



Déficit de glicerol quinasa complejo: reporte de un caso

Mauro Islas Abdenur¹

RESUMEN

El déficit de glicerol quinasa es un trastorno genético raro ligado al cromosoma X, que puede asociarse a hipoplasia suprarrenal congénita y distrofia muscular de Duchenne. Se presenta un caso infantil complejo en un lactante con clínica de insuficiencia suprarrenal con hiponatremia e hiperpotasemia persistentes a pesar del tratamiento adecuado con corticosteroides, hipertrigliceridemia desde el nacimiento, y desnutrición crónica en recuperación nutricional. No hay casos reportados en la literatura argentina, lo que incrementa la importancia en la práctica clínica pediátrica por su presentación inusual.

Palabras clave: glicerol quinasa, deficiencia; distrofia muscular de Duchenne; hipoplasia suprarrenal congénita; insuficiencia suprarrenal; pediatría.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10354>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10354.eng>

Cómo citar: Islas Abdenur M. Déficit de glicerol quinasa complejo: reporte de un caso. *Arch Argent Pediatr.* 2024;e202410354. Primero en Internet 7-NOV-2024.

¹ Residencia de Clínica Pediátrica, Unidad de Cuidados Intermedios Moderados III, Hospital Público Materno Infantil, Salta, Argentina.

Correspondencia para Mauro Islas Abdenur: mislasabdenur@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 27-2-2024

Aceptado: 12-8-2024



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

El déficit de glicerol quinasa (DGQ) es un defecto enzimático recesivo, que puede ser aislado o complejo, como el caso que se presenta. La prevalencia de la forma aislada es difícil de estimar debido a que, generalmente, es asintomático o se presenta con hipoglucemias intermitentes. En la forma compleja infantil, se afecta el gen *Xp21*, asociando hipoplasia suprarrenal congénita (HSC) y distrofia muscular de Duchenne (DMD).¹ Ambas alteraciones se presentaron en este caso, del cual hay pocos reportes en los últimos años a nivel internacional.

CASO CLÍNICO

Paciente producto de tercera gesta, nacido a término, con peso adecuado para la edad gestacional (37 semanas/2680 g), que nació por cesárea debido a presentación podálica, con alta hospitalaria conjunta. Sin antecedentes familiares patológicos de relevancia. A los 14 días de vida, ingresó a la Unidad de Neonatología de nuestro hospital por deshidratación grave con hiponatremia, hiperpotasemia, hipertrigliceridemia e hipocortisolemia con pérdida del 23 % de su peso de nacimiento. Se solicitaron pesquisas metabólicas en tres oportunidades a las 61, 420 y 585 horas de vida con resultados normales para tirotrópina (TSH), galactosa, 17-OH-progesterona, fenilalanina, biotinidasa y tripsina inmuno-reactiva (TIR); se asumió como insuficiencia suprarrenal y se inició corticoterapia con hidrocortisona. En dicha internación, se realizó ecografía renal y de vías urinarias, en la cual se destacó aumento de la ecogenicidad en las pirámides medulares en forma bilateral y difusa. Se otorgó el egreso hospitalario en seguimiento ambulatorio con Endocrinología y Soporte Nutricional, y en tratamiento con hidrocortisona (1,9 mg/kg/día) y cloruro de sodio (6,5 mEq/kg/día).

A los 2 meses de vida, se decidió su hospitalización para recuperación nutricional y se evidenciaron valores de laboratorio compatibles con insuficiencia suprarrenal primaria a pesar del tratamiento corticoideo: hiponatremia (126 mEq/L), hiperpotasemia (5,9 mEq/L) e hipertrigliceridemia (729 mg/dL), cortisol plasmático disminuido (5,9 ug/dL) y corticotropina (ACTH) aumentada (480 pg/mL). Se solicitó perfil lipídico a ambos padres ante sospecha de hipertrigliceridemia familiar con resultados normales. Para estudio de la causa de la insuficiencia suprarrenal, se realizó interconsulta con el Hospital Garrahan a través

de la Oficina de Comunicación a Distancia. Se envió muestra de orina y se detectó pico de glicerol dentro de los ácidos orgánicos compatible con déficit de glicerol quinasa. Permaneció en seguimiento multidisciplinario en nuestro hospital y en tratamiento con hidrocortisona (1,35 mg/kg/día).

