RAEM
REVISTA ARGENTINA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

Caso Clínico

Hipoglucemia Refractaria como signo de Glucogenosis Temprana en pediatría

GUTIÉRREZ-GAITÁN MP[1,5]*, HERNÁNDEZ-CORREDOR, LJ[2], PINZÓN-SALAMANCA JY[1,2,3,4], SUESCÚN-VARGAS JM[1,2,3,4]

[1]Instituto Roosevelt, Bogotá, Colombia. [2]Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia. [3]Facultad de Medicina, Universidad de la Sabana, Cundinamarca, Colombia. [4]Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia. [5]Facultad de Medicina, Universidad del Bosque, Bogotá Colombia.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido: 09 diciembre de 2020
Revisión: 24 de enero de 2021
Aceptado: 27 de marzo de 2021

Palabras clave:
Hipoglucemia
Glucogenosis
Enfermedad por almacenamiento de glucógeno

RESUMEN

La hipoglucemia clínica se define como una concentración de glucosa en plasma lo suficientemente baja como para causar síntomas y/o signos de deterioro de la función cerebral. Muchas enfermedades pueden causar hipoglucemia y la glucogenosis es una de estas; una enfermedad descripta en 1952 por Cori y Cori, y conocida como enfermedad de von Gierke o deficiencia de glucosa-6-fosfatasa. La frecuencia de todos los tipos de glucogenosis es de 1:20000 a 1:25000 en recién nacidos vivos. En esta publicación presentamos el caso de un paciente con antecedente de hipoglucemia desde el primer día de vida, asociado a múltiples hospitalizaciones por la misma causa. Su perfil de laboratorio y las pruebas de estrés metabólico sugirieron glucogenosis por lo que se consideró tratamiento con dieta fraccionada y almidón crudo. Se tomó panel genético para glucogenosis el cual se encuentra pendiente. La hipoglucemia persistente es un hallazgo común de las glucogenosis, las cuales requieren de un estudio exhaustivo y un manejo individualizado para obtener el mejor resultado clínico y las menores secuelas posibles.

Keywords:
Hypoglycemia
Glycogenoses
Glycogen Storage Disease

ABSTRACT

Clinical hypoglycemia is defined as a plasma glucose concentration low enough to cause symptoms and / or signs of impaired brain function. Many diseases can cause hypoglycemia, and glycogenosis is one of these; a disease described in 1952 by Cori and Cori, and known as von Gierke's disease or glucose-6-phosphatase deficiency. The frequency of all types of glycogenosis is 1:20000 to 1:25000 in live newborns. In this publication we present the case of a patient with a history of hypoglycemia from the first day of life, associated with multiple hospitalizations for the same cause. Its paraclinical profile and metabolic stress tests suggested glycogenosis, so treatment with fractionated diet and raw starch was considered. Genetic panel for glycogenosis was taken, which is pending. Persistent hypoglycemia is a common finding of glycogenosis, which requires an exhaustive study and individualized management to obtain the best clinical result and the fewest possible sequelae.

*Autor para correspondencia: moni18gutierrez@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La hipoglucemia clínica se define como una concentración de glucosa en plasma lo suficientemente baja como para causar síntomas y/o signos de deterioro de la función cerebral[1]. Los bebés y niños pequeños requieren un consumo de glucosa cerebral de aproximadamente 4-6 mg/kg/min, aunque, el cerebro también puede usar cetonas y lactato como fuente de energía en caso de que la glucosa no sea suficiente[1]. En niños, antes de realizar un diagnóstico de hipoglucemia persistente, debe ser confirmada mediante diferentes mediciones seriadas o repetitivas de glucosa, ya que pueden existir situaciones que cursan con hipoglucemias transitorias que no requieran seguimiento[1]. La hipoglucemia persistente suele ser el resultado de un defecto congénito o genético en la regulación de la secreción de insulina, deficiencia de cortisol y/u hormona del crecimiento, o defectos en el metabolismo de la glucosa, el glucógeno y los ácidos grasos[1]. Las glucogenosis son un grupo de errores del metabolismo que se caracterizan por la acumulación de glucógeno en varios tejidos. Dependiendo de los tejidos comprometidos su presentación clínica puede ser variada[2]. La primera glucogenosis fue descrita en 1952 por Cori y Cori[3], y es conocida como enfermedad de vonGierke o deficiencia de glucosa-6-fosfatasa. La frecuencia de todos los tipos de glucogenosis es de 1:20000 a 1:25000 en recién nacidos vivos. Se han identificado 12 tipos de glucogenosis, de las cuales 9 corresponden a deficiencias enzimáticas que afectan el músculo, en forma aislada o en conjunto con otros tejidos[3]. Los tipos más frecuentes de glucogenosis son los I, II, III y VI[3]. Se hace a continuación la presentación de un caso clínico de un paciente pediátrico con diagnóstico de trastorno del almacenamiento del glucógeno, dado la correlación entre el cuadro clínico y perfil paraclínico.

