

Importancia de la glucogenosis tipo 1 en la formación del Licenciado en Bioanálisis Clínico.

Importance of glycogenosis type 1 in the formation of the Degree in Clinical Bioanalysis.

Yadira Marisi Cobas,¹ Litsania Viña León,² Reynaldo Domínguez Pérez.³

¹ Estudiante del 2^{do} año de Licenciatura en Bioanálisis Clínico. Alumna ayudante en Microbiología

² Estudiante del 2^{do} año de Licenciatura en Bioanálisis Clínico. Alumna ayudante en Microbiología

³ Licenciado en Química, Máster en Química Orgánica, Profesor auxiliar, Jefe de departamento de Postgrado y CIT.

RESUMEN

Teniendo en cuenta que los contenidos sobre Bioquímica se encuentran dispersos, la no existencia de un libro específico para la asignatura Metabolismo intermediario y su regulación en la carrera de Bioanálisis clínico se realiza esta revisión bibliográfica del tema: Glucogenosis I. En la misma se revisan 31 artículos de diferentes revistas, en la que se tiene en cuenta: Concepto de glucogenosis , Hallazgos clínicos y de laboratorio , Fisiopatología, Síntomas de la enfermedad de Von Gierke ,Diagnóstico de la enfermedad , Determinación de la Glucosa en suero , Diagnóstico prenatal y análisis genético.La glucogenosis I es una patología congénita, provocada por la deficiencia de la glucosa 6- fosfatasa. Esta conformada por cuatro subtipos Ia; Ib; Ic y Id. El diagnóstico de esta enfermedad incluye radiografías de hígado y de riñones y análisis sanguíneos. Dentro de los análisis del laboratorio se realiza la glicemia, y el análisis de la biopsia hepática.

Palabras claves: bioquímica, glucogenesis, glucogenosis, hepatomegalia, glucógeno.

ABSTRACT

Taking into account that the contents on Biochemistry are dispersed, the non-existence of a specific book for the subject Intermediate Metabolism and its regulation in the clinical Bioanalysis course, this bibliographic review of the subject is carried out: Glycogenosis I. In it, 31 Articles from different journals, which take into account: Concept of glycogenosis, Clinical and laboratory findings, Pathophysiology, Von Gierke disease symptoms, Diagnosis of the disease, Determination of serum glucose, Prenatal diagnosis and genetic analysis .Glucogenosis I is a congenital pathology, caused by the deficiency of glucose 6- phosphatase. It is made up of four subtypes Ia;

Ib; Ic and Id. The diagnosis of this disease includes liver and kidney radiographs and blood tests. Within the laboratory analysis glycemia is performed, and liver biopsy analysis.
Keywords: biochemistry, glycogenesis, glycogenosis, hepatomegaly, glycogen.

INTRODUCCIÓN

La bioquímica es la ciencia que estudia la química de la vida, el extraordinario auge de esta ciencia en los últimos años ha contribuido en la profundización del conocimiento de los procesos vitales, a su vez ha impulsado el desarrollo de numerosas ciencias afines especialmente las biomédicas y contribuido a la introducción de numerosos adelantos tecnológicos en la práctica médica como: nuevos medicamentos, vacunas y técnicas diagnósticas entre otras. De todo ellos se infiere la necesidad del estudio de la bioquímica para los profesionales de la salud.¹

En los avances experimentados durante los últimos años en las ciencias médicas los aportes de la bioquímica han desempeñado una función destacada, así la comprensión de las causas moleculares de numerosas enfermedades, el desarrollo de variadas técnicas diagnósticas de laboratorio y el empleo de algunos medicamentos en el tratamiento de determinadas afecciones son ejemplos de la aplicación directa de esta ciencia en la práctica médica.¹

Dentro del proceso de formación de profesionales de la salud se encuentra la carrera de licenciatura en Bioanálisis Clínico, la cual se encarga del estudio de diferentes muestras biológicas y su relación con los procesos metabólicos del organismo humano.²

Dentro de la maya curricular, de esta carrera, se encuentran las asignaturas de Biología molecular y Metabolismo intermediario y su regulación, en primer y segundo año respectivamente. La primera analiza la relación estructura-actividad de las principales biomoléculas, mientras que en la segunda se centra en las diferentes reacciones metabólicas, sus intermediarios, y su regulación.

