

Enfermedades por depósito de glucógeno hepático: clínica, manejo y mutaciones asociadas

Hepatic glycogen storage diseases: symptoms, management and associated mutations

Catalina Grez^{a,b}, Magdalena Araya^c, Juan Francisco Cabello^c

^aResidente Programa de Gastroenterología Infantil, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile

^bClínica Santa María. Santiago, Chile

^cInstituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile. Santiago, Chile

Recibido: 22 de mayo de 2020; Aceptado: 04 de enero de 2021

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

Es una enfermedad rara en que el diagnóstico precoz se asocia a un mejor pronóstico y una mejor calidad de vida del paciente. El tratamiento es dietético y la identificación de las mutaciones presentes son relevantes para definir el tratamiento.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Este estudio aporta datos acerca de la experiencia chilena, cómo se presenta, los problemas que hay para hacer el diagnóstico de manera oportuna y las diferencias en la frecuencia de las mutaciones presentes cuando se las compara con otros países.

Resumen

Las enfermedades por depósito de glucógeno (EDG) son un grupo de patologías de baja frecuencia, derivadas de la alteración del metabolismo del glucógeno, lo que lleva a que este se almacene en diferentes órganos como el músculo, riñón e hígado, produciendo distintas manifestaciones clínicas. Las EDG de compromiso hepático se clasifican en los tipos I, III, IV, VI y IX, dependiendo de las distintas enzimas afectadas. Se caracterizan clínicamente por hipoglicemia y hepatomegalia como síntomas cardinales. La sospecha diagnóstica se basa en las manifestaciones clínicas presentes y los resultados de los exámenes de laboratorio, pero el diagnóstico definitivo requiere un estudio genético que identifique la mutación subyacente. Se han descrito múltiples mutaciones para cada EDG. En la población chilena, se desconoce la caracterización genotípica de estas enfermedades. El tratamiento es dietético y se modula según la mutación presente. Hoy día hay amplio consenso en que un buen control metabólico permite mejorar la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes. En esta revisión se actualiza la información sobre las EDG que presentan compromiso hepático, para optimizar el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de estos pacientes, dando énfasis al manejo específico nutricional y gastroenterológico.

Palabras clave:
Enfermedad por Depósito de Glucógeno;
Glucogenosis;
Hepatomegalia;
Hipoglicemia

Correspondencia:
Magdalena Araya
maraya@inta.uchile.cl

Abstract

Glycogen storage diseases (GSD) are rare diseases derived from altered glycogen metabolism. This leads to glycogen storage in different organs such as muscle, kidney, and liver, resulting in a variety of clinical manifestations. GSD with liver involvement are classified into types I, III, IV, VI, and IX, depending on the enzymes affected. They are clinically characterized by hypoglycemia and hepatomegaly as cardinal signs. Their diagnosis is initially based on clinical manifestations and laboratory test results. Nevertheless, diagnostic certainty requires a genetic study that identifies the specific mutation. Multiple mutations have been associated with each GSD. In Chile, since patients often lack the genetic study, the GSD genetic local characteristics are unknown. The treatment is based on dietary restrictions modulated according to the identified mutation. Today, the international consensus indicates that early diagnosis allows better metabolic control and improves the patient's quality of life and prognosis. In this review, the information on GSD with liver involvement is updated to optimize the diagnosis, treatment, and follow-up of these patients, emphasizing specific nutritional and gastroenterological management.

Keywords:

Glycogen Storage Disease;
Hepatomegaly;
Hypoglycemia

Introducción

Las enfermedades por depósito de glucógeno (EDG) son un grupo de trastornos hereditarios caracterizados por la alteración del metabolismo de los carbohidratos, relacionados a defectos enzimáticos en la vía que degrada o sintetiza el glucógeno. Se han descrito 15 tipos de EDG, que se clasifican según el déficit enzimático y el tejido afectado, ya sea hígado, músculo (esquelético y/o cardíaco) o ambos, por lo que la clínica varía de un trastorno a otro¹. La incidencia general de EDG es de 1:20.000 a 1:43.000 recién nacidos vivos (RNV)². La herencia es autosómica recesiva, excepto en el déficit de fosforilasa quinasa (EDG tipo IX), que presenta una herencia ligada al cromosoma X¹. Las EDG con compromiso hepático se caracterizan por hipoglicemia y hepatomegalia. El 80% son tipo I, III, IX³. La EDG IV y VI son menos frecuentes, pero también afectan principalmente al hígado. Las EDG de compromiso muscular se caracterizan por calambres, intolerancia al ejercicio, hipotonía y fatiga. El glucógeno también se puede acumular en sistema nervioso periférico (SNP) y central, miocardio y túbulos renales produciendo distintas alteraciones⁴. El diagnóstico y manejo precoz es fundamental para lograr una mejor calidad de vida y reducir los efectos del glucógeno almacenado en diferentes órganos. Los reportes sobre estos temas son escasos, especialmente en nuestro país, donde existen un número elevado de pacientes sin diagnóstico. Esto nos motivó a revisar y poner al día el tema de las EDG que presentan compromiso hepático, de manera de contribuir a mejorar las capacidades de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de estos pacientes, dando énfasis al manejo específico nutricional y gastroenterológico.

