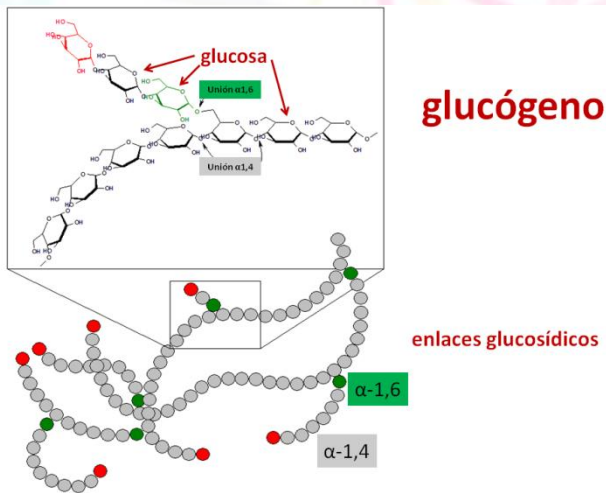


GLUCOGENOSIS HEPÁTICAS

¿QUÉ SON LAS GLUCOGENOSIS?

Las glucogenosis (GSD: del inglés glycogen storage diseases) son un grupo de enfermedades hereditarias que afectan al metabolismo del glucógeno, bien sea a su degradación para transformarse en glucosa, bien sea a su síntesis, que puede resultar escasa o anómala.

¿QUÉ ES EL GLUCÓGENO?



glucógeno

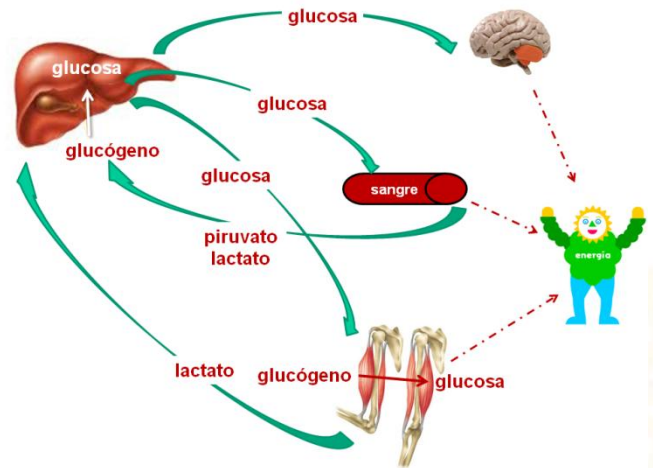
enlaces glucosídicos

Es un polímero formado por **cadena de glucosa muy ramificadas**. Estas cadenas están formadas por enlaces glucosídicos α-1,4 (amilosa: el 90% de ellos) que se ramifican mediante enlaces glucosídicos α-1,6 (amilopectina: el 10% restante). Esta estructura le proporciona gran solubilidad y muchos puntos de acceso a enzimas glucogenolíticas, que pueden hidrolizarlo (romperlo) fácilmente cuando convenga.

Su misión es liberar glucosa cuando el organismo la requiera, es decir, cuando necesite la energía que proporcionará la degradación de glucosa.

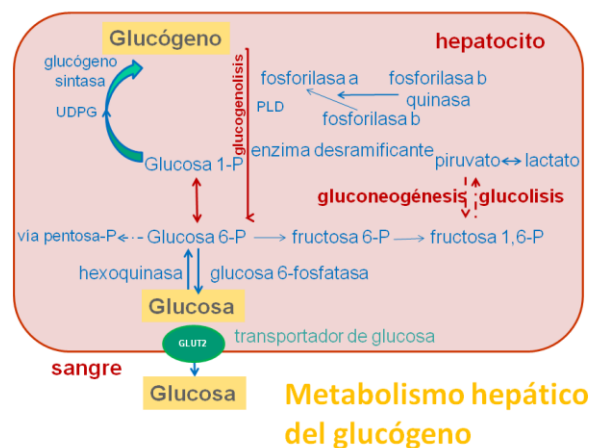
El glucógeno se halla abundantemente **almacenado en el hígado** y, en menor cantidad, en el **músculo esquelético** y otros tejidos, como el cerebro. El glucógeno almacenado en el hígado **se transforma en glucosa mediante la glucogenolisis**, y la glucosa se libera a la sangre para mantener la glucemia (concentración de glucosa libre en la sangre), siendo utilizada por todos los tejidos que no son capaces de

para sus el músculo es una fuente de energía para las propias células musculares que lo almacenan.