Durante el desarrollo del proceso docente educativo de estas asignaturas se han encontrado diferentes manifestaciones que han atentado con la calidad del mismo y a su vez con los resultados obtenidos:

- Los estudiantes ven a la Bioquímica como una asignatura difícil, fuerte y le cogen miedo.
- No existencia de hábito de estudio continuo.
- Insuficiencias en conocimientos precedentes de Biología y Química.
- Los contenidos sobre el tema se encuentran dispersos en diferentes literaturas, no existiendo un libro específico para la asignatura.

Teniendo en cuenta estos aspectos se identifica como problema científico, **¿Cómo contribuir al perfeccionamiento del proceso docente-educativo en la asignatura de Metabolismo intermediario y su regulación en la carrera de Bioanálisis clínico?**

Dentro de los contenidos a impartir en la asignatura de Metabolismo intermediario y su regulación se encuentra la glucogénesis, en la cual se tiene en cuenta los metabolitos y su regulación enzimática así como la deficiencia genética de la actividad de alguna de las enzimas que lo degradan o lo sintetizan es por ello que nos proponemos.

Objetivo.

Explicar las características generales de la glucogenosis I teniendo en cuenta las pruebas que se realizan en el Laboratorio Clínico para su diagnóstico y formación del Licenciado en Bioanálisis Clínico.

DESARROLLO

➤ Concepto de glucogenosis

Las glucogenosis son un grupo de enfermedades hereditarias, que afectan uno de los mecanismos de producción y almacenamiento de energía: el metabolismo del glucógeno. Son catalogadas actualmente como enfermedades "raras" o "huérfanas", debido a que son pocas las personas que las padecen o han sido diagnosticadas. Después del nacimiento el ser humano obtiene su energía de los diferentes alimentos que ingiere en su dieta. Entre estas fuentes de energía, la glucosa es el principal sustrato energético, permitiendo así el correcto funcionamiento del organismo y manteniendo a su vez un rendimiento adecuado para las actividades que realiza durante el día. Si bien, la glucosa no es la única fuente de obtención de energía, ésta se convierte en un sustrato esencial para la síntesis de glucógeno, que se almacena principalmente en músculo e hígado, para ser usado como combustible energético en el ayuno.^{3, 4}

Durante las últimas décadas se ha descrito prácticamente todas las enzimas que participan tanto en la síntesis como en la degradación del glucógeno. Los trastornos del metabolismo del glucógeno afectan la liberación de glucógeno del hígado y del músculo en períodos de ayuno, provocando acumulación del glucógeno en los diferentes tejidos, dando origen a una gran variabilidad fenotípica.

La primera glucogénesis fue descrita en 1952 por Cori y Cori y es conocida como enfermedad de von Gierke o deficiencia de glucosa-6-fosfatasa. Se han identificado 12 glucogénesis, de las cuales 9 corresponden a deficiencias enzimáticas que afectan el músculo, en forma aislada o en conjunto con otros tejidos.^{3, 6, 7}

En la mayoría de las glucogenosis las manifestaciones clínicas se consideran, esencialmente, en la expresión de la dificultad que existe en estos tejidos para movilizar sus depósitos de glucógeno.⁴⁻⁷

Así, si el hígado es el afectado, se produce hepatomegalia, alteración en la regulación de la glicemia en el período postabsortivo y disminución en el crecimiento. Cuando es el músculo, puede aparecer debilidad muscular, fatiga precoz al ejercicio e incluso, en algunos tipos, dolor

muscular y contracturas cuando el ejercicio es rápido e intenso. También existen otras glucogenosis cuyas manifestaciones clínicas no están relacionadas con la existencia de un defecto en la degradación fosfolítica del glucógeno como ocurre en la deficiencia de α -glucosidasa ácida y en la deficiencia de la enzima ramificante.

En el primer caso, el glucógeno se acumula en una inusual localización subcelular y en el segundo posee una estructura anómala. En general, se pueden distinguir tres tipos de glucogenosis atendiendo a la expresión clínica y hallazgos histopatológicos: glucogenosis hepática, glucogenosis muscular y glucogenosis generalizada (con manifestaciones hepáticas, musculares y cardíacas).^{3,4} En este trabajo haremos referencia a la glucogenosis tipo I las cuales constituyen un grupo de enfermedades metabólicas hereditarias producidas por un defecto genético de algunos de los componentes del sistema enzimático de la glucosa-6-fosfatasa.