Glucogenosis tipo I

Es la más frecuente de todas las EDG, con una incidencia entre 1:100.000 a 1:300.000 RNV⁵. Se produce por defecto de alguno de los componentes del sistema enzimático glucosa-6-fosfatasa, cuya función es entregar glucosa en períodos de ayuno. Se encuentra en hígado y riñón, se describen cuatro subtipos (tabla 1), siendo las más frecuentes la Ia y Ib (80 y 20%, respectivamente)⁶.

En la glucogenosis Ia hay déficit de glucosa-6-fosfatasa, que lleva a un bloqueo en la producción de glucosa a partir de la glucogenólisis y neoglucogénesis (fig 1), por lo que la hipoglicemia es habitualmente severa. Generalmente tienen síntomas de hipoglicemia en período neonatal, pero las manifestaciones disminuyen con la alimentación frecuente, por lo que tienen una etapa subclínica hasta los 3-6 meses en que se inician los síntomas, con hipoglicemia sin cetosis asociado a letargia, temblores, irritabilidad, rechazo alimentario, convulsiones, hepatomegalia y retraso del crecimiento, los cuales se exacerban cuando se asocian cuadros infecciosos⁷. Más tardíamente se puede observar anemia, retraso puberal, talla baja y discapacidad intelectual, la que es más acentuada en pacientes con mal control metabólico, probablemente secundario a los eventos recurrentes de hipoglicemia. Desde el punto de vista bioquímico se puede encontrar hipoglicemia e hiperlactasemia en ayuno sin cetosis, elevación de colesterol, triglicéridos e hiperuricemia⁸. La sospecha diagnóstica es en base a la clínica y el diagnóstico se confirma tras la medición de la actividad enzimática o mediante el estudio genético en búsqueda de mutaciones⁹.

Las complicaciones son frecuentes en personas con mal control metabólico. Los adenomas hepáticos aparecen típicamente en la pubertad, pueden tener trans-

Tabla 1. Clasificación y características de las EDG (Enfermedades por Depósito de Glucógeno) de compromiso hepático^{1,4}

Tipo	Enzima	Nombre	Tejidos afectados	Cromosoma	Gen
Ia	Glucosa-6-fosfatasa	Von Gierke	Hígado, riñón, intestino	17q21	G6PC
Ib	Glucosa-6-fosfato traslocasa	Von Gierke	Hígado, riñón, neutrófilos, intestino	11q23	SLC37A4
Ic	Transportador de fosfato	Von Gierke	Hígado	11q23-24.2	SLC37A4
Id	Transportador de glucosa	Von Gierke	Hígado		SLC37A4
III	Amilo 1,6 glucosidasa (desramificadora)	Cori o Forbes	Hígado, músculo, corazón	1p21	AGL
IV	Amilo 1,4-1,6 transglucosidasa	Andersen	Hígado	3p12	GBE1
VI	Glucógeno fosforilasa hepática	Hers	Hígado	14q22	PYGL
IX	Fosforilasa-quinasa subunidad α		Hígado, músculo, leucocitos, eritrocitos	IXa: Xp22.13	PHKA2
	Fosforilasa-quinasa subunidad β			IXb: 16q12.1	PHKB
	Fosforilasa-quinasa subunidad γ			IXc: 16p11.2	PHKG2

formación maligna, pero estas lesiones pueden regresar con un control metabólico óptimo, al igual que las transaminasas, que pueden llegar a normalizarse. Las manifestaciones renales pueden aparecer tempranamente en la infancia, pero suelen pasar desapercibidas. La acumulación de glucógeno renal puede llevar a nefropatía, que puede progresar a glomeruloesclerosis focal y segmentaria, fibrosis intersticial o enfermedad renal crónica¹⁰. Osteoporosis, la cual disminuye con la suplementación adecuada de calcio y vitamina D junto con un control metabólico óptimo. Otras complicaciones son anemia, dislipidemia, gota, pancreatitis, quistes ováricos, calcificación renal, entre otras¹¹.

El tratamiento tiene por objetivo evitar la hipoglucemia (< 70 mg/dl), prevenir complicaciones a largo plazo y permitir un crecimiento normal. Consiste en fraccionar la alimentación cada 2 a 6 h según tolerancia; los menores de 2 años requerirán alimentación cada 2 a 3 h, que luego se puede espaciar en niños mayores⁸. Deben recibir hidratos de carbono (HC) complejos como almidón de maíz crudo y restringir los almidones de absorción rápida. Se prefieren fórmulas en base a soja, sin azúcar y se suspende la ingesta de sorbitol, sacarosa, lactosa, galactosa y fructosa, ya que contribuyen a la acidosis láctica. Es importante recordar que en menores de 6 meses la maicena cruda está contraindicada por mala tolerancia, dado su inmadurez intestinal y falta de amilasa; habitualmente se inicia entre los 6 a 12 meses a dosis bajas, pero la diarrea puede limitar su eficacia. Los lactantes requerirán infusión continua nocturna para asegurar una carga de glucosa y evitar hipoglucemias y pueden requerir sonda nasogástrica (SNG) o gastrostomía¹. Existe una formulación de almidón de maíz modificado, que se utiliza para prolongar el periodo de ayunas nocturno en niños mayores y adultos, que logra mantener un buen

control metabólico. No está recomendado en menores de 5 años debido a falta de estudios de seguridad y eficacia^{12,13}.