CASO CLÍNICO

Paciente producto de segunda gestación, embarazo a término, peso de 2850 gramos y una talla de 50 cm, padres no consanguíneos. La madre presentó diabetes gestacional e hipotiroidismo, controlados con metformina y levotiroxina. Al primer día de vida, presenta dificultad en la succión, posterior somnolencia, con hipoglucemia documentada de 10 mg/dl, sin convulsiones, requiriendo 4 días de hospitalización sin diagnóstico claro. Presentó sostén cefálico a los 4 meses, rolados a los 5 meses, sedestación a los 6 meses, con marcha a los 15 meses. A los 16 meses cursó con cuadro de fiebre y vómito en cuncho de café con glucemia de ingreso en 21 mg/dl, posterior síndrome de dificultad respiratoria súbita que se manejó con ventilación mecánica por 2 días, evidencia de acidosis metabólica severa (pH: 7.28 HCO3: 9.6) con anión GAP elevado, hiperlactatemia (Lactato: 5.20 mmol/L.) hipercetósis, sin alteración del amonio. Requirió hospitalización por 20 días durante los cuales cursa con encefalopatía intermitente y disfunción ventricular cardíaca moderada. 20 días posteriores a su egreso, presentó cuadro de diarrea y vómito, con nuevo episodio de hipoglucemia persistente (30-80 mg/dl). Se realizaron pruebas de estrés metabólico encontrando en prueba crítica de ayuno la aparición de hipoglucemia (30-50 mg/dl) sin superar más de las 6 horas de ayuno. Presentó durante hospitalización bacteriemia por E. Cloacae, taquicardia secundaria y disfunción ventricular izquierda moderada sin signos de congestión ni bajo gasto, con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) de 31% e hipertensión pulmonar moderada. Se dieron recomendaciones con dieta fraccionada, restricción de azúcares e inicio de maicena cocida. Durante aproximadamente 3 meses el paciente se encontró asintomático. Desde los 19 meses hasta los 24 meses presentó eventos recurrentes de hipoglucemia persistente asociado a síndromes eméticos. No presentó alteraciones a nivel cerebral, ni signos de focalización neurológica durante los eventos, tampoco regresión del neurodesarrollo, ni alteración de la curva del crecimiento. Se realizó segunda prueba de estrés metabólico, documentando marcada elevación de ácido láctico, elevación moderada de ácido 3 hidroxibutírico, ácido 2 hidroxibutírico y ácido acetoacético con presencia de ácido fumárico. Adicional a esto, la muestra de ácidos orgánicos presentó excreción aumentada de varios cuerpos cetónicos e hipercolesterolemia total, considerando nuevamente dieta fraccionada y almidón crudo. Se tomó panel genético para glucogenosis el cual se encuentra pendiente. Actualmente, se encuentra con retraso del lenguaje expresivo, probablemente secundario a falta de estimulación y alteración ambiental por no asistencia a jardín, secundario a las múltiples hospitalizaciones previas. A nivel sistémico ha presentado eventos de miocardiopatía o disfunción ventricular, los cuales han resuelto al mejorar la descompensación metabólica. Tampoco se documentó alteración renal o pulmonar.

DISCUSIÓN

La hipoglucemia es un desorden heterogéneo con una amplia posibilidad de etiologías que puede afectar desde el recién nacido hasta el adolescente. La hipoglucemia generalmente es el producto de defectos congénitos o genéticos en la regulación de la secreción de insulina, deficiencia de cortisol y hormona de crecimiento, defectos en el metabolismo de la glucosa, glucógeno y ácidos grasos[4]. La aproximación a su diagnóstico y manejo implica un reto para el pediatra debido a las dificultades que se presentan en su identificación temprana, dado que los síntomas son inespecíficos. La confirmación de la hipoglucemia normalmente requiere de mediciones repetidas de glucosa plasmática; un reconocimiento temprano y un tratamiento oportuno para prevenir las principales secuelas de esta patología[1,4]. La Sociedad Latinomericana de Endocrinología Pediátrica (SLEP) define hipoglucemia como un valor de glucosa plasmática lo suficientemente baja como para causar signos y síntomas que deterioran la función cerebral[5]; esta concentración va a depender de la capacidad de cada organismo para utilizar otras fuentes alternativas de energía y las concentraciones de glucosa previa. Dentro de los síntomas tempranos encontramos sudoración, taquipnea,

náusea y vómito; si esto no es corregido de manera temprana, puede presentar compromiso neurológico dado por irritabilidad, confusión, alteraciones en el habla, cefalea, convulsiones y coma[5,6]. Para el estudio de un paciente con hipoglucemia, es necesario evaluar las características clínicas de presentación inicial que se pueden evidenciar en el paciente, como lo son: el tiempo de hipoglucemia en relación a el estado de ayuno, la afectación visceral (hepatoesplenomegalia y cardiomiopatía), la afectación neurológica y signos sugestivos de insuficiencia endocrina (talla baja, alteraciones genitourinarias, hiperpigmentación, anorexia, pérdida de peso e hipotensión, etc)[6]. De igual manera, es necesario tomar una muestra crítica en el momento de la hipoglucemia para medir así precursores metabólicos y hormonas involucradas en la contrarregulación de la glucosa (glucosa, insulina, hormona de crecimiento, cortisol, lactato, piruvato, beta hidroxibutirato, ácidos grasos libres, carnitina, aminoácidos de cadena ramificada e IGFBP-1)[7].

