Coordinador: *Dr. Manuel de la Llata-Romero*
Colaboradores: *Dr. Juan Urrusti-Sanz*
Dr. Jesús Aguirre-García
Dr. Adalberto Poblano-Ordoñez

Lactante de sexo femenino de siete meses de edad con hepatomegalia, hipoglucemia y talla baja

Cecilia Ridaura-Sanz[a]* y Pedro Sánchez-Márquez[b]

[a]Departamento de Patología y [b]Consulta externa, Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud, México D.F., México

Presentación del caso

El caso corresponde a una lactante que fue hija única proveniente de familia extensa y numerosa; padre y madre de 40 y 22 años de edad, respectivamente, sin enfermedades de importancia. Originaria de Ecatepec, Estado de México, producto de primera gesta. La madre acudió a control prenatal durante nueve ocasiones, recibió suplementación con ácido fólico y fumarato ferroso y negó haber presentado complicaciones durante el embarazo. La niña nació a término a las 40 semanas de gestación por cesárea, practicada debido a desproporción cefalopélvica; pesó 3 kg. Fue alimentada con leche materna durante tres meses y posteriormente mediante fórmula. La ablactación se realizó a los siete meses con frutas y verduras y se integró a la dieta familiar al año de edad. Su desarrollo psicomotor fue normal, caminó y pronunció bisílabos a los 13 meses. Su esquema de vacunación era completo.

Padecimiento actual

A la edad de dos meses la madre notó aumento del perímetro abdominal y red venosa superficial. A los siete meses se agregó polipnea y retracción intercostal, por lo que fue llevada a un hospital pediátrico donde le diagnosticaron probable tumor abdominal dependiente del hígado y aconsejaron a los padres llevarla al Instituto Nacional de Pediatría.

A la exploración física: niña de 5340 g y talla de 62 cm, facies de "luna llena", hepatomegalia de $10 \times 8 \times 6$ cm por debajo del borde costal, palidez de tegumentos y retracción del tórax. Se le realizó tomografía computarizada y ultrasonografía abdominal que demostraron hepatomegalia difusa. Los exámenes de laboratorio indicaron gasometría con pH 7.31, pCO_2 24.9, HCO_3 13, CO_2T 13, glucosa 9, colesterol 226, triglicéridos 1315, AST 134, ALT 229, FA 175, DHL 194, GGT bilirrubina total 0.1, D 0.03, I 0.16, ácido úrico 9.1; biometría hemática, química sanguínea y electrolitos séricos dentro de los límites normales; tamiz metabólico normal. Se realizó biopsia hepática la cual se informó como "compatible con glucogenosis tipo I". Se inició manejo con bicarbonato, alopurinol y maicena. Continuó en vigilancia en la consulta externa con múltiples hospitalizaciones por cuadros de descompensación metabólica, hipoglucemias y acidosis, con manejo inadecuado de la dieta y mala evolución (madre con leve retraso mental, por lo que se quedó en custodia con la abuela).

En agosto de 2004, a los dos años de edad, su peso era de 10 kilos con 730 g y su talla de 83 cm. Por persistencia de la hipoglucemia y la descompensación metabólica (Cuadro I) se realizó gastrostomía para infusión continua de la dieta, a pesar de lo cual presentó escasa respuesta al tratamiento, persistiendo HCO_3 bajo e hipoglucemia, así como falla en la ganancia de peso.

En 2005, a los tres años de edad, pesaba 12 kilos con 200 g, presentaba fractura de fémur con reducción cerrada que se resolvía sin complicaciones. Los estudios realizados en 2006 mostraron aumento de las transaminasas e hipertrigliceridemia persistente.

En 2007, por una caída de su propia altura se fracturó nuevamente el fémur, detectándose osteopenia importante; peso de 12 kilos con 200 g, fosfaturia, hipofosfatemia, natruresis, hipercalciuria, hipomagnesemia, hipocaliemia y aminoaciduria (Cuadro I). Se inició tratamiento para reponer los solutos perdidos. Un ultrasonido renal reveló nefromegalia y nefrocalcinosis renal izquierda.

En septiembre de 2008 ingresó nuevamente por contracturas en extremidades, parestesias y dolor a la movilización. El electrocardiograma mostró bloqueo de primer grado con extrasístoles y pausas sinusales, corregidas con la administración de calcio.

