

Cirrosis en una lactante como manifestación de un defecto congénito de la glicosilación

[Congenital disorder of glycosylation as a clinical manifestation of pediatric cirrhosis]

Neus Saloni Gómez¹, Diego Mauricio Peñafiel Freire², Marta Montes Díaz³, Elena Aznal Sainz²

1) Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, España; 2) Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, España; 3) Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, España.

Correspondencia: Dr. Diego Mauricio Peñafiel Freire / Email: neus.saloni.gomez@navarra.es

Recibido: 29 de julio de 2023

Aceptado: 24 de agosto de 2023

Publicado: 18 de noviembre de 2023

Palabras clave: hipertransaminasemia, cirrosis, defectos congénitos de glicosilación.

Keywords: hipertransaminasemia, cirrhosis, congenital glycosylation defects.

Aspectos bioéticos: Se declara la obtención de consentimiento informado por parte de los participantes del estudio. Los autores declaran no tener conflictos de interés asociados a este manuscrito.

Financiamiento: Los autores declaran no haber recibido financiamiento externo para la preparación de este manuscrito.

Reproducción: Artículo de acceso libre para uso personal e individual. Sujeto a derechos de reproducción.

DOI: 10.37980/im.journal.rspp.20232214

Resumen

Se presenta el caso de una recién nacida a término valorada en el servicio de urgencias por ictericia sin criterios de fototerapia. En los controles analíticos posteriores se detecta hipertransaminasemia y dislipemia con aumento de LDL-colesterol. Tras no objetivar alteraciones en los diferentes parámetros estudiados se realiza biopsia hepática que muestra hallazgos compatibles con cirrosis. Se amplía el estudio metabólico y presenta un perfil alterado de sialotransferrinas lo que lleva a realizar un diagnóstico de defecto congénito de la glicosilación. Bajo este nombre se incluye un grupo amplio de enfermedades relacionadas con alteraciones en el proceso de unión de glicanos a las cadenas proteicas. Este defecto, de origen genético, implica cambios en la estructura y funcionalidad de las glicoproteínas. Las manifestaciones clínicas son heterogéneas, en función del gen afecto y del tipo de glicoproteínas alteradas, siendo lo más común la afectación hepática, neurológica y hematológica.

Abstract

We present the case of a full-term newborn girl evaluated in the emergency department for jaundice without phototherapy criteria. Subsequent laboratory tests showed hypertransaminasemia and dyslipidemia with increased LDL-cholesterol. After finding no alterations in the different parameters studied, a liver biopsy was performed showing findings compatible with cirrhosis. The metabolic study was extended and the patient presented an altered sialotransferrin profile, which led to a diagnosis of congenital defect of glycosylation. This name includes a broad group of diseases related to alterations in the process of glycan binding to protein chains. This defect, of genetic origin, involves changes in the structure and functionality of glycoproteins. The clinical manifestations are heterogeneous, depending on the gene affected and the type of glycoproteins altered, the most common being hepatic, neurological and hematological involvement.

INTRODUCCION

Los defectos congénitos de la glicosilación (CDG) son un grupo heterogéneo de enfermedades genéticas en las que existe una deficiencia enzimática en la síntesis y anclaje de glúcidos a los glicolípidos y, principalmente, a las glicoproteínas. La mayoría presenta una herencia autosómica recesiva. Las manifestaciones clínicas son variadas y dependiendo del defecto genético van desde el exitus intrauterino hasta formas poco sintomáticas que debutan en la edad adulta. Se trata de enfermedades minoritarias cuya incidencia y prevalencia no están bien establecidas.

CASO CLINICO

Recién nacida de 3 días de vida valorada en el Servicio de Urgencias por ictericia. Como antecedentes perinatales destaca gestación controlada, con edad gestacional al nacimiento de 38 semanas + 6 días, peso al nacimiento p75 (0.69DE), talla p84 (1.01DE), perímetro cefálico p45 (-0.13DE), parto instrumental (ventosa) por ayuda al expulsivo, APGAR 9 y 10 al primer y quinto minuto respectivamente.

En cuanto a controles serológicos de la madre son negativos para VHB, VHC y VIH, inmune para rubeola y no inmune para toxoplasma. No existen factores de riesgo infeccioso periparto. Madre e hija son del grupo sanguíneo A Rh (-).

La anamnesis inicial recoge que no presenta ninguna sintomatología. Está siendo alimentada con lactancia materna exclusiva, con adecuada tolerancia; no presenta heces acólicas o hipocólicas. A la exploración física, destaca el tinte ictérico hasta extremidades inferiores (Kramer III) siendo el resto de la exploración y anamnesis por aparatos normal.