Al analizar nuestro caso podemos identificar varios de los síntomas característicos de la hipoglucemia como son la alteración del estado de conciencia, somnolencia y vómito. Después de realizar los estudios de laboratorio adecuados, se descarta en primera estancia causas endocrinológicas como hiperinsulinismo, insulinoma, déficit de cortisol, déficit de IGF II, déficit de hormonas contrarreguladoras y panhipopituitarismo. Al realizar cetosis masiva, se descarta adicionalmente trastornos en la beta oxidación. Si bien los niveles de hormona de crecimiento encontrados en el paciente no son los esperables, es muy poco probable que sea la etiología del cuadro, dado que el paciente presentaría una talla baja, que no tiene. Los estudios metabólicos evidenciaron, niveles de ácidos orgánicos en aumento de ácido 3-hidroxibutírico y ácido acetoacético, los cuales se encuentran relacionados con la excreción masiva de cetonas. También se encontró aumento de ácido láctico y de ácido piroglutámico, un metabolito del glutatión, el cual puede estar aumentado en algunas formas de glucogénesis adicional a intoxicación por acetaminofén, efectos metabólicos de ciertos antibióticos o la ingesta de ciertas fórmulas infantiles; sin embargo, el paciente no se encontraba expuesto a ninguno de estos últimos factores mencionados, aumentando la sospecha de un trastorno del almacenamiento del glucógeno. Los niveles elevados de ésteres de carnitina y la elevación de acetilcarnitina C2 y butirilcarnitina C4OH, son compatibles con cetosis y acidosis láctica. Por lo tanto, se consideró como primera posibilidad trastorno del almacenamiento del glucógeno, dado el cuadro clínico actual correlacionado con su perfil de laboratorio.

El glucógeno es la forma de depósito de la glucosa; la ruptura de los depósitos que se encuentran en el músculo y en el hígado permite la suplencia de glucosa constantemente a las diferentes células del organismo. Para la ruptura del glucógeno se requiere la presencia de un grupo de enzimas y la falla en alguna de ellas es la que da lugar a las glucogenosis[8]. Nuestro paciente presentó características asociadas a las enfermedades por depósito de glucógeno como lo son hipoglucemia ante los periodos de ayuno o estrés, acidosis metabólica con hiperlactatemia, hipercetosis, hiperlipidemia y compromiso miocárdico[2,8]. Si bien no presenta hepatomegalia, se han documentado reportes de casos con una gran heterogeneidad fenotípica resultado de variantes patogénicas que incluso varían entre individuos con la misma variante genética. Las alteraciones como la miocardiopatía son secundarias a la afectación del músculo por la acumulación del glucógeno en el miocardio; algunos de los fenotipos de las glucogenosis cursan adicionalmente con infecciones bacterianas repetidas secundarias a disminución de los neutrófilos, que pudo ser el caso de nuestro paciente.

En conclusión, la hipoglucemia persistente es un hallazgo común de las glucogenosis, las cuales requieren de un estudio exhaustivo y un manejo individualizado para obtener el mejor resultado clínico y las menores secuelas posibles.

Conflictos de interés: Todos los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Financiación: Todos los autores declaran que no se recibió ningún tipo de ayuda económica para la realización del manuscrito.

Descargo de responsabilidad: Los autores declaran que las opiniones expresadas en el artículo presentado son propias y no una posición oficial de la institución.

BIBLIOGRAFIA

1. **Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, Harris D, Haymond MW, Hussain K, et al.** Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children. J Pediatr. 2015; 167:238-45.
2. **Hendriksz CJ, Gissen P.** Glycogen storage disease. Pediatrics Child Health (Oxford). 2011; 21:84-9.
3. **Cornejo V, Raimann BE.** Glucogenosis Tipo I y III. Rev Chil Nutr. 2006; 33:135-41.
4. **Gandhi K.** Approach to hypoglycemia in infants and children. Transl Pediatr. 2017; 6:408-20.
5. **Ghosh A, Banerjee I, Morris AA.** Recognition, assessment and management of hypoglycaemia in childhood. Arch Dis Child. 2016; 101:575-80.
6. **Ponzi E, Maiorana A, Lepri FR, Mucciolo M, Semeraro M, Taurisano R, et al.** Persistent Hypoglycemia in Children: Targeted Gene Panel Improves the Diagnosis of Hypoglycemia Due to Inborn Errors of Metabolism. J Pediatr. 2018; 202:272-8.e4.
7. **Hoffman R, Chrousos G, Bowden S, Roth K.** Pediatric Hypoglycemia Workup - Critical samples. Medscape. Updated: Sep 2019.
8. **Marion RW, Paljevic E.** The Glycogen Storage Disorders. Pediatr Rev. 2020; 41:41-4.