Las glucogenosis, se caracterizan, por una acumulación anormal de glucógeno debido a que se presentan fallas en una de las enzimas encargadas de formarlo o gastarlo en energía. Las manifestaciones clínicas se pueden confundir con otras enfermedades, por eso es importante conocer por qué se producen y cómo identificar los síntomas, para hacer un adecuado manejo preventivo y evitar complicaciones en múltiples órganos.^{3, 6-8}

Mediante ensayos enzimáticos en microsomas intactos o rotos, se identificaron cuatro subtipos: Glucogenosis tipo Ia, por deficiencia de glucosa-6-fosfato hidrolasa, Glucogenosis tipo Ib, por deficiencia del transportador de glucosa-6- fosfato, Glucogenosis tipo Ic y Glucogenosis tipo Id, posiblemente por deficiencia de los transportadores de la glucosa o del Pi/PP, respectivamente. Es una de las glucogenosis mas frecuentes, entre 1:100.000 y 1:300.000 recién nacidos.⁴

En la práctica parece que solo hay dos tipos de glucogenosis I (Ia e Ib), que se diferencian por medio de la determinación de la actividad enzimática y por el estudio de las mutaciones genéticas. El fenotipo clínico es similar en todas ellas, aunque los pacientes con el tipo Ib asocian neutropenia constante o cíclica, cuya gravedad oscila desde leve hasta la agranulocitosis y alteración de la función de los neutrófilos que condicionan infecciones bacterianas recurrentes y úlceras bucales e intestinales.⁴⁻⁵

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 de lugar a su acumulación excesiva o su síntesis deficiente o anómala.

La glucogenosis tipo I-a o enfermedad de von gierke se produce por la deficiencia o ausencia del complejo enzimático glucosa-6-fosfatasa que hidroliza la glucosa-6- fosfato en glucosa. Esta enzima tiene un rol central en la glucogenólisis y neoglucogénesis (Figura 1). Debido al bloqueo metabólico la galactosa, fructosa, glicerol, sacarosa o lactosa no se metabolizan a glucosa.⁴

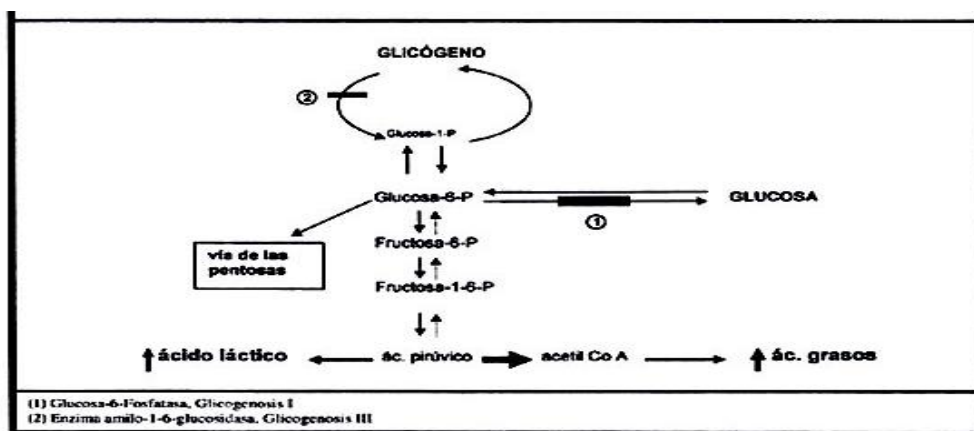


Figura 1. *Metabolismo del Glucógeno*

Se produce por la deficiencia o ausencia del complejo enzimático glucosa-6-fosfatasa que hidroliza la glucosa-6- fosfato en glucosa. Esta enzima tiene un rol central en la glucogenólisis y neoglucogénesis. Debido al bloqueo metabólico la galactosa, fructosa, glicerol, sucrosa o lactosa no se metabolizan a glucosa.⁶

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.⁷⁻¹⁰

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.

Para los autores resulta de vital importancia el conocimiento de esta enfermedad hereditaria y su vinculación con la carrera de bioanálisis clínico ya que permite conocer las diferentes formas de detección de la misma a través de pruebas en el laboratorio.

