

Serie de Casos de Glucogenosis con Hiperlipidemias

Luis Javier Flores-Alvarado*, Sergio Alberto Ramírez-García**, José Alfredo Domínguez-Rosales***, Ana Beatriz Palomar-Llamas†, Nemesio Villa-Ruano**, Guilbaldito Zurita-Vásquez**, Horacio Duque-Bautista**, Lorena G. Ramón Canul**, Rosalba Ruiz-Mejía*.

Resumen

Las hiperlipidemias hereditarias se deben principalmente a defectos en el transporte endógeno y exógeno de lípidos. Sin embargo, hay hiperlipidemias secundarias ocasionadas por defectos de enzimas que participan en el metabolismo de carbohidratos, como son los casos de la deficiencia de glucosa-6-fosfatasa, amilo-6-glucosidasa y fosforilasa B cinasa hepática, que presentan un patrón de herencia mendeliana. Se reportan 4 casos de hiperlipidemias secundarias a glucogenosis hepáticas. El diagnóstico inicial de glucogenosis sólo fue hecho en un paciente, en los demás casos los diagnósticos fueron erróneos y correspondieron a hepatoma, neoplasia hematológica y convulsiones refractarias al tratamiento farmacológico. El diagnóstico de los propósitos fue corroborado con estudio histopatológico del hígado, por el ensayo yodo-espectro-glucogeno y por análisis de la actividad enzimática. El ensayo de actividad enzimática en los casos índice sugiere un posible mecanismo de regulación a nivel de sustrato en las enzimas glucosa-6-fosfatasa y amilo-6-glucosidasa.

Palabras clave: Hiperlipidemia, glucogenosis hepática, glucosa-6-fosfatasa, amilo-6-glucosidasa, fosforilasa-b-cinasa.

Abstract

Hereditary hyperlipidemias are mainly due to defects in the transport of endogenous and exogenous lipids. Notwithstanding, there are secondary hyperlipidemias occasioned by defects in the enzymes that participate in metabolizing carbohydrates, such as are the cases where there are deficiencies of glucose-6-phosphatase, amylo-6-glucosidase and hepatic phosphorylase kinase B, which present a mendelian hereditary pattern. We report four cases with hyperlipidemias secondary to liver glycogenosis in the Mexican population. The initial diagnosis of glycogenosis posted was done in only one case. In the other cases the diagnoses were erroneous and were for hepatoma, hematologic neoplasia and seizures resistant to drug treatment. The diagnosis of the propositi was corroborated with a histopathological examination of the liver, by an iodine-glycogen spectrum test and through the analysis of enzymatic activity. The enzyme activity test revealed that there may exist a regulatory mechanism at the substrate level in the glucose-6-phosphatase and amylo-6-glucosidase enzymes.

Keywords: Hyperlipidemia, liver glycogenosis, glucose-6-phosphatase, amylo-6-glucosidase, phosphorylase-b kinase.

Introducción

Las hiperlipidemias hereditarias se deben principalmente a las mutaciones en los genes que codifican para diferentes apolipoproteínas, para el receptor LDL, para el adaptador ARH y para la familia de transportadores ABCG5/G8¹. Sin embargo, hay otros defectos metabólicos que secundariamente pueden causar dislipidemias, las mutaciones en los genes que codifican para las enzimas glucosa-6-fosfatasa (G6F), la amilo-6-glucosidasa (A6G) y la

fosforilasa-b-cinasa (PBK)^{2, 3 y 4}. Las hiperlipidemias son campo de estudio de diferentes especialidades, pero si consideramos que el hígado es el principal sitio de metabolismo en el organismo y que los genes implicados en su desarrollo son de expresión hepática, deben ser tomadas en cuenta por los gastroenterólogos. Se presentan una serie de casos con hiperlipidemias por la deficiencia de la G6F, A6G y PBK.

* Universidad de Guadalajara, Departamento de Biología Molecular y Genómica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud.

** Universidad de la Sierra Sur, Instituto de Investigaciones sobre la Salud Pública.

*** Universidad de Guadalajara, Instituto de Enfermedades Crónicas Degenerativas, Centro Universitario de Ciencias de la Salud.

† Universidad de Guadalajara, Lamar.

