de glucogénesis, las cuales han sido nombradas de forma numérica, según el momento de su diagnóstico. Descrita por primera vez en 1928 por Simón Van Creveld y estudiada histológicamente por Edgar Von Gierke en 1929, por lo que es conocida como enfermedad de Von Gierke; describiendo en 1968 la glucogénesis tipo 1b(1)(2) pero es en 1993 cuando el gen G6PC fue localizado en el cromosoma 17q21. Hasta ahora han sido descritos 13 tipos, los más frecuentemente referidos en la literatura son: I, III, VI y IX, los que junto con otros de presentación más rara como el tipo IV comprometen predominantemente el hígado. Otros aún menos frecuentes —II, V ,VII XI, XII y XIII— afectan los músculos esqueléticos y el miocardio, considerando que el tipo II tiene afección lisosomal y por tanto no forma parte de este grupo de enfermedades. (3)(4)(5)

El glucógeno es un polímero de glucosa, con una estructura compuesta por cadenas lineales formadas por enlaces entre los carbonos 1 y 4 y ramificaciones por enlaces entre los carbonos 1 y 520-21, se encuentra principalmente en el hígado y en el músculo, constituyendo una importante reserva de alimento. En el hígado cumple la función esencial de mantener constante la glucemia, liberando glucosa cuando esta disminuye, proceso denominado glucogenólisis. Esto no ocurre con el glucógeno muscular, el que solo es utilizado localmente en la formación de energía por vía

glicolítica. Si por el contrario, existe hiperglicemia el hígado la controla reteniendo glucosa e incorporándola al glucógeno, lo que se llama glucogénesis.

Ambos procesos, son mediados por múltiples enzimas, todas las cuales, con la sola excepción de la fosfoglucomutasa, pueden fallar, originando distintos tipos de glucogénesis. Es mucho más frecuente que esta falla ocurra en la fase de degradación del glucógeno, por lo que la característica más importante de estas enfermedades metabólicas es la acumulación de este sustrato, especialmente en el hígado, junto con hipoglucemia.

La diferenciación entre estas condiciones resulta indispensable para poder establecer un pronóstico y tratamiento adecuados, ya que aunque tienen similitudes en su comportamiento, algunas evolucionan desfavorablemente en forma temprana, otras requieren de un manejo dietético estricto, mientras que otras pueden casi pasar desapercibidas.

MARCO TEORICO.

Las diferentes alteraciones que se han descrito en la vía de degradación del glucógeno, han originado la descripción de los diferentes tipos de glucogénesis, todas estas enfermedades tienen signos y síntomas en común, así como alteraciones bioquímicas similares, la literatura no es precisa en identificar las variantes particulares de estas alteraciones en cada tipo de glucogénesis, por lo que a continuación se mencionarán la integración de la información recopilada de diferentes series de casos y revisiones de la literatura sobre los hallazgos clínicos y bioquímicos de cada uno de los tipos de glucogénesis.

GLUCOGENOSIS TIPO 1

Se piensa habitualmente que la glucogénesis 1 o enfermedad de von Gierke es la forma más frecuente de glucogénesis. Probablemente esto se debe a que fue la primera que se describió, así como también la primera enfermedad en la que se logro comprobar una falla enzimática congénita. En esta condición que se hereda en forma autosómica recesiva, existe una falla de la glucosa - 6 - fosfatasa, enzima que convierte la glucosa-6 - fosfato en glucosa y que solo se encuentra en el hígado, riñón y mucosa intestinal. Existen dos subtipos claramente reconocidos: tipo 1a, debido a un defecto en la unidad catalítica G6Pasa α y tipo 1b, debido a defectos en la glucosa 6 fosfato traslocasa.

Epidemiología: Se estima una incidencia anual de alrededor de 1/100.000 nacidos vivos, que representa aproximadamente el 30% de las enfermedades de depósito de

glucógeno hepáticas y siendo la tipo 1a el subtipo más frecuente. La glucogenosis tipo 1a es particularmente más común en la población judía Ashkenazi, en la cual el alelo p.R83C, fue encontrado cerca del 1,4%, con una prevalencia 5 veces mayor que en la población caucásica. En Latinoamérica no existen reportes que discriminen la incidencia de presentación en los diferentes tipos de glucogenosis, pero por ejemplo en Panamá, estiman una incidencia de presentación general de 1 por cada 20000 a 43000 nacidos vivos, reportando la misma incidencia en estudios realizados en población chilena. (2)(6)

Manifestaciones clínicas En la literatura se logra identificar como manifestaciones clínicas típicas de este tipo de glucogenosis las mejillas prominentes con cara redonda en forma de muñeca, en algunas series de casos, esta manifestación clínica se refiere entre un 30% o hasta el 80% de los casos. El aumento importante del perímetro abdominal se refiere hasta en el 83% de los pacientes. Frecuentemente este es el primer síntoma y es debido a la marcada hepatomegalia hasta en el 89% de los casos. Esta se ha reportado 4cm hasta 22cm por debajo del reborde costal en un paciente de 4 años manifestado en una serie de casos de 6 pacientes. La esplenomegalia se menciona en un 11% de los pacientes con la tipo Ia y hasta el 49% de la tipo Ib. (7)(8)(9)(10).

Las manifestaciones relacionadas con la hipoglucemia como sudoración, palidez, somnolencia son difíciles de identificar por la madre en lactantes menores de 6 meses, esto se explica porque en esta etapa de la vida son alimentados frecuentemente, lo que los protege del desarrollo de la hipoglucemia. Posterior a los 6 meses estos signos clínicos sugerentes de hipoglicemia pueden estar presentes hasta en el 70% de los pacientes, como se reporta en una serie europea, acompañándose de alteraciones metabólicas agudas. La hipoglucemia se manifiesta desde muy temprana edad en relación con el ayuno y la tolerancia a este es muy pobre, generalmente se presenta con 3 o máximo 4 horas de ayuno. Una manifestación clínica grave de la hipoglucemia

son las crisis convulsivas y éstas están directamente relacionadas con las horas de ayuno llegando a presentar hasta en el 65% de los casos. (7)(8)(9)(10)(11)

La detención en el crecimiento se observa en un 25% siendo hasta de dos desviaciones estándar por debajo de los esperados para la edad, quedando la talla final, entre 1.6 a 2 desviaciones estándar por debajo de lo esperado en el 35% de los casos de pacientes con glucogénesis Ia y en el 50% de los casos con glucogénesis Ib. Con respecto al retraso en el desarrollo puberal, éste se observa con mayor frecuencia, que el retraso en el crecimiento, refiriéndose hasta en un 58% de los casos. (8)(10)(12)(21)

El compromiso muscular, se ha referido en el 13 % de los pacientes y se evidencia como debilidad de los miembros inferiores, cansancio excesivo y disminución de la actividad física. (8)(10)

Parámetros bioquímicos: e describe dislipidemia de moderada a severa, con aumento de triglicéridos, colesterol y niveles de HDL bajos considerando niveles de colesterol entre 180-394 mg/dl, de triglicéridos entre 180-1364 mg/ dl y estos valores siendo progresivos al parecer con el transcurso del tiempo. (10)(9)(13)(14)(15)

En glucogénesis tipo Ia se ha evidenciado neutropenia hasta el 18% de los pacientes y hasta el 75% de los pacientes con tipo Ib. (10)(16)

De la misma forma se ha reportado acidosis metabólica y excesiva producción de ácido láctico, originada en un aumento de la glicolisis hepática, con lactato sérico entre 5 - 17,7 mmol/L.

La hiperuricemia resulta tanto de una disminución del aclaramiento renal, secundario a la acidemia láctica; como a la cetonemia y aumento de la producción de ácido úrico. Proponen también que la aceleración de la degradación del ATP en respuesta a la hipoglucemia y la liberación de glucagón puede ser una causa de sobreproducción de ácido úrico en deficiencia de glucosa 6-fosfatasa. Los valores referidos en el estudio europeo van desde la normalidad 2mg/dl hasta la hiperuricemia con valores que pueden

alcanzar 14mg/dl, y en el 14% de los pacientes se observaron complicaciones como cálculos renales como la mas frecuente y artritis gotosa. (8)(10)(14)(11)

Diagnóstico: La identificación de estas alteraciones así como su normalización al administrar glucosa, es un elemento importante en el diagnostico diferencial con las otras formas de glucogénesis. Los niveles de lactato sérico son mayores de 2,4 mmol/l en pacientes con glucogénesis tipo I y Ib a los 120 minutos después de administrar glucagón. (11)

En el estudio histopatológico de las biopsias hepáticas con aspecto en mosaico, los hepatocitos de tamaño mayor del normal, de formas variadas, poliédricas, apretados entre sí, colapsando los espacios sinusoidales, con citoplasma abundante. Tinción PAS y diastasa positiva así como evidencia de esteatosis hepática. Todas estas características se pueden encontrar en todas los demás tipos de glucogénesis. (8)

