

Deficiencia de glicerolcinas: una causa metabólica de retraso global del desarrollo

Andreia I. Ribeiro^a, Sara Pinto^a, Isabel Ayres-Pereira^a, Ana Vieira^b, Carla Valongo^c, Armanda Passas^a, Ana Lopes^a, Helena Santos^a

^a Servicio de Pediatría. ^b Servicio de Nutrición. Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia e Espinho. Vila Nova de Gaia. ^c Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Oporto, Portugal.

Correspondencia: Dra. Andreia I. Ribeiro. Servicio de Pediatría. Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia e Espinho. Rua Francisco Sá Carneiro, s/n. 4400-129 Vila Nova de Gaia (Portugal).

E-mail: andreia.ribeiro@chvng.min-saude.pt

Aceptado tras revisión externa: 12.11.18.

Cómo citar este artículo: Ribeiro AI, Pinto S, Ayres-Pereira I, Vieira A, Valongo C, Passas A, et al. Deficiencia de glicerolcinas: una causa metabólica de retraso global del desarrollo. *Rev Neurol* 2019; 68: 179-80.

© 2019 Revista de Neurología

La deficiencia de glicerolcinas (GKD) es un raro trastorno recesivo ligado al X, caracterizado por la pérdida de la función del enzima glicerolcinas (GK), que cataliza la fosforilación dietética del glicerol a glicerol-3-fosfato, necesario en la síntesis de lípidos y en la gluconeogénesis [1,2]. La pérdida de actividad enzimática conduce a una acumulación de glicerol en suero (hiperglicerolemia) y orina (gliceroluria) [3].

Puede clasificarse como GKD aislada o compleja. En la forma aislada, solo se afecta el gen *GK*, mientras que la forma infantil compleja resulta de un síndrome de delección del gen contiguo Xp21 de tamaño variable, que incluye el *locus GK* de hipoplasia suprarrenal congénita, los *loci* de distrofia muscular de Duchenne, o ambos [4,5]. Las características clínicas de un paciente con GKD compleja dependen de los *loci* involucrados y generalmente se asocian con una mayor morbilidad y mortalidad que la forma aislada [1]. Los primeros síntomas generalmente se manifiestan en el primer año de vida y se asocian con hipoplasia suprarrenal congénita como consecuencia de la deficiencia de mineralocorticoides y glucocorticoides (hipoglucemia, hiponatremia e hiperpotasemia), lo que requiere un tratamiento rápido [6,7]. El deterioro del desarrollo y la discapacidad intelectual ocurren a menudo con GKD compleja [5].

El fenotipo GKD aislado es notablemente variable, con presentaciones clínicas y bioquímicas

que abarcan desde una crisis metabólica infantil (forma juvenil) potencialmente mortal hasta una pseudohipertrigliceridemia asintomática en adultos (forma adulta) [2]. La forma juvenil revela una variación fenotípica entre sujetos de diferentes familias y en parientes con anomalías genéticas similares [3]. La forma adulta se manifiesta por pseudohipertrigliceridemia como resultado del aumento de glicerol en plasma, sin otros signos [8].

Se presenta un caso de GKD aislada, que se manifiesta con un retraso global del desarrollo y trastorno del espectro autista.

