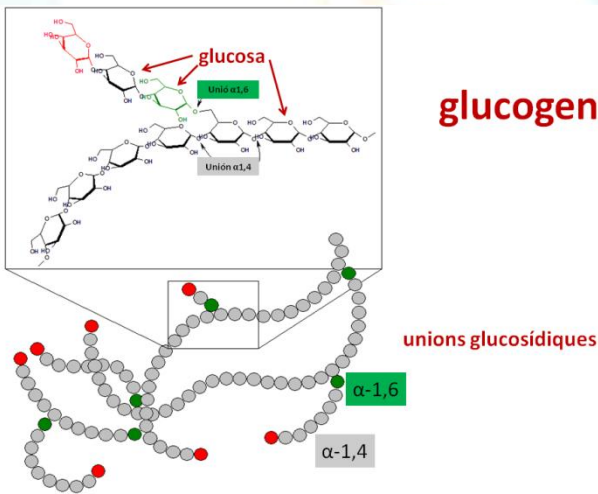


# GLUCOGENOSIS HEPÀTIQUES

## QUÈ SÓN LES GLUCOGENOSIS?

Les **glucogenosis** (GSD: de l'anglès glycogen storage diseases) són un grup de malalties hereditàries que afecten el **metabolisme del glucogen**, ja sigui la seva degradació per transformar-se en glucosa, ja sigui la seva síntesi, que pot resultar escassa o anòmala.

## QUÈ ÉS EL GLUCOGEN?



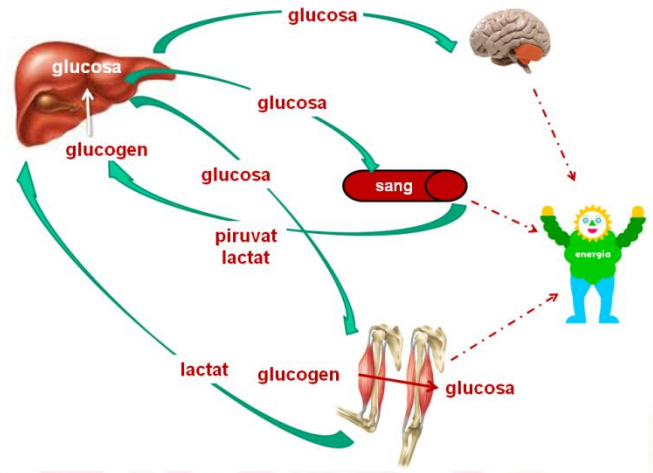
És un polímer format per **cadena de glucosa molt ramificades**. Aquestes cadenes estan formades per enllaços glucosídics α-1, 4 (amilosa: el 90% d'ells) que es ramifiquen mitjançant enllaços glucosídics α-1, 6 (amilopectina: el 10% restant). Aquesta estructura li proporciona gran solubilitat i molts punts d'accés a enzims glucogenolítics, que poden hidrolitzar-lo (trencarlo) fàcilment quan convingui.

La seva missió és alliberar glucosa quan a l'organisme li calgui, és a dir, quan necessiti l'energia que li proporcionarà la degradació de glucosa.

El glucogen es troba abundantment emmagatzemat en el **fetge** i, en menor quantitat, en el **múscul esquelètic** i d'altres teixits, com el cervell.

El **glucogen emmagatzemat al fetge es transforma en glucosa mitjançant la glucogenòlisi**, i la glucosa s'allibera a la sang per mantenir la **glucèmia** (concentració de glucosa lliure a la sang), i és utilitzada per tots els teixits que no són capaços de generar suficient glucosa per a les seves necessitats energètiques.

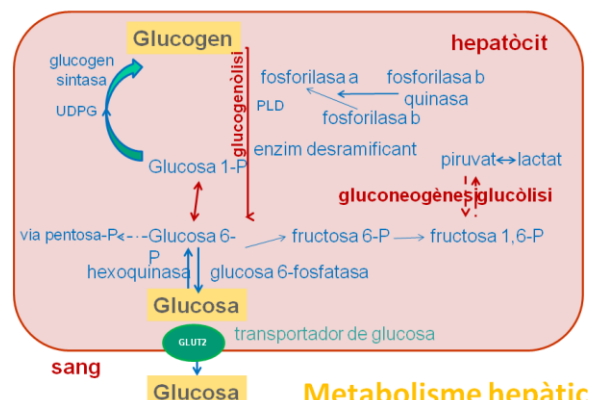
Per contra, el **glucogen emmagatzemat en el múscul és una font d'energia per a les mateixes cèl·lules musculars** que l'emmagatzemen.