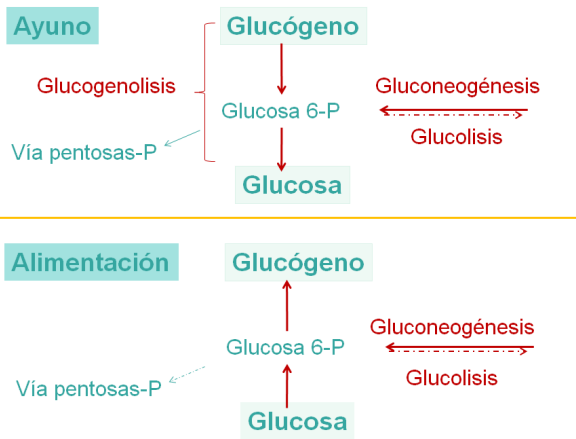
¿CÓMO FUNCIONA EL MECANISMO HEPÁTICO DEL GLUCÓGENO?

El glucógeno se sintetiza y degrada mediante una serie de reacciones enzimáticas altamente reguladas. Se hallan resumidas en el esquema adjunto.



Metabolismo hepático del glucógeno

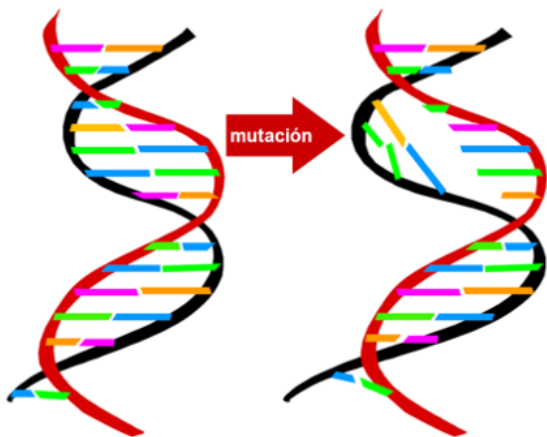
La primera parte del proceso de degradación implica la transformación del glucógeno en glucosa y se conoce como glucogenolisis, mientras que la posterior transformación de glucosa en piruvato se conoce como glucólisis. El proceso inverso de transformación de piruvato en fructosa 1,6-difosfato para formar nuevamente glucosa se conoce como gluconeogénesis.



Estas vías no reversibles (funcionan en un solo sentido) se regulan mediante hormonas y otras enzimas activadoras o inhibidoras, dependiendo de las necesidades energéticas.

Durante el ayuno prolongado se pone en marcha la glucogenolisis y la gluconeogénesis, para mantener la homeostasis de glucosa en sangre (glucemia). Después de la alimentación, la gluconeogénesis aún está activa, en este caso para sintetizar glucógeno a partir de la glucosa.

¿POR QUÉ SE PRODUCEN LAS GLUCOGENOSIS?



Cualquier defecto en alguna de las proteínas implicadas en el metabolismo del glucógeno o alguno de sus mecanismos reguladores puede causar una alteración de dicho metabolismo que dé lugar a su acumulación excesiva o su síntesis deficiente o anómala.

Todas estas proteínas están **determinadas genéticamente** (codificadas), por lo que **las mutaciones** (cambios estables y hereditarios) en los genes que las codifican, que alteren la síntesis correcta de estas proteínas y, por lo tanto, su estructura y su función, causarán **alteraciones en el metabolismo del glucógeno**

que tendrán unas consecuencias clínicas y bioquímicas, que conocemos como **glucogenosis**.

Los dos tejidos que se verán más afectados cuando se produce un defecto del metabolismo del glucógeno son aquellos en los que dicho metabolismo es más activo, **el hígado y el músculo**. Trataremos las glucogenosis hepáticas y musculares en dos apartados diferentes.

¿QUÉ SON LAS GLUCOGENOSIS HEPÁTICAS?