Complicaciones: Las complicaciones hepáticas más frecuentes son los adenomas, tumores benignos cuya causa se desconoce. Aparecen en la adolescencia, estando presentes entre un 22 a 70% de los pacientes mayores de 25 años. Suele ser pequeños, múltiples y mal encapsulados. En ocasiones pueden sangrar, ocasionando dolor y anemia, y otras veces pueden comprimir otras estructuras o romperse. El crecimiento es lento, pero en un 10% de los casos pueden malignizarse. El diagnóstico es por ecografía y en caso de sospecha de malignización una resonancia magnética será de utilidad. El tratamiento es la resección o el trasplante hepático. (10)(17)(18)

En los pacientes con glucogénesis tipo 1, el patrón de crecimiento se ve afectado por la pubertad retrasada, que induce talla baja en la edad adulta, y así como el ovario poliquístico son observados en pacientes prepuberales y postpuberales. (10) Además teniendo en cuenta que el daño tiroideo puede ser asociado por toxicidad por ácido láctico. En estos se encuentran niveles de T4 libre, así como la tirotropina fue significativamente alta, lo que es mas evidente en pacientes con glucogénesis tipo Ib, que en la tipo Ia, los anticuerpos antiperoxidasa y tiroglobulina son más altos en estos

pacientes. Por lo que se plantea un aumento de prevalencia de hipotiroidismo y enfermedad tiroidea autoinmune en pacientes con glucogénesis tipo Ib. (19)

La mayor expectativa de vida en los pacientes con glucogénesis tipo I, hace que aparezcan otras complicaciones, como la osteoporosis, que hace unos años no preocupaban, de hecho en el estudio colaborativo europeo no se hace referencia a ella. Hay muchos factores que predisponen a la osteoporosis: reducción en la glicosilación de las proteínas de la matriz ósea, déficit de insulina y exceso de glucocorticoides, disminución de la masa muscular y de la actividad física, defecto en la mineralización en relación con alteraciones metabólicas como acidosis o pérdida de calcio, fósforo y magnesio, y por ultimo a deficiencia en vitamina D, ya sea por una dieta restrictiva o por una disminución en la absorción a nivel intestinal. (20)(10)

Pueden presentar proteinuria en el 13%, microalbuminuria hasta el 31% e hipertensión arterial en el 6% de los pacientes con una media de presentación de 17 años en un rango de 4 a 42 años de edad. Insuficiencia renal en el 2% de estos pacientes requiriendo un trasplante renal en la segunda o tercera década.

El pronóstico neurológico en general es bueno, con un 89% de los pacientes que siguen una escolarización normal. El coeficiente intelectual se ha reportado inferior a 85 en 16% de los casos y menor de 65 en solo el 3% (10)(22)

En la médula ósea la glucosa-6-fosfato interviene en la síntesis de productos antioxidantes como el NADPH y el glutatión, que protegen a los neutrófilos de los radicales libres. Cuando están deficientes aparece neutropenia y alteraciones en la función de los mismos, aumentando el riesgo de presentar infecciones y enfermedad inflamatoria intestinal, lo que empeora el pronóstico. Refieren que hasta el 77% de los pacientes neutropenicos pueden desarrollar EII. (10)(16)(23)

GLUCOGENOSIS TIPO III.

Deficiencia de amilo-1,6-glucosidasa (enzima desramificante). Enfermedad de Forbes o de Cori. 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 gluconeogénesis. En la Glucogénesis tipo III, la actividad amilo-1,6- glucosidasa puede ser deficiente en el hígado y en el músculo . Se han descrito diversas variantes debido a que la enzima tiene una subunidad transferasa que transfiere 3 residuos de glucosa de una cadena a otra. En la glucogenosis tipo IIIa existe déficit de transferasa y de glucosidasa tanto en hígado como en músculo y representa al 80%. La glucogenosis tipo IIIb es una forma exclusivamente hepática y equivale al 15% del total. Otras formas poco frecuentes son la tipo IIIc donde hay pérdida selectiva de actividad de la glucosidasa y la glucogenosis tipo IIId que presenta déficit de transferasa en hígado y músculo. (24)(25)(26)(3)

*Epidemiología:*La incidencia general se ha estimado en 1: 20 000 a 1:43 000 recién nacidos, la glucogenosis tipo III tiene una incidencia estimada en Europa es de 1: 83.000 recién nacidos y de 1: 100.000 para Norteamérica, no existe literatura que reporte la incidencia en latinoamerica.(26)

Manifestaciones clínicas: Los pacientes afectados tienen un cuadro clínico indistinguible al de la tipo I en la etapa de la lactancia, sin embargo son capaces de tolerar períodos de ayuno hasta de 6 h en comparación con los tipo I que toleran máximo 4 h de ayuno; no obstante esta tolerancia al ayuno se hace más notoria a medida que el niño crece. Los demás parámetros clínicos como hiperlipidemia y hepatomegalia están presentes en ambos tipos de glucogenosis y en la etapa de lactante no se pueden diferenciar. El hígado durante la primera década de la vida puede encontrarse palpable hasta 10 cm por debajo del reborde costal. A nivel bioquímico se ha referido que la

saminotrasferasas presentan los niveles más elevados en relación con los otros tipos de glucogénesis, mencionándose AST entre 200-2778 UI/L, y ALT entre 120-1122 UI/L. Se refiere que no hay alteración a nivel del lactato y ácido úrico dado que en este tipo de glucogénesis no está afectada la gluconeogénesis; mas si como variante única hay hipercetonemia con ayuno.(27). La prevalencia de hipertrigliceridemia definida como triglicéridos mayor de 150mg/dl, se ha estimado en un 67%, y se evidencia que esta elevación disminuye con el paso del tiempo; la prevalencia de la hipercolesterolemia definida como colesterol total mayor de 200 mg/dl, se estima cerca del 31%. (24)(13).

Cuando existe involucro muscular los pacientes presentan debilidad distal que aumenta con la actividad física; observándose niveles plasmáticos de CPK describiéndose niveles hasta de 3097. UI (28)

No se refiere en la literatura si existe compromiso a nivel renal.

Diagnóstico: El diagnóstico definitivo se hace por medio de la determinación de la actividad enzimática hígado, músculo o la mutación genética. Se describen en la tabla I

Complicaciones: En el 25% de los pacientes se ha descrito la aparición de adenomas hepáticos, en menor proporción que la glucogénesis tipo I, ninguno de los cuales ha sufrido malignización y se evidencian posteriores a la segunda década de la vida reportándose en una proporción del 4%-20% de los casos. (28).

En un estudio de 44 pacientes con un seguimiento de más de 30 años se evidenció que la enfermedad hepática es leve durante las primeras dos décadas de la vida y que solo el 36% de los pacientes presentan mayor afección hepática caracterizada por hepatomegalia y mayor elevación de aminotrasferasas, mientras que solo el 9% de esta serie desarrolló cirrosis e insuficiencia hepática

Se ha descrito afección cardíaca con cardiomegalia por cardiomiopatía hipertrófica, hasta en 20 – 30% de los casos; el aumento concéntrico del grosor de la pared del ventrículo izquierdo se hace más evidente con la pubertad. (29)

Se ha reportado un aumento en el riesgo de padecer osteoporosis hasta del 65% en estos pacientes. El diagnóstico se hace por densitometría ósea, con disminución de la densidad ósea hasta menos de 2SD igual que lo referido en la tipo I. Los autores lo relacionan con factores musculares, metabólicos y nutricionales y recomiendan un buen control metabólico, calibraciones dietéticas seriadas, dieta rica en proteínas, cubriendo las necesidades en minerales, vitaminas, suplementos de calcio, vitamina D y ejercicio físico regular. (30)

GLUCOGENOSIS IV.

Déficit de enzima ramificante. Amilopectinosis. Enfermedad de Andersen.

Es un trastorno autosómico recesivo debido a la deficiencia de la enzima de ramificación del glucógeno. La enzima de ramificación cataliza el último paso en la biosíntesis de glucógeno. Por lo tanto el resultado la acumulación de glucógeno anormal con un menor número de puntos de ramificación y ramas más externas, estructura llamada amilopectina. Este glucógeno anormal, conocido como poliglucosanos, se acumula en todos los tejidos, pero en diversos grados. (25)(26)

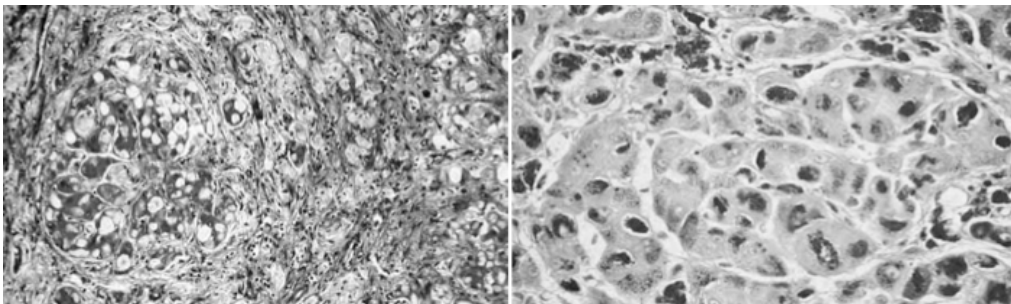
Manifestaciones clínicas: Clínicamente es extremadamente heterogénea, debido a la existencia de isoformas. Con dos tipos de presentación la hepática y la muscular. A nivel hepático la hipoglucemia es infrecuente suelen tolerar mas de 8 horas de ayuno por lo que es inusual este síntoma. (31) Presentan hepatoesplenomegalia los primeros meses de vida sin especificar que tan importante es, el daño hepático que progresa a cirrosis en los primeros cinco años de vida, sin embargo no hay referencia de que tanto compromiso de aminotrasferasas existe ni a que niveles pudiera llegar .

