

CASO CLÍNICO

Síndrome de Fanconi-Bickel: reporte de un caso

Fanconi-Bickel syndrome: A case report

Sergio Miranda-Sánchez¹, Salvador Villalpando-Carrión¹, Isela Núñez-Barrera¹, Betsabé Salgado-Arroyo¹, Solange Heller-Rouassant¹, Pedro Valencia-Mayoral²

¹Departamento de Gastroenterología y Nutrición, ²Departamento de Patología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, D. F., México.

Resumen

Introducción. El síndrome de Fanconi-Bickel (SFB) se caracteriza por hepatomegalia, con acumulación de glucógeno en hígado y riñones, glucosuria, aminoaciduria y fosfaturia; fue descrito en 1949 y catalogado como glucogenosis XI. Es una enfermedad autosómica recesiva, y se han detectado 34 mutaciones en el gen del GLUT2.

Caso clínico. Niño de 4 años 3 meses de edad, hospitalizado por retardo psicomotor y falla de medro desde los 6 meses de edad, con rosario raquítrico, hepatomegalia, elevación de aminotransferasas y fosfatasa alcalina en sangre, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, glucosuria, aminoaciduria y fosfaturia. Las radiografías de huesos largos mostraron ensanchamiento metafisiario y pobre mineralización ósea. La biopsia hepática mostró arquitectura conservada, congestión sinusoidal, y reacción de PAS positiva intensa, que desaparece con la diastasa; la microscopía electrónica demostró abundante glucógeno de distribución normal.

Conclusión. Este es el cuarto caso reportado en México de SFB. Los signos clínicos típicos se detectaron en el segundo año de vida. La glucogenosis se considera ahora un epifenómeno en el SFB por defecto del transportador GLUT2 de glucosa y galactosa. El paciente de este informe respondió adecuadamente al manejo nutricional. La acumulación excesiva de glucógeno en el hígado no es un elemento *sine qua non* para el diagnóstico.

Palabras clave. Síndrome de Fanconi-Bickel; enfermedades metabólicas; defectos congénitos.

Summary

Introduction. Fanconi-Bickel syndrome (FBS) is characterized by hepatomegaly due to glycogen hepatic storage, renal glycogen accumulation, glycosuria, aminoaciduria and phosphaturia. It was first described in 1949 and classified as a glycogen storage disease XI. This is an autosomic recessive disorder for which 34 mutations in the gene coding for glucose and galactose transporter (GLUT2) have been reported.

Case report. A 4-year and 3-month old child was admitted in the hospital with development delay, failure to thrive since 6 months of age, rachitic rosary, hepatomegaly, hypertransaminasemia, high serum alkaline phosphatase, cholesterol and triglycerides, glycosuria, aminoaciduria and phosphaturia. Metaphyseal enlargement and signs of osteopenia were seen on radiographic studies. Liver biopsy showed normal parenchyma architecture with sinusoidal congestion, diastase-sensitive intense PAS-positive reaction. Electronic microscopy showed large glycogen deposits with normal distribution.

Conclusion. This is the 4th case detected in Mexico, with typical signs of FBS detected during the second year of life. The patient responded well to diet therapy. Glycogen storage in FBS is currently considered an epiphenomenon due to dysfunction in the glucose and galactose membrane transporter GLUT2. Massive hepatic glycogen storage is not a *sine qua non* element for the diagnosis of FBS.

Kew words. Fanconi-Bickel syndrome; metabolic diseases; congenital defects.

Solicitud de sobretiros: Dr. Sergio Miranda-Sánchez, Departamento de Gastroenterología y Nutrición, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Dr. Márquez No. 162, Col. Doctores, Deleg. Cuauhtémoc, C.P. 06720, México, D.F., México.

Fecha de recepción: 15-01-2009.

Fecha de aprobación: 27-02-2009.

Introducción

El síndrome de Fanconi-Bickel (SFB) se caracteriza por: a) hepatomegalia por acumulación de glucógeno; b) tubulopatía proximal tipo Fanconi, caracterizada por glucosuria hiperaminoaciduria, hiperfosfaturia, hipercalciuria e hiperuricosuria; c) intolerancia a la administración de glucosa y galactosa; y d) acidosis tubular renal. Descrito por primera vez en 1949 por Fanconi y Bickel,¹ esta entidad fue posteriormente incluida entre las glucogenosis como la tipo XI.²

Desde 1949 se han reportado aproximadamente 100 casos. Tres casos han sido informados en México, el primero en 1991³ en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, y los otros dos en el año 2008 en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, México.⁴ No existen, hasta donde conoce el autor, reportes de otros casos en Latinoamérica.