## COM FUNCIONA EL METABOLISME HEPÀTIC DEL GLUCOGEN?

El glucogen se sintetitza i degrada mitjançant una sèrie de reaccions enzimàtiques altament regulades. Es troben resumides en l'esquema adjunt.

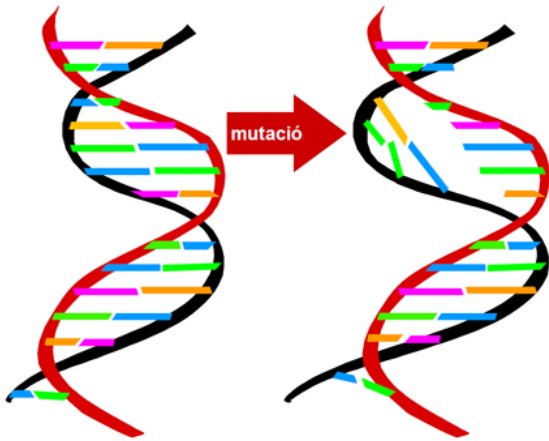
La primera part del procés de degradació implica la **transformació del glucogen en glucosa** i es coneix com **glucogenòlisi**, mentre que la posterior **transformació de glucosa en piruvat** es coneix com **glucòlisi**. El procés invers de **transformació de piruvat en fructosa 1,6-difosfat** per formar novament glucosa es coneix com **gluconeogènesi**.



Aquestes vies no reversibles (funcionen en un sol sentit) es regulen mitjançant hormones i altres enzims activadors o inhibidors, depenent de les necessitats energètiques. Durant el dejuni prolongat es posa en marxa la glucogenòlisi i la gluconeogènesi, per mantenir l'homeòstasi de glucosa en sang (glucèmia). Després de

l'alimentació, la gluconeogènesi encara està activa, en aquest cas per sintetitzar glucogen a partir de la glucosa.

## PER QUÈ ES PRODUEIXEN LES GLUCOGENOSIS?



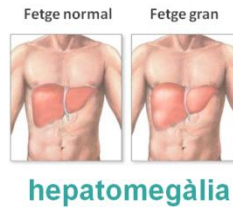
Qualsevol defecte en alguna de les proteïnes implicades en el metabolisme del glucogen o algun dels seus mecanismes reguladors pot causar una alteració d'aquest metabolisme que doni lloc a la seva acumulació excessiva o la seva síntesi deficient o anòmala. Totes aquestes proteïnes estan **determinades genèticament** (codificades), de manera que les **mutacions** (canvis estables i hereditaris) en els gens que les codifiquen, que alterin la síntesi correcta d'aquestes proteïnes i, per tant, la seva estructura i la seva funció, causaran **alteracions en el metabolisme del glucogen** que tindran unes conseqüències clíniques i bioquímiques, que coneixem com **glucogenosi**.

Els dos teixits que es veuran més afectats quan es produeix un defecte del metabolisme del glucogen són aquells en què aquest metabolisme és més actiu, **el fetge i el múscul**. Tractarem les glucogenosis hepàtiques i musculars en dos apartats diferents.

## QUÈ SÓN LES GLUCOGENOSIS HEPÀTIQUES?

Són el **conjunt de malalties hereditàries que afecten el metabolisme del glucogen emmagatzemat en el fetge**. En general, estan causades per deficiències d'enzims implicats en el metabolisme hepàtic del glucogen. Les GSD hepàtiques seran tractades en el seu conjunt, perquè tenen unes característiques clíniques similars (**hepatomegàlia, hipoglucèmia i retard del creixement**), encara que la seva gravetat i complicacions són diferents.