Como estudio inicial, se extrae muestra de sangre periférica que objetivó bilirrubina total de 16.4mg/dl, de pre-

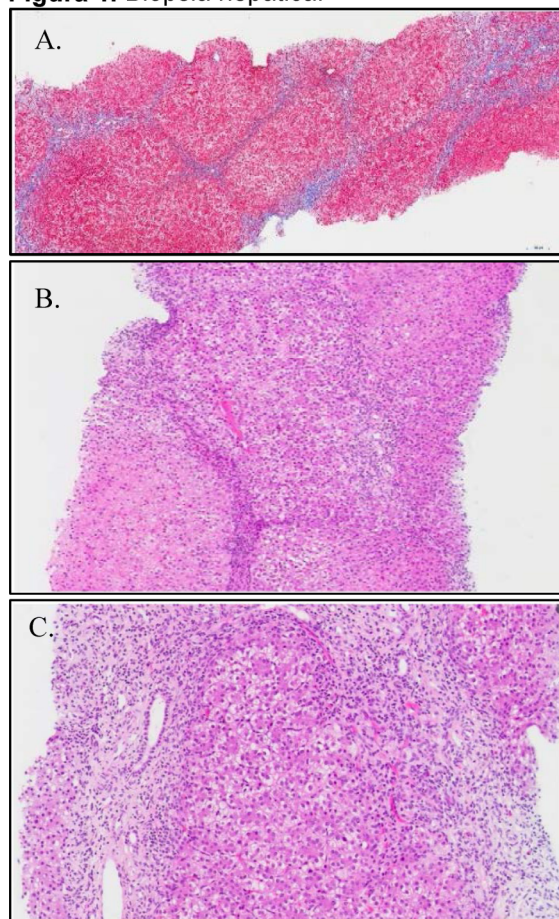
dominio indirecto (bilirrubina esterificada 0.8mg/dL), AST 475 U/L, ALT 83 U/L, sin elevación de creatinina fosfocinasa (CPK) y resto de parámetros de laboratorio.

Se realiza ecografía abdominal que no muestra alteraciones. Por la edad gestacional y las horas transcurridas desde el nacimiento, no está indicado el tratamiento de la ictericia con fototerapia (fototerapia si presenta valor de bilirrubina total > 18.5mg/dL) por lo que se decide alta a domicilio para seguimiento ambulatorio.

En los controles de los días posteriores, se objetiva descenso progresivo de los valores de bilirrubina, pero aumento de las enzimas hepáticas (valores máximos AST 676 U/L y ALT 149 U/L). Ante dichos resultados, se deriva a la consulta de Hepatología Pediátrica para estudio de la hipertransaminasemia [1].

La madre niega consumo de fármacos, infusiones, productos de herbolario ni otros tóxicos. No refieren antecedentes familiares de hepatopatía. El cribado neonatal de enfermedades metabólicas, a través de la muestra de sangre de talón, fue normal (hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria, fibrosis quística, acidemia glutárica tipo I, anemia falciforme, deficiencia de acil coenzima A deshidrogenasa de cadena media, deficiencia de 3-hidroxi acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga, déficit de biotinidasa).

Se realizan serologías de virus hepatotropos (VEB, CMV, VHA, VHB, VHC, toxoplasma) con resultado negativos excepto IgG anti EBNA positivo (paso transplacentario), PCR de CMV en orina negativa, niveles de albúmina normales y ausencia de coagulopatía. Tampoco presenta alteración del perfil tiroideo ni se detectan marcadores de autoinmunidad hepática (anticuerpos hepáticos), niveles normales de ceruloplasmina, alfa-1-antitripsina e inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM, IgE). Posteriormente también se realiza determinación de acilcarnitinas, aminoácidos y ácidos orgánicos dentro de la normalidad.

Figura 1. Biopsia hepática.

A) Panorámica. Con tinción de tricrómico de Masson se ponen de manifiesto los tabiques de tejido conectivo (en color azul) que delimitan los nódulos. B) Tabiques conectivos con ligero infiltrado inflamatorio y nódulos hepatocitarios. Algunos hepatocitos de citoplasma claro y otros con hepatocitos de citoplasma eosinofílico. C) Detalle donde se observa la disposición rosetoide de los hepatocitos.

