

# Nódulos Hepáticos en Adolescente con Glucogenosis Tipo Ia.

**Autores** Betzabeth Quintana, Karolina López, Dianora Navarro, Katiuska Belandria

**Afiliación** Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica "Dra Georgette Daoud." Hospital "Dr. Miguel Pérez Carreño". I.V.S.S., Caracas, Venezuela

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2012;66(3):187-189. Sociedad Venezolana de Gastroenterología, Caracas, Venezuela. ISSN 0016-3503.

Autor correspondiente: Betzabeth Quintana. Médico Gastroenterólogo. Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica "Dra Georgette Daoud." Hospital "Dr. Miguel Pérez Carreño". I.V.S.S., Caracas. Venezuela

Correo-e: dianora.navarro@gmail.com

Fecha de Recepción: Marzo 2012. Fecha de Revisión: Mayo 2012. Fecha de Aprobación: Junio 2012.

## Resumen

La glucogenosis tipo I o Enfermedad de Gierke, es una enfermedad metabólica, hereditaria, por deficiencia de la Glucosa-6-Fosfatasa, que ocasiona acumulo anormal de glucógeno en hígado, riñón y mucosa intestinal. Las manifestaciones clínicas: hipoglucemia, hepatomegalia, hiperlactacidemia, hiperlipidemia. Las complicaciones a largo plazo: gota, insuficiencia renal progresiva y adenoma hepático en la segunda o tercera década de la vida. Caso clínico: adolescente masculino de 12 años, en control desde su diagnóstico de Glucogenosis Ia a los 7 meses, con tratamiento nutricional y manejo multidisciplinario. El paciente presenta mal control metabólico con hipoglicemias recurrentes y hospitalizaciones secundarias a transgresión dietética. Examen físico: palidez cutánea mucosa moderada, obesidad troncal, cara de muñeca, abdomen prominente, hepatoesplenomegalia y postura lordótica. En control ecográfico, se reporta: nefromegalia bilateral y hepatoesplenomegalia difusa con lesiones de aspecto nodular, múltiples, intrahepáticas, sugestivas de Adenoma hepático. La biopsia de las lesiones: daño hepatocelular difuso, glucogenosis tipo I. TAC abdominal: hepatomegalia con 4 lesiones nodulares (adenomas) y lesión de ocupación de espacio hipercaptante en segmento hepático IV. En su seguimiento anual, se solicita ecografía abdominal, alfa-fetoproteína y otros marcadores, por tratarse de una lesión premaligna, de presentación precoz. En caso de deterioro clínico, el paciente es candidato a trasplante hepático, en caso de deterioro.

**Palabras clave:** Glucogenosis, Adenomas, Hipertrigliceridemia, Hepatomegalia, Nefromegalia.

## LIVER NODULES IN AN ADOLESCENT WITH GLYCOGENOSIS TYPE Ia

### Summary

The type I glycogenosis Gierke's Disease is a metabolic disease, hereditary deficiency of glucose-6-phosphatase, which causes abnormal accumulation of glycogen in liver, kidney and intestinal mucosa. Clinical manifestations: hypoglycemia, hepatomegaly, hyperlactataemia, hyperlipidemia. The long-term complications: gout, progressive renal failure and hepatic adenoma in the second or third decade of life. Case report: A male adolescent of 12 years in control after diagnosis of glycogenosis Ia at 7 months, nutritional treatment and multidisciplinary management. The patient has poor metabolic control with recurrent hypoglycemia, and hospitalizations secondary to dietary transgression. Physical exam: moderate mucosal pallor, truncal obesity, doll face, protruding abdomen, hepatosplenomegaly and lordosis. In ultrasound guidance, it is reported: nephromegaly bilateral and diffuse hepatosplenomegaly with nodular lesions, multiple, intrahepatic, suggesting hepatic adenoma. The biopsy of the lesions: diffuse hepatocellular damage, glycogen storage disease type I. Abdominal CT: 4 hepatomegaly with nodular lesions (adenomas) and space-occupying lesion uptake in liver segment IV. In its annual monitoring is required abdominal ultrasound, alpha-fetoprotein and other markers, because it is a premalignant lesion, which occurred early. In case of clinical deterioration, the patient is a candidate for liver transplantation, in case of damage.