Niño de 18 meses, remitido a consulta neuropsiquiátrica ambulatoria por retraso en el desarrollo. Primer hijo de una madre de 38 años y un padre de 27, no consanguíneos, sin antecedentes familiares relevantes. El embarazo se complicó por una diabetes gestacional, controlada mediante dieta, y el recién nacido sufrió episodios de hipoglucemia en los primeros dos días de vida, corregidos exclusivamente con la alimentación. Sus etapas de desarrollo psicomotor destacaban por control cefálico tardío (5 meses), sedestación a los 9 meses, primeras palabras a los 20 meses y marcha autónoma, aunque inestable, a los 24 meses. La evaluación mediante *Schedule of Growing Skills II* a los 25 meses reveló una puntuación equivalente a 15 meses en la escala locomotora, a 18 meses en la manipulativa, a 10 meses en la visual, a 18 meses en la de audición y lenguaje, a 8 meses en la de habla y lenguaje, a 12 meses en la de interacción social y a 12 meses en la de autocuidado personal. Durante la evaluación se observaron rasgos autistas. A los 27 meses, presentaba balbuceo monótono, peculiaridades sensoriales con aversión a nuevas texturas de alimentos, rechazo de alimentación sólida, contacto ocular deficiente, interacción recíproca pobre, ausencia de gestos protodeclarativos y de ansiedad por separación, y patrones de conducta repetitivos restringidos. La evaluación mediante sesiones diagnósticas Floortime[®] confirmó el diagnóstico de trastorno del espectro autista, cumpliendo los criterios del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, quinta edición* (DSM-5). El niño fue remitido a los servicios de intervención infantil temprana e inició sesiones de terapia ocupacional, con integración sensorial y terapia del habla para el entrenamiento oromotor.

El examen físico reveló hipotonía e hiperlaxitud significativas para la edad, sin caracte-

rísticas dismórficas. La evaluación del crecimiento fue normal, así como la evaluación oftalmológica y auditiva.

Los estudios complementarios revelaron un *microarray* de hibridación genómica comparativa normal (utilizando CytoSure[®] Constitutional v3 8x60K, Oxford Gene Technology, Reino Unido) e imágenes de resonancia magnética cerebral con espectroscopia, sin alteraciones. La analítica sanguínea evidenció hipertrigliceridemia (317 mg/dL), y hemograma, creatinincinasa, colesterol, electrolitos séricos y función hepática, renal y tiroidea, normales. El estudio metabólico reveló un alto nivel de glicerol en la orina (602 μ mol/mmol de creatinina, normalmente indetectable). A los 33 meses de edad, la GKD se confirmó mediante la identificación genética de la variante patógena c.1153C>T (p.Q385X) del gen *GK*.

La monitorización continua de la glucosa evidenció múltiples episodios de hipoglucemia durante el período nocturno. Tras la explicación de los síntomas de hipoglucemia, la madre hizo notar que el paciente pudo haber padecido episodios clínicos previos. Se le recomendó apoyo nutricional y se inició una dieta reforzada con carbohidratos de bajo índice glucémico, con suplementos nocturnos de almidón de maíz. Se evitó el ayuno prolongado y se gestionó el caso como una enfermedad aguda. A los 42 meses, se mantenía la intervención centrada en el autismo, con una mejoría progresiva lenta, y hasta el momento no se habían registraron crisis metabólicas.

La GKD aislada tiene una historia natural variable, ya que puede presentarse con síntomas durante la infancia (forma juvenil) o como una hipertrigliceridemia asintomática en la adultez (forma adulta) [1,6]. La forma juvenil se caracteriza por GKD sin deterioro de los *loci* de distrofia muscular de Duchenne o de hipoplasia suprarrenal congénita [3]. La normalidad de los niveles de creatinincinasa, de la función suprarrenal y del *microarray* descartaron la GKD compleja en el paciente.

Los síntomas de presentación de la GKD aislada son aquellos asociados con hiperacetonemia e hipoglucemia, como intolerancia al ayuno, vómitos, sudoración, somnolencia, letargia progresiva, pérdida del conocimiento o crisis. Algunos casos se reportan como asintomáticos, pero cuando se realiza una entrevista cuidadosa, aparecen episodios previos leves de hipoglucemia, como sucedió en este caso [2]. La hi-

hipoglucemia puede ser provocada por el ayuno, infecciones o la actividad física [8]. En estas circunstancias, el glucógeno hepático se agota rápidamente y la producción de glucosa hepática depende de la gluconeogénesis. El glicerol es un sustrato gluconeogénico que, en condiciones de no ayuno, contribuye solo en un pequeño porcentaje a la producción total de glucosa hepática, pero tiene una contribución significativa durante el ayuno [9]. En la GKD, no se produce la fosforilación de glicerol a glicerol-3-fosfato, lo que conlleva un deterioro de la gluconeogénesis y la falta de una producción significativa de glucosa en episodios de ayuno. Puede aparecer acidosis metabólica debido a la desviación de la vía metabólica para la formación de lactato y debido también a la cetosis.