## Clínica de glucogenosis hepàtica



hipoglucèmia



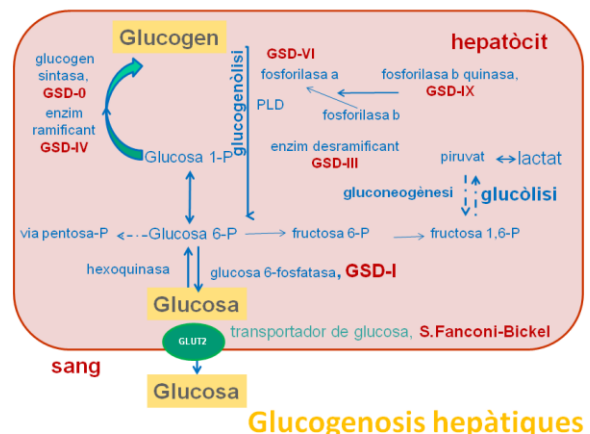
retard de creixement

## QUINES SÓN LES PRINCIPALS GLUCOGENOSIS HEPÀTIQUES?

### Glucogenosis (GSD) hepàtiques

Tipus de GSD, nom malaltia	Defecte enzimàtic o transportador ( <i>gen</i> )	Òrgan afectat
Ia, von Gierke	Glucosa-6-fosfatasa ( <i>G6PC</i> )	Fetge, ronyó
Ib	Glucosa 6-fosfatasa traslocasa ( <i>SLC37A4</i> )	Fetge, ronyó, leucòcits
III, Cori, Forbes	Enzim desramificant ( <i>AGL</i> )	Fetge, múscul
IV, Anderson	Enzim ramificant ( <i>GBE1</i> )	Fetge
VI, Hers	Fosforilasa ( <i>PYGL</i> )	Fetge
IX	Fosforilasa- $\beta$ -quinasa ( <i>PHKA2</i> )	Fetge i/o múscul
0	Glucogen sintasa ( <i>GYS2</i> )	Fetge
Síndrome de Fanconi-Bickel (GSD secundària)	Transportador GLUT2 ( <i>SLC2A2</i> )	Fetge, ronyó

S'anomenen per nombres romans, per les síndromes relacionades amb la primera descripció clínica i amb els noms de les proteïnes enzimàtiques deficientes en cada malaltia. Aquests noms, així com els òrgans primordialment afectats en elles estan resumits a la Taula adjunta. A la Figura següent s'assenyalen les glucogenosis (GSD) hepàtiques en vermell.

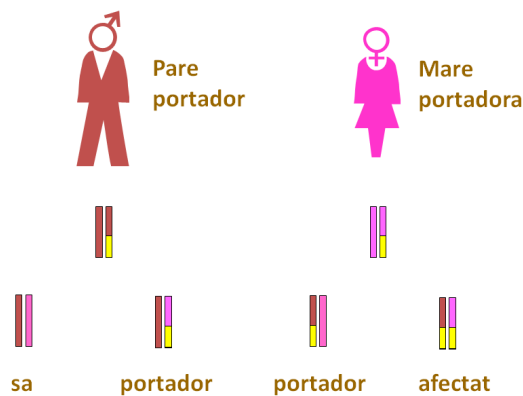




## COM S'HERETEN LES GLUCOGENOSIS HEPÀTIQUES?

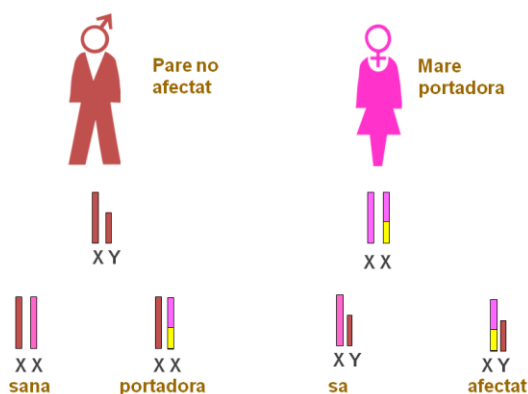
Aquestes deficiències són trastorns genètics principalment d'**herència autosòmica recessiva**, és a dir, els pares són portadors de mutacions en un d'aquests gens, encara que no pateixen els efectes de la deficiència enzimàtica. Si ambdós pares transmeten la mutació al nen, aquest patirà una glucogenosi.

### Herència autosòmica recessiva



Hi ha una forma de glucogenosi (GSD-IXa) lligada al cromosoma X (lligada al sexe), és a dir, **d'herència materna**.