También se ha descrito falta de crecimiento pondoestatural, no obstante no se especifica cual es el resultado final de la talla. (31)

Hay cuatro variantes de presentación en las de compromiso muscular; la forma neonatal extremadamente rara la cual es similar a un hidrops fetalis con hipotonía generalizada, artrogriposis y muerte perinatal. Otra forma congénita con hipotonía, miocardiopatía y muerte en la infancia temprana. La forma infantil la cual tiene compromiso muscular y miocárdico referida como intolerancia al ejercicio, disnea de esfuerzo e insuficiencia cardiaca en formas graves. Y la otra forma del adulto que se presenta como multisistémica y se denomina enfermedad por depósito de poliglucosán. El lactato y piruvato son normales respecto a la glucogénesis tipo I y III. (32)(33)(34)

No hay reportado en la literatura el compromiso a nivel de ácido urico, perfil lipídico, alteraciones renales, alteraciones óseas y desarrollo psicomotor.

Diagnostico: En la biopsia se evidencia cirrosis macronodular con abundantes depósitos PAS positivos en los hepatocitos y cuerpos amiláceos. Es la única glucogénesis que se puede diagnosticar por histología dado que estas inclusiones son características de este tipo de enfermedad. El estudio molecular se registra en la tabla 1.



Complicaciones: La forma clásica hepática precozmente progresa a una cirrosis e insuficiencia hepática en los primeros cinco años de edad, seguida de fallecimiento a causa de la falla hepática o de complicaciones derivadas de la hipertensión portal asociada. (32)(35). Las formas musculares tienen diferentes desenlaces, la neonatal y la congénita tienen muertes tempranas en los primeros meses de vida, la infantil depende del compromiso cardíaco sin embargo esta descrito muertes en la adolescencia sin especificar edad. (35)

GLUCOGENOSIS TIPO VI.

Deficiencia de glucógeno fosforilasa hepática.

La glucogenosis tipo VI o enfermedad de Hers, es una forma poco frecuente, y la enzima defectuosa es la fosforilasa hepática, el gen PYGL se encuentra en el cromosoma 14q21-q22 y se han identificado varias mutaciones (38)

Manifestaciones clínicas: Estas se han descrito pobremente. Se refiere que estos pacientes toleran un ayuno de 8 horas e incluso que algunos no desarrollan hipoglucemia, por lo que los síntomas asociados a ésta en este tipo de glucogénesis no han sido referidos claramente. La hepatomegalia parece encontrarse pero solo en los primeros años de vida, no se describe su magnitud, no obstante se ha referido que desaparece en la pubertad. No se ha descrito ni esplenomegalia ni nefromegalia.

En relación a los cambios bioquímicos, la información es escasa, se ha descrito, elevación leve e intermitente de aminotransferasas; la elevación de triglicéridos y colesterol es variable, pues se ha referido en algunos casos niveles normales de éstos y cuando están elevados, solo se describe como incremento moderado, sin definir parámetros. La información que existe sobre el comportamiento del ácido úrico, lactato y CPK es pobre pues solo se describe la experiencia de una serie de de 10 casos. La talla baja se ha visto afectada hasta en 2 DE en niños de 2 años de edad, pero se

desconoce la repercusión de la misma en la talla final. En esta serie se evidencia en un paciente hipotiroidismo y en otro alteración del aprendizaje a los 5 años de edad. (38)

El diagnóstico se confirma por estudio enzimático a nivel hepático o eritrocitario o también se puede confirmar con estudio molecular para identificar diferentes mutaciones. (3)(26)

Complicaciones: Se han reportado 2 casos de carcinoma hepático en la segunda y tercera década de la vida en pacientes con este tipo de glucogenosis.

GLUCOGENOSIS TIPO IX.

Deficiencia de glucógeno-fosforilasa quinasa.

Las glucogénesis causadas por disminución de la actividad del sistema de la fosforilasa hepática son un grupo heterogéneo de trastornos. La Fosforilasa B Kinasa es una proteína compleja, ya que tiene una naturaleza de enzima tetramérica, al estar dividida en cuatro subunidades proteicas distintas (Alpha, Beta, Gamma y Delta), cada una de ellas determinada por un cromosoma diferente. Las alteraciones en cada una de estas subunidades dan lugar a varios subtipos de la glucogénesis tipo IX, cada uno caracterizado por afectar a tejidos distintos y por tener un modo propio de herencia. (39)(26)

Las mutaciones causantes de alteraciones en la subunidad Delta están ligadas a la regulación del calcio, pero no tienen secuelas clínicas. La glucogénesis tipo IX-a o déficit autosómico de fosforilasa b-kinasa hepática está ligada a la subunidad beta que está localizada en el cromosoma 16 q12 , se caracteriza por afectar exclusivamente al hígado, sin provocar afectación del músculo.

La glucogénesis tipo IX-b, o déficit de Fosforilasa b Kinasa hepática ligada a la

subunidad Alpha localizada en cromosoma X (XLG), es probablemente el subtipo más frecuente sigue un patrón de herencia ligado al sexo, y afecta normalmente sólo a varones. La variedad XLG se divide, asimismo, en dos subtipos: XLG I, con una deficiencia en la actividad de la fosforilasa kinasa en sangre y en el hígado; y XLG II, con una actividad normal en sangre pero variable en el hígado. Ambos subtipos son causados por mutaciones en genes distintos (tabla I). No hay afectación del músculo esquelético, al igual que en el tipo IX-a, siendo estas dos variedades clínicamente indistinguibles entre sí. (26)(3).

La glucogénesis tipo IX-c, o déficit autosómico de Fosforilasa b Kinasa hepática y muscular. Esta ligado a la subunidad Gamma localizada en el cromosoma 7p12, este déficit enzimático afecta al hígado y también al músculo. (40)

Epidemiología: De éstos la deficiencia de fosforilasa-quinasa (Glucogénesis IX) es el más frecuente (1:100.000) y representa el 25%, aproximadamente, de todas las glucogénesis.

Manifestaciones clínicas: Todos los subtipos producen afectación durante la infancia, aunque los síntomas, en la mayor parte de los casos, tienden a remitir a lo largo de la vida del paciente. Cada paciente puede presentar peculiaridades propias, dependiendo del subtipo de la enfermedad que sufra y del grado de deficiencia enzimática. El inicio de los síntomas es variable y pueden presentarse desde los 6 meses hasta los 7 años. Se afirma que el síntoma más característico de la enfermedad durante la infancia es la hepatomegalia la cual se ha descrito hasta en un 67 % de los casos y de magnitud variable refiriéndose desde 6 cm por debajo del reborde costal, hasta definirla como masiva, no obstante disminuye gradualmente, tendiendo a desaparecer o a ser muy leve en la adolescencia y en la vida adulta. En algunos casos puede ir acompañada por un agrandamiento del bazo 3-4 cm por debajo del reborde costal.(41)

Se ha descrito que el 47% de los casos pueden cursar con retraso en el crecimiento, presentando un déficit de talla hasta 2 DE al inicio de la enfermedad, no obstante la mayor parte de los pacientes adquieren una talla normal con el curso de los años.

Aproximadamente el 20% cursa con debilidad muscular .

Hasta ahora solo se ha referido un paciente con este tipo de glucogenosis con retraso en la pubertad, raquitismo y tubulopatía.(40)

Bioquímico. La información es limitada y consiste en lo referido específicamente en una serie de 15 casos en donde se describe que el 67% de los casos presentó discreta elevación de aminotransferasas sin especificar valores, sin embargo en el otro artículo que existe en la literatura en donde se refieren datos puntuales de las aminotransferasas consiste en un reporte de 2 casos en los cuales se menciona ALT hasta de 1300 y AST de 450,. Respecto a la hipoglucemia también se describe en estos pacientes, pero parece ser menos frecuente su presentación y al parecer no se presenta en todos los casos, la proporción descrita es del 67 % con niveles hasta de 45 mg/dl, posterior a ayuno de 8 horas .(27)(41)

Se ha descrito discreta elevación de triglicéridos y colesterol en estos pacientes, no obstante no se refieren cifras específicas. No existe información en la literatura respecto al ácido urico.

No existe alteración significativa en niveles de triglicéridos y colesterol en pacientes con glucogénesis tipo IX, a diferencia de los pacientes con glucogénesis tipo I y III. (13) De.