Hallazgos clínicos y de laboratorio

Los pacientes con enfermedad de tipo I de almacenamiento de glucógeno pueden presentar en el período neonatal con la hipoglicemia y acidosis láctica, sin embargo, se presenta más comúnmente a los 3-4 meses de edad, con hepatomegalia y / o convulsiones hipoglicémicas. Estos niños a menudo tienen caras regordetas como muñecas con exceso de tejido adiposo en las mejillas, extremidades relativamente delgadas, baja estatura, y un abdomen prominente que es debido a la masiva hepatomegalia sin esplenomegalia; es habitual la nefromegalia. El corazón es de tamaño normal.^{6, 11-13}

Las características de la enfermedad son la hipoglicemia, acidosis láctica, la hiperuricemia y la hiperlipidemia. La hipoglicemia y acidosis láctica pueden ocurrir después de un ayuno corto. En el pasado, muchos pacientes con la enfermedad por almacenamiento de glucógeno no reconocido y

sin ser tratados murieron en la infancia temprana con hipoglicemia y acidosis profunda. La hiperuricemia está presente en los niños pequeños, pero rara vez se desarrolla la gota antes de la pubertad.^{13, 14}

A pesar de la marcada hepatomegalia, las transaminasas hepáticas suelen ser normales o sólo ligeramente elevadas. Recientes estudios han demostrado que aumenta la actividad de biotinidasa en plasma en los pacientes con glucogenosis tipo Ia y Ib.¹¹⁻¹⁷

Ocasionalmente los pacientes con glucogenosis tipo I refieren diarrea y en el tipo Ib se ha descrito una enfermedad inflamatoria intestinal, similar a la enfermedad de Crohn y que responde al factor estimulante de colonias de granulocitos. Son comunes las menorragia, contusiones y epistaxis y se asocian con un tiempo de sangría prolongado como resultado de la agregación plaquetaria y deterioro de la adherencia.¹⁵⁻²¹

Fisiopatología

Los hallazgos bioquímicos más importantes en la enfermedad por almacenamiento de glucógeno de tipo I son la hipoglicemia, acidosis láctica, la hiperuricemia y la hiperglucógeno Ib presenta una anomalía celular, clínicamente significativa la neutropenia.

La fisiopatología de estos hallazgos clínicos son:^{11-14, 22-27}

- La hipoglicemia: La deficiencia de glucosa 6-fosfatasa en el hígado bloquea los últimos pasos de las vías glucogenolíticas y la gluconeogénesis. También interrumpe el reciclaje constante de glucosa en el hígado a través de la glucosa a glucosa 6-fosfato al sistema de la glucosa. Como era de esperar, estos pacientes no son capaces de mantener niveles normales de glucosa en sangre en ayunas.
- La acidosis láctica: Los altos niveles de fructosa-6-fosfato (en equilibrio con la glucosa 6-fosfato) conduce a un aumento de la fructosa 2,6-bisfosfato (F26BP) y por lo tanto la activación de la fosfofructoquinasa y de la vía glicolítica; con aumento de piruvato y finalmente de ácido láctico.
- La hiperuricemia: La hiperuricemia es causada por la combinación de una disminución del aclaramiento renal asociado a un aumento de la producción endógena. La 1ª causa, lactato compite con el ácido úrico para la excreción por riñón. Para la 2ª causa, la acumulación de ésteres de fosfato resulta en disminución del fosfato inorgánico intrahepático.

La disminución de la concentración de ATP y Pi estimula la actividad de AMP-desaminasa hepática, así que aumenta la degradación de los nucleótidos de adenina y se produce ácido úrico. Por otro lado, se ha visto que la administración de glucagón produce una depleción de ATP y fosfato (por generación de AMPc y PPi), (este de AMP refuerza la activación de AMP deaminasa), que conduce a una marcada hiperuricemia. Además la síntesis de la PP-ribosa-P puede ser estimulada por el incremento de la vía de las pentosas y estimula la síntesis de novo de ácido úrico.

- Hiperlipidemia: La hiperlipidemia es un resultado tanto del aumento de la síntesis de triglicéridos como de colesterol. El estímulo de la vía glicolítica en forma exagerada produce una generosa cantidad de NADH y NADPH y abundante restos de acetil-CoA y glicerol, por lo que ambos sustratos y cofactores se encuentran disponibles para la síntesis hepática de triglicéridos.^{28,29}

El aumento de piruvato y la estimulación de la piruvato carboxilasa por el glucagón lleva a un aumento de oxalacetato, lo que, con acetil-CoA, forma citrato. Citrato proporciona una fuente de Acetil CoA para la enzima Acetil CoA carboxilasa, citosólica, que la carboxila a malonil-CoA. Malonil-CoA por un lado sigue la biosíntesis de los ácidos grasos y por otro lado, inhibe la carnitina palmitoil transferasa I, evitando la transferencia de los ácidos grasos en la mitocondria para su degradación por β -oxidación. No hay aumento de la síntesis de cuerpos cetónicos.