Se debe evitar la hiperglicemia para minimizar el almacenamiento de glucógeno y disminuir la producción de insulina. La suplementación con calcio y vitamina D es importante para evitar déficits nutricionales y se debe considerar, además, la suplementación con hierro. La hiperlipidemia puede mejorar con el control metabólico, pero podría requerir tratamiento con fibratos, estatinas u otros. El trasplante hepático tendría resultados favorables en la enfermedad grave, ya que corrige la homeostasis de la glucosa, pero no previene la disfunción renal¹⁴. Los resultados de la terapia génica sugieren que podría ser una buena opción de tratamiento, pero aún faltan estudios¹⁵. El pronóstico de estos pacientes ha visto una mejoría notable con un manejo médico y dietético adecuado, pudiendo llegar a ser adultos sanos.

En la glucogenosis Ib se afecta la glucosa-6-fosfato traslocasa, que es una proteína transmembrana que se encuentra dentro del retículo endoplásmico y permite mover G6P al retículo endoplásmico. Del punto de vista clínico es similar a la anterior, pero se agregan infecciones recurrentes, que pueden ser graves debidos a la neutropenia y disfunción de neutrófilos. La neutropenia puede presentarse en cualquier momento de la evolución desde el período neonatal, y puede ser permanente o cíclica. La disfunción de neutrófilos tiene gravedad variable, la infección por *Clostridium difficile* es frecuente y se debe considerar siempre frente a la presencia de diarrea crónica. En la glucogenosis Ib se describe predisposición a enfermedad inflamatoria intestinal (EII), lo cual también se ha reportado para la Ia, pero con menor frecuencia¹⁶. El diagnóstico se confirma con la medición de la enzima o estudio ge-

nético, el cual actualmente es método de elección. El tratamiento es semejante al recomendado en la EDG Ia, agregando el uso de un estimulador de granulocitos, aunque su uso a largo plazo tiene riesgo de aparición de síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide aguda¹⁷. El tratamiento de primera línea para la EII son los aminosalicilatos, los corticoides e inmunomoduladores, que deben utilizarse con precaución dado las complicaciones metabólicas y disfunción inmune que puede presentar el paciente¹⁰. El trasplante hepático se plantea como opción para prevenir la aparición de adenomas y cuando la hipoglicemia es refractaria, pero su efecto sobre la neutropenia y la enfermedad intestinal son variables y menos claros¹⁴.

Glucogenosis tipo III

Se produce por déficit de la enzima desramificadora de glucógeno. En este caso, la glucogenolisis está bloqueada mientras la neoglucogénesis está activada (fig 1), por lo que las hipoglicemias en general son menos severas. En Estados Unidos, su incidencia se ha estimado en 1:100.000 RNV¹⁸. Dependiendo de la pérdida de la actividad enzimática en músculo o hígado, se describen diferentes subtipos de la enfermedad, que dan lugar a diferentes fenotipos clínicos. La más frecuente es la IIIa (80-85%), que afecta al hígado y músculo, mientras que la IIIb (15%) afecta solo al hígado. Menos frecuentes son los casos de pérdida selectiva de la actividad de la glucosidasa (subtipo IIIc) o de la actividad de la transferasa (subtipo IIId)^{19,20}.

En la infancia las principales características clínicas son la hipoglicemia, hepatomegalia, miopatía (hipotonía, calambres, intolerancia al ejercicio), retraso del crecimiento y las miocardiopatías. En los análisis bioquímicos, podemos encontrar hipoglicemia desencadenada por el ayuno con cetosis importante, aumento de colesterol y triglicéridos, elevación de CK y transaminasas, función renal normal, ácido láctico y úrico normal o levemente elevado²¹. La cetosis de ayuno presente también en la EDG tipo VI y IX, se debe en parte, al aumento de la oxidación de ácidos grasos en compensación a la baja energía, como se muestra en la figura 1. El diagnóstico se sospecha inicialmente por la presentación clínica y bioquímica; actualmente se confirma con la identificación genética de las mutaciones presentes. Esta técnica ha desplazado a la medición tradicional de la actividad enzimática en fibroblastos o leucocitos en biopsia de músculo o hígado^{18,22}.

En las complicaciones destaca la miocardiopatía hipertrófica que se puede presentar desde el primer año de vida hasta la edad escolar o adolescencia. El compromiso cardíaco puede llegar a ser severo y potencialmente mortal. La miopatía se manifiesta con hipotonía

temprana, elevación asintomática de CK, que se desarrolla en la infancia y dolor muscular en la adolescencia. Las complicaciones hepáticas son poco frecuentes en este grupo¹⁰.