La GKD debería considerarse en el diagnóstico diferencial del retraso del desarrollo [5]. Todos los pacientes con afectación de GK y de los *loci* de distrofia muscular de Duchenne padecen un retraso psicomotor significativo, pero su asociación con la GKD aislada se ha descrito con menos frecuencia en la bibliografía [10]. Se ha comunicado la presencia de características dismórficas, pero con frecuencia son mínimas o están ausentes [2,6]. La patogenia del retraso psicomotor en la GKD aún no está clara, pero los episodios subclínicos de hipoglucemia son un mecanismo propuesto [8].

Hasta la fecha, no se ha establecido una correlación genotipo-fenotipo en la GKD aislada y no se ha aclarado la base fisiopatológica de esta variabilidad [3]. De hecho, se ha observado una notable heterogeneidad clínica entre individuos dentro de una misma familia con la misma variante genética patógena [8]. La misma mutación y nivel de actividad enzimática se encontraron en sujetos asintomáticos, así como en individuos con crisis metabólicas, en la misma familia [2]. Esta variabilidad clínica dentro de la familia es poco conocida y no puede explicarse por la heterogeneidad molecular. Los factores ambientales que predisponen a la descompensación metabólica pueden contribuir en parte a la variabilidad fenotípica, junto con los mecanismos reguladores de la red metabólica [1,3]. Debido a la falta de correlación fenotipo-genotipo, el diagnóstico prenatal en las familias afectadas no es plausible, ya que varios individuos alcanzan la edad adulta sin síntomas. El consejo genético es importante y permite una evaluación adecuada del recién nacido, lo cual resulta esencial para un diagnóstico precoz.

Existe evidencia de la relación entre la GKD y trastornos del metabolismo de la glucosa como la diabetes gestacional, como sucedió en este caso [11,12]. Zhang et al comunicaron el caso de una madre que padeció diabetes gestacional solo durante el embarazo de un feto con GKD, lo que podría explicarse por la interacción metabólica entre una madre heterocigota para la mutación *GK* y un feto macho hemocigoto ante las mismas aberraciones genéticas [13].

En nuestro conocimiento, este es el primer caso comunicado de una GKD aislada asociada con un trastorno del espectro autista. Hay un caso descrito de un niño de 12 años con síndrome de delección Xp21 y trastorno del espectro autista, con un posible efecto de la hipoplasia suprarrenal congénita en la función del sistema límbico, pero no específicamente asociado con GKD aislada [14].

El diagnóstico de GKD debe sospecharse ante una hipertrigliceridemia inexplicable [6]. Esta ‘pseudohipertrigliceridemia’ representa un artefacto en la prueba de triglicéridos, que se basa en la medición de glicerol libre, el componente acumulado en la GKD [4,10]. La determinación de los niveles de glicerol en la orina (gliceroluria) es un método simple para identificar la GKD y se puede detectar con mediciones de ácido orgánico en la orina mediante cromatografía de gases-espectrometría de masas [15]. Deben realizarse pruebas genéticas del gen *GK* para confirmar la GKD [2].

La dieta basada en carbohidratos de bajo índice glucémico constituye el elemento principal del tratamiento de la GKD, con el objetivo de reducir los episodios de hipoglucemia, que son perjudiciales para el neurodesarrollo infantil. Alimentos ricos en carbohidratos deben tomarse durante la enfermedad y la realización de ejercicio.