Son el conjunto de enfermedades hereditarias que afectan al metabolismo del glucógeno almacenado en **el hígado**. En general, están causadas por deficiencias de enzimas implicadas en el metabolismo hepático del glucógeno.

Clínica de glucogenosis hepática



hepatomegalia



hipoglucemia



retraso de crecimiento

Las GSD hepáticas serán tratadas en su conjunto, porque tienen unas características clínicas similares (**hepatomegalia, hipoglucemia y retraso del crecimiento**), aunque su gravedad y complicaciones son diferentes.

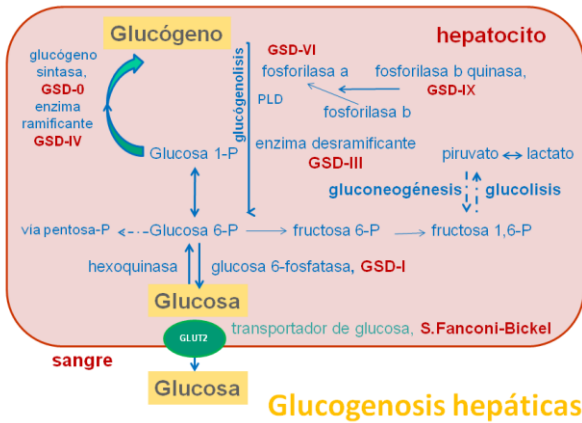
¿CUÁLES SON LAS PRINCIPALES GLUCOGENOSIS HEPÁTICAS?

Glucogenosis (GSD) hepáticas

Tipo de GSD, nombre enfermedad	Defecto enzimático o transportador (gen)	Órgano afectado
Ia, von Gierke	Glucosa-6-fosfatasa (G6PC)	Hígado, riñón
Ib	Glucosa-6-fosfatasa traslocasa (SLC37A4)	Hígado, riñón, leucocitos
III, Cori, Forbes	Enzima desramificante (AGL)	Hígado, músculo
IV, Anderson	Enzima ramificante (GBE1)	Hígado
VI, Hers	Fosforilasa (PYGL)	Hígado
IX	Fosforilasa-β-quinasa (PHKA2)	Hígado y/o músculo
0	Glucógeno sintasa (GYS2)	Hígado
Síndrome de Fanconi-Bickel (GSD secundaria)	Transportador GLUT2 (SLC2A2)	Hígado, riñón

Se denominan por números romanos, por los síndromes relacionados con la primera descripción clínica y con los nombres de las proteínas enzimáticas deficientes en cada enfermedad. Estos nombres, así como los órganos primordialmente afectados en ellas están resumidos en la Tabla adjunta.

En la Figura se señalan las glucogenosis (GSD) hepáticas en rojo.

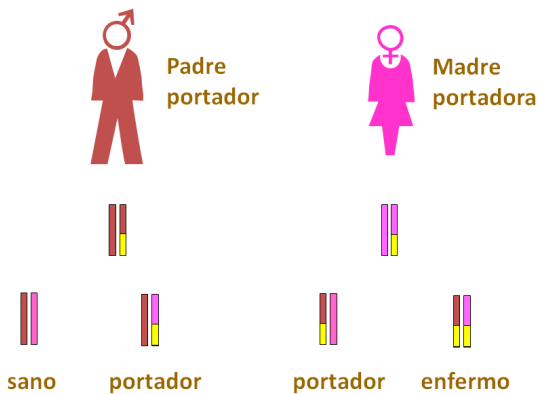


Glucogenosis hepáticas

¿CÓMO SE HEREDAN LAS GLUCOGENOSIS HEPÁTICAS?

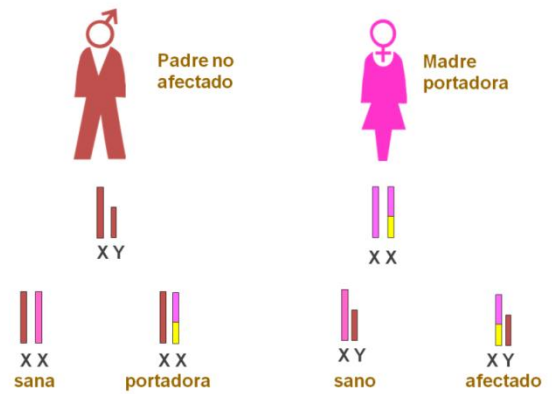
Estas deficiencias son trastornos genéticos principalmente de herencia **autosómica recesiva**, es decir, los padres son portadores de mutaciones en uno de estos genes, aunque no sufren los efectos de la deficiencia enzimática. Si ambos padres transmiten la mutación al niño, éste sufrirá una **glucogenosis**.