El tratamiento busca evitar el almacenamiento de carbohidratos, minimizar la cetosis y prevenir el daño muscular. Se requiere fraccionar la alimentación cada 3-6 h según tolerancia, prefiriendo la administración de carbohidratos complejos y suspensión de aquellos de absorción rápida. Pueden requerir alimentación por SNG u oral nocturna. Estos pacientes no necesitan suspender la sacarosa, lactosa, fructosa ni sorbitol. El tratamiento permite controlar la hipoglicemia y hepatomegalia, mejorando la función del músculo esquelético y cardíaco. Se recomienda ecocardiograma anual y ecografía abdominal cada 1-2 años para detectar compromiso hepático.

Glucogenosis tipo IV

Es una enfermedad rara, su incidencia general es aproximadamente 1:600.000-1:800.000 RNV²³. Tiene herencia autosómica recesiva y se produce por mutaciones en el gen GBE1, que lleva a un defecto en la glucogenolisis. Se han descrito diferentes subtipos con compromiso hepático y/o neuromuscular, con edades de inicio, gravedad y características clínicas variables. El fenotipo es un continuo que varía ampliamente, desde sintomatología más leve hasta más grave. Los subtipos con compromiso hepático son principalmente dos: i) clásico (progresivo), en que el paciente al nacer es normal y presentan rápidamente retraso del crecimiento, hepatomegalia, disfunción y cirrosis hepática progresiva con hipertensión portal, ascitis, varices esofágicas, hipoalbuminemia y trastorno de la coagulación; hipotonía generalizada y miocardiopatía. La hipoglicemia es rara, pero puede verse de manera tardía cuando está instalada la cirrosis y sus complicaciones. Pueden requerir trasplante hepático, de lo contrario fallecen por insuficiencia hepática a los ~5 años. ii) subtipo hepático no progresivo, menos frecuente, caracterizado por hepatomegalia, disfunción hepática, miopatía e hipotonía en la infancia. Estos pacientes pueden sobrevivir sin progresión de la enfermedad hepática y sin compromiso cardíaco, esquelético o neurológico. Las variantes neuromusculares tienen presentación variable de inicio y gravedad, siendo lo más frecuente hipotonía, atrofia muscular, miopatía, miocardiopatía y compromiso del SNC y periférico^{14,24}.

El diagnóstico se realiza demostrando el déficit enzimático en fibroblastos de hígado, músculo o piel, actualmente la confirmación es mediante pruebas genéticas. A diferencia de las otras EDG no tiene un tratamiento nutricional específico, pero los pacientes