**Key words:** Glycogen Storage Disease, Adenomas, Hipertrygliceridemia, Hepatomegaly, Nephromegaly.

## Introducción

La glucogenosis tipo I o enfermedad de Von Gierke es un trastorno metabólico autosómico recesivo con una incidencia de 1 por 100.000-300.000.<sup>1</sup> La deficiencia de la actividad glucosa-6-fosfatasa en el hígado, riñón y mucosa intestinal produce acumulo excesivo de glucógeno en estos órganos. Las manifestaciones clínicas son retraso de crecimiento, hepatomegalia, hipoglicemia, acidemia láctica, hiperuricemia e hiperlipidemia.<sup>1,7</sup> Los pacientes tienen un fenotipo particular con facies redondeada, aspecto de muñeca y, en ocasiones, obesidad troncular. Es habitual el retraso de la edad ósea con osteopenia u osteoporosis. Existe un retraso en la maduración sexual. La afectación hepática de este tipo de glucogenosis se manifiesta por una hepatomegalia masiva, sin esplenomegalia, debida al depósito de glucógeno y una significativa infiltración grasa. En la edad adulta es frecuente que se desarrollen adenomas hepáticos. Con la edad los adenomas suelen aumentar en tamaño y en número, y pueden malignizarse ocasionalmente.<sup>8,9</sup> Se ha descrito la regresión e incluso desaparición de los mismos con un buen control metabólico tras un adecuado tratamiento nutricional.<sup>8,9</sup> El tratamiento actual de la glucogenosis tipo I está orientado a la prevención de hipoglicemia mediante la infusión nasogástrica nocturna de glucosa y la ingesta de cereal de maíz no cocinado.<sup>7</sup> El mantenimiento de la glicemia, con el uso de la infusión y el cereal puede prevenir el crecimiento de los adenomas.<sup>10</sup>

## Caso Clínico

Paciente masculino de 12 años de edad, referido a la Unidad, en Febrero de 2000, por presentar desde los siete (7) meses de edad, fiebre y vómitos postprandiales e incoheribles, con distensión abdominal desde el nacimiento. Antecedentes personales de importancia: ictericia neonatal al 8vo día, niega cateterismo umbilical. Al examen físico de ingreso: Peso: 8,4 kg; Talla: 69,5 cm. Percentiles: T/E: Zona Crítica; P/E: Zona Crítica; P/T: Normal. Palidez cutánea. Cabellos finos y escasos, Fontanela Anterior puntiforme. Abdomen blando, ligeramente distendido, C.A.: 47 cm, hígado palpable de bodes lisos, Hepatometría en LMC: 9,5 cm; polo esplénico palpable. Paraclínicos de ingreso: Glicemia: 21 mg/dl; Calcio sérico: 14,8 mg/dl; Fosfatasa Alcalinas: 51 UI/l; Ácido Úrico: 12 mg/dl; Triglicéridos: 300 mg/dl; Colesterol Total: 468 mg/dl; AST: 67 UI/l; ALT: 29 UI/l. Se solicita ecosonografía abdominal, al ingreso y reporta: Hepatoesplenomegalia inespecífica. Vías biliares sin alteración. Se realiza la impresión diagnóstica de: 1.- Síndrome Hepatoesplénico de etiología a precisar (Glucogenosis hepática tipo I). 2.- Desnutrición actual con peso adecuado para la talla.

En septiembre 2001 se realiza biopsia hepática que confirma la sospecha diagnóstica, y concluye: Glucogenosis tipo I. Fibrosis portal y septal leve. Por lo que se indica tratamiento nutricional con almidón de maíz. El paciente permanece con evaluaciones periódicas e irregulares, y se observa hipertrigliceridemia sostenida de hasta 3.900 mg/dl, colesterol 349 mg/dl, AST 169 UI/l, ALT 153 UI/l y glicemia 109 mg/dl, ácido úrico 12mg/dl. A la ecografía se evidencia hepatoesplenomegalia progresiva. Adicionalmente, en la evaluación por nefrología, se detecta Hiper calciuria con patrón absorbivo e Hiperuricosuria. En el año 2007, a la edad de 7 años, en nuevo control ecográfico se observan lesiones nodulares hiperecogénicas múltiples intrahepáticas