Diagnostico: El diagnóstico exacto exige la determinación de las actividades enzimáticas en diferentes muestras de tejido y células hemáticas. El diagnóstico molecular Ver tabla 1.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los datos de la literatura, se sobreponen y no existe reportes que permitan determinar por hallazgos clínicos y paraclínicos la caracterización de cada tipo de glucogenosis. En la actualidad el diagnóstico se realiza a través del de un estudio molecular con la finalidad de identificar el genotipo específico de cada tipo de glucogenosis. Sin embargo todo el perfil molecular es de muy alto costo, lo que lo hace inaccesible para nuestros pacientes.

JUSTIFICACION

En el Hospital Infantil de México, tenemos una serie importante de casos con glucogenosis. Teniendo en cuenta la dificultad diagnóstica para identificar el tipo de enfermedad y que esto pueda repercutir en el pronóstico y tratamiento de estos pacientes, se intenta obtener una orientación diagnóstica sobre el tipo de glucogenosis, con los hallazgos clínicos y bioquímicos que presenten, partiendo de la información obtenida en la literatura y haciendo un análisis objetivo de cada una de las alteraciones

referidas en cada tipo de glucogenosis. Este trabajo tiene como meta final el poder identificar que parte del estudio molecular de todo el perfil de análisis genético de este grupo de enfermedades debe realizarse, dado que el costo del estudio completo es extremadamente alto e inalcanzable para nuestros pacientes, no obstante, si se tiene una noción de que tipo de glucogenosis se trata, sería factible hacer un estudio molecular dirigido hacia la principal sospecha.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Serà posible orientar le diagnóstico de los diferentes tipos de glucogenosis exclusivamente con el análisis objetivo de los datos clínicos y paraclínicos de estos pacientes, teniendo en cuenta la información reportada en la literatura?

OBJETIVOS.

GENERAL.

Clasificar objetivamente a cada uno de los pacientes del Hospital Infantil de México de acuerdo al tipo de glucogenosis que corresponda, teniendo en cuenta los hallazgos clínicos y bioquímicos referidos en la literatura.

METODOLOGIA

- Diseño del estudio

Observacional, descriptivo del tipo *serie de casos*.

- Población:

Pacientes pediátricos con GLUCOGENOSIS del HIMFG

- Muestra:

Selección:

No probabilística, por conveniencia, de forma consecutiva

Cálculo de tamaño de muestra:

No se requiere

- Criterios de Selección:

Criterios de Inclusión:

La glucogénesis es un grupo de enfermedades hereditarias, las cuales tienen como característica el depósito de glucógeno debido a alteración en su síntesis y/o degradación, en diferentes tejidos, ocasionando diversas manifestaciones clínicas debido a afección, hepática, muscular y neurológica fundamentalmente

Edad 0 – 18 años

- Criterios de Exclusión:

Glucogenosis que no tengan compromiso hepático (II, V, VII, X y XI)

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados obtenidos se analizaron en el Software estadístico Stata versión 9. Se realizó un análisis estadístico univariado descriptivo, de en donde se reportan los datos continuos como medias con su respectiva desviación estándar y para el caso de los datos categóricos serán tabulados y reportados en frecuencias y proporciones con mínimos y máximos. El análisis bivariado será realizado mediante comparaciones de variables según la necesidad con Test de T o Wilcoxon Ranksum Test para variables no normales y continuas y mediante Chi cuadrado o ANOVA para el caso de variables categóricas. El Alfa definida para las comparaciones es de 0.05, por debajo de la cual las diferencias son consideradas como estadísticamente significativas.

DESCRIPCION DE VARIABLES

(Ver anexo 1)

RESULTADOS

Se trata de una población joven con proporciones casi homogéneas entre mujeres y hombres. La edad de los pacientes fue en promedio de 105.95 meses (8.82 años) con una desviación estándar (DS) de 53.87 meses. El inicio de los síntomas en promedio fue antes de 1 año de edad y el diagnóstico, en promedio se hizo a inicios del segundo año, como se puede evidenciar en la tabla 1.

Características generales de la población

Glucogenosis general

	<i>n=37</i>	
Sexo	12 niñas (46.2%)	14 niños (53.8%)
Edad en meses Promedio y D.E.	105.95 (53.87)	
Edad inicio síntomas en meses \bar{X} y DE	11.38 (14.23)	
Edad de diagnóstico en meses \bar{X} y DE	28.35 (30.75)	

Tabla 1. Características generales de la población.

Al hacer un análisis estratificado por sexo no se aprecian diferencias estadísticamente importantes con una edad ligeramente mayor para mujeres con 110.27 meses en promedio, frente a 100.4 meses en los hombres como se puede apreciar en el gráfico 1, se identifica una mayor variabilidad de los datos en los hombres que en las mujeres, pero no hay una diferencia significativa. Gráfico 1.

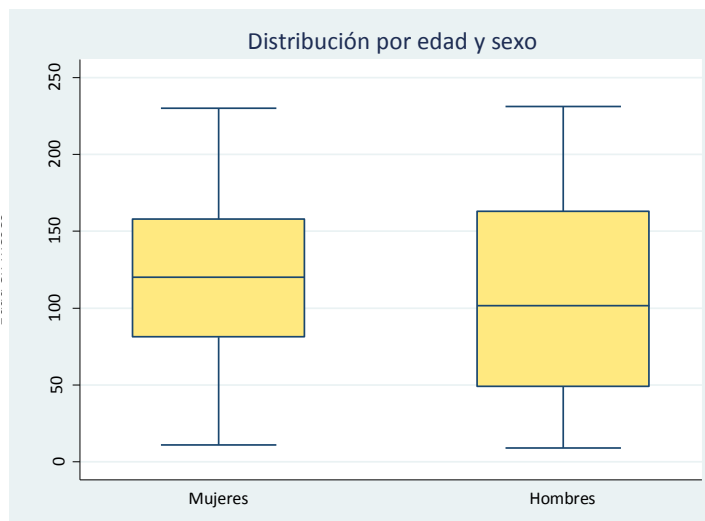


Gráfico 1 Distribución de edad por sexo de la cohorte.

El inicio de los síntomas y la edad al diagnóstico fueron variables que sí tuvieron diferencias significativas, es así como las pacientes de sexo femenino tuvieron un inicio de síntomas más temprano que los hombres.

	Sexo	N	Media	Desv. Estándar	Valor de P
Edad actual	Femenino	12	110.28	49.02	0.169
	Masculino	14	100.39	59.16	
Inicio de síntomas	Femenino	12	4.67	5.66	0.017*
	Masculino	14	17.14	16.89	
Edad al Diagnóstico	Femenino	12	22.17	31.08	0.006*
	Masculino	14	33.64	30.58	

Tabla 2. Edad actual, de inicio de los síntomas y de Diagnóstico discriminado por sexo.

En la distribución Socioeconómica encontramos que una proporción mayor de 80 se encuentra en los estratos socioeconómicos 1 y 2 y la menor participación fue del estrato 4. Tabla 3.

Distribución por Estrato Socioeconómico

	Frecuencia (%)
Estrato 1	7 (26.9%)
Estrato 2	14 (53.8%)
Estrato 3	4 (15.4%)
Estrato 4	1 (3.8%)
Total (n y %)	26 (100%)

Tabla 3. Distribución nivel socioeconómico de los pacientes de la cohorte seguida.

Los pacientes se clasificaron en 3 grupos clínicamente. El primer grupo como sospecha de Glucogenosis tipo 1 por criterios como inicio temprano de síntomas, horas de ayuno, síntomas clínicos de hipoglucemia, hiperlactatemia, hiperuricemia, hipertrigliceridemia y que tuvieran una CPK normal. El segundo grupo, se clasificó como con sospecha de Glucogenosis tipo 3, donde se tuvo en cuenta principalmente horas de ayuno, edad de inicio, síntomas de hipoglucemia, sin hiperlactatemia, compromiso en la CPK y compromiso importante en las aminotrasferasas. El grupo número tres como otro tipo de Glucogenosis en los cuales no tenía los suficientes datos para incluirlos dentro de los primeros dos grupos.

	Tipo 1		Tipo 3		Otro tipo		Valor de P
	Media	Des. Estándar	Media	Des. Estándar	Media	Des. Estándar	
Edad actual	76.43	43.50	139.78	48.80	98.07	52.17	0.018
Edad Diagnóstico	13	11	32	35	55	37	0.032
Inicio síntomas	4	5	11	6	29	24	0.002

Tabla 4. Resumen de edades por tipo de Glucogenosis.

La Glucogenosis tipo 1 se presentó en una mayor proporción en la el sexo femenino 64%, mientras en el sexo masculino se presentó una mayor proporción de Glucogenosis Otro tipo. Tabla 5.

	Tipo 1	Tipo 3	Otro tipo
Femenino	64%	40%	20%
Masculino	36%	60%	80%

Tabla 5. Participación por sexo en los tipos de Glucogenosis.

La hipoglicemia fue un síntoma que se estudió en todos los pacientes de la cohorte. Su presentación tuvo una mayor manifestacion en los pacientes clasificados como Glucogenosis tipo 1. Sin embargo la diferencia no fue estadísticamente significativa con un valor de P=0.325.