Presentación del caso clínico

Masculino de cuatro años tres meses de edad, sin antecedentes hereditarios y familiares de importancia, padres sin consanguinidad, producto de embarazo de término con peso al nacimiento de 3100 g y talla de 52 cm. Fue alimentado al seno materno hasta el quinto mes de vida, en forma exclusiva los primeros tres meses, complementado posteriormente con fórmula láctea de inicio, y a los ocho meses de edad se introdujo leche de vaca entera en su dieta. Inició ablactación a los seis meses con papillas de frutas y verduras. Su desarrollo psicomotor fue normal hasta los ocho meses, en que adquirió la bipedestación, caminó hasta los tres años de edad, cuando el manejo dietético tenía más de un año de iniciado.

Estuvo hospitalizado a los seis meses de edad por diarrea aguda con deshidratación, y a los 12 meses por neumonía, detectándose en este segundo internamiento hepatoesplenomegalia, glucosuria, aminoaciduria y cetonuria; motivo por lo que fue referido al Hospital Infantil de México, al que fue llevado a los 20 meses de edad por un cuadro

de dificultad respiratoria. A su ingreso se encontró con palidez e hipotrofia generalizadas, peso de 5.4 kg (déficit de 55% para su edad), talla de 67 cm (déficit de 20.2% y de 30.7% para talla) y perímetro cefálico de 44 cm (inferior al percentil 3 para su edad), fondo de ojo normal, rosario raquíutico, hepatomegalia con borde hepático inferior a 6 cm debajo del borde costal, de consistencia blanda y polo esplénico palpable (Fig. 1).

En sus exámenes de laboratorio al ingreso se detectó acidosis metabólica, hipofosfatemia, hipocalcemia, fosfatasa alcalina elevada, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. Durante su hospitalización, se detectaron episodios de hipoglucemia matutina de 46 mg/dL e hiperglucemias postprandiales en el día de hasta 210 mg/dL (Cuadro 1). Se solicitó un tamiz metabólico ampliado que reveló aminoaciduria generalizada, glucosuria y galactosuria intensas, con un aminograma y niveles de hormona estimulante de tiroides en sangre normales. El examen de orina y las pruebas de función renal (Cuadro 2) mostraron aminoacidu-



Figura 1. Paciente al ingreso: se aprecia la hipotrofia generalizada y datos sugestivos de raquitismo (rosario costal), así como un abdomen globoso por una importante hepatomegalia.

ria generalizada, glucosuria, cetonuria, proteinuria y baja reabsorción tubular de fosfatos (2%), fosfatúria y calciuria elevadas (190 y 2 mg en 24 horas, respectivamente).

En el estudio radiológico de huesos largos se observó ensanchamiento metafisiario con osteopenia, de predominio en miembros pélvicos (Fig. 2); el ultrasonido abdominal reportó tamaño y ecogenicidad del hígado aumentados, sin alteraciones de vías biliares, hígado y bazo. Se realizó

biopsia hepática, en la que se encontró que el hígado tenía arquitectura conservada; en el parénquima y en los espacios porta sólo se observó leve congestión sinusoidal en la tinción de PAS (Fig. 3). El estudio de microscopia electrónica mostró abundante depósito de glucógeno en el citoplasma de los hepatocitos, mezclado con el resto de los organelos (Fig. 4). Con la historia clínica, estudios de laboratorio y gabinete, además de la histología hepática, se estableció el diagnóstico de