Correspondencia: Luis Javier Flores Alvarado
Universidad de Guadalajara
Correo electrónico: drljflores@yahoo.com

Casos clínicos

Caso 1. Masculino de 1 año 6 meses de edad con probable diagnóstico de glucogenosis tipo I (Figura 1A). A la exploración abdominal se encontró ligera hepatomegalia. Presentó niveles de glucosa y ácido láctico (LAC) en ayuno de 20 mg/dl y 60 mg/dl respectivamente. También presentó niveles séricos de colesterol (CT) de 230 mg/dl, triglicéridos (TG) de 60 mg/dl y ácido úrico (AU) de 5.3 mg/dl, aspartato-aminotransferasa (AST) y alanino-aminotransferasa (ALT) mayores 200 UI/L. Se le realizó biopsia percutánea hepática al paciente para hacer el estudio histopatológico (EH), determinación enzimática y para el ensayo espectro-yodo-glúcogeno (EIG). El EH reveló células microvesiculares (Figura 2A). El glucógeno hepático mostró un máximo pico de absorción de una longitud de onda 460 nm, el porcentaje de actividad de la glucosa-6-fosfatasa (G6F) fue de cero. Se concluyó que el paciente presentó una glucogenosis por deficiencia de la G6F.

Caso 2. Masculino de 1 año 2 meses de edad, con diagnóstico inicial de neoplasia hematológica (Figura 1B). El *propósitus* presentó epistaxis desde el nacimiento. A la exploración física se encontró ligera hepatomegalia. El *propósitus* exhibió hemoglobina de 5 gr/dl, glucosa preprandial de 32.5 mg/dl, LAC postprandial a las 2 hrs. de 33 mg/dl. También mostró CT de 240 mg/dl, TG de 170 mg/dl, ALT de 263 UI/L y AST de 365 UI/L. Se realizó biopsia de médula ósea la cual no reveló datos de neoplasia hematológica. También se hizo una biopsia percutánea de hígado, para el EH, determinación enzimática y para el ensayo EIG. El EH hepático muestra células microvesiculares (Figura 2B). La longitud de onda máxima del espectro yodo-glucógeno hepático fue de 460 nm (normal). El porcentaje de actividad de la G6F fue de cero y de la A6G de 120. Se concluyó con el diagnóstico final de glucogenosis por deficiencia de la G6F.

Caso 3. Masculino de 6 años con crisis convulsivas no refractarias al tratamiento farmacológico (Figura 1C). El *propósitus* inició con estos episodios desde los 3 meses de edad, se sentó a los 7 meses, habló a los 30 meses y deambuló a los 36 meses. A la exploración física presentó peso y talla por debajo del tercer percentil, hepatomegalia de 11 cm y sistema venoso colateral abdominal visible. Se cuantificaron los niveles de glucosa en ayuno de 13 hrs. resultando de 22 mg/dl, CT de 236 mg/dl, TG de 366 mg/dl. Los niveles de AST y ALT fueron > 400 UI/L. El EH del hígado reveló células microvesiculares (Figura 2C). El máximo

pico de absorción por el ensayo EIG fue de 390 nm. El porcentaje de actividad de la G6F fue de 114, de A6G de 4 y de PBK de 100. Se concluyó el diagnóstico de glucogenosis por una deficiencia de la A6G.

Caso 4. Masculino de 4 años, con diagnóstico inicial de hepatoma (Figura 1D); a la exploración física se encontró peso y talla por debajo del tercer percentil, hepatomegalia de 7-9 cm abajo del margen costal derecho. Se cuantificaron los niveles preprandiales de glucosa, CT, TG, AU, AST, ALT; 35 mg/dl, 218 mg/dl, 263 mg/dl y 4.3 mg/dl respectivamente. Los niveles de LAC a las 2 hrs. postprandial fueron de 58 mg/dl. Los niveles séricos de AST y ALT fueron 460 y 260 UI/L respectivamente. Se realizó una laparotomía exploradora abdominal, la cual mostró un hígado agrandado, con una coloración diferente a lo normal y de bordes romos. Se tomó muestra de tejido para EH, ensayo EIG y para el análisis enzimático; la longitud de onda fue de 460 nm. El EH reveló células microvesiculares (Figura 2D). El porcentaje de actividad de la G6F fue de 120, de PBK 10, A6G de 22. Concluimos que el paciente presentó una glucogenosis por deficiencia de la enzima PBK hepática. Los cuatro pacientes fueron manejados exitosamente con una dieta rica en carbohidratos complejos, alta en proteínas y en precursores gluconeogénicos.



Figura 1. Aspecto fenotípico de los propósitos.