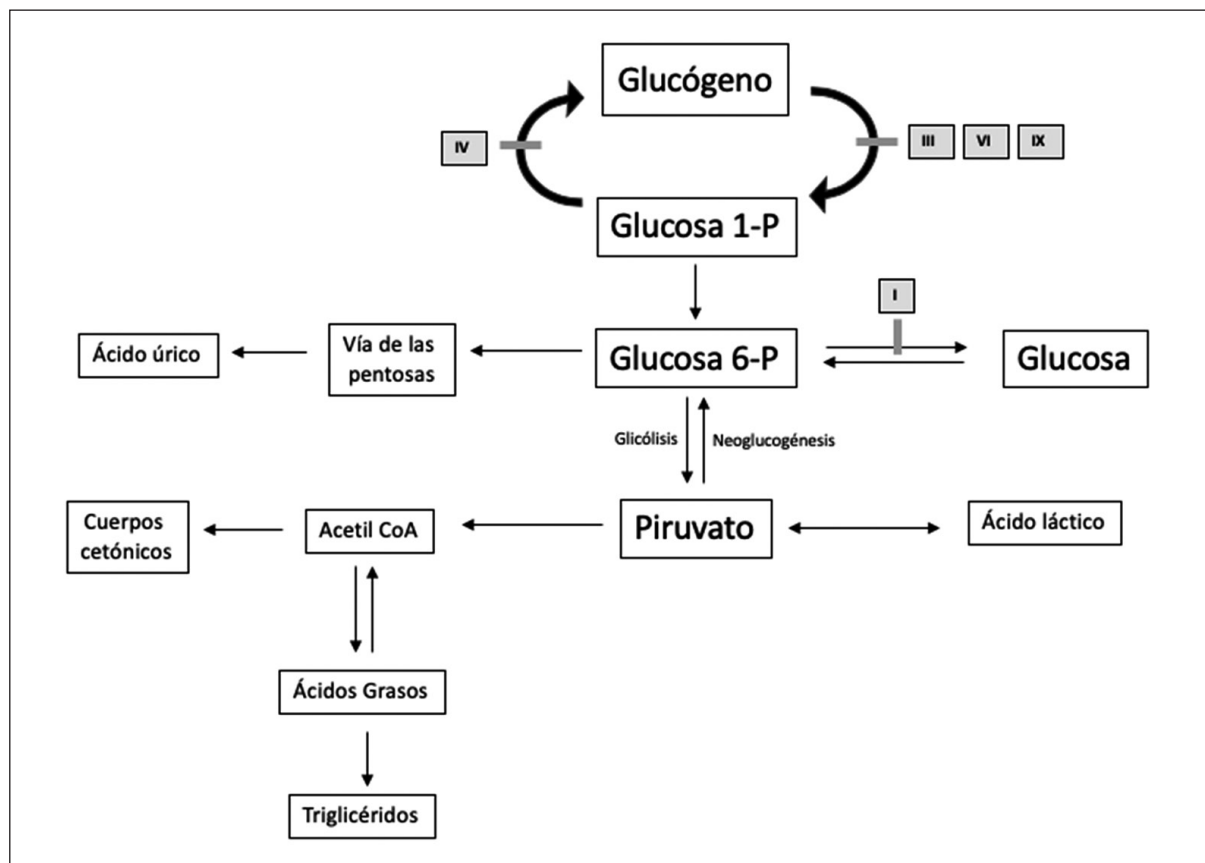


Figura 1. Vía de síntesis y degradación del glucógeno. En el período posprandial, el nivel de glucosa en sangre aumenta y se suprime la producción de glucosa endógena. La glucosa exógena se metaboliza a piruvato o se almacena como glucógeno en el hígado y el músculo esquelético. En condiciones aeróbicas, el piruvato se convierte en acetil coenzima A (acetil-CoA), el que puede ser utilizado para la síntesis de ácidos grasos. Por el contrario, en condiciones anaeróbicas, el piruvato se convierte en lactato, que es un combustible alternativo importante durante los episodios de hipoglicemia. Diferentes hormonas, como la insulina, el glucagón, el cortisol y otras, regulan la glicólisis, neoglucogénesis y la síntesis de glucógeno. Las barras muestran el bloqueo enzimático de cada glucogenosis^{1,3,26}.

requieren manejo multidisciplinario por nutriólogo, hepatólogo, cardiólogo y neurólogo, entre otros. Se ha planteado el trasplante hepático en la forma clásica, pero el pronóstico es pobre dado el alto riesgo de morbilidad asociado a patologías extrahepáticas²³.

Glucogenosis tipo VI

Es poco frecuente, de herencia autosómica recesiva, que afecta a la enzima glucógeno fosforilasa hepática, determinando un defecto en la glucogenólisis. Se presenta en lactantes con hepatomegalia, que disminuye con la edad, desapareciendo hacia la pubertad. Presenta una tendencia moderada a la hipoglicemia de ayuno y retraso del crecimiento leve, el cual se normaliza posteriormente, llegando a estatura normal en la adultez. El desarrollo intelectual es normal, no se asocia a compromiso muscular y clínicamente, es indistinguible de la glucogenosis IX²⁵. Se caracteriza por presentar

elevación de las transaminasas, que disminuyen con un buen control metabólico y con la edad, y elevación de triglicéridos y colesterol, con láctico y ácido úrico normal²⁶. El diagnóstico se puede realizar con el estudio enzimático en la biopsia hepática, pero hay pacientes que pueden tener actividad enzimática elevada, por lo que actualmente se requiere el estudio genético para la confirmación. No requiere tratamiento específico, salvo si presenta síntomas frente a cuadros infecciosos o ayuno prolongado. La alimentación debe ser fraccionada, con carbohidratos complejos y dieta alta en proteínas, evitando el ayuno prolongado, que favorezca la hipoglicemia⁴.

El seguimiento debe considerar pruebas de laboratorio cada 3-12 meses, para control metabólico y función hepática, además de ecografía abdominal cada 1-2 años en menores de 18 años. Se pensaba que era una patología benigna, pero se han descrito casos de fibrosis hepática y carcinoma hepatocelular, por lo que requiere el seguimiento a largo plazo²⁶.

Glucogenosis tipo IX

Es una de las glucogenosis más frecuentes, representa 25% de todas las EDG²⁷. Se produce por el déficit de fosforilasa quinasa, enzima a la que se le describen cuatro subunidades: α , β , γ , δ , mapeadas en diferentes cromosomas (tabla 1)²⁶. La complejidad de esta enzima lleva a una gran variabilidad de síntomas clínicos, por lo que se puede confundir con EDG I, III y VI. La subunidad α tiene dos isoformas, una muscular y otra hepática, codificadas en diferentes genes del cromosoma X. La EDG IXa afecta al gen PHKA2, es la más frecuente, representando aproximadamente 75% de las glucogenosis tipo IX²⁸. Se caracteriza por hipoglicemia, hepatomegalia en grado variable, discapacidad intelectual, retardo del crecimiento y del desarrollo psicomotor. Los primeros años de vida pueden mostrar talla baja e hipotonía leve. Desde el punto de vista bioquímico se caracteriza por elevación del colesterol, triglicéridos, transaminasas con elevación de leve a marcada y cetonas en ayuno presentes, con lactato y ácido úrico normal. La hepatomegalia y retraso del crecimiento se resuelven en la pubertad, pudiendo ser pacientes asintomáticos en la adultez. Aunque se consideraba una enfermedad leve, se han reportado casos graves con cirrosis hepática e hipoglicemia severa recurrente^{29,30}.

La EDG IXd afecta al gen PHKA1, codifica la subunidad alfa de la fosforilasa quinasa, produce compromiso muscular con intolerancia al ejercicio, calambres, mialgias, decaimiento y mioglobinuria, sin compromiso hepático.