Su último ingreso, el 17 de diciembre de 2008, se debió a un cuadro de tos escasa, cianosis, evacuaciones disminuidas de consistencia y somnolencia. A la exploración se apreció quejido espiratorio, debilidad generalizada, estupor y pobre respuesta a estímulos. Con el drenaje por gastros-

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Cecilia Ridaura-Sanz. Insurgentes Sur 3700-C, Col. Cuicuilco, Del. Coyoacán, 04530 México D.F., México. Tel.: (55) 1084 5515. Correo electrónico: cridaura@gmail.com

Cuadro I. Estudios de laboratorio

	2004	2005	2006	2007	2008
Hemoglobina	12.4	10.7		7.0	8.5
Leucocitos	7.4	13 800		8000	16 000
Segmentados	67.4 %	37.9 %		56 %	24 %, 66 % (linfocitos)
Plaquetas	244 000	607 000		351 000	428 000
TP	15.0	12.7		11.7	16.2
TTP	33.4	35.3		24.29	32.1
CO_2 total	8.0	9.0	10.0	11.0	
Glucosa	16.0	24.0	49.0	12.0	148.0
BUN	6.3	8.4	6.0	14.0	29.2
Creatinina	0.4	0.4	0.4	0.3	2.17
Cloro	100.0	99.0	94.0	100.0	72.0
Sodio	136.0	133.0	138.0	135.0	127.0
Potasio	3.1	3.6	4.5	4.3	1.7
Calcio		11.5	9.3	8.7	7.0
Colesterol	276.0	288.0	248.0	332.0	404.0
Triglicéridos	1633.0	1269.0	902.0	2199.0	4398.0
AST	122.0	150.0	1583.0	1229.0	327.0
ALT	92.0	116.0	1037.0	683.0	282.0
FA	150.0	137.0	264.0	245.0	146.0
GGT	34.0	74.0	135.0	1286.0	242.0
BT	0.48	0.57		07.0	0.26
BD	0.0	0.0		0.01	0.04
BI	0.48	0.57		0.69	0.22
Especiales					
Amonio					95 (17.2-6)

tomía se identificaron trazas de sangre fresca; la niña presentaba signos de choque y deshidratación. La gasometría confirmó acidosis metabólica. Extremidades hipotónicas y llenado capilar de cuatro segundos. Continuó con inestabilidad hemodinámica sin respuesta al tratamiento, por lo que se le colocó catéter central y fue intubada. Horas después se instaló bradicardia y paro cardiorrespiratorio.

Comentario

Desde el punto de vista pediátrico son relevantes en la evolución crónica de esta paciente tres aspectos: el primero, la importante alteración del crecimiento expresada fundamentalmente por la afectación del peso y la talla; segundo, los hallazgos en la exploración física en la que destacó hepatomegalia progresiva y, en tercer lugar, las alteraciones metabólicas y bioquímicas. Partiendo de los hallazgos clínicos es evidente que el primer diagnóstico que se fundamenta es el retardo grave en el crecimiento, que aunado a la hepatomegalia masiva, hipoglucemia recurrente y acidosis, éstos últimos como factores metabólicos centrales de presentación, obligan a sospechar un error innato del metabolismo. Destacan también la alteración de las pruebas de funcionamiento hepático, principalmente de las transaminasas, la elevación del ácido úrico, la hipertrigliceridemia, la afectación renal, los niveles bajos de calcio, fósforo y magnesio, la osteopenia y las fracturas de diversos huesos. Lo anterior orienta a la posibilidad de una enfermedad por atesoramiento, como las glucogenosis, en particular la variedad I, que incluye afectación hepática y renal.

Si bien la glucogenosis tipo I es la más frecuente entre las enfermedades por almacenamiento de glucógeno, este caso resulta interesante por la variedad de su expresión clínica y bioquímica, particularmente por la progresión y el desenlace fatal a pesar de iniciar el manejo apropiado a los siete meses de edad.