### Herència lligada al sexe



## QUINES SÓN LES PRINCIPALS CARACTERÍSTIQUES CLÍNiques I BIOQUÍMIQUES DE LES GLUCOGENOSIS HEPÀTIQUES?

Totes les glucogenosis hepàtiques es caracteritzen clínicament per presentar **hepatomegàlia i retard del creixement**, però l'afectació hepàtica és molt greu a la **GSD-Ia**, causada per la **deficiència de glucosa 6-fosfatasa**, ja que aquesta deficiència impedeix la

formació de glucosa a partir de glucosa 6-P. L'hepatopatia pot aparèixer ja al naixement o en el període neonatal i va acompanyada d'**hipoglucèmia greu, acidèmia làctica, acidosi metabòlica, hiperuricèmia i hiperlipidèmia**.

### Glucogenosis hepàtiques

Tipus de GSD	Característiques clíniques	Alteracions bioquímiques
Ia, von Gierke	Hepatomegàlia +++, retard del creixement	Hipoglucèmia +++, acidèmia làctica, uricèmia++, lipidèmia, cetosi lleu
Ib	Hepatomegàlia, retard del creixement, neutropènia, úlceres orals i intestinals	Hipoglucèmia +++, acidèmia làctica, uricèmia++, lipidèmia, cetosi lleu
III, Cori, Forbes	Hepatomegàlia, retard del creixement	Hipoglucèmia, cetosi++, hiperlipidèmia, ↑CK, ↑transaminases
IV, Andersen	Hepatomegàlia, retard del creixement, distensió abdominal, cirrosi	Hipoglucèmia poc freqüent
VI, Hers	Hepatomegàlia, retard del creixement, distensió abdominal	Hipoglucèmia, cetosi lleu
IXa, c	Hepatomegàlia, retard del creixement (GSD-IXa: herència lligada al X)	Hipoglucèmia, cetosi lleu, hiperlipidèmia moderada
IXb	Hepatomegàlia, retard del creixement, hipotonia, debilitat muscular	Hipoglucèmia, cetosi lleu, hiperlipidèmia moderada
S, Fanconi-Bickel	Hepatomegàlia, tubulopatia de Fanconi, retard del creixement	Hipoglucèmia (dejuni), glucosúria, hiperaminoacidúria, acidosi, hiperfosfatúria....

La variant **GSD-Ib** està causada per la **deficiència de la traslocasa de glucosa 6-fosfat** al reticle endoplasmàtic, on la glucosa 6-fosfatasa transforma la glucosa 6-P en glucosa, que posteriorment passa a la sang. La GSD-Ib, que té el mateix efecte bioquímic que la GSD-Ia, es presenta a més amb **neutropènia** (disminució del nombre de neutròfils en sang) des de lleu fins a **agranulocitosi** (disminució important del nombre de neutròfils), que determina l'aparició d'**úlceres orals o intestinals**.

La **GSD-III** està causada per la **deficiència d'amil 1,6-glucosidasa o enzim desramificant** (trenca els enllaços α-1,6 glucosídics). Existeixen variants més freqüents d'expressió hepàtica i muscular (IIIa) o només hepàtica (IIIb). L'expressió clínica és més lleu que la GSD-I i toleren millor el dejuni.

La **GSD-IV o amilopectinosi** està causada per la **deficiència d'enzim ramificant**, que causa l'acumulació d'un glucogen anòmal, no ramificat, semblant a l'amilopectina (poliglucosán: polímer de glucosa) que s'acumula en teixits causant dany cel·lular. La GSD-IV es presenta entre els 3-15 mesos de vida amb hepatomegàlia, retard de creixença i distensió abdominal, i pot derivar a una hepatopatia crònica (cirrosi). Existeixen formes d'afectació multisistèmica, que afecten fetge i múscul, presentant a més hipotonia i miocardiopatia.