	Tipo 1	Tipo 3	Otro tipo
Hipoglicemia	81%	50%	60%

Tabla 6. Presencia de hipoglicemia en los diferentes tipos de Glucogenosis.

La media de horas de hipoglicemia fueron similares en promedio entre 5 y 7 horas, no se presentaron diferencias estadísticamente significativas. Tabla7.

Horas de Hipoglicemia	<i>Desviación</i>				
	<i>Media</i>	<i>Mediana</i>	<i>Máximo</i>	<i>Mínimo</i>	<i>típica</i>
Glucogenosis tipo 1	5	4	12	3	3
Glucogenosis tipo 3	7	6	12	3	3
Glucogenosis Otro tipo	7	6	12	1	4

Tabla 7. Presencia de hipoglicemia en los diferentes tipos de Glucogenosis.

La relación Peso/Talla tuvo una media mayor en el grupo 3, con una mediana igualmente más alta, en los dos grupos restantes no hubo diferencias importantes. De

acuerdo a la relación Talla/Edad no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, aunque para esta cohorte estudiada, fue el grupo 3 el que obtuvo un mayor puntaje en este índice.

		Tipo Glucogenosis		
		Tipo 1	Tipo 3	Otro tipo
peso/talla	Media	102	113	99
	Desviación típica	15	21	6
	Mediana	101	106	101
talla/edad	Media	91	90	93
	Desviación típica	7	8	4
	Mediana	90	90	93

Tabla 8. Índices Peso/Talla y Talla Edad en los diferentes tipos de Glucogenosis.

El estado nutricional se evaluó en todos estos pacientes, con hallazgos inespecíficos, sin diferencias significativas. Se observó una mayor cantidad de pacientes con riesgo o con presencia de desnutrición en los pacientes clasificados como Tipo 1, mientras la tendencia a la obesidad o el sobre peso se observó en escasos pacientes del tipo 3, todos los pacientes del otro tipo fueron eutróficos. Tabla 9.

	Grupo		
	Tipo 1	Tipo 3	Otro tipo
Eutrófico	45%	40%	100%
DNT aguda leve	18%	10%	0%
Riesgo Nutricional	18%	10%	0%
DNT crónica leve	9%	0%	0%
Talla Baja compensada	9%	0%	0%
Obesidad	0%	20%	0%
Sobrepeso	0%	20%	0%
	100%	100%	100%

Tabla 9. Evaluación nutricional y tipo de Glucogenosis.

En las variables evidenciadas al examen físico se evidencio facies de cara de muñeca en 8 de los 11 pacientes. Hepatomegalia evidenciada en 9 de los 11 pacientes y corroborada por medio ultrasonográfico. Ninguno de nuestros pacientes se evidencio esplenomegalia ni ala palpación ni por medio del método ultrasonográfico.

	Grupo		
	Tipo 1	Tipo 3	Otro tipo
Cara de muñeca (8)	55%	20%	0%

Tabla 10. Facies en Cara de Muñeca y tipo de Glucogenosis.

La hepatomegalia se presentó en 23 pacientes con una media general de 9.17 cm., sin diferencias significativas. Con una media y mediana más alta 11 y 10 respectivamente, fue el grupo 3 el que mayores valores presentó. Tabla 11.

		Grupo		
		Tipo 1	Tipo 3	Otro tipo
hepatomegalia	Media	9	11	8
	Mediana	9	10	6
	Desviación típica	2	3	4

Tabla 11. Hepatomegalia y tipo de Glucogenosis.

Algunos de los exámenes de laboratorio con los que se estudió a la cohorte se detallan en la tabla 12. El Colesterol presentó valores más elevados en los pacientes de tipo 1 y valores menores en el Otro tipo. Los Triglicéridos por su parte tuvieron valores evidentemente altos en el grupo de pacientes de tipo 1 con valores de 559 Mg/dl y 427 Mg/dl de media y mediana respectivamente.

Las aminotrasferasas mostraron valores más elevados en el grupo de tipo 3 tanto para la Aspartato Aminotrasferasa y la Alanino Aminotrasferasa. De igual manera fue el grupo clasificado como de tipo 3 el que presentó valores mayores de Creatinin Fosfoquinasa (CPK).

Los leucocitos por su parte no mostraron diferencias significativas, con valores mayores en el Otro tipo, seguido del tipo1.

	Tipo 1			Tipo 3			Otro tipo		
	Media	Desv. Estándar	Mediana	Media	Desv. Estándar	Mediana	Media	Desv. Estándar	Mediana
Colesterol	256	177	216	211	95	200	152	32	145
Triglicéridos	559	375	427	269	135	229	123	78	78
AST	419	693	112	760	509	703	216	216	90
ALT	370	190	393	580	524	375	212	125	215
CPK	87	47	78	1,597	1,144	1,506	166	67	173
Leucocitos	9,400	3,430	7,600	8,840	2,949	9,100	10,320	5,586	8,600

Tabla 12. Exámenes de laboratorio y tipo de Glucogenosis.

La anemia fue otro evento clínico relacionado con la Glucogenosis. Se presentó en el 55% de los pacientes del tipo 1 y sólo en el 10% en los pacientes de tipo 3. Las diferencias si fueron significativas.

	Grupo		
	Tipo 1	Tipo 3	Otro tipo
Anemia	55%	10%	0%

Tabla 13. Anemia y Glucogenosis.

Las crisis convulsivas estuvieron presentes en el 40% de los pacientes del tipo 3, en donde fue más prevalente. En el tipo 1 y 9 se repartieron en proporciones idénticas.

	Grupo		
	Tipo 1	Tipo 3	Otro tipo
Crisis Convulsivas	18%	40%	20%

Tabla 14. Crisis convulsivas.

DISCUSIÓN

Se siguió una cohorte de 39 de pacientes con sospecha de Glucogenosis quienes han sido evaluados y tratados en el Hospital Infantil Federico Gómez de México. De la cohorte completa, 26 completaron todas las variables bioquímicas necesarias para su estudio; 7 pacientes no tenían la información de seguimiento completa y los 6 pacientes restantes fueron trasplantados o perdieron seguimiento por más de dos años.

Los 26 pacientes seguidos con información completa fueron clasificados 3 grupos de acuerdo a la sospecha de tipo de glucogénesis siendo estas el primer grupo como sospecha de glucogénesis tipo I en los cuales cumplían con algunos criterios valorados en la literatura como eran inicio temprano, horas de ayuno, síntomas clínicos de hipoglucemia, hiperlactatemia, hiperuricemia, hipertrigliceridemia y que tuvieran una CPK normal.

El grupo dos como sospecha de glucogénesis tipo 3 en los cuales se tuvo en cuenta principalmente horas de ayuno, edad de inicio, síntomas de hipoglucemia, sin hiperlactatemia, compromiso en la CPK y compromiso importante en las aminotrasferasas.

El grupo numero tres como otro tipo de glucogénesis en los cuales no tenia los suficientes datos para incluirlos en los primeros dos grupos.

Grupo uno con sospecha de Glucogenosis tipo I fueron 11 pacientes donde predomino el sexo femenino siendo este el 63% de este grupo.

La edad de inicio de la sintomatología tuvo una mediana de 2 meses de edad con un mínimo de 1 mes y un máximo de 18 meses esto corresponde a lo referido en la literatura donde la edad de inicio son los primeros 6 meses de edad. En este grupo se documentó hipoglucemia clínica en 5 pacientes y bioquímica en 9 de los 11. De los 5 pacientes con síntomas clínicos en un paciente no se logra evidenciar hipoglicemia bioquímica sin embargo puede estar sesgado dado que no hubo posibilidad de tomar glicemia en el momento de los síntomas.

Las horas de ayuno tuvieron una mediana de 4 horas sin embargo en un paciente las horas de ayuno (>8 horas) se salieron de lo referido de la literatura y del promedio de nuestra población. Dentro de los 5 pacientes con hipoglicemia clínica dos presentaron crisis convulsivas secundarias a hipoglicemia y con un tiempo de ayuno de 4 horas.

Dentro de los síntomas clínicos evidenciados por los padres 10 de los 11 pacientes presentaron aumento del perímetro abdominal al inicio del cuadro clínico.

En las variables evidenciadas al examen físico se evidenció facies de cara de muñeca en 6 de los 11 pacientes. Hepatomegalia evidenciada en 9 de los 11 pacientes y corroborada por medio ultrasonográfico. Ninguno de nuestros pacientes se evidenció esplenomegalia ni a la palpación ni por medio del método ultrasonográfico.

Bioquímicamente se evidenció hiperlactatemia importante referida como > 4 en 8 pacientes, moderada de 2-4 en 2 pacientes y en tan solo uno no se evidenció hiperlactatemia.