Herencia autosómica recesiva



Existe una forma de glucogenosis (GSD-IXa) **ligada al cromosoma X**, es decir, de herencia materna.

Herencia ligada al sexo



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS DE LAS GLUCOGENOSIS HEPÁTICAS

Todas las glucogenosis hepáticas se caracterizan clínicamente por presentar hepatomegalia y retraso del crecimiento, pero la afectación hepática es muy grave en la **GSD- Ia**, causada por la **deficiencia de glucosa 6-fosfatasa**, ya que dicha deficiencia impide la formación de glucosa a partir de glucosa 6-P. La hepatopatía puede aparecer ya al nacimiento o en el período neonatal y va acompañada de hipoglucemia grave, acidemia láctica, acidosis metabólica, hiperuricemia e hiperlipidemia.

Glucogenosis hepáticas

Tipo de GSD	Características clínicas	Alteraciones bioquímicas
Ia, von Gierke	Hepatomegalia +++, retraso del crecimiento	Hipoglucemia +++, acidemia láctica, uricemia++, lipidemia, cetosis leve
Ib	Hepatomegalia, retraso del crecimiento, neutropenia, úlceras orales e intestinales	Hipoglucemia +++, acidemia láctica, uricemia++, lipidemia, cetosis leve
III, Cori, Forbes	Hepatomegalia, retraso del crecimiento	Hipoglucemia, cetosis++, hiperlipidemia, CK, transaminasas
IV, Andersen	Hepatomegalia, retraso del crecimiento, distensión abdominal, cirrosis	Hipoglucemia infrecuente
VI, Hers	Hepatomegalia, retraso del crecimiento, distensión abdominal	Hipoglucemia, cetosis leve
IXa,c	Hepatomegalia, retraso del crecimiento (GSD-IXa: herencia ligada al X)	Hipoglucemia, cetosis leve, hiperlipidemia moderada
IXb	Hepatomegalia, retraso del crecimiento, hipotonía, debilidad muscular	Hipoglucemia, cetosis leve, hiperlipidemia moderada
S. Fanconi-Bickel	Hepatomegalia, tubulopatía de Fanconi, retraso del crecimiento	Hipoglucemia (ayuno), glucosuria, hiperaminoaciduria, acidosis, hiperfosfatemia,...

La variante **GSD-Ib** está causada por la **deficiencia de la traslocasa de glucosa 6-fosfato** al retículo endoplasmático, donde la glucosa 6-fosfatasa transforma la glucosa 6-P en glucosa, que posteriormente pasa a la sangre. La GSD-Ib, que tiene el mismo efecto bioquímico que la GSD-Ia, se presenta además con neutropenia (disminución del número de neutrófilos en sangre) desde leve hasta agranulocitosis

(disminución importante del número de neutrófilos), que determina la aparición de úlceras orales o intestinales.

La **GSD-III** está causada por la **deficiencia de amilo 1,6-glucosidasa o enzima desramificante** (rompe los enlaces α -1,6 glucosídicos). Existen variantes más frecuentes de expresión hepática y muscular (IIIa) o solo hepática (IIIb). La expresión clínica es más leve que la GSD-I y toleran mejor el ayuno.

La **GSD-IV o amilopectinosis** está causada por la **deficiencia de enzima ramificante**, que causa la acumulación de un glucógeno anómalo, no ramificado, parecido a la amilopectina (poliglucosán: polímero de glucosa) que se acumula en tejidos causando daño celular. La GSD-IV se presenta entre los 3-15 meses con hepatomegalia, fallo de medro y distensión abdominal, y puede derivar a una hepatopatía crónica (cirrosis). Existen formas de afectación multisistémica, que afectan hígado y músculo, presentando además hipotonía y miocardiopatía.