Cuadro 1. Química sanguínea

Química sanguínea	Ingreso (1 año 8 meses)	2 años 2 meses	3 años	4 años 3 meses	Valores normales
Glucemia central (mg/dL)	67	42	52	63	60-100
Colesterol (mg/dL)	206	149	183	121	70-190
Triglicéridos (mg/dL)	435	118	313	279	30-150
Proteínas totales (mg/dL)	7.5			7	6-8.2
Albumina (mg/dL)	4.1		3.9	4	3.4-5
Bilirrubina indirecta (mg/dL)	0.44		0.7	0.3	0.05-1
Bilirrubina directa (mg/dL)	0.03		0.1	0	0-0.25
Alaninoaminotransferasa (UI/L)	149	71	111	76	3-50
Aspartatoaminotransferasa (UI/L)	89	41	122	50	5-80
Fosfatasa alcalina (UI/L)	688	630	508	241	55-375
Ca sérico (mg/dL)	8.2	9.9	9.2	8.5	8-11.5
Fósforo sérico (mg/dL)	1.5	2.6	3	2.6	3.5-6.6
Creatinina sérica (mg/dL)	0.3		0.4	0.4	30-125
CO ₂ total	13.5		19.6	17	21-23

Cuadro 2. Examen general de orina y pruebas de función renal

	Ingreso (1 año 8 meses)	2 años 2 meses	3 años	4 años 3 meses	Valores normales
pH urinario	5	7.5	8.5	8.5	4.5-8
Glucosa urinaria (mg/dL)	1 000	500	1 000	1 000	0
Proteínas urinarias (mg/dL)	30	2 cruces	trazas		0
Sangre en orina	0	0		0	0
Eritrocitos/mm ³	0	0	100	0	0
Cetonas (mg/dL)	150	2 cruces	0	0	0
Ca urinario (mg/dL)	2.8			5.2	85-240
P urinario (mg/dL)	56.6			29.7	700-1500
Creatinina urinaria (mg/dL)	12.8			4.8	30-125
Calcio/creatinina (mg/dL)	0.21875			1.08	0.6-0.8
Reabsorción tubular de fosfato (%)	11.56			23.3	85-95
Aminoaciduria (mg/dL)	Generalizada			Generalizada	0



Figura 2. Radiografías de huesos largos durante la hospitalización, obsérvese la osteopenia generalizada, así como el ensanchamiento metafisiario simétrico.

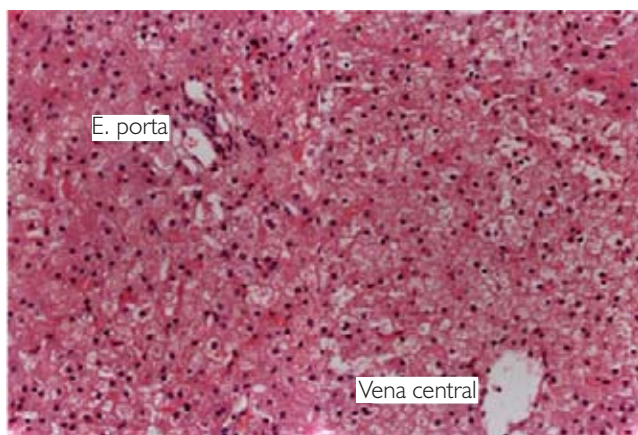


Figura 3. Aspecto histológico del hígado que no muestra alteraciones microscópicas relevantes.

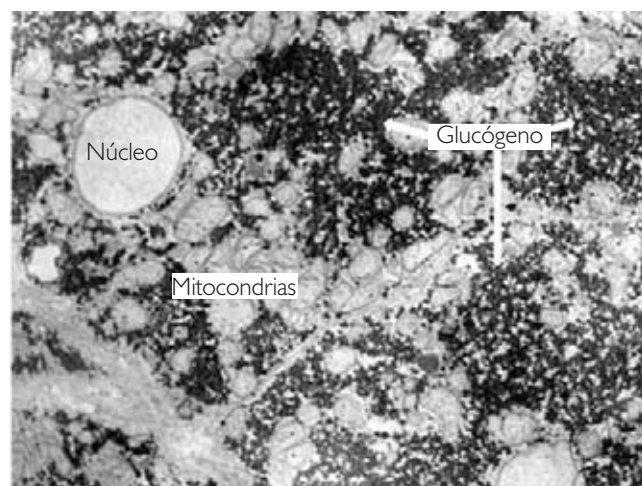


Figura 4. Aspecto ultraestructural del hígado que revela abundantes partículas negras puntiformes que corresponden a glucógeno, mezclado con el resto de los organelos.

SFB, complicado con desnutrición grave y acidosis metabólica.