Sin duda las manifestaciones clínicas en esta entidad son el resultado, directo o indirecto, de la incapacidad para mantener niveles adecuados de glucosa en sangre motivada por la deficiencia enzimática de la glucosa 6 fosfatasa o de su transportador (variedades Ia y Ib, respectivamente) que afectan la gluconeogénesis y la glucogenólisis, responsables de la acidosis láctica y de la hipertrigliceridemia, esta última a su vez favorecida por los niveles bajos de insulina de manera crónica. Asimismo, la hiperuricemia, resultado de la disminución de la excreción del ácido úrico, que competía con el ácido láctico y otros ácidos orgánicos para su excreción renal, aunada a un catabolismo exagerado. Es probable que la hiperuricemia haya sido el factor más importante para el daño renal y aunque se ha descrito que puede ser asintomática por años, las constantes descompensaciones del estado ácido-base pudieron condicionar la falla renal expresada como síndrome de Fanconi desde el punto de vista clínico y bioquímico.[1,2]

La hepatomegalia masiva en esta entidad se debe a la acumulación de glucógeno dada la deficiencia enzimática para su metabolismo, fenómeno semejante en los riñones que justificaría la nefromegalia descrita por ultrasonido.

Es indudable que la afectación tan grave del crecimiento que manifestó la paciente se debió a la combinación de varios factores, entre ellos los niveles crónicamente bajos de insulina, la acidosis persistente, la insuficiencia calórica y la probable malabsorción intestinal, comunes en los casos descompensados como el que nos ocupa.

Si bien los niveles adecuados de glucosa en sangre en los pacientes con glucogenosis tipo I mediante la dieta apropiada permiten un crecimiento y desarrollo adecuados, así como una calidad de vida que hace posible que lleguen a una vida adulta sin graves complicaciones, si los individuos no reciben el tratamiento y control adecuados no podrán sobrevivir más allá de la infancia. Lamentablemente en la paciente descrita coexistieron varios factores de riesgo que condicionaron que el padecimiento tuviera una evolución natural con las complicaciones hepáticas y renales a largo plazo descritas y que ocasionaron la muerte, aunadas a la falla en la conducción y el ritmo cardiacos.

Finalmente, es necesario mencionar que se ha descrito mejoría con el trasplante hepático en pacientes con grave afectación de la glándula; tal medida era poco viable para nuestro caso por las condicionantes familiares y sociales prevalentes, así como por el daño multiorgánico establecido.

Dado su carácter hereditario, es obligatorio el consejo genético a la familia con el propósito de hacer énfasis en el riesgo de repetición en futuros embarazos y profundizar sobre la posibilidad de diagnóstico prenatal.[3,4]

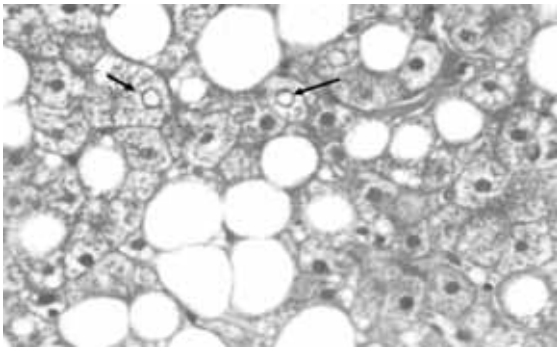

Figura 1. Biopsia hepática. Glucógeno en el interior de los núcleos de hepatocitos (flechas) Esteatosis de gota gruesa (tinción de Masson).

Estudios anatomopatológicos

La biopsia hepática practicada a la paciente al año de edad mostraba hepatocitos aumentados de tamaño, con aspecto de células vegetales de citoplasma claro y abundante material PAS positivo que se digería con diastasa (glucógeno). Además, había glucogenización nuclear, esteatosis de gota gruesa y fibrosis mínima en espacios porta (Figura 1). Mediante microscopia electrónica se comprobó la presencia de gránulos distribuidos en forma difusa que desplazaban a los organelos (Figura 2). Las alteraciones descritas son características de la glucogénesis tipo I.

En el estudio *post mortem* se apreció hígado de color amarillento, de consistencia blanda, aumentado de tamaño, con un peso de 2400 g (que ocupaba casi la totalidad del abdomen) contra un esperado por talla de 412 g (Figura 3). Al corte se observaron dos nódulos localizados, uno en cada lóbulo, de límites precisos, de color blanquecino, que midieron 1 cm de diámetro cada uno (Figura 4). Histológicamente se encontraron las mismas alteraciones que las descritas en la biopsia hepática.