La EDG IXc es autosómica recesiva, causada por mutaciones en el gen PHKG2, que codifica a la subunidad gamma de la enzima fosforilasa quinasa. Los pacientes afectados presentan, generalmente, fenotipos más severos. Se presenta desde la primera infancia con hipoglicemia de ayuno, hepatomegalia progresiva, pueden aparecer fibrosis o adenomas hepáticos y cirrosis precozmente. Puede existir esplenomegalia, acidosis tubular renal y algunos pacientes presentan síntomas musculares como hipotonía leve, retraso motor, entre otros³¹. En el laboratorio destaca la elevación de enzimas hepáticas, con cetosis de ayuno severa, con triglicéridos, CK y ácido úrico normal¹⁴.

La EDG IXb es autosómica recesiva, afecta a la subunidad β codificada por el gen PHKB en el cromosoma 16q12.1. Se caracteriza por hepatomegalia, talla baja. Los síntomas musculares son leves o ausentes, pudiendo haber debilidad muscular e hipotonía. Clínicamente puede ser asintomática o presentarse con hipoglicemia leve durante el ayuno prolongado.

El diagnóstico de la glucogenosis IX se puede hacer con biopsia hepática o muscular, en las que se mide la actividad enzimática. Actualmente se confirma con el estudio genético, que identifica las mutaciones y dife-

rencia las distintas EDG²⁶. El tratamiento busca evitar las hipoglicemias por ayuno, fraccionando la alimentación y administrando almidón crudo; esto puede requerir alimentación nocturna por SNG, principalmente en lactantes. No hay un tratamiento específico para el compromiso muscular. El seguimiento es similar a EDG tipo VI. En la tabla 2 se resumen las características clínicas y de laboratorio de las EDG de compromiso hepático.

Diagnóstico genético y mutaciones en EDG

Actualmente, el estudio genético ha mejorado sustancialmente el conocimiento sobre las distintas formas de glucogenosis, mejorando la capacidad de manejo a largo plazo. Desgraciadamente, debido a su alto costo una proporción significativa de nuestros pacientes no llegan a contar con esta información. Históricamente el diagnóstico se ha hecho en base a los síntomas clínicos, estudios bioquímicos y biopsia hepática. Cada EDG tiene una clínica y bioquímica particular, pero no patognomónica, lo que permite una aproximación diagnóstica, pero también puede llevar a confusión³². La glucogenosis tipo I es fácilmente confundible con la III, VI y la IX, a su vez la IX puede ser indistinguible de la I, III o VI. Hay que recordar que además existen subtipos dentro de cada tipo de EDG y esto dificulta más aún la precisión diagnóstica. En conclusión, hoy se considera que el diagnóstico guiado sólo por elementos clínicos y bioquímicos es insuficiente y que el estudio genético es mandatorio. Un error diagnóstico implica que el tratamiento es inadecuado, este lleva al mal control metabólico, y esto favorecerá la aparición de complicaciones a corto y largo plazo. Hoy día, son las técnicas genéticas las que identifican mutaciones específicas y han permitido diferenciar subtipos en la mayoría de las glucogenosis. Esto, ha hecho más evidente las dificultades que presenta medir actividades enzimáticas, la fosforilasa, fosforilasa quinasa, glucosa 6-fosfatasa y transferasa son enzimas difíciles de medir, que obligan a trabajar con laboratorios experimentados³³. Adicionalmente, la medición se realiza en una biopsia, que tanto si se trata de músculo como hígado, implican procedimientos invasivos con riesgos asociados. En la actualidad no se recomienda la biopsia para diagnóstico, reservándola para otros objetivos, como por ejemplo evaluar el grado de fibrosis hepática que presenta el paciente³⁴.

En la década de los 90 se adquirió la capacidad de hacer secuenciación de genes en una muestra de sangre, lo que permitió identificar las mutaciones, describir el tipo y subtipo de la EDG, permitiendo un diagnóstico preciso y facilitando el manejo y control metabólico⁸. Recientemente, el desarrollo de la se-

Tabla 2. Características clínicas y laboratorio de EDG (Enfermedades por Depósito de Glucógeno) de compromiso hepático^{10,26,33}

	I	III	IV	VI	IX
Hipoglicemia	Severa	Sí	Tardía	Sí	Sí
Hepatomegalia	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Triglicéridos	Muy elevados	Elevados	Sí	Elevados	Elevados
Colesterol	Elevado	Elevado	Sí	Elevado	Elevado
Ácido úrico	Elevado	Normal	Normal	Normal	Normal
Láctico ayuno	Elevado	Normal	Normal	Normal	Normal
Cetosis de ayuno	Normal	Elevado	Normal	Elevado	Elevado
Transaminasas	Elevadas	Elevadas	Elevadas	Elevadas	Elevadas
Miocardopatía	No	Sí	Sí	No	No
Miopatía	No	Sí	Sí	No	IXb-c leve
CK total	Normal	Elevada	Normal/Elevada	Normal	Normal
Talla baja	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Predisposición a Ell	Sí	No	No	No	No
Neutropenia	Ib	No	No	No	No
Compromiso renal	Sí	No	No	No	IXc raro

CK: creatin kinasa. Ell: enfermedad inflamatoria intestinal.

cuenciación de nueva generación o “next generation sequencing” ha permitido disminuir el costo de estos estudios, transformándolos en la opción más apropiada para diagnosticar defectos de alta heterogeneidad genética, como los existentes en las EDG³⁵.