sugestivas de Adenomas Hepáticos. Se decide realizar biopsia hepática guiada por laparoscopia que reporta daño hepatocelular difuso leve, Glucogenosis tipo I. El paciente presenta exacerbación de manifestaciones clínicas (vómitos, dolor abdominal) en forma periódica, determinadas por un inadecuado control metabólico y nutricional. La tomografía abdominal, reporta hepatomegalia con 4 lesiones nodulares: Adenomas y lesión ocupante de espacio hipercaptante de características morfológicas diferentes a las demás, en segmento hepático IV. Nefromegalia bilateral. Actualmente el paciente con un mejor control nutricional, con almidón de maíz 5 medidas cada 6 horas, administración diaria de 300 mg de ciprofibrato y los paraclínicos actuales mostraron anemia con hemoglobina: 8,5 gr/dl, trombocitos dada por plaquetas en 901.000/mm<sup>3</sup>, función renal conservada (Urea: 24 mg/dl y Creatinina: 0,4 mg/dl), con Colesterol en 280 mg/dl y Triglicéridos en 850 mg/dl; Glicemia: 76 mg/dl. Fosfatasa Alcalinas: 154 UI/l; AST 37,4 UI/l, ALT 26,3 UI/l y GGT: 94 UI/l. Sin cambios hepáticos a la ecografía y tomografía.

## Discusión

En pacientes con glucogenosis tipo I, III y IV existe una incidencia mayor de adenomas hepáticos (AH) lo que ha llevado a postular una teoría genética por fallo del metabolismo de los hidratos de carbono.<sup>8,10</sup> En estos pacientes con glucogenosis es importante la prevención de la hipoglicemia.<sup>12-14</sup> El mantenimiento de la glicemia, puede prevenir el crecimiento de los adenomas mediante ingesta de maíz no cocido o la administración de glucosa nocturna.<sup>15</sup>

En el paciente evaluado, se observaron lesiones hepáticas nodulares, sugestivas de adenoma, en forma precoz a los 7 años de edad, probablemente secundario al incumplimiento del tratamiento nutricional con cifras muy elevadas de triglicéridos. El desarrollo de los AH se presenta cuando los pacientes alcanzan la segunda o tercera década de la vida.<sup>12</sup> Adicionalmente, se describe que un 60% de los pacientes con glucogenosis IA desarrollan AH múltiples, como los observados en este paciente. Los adenomas suelen ser pequeños, bien delimitados y con cápsula parcial o total, histológicamente, se observa un citoplasma pálido por el depósito de lípidos y glucógeno, cordones de células que remedan hepatocitos normales, acumulo de lípidos que le da el color amarillo a la macroscopía,<sup>8,9</sup> similar a lo descrito en el reporte histológico obtenido de las lesiones nodulares biopsiadas. En el mismo sentido, se describe que presentan mayor tasa de complicaciones tales como necrosis, hemorragia, y malignización.<sup>10-12</sup>

Estas lesiones consideradas precancerosas, cuya transformación maligna ocurre aproximadamente solo en el 3%,<sup>12</sup> deben ser vigiladas, de allí la importancia del control estricto y seguimiento. Este paciente se ha mantenido metabólicamente estable, y debido a su edad, se mantiene una conducta expectante.

En la literatura, se hace referencia a la resección hepática y el trasplante hepático como opciones de tratamiento.<sup>13-15</sup> Se estima en la enfermedad unilobar o en los casos extirpables, la resección es la técnica de elección. En los pacientes en los que la extirpación completa no es factible se pueden reseccionar los AH más grandes, ya que éstos son los que presentan más complicaciones, pero hay el riesgo de estimulación y crecimiento de los adenomas restantes o su malignización como se ha señalado.<sup>15-16</sup> El trasplante hepático se recomienda ante la transformación maligna

de algún adenoma, infrecuente pero factible, y en pacientes muy sintomáticos con tumores múltiples irresecable.<sup>8,13-14</sup>

La determinación de alfa-fetoproteína sérica y ecografía anualmente, son los estudios básicos de seguimiento, con realización de TAC o RMN abdominal cuando se observe variación en el tamaño de cualquier adenoma. A pesar de que en la literatura se menciona que la alfa-fetoproteína no es un marcador de transformación maligna de los adenomas, consideramos importante solicitarlo para diagnóstico diferencial con otras patologías malignas. El posible desarrollo de hepatocarcinoma y/o fallo hepático, hace que estos pacientes sean los posibles candidatos al trasplante hepático.<sup>16-19</sup>

## Clasificación

Área: Gastroenterología

Tipo: Clínico

Tema: Hígado

Patrocinio: Este trabajo no ha sido patrocinado por ningún ente gubernamental o comercial.