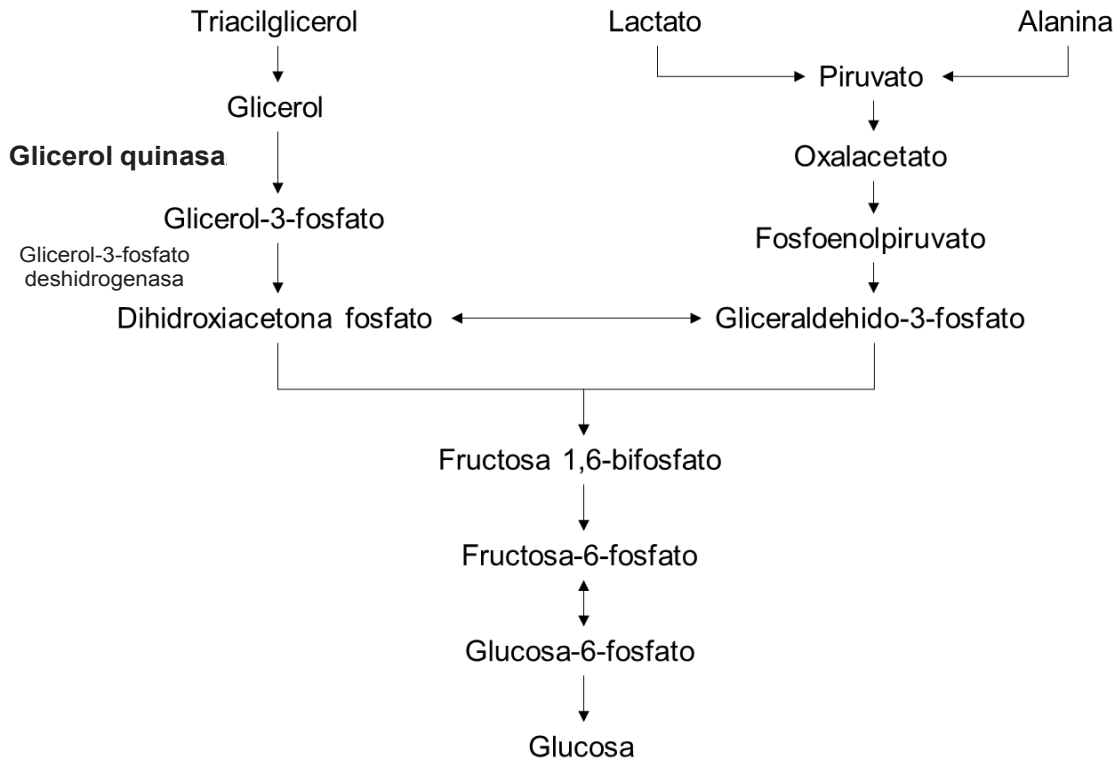
Se evidenció en los controles aumento de creatina-fosfoquinasa (CPK) (6530 UI/L), por lo que se asumió como DGQ complejo con DMD asociada. Finalmente, al año de vida, con adherencia al tratamiento indicado y manteniendo controles con especialistas, presentó un cuadro de gastroenteritis aguda que resultó en *shock* refractario y posterior deceso.

DISCUSIÓN

Si bien la primera descripción de casos clínicos con elevación de glicerol en sangre y orina se realizó en 1977 (Mc Cabe 1977),² no fue hasta 1985 cuando se confirmó la posibilidad de que dicho síndrome fuera posible por la delección de un sector del cromosoma X (Wieringa *et al.* 1985).³ En Argentina, la epidemiología de dicho trastorno es difícil de estimar debido a que los defectos aislados juveniles generalmente son asintomáticos y no hay documentados casos complejos.