Ante la normalidad de los parámetros mencionados y la persistencia de hipertransaminasemia con hipercolesterolemia (colesterol total 359 mg/dL) dependiente de LDL (293 mg/dL) se realiza estudio de enfermedades lisosomales que es normal descartando: déficit de lipasa ácida lisosomal, déficit de esfingomielinasa ácida, gangliosidosis GM1, Gaucher, Krabbe, Mucopolisacaridosis, Fabry, Pompe, déficit de esfingomielinasa ácida y Niemann-Pick C. Se solicitan varias ecografías de control que se informan como hígado de morfología normal de ecoestructura grosera, sin lesiones focales. Dado que no se logra filiar la etiología de dichas alteraciones, se realiza biopsia hepática. A nivel macroscópico, el hígado no muestra alteraciones y el estudio anatomopatológico se informa como arquitectura nodular con tabiques conec-

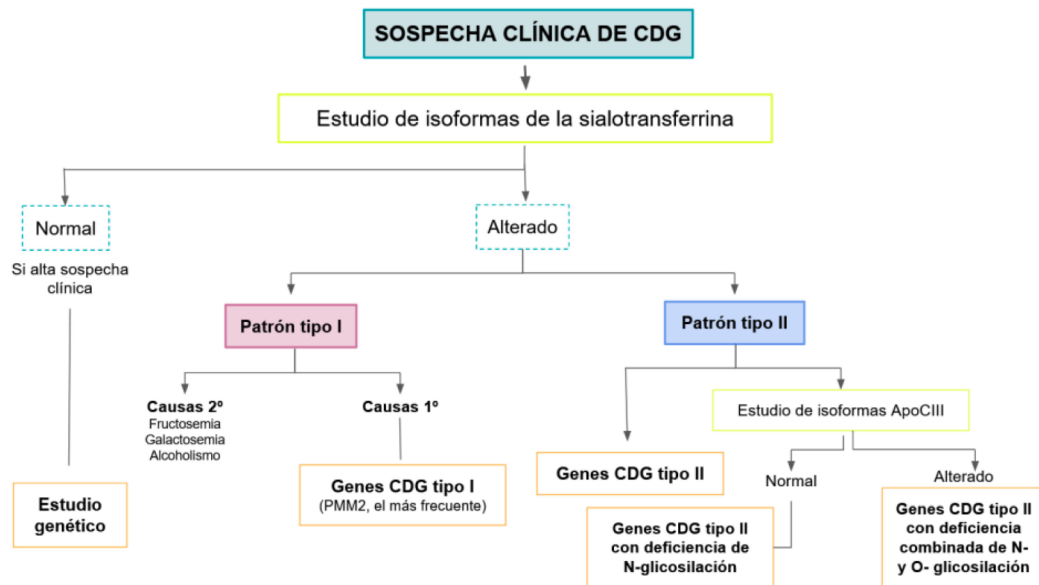
tivos con ligero infiltrado inflamatorio y nódulos hepatocitarios sin datos de ninguna entidad específica. Esta descripción es compatible con una cirrosis micronodular (Figura 1 A, B y C).

Ante los hallazgos de la biopsia, se decide ampliar el estudio solicitando el perfil de transferrina deficiente en carbohidratos (TDC). Esta prueba valora el estado de glicosilación mediante las isoformas de la transferrina. Se obtiene un resultado alterado: CDT 12,3% (normal < 1,3%) con aumento de la isoforma trisialitransferrina 28,4% (normal 0,4-5,6%). Estos resultados son compatibles con un déficit congénito de la glicosilación tipo II, el cual se confirma mediante estudio genético: variante patogénica en homocigosis NM_032357.3:c.92T>C (Leu31Ser) en el gen CCDC115 (coiled-coiledomaincontaining 115) de herencia autosómica recesiva. Ambos padres son portadores de esta mutación. No existen antecedentes de consanguinidad ni los progenitores proceden de zonas geográficas cercanas.

DISCUSIÓN

Para poder entender mejor la afectación clínica y manejo diagnóstico-terapéutico de los CDG es importante conocer cuál es su mecanismo fisiopatológico. Estas enfermedades están causadas por defectos de la glicosilación, proceso por el cual se añade una o varias cadenas de azúcares (glicanos) a los lípidos y a las proteínas. La mayoría de los CDG descritos afectan a la glicosilación de proteínas. La glicosilación constituye la modificación co- y posttraduccional más frecuente y tiene un papel clave en la función biológica de las proteínas ya que está implicada en el plegamiento, estabilidad, actividad enzimática, reconocimiento intercelular e interacciones entre célula y matriz extracelular [2,3]. Las organelas implicadas en el proceso de glicosilación de proteínas son el complejo de Golgi y el retículo endoplasmático, aunque existen enzimas en el citosol que están implicadas en las fases iniciales de dicho proceso. Se puede hacer una clasificación fisiopatológica según se afecte la N-glicosilación de proteínas, la O- glicosilación de proteínas, la glicosilación de lípidos y anclajes de glicofosfatidilinositol y deficiencia en múltiples vías y otras vías de glicosilación [2,3,4].