Los nódulos descritos macroscópicamente correspondieron a adenomas hepáticos bien delimitados del parénquima vecino, con una delgada cápsula fibrosa incompleta,

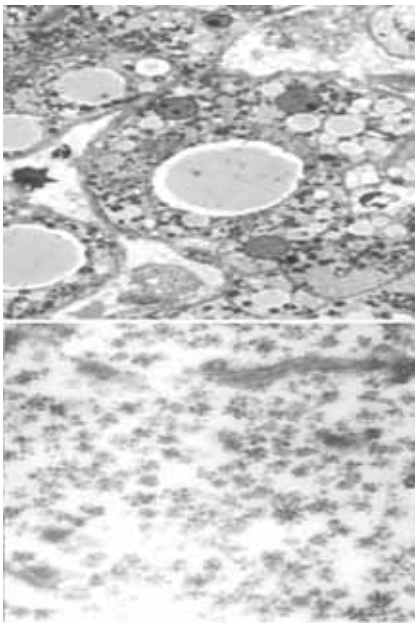

Figura 2. Arriba corte semifino en araldita que muestra el citoplasma granular y la esteatosis en hepatocitos y abajo fotografía de microscopia electrónica con los característicos gránulos electrodensos del glucógeno.

constituidos por láminas hepáticas desorganizadas, irregulares, sin espacios porta. Los adenomas eran pequeños, no dieron sintomatología clínica ni estaban complicados por hemorragia ni transformación maligna. Había datos anatómicos de hipertensión porta con ascitis (500 ml), red venosa colateral superficial y esplenomegalia congestiva. No se encontraron várices esofágicas.

Los riñones también estaban aumentados de tamaño y las células tubulares mostraron igualmente glucógeno en el citoplasma, vacuolas de lípidos y nefrocalcinosis focal.

Además, había nefrocalcinosis focal y en los glomérulos se encontró, en forma aislada, aumento de la matriz mesangial con datos de glomerulopatía .

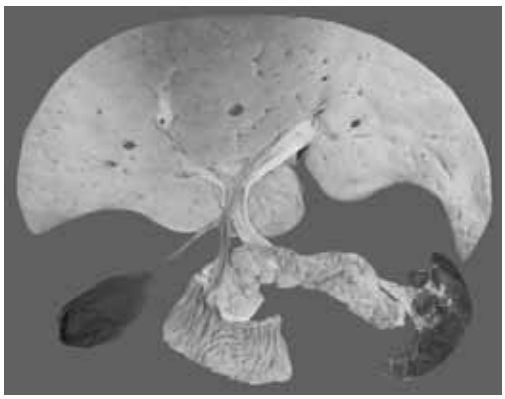

Figura 3. Fotografía del hígado por la superficie de corte donde se advierte aumentado de tamaño y de aspecto homogéneo.

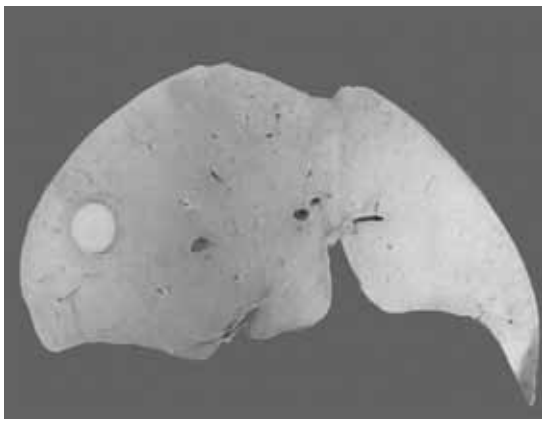

Figura 4. Corte del hígado que muestra nódulo bien delimitado de color blanquecino de 1.5 cm de diámetro.

En el sistema nervioso se apreció daño neuronal hipóxico difuso y microinfartos laminares subcorticales probablemente relacionados con las crisis de hipoglucemia).

Otra complicación responsable del cuadro final y probablemente desencadenante de la muerte fue una pancreatitis aguda. Esta lesión abarcaba aproximadamente 30 % del órgano, con necrosis de la glándula y extensión a la grasa circundante, saponificación y escaso exudado inflamatorio (Figura 5).

Los conductos excretores estaban ocupados por secreción espesa en forma de cálculos y destrucción del epitelio.

El resto de los órganos presentaba datos anatómicos de choque, con necrosis tubular aguda, necrosis aislada de hepatocitos, daño alveolar difuso y miopatía isquémica en músculo liso del tubo digestivo.

Finalmente los diagnósticos anatomopatológicos que se establecieron fueron los descritos en el cuadro II.