El estudio de las mutaciones en EDG ha cambiado sustancialmente el conocimiento en esta área y representa un campo relevante de investigación futura que busca mejorar las opciones de tratamiento de estas condiciones. En la EDG tipo I, en 80% de los pacientes el defecto está en el gen G6PC y el 20% en SLC37A4, ubicados en los cromosomas 17q21.31 y 11q23.3 respectivamente. Para cada uno de estos genes se han descrito más de 100 variantes patogénicas, con una marcada heterogeneidad genética por etnias. Las variantes patogénicas más frecuentes para G6PC son: c.247C>T (35% europeos y 93 a 100% de judíos), c.379_380dupTA (50% hispanos), c.648G>T (88% japoneses y 36% chinos), c.248G>A (38% chinos). Las más frecuentes para SLC37A4 son c.10115G>T (15% europeos, 29% alemanes) y c.352T>C (50% japoneses)³⁶. En la EDG tipo III el defecto está en el gen AGL localizado en el cromosoma 1p21, consta de 35 exones y se han descrito más de 100 mutaciones en este gen, especialmente en poblaciones del norte de Europa y de Egipto, así como en hispanos y asiáticos. Un estudio realizado en Colombia (2018), incluyó 10 pacientes con EDG III. Su estudio genético reveló la

mutación p.Arg910X en dos pacientes, la mutación p-Glu1072AspfsX36 en uno y otro resultó heterocigoto compuesto en las mutaciones descritas. En otro estudio, en tres pacientes se detectó delección de los exones 4,5 y 6 del gen AGL y en otros tres no se encontraron mutaciones en las regiones amplificadas²². En la EDG tipo VI el gen afectado es el PYGL ubicado en el cromosoma 14q21-22, compuesto por 20 exones codificantes. Se han reportado alrededor de 30 variantes patogénicas para este gen, la mayoría de ellas variantes sin sentido que afectan la activación o unión del sustrato. No se ha descrito ninguna variante patogénica común en la población general³⁷. El estudio genético para la EDG IX es complejo debido a la participación de múltiples genes grandes. Se han identificado variantes patogénicas principalmente para el gen PHKA2, PHKB y PHKG2; el primero está compuesto por 33 exones y se han notificado alrededor de 100 variantes patogénicas, la mayoría son variantes “missense” o “nonsense” y pequeñas delecciones. El PHKG2 contiene 10 exones y se han informado cerca de 30 variantes patogénicas. El PHKB es un gen grande, con 31 exones, y se han informado alrededor de 20 variantes patogénicas. Más recientemente, se han identificado siete variantes patogénicas para PHKA1³⁸.

En nuestro país, no hay estudios de las mutaciones presentes en la población chilena con EDG de compromiso hepático, por lo que se desconocen sus caracterís-

ticas clínicas, bioquímicas, genéticas y complicaciones a largo plazo. El estudio genético es posible de realizar en Chile, pero hasta ahora se envían a procesar a laboratorios extranjeros. El estudio no es financiado por el sistema público de salud, haciendo que este costo deba ser asumido por el paciente y su familia. Mejorar esta