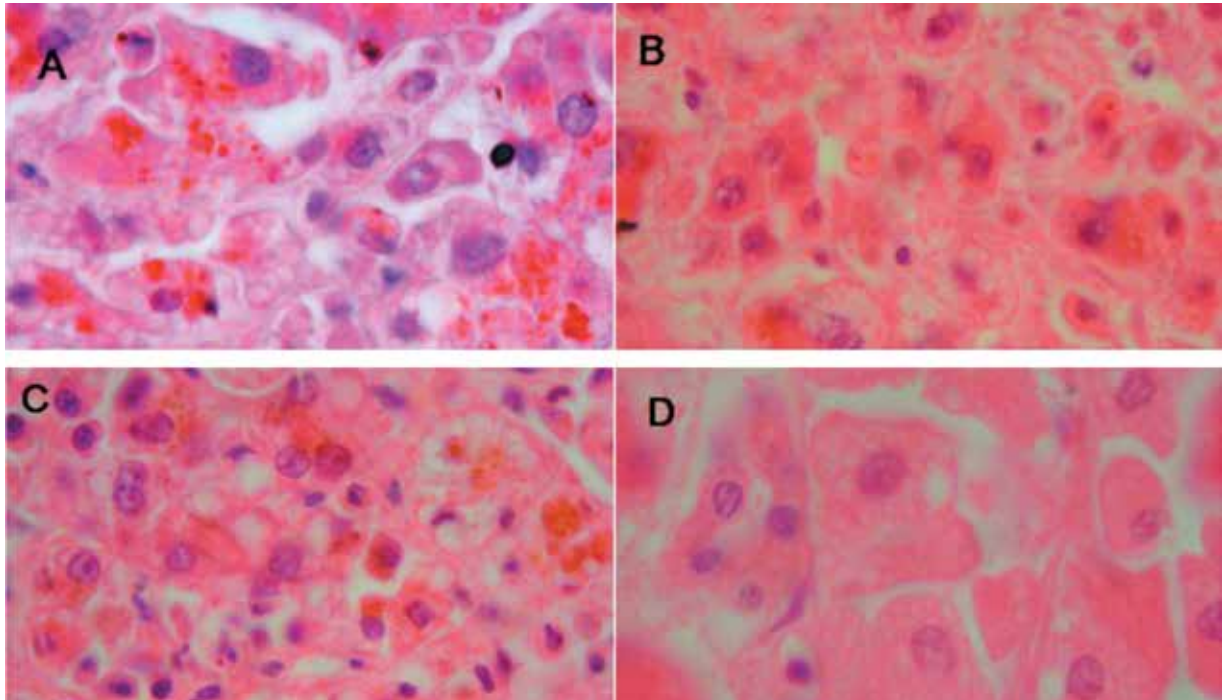


Figura 2. Estudio histopatológico del hígado de los propositi.

Cuadro 1. Estudios bioquímicos realizados en los propositi.

Estudio bioquímico	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Ayuno de 13 hrs.	20	32.5	22	35
Glucosa mg/dl	230	240	236	218
Colesterol md/l	60	170	366	263
Triglicéridos mg/dl	5.3	ND	ND	4.3
Ácido Úrico mg/dl	205	263	405	460
Aspartato Aminotrasferasa	212	365	455	263
2 hrs. Posprandial mg/dl				
Espectro-Yodo-Glúcogeno nm	60	33	ND	58
Porcentaje de Actividad Enzimática	460	460	260, 460	460
Glucosa-6-Fosfatasa	0	0	114	120
Amilo-6-Glucosida	ND	120	4	22
Fosforilasa-B-Cinasa	ND	ND	100	10

Discusión

En los casos presentados podemos observar cómo se pueden confundir las glucogenosis con otros padecimientos tales como el hepatoma o una neoplasia hematológica, pero la hipoglucemia en presencia de acidosis láctica, dislipidemia, el retardo en el crecimiento y la hepatogemalia, son rasgos patognomónicos que nos llevaron al diagnóstico de los diferentes tipos de glucogenosis presentados⁵.

El ensayo del espectro iodo-glucógeno fue normal en los casos con deficiencia de G6F y de PBK,

mientras que en la deficiencia de A6G mostró dos picos de absorción, el máximo pico de absorción se encontró desviado a la izquierda a una longitud de 260 nm y otro 460 nm, este patrón es anormal y patognomónico de la deficiencia de la enzima desramificante de glucógeno⁶.