Comentario anatomopatológico

Este caso representa la historia natural de la glucogenosis tipo I que no puede ser controlada a través de medidas dietéticas y que ocasiona numerosas complicaciones metabólicas y anatómicas.

El diagnóstico de glucogenosis tipo I puede establecerse por las alteraciones histológicas características y que la distinguen de otros tipos de glucogenosis, aunque la determinación enzimática es necesaria para confirmar la alteración metabólica y sus subtipos.[5,6] Existen dos formas de glucogenosis tipo I: la tipo Ia por deficiencia de glucosa-6-fosfatasa y la tipo Ib con actividad enzimática normal pero con defecto en el sistema de transporte de la membrana microsomal, muy similares en el cuadro clínico e idénticas en la histopatología. Este caso parece corresponder al tipo Ia, ya que el tipo Ib presenta neutropenia persistente, infecciones frecuentes, úlceras en la mucosa del tubo digestivo y enfermedad inflamatoria intestinal.

La paciente desarrolló complicaciones que suelen presentarse en la glucogenosis tipo I que no fueron sospechadas en vida y que impactan en la evaluación pronóstica y manejo médico del padecimiento.

Los adenomas hepáticos ocurren en 22 a 75 % de los casos, dependiendo de la población estudiada. Son más frecuentes en adultos, aunque pueden presentarse en niños en edad preescolar. Pueden ser únicos o múltiples y complicarse con hemorragia o transformación maligna. Su fisiopatología no se conoce pero se supone que ocurren por el desequilibrio hormonal de la relación glucagón/insulina disparada por la hipoglucemia, así como por la activación de la mutagénesis debido al estrés oxidativo producido por ácidos grasos libres.[7,8]

El diagnóstico de estas neoplasias requiere estudios especiales, como ultrasonografía abdominal periódica, para su identificación temprana y seguimiento, ya que estos

Cuadro II. Diagnósticos anatómicos en glucogenosis tipo Ia

- Hepatomegalia (2400 *versus* 680 g)
- Hiperglucogenización de citoplasma y núcleos de hepatocitos
- Esteatosis hepática
- Datos anatómicos de hipertensión portal
- Ascitis (500 ml) red venosa colateral superficial
- Esplenomegalia congestiva
- Daño neuronal hipóxico con microinfartos en sustancia blanca (por hipoglicemias repetidas)
- Nefromegalia bilateral (110 *versus* 69 g derecho, y 120 *versus* 70 g izquierdo)
- Nefropatia vacular con esteatosis (síndrome de Fanconi por historia clínica)
- Talla baja
- Adenomas hepáticos (2)
- Pancreatitis aguda con necrosis grasa peritoneal (historia clínica de hipertrigliceridemia)
- Peritonitis aguda
- Datos anatómicos de choque
  - -Necrosis tubular aguda
  - -Miopatía isquémica en músculo liso de tubo digestivo
  - -Necrosis aislada de hepatocitos
  - -Edema pulmonar multifocal
- *Status* por gastrostomía

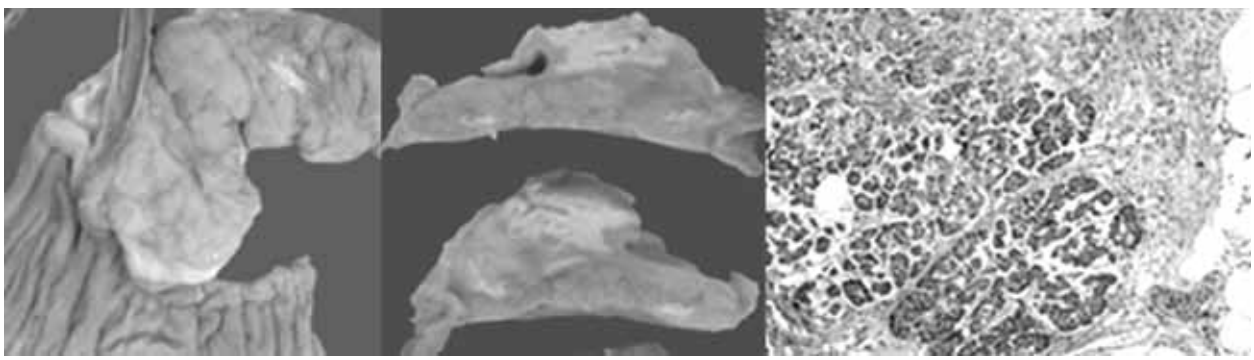

Figura 5. Corte del páncreas con áreas de color blanco que corresponden a necrosis. A la derecha, histología del páncreas que muestra la necrosis del tejido glandular y de la grasa vecina con inflamación.