Permaneció hospitalizado durante dos meses, en los que recibió alimentación con una fórmula de inicio enriquecida con módulos de harina de maíz cruda (Maicena[®], desde 1 a 1.75 g/kg/toma de leche) y de aceite de maíz por cuatro tomas alterna-

das con cuatro comidas de sólidos (dieta picada) y una toma extra de fórmula de inicio con harina de maíz cruda en la madrugada. Se mantuvo la siguiente distribución calórica: 50% de carbohidratos, 43% de lípidos y 7% de proteínas; con un

aporte de hasta 4 g/kg/día de proteínas. De esta manera se revirtió la pérdida de peso y se eliminaron los episodios de hiperglucemias postprandiales y de hipoglucemias matutinas. Ante las pérdidas urinarias de calcio y fósforo se administraron estos minerales por vía oral, además de calcitriol, con lo que se normalizaron la relación calcio/creatinina urinaria y las concentraciones séricas de calcio y fósforo. La acidosis metabólica se compensó con un aporte oral de bicarbonato y de hidrocortisida como ahorrador de bicarbonato.

En su seguimiento ambulatorio, se mantuvo una dieta fraccionada en cuatro tiempos con tres tomas de leche adicionada con harina de maíz cruda, con lo que actualmente a los cuatro años de edad se ha obtenido un peso de 12.4 kg y una talla de 86.5 cm (Cuadro 3). Dentro de esta recuperación nutricional, el retardo en la edad ósea (EO) con respecto a la edad cronológica (EC) disminuyó de 30 meses (EO =9 meses, EC =3 años 3 meses) a 23 meses en el último control (EO =24 meses y EC =3 años 11 meses).

A nivel renal, la glucosuria ha persistido pero sin tener impacto en la glucemia central, excepto en las ocasiones en que el consumo de harina de maíz cruda ha disminuido. Por ultrasonido renal se detectó a los dos años de edad, parénquima renal de ecogenicidad aumentada difusa, compatible con nefrocalcinosis bilateral.

Discusión

Los distintos nombres asignados al SFB reflejan la incompleta comprensión de su fisiopatología: “glucogenosis hepática con aminoaciduria y glucosuria”,⁵ “glucogenosis hepatorenal con tubulopatía compleja”;⁶ “glucogenosis tipo XI”;² “glucogenosis tipo Fanconi”;⁷ “SFB”.⁸ La acumulación hepática de glucógeno en el SFB no se acompaña de los defectos enzimáticos característicos de las glucogenosis; es por ello que ya no se le incluye en el grupo de estos trastornos del metabolismo de los carbohidratos.⁸ En 75% de los casos de SFB se han

Cuadro 3. Antropometría

	Ingreso	2 años 2 meses	3 años 3 meses	4 años 3 meses
Peso (kg)	5.4	5.85	10.2	12.4
Talla (cm)	67	70	77	86.5
P/E (%)	45	45	71	74.3
T/E (%)	79.8	78.6	82	80.4
P/T (%)	69.3	69	99	104

P/E: peso/edad; T/E: talla/edad; P/T: peso/talla

detectado varias mutaciones en el gen codificador del receptor GLUT2, el cual participa en la captación y transporte transmembrana de glucosa y galactosa. El patrón de herencia parece ser autosómico recesivo.⁸

Normalmente durante el ayuno se libera glucosa-6-fosfato a partir de la glucogenólisis. El deficiente transporte de glucosa a través de las membranas celulares en el SFB provoca acumulación intracitoplasmática de glucosa-6-fosfato en el hígado. Esta molécula es un potente activador alostérico de la glucógeno sintetasa, por lo que durante el ayuno se activará paradójicamente la síntesis de glucógeno a expensas de glucogenólisis, desplazando el equilibrio a favor de la acumulación de glucógeno hepático con el desarrollo progresivo de hepatomegalia. La acumulación de glucógeno hepático en un contexto de desnutrición y catabolia es paradójica y característica del SFB. El paciente de este informe presentó, en un inicio, un estado de catabolia caracterizado por hipoglucemia, cetosis con cetonuria, acidosis metabólica e hipertrigliceridemia, como se ha descrito en pacientes con SFB antes del inicio de manejo médico.