Del perfil lipídico se evidenció colesterol elevado de forma leve (1 hasta 2 veces su VN) en 5 pacientes, grave (> 2 veces VN) en un paciente, y sin compromiso en 5 pacientes. Mediana de 216 mg/dl un mínimo de 135 y un máximo de 768 mg/dl. Hipertrigliceridemia grave (> 3 veces VN) en 7 pacientes, moderada (entre 2 y 3 veces VN) en 2 pacientes y leve (entre 1 y 2 veces VN) en dos pacientes. Mediana de 427 mg/dl un mínimo de 220 y un máximo de 1539 mg/dl. Valores bajo de HDL se evidenciaron en 10 pacientes así como en 6 pacientes se evidenció elevación de las LDL.

En relación con el compromiso hepático se evidenció elevación de las transaminasas en 9 pacientes, de las siguientes características:

- ALT con elevación grave (> 8 veces su VN) en 4 pacientes, moderada (entre 4 y 8 veces VN) en 1 paciente, leve (entre 1 y 4 veces VN) en 4 pacientes y sin elevación en 2 pacientes. Mediana de 190 mg/dl, mínimo de 31 y un máximo de 1000mgdl.
- AST con elevación grave (> 6 veces VN) en un paciente, moderada (entre 3 y 6 veces VN) 1 paciente, leve (entre 1 y 3 veces VN) 3 pacientes y sin elevación en 6 pacientes. Mediana de 112mgdl una mínima de 39 mg/dl y una máxima de 1883 mg/dl.

La GGT se evidencio elevado en 8 pacientes de los 11, no se refiere en la literatura nada sobre el compromiso de esta variable en ningún tipo de Glucogenosis.

El acido úrico se evidencio elevado en 7 de los 11 pacientes.

Ninguno de los pacientes tuvo un compromiso muscular evaluado por la elevación de la CPK.

Se evidencio en 9 pacientes acidosis tubular renal (ATR) dentro de la cohorte estudiada, mediante datos bioquímicos y corroborados por nefrólogos.

Grupo uno con sospecha de Glucogenosis tipo III fueron 10 pacientes de los cuales el 60% son de sexo masculino, la edad de inicio de la sintomatología con una mediana de 12,5 meses con un mínimo de 2 meses y un máximo de 18 meses. Esto corresponde a lo reportado en la literatura que estos pacientes puede tolerar un poco más de ayuno y no se ven tan afectados con la alimentación complementaria.

En este grupo se documentó el 50% de hipoglicemia clínica y 50% de bioquímica, sin embargo tan solo en el 20% se obtuvieron ambos valores positivos. Esto puede estar sesgado dado que no siempre los síntomas referidos por los padres les llaman la atención en el inicio de la enfermedad. Las horas de tolerancia al ayuno con una mediana de 6 horas sin embargo en dos pacientes su tolerancia fue mayor de 8 horas de los cuales uno no se logra evidenciar hipoglicemia ni química ni bioquímica y el otro si presentaba datos clínicos de hipoglicemia clínica.

De los 10 pacientes 4 presentaron crisis convulsivas de los cuales todos coincidieron con datos clínicos de hipoglicemia y tan solo en uno de la bioquímica.

Dentro de los datos clínicos tan solo a 3 pacientes los padres refirieron aumento del perímetro abdominal como parte del cuadro clínico inicial. En las variables del examen físico hubo dos pacientes hermanas referidas como que presentaban cara de muñeca lo cual no se ha evidenciado en la literatura sin embargo este parámetro puede ser muy subjetivo.

Hepatomegalia palpable en 6 de los 10 pacientes y corroborada por medio de ultrasonido en 4 de los pacientes, sin embargo en tres pacientes no reportaron medidas

del hígado o bazo para corroborar la información. La Esplenomegalia fue referida en un paciente en el cual ultrasonográficamente no hay tal evidencia.

Bioquímicamente se evidenció hiperlactatemia importante en solo un paciente, moderada en 5 pacientes y en 4 pacientes nunca se evidencio hiperlactatemia.

Del perfil lipídico hipercolesterolemia leve en 5 pacientes y los demás dentro de rangos de la normalidad con un promedio de 200mg/dl con un mínimo de 93 y un máximo de 333mg/dl. Hipertrigliceridemia grave en 2 pacientes, moderada en 2 pacientes, leve en 5 y sin alteración en tan solo un paciente con un promedio general de 229 mg/dl con un mínimo de 132 y un máximo de 495 mg/dl. Valores bajos de HDL se evidenciaron en todos los pacientes del grupo así como en 4 se evidencio elevación de las LDL.

A nivel del compromiso hepático se evidencio aumento en el valor de las transaminasas en todos los pacientes siendo de las siguientes características:

- ALT con elevación grave en 8 pacientes, y leve en 2 pacientes con una mediana de 523 mg/dl un mínimo de 111 y un máximo 1431 mg/dl.
- AST con elevación grave en 7 pacientes, moderada en un paciente y leve en dos pacientes con un promedio de 702mgdl un mínimo de 140 y un máximo de 1711 mg/dl.

La GGT se evidencio con alteración en 6 pacientes de los 10.

El acido úrico se encontró elevado en dos de los 10 pacientes de este grupo.

De los 10 pacientes 8 pacientes presentaban algún grado de compromiso muscular, siendo el promedio de 1505 con un mínimo de 123 y un máximo de 3030.

Se evidencio en 2 pacientes datos de ATR corroborado por el servicio de nefrología.

Grupo uno con sospecha de otro tipo de Glucogenosis (tipo VI y IX) fueron clasificados 5 pacientes de los cuales el 80% eran de sexo masculino, la edad de inicio de aparición de la sintomatología con una mediana de 33 meses un mínimo de 2 meses y un máximo de 55 meses. En este grupo se documentó en el 60% hipoglicemia bioquímica y clínica, sin embargo solo en dos pacientes se evidencio ambos datos de

hipoglicemia. En un paciente se documentó hipoglicemia bioquímica y clínica así como crisis convulsiva secundaria.

Las horas de tolerancia al ayuno fueron en el 60% más de 6 horas, en uno de los pacientes se evidencia hipoglicemia en menos de 4 horas, lo que corresponde a la variedad de síntomas del tipo de Glucogenosis tipo IX.

Dentro de los datos clínicos el 80% de los padres manifestaron aumento del perímetro abdominal como parte del cuadro clínico inicial. Ninguno de este grupo se reportó facies de muñeca como es referido en la literatura.

Hepatomegalia palpable en 2 de los pacientes y solo en uno corroborada por medio US, y en 3 de los pacientes no se evidenció ultrasonográficamente hepatomegalia. En ninguno de los pacientes se evidenció esplenomegalia.

Bioquímicamente no se evidenció en ninguno de los pacientes hiperlactatemia.

En el perfil lipídico ninguno se evidenció hipercolesterolemia. Hipertrigliceridemia en solo dos pacientes y esta fue leve, con un promedio de 123mgdl, con un máximo de 235mgdl. Valores bajos de HDL se evidenciaron en solo un paciente y en ninguno hubo alteración de los LDL.

A nivel del compromiso hepático se evidenció transaminasemia en 4 de los pacientes, con las siguientes características:

- ALT con elevación grave en un paciente, moderado en otro paciente, leve en dos pacientes y sin elevación en uno, con una mediana de 125mgdl y un máximo de 558mgdl.
- AST con elevación grave, moderada y leve cada uno un paciente, y sin elevación en dos pacientes, con una mediana de 90mgdl y un máximo de 520mgdl.

Se evidenció elevación de la GGT en tan solo un paciente.

El ácido úrico se encontró elevado en un paciente de los 5 pacientes de este grupo.

En ninguno de los pacientes se evidenció compromiso muscular.

En un paciente se documentó acidosis tubular renal.

En los siete pacientes que no pudieron ser clasificados adecuadamente por faltar algunas datos de laboratorio se clasificaron por los paraclínicos que se tenían de los cuales cuatro de estos pacientes se clasificaron como Glucogenosis tipo I por inicio temprano de los síntomas todos menores de un año. Hipoglicemia bioquímica y clínica en 3 pacientes de los cuales todos presentaron convulsiones secundarias.

Aumento del perímetro abdominal en 3 pacientes referidos por los padres. En un paciente se evidencio facies de muñeca.

Hepatomegalia se evidencio al examen físico en dos de los pacientes sin embargo no se ha podido corroborar con ultrasonido.

En todos se evidencio hiperlactatemia. Así como hipertrigliceridemia de los cuales uno de forma grave, dos de forma moderada y uno leve. Dos con hipercolesterolemia. Dos de los pacientes con hiperuricemia. En todos se evidencio compromiso a nivel de aminotrasferasas de los cuales solo uno tuvo elevación grave, uno moderada y dos de forma leve.

Tres pacientes se evidencio acidosis tubular renal. De estos uno tiene presenta hipertensión arterial en manejo por nefrología.

El mismo paciente que presenta la alteración renal y que puede corresponder a Glucogenosis tipo IB por neutropenia con infecciones recurrentes y mayor compromiso hepatico y deterioro progresivo presente hipotiroidismo clínico en manejo por el servicio de endocrinología.