Els **defectes del sistema de la fosforilasa hepàtica** comprenen les **deficiències de fosforilasa hepàtica (GSD VI)** i de **fosforilasa quinasa (GSD-IX)**. La fosforilasa hepàtica trenca les cadenes lineals de glucogen per produir glucosa 1-P, però s'ha d'activar mitjançant l'acció de la fosforilasa quinasa, és a dir, que actuen

coordinadament. Les formes hepàtiques d'ambdós tipus tenen un quadre clínic similar, més lleu que els anteriors i amb millor pronòstic. La GSD-IX té 6 subtipus, sent els hepàtics les formes GSD IXa (d'herència lligada al cromosoma X i la més freqüent) i GSD IXc (no lligada al X) i la GSD-IXb, hepàtica i muscular.

La **deficiència de la isoforma hepàtica de glucogen sintetasa o GSD-0**, està causada per un defecte en la capacitat d'acumular glucogen i no presenta hepatomegàlia, encara que sí talla baixa i hipoglucèmia cetòsica.

Finalment, la **deficiència de GLUT2**, tot i que és una alteració de **transport de glucosa**, es presenta amb una clínica similar a les GSD, amb alteració de la glicogenòlisi i neoglucogènesi (formació de glucosa a partir del piruvat). Les manifestacions clíniques apareixen entre els 3-10 mesos i consisteixen en **hepatomegàlia, tubulopatia de Fanconi** (glucosúria, hiperfosfatúria, hiperaminoacidúria).

## COM ES DIAGNOSTIQUEN LES GLUCOGENOSIS HEPÀTIQUES?

El diagnòstic es basa en la **clínica d'hepatomegàlia, retard del creixement i hipoglucèmia**. Les determinacions bioquímiques de glucèmia, lactat, cossos cetònics, funció hepàtica, àcid úric, metabolisme lipídic (colesterol i triglicèrids) i hemograma, així com proves dinàmiques (sobrecàrrega oral de glucosa i corbes de glucagó i galactosa) aporten dades per al diagnòstic diferencial entre les GSD. Les tècniques d'imatge i la biòpsia hepàtica informen de l'augment de glucogen hepàtic i presència de greixos (esteatosi), fibrosi o cirrosi.

### Diagnòstic de glucogenosi



**Clínica suspició?**



#### Estudis bioquímics



↓ glucosa, ↑ lactat  
↑ cossos cetònics  
↑ à. úric, triglicèrids



funció renal



↓ enzimàtic

#### Estudi genètic



Mutacions gens implicats

El **diagnòstic bioquímic** es confirma mitjançant la demostració del **defecte enzimàtic** en biòpsia de fetge o eritròcits i l'**estudi genètic**, que és indispensable per al consell genètic i diagnòstic prenatal si cal.

## TENEN TRACTAMENT LES GLUCOGENOSIS HEPÀTIQUES?

En la majoria dels casos el tractament està encaminat a la prevenció de les hipoglucèmies amb mesures dietètiques (menjars freqüents, introducció de carbohidrats d'absorció prolongada, etc) (Veure Consells: Com retardar l'absorció de glucosa, Com utilitzar un mesurador de glucosa sanguínia).

Normalment el pronòstic és bo si es realitzen els controls i el seguiment adequat.

Alguns tipus de glucogenosi com la GS-I poden tenir complicacions renals i òssies, que cal seguir de prop. També és freqüent el retard de creixement que, en alguns casos, es pot prevenir amb una nutrició adequada.

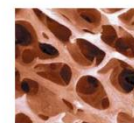
El trasplantament hepàtic està indicat en algunes formes greus que no responen bé al tractament nutricional i tendeixen a derivar a una cirrosi (GSD-I, III o IV).

### Tractament de glucogenosi hepàtiques

#### Prevenció



hipoglucèmia



osteopènia



retard de creixement

- Tractament dietètic nutricional
- Hidrats de carboni d'absorció lenta
- Infusió nocturna de polímers de glucosa
- Suplements vitamínics i minerals

Les glucogenosi hepàtiques són **malalties potencialment greus** si no es diagnostiquen i tracten adequadament. El **diagnòstic i tractament precoç** milloren molt la qualitat de vida dels pacients que les pateixen.



Passeig Sant Joan de Déu, 2  
08950 Esplugues de Llobregat  
Barcelona

Tel: +34 93 203 39 59

[www.hsjdbcn.org](http://www.hsjdbcn.org) / [www.guiametabolica.org](http://www.guiametabolica.org)

© Hospital Sant Joan de Déu. Tots els drets reservats.