situación es el mayor desafío a quienes trabajamos con estos pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Cornejo V, Raimann B. Glucogenosis tipo I y III. *Rev Chil Nutr.* 2006;33:135-41.
2. Applegarth D, Toone J, Lowry R. Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996. *Pediatrics* 2000;105:e10-e10.
3. Ozen H. Glycogen storage diseases: new perspectives. *World J Gastroenterol.* 2007;13:2541-53.
4. Hicks J, Wartchow E, Mierau G. Glycogen storage diseases: a brief review and update on clinical features, genetic abnormalities, pathologic features, and treatment. *Ultrastruct Pathol.* 2011;35:183-96.
5. Chou J, Jun H, Mansfield B. Type I glycogen storage diseases: disorders of the glucose-6-phosphatase/glucose-6-phosphate transporter complexes. *J Inherit Metab Dis.* 2015;38:511-19.
6. Parikh N, Ahlawat R. Glycogen Storage Disease Type I (Von Gierke Disease). *StatPearls Publishing*; 2018.
7. Rake J, Visser G, Labrune P, et al. Glycogen storage disease type I: diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). *Eur J Pediatr.* 2002;161:S20-34.
8. Kishnani P, Austin S, Abdenur J, et al. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med.* 2014;16:e1.
9. Matern D, Seydewitz H, Bali D, et al. Glycogen storage disease type I: diagnosis and phenotype/genotype correlation. *Eur J Pediatr.* 2002;161 Suppl 1:S10-9.
10. Weinstein D, Steuerwald U, De Souza C, et al. Inborn Errors of Metabolism with Hypoglycemia: Glycogen Storage Diseases and Inherited Disorders of Gluconeogenesis. *Pediatr Clin North Am.* 2018;65:247-65.
11. Chou J, Jun H, Mansfield B. Glycogen storage disease type I and G6Pase- β deficiency: etiology and therapy. *Nat Rev Endocrinol.* 2010;6:676-88.
12. Hijazi G, Pai N, Nagy L, et al. Use of waxy maize heat modified starch in the treatment of children between 2 and 5 years with glycogen storage disease type I: A retrospective study. *Mol Genet Metab Rep.* 2019;21:100536.
13. Ross K, Brown L, Corrado M, et al. Safety and Efficacy of Chronic Extended Release Cornstarch Therapy for Glycogen Storage Disease Type I. *JIMD Rep.* 2016;26:85-90.
14. Kanungo S, Wells K, Tribett T, et al. Glycogen metabolism and glycogen storage disorders. *Ann Transl Med.* 2018;6:474.
15. Kishnani P, Sun B, Koeberl D. Gene therapy for glycogen storage diseases. *Hum Mol Genet.* 2019;28:31-41.
16. Lawrence N, Chengsupanimit T, Brown L, et al. Inflammatory Bowel Disease in Glycogen Storage Disease Type Ia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64:52-4.
17. Li A, Thyagu S, Maze D, et al. Prolonged granulocyte colony stimulating factor use in glycogen storage disease type 1b associated with acute myeloid leukemia and with shortened telomere length. *Pediatr Hematol Oncol.* 2018;35:45-51.
18. Sentner C, Hoogveen I, Weinstein D, et al. Glycogen storage disease type III: diagnosis, genotype, management, clinical course and outcome. *J Inherit Metab Dis.* 2016;39:697-704.
19. Dagli AI, Zori RT, McCune H, et al. Reversal of glycogen storage disease type IIIa-related cardiomyopathy with modification of diet. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32 Suppl 1:S103-6.
20. Shin YS. Glycogen storage disease: clinical, biochemical, and molecular heterogeneity. *Semin Pediatr Neurol.* 2006;13(2):115-20.
21. Dagli A, Zori R, McCune H, et al. Reversal of glycogen storage disease type IIIa-related cardiomyopathy with modification of diet. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32:S103-6.
22. Mantilla C, Toro M, Sepúlveda M, et al. Enfermedad por almacenamiento de glucógeno de tipo III en pacientes colombianos: caracterización clínica y molecular. *Biomédica* 2018;38:30-42.
23. Magoulas P, El-Hattab A. Glycogen Storage Disease Type IV. *GeneReviews.* 2013. Actualización 2019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115333/>
24. Szymańska E, Szymańska S, Truszkowska G, et al. Variable clinical presentation of glycogen storage disease type IV: from severe hepatosplenomegaly to cardiac insufficiency. Some discrepancies in genetic and biochemical abnormalities. *Arch Med Sci.* 2018;14:237-47.
25. Beauchamp N, Taybert J, Champion M, et al. High frequency of missense mutations in glycogen storage disease type VI. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30:722-34.
26. Kishnani P, Goldstein J, Austin S, et al. Diagnosis and management of glycogen storage diseases type VI and IX: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med [Internet].* 2019. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41436-018-0364-2>
27. Albash B, Imtiaz F, Al-Zaidan H, al. Novel PHKG2 mutation causing GSD IX with prominent liver disease: report of three cases and review of literature. *Eur J Pediatr.* 2014;173:647-53.
28. Kim J, Kim J, Lee B, et al. Clinical, Biochemical, and Genetic Characterization of Glycogen Storage Type IX in a Child with Asymptomatic Hepatomegaly. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2015;18:138-43.
29. Zhang J, Yuan Y, Ma M, et al. Clinical and genetic characteristics of 17 Chinese patients with glycogen storage disease type IXa. *Ge.* 2017;627:149-56.
30. Bali D, Goldstein J, Fredrickson K, et al. Clinical and Molecular Variability in Patients with PHKA2 Variants and Liver Phosphorylase b Kinase Deficiency. *JIMD Rep.* 2017;37:63-72.
31. Beauchamp N, Dalton A, Ramaswami U, et al. Glycogen storage disease type IX: High variability in clinical phenotype. *Mol Genet Metab.* 2007;92:88-99.
32. Ellingwood S, Cheng A. Biochemical and clinical aspects of glycogen storage diseases. *J Endocrinol.* 2018;238:R131-41.
33. Bhattacharya K. Investigation and management of the hepatic glycogen storage diseases. *Transl Pediatr.* 2015;4:240-8.
34. Wolfsdorf J, Weinstein D. Glycogen Storage Diseases. *Rev Endocr Metab Disord.* 2003;4:95-102.

35. Jones M, Bhide S, Chin E, et al. Targeted polymerase chain reaction-based enrichment and next generation sequencing for diagnostic testing of congenital disorders of glycosylation. *Genet Med.* 2011;13:921-32.
36. Bali D, Chen Y-T, Austin S, et al. Glycogen Storage Disease Type I. *GeneReviews.* 2016. Actualización 2016. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1312/>
37. Labrador E, Weinstein D. Glycogen Storage Disease Type VI. *GeneReviews.* 2009. Actualización 2019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5941/>
38. Herbert M, Goldstein J, Rehder C, et al. Phosphorylase Kinase Deficiency. *GeneReviews.* 2011. Actualización 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55061/>