En el SFB, la hiperglucemia postprandial con insulinemia normal es sugestiva de un deficiente transporte de glucosa hacia el medio extravascular, y no de una resistencia a la insulina. De hecho, la administración de insulina puede inducir hipoglucemia en el SFB, lo que se opone a la hi-

pótesis de resistencia a la insulina.⁶ Al administrar un carbohidrato con una lenta liberación de glucosa al medio intravascular, se evita la acumulación postprandial de glucosa en sangre. Esto explica la desaparición de las hiperglucemias postprandiales en nuestro paciente. Las hipoglucemias preprandiales en el SFB son también consecuencia de una lenta cinética en el paso de la glucosa desde el hígado hacia el medio intravascular. En el SFB, los episodios de hipoglucemia no dan manifestaciones clínicas francas (a diferencia de las glucogenosis). Esto podría deberse a la disponibilidad permanente de cuerpos cetónicos para el sistema nervioso central. Dificultando la detección de hipoglucemias.⁹⁻¹¹ De hecho, las hipoglucemias en nuestro paciente fueron detectadas principalmente por exámenes de laboratorio y no por sintomatología sugestiva.

La aceptación de harina cruda de maíz disminuye con la edad, por lo que se puede emplear saborizantes artificiales libres de azúcar, o mezclar la Maicena® con otros alimentos que enmascaren mejor su presencia. En caso de pacientes con mala evolución, está indicada la nutrición por sonda nasogástrica de larga permanencia.

En el SFB el hígado al nacimiento es de tamaño normal. La hepatomegalia suele desarrollarse durante el primer año de vida, como ocurrió en el paciente de este informe. Se han reportado, sin embargo, casos confirmados por biología molecular, en los cuales no hay hepatomegalia, por lo que éste no es un dato *sine qua non* para el diagnóstico.⁹ La hepatomegalia puede disminuir con el manejo nutricional. Sin embargo, durante la pubertad esto ocurre independientemente del manejo.⁸ A la fecha, la hepatomegalia en nuestro paciente no ha disminuido sensiblemente sobre parámetros clínicos.

El retardo en la EO con respecto a la EC es característica del SFB, y puede llegar a ser de hasta seis años con respecto a la EC.⁸ En nuestro caso, el retardo en la EO con respecto a la EC ha disminuido, junto con la clara mejoría de la talla para

la edad. Si se toma en cuenta la edad estatural (EE), la EO era superior en un inicio (EO =9 meses vs. EE =6 meses) y actualmente esta diferencia se anula (EO =EE =2 años).

La mayoría de casos de talla baja, en los que tanto la EO como la EE son inferiores a la EC, son aquéllos asociados a desnutrición de inicio postnatal, endocrinopatías, o alteraciones del estado ácido base.¹⁰ En cambio, en situaciones como la talla baja familiar, ciertas cromosomopatías y desnutrición intrauterina, la EE es la más afectada, siendo constantemente inferior a la EO y a la EC. Si bien, en nuestro paciente, la EE fue la más afectada en un inicio, no hay datos de desnutrición *in utero* (peso al nacer adecuado), ni hay antecedentes de talla baja familiar o cromosomopatía. Por otro lado, la EE ya no es actualmente la más afectada como respuesta al manejo nutricional y una velocidad de crecimiento compatible con una cinética de recuperación nutricional. La desnutrición observada en este caso, obedecería a varios factores como: constantes pérdidas urinarias de macro y micronutrientes (glucosa, aminoácidos y minerales), así como a la acidosis metabólica crónica. El SFB se asocia siempre a talla baja, pero no se ha podido precisar si existe un mecanismo adicional a las alteraciones del estado ácido base y a las pérdidas renales de macronutrientes.

En el SFB, la glucosuria es persistente y tiene la tendencia a aumentar con la edad, independientemente del manejo. Esto podría explicar la persistencia de glucosuria en el paciente de este informe, a pesar de una evolución favorable. La hiperaminoaciduria en el SFB obedecería a una reabsorción tubular de aminoácidos disminuida. La aminoaciduria puede aumentar con el aporte de fósforo y el incremento en la calcemia.⁸ En nuestro paciente, la proteinuria se mantuvo entre 30 y 36 mg/dL, excepto un día en que aumentó a 100 mg/dL, y no se observó dicha relación con los valores de calcemia y fosforemia, ni con el incremento de aporte de calcio o fósforo. A pesar de la

aminoaciduria persistente, la albúmina sérica ha aumentado paralelamente con la recuperación nutricional.