CONCLUSIONES

El diagnóstico clínico y paraclínico de los pacientes con glucogénesis es relativamente fácil sin embargo el clasificar que tipo de glucogénesis es dispendioso, no termina siendo objetivo y no es concluyente dado que los tipos de glucogénesis tienen características que se comparten. Probablemente las glucogénesis tipo I y III serían las que más fácil de clasificar de acuerdo a determinadas variables bioquímicas sin embargo no podemos excluir una de otra. Esta pendiente el estudio molecular que confirme que tipo de glucogénesis es y así confirme nuestras sospechas clínicas y paraclínicas en cada tipo de glucogénesis.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

1. La ruta diagnóstica de los pacientes no se encuentra estandarizada.
2. El diagnóstico de glucogénesis se basa en la determinación de variables clínicas y bioquímicas, e incluso de biopsia hepática, y según los reportes de la literatura, para hacer este es necesario establecer niveles enzimáticos o estudio genético.
3. Varios de los pacientes ya han sido expuestos a manipulaciones dietéticas en sus instituciones de referencia.

BIBLIOGRAFIA

1. Ozen H. Glycogen storage diseases: new perspectives. *World journal of gastroenterology*: 2007 May 14;13(18):2541–53.
2. Prof Verónica Cornejo ER. *Alteración del metabolismo del glucógeno*. 2009.
3. Shin YS. Glycogen storage disease: clinical, biochemical, and molecular heterogeneity. *Seminars in pediatric neurology* 2006 Jun 2012 Aug 26;13(2):115–20.
4. Tay SKH, Akman HO, Chung WK, Pike MG, Muntoni F, Hays AP, et al. Fatal infantile neuromuscular presentation of glycogen storage disease type IV. *Neuromuscular disorders*: 2004 Apr;14(4):253–60.
5. Toscano a, Musumeci O. Tarui disease and distal glycogenoses: clinical and genetic update. *Acta myologica: myopathies and cardiomyopathies: official journal of the Mediterranean Society* 2007 Oct;26(2):105–7.
6. Lagrutta F, Dutari J, Heart A. Manejo nutricional de las glucogenosis. *Experiencia en el hospital del niño*. 1990 - 2008.
7. Boneh A, Auldish A, Francis D. Splenectomy in two siblings with G-CSF-dependent glycogen storage disease type Ib. ... *metabolic disease* 2001 May 27;88–95.
8. M PB, Olgui H, Zacan J. Glucogenosis Hallazgos Clínicos y de Laboratorio en 22 Enfermos. 1985;56(6).
9. Moraru E, Cuvinciuc O, Antonesei L, Mihaila D, Bozomitu L, Rusu T, et al. Glycogen storage disease type I--between chronic ambulatory follow-up and pediatric emergency. *Journal of gastrointestinal and liver diseases*: 2007 Mar;16(1):47–51
10. Rake JP, Visser G, Labrune P, Leonard J V, Ullrich K, Smit GP a. Glycogen storage disease type I: diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). *European journal of pediatrics* 2002 Oct 161 Suppl S20–34.
11. Dunger DB, Leonard J V. Value of the glucagon test in screening for hepatic glycogen storage disease. *Archives of disease in childhood*. 1982 May;57(5):384–9.
12. Geberhiwot T, Alger S, McKiernan P, Packard C, Caslake M, Elias E, et al. Serum lipid and lipoprotein profile of patients with glycogen storage disease types I, III and IX. *Journal of inherited metabolic disease*. 2007 Jun;30(3):406.

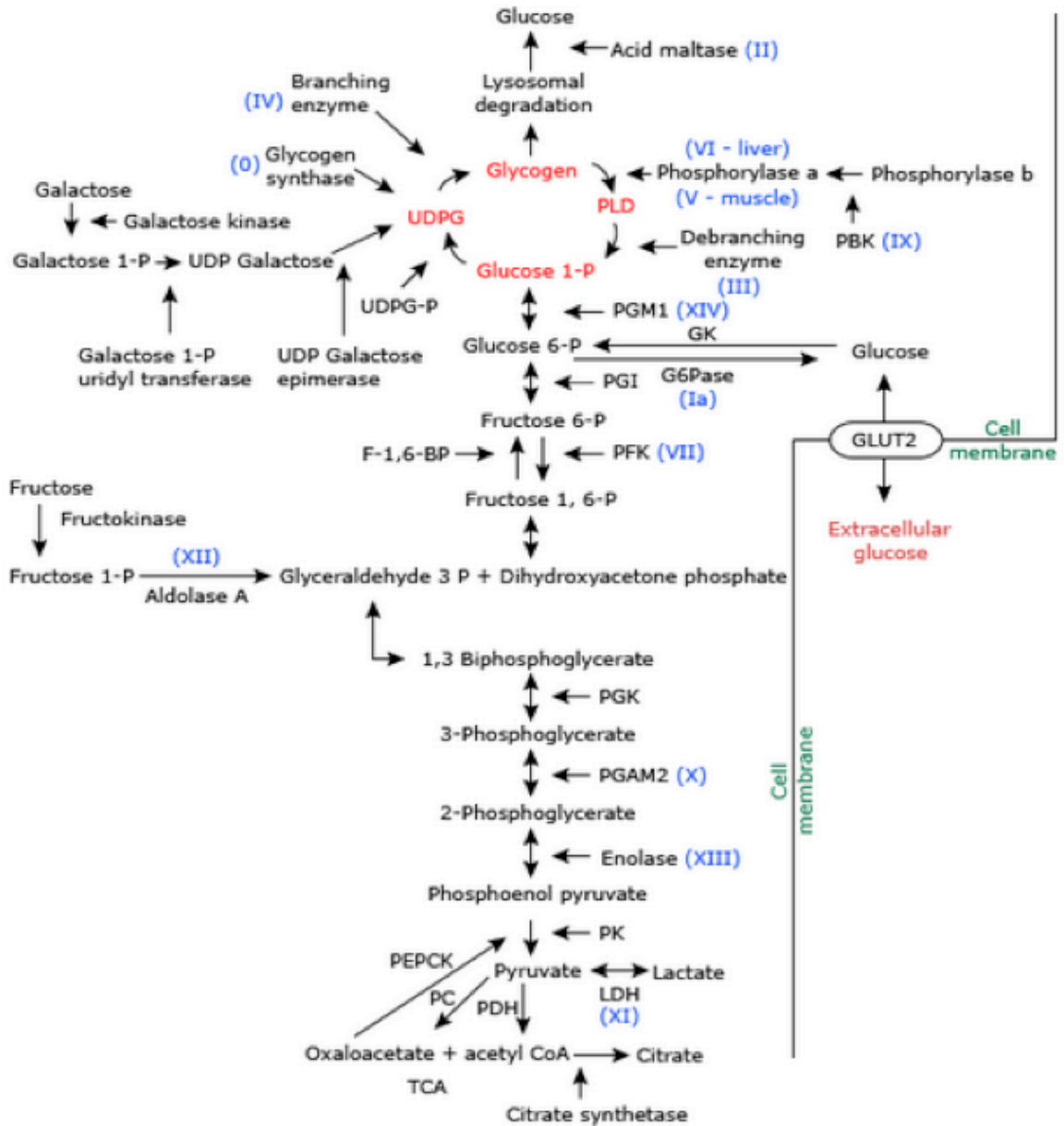
13. Fine RN, Strauss J, Donnell GN. Hyperuricemia in glycogen-storage disease type 1. *American journal of diseases of children* 1966 Dec;112(6):572–6.
14. Correia CE, Bhattacharya K, Lee PJ, Shuster JJ, Theriaque DW. Use of modified cornstarch therapy to extend fasting in glycogen storage disease types Ia and Ib 1 – 3. 2008;1272–6.
15. Visser G, Rake JP, Fernandes J, Labrune P, Leonard J V, Moses S, et al. Neutropenia, neutrophil dysfunction, and inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib: results of the European Study on Glycogen Storage Disease type I. *The Journal of pediatrics* 2000 Aug;137(2):187–91.
16. Lee PJ. Glycogen storage disease type I: pathophysiology of liver adenomas. *European journal of pediatrics*. 2002 Oct;161 Suppl S46–9.
17. Di Rocco M, Calevo MG, Taro' M, Melis D, Allegri AEM, Parenti G. Hepatocellular adenoma and metabolic balance in patients with type Ia glycogen storage disease. *Molecular genetics and metabolism*. 2008 Apr;93(4):398–402.
18. DANIELA MELIS, MD, PHD RP. Increased Prevalence of Thyroid Autoimmunity and Hypothyroidism in. *J pediatric*. 2007;150:300 – 305.
19. Cabrera-Abreu J, Crabtree NJ, Elias E, Fraser W, Cramb R, Alger S. Bone mineral density and markers of bone turnover in patients with glycogen storage disease types I, III and IX. *Journal of inherited metabolic disease*. 2004 Jan;27(1):1–9.
20. Dunger DB, Leonard J V, Preece M a. Patterns of growth in the hepatic glycogenoses. *Archives of disease in childhood*. 1984 Jul;59(7):657–60.
21. Mundy HR, Hindmarsh PC, Matthews DR, Leonard J V, Lee PJ. The regulation of growth in glycogen storage disease type 1. *Clinical endocrinology*. 2003 Mar;58(3):332–9.
22. Dieckgraefe BK, Korzenik JR, Husain A, Dieruf L. Association of glycogen storage disease 1b and Crohn disease: results of a North American survey. *European journal of pediatrics*. 2002 Oct;161 Suppl S88–92.
23. Bernier a V, Sentner CP, Correia CE, Theriaque DW, Shuster JJ, Smit GP a, et al. Hyperlipidemia in glycogen storage disease type III: effect of age and metabolic control. *Journal of inherited metabolic disease*. 2008 Dec;31(6):729–32.
24. Hendriksz CJ, Gissen P. Glycogen storage disease. *Paediatrics and Child Health Elsevier Ltd*; 2011 Feb;21(2):84–9.
25. Wolfsdorf JI, Weinstein D a. Glycogen storage diseases. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 2003 Mar;4(1):95–102.

