

Fisiopatología y tratamiento de la hiperlipidemia en la glucogenosis tipo I-a

Pathophysiology and treatment of hyperlipidemia in glycogenosis type I-a

Dra. Silvina Cuartas¹, Dra. María E. Pérez Torre²

¹ Médica pediatra. Experta en Lípidos, SAL. Directora del Grupo Dislipidemias, Buenos Aires, Argentina.

² Médica pediatra. Experta en Lípidos, SAL. Coordinadora del Grupo Dislipidemias, Buenos Aires, Argentina.

INTRODUCCIÓN

La glucogenosis tipo I-a es una enfermedad hereditaria de carácter recesivo, poco frecuente, que altera el metabolismo del glucógeno y cursa con dislipidemia secundaria grave. Se debe a mutaciones en los genes que codifican la enzima glucosa-6-fosfatasa (G-6-P), que resulta clave para el mantenimiento de la glucemia¹ y la homeostasis entre comidas.² Desde la infancia se observa retraso del crecimiento y baja tolerancia al ayuno, con hepatomegalia por acumulación del glucógeno y la grasa.³ La incidencia anual es de aproximadamente 1/100 000 nacimientos.⁴

La hipoglucemia en presencia de acidosis láctica, hepatomegalia y dislipidemia son rasgos patognomónicos de esta glucogenosis.⁵ Si bien las hiperlipidemias forman parte del campo de estudio de diferentes especialidades, el compromiso del metabolismo lipídico que genera esta enfermedad debe ser analizado y tenido en cuenta por los lipidólogos en forma interdisciplinaria.

CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 24 años con hiperlipidemia mixta grave, tratada con 10 mg de rosuvastatina y 200 mg de fenofibrato. El diagnóstico de glucogenosis I-a

se confirma por biopsia hepática percutánea a los 18 meses de vida. A los 6 meses comienza con mala progresión de peso, somnolencia, vómitos recurrentes, asociados con hipoglucemia, acidosis láctica y protrusión abdominal por hepatomegalia. Desde la sospecha diagnóstica se prohíbe el consumo de hidratos de carbono simples, azúcares y frutas. Actualmente, recibe 70 g de almidón de maíz crudo, diluido en agua, cada 4 h (día y noche), además de alopurinol, calcio y suplementos vitamínicos. En la actualidad presenta hepatomegalia moderada, adecuada evolución madurativa, peso y talla < P: 85, control de grosor de la íntima y media en carótida < 7 mm y controles cardiológicos anuales dentro de los límites normales. Practica hockey sobre césped tres veces por semana desde la infancia. A pesar de la administración del almidón crudo y del adecuado cumplimiento de las pautas nutricionales, ha presentado valores muy elevados de triglicéridos (con un registro máximo de 787 mg/dl) e hipercolesterolemia grave (326 mg/dl fue el valor máximo registrado) y colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) por encima de 170 mg/dl; con el tratamiento farmacológico se logran disminuir ambos valores por debajo de 200 mg/dl en los controles periódicos.

DISCUSIÓN

La glucogenosis I-a es un trastorno metabólico que produce una acumulación hepática excesiva de glucógeno y la activación de vías alternativas responsables de los cuadros de hiperlactacidemia, hiperuricemia e hipertrigliceridemia.³⁻⁷

Palabras clave: glucogenosis tipo I-a, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia. Las autoras declaran no tener conflicto de intereses en la realización del estudio.

Recibido en junio de 2020 – Aceptado en junio de 2020

Correspondencia:

Dra. Silvina Cuartas. E-mail: doctoracuartas@gmail.com

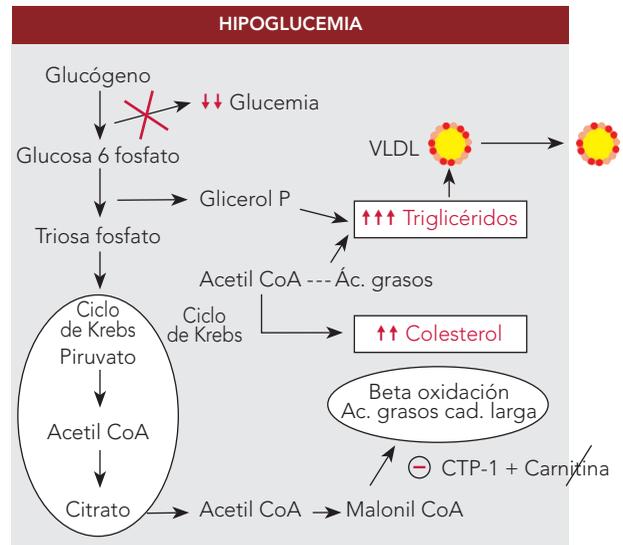
La enfermedad se manifiesta desde el nacimiento; en este caso, la hepatomegalia se sospechó por marcada protrusión abdominal, a partir de los 6 meses, asociada con hipoglucemia inducida por ayuno,^{3,4} que puede provocar convulsiones, aunque la precocidad del diagnóstico evitó que estas ocurrieran (Tabla 1). La disfunción de la G-6-P es un paso clave en la regulación de la glucemia, dado que es la encargada de hidrolizar la glucosa 6 fosfato en el citoplasma celular y constituye el paso final de la gluconeogénesis y la glucogenólisis.²⁻⁴ Debido a este bloqueo metabólico, galactosa, fructosa, glicerol, sorbitol y sacarosa no se metabolizan a glucosa.⁸

El tratamiento de esta glucogenosis tiene como objetivo principal evitar la hipoglucemia y las manifestaciones secundarias con una dieta fraccionada mediante comidas frecuentes y la administración de almidón crudo por vía oral (incluida la administración nocturna).⁴ Se utiliza harina fina de maíz (maicena), de 1.6 a 2.5 g/kg, como fuente de glucosa, inicialmente cada 3 o 4 h,⁴ que permite prolongar el tiempo de euglucemia entre comidas,³⁻⁶ además de una dieta hipograsa, normoproteica y con hidratos de carbono de absorción lenta que contribuyen a evitar la acidosis.⁴

Durante el ayuno se produce la acumulación intracelular de la glucosa 6 fosfato con derivación secundaria a la glucólisis y a la ruta de las pentosas fosfato. La glucólisis aumenta la producción de acetil-CoA, la lipogénesis y la malonil-CoA. Esta última inhibe la carnitina palmitoiltransferasa I CPT I que media el transporte de ácidos grasos

de cadena larga a través de la membrana mitocondrial para su beta oxidación, uniéndolos a las moléculas de carnitina (Figura 1). Es por este motivo que, a lo largo de la infancia, para evitar que la restricción de lípidos afecte el crecimiento, se recomienda una dieta reducida en grasas, complementada con triglicéridos de cadena media, que pueden ser metabolizados en las mitocondrias, independientemente del ciclo de la carnitina.⁴⁻⁹

Figura 1. Fisiopatología de la hiperlipidemia en la glucogenosis tipo I-a.



Adaptado de 4, 8, 9.
VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad; CTP-I, carnitina palmitoiltransferasa I.

Tabla 1. Presentación clínica y alteraciones bioquímicas específicas de la glucogenosis I-a.³⁻⁹

Síntomas clínicos	Laboratorio
Palidez	Hipoglucemia (en ayunas)
Vómitos	Hiperlactecemia
Somnolencia	Hiperuricemia
Temblores	Elevación de las enzimas hepáticas (leve)
Protrusión abdominal	Acidosis (bicarbonato bajo)
Hepatomegalia	Hipertrigliceridemia
Convulsiones	Hipercolesterolemia
Falta de crecimiento	

Específicamente, los pacientes con glucogenosis I-a presentan hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia graves, con elevación del colesterol asociado con lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y de densidad intermedia (IDL).¹⁻⁹ Esto se debe al aumento de la lipogénesis *de novo* y a una menor tasa de conversión de VLDL o VLDLc en IDL.⁸ El incremento de las concentraciones lipídicas es semejante al observado en los pacientes con riesgo significativo de aterosclerosis. Sin embargo, la información acumulada sugiere que los pacientes con esta enfermedad no tienen mayor riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica,¹⁻¹⁰ pero se desconoce la razón. Por lo tanto, la intervención preventiva debe focalizarse en normalizar los triglicéridos para reducir el riesgo de pancreatitis.⁴