- Neutropenia: Solo el tipo Ib se asocia con neutropenia. La médula ósea aparece normal a pesar que los neutrófilos en la sangre están muy reducidos. Los neutrófilos tienen una estallido oxidativo reducido cuando se estimulan y una defectuosa quimiotaxis.²⁸

El tratamiento con G-CSF (Granulocyte colony-stimulating factor) es eficaz para corregir la neutropenia y la mejora de la enfermedad inflamatoria del intestino, pero se ha asociado con una evolución a leucemia mielógena aguda en los pacientes. Los neutrófilos de ratones KO para el gen de glucosa 6-fosfato translocasa presentan un incremento del estrés en RE, evidenciado por aumento de la expresión de chaperonas en el RE y estrés oxidativo. Además existe un incremento de activación de caspasa 3 y Bax (proteína pro-apoptótica) con muerte por apoptosis.²⁹

Síntomas de la enfermedad de Von Gierke

La enfermedad puede manifestarse en los primeros meses de vida, o bien, en los casos menos graves, hacia finales del primer año. Los recién nacidos pueden presentar hepatomegalia, distrés respiratorio, lactacidosis y convulsiones hipoglicémicas.^{12, 13, 24}

En la niñez:

- Hipoglicemia: niveles de azúcar en la sangre muy bajos.
- Ausencia de respuesta a la prueba de glucagón o adrenalina: se incrementa el ácido láctico en sangre en lugar de los niveles de azúcar.
- Hepatomegalia: agrandamiento del hígado.
- Aspecto de "muñeca": mejillas hinchadas, extremidades y tórax delgados y un vientre protuberante.
- Intolerancia al ayuno, necesidad de alimentaciones frecuentes.
- Niveles altos de ácido láctico, colesterol y grasas en sangre (principalmente triglicéridos).
- Retraso en el crecimiento lineal y del desarrollo motor.
- Sangrados frecuentes y hematomas por deficiencias plaquetarias.

- Neutropenia e incremento en el riesgo de infección y úlceras en la boca o los intestinos por el mal funcionamiento de los neutrófilos (en el tipo Ib).

En la pubertad:

- Retraso de la pubertad y desarrollo insuficiente.
- Nivel elevado de ácido úrico que puede provocar episodios de gota.
- Adenomas hepáticos, que si no se tratan adecuadamente pueden derivar en malignos.
- Cálculos renales o insuficiencia renal.
- Osteoporosis, como consecuencia de un equilibrio cálcico negativo.
- Proteinuria y micro-albuminuria.

Diagnóstico de la enfermedad

Ante la sospecha de la presencia de GSD-I, debe ponerse en marcha un proceso de diagnóstico que incluirá siempre análisis sanguíneos, así como radiografías de hígado y riñones y pruebas de ultrasonido del hígado con el objeto de detectar posibles anomalías en dichos órganos .¹⁷⁻¹⁸

En lo referente a los análisis sanguíneos debe resaltarse que la hipoglicemia en ayunas con hiperlipidemia, acidosis láctica y una respuesta disminuida o nula de la glicemia a la adrenalina y al glucagón, sugieren fuertemente el diagnóstico, particularmente si se está ante la presencia de hepatomegalia. Por otra parte, la perfusión intravenosa de galactosa aumenta más el nivel de lactato en sangre que el de glucosa.¹⁹

Determinación de glucosa en suero

Se han utilizado muchos métodos para la determinación de glucosa en suero, los antiguos métodos para la detección de glucosa sanguínea generalmente se basaban en su poder reductor frente a metales como el Cobre que cedían electrones, convirtiéndose en otro ión metálico de color diferente.

Estos métodos, actualmente en desuso, jugaron su papel en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes diabéticos durante varios años. Entre esos métodos tenemos el Folim Wu y Nelson Somogyi eran métodos muy inespecíficos y con un gran margen de error. En la actualidad los más usados son los métodos enzimáticos.¹⁹⁻²¹

Fase pre-analítica:

La calidad de los resultados de un método analítico depende en gran medida de la fase pre-analítica, que comprende desde la confección correcta de la solicitud de análisis, los cuidados para la obtención de la muestra y la preparación del paciente, *la calidad de los resultados que se van a obtener no pueden ser mejor que la muestra de la cual se obtuvo.*