Los errores innatos del metabolismo no siempre son fácilmente reconocibles por su presentación clínica. Incluso ante un amplio cribado metabólico neonatal normal, los errores innatos del metabolismo siempre deben considerarse en el diagnóstico diferencial del retraso global del desarrollo en presencia de marcadores bioquímicos clave, como las anomalías lipídicas o de los enzimas musculares.

El diagnóstico de GKD exige un enfoque multidisciplinar para prevenir la descompensación metabólica durante la enfermedad o el ayuno, evitar lesiones neurológicas adicionales y brindar consejo genético a las familias.

Bibliografía

1. Sjarif DR, Ploos van Amstel JK, Duran M, Beemer FA, Poll-The BT. Isolated and contiguous glycerol kinase gene disorders: a review. *J Inher Metab Dis* 2000; 23: 529-47.
2. Hellerud C, Wramner N, Erikson A, Johansson A, Samuelson G, Lindstedt S. Glycerol kinase deficiency: follow-up during 20 years, genetics, biochemistry and prognosis. *Acta Paediatr* 2004; 93: 911-21.
3. Sargent CA, Kidd A, Moore S, Dean J, Besley GT, Affara NA. Five cases of isolated glycerol kinase deficiency, including two families: failure to find genotype:phenotype correlation. *J Med Genet* 2000; 37: 434-41.
4. Korkut S, Bastug O, Raygada M, Hatipoglu N, Kurtoglu S, Kendirci M, et al. Complex glycerol kinase deficiency and adrenocortical insufficiency in two neonates. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2016; 8: 468-71.
5. Fries MH, Lebo RV, Schonberg SA, Golabi M, Seltzer WK, Citelman SE, et al. Mental retardation locus in Xp21 chromosome microdeletion. *Am J Med Genet* 1993; 46: 363-8.
6. Cole DE, Clarke LA, Riddell DC, Samson KA, Seltzer WK, Salisbury S. Congenital adrenal hypoplasia, Duchenne muscular dystrophy, and glycerol kinase deficiency: importance of laboratory investigations in delineating a contiguous gene deletion syndrome. *Clin Chem* 1994; 40: 2099-103.
7. Sehgal A, Stack J. Complex glycerol kinase deficiency: an X-linked disorder associated with adrenal hypoplasia congenita. *Indian J Pediatr* 2005; 72: 67-9.
8. Sjarif DR, Sinke RJ, Duran M, Beemer FA, Kleijer WJ, Ploos van Amstel JK, et al. Clinical heterogeneity and novel mutations in the glycerol kinase gene in three families with isolated glycerol kinase deficiency. *J Med Genet* 1998; 35: 650-6.
9. Baba H, Zhang XJ, Wolfe RR. Glycerol gluconeogenesis in fasting humans. *Nutrition* 1995; 11: 149-53.
10. Scheuerle A, Greenberg F, McCabe ER. Dysmorphic features in patients with complex glycerol kinase deficiency. *J Pediatr* 1995; 126: 764-7.
11. Gaudet D, Arsenault S, Pérusse L, Vohl MC, St-Pierre J, Bergeron J, et al. Glycerol as a correlate of impaired glucose tolerance: dissection of a complex system by use of a simple genetic trait. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1558-68.
12. Reece EA, Leguizamón G, Wiznitzer A. Gestational diabetes: the need for a common ground. *Lancet* 2009; 373: 1789-97.
13. Zhang YH, Van Hove JL, McCabe ERB, Dipplé KM. Gestational diabetes associated with a novel mutation (378-379insTT) in the glycerol kinase gene. *Mol Genet Metab Reports* 2015; 4: 42-5.
14. Sieg KG. Co-occurrence of X-linked congenital adrenal hypoplasia and autistic disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2009; 21: 227-8.
15. Hellerud C, Burlina A, Gabelli C, Ellis JR, Nyholm PG, Lindstedt S. Glycerol metabolism and the determination of triglycerides-clinical, biochemical and molecular findings in six subjects. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41: 46-55.