26. Dunger DB, Leonard J V. Value of the glucagon test in screening for hepatic glycogen storage disease. *Archives of disease in childhood*. 1982 May;57(5):384–9.
27. Kishnani PS, Austin SL, Arn P, Bali DS, Boney A, Case LE, et al. Glycogen storage disease type III diagnosis and management guidelines. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*. 2010 Jul;12(7):446–63.
28. Dagli a I, Zori RT, McCune H, Ivsic T, Maisenbacher MK, Weinstein D a. Reversal of glycogen storage disease type IIIa-related cardiomyopathy with modification of diet. *Journal of inherited metabolic disease*. 2009 Dec;32 Suppl 1:S103–6.
29. Mundy HR, Williams JE, Lee PJ, Fewtrell MS. Reduction in bone mineral density in glycogenosis type III may be due to a mixed muscle and bone deficit. *Journal of inherited metabolic disease*. 2008 Jun;31(3):418–23.
30. Reddy SK, Austin SL, Spencer-Manzon M, Koeberl DD, Clary BM, Desai DM, et al. Liver transplantation for glycogen storage disease type Ia. *Journal of hepatology* . *European Association for the Study of the Liver*; 2009 Sep;51(3):483–90.
31. Sokal EM, Hoof F, Alberti D, Ville de Goyet J, Barys T, Otte JB. Progressive cardiac failure following orthotopic liver transplantation for type IV glycogenosis. *European Journal of Pediatrics*. 1992. p. 200–3.
32. Rothacker D, Winterroth a, Buller M, Vogel M, Zhou H, Kistner G, et al. [Glycogenosis type IV (Andersen disease). Clinical data, pathology, and genetics in a fatal perinatal case]. *Der Pathologe*. 2010 Jul;31(4):293–6.
33. Taratuto a L, Akman HO, Saccoliti M, Riudavets M, Arakaki N, Mesa L, et al. Branching enzyme deficiency/glycogenosis storage disease type IV presenting as a severe congenital hypotonia: muscle biopsy and autopsy findings, biochemical and molecular genetic studies. *Neuromuscular disorders*. Elsevier B.V.; 2010 Dec;20(12):783–90.
34. Matern D, Starzl T, Arnaout W. Liver transplantation for glycogen storage disease types I, III, and IV. *European journal of* 1999;158(Suppl 2).
35. Tsujino S, Shanske S, DiMauro S. Molecular genetic heterogeneity in myophosphorylase deficiency (McArdle's disease). *New England Journal of*. 1993
36. Andreu a L, Nogales-Gadea G, Cassandrini D, Arenas J, Bruno C. McArdle disease: molecular genetic update. *Acta myologica: myopathies and cardiomyopathies: official journal of the Mediterranean Society of Myology / edited by the Gaetano Conte Academy for the study of striated muscle diseases*. 2007 Jul;26(1):53–7.

37. Beauchamp NJ, Taybert J, Champion MP, Layet V, Heinz-Erian P, Dalton a, et al. High frequency of missense mutations in glycogen storage disease type VI. *Journal of inherited metabolic disease*. 2007 Oct;30(5):722–34.
38. Beauchamp NJ, Dalton A, Ramaswami U, Niinikoski H, Mention K, Kenny P, et al. Glycogen storage disease type IX: High variability in clinical phenotype. *Molecular genetics and metabolism*. 2007;92(1-2):88–99.
39. Lau C-K, Hui J, Fong FNY, To K-F, Fok T-F, Tang NLS, et al. Novel mutations in PHKA2 gene in glycogen storage disease type IX patients from Hong Kong, China. *Molecular genetics and metabolism*. Elsevier Inc.; 2011 Feb;102(2):222–5.
40. Soler Palacín P, Tomasa Wörner N, Sánchez de Toledo Sancho J, Yeste Fernández D, Gussinyé Canadell M, Carrascosa Lezcano a. Hepatomegalia, distensión abdominal e hipoglucemia en un lactante: expresión clínica de la glucogenosis tipo IX. *Anales de Pediatría*. 2004 Jan;61(5):438–41.
41. Palacín PS, Wörner NT, Sancho JSJT, Fernández DY, Canadell MG, Carrascosa A. Hepatomegalia , distensión abdominal e hipoglucemia en un lactante: expresión clínica de la glucogenosis tipo IX GLYCOGEN STORAGE DISEASE TYPE IX. 2004 p. 438–41.

ANEXOS

Anexo 1



IV	GBE1	R515C F257L R524X
VI	PYGL	IVS8+2T>C, IVS13+1G>A
IX	PHKG2 PHKA1	p.I337X, p.P498L, .P869R, p.Y116_T120dup, p.R1070del, p.R916W , p.M113I p.L144P, p.H48QfsX5

Anexo 3

VARIABLE	TIPO	DEFINICION
Edad al diagnóstico	Cuantitativa	Edad en meses del paciente al momento del diagnóstico
Edad de inicio de sintomatología	Cuantitativa	Edad en meses al inicio de la sintomatología sugerente de la enfermedad
Hipoglucemia	Cuantitativa	Niveles séricos, o capilares de glucosa menores de 60mg/dl
Horas de hipoglucemia.	Cuantitativa	Tiempo en horas transcurrido desde que el paciente inicia su ayuno hasta que se documentan cifras de hipoglucemia, o manifestaciones clínicas de la misma.
Crisis convulsiva.	Cualitativa	Síntoma transitorio caracterizado por actividad neuronal en el cerebro que conlleva a hallazgos físicos peculiares como la contracción y distensión repetida y temblorosa de uno o varios músculos de forma brusca y generalmente violenta, así como alteraciones del estado mental.
Aumento del perímetro abdominal	Cualitativa	Sensación de “hinchazón” , plenitud aumento de los gases manifestado por los padres.
Estado nutricional	Cuantitativa	Evaluación realizada con el objetivo de estimar o calcular indicadores nutricionales o alimentarios por métodos antropométricos y que se clasifican según Waterlow y OMS. Clasificación como eutrófico, desnutrición leve, moderado, grave y sobrepeso.
Facies en cara de muñeca	Cualitativa	Características fenotípicas de expresión o aspecto de la cara.

Hepatomegalia.	Cualitativa	Aumento del tamaño del hígado por exploración física (palpación), tomado en lactantes como hígado mayor a 2 cm del reborde costal y en escolares
Esplenomegalia.	Cualitativa	Aumento del tamaño normal del bazo, documentado por medidas ultrasonografías y según edad.
Alteración muscular	Ordinal	Disminución de la fuerza muscular.
Lactato.	cuantitativa	El ácido láctico se produce principalmente en las células musculares y en los glóbulos rojos. Dicho ácido se forma cuando el cuerpo descompone carbohidratos para utilizarlos como energía durante momentos de niveles bajos de oxígeno. Valores normales < de 1,5mmol/L
Hiperuricemia.	Cuantitativa	Aumento de los niveles séricos de ácido úrico por encima de 5mg/dl.
Hipercolesterolemia.	cuantitativa	Aumento de los niveles séricos de colesterol por encima de los niveles normales para la edad. 1 a 11 años >180mg/dl. Mayores de 11 años 200 mg/dl
Hipertrigliceridemia.	Cuantitativa	Aumento de los niveles séricos de triglicéridos, por encima de 140mg/dl.
Aminotrasferasas	Cuantitativa	Niveles de enzimas hepáticas AST y ALT 50 y 60 mg/dl respectivamente.
GGT	Cuantitativa	(Gamma glutamil transpeptidasa) Enzima hepática.
ATR	Cualitativa	Acidosis tubular renal. Trastorno caracterizado por pobre eliminación de ácidos por el riñón. Clasificado en tres tipos. I, II y III. Este valorado y confirmado por nefrología.

Hipotiroidismo	Cualitativo	Disminución de hormonas tiroideas en el cuerpo. Estas medidas por el laboratorio de endocrinología pediátrica.
Cardiopatía	Cualitativa	Patología caracterizada por alteración estructural en el corazón. Esto dirigido en búsqueda de miocardiopatía. Valoración realizada por cardiología.
Proteinuria	Cualitativa	Presencia de proteínas en la orina. Valorado por el servicio de nefrología.
Neutropenia		Célula sanguínea involucrada en la defensa del organismo. Disminución de neutrofilos por debajo de 1000 mm ³