La preparación del paciente de esta determinación requiere que no ingiera alimentos entre 4 y 8 horas antes de la toma de muestra y que ésta, después de obtenida, sea procesada en un período de tiempo no mayor de 60 minutos. Cuando el procesamiento de la muestra va a demorarse más

de este tiempo, es necesario añadirle un preservante (fluoruro de sodio) con el fin de prevenir la disminución del valor real, motivado por la glucólisis. Correcta identificación de la muestra.²²

Fase Analítica:

Los métodos para la determinación de glucosa en sangre utilizados en la actualidad son los enzimáticos y son altamente específicos. Los métodos modernos varían de acuerdo a la enzima utilizada y si son automatizados o manuales. Pueden ser utilizadas las siguientes enzimas; hexoquinasa, glucosa oxidasa, glucosa-deshidrogenasa. Existen variantes en forma de tiras reactivas para la llamada Química Seca, usadas fundamentalmente para el monitoreo "a domicilio" por el propio paciente.^{22,23}

El método más usado es el de Glucosa- oxidasa en todo el mundo por las ventajas que ofrece, entre ellas tenemos:

1. No requiere de equipos complejos
2. Su ejecución puede ser manual o automatizada
3. La mezcla de reactivos que se utiliza tiene una estabilidad mayor de un año a temperatura de refrigerados (de 4 a 8 grados centígrados)

Procedimiento técnico

Determinación de glucosa en suero.

Método: enzimático-colorimétrico.

Principio o fundamento: la glucosa presente en la muestra es hidrolizada, por la enzima glucosa-oxidasa obteniéndose ácido glucónico y peróxido de hidrógeno, este es cuantificado fotocolorimétricamente al producirse con la reacción de **Trinder** un compuesto coloreado, la

Quinonimina.²³

Muestra: suero o plasma.

Instrumento: espectrofotómetro o fotocolorímetro.

Longitud de onda: 505nm.

Reactivos: Reactivo 1 LPU (RapiGluco).

Es indispensable en el procedimiento técnico, procesar paralelamente la muestra con el Blanco reactivo, calibrador y el material de control, en el prospecto de cada juego de reactivos viene explicado de forma detallada los pasos a seguir para la realización de la determinación de glucosa. Interferencias:

- Hemólisis del suero o plasma.
- Demora en el procesamiento de las muestras .
- En el caso de que no pueda realizarse antes de una hora, el no agregarle el estabilizador.
- Algunos medicamentos también ocasionan interferencias, entre ellos tenemos las hormonas, tabletas anticonceptivas y diuréticos, deben ser suspendidos cuando se realice una PTG.

Fase post- analítica. Variaciones fisiopatológicas.

En esta fase hay que analizar si los resultados obtenidos son los correctos, esto se hace mediante el análisis del control de calidad de la glucosa, comprobando que los resultados de los patrones, calibradores y controladores se encuentren en el rango permisible. Si todo está bajo control se procede al informe de los resultados. De no ser así, hay que realizar cuál o cuáles fueron los causantes de este mal resultado, hay que eliminarlo y volver a realizar el trabajo.

Variaciones fisiopatológicas:

Disminución: hipoglicemia. Ayuno prolongado.

Aumento: hiperglicemia. Diabetes Mellitus. Estrés agudo.²³⁻²⁵

Valor de Referencia: 3,2 a 6,2 mmol/L

Estos valores pueden variar en las embarazadas y de un laboratorio a otro. Los valores de glicemia en ayunas han sido muy utilizados, descartan alteraciones groseras del metabolismo de los Carbohidratos. Los valores de glicemia en ayunas proporcionan una visión aislada de un momento particular de un paciente.

En aquellos casos en los que no se cuente con un estudio genético previo, el diagnóstico definitivo de la enfermedad de Von Gierke se lleva a cabo mediante la determinación de los niveles de la enzima G-6-Fosfatasa y la presencia de depósitos de glucógeno en el hígado a partir del análisis bioquímico y microscópico de una biopsia hepática.

Se deberá proceder de forma urgente con la extracción de la biopsia si los síntomas, los análisis de laboratorio y el examen de los órganos afectados sugieren la presencia de la glucogenosis tipo I.^{26,27}

Si existen antecedentes en la familia que hayan desembocado en la realización de estudios genéticos tendentes a identificar las mutaciones de los padres, entonces es posible diagnosticar la enfermedad en nuevos afectados de una forma rápida, precisa y no invasiva, mediante un análisis de ADN, a partir de una muestra sanguínea del paciente, que confirmará la enfermedad si se advierte la presencia simultánea de las mutaciones previamente detectadas en los padres.