Los **defectos del sistema de la fosforilasa hepática** comprenden las **deficiencias de fosforilasa hepática (GSD VI) y de fosforilasa quinasa (GSD-IX)**. La **fosforilasa hepática** rompe las cadenas lineales de glucógeno para producir glucosa 1-P, pero debe activarse mediante la acción de la **fosforilasa quinasa**, es decir, que actúan coordinadamente. Las formas hepáticas de ambos tipos tienen un cuadro clínico similar, más leve que los anteriores y con mejor pronóstico. La GSD-IX tiene 6 subtipos, siendo los hepáticos las formas GSD IXa (de herencia ligada al cromosoma X y la más frecuente) y GSD IXc (no ligada al X) y la GSD-IXb, hepática y muscular.

La **deficiencia de la isoforma hepática de glucógeno sintetasa o GSD-0**, está causada por un defecto en la capacidad de acumular glucógeno y no presenta hepatomegalia, aunque sí talla baja e hipoglucemia cetósica.

Finalmente, la **deficiencia de GLUT2**, aunque es una alteración de **transporte de glucosa**, los pacientes muestran una clínica similar a las GSD, con alteración de la glucogenolisis y neoglucogénesis (formación de glucosa a partir del piruvato). Las manifestaciones clínicas aparecen entre los 3-10 meses y consisten en hepatomegalia, tubulopatía de Fanconi (glucosuria, hiperfosfaturia, hiperaminoaciduria).

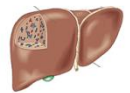
¿CÓMO SE DIAGNOSTICAN LAS GLUCOGENOSIS HEPÁTICAS?

El diagnóstico se basa en la clínica de hepatomegalia, retraso del crecimiento e hipoglucemia. Las determinaciones bioquímicas de glucemia, lactato, cuerpos cetónicos, función hepática, ácido úrico, metabolismo lipídico (colesterol y triglicéridos) y hemograma, así como pruebas dinámicas (sobrecarga oral de glucosa y curvas de glucagón y galactosa) aportan datos para el diagnóstico diferencial entre las GSD. Las técnicas de imagen y la biopsia hepática informan del aumento de glucógeno hepático y presencia de grasas (esteatosis), fibrosis o cirrosis.

Diagnóstico de glucogenosis



¿Sospecha clínica?



Estudios bioquímicos



↓glucosa, ↑lactato
↑cuerpos cetónicos
↑á.úrico, triglicéridos



función renal



↓enzimático



Estudio genético



Mutaciones genes implicados

El diagnóstico bioquímico se confirma mediante la **demonstración del defecto enzimático** en biopsia de hígado o eritrocitos y el **estudio genético**, que es indispensable para el consejo genético y diagnóstico prenatal si se requiere.

¿EXISTE TRATAMIENTO PARA LAS GLUCOGENOSIS HEPÁTICAS?

En la mayoría de los casos está encaminado a la prevención de las hipoglucemias con medidas dietéticas (comidas frecuentes, introducción de carbohidratos de absorción prolongada, etc). Normalmente el pronóstico es bueno si se realizan los controles y el seguimiento adecuado.

Algunos tipos de glucogenosis como la GS-I pueden tener complicaciones renales y óseas, que hay que seguir de cerca. También es frecuente el retraso de crecimiento que, en algunos casos, se puede prevenir con una nutrición adecuada.

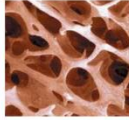
El trasplante hepático está indicado en algunas formas graves que no responden bien al tratamiento nutricional y tienden a derivar a una cirrosis (GSD-I, III o IV)..

Tratamiento de glucogenosis hepáticas

Prevención



hipoglucemia



osteopenia



retraso de crecimiento

- Tratamiento dietético nutricional
- Hidratos de carbono de absorción lenta
- Infusión nocturna de polímeros de glucosa
- Suplementos vitamínicos y minerales

Las glucogenosis hepáticas son enfermedades potencialmente graves si no se diagnostican y tratan adecuadamente. El diagnóstico y tratamiento temprano mejoran mucho la calidad de vida de los pacientes que las padecen.



Passeig Sant Joan de Déu, 2
08950 Esplugues de Llobregat
Barcelona, España
Tel: +34 93 203 39 59

www.hsjdbcn.org / www.guiametabolica.org

© Hospital Sant Joan de Déu. Todos los derechos reservados.