adenomas pueden transformarse en hepatocarcinomas. Desafortunadamente no existen al momento marcadores clínicos o de laboratorio que permitan el diagnóstico de malignidad, por lo que el tratamiento depende de cada caso. La decisión puede ser expectante o quirúrgica y muchos autores consideran la presencia de adenomas como una indicación para trasplante hepático, particularmente si son múltiples, sintomáticos o con sangrado.[9]

Otra complicación que puede presentarse en la glucogenosis tipo Ia es la afección renal. Ésta puede ser de expresión muy variada; en el caso que presentamos se manifestó por síndrome de Fanconi y acidosis tubular, sin embargo, también hay alteraciones glomerulares que suelen presentarse como complicaciones tardías después de los 20 años de edad. Hay albuminuria, hiperfiltracion e hiperperfusión y con el tiempo los pacientes pueden desarrollar glomeruloesclerosis y fibrosis intersticial con insuficiencia renal.

Finalmente, la paciente desarrolló pancreatitis provocada por la hipertrigliceridemia. La hiperlipidemia es responsable de 1.3 a 11 % de los casos de pancreatitis cuando los niveles de triglicéridos alcanzan valores por encima de 1000 mg/dl. Por otra parte, 12 a 39 % de las pancreatitis presentan hipertrigliceridemia como factor asociado. El diagnóstico de la complicación pancreática es difícil, ya que el cuadro clínico suele estar enmascarado y al inicio los niveles de amilasa son normales porque los triglicéridos inhiben la amilasa circulante. Se han descrito varios mecanismos causales de pancreatitis en pacientes con hiperlipidemia:

1. Daño directo al tejido pancreático por los ácidos grasos que no están unidos a albúmina.
2. La acción de los quilomicrones, que pueden obstruir la circulación distal pancreática produciendo isquemia y la disminución genética de lipoproteinlipasa, generalmente de carácter autosómico recesivo.[10-12]

Referencias

1. **Velázquez A, Vela-Amieva M, Cicerón-Arellano I, Ibarra-González I, Pérez-Andrade ME, Olivares-Sandoval Z, et al.** Diagnosis of inborn errors of metabolism. Arch Med Res 2000;31:145.
2. **Cederbaum S.** Molecular diagnosis and inborn errors of metabolism: a practitioner's view. Genet Med 2000;2:345-349.
3. **Rake JP, Visser G, Labrune P, Leonard JV, Ullrich K, Smit GP.** Glycogen storage disease type I. Diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGS-DI). Eur J Pediatr 2002;161:S20-S34.
4. **Ozen H.** Glycogen storage disease. New perspectives. World J Gastroenterol 2007:13:2541-2553.
5. **Jevon GP, Finegold MJ.** Reliability of histological criteria in glycogen storage disease of the liver. Pediatr Pathol 1994;14:709-721.
6. **Göðüþ S, Koçak N, Ciliv G, Karabulut E, Akçören Z, Kale G, Caðlar M**. Histologic features of the liver in type Ia glycogen storage disease: comparative study between different age groups and consecutive biopsies. Pediatr Dev Pathol 2002;5:299-304.
7. **Lee PJ.** Glycogen storage disease type I: pathophysiology of liver adenomas. Eur J Pediatr 2002;161:S46-S49.
8. **Moses SW.** Historical highlights and unsolved problems in glycogen storage disease typo 1. Eur J Pediatr 2002;161S2-S9.
9. **Iyer SG, Chen CL, Wang CC, Wang SH, Concejero AM, Liu YW, et al.** Long term results of living donor liver transplantation for glycogen disorders in children. Liver Transplantation 2007;13:848-852.
10. **Jiménez-Forero SJ, Roa-Saavedra DX, Villalba MC.** Pancreatitis aguda secundaria a hipertrigliceridemia. Presentación de dos casos clínicos. Rev Esp Enferm Dig 2008;100:367-371.
11. **IanGan S, Edwards AL, Symonds CJ. Bech PL.** Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: a case-based review. World J Gastroenterol 2006;12:7197-7202.
12. **Yadad D, Pitchumoni CS.** Issues in hyperlipidemic pancreatitis. J Clin Gastroenterol 2003;26:54-62.