La acidosis metabólica en el SFB es frecuente. En nuestro caso ha sido difícil de controlar y ha requerido de elevado aporte de bicarbonato. Si bien no contamos con niveles de parathormona (PTH), es posible que la hipofosfatemia y, sobre todo, la hipocalcemia persistente hayan desencadenado un aumento secundario en la PTH. Un aumento en la liberación de PTH pudo haber contribuido a la acidosis metabólica al disminuir la reabsorción de bicarbonato renal.

La acidosis metabólica no parece mejorar con la edad en el SFB. Al hacerse crónica, provoca una pérdida permanente de fosfatos óseos empleados para amortiguar el bajo pH sanguíneo. Esto agrava el raquitismo ya instalado y, dada la deficiente reabsorción renal de fosfatos, se traduce en mayores pérdidas renales de fosfatos. En el SFB, la calcemia es por lo general normal y la fosfatasa alcalina está aumentada. En nuestro paciente, la hipocalcemia requirió de aportes adicionales de calcitriol y calcio. La fosfatasa alcalina estuvo elevada sin asociarse con hiperbilirrubinemia, lo que orienta hacia una liberación ósea de esta enzima a

la circulación. Todo lo anterior puede establecer círculos viciosos de deterioro óseo: hipofosfatemia, hipocalcemia con aumento secundario de PTH; que generaría a su vez liberación de fosfatasa alcalina ósea en sangre y una intensificación de la hiperfosfatemia. La fosfatasa alcalina ha disminuido progresivamente en este paciente hasta normalizarse actualmente.

La mejor comprensión de la fisiopatología del SFB en los últimos años ha permitido desarrollar estrategias de tratamiento con los siguientes objetivos:

Corregir la desnutrición y compensar las pérdidas renales de macro y micro nutrientes.

Prevenir las hiperglucemias postprandiales y las hipoglucemias interprandiales.

Limitar la acumulación de glucógeno hepático y renal.

Vigilar y favorecer la mineralización ósea.

Se debe asegurar un aporte calórico suficiente, fraccionado y con una distribución calórica normal para la edad.

Se debe incluir un carbohidrato complejo como la harina de maíz cruda para prevenir variaciones excesivas de la glucemia en cualquier dirección.

Referencias

1. Fanconi G, Bickel H. *Helv Paediatr Acta*. 1949; 4: 359-96.
2. Hug G. Glycogen storage diseases. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1976; 12: 145-75.
3. Velásquez L, Portillo VH, Sanjines R, Gamboa JD, Feria-Kaiser C, Valencia P. Síndrome de Fanconi-Bickel. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1991; 48: 255-60.
4. Sotelo N, García R, Tostado R, Dhanakotti N. Fanconi-Bickel syndrome: Two case reports. *Ann Hepatol*. 2008; 7: 163-7.
5. Rotthauve HW, Fichsel H, Heldt HW, Kirsten E, Reim M, Schmidt E, et al. Glycogenosis of the liver with aminoaciduria and glycosuria. Clinical and biochemical studies. *Klin Wochenschr*. 1963; 41: 818-25.
6. Odievre M. Hepato-renal glycogenosis with complex tubulopathy. 2. Cases of a new entity. *Rev Inst Hepatol*. 1966; 16: 11-70.
7. Houser M, Angle CR. Fanconi glycogenosis metabolic and renal function studies. *Pediatr Res*. 1977; 11: 516.
8. Manz F, Bickel H, Brodehl J, Feist D, Gellissen K, Geschöll-Bauer B. Fanconi-Bickel syndrome. *Pediatr Nephrol*. 1987; 1: 509-18.
9. Santer R, Groth S, Kinner M, Dombrowski A, Berry GT, Brodehl J. The mutation spectrum of the facilitative glucose transporter gene SLC2A2 (GLUT2) in patients with Fanconi-Bickel syndrome. *Hum Genet*. 2002; 110: 21-9.
10. Rosenfeld RG, Spagnoli A. The mechanisms by which growth hormone brings about growth. The relative contributions of growth hormone and insulin-like growth factors. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1996; 25: 743-58.
11. Sami S, Rokia MD, Kadoura E. Fanconi's syndrome with hepatorenal glycogenosis associated with phosphorylase b kinase deficiency. *Am J Dis Child*. 1993; 147: 957-9.