En el caso 2 se encontró un incremento del 20% de la actividad de la enzima A6G por arriba del rango normal, efecto secundario a la deficiencia de la enzima G6F. Esto podría sugerir que ante la incapacidad de liberar el glucógeno del hepatocito para convertirlo a glucosa, se incrementa la glucogenólisis. En el caso clínico 3 ante la deficiencia de

la A6G, se presentó un incremento de la actividad de la G6F 14% por arriba del rango normal. Estos hallazgos podrían sugerir la posibilidad de un mecanismo de regulación a nivel de sustrato entre estas enzimas. También podría elucubrarse se trate de una nueva variante de la enzima A6G, considerando que no se encontró en el banco de tejidos otro caso con actividad superior al 100% (datos no mostrados). En el caso 4, que presenta deficiencia de la PBK observamos un aumento de la actividad de G6F y disminución de la actividad de A6G. Esto podría sugerir un descenso en la saturación de la vía glucolítica, que llevaría a reducir la producción de acetil-coA y del ácido láctico. Sin embargo, será necesario realizar estudios posteriores de regulación *in vitro* y/o *in vivo*, para comparar los resultados con los datos aquí presentados.

En la población mexicana se han reportado casos con hiperlipidemia mixta por la deficiencia de A6G y G6F^{2,7}. También se ha descrito la asociación entre deficiencia de la PBK e hipertrigliceridemia⁴. Los mecanismos principales que conducen a las dislipidemias en los pacientes con glucogenosis son el incremento de la producción de acetil-CoA, del NADPH, de la lipólisis, de la síntesis de LDL, así como defectos en el receptor de LDL^{8, 9 y 10}. Se concluye que hígado tiene una función eje en la génesis de hiperlipidemias y es blanco importante de estudio en la actualidad, ya que estos modelos se pueden extrapolar a enfermedades multifactoriales como la diabetes mellitus o hiperlipidemias poligénicas.

Referencias

- [1] Reader DJ, Cohen J, Hobbs H. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *J. Clin Invest* 2003; 111(12): 1795-1803.
- [2] Meza A, Ayub M, Cantu JM, Flores LJ. Diet therapy in severe clinical expresión of debrancher deficiency. *Arch Invest Med (Mex)* 1991; 22: 285-288.
- [3] 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. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30(3): 406.
- [4] Flores LJ, Gasca CE, Grier RE. Hepatic phosphorylase b kinase deficiency with normal enzyme activity in leucocytes. *J. Pediatr* 1988; 113(5): 865-867.
- [5] Yuan-Tesong C. Glycogen storage disease. En *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. Scriver-Charles R, Beaudet-Arthur L, Sly-William S, Valle-David S, editores. Edición 8a. Mc Graw Hill. 2005: 1521-1551. ISBN-13: 978-0071363228.
- [6] Flores-Alvarado LJ, Ayub-Ayala M, Ramirez-Garcia SA, Lopez-Pérez L, Pérez-García G, Órnelas-Arana ML. Espectroyodoglúcogeno en el diagnóstico diferencial de glucogenosis. *Rev Invest en Salud* 2008;10: S34.
- [7] Órnelas-Arana ML, Pérez-Aranda MA, Martínez-Zendejas NM, Flores-Alvarado LJ, Villar-Madrigal E, Soto-Blanquel JL, et al. Glucogenosis tipo I (Enfermedad de Von Gierke). *Bioquímica Casos Clínicos. Correlación clínica, bioquímica y genética*. Pérez-García G, Órnelas-Arana ML, Pérez-Aranda MA, Martínez-Zendejas NM, editores 1a. Edición. México: Gráficos de México; 2005:81-85. ISBN:970-94732-0-4.
- [8] Bandsma RH, Smit GP, Kuipers F. Disturbed lipid metabolism in glycogen storage disease type 1. *Eur J. Pediatr* 2002; 161: 65-69.
- [9] Wierzbicki AS, Watt GF, Lynas J, Winder AF, Wray R, et al. Very low-density lipoprotein apolipoprotein B-100 turnover in glycogen storage disease type Ia (von Gierke disease). *J. Inherit Metab Dis* 2001;24(5): 527-534.
- [10] Bandsma RH, Prinsen BH, Van-der Velden MD, et al. Increased of novo lipogenesis and delayed conversion of large VLDL into IDL particles contribute to hyperlipidemia in glycogen storage disease type Ia. *Pediatr Res* 2008; 63(6): 702-707.

Recibido: 29 de junio de 2013

Corregido: 13 de septiembre de 2013

Aceptado: 03 de diciembre de 2013

Conflicto de interés. No existe conflicto de interés.