La valoración del nivel de triglicéridos se considera el parámetro más útil en pacientes con esta enfermedad,

dado que permite garantizar un adecuado control metabólico.⁷ Su elevación suele observarse durante la adolescencia, cuando se registra una tendencia a transgredir las recomendaciones.⁵⁻⁷ El *European Study on Glycogen Storage Disease Type I* estableció que la frecuencia de los controles del perfil lipídico para asegurar un adecuado seguimiento debe realizarse acorde con la edad del paciente: cada 2 meses (0 a 3 años), cada 3 meses (3 a 20 años) y cada 6 meses en los adultos.¹⁰ Este estudio analizó en forma retrospectiva las concentraciones lipídicas de 231 pacientes con el tipo I-a en comparación con el grupo I-b y concluyó que la hipercolesterolemia y la trigliceridemia son más prevalentes y graves en los pacientes con glucogenosis I-a.¹⁰

En 2010, la Asociación de Enfermedad por Almacenamiento de Glucógeno informó que existe una relación positiva entre la hipertrigliceridemia grave y la mayor prevalencia de adenomas hepáticos.⁴⁻⁷ Para estadificar el riesgo se dividió a los pacientes en dos grupos: ≤ 500 mg/dl y por encima de ese valor.⁷ Este punto de corte coloca al caso analizado en el grupo con riesgo potencial e impone la necesidad de trabajar preventivamente en el cumplimiento de la alimentación fraccionada, las pautas nutricionales y la adhesión al tratamiento con fenofibrato.

A partir de 1974, con el uso de la gastroclisis nocturna, y desde 1984, cuando el tratamiento dietario con almidón crudo estuvo disponible, disminuyó la morbimortalidad y el foco de atención se desplazó a la prevención de complicaciones a largo plazo (principalmente, hepáticas y renales),⁴⁻⁷ para lo cual es necesario un enfoque interdisciplinario. El pronóstico de esta enfermedad es favorable, pero depende de la edad de diagnóstico, el tratamiento oportuno y el buen control metabólico a lo largo de la vida.³ Un adecuado control glucémico mejora las alteraciones metabólicas y los parámetros clínicos, aunque persista la hiperlipidemia, que solo responde parcialmente a las pautas nutricionales.⁴

CONCLUSIONES

La alimentación fraccionada y el tratamiento nutricional son la piedra angular para el tratamiento de la hiperlipidemia por glucogenosis tipo I-a. Los objetivos principales son evitar la hipoglucemia manteniendo niveles de glucosa > 70 mg/dl y

asegurar un estricto control metabólico, que permita la prevención y la detección temprana de complicaciones asociadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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 Inher Metab Dis* 30(3):406, 2007.
2. Chou J, Mansfield B. Gene therapy for type I glycogen storage diseases. *Curr Gene Ther* 7(2):79-88, 2007.
3. Daza Cárdenas J. Enfermedad de von Gierke: nuevas tendencias en el manejo. *Revista Med* 20(2):60-64, 2012.
4. Cornejo EV, Raimann BE Glucogenosis tipo I y III. *Rev Chil Nutr* 33(2):135-141, 2006.
5. Froissar R, Piraud M, Mollet Boudjemline A, Vianey-Saban C, Petit F, Hubert-Buron A, et al. Glucose-6-phosphatase deficiency. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 6:27, 2011.
6. Flores-Alvarado L, Ramírez-García S, Domínguez-Rosales J, Palomar-Llamas A, Villa-Ruano N, Zurita-Vásquez G, et al. Serie de casos de glucogenosis con hiperlipidemias. *Salud y Administración* 1(1):35-38, 2014.
7. Derks T, van Rijn M. Lipids in hepatic glycogen storage diseases: pathophysiology, monitoring of dietary management and future directions. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 38(3):537-543, 2015.
8. Bandasma R, Prinsen B, de Sanin Van-der Velden M, Rake J, Boer T, Smit G, 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* 63(6):702-707, 2008.
9. Varas S. Glucogenosis. En: *Química biológica patológica*; 16-20. 2017.
10. Rake J, Visser G, Labrune P, Leonard J, Ullrich K, Smit P. Guidelines for management of glycogen storage disease type I. *European Study on Glycogen Storage Disease Type I. Eur J Pediatr* 161:112-119, 2002.