Figura 2. Algoritmo diagnóstico de los defectos congénitos de la glicosilación.



CDG= defecto congénito de la glicosilación, PMM2= gen fosfomanomutasa 2, ApoCIII = apolipoproteína CIII. (Figura adaptada de Morales Romero B, Serrano Gimare M. Defectos congénitos de la glicosilación. En: Couce M, Aldámiz Echevarría L, García Jiménez M, González Lamuño D. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias, 5ª Edición. Madrid: Ergon; 2022. 981-992).

El abordaje diagnóstico de los CDG supone un reto clínico importante teniendo en cuenta que muchas veces la sospecha clínica no se tiene desde los primeros síntomas de la enfermedad pues su diagnóstico diferencial es muy amplio, compartiendo sintomatología inespecífica con enfermedades y condiciones clínicas mucho más frecuentes [4,5]. Aunque hay CDG que cursan con afectación de un solo órgano, lo habitual es que sean trastornos multisistémicos.

En general, las manifestaciones neurológicas son las más prevalentes, pero también se describen alteraciones en forma de hepatopatía, coagulopatía, trastornos malabsortivos en forma de enteropatía pierde proteínas, endocrinopatías y alteraciones de la visión secundarias a afectación de la retina y/o a trastornos oculomotores. Existe una variabilidad amplia que no permite establecer correlaciones entre fenotipo y genotipo [6].

El método más usado para el cribado de deficiencias de N-glicosilación es el estudio del estado de glicosilación de la transferrina en plasma ya que normalmente existe una isoforma predominante con cuatro ácidos siálicos

[5,6,7]. En casos de deficiencia de la N-glicosilación aumentan las formas hiposialiladas distinguiéndose 2 patrones: el más frecuente que es el tipo I (aumento de formas di- y asialotransferrina) y el tipo II (aumentos de tri- y monosialotransferrina). Un amplio número de CDG no presentan alteraciones de las isoformas de transferrina (O-glicosilación, glicosilación de lípidos, síntesis y anclajes de glicofosfatidilinositol y algunas deficiencias de N-glicosilación) [6,7].

El estudio de las glicoformas de apolipoproteína CIII se puede emplear en el estudio de defectos de la o- glicosilación ya que se objetiva un aumento de formas hiposialiladas [2,3]. El estudio genético es fundamental y su realización está indicada por sospecha clínica o por alteración en las pruebas de cribado. Se puede estudiar un gen concreto o un panel de genes.

En caso de que este estudio no sea concluyente hay que considerar el empleo de técnicas de secuenciación masiva (nextgenerationsequencing) para el análisis del exoma o incluso el genoma [5,8]. Una vez se detecta la variante patogénica, es importante ofrecer el estudio

genético a los progenitores para que reciban el consejo genético apropiado (Figura 2). En el caso que nos ocupa, se encontró una variante patogénica en homocigosis NM_032357.3: c.92T>C (Leu31Ser) en el gen CCDC115 (coiled-coiledomaincontaining 115) localizada en el brazo corto del cromosoma 2 (2q21.1) de herencia autosómica recesiva. Consiste en un defecto genético por pérdida de función. Este gen afectado codifica proteínas localizadas en el retículo endoplasmático, encargándose del mantenimiento de la homeostasis intracelular del complejo de Golgi afectando a la N- y O-glicosilación de proteínas [6]. Por otro lado, esta mutación está relacionada con una disfunción del proceso de vacuolización y del tránsito de vacuolas, así como una alteración morfológica del retículo endoplasmático, el cual está dilatado y vacuolado [2,3,4]. Hoy en día los CDG se consideran trastornos crónicos sin tratamiento curativo y que exigen una valoración multidisciplinar [3,5,8]. Existen algunas entidades en las que se pueden usar tratamientos que mejoran el pronóstico: suplementación con manosa, uridina oral, galactosa, fucosa, inhibidores de colinesterasa, butirato