Diagnóstico prenatal y análisis genético

Las técnicas utilizadas para el diagnóstico prenatal de otros trastornos, como el estudio enzimático de las vellosidades coriónicas o del líquido amniótico, no sirven para detectar el déficit de la enzima Glucosa-6-Fosfatasa, por lo que el diagnóstico prenatal vía análisis enzimático se complica enormemente para la glucogenosis tipo I.²⁸

En principio, para el subtipo Ia, sí es posible realizar un diagnóstico prenatal a partir de una biopsia del hígado fetal. En la práctica, sin embargo, es una opción poco factible, debido a las dificultades inherentes a la extracción de una biopsia hepática suficientemente grande en un feto, a que la misma tendría que tener lugar en un estado avanzado del embarazo, y a que, además,

para la GSD-Ia está demostrada una débil presencia de la Glucosa-6-Fosfatasa en el hígado y riñones fetales, lo que podría dar lugar a errores en el diagnóstico bioquímico.

Sin embargo, el diagnóstico prenatal puede resultar factible, para los diferentes subtipos de la GSD-I, mediante un análisis genético del líquido amniótico o de las vellosidades coriónicas, siempre que existan antecedentes familiares que hayan permitido detectar las mutaciones causantes de la enfermedad .

Hasta mediados de la década de los noventa no fue posible la identificación del gen responsable de la síntesis de la G-6-Fosfatasa, el cual se encuentra localizado en el cromosoma diecisiete para el tipo Ia.^{29,30}

En la actualidad se han descrito ya amplios listados de mutaciones genéticas que originan la enfermedad de Von Gierke en sus subtipos Ia y Ib, lo cual denota cierta heterogeneidad genética en esta patología. Estos avances abren, por tanto, la puerta a múltiples aplicaciones, tanto en el ámbito prenatal como postnatal.^{30,31}

De esta manera, surge también la posibilidad de un diagnóstico genético pre-implantacional como alternativa que ahora es técnicamente posible, a pesar de lo cual todavía no se ha llevado a cabo en nuestro país.

Los autores tienen en cuenta el papel fundamental de la bioquímica en la formación profesional de la carrera de licenciatura en Bioanálisis Clínico como base para el estudio analítico de diferentes muestras biológicas en los laboratorios.

CONCLUSIONES

La glucogenosis I o enfermedad de Von Gierke es una patología congénita, provocada por la deficiencia de la glucosa 6- fosfatasa. Esta conformada por cuatro subtipos Ia; Ib; Ic y Id donde la más común es el Ia, explicada por el déficit de la enzima Glucosa 6-Fosfatasa en las células hepáticas y renales. El diagnóstico de esta enfermedad incluye radiografías de hígado y de riñones y análisis sanguíneos. Dentro de los análisis del laboratorio se realiza la glicemia, que es la medida de la concentración de glucosa libre en la sangre, suero o plasma y el análisis de la biopsia hepática para determinar la presencia de depósitos de glucógeno en el hígado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cardella Hernández L. Bioquímica Médica Tomo I. Ecimed, La Habana.2014. [Citado 18 oct 2019]; Disponible en : <https://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=4&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjng9DP2rIAhVD11kKHdhVCOQQFjADegQIABAB&url=https%3A%2F%2Fartic>

<ulos.sld.cu%2Fecimed%2Ftag%2Fbioquimica%2F&usg=AOvVaw2Nha8gDRcSequD1eXmLAw>

2. Colectivo de autores. Programa de la carrera de Bioanálisis clínico. La Habana. 2016
3. Labrune P, Trioche Eberschweiler A, Mollet Boudjemline A, Hubert Buron V. Glucogenosis. [Rev.Ecuatoriana de Medicina EUGENIO ESPEJO](#) □ [Vol. 7 Núm. 11 \(2019\)](#) [Citado 18 oct 2019]; Disponible en <https://www.revistaeugenioespejo.org/index.php/ree/article/view/36>
4. Rodríguez Auad JP GLUCOGENOSIS TIPO I Y III. 2015; [Citado 18 oct 2019]; Disponible en http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-89582015000200006
5. Chen YT. Glycogen storage disease. En: The metabolic and molecular bases of inherited disease, cap. 71, tomo I. Eds. Scriver Ch, Beaudet A, Sly W, Valle D. Editorial Mac Graw-Hill Inc., New York, London 2001:1489-1520.
6. Reis CV et al "Glicogenose tipo I", *Jornal de Pediatria*.(1999): 75 (4): 227-236
7. Von Gierke EO "Glykogenspeicherkrankheiten Leber und Nieren", *Beiträge zur Pathologischen Anatomie und zur Allgemeinen Pathologie*.(1929); 82: 497-513.
8. Hers H et al "Glycogen storage diseases", in Scriver CR et al. eds. The metabolic basis of inherited disease. 6th ed. New York. McGraw-Hill.(1989): pp. 425-452.
9. McKusick, VA ed. Online mendelian inheritance in man (OMIM). Baltimore. The Johns Hopkins University. (2014): Entry nº 232200.
10. Senior B and L Loridan "Functional differentiation of glycogenoses of the liver with respect to the use of glycerol", *New England Journal of Medicine*.(1968); 279: 965-970.
11. Chen YT et al "Renal disease in type I glycogen storage disease", *New England Journal of Medicine*.(1988) ; 318: 7-11.
12. Chen YT y JL Van Hove "Renal involvement in type I glycogen storage disease", *Advances in Nephrology from the Necker Hospital*. (1995) ; 24: 357-365.
13. Kim SY et al "Neutrophilia and elevated serum cytokines are implicated in glycogen storage disease type Ia". (2007) *FEBS Letters*, 581: 3833-3838.
14. Kim SY et al. "Hepatic injury correlates with increased neutrophil infiltration of the liver in glycogen storage disease Type Ia". *Journal of Hepatology* (2008): 48: 479-485.
15. Guven AG et al. "Severe lactic acidosis and nephrolithiasis in an infant-etiology?: type 1 glycogen storage disease (GSD)", *Pediatric Nephrology*;(2006): 21 (6): 761-765.
16. Badolato R et al. "Congenital neutropenia: advances in diagnosis and treatment", *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*.(2004) ; 4 (6): 513-521.
17. Smit GP et al. "The long-term outcome of patients with glycogen storage disease type Ia", *European Journal of Pediatrics*.(1993) ; 152: S52-S55.

18. Moraru E et al. "Glycogen storage disease type I--between chronic ambulatory follow-up and pediatric emergency", *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*.(2017); 16 (1): 47-51.
19. Hou JW et al . "Glycogen storage disease type Ia (Von Gierke Disease) complicated by gouty arthritis and xanthomatosis", *Archives of Pediatric and Adolescent Medicine*.(1996); 150: 219-20.
20. Franco LM et al . "Hepatocellular carcinoma in glycogen storage disease type Ia: a case series", *Journal of Inherited Metabolic Disease*.(2015); 28 (2): 153-162.
21. Lin CC et al ."Renal sonographic findings of type I glycogen storage disease in infancy and early childhood", *Pediatric Radiology*.(2015) ; 35 (8):786-791.
22. Hara T et al ."Unsuccessful management for renal failure induced by glycogen storage disease Type-I (Von Gierke disease) in peritoneal dialysis", *Nippon Naika Gakkai Zasshi*.(2017) ; 96 (4): 775-777.
23. Burchell A y ID Waddell . "Diagnosis of a novel glycogen storage disease: type IaSP", *Journal of Inherited Metabolic Diseases*(1990);13: 247-249.
24. Golbus M et al. "The prenatal determination of glucose-6-phosphatase activity by fetal liver biopsy", *Prenatal Diagnosis* (1988); 8: 401-404.
25. Cruz, C. Laboratorio clínico. Editorial Ciencias Médicas. La Habana, Cuba, 2007. p.100.
26. Colectivo de autores. Estudios de laboratorio clínico y microbiológico. Editorial Ciencias Médicas. La Habana, Cuba, 2017. p.125-127.
27. Pan CJ et al ."Ontogeny of the murine glucose-6-phosphatase system", *Archives of Biochemistry and Biophysics*.(1998); 358: 7-24.
28. Lam CW et al « Prenatal diagnosis of glycogen storage disease type Ib using denaturing high performance liquid chromatography", *Prenatal Diagnosis*.(2000); 20: 765-768.
29. Lei KJ et al. "Mutations in the glucose-6-phosphatase gene that cause glycogen storage disease type 1a", *Science*. (1993); 262 (5133): 580-583.
30. Chou JY et al ."Type I Glycogen Storage Diseases: Disorders of the Glucose-6-Phosphatase Complex", *Current Molecular Medicine*. (2012);2: 121-143.
31. Hidaka F et al "A novel mutation of the PHKA2 gene in a patient with Xlinked liver glycogenosis type 1", *Pediatrics International*. (2015) ; 47 (6): 687-90.