Aunque el diagnóstico definitivo se puede realizar con la determinación del déficit de dicha enzima en tejidos biológicos como leucocitos o en estudios genéticos determinando delecciones en regiones del gen *Xp*, el aumento de glicerol en orina en conjunto con los criterios de laboratorio de insuficiencia suprarrenal y en ocasiones el aumento de CPK son orientativos de un defecto complejo de dicha enzima.³ En cuanto a la vía bioquímica del glicerol (*Figura 1*),³ la enzima glicerol quinasa (GQ) es importante para la gluconeogénesis, y actúa catalizando la fosforilación del glicerol utilizando trifosfato de adenosina (ATP) para producir glicerol-3-fosfato y difosfato de adenosina (ADP). Aproximadamente, el 70-90 % del glicerol-3-fosfato es oxidado por la glicerol-3-fosfato deshidrogenasa a dihidroxiacetona fosfato, el cual ingresa a la vía de Embden-Meyerhof; el 10-30 % restante se combina con ácidos grasos libres para formar triglicéridos (D. J. Sjarif 2000). La medición de triglicéridos en sangre se ve aumentada en estos pacientes, ya que la mayoría de los ensayos bioquímicos, por altas concentraciones de glicerol libre en plasma, producen una llamada "pseudohipertrigliceridemia" debido a que esta se evalúa con una lipasa específica.⁴

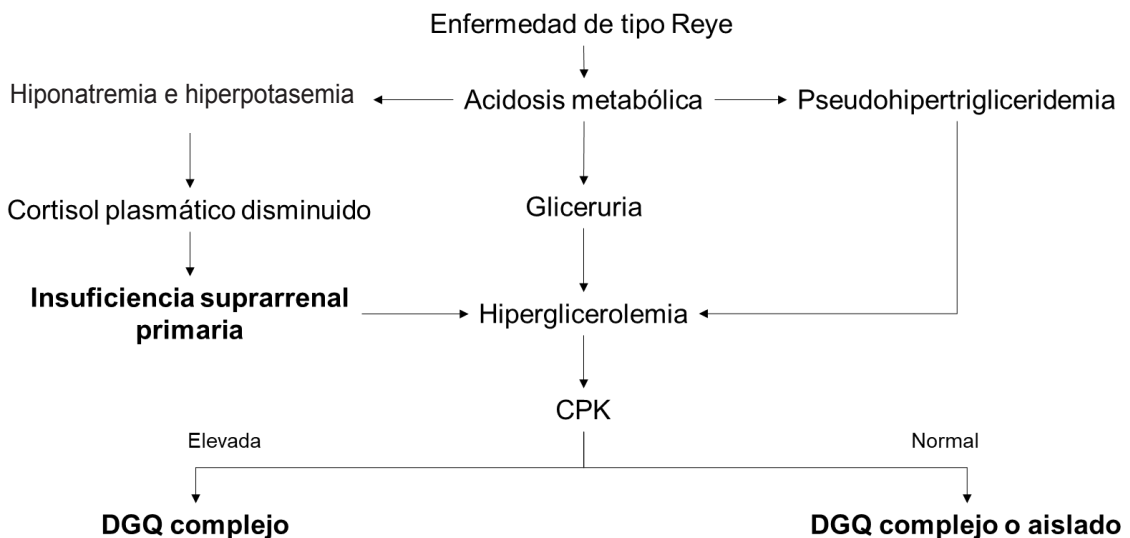
FIGURA 1. Función e importancia de la enzima glicerol quinasa en la gluconeogénesis³



Los casos de déficit complejo, generalmente, son de presentación neonatal y se destacan por los síntomas resultantes de la HSC, incluidos dificultades en la alimentación, falla de medro y episodios de deshidratación. Aquellos propios del DGQ usualmente se presentan durante períodos

catabólicos como gastroenteritis o infecciones, con vómitos persistentes, acidosis metabólica, hipoglucemia cetósica y finalmente alteración de la conciencia, imitando un síndrome de Reye (enfermedad de tipo Reye)^{3,5} (Figura 2). Dichos síntomas también pueden estar asociados a picos