## Referencias bibliográficas

1. Chen Y-T, Burchell A. Glycogen Storage Disease. En: The Metabolic and Molecular bases of Inherited Disease. Scriver C, Beaudet AL, Sly WS et al (eds). McGraw 1995:935-965.
2. Green A, Kelly DA. Metabolic Liver Disease in older Children. En: Diseases of the Liver and Biliary System in Children. Kelly DA (ed.). Blackwell Science 1999:157-166.
3. Reicheld JH, Bonkovsky HL. The Porphyrias, a1-Antitrypsin Deficiency, Cystic Fibrosis and other Metabolic Disease. En Liver Disease: Diagnosis and Management. Bacon BR, Di Bisceglie AM (Eds.). Churchill Livingstone 2000:165-190.
4. Ghishan FK, Ballew M. Inborn errors of carbohydrate metabolism. En Liver Disease in Children. Suchy FJ (Ed). Mosby 1999:720-746.
5. Fernandes J, Chen YT. Glycogen Storage Disease. En Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment. Fernandes J, Saudubray J-M, Van den Berghe G (Eds.). 2nd Springer 1995:71-86.
6. Cori GT, Cori CF. Glucose-6-phosphatase of the liver in glycogen storage disease. J Biol Chem 1952;199:661-667.
7. Moreno J, Manzanares J, Díaz M, Benlloch T. Protocolo de diagnóstico y seguimiento de pacientes con glucogenosis de afectación fundamentalmente hepática. Unidad de Nutrición Clínica. Hospital 12 de Octubre. Madrid.
8. Parscan L, Guibaud P, Labrune P et al. Evolution a long term des glycogenoses hepaticues. Etude de 76 observations. Arch Fr Pediatr 1988;45:641-5.
9. Labrune P, Trioche P, Duvaltier I et al. Hepatocellular adenomas in glycogen storage disease type I and III: a series of 43 patients and review of the literature. Gastroenterol Nutr 1997;3:276-9.
10. Cliche L, Dao T, Salame E, Galais MP, Bouvars N, Schmutz G, et al. Liver adenomatosis: reappraisal, diagnosis and surgical management. Ann Surg. 2000;231:74-81.
11. Ribeiro A, Burgart LJ, Nagorney DM, Gores GJ. Management of conservative surgical approach. Liver Transpl Surg. 1998;4:388-98.
12. Van Gulik TM. A bleeding liver tumor. Dig Surg.

2002;19:106-8. 13. Tepetes K, Selby R, Webb M, Madariaga JR, Iwatsuki S, Starzl TE. Orthotopic liver transplantation for benign hepatic neoplasms. Arch Surg. 1995;130:153-6.

13. Foster JH, Berman MM. The malignant transformation of liver cell adenomas. Arch Surg. 1994;129:712-7.

14. Ruiz M, Navarro A, Castro MJ, Aranda J, Mera S, Cabello A, et al. Adenomatosis hepática como causa excepcional de un hemoperitoneo espontáneo en el varón. Cir Esp. 2004;75:43-5.

15. Shortell C, Schwartz S. Hepatic adenoma and focal nodular hyperplasia. J Am Coll Surg. 1991;173:426-31.

16. Ramia JM, et al. Tumores hepáticos sólidos benignos. Cir Esp. 2005;77(5):247-53.

17. Shortell C, Schwartz S. Hepatic adenoma and focal nodular hyperplasia. J Am Coll Surg. 1991;173:426-31.

18. Grazioli L, Federle MP, Brancatelli G, Ichikawa T, Olivetti L, Blachar A. Hepatic adenomas: imaging and pathological findings. Radiographics. 2001;21:877-94.