FIGURA 2. Algoritmo diagnóstico para el déficit de glicerol quinasa (DGQ)³



CPK: creatinina-fosfoquinasa, DGQ: déficit de glicerol quinasa.

de glicerol por períodos prolongados de ayuno o ingesta elevada de grasas, cuyo tratamiento es la dieta baja en grasas (<30 % de calorías totales).¹

Las alteraciones del laboratorio son aquellas propias de la insuficiencia suprarrenal como hipoglucemia, hiponatremia, hiperpotasemia, cortisol disminuido y altos niveles de ACTH.¹ Ciertas características faciales dismórficas pueden orientar a la sospecha clínica: generalmente se presentan con frente y puente de la nariz prominente, que da lugar a una apariencia en “reloj de arena” de dicha región facial; además, pueden presentar hipertelorismo, fisuras palpebrales redondeadas, esotropía, lóbulos de las orejas anchos y aplanados, y sonrisa caída.⁶ Aquellos que sobreviven la etapa neonatal pueden presentar falla de medro y baja talla, alteraciones genitales como anorquidia y criptorquidia, alteraciones neurológicas que incluyen espasticidad y fracturas patológicas asociadas a osteoporosis.⁶ Todos aquellos pacientes que además presentan deleciones del locus de DMD tienen retraso psicomotor significativo, y las niñas portadoras del gen pueden presentar retraso madurativo.^{6,7}

Por todo lo expuesto, resulta importante para el pediatra reconocer el DGQ como una causa de insuficiencia suprarrenal primaria, a pesar de la baja prevalencia de esta enfermedad en la población pediátrica. Conocer sus manifestaciones clínicas y características faciales distintivas permite realizar un diagnóstico temprano para orientar a la familia sobre las probables complicaciones y los escasos tratamientos disponibles. ■

Agradecimientos

A la Dra. María Gabriela Pacheco y al Dr. Julio Nader del Servicio de Metabolismo y Endocrinología del Hospital Público Materno Infantil por sus aportes durante la internación. Al Dr. Matías Asencio y al Dr. Oscar Gómez Lund, quienes intervinieron en la aprobación de esta publicación, y al Hospital J. P. Garrahan, lugar donde se recibió la consulta y se confirmó el diagnóstico mediante prueba de laboratorio.

REFERENCIAS

1. Sehgal A, Stack J. Complex glycerol kinase deficiency: An X-linked disorder associated with adrenal hypoplasia congenita. *Indian J Pediatr.* 2005;72(1):67-9.
2. McCabe ER, Fennessey PV, Guggenheim MA, Miles BS, Bullen WW, Sceats DJ, et al. Human glycerol kinase deficiency with hyperglycerolemia and glyceroluria. *Biochem Biophys Res Commun.* 1977;78(4):1327-33.
3. Sjarif DR, Ploos van Amstel JK, Duran M, Beemer FA, Poll-The BT. Isolated and contiguous glycerol kinase gene disorders: A review. *J Inherit Metab Dis.* 2000;23(6):529-47.
4. Walmsley TA, Potter HC, George PM, Florkowski CM. Pseudo-hypertriglyceridaemia: a measurement artefact due to glycerol kinase deficiency. *Postgrad Med J.* 2008;84(996):552-4.
5. Martínez-Pardo M, Sánchez Valverde F. Síndrome de Reye: fracaso mitocondrial hepático agudo con encefalopatía. Etiología metabólica. En: *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría.* Madrid, España: Ergón; 2000: 287-300. [Consulta: 12 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/11-reye.pdf>
6. Scheuerle A, Greenberg F, McCabe ER. Dymorphic features in patients with complex glycerol kinase deficiency. *J Pediatr.* 1995;126(5 Pt 1):764-7.
7. Lewis B, Harbord M, Keenan R, Carey W, Harrison R, Robertson E. Isolated Glycerol Kinase Deficiency in a Neonate. *J Child Neurol.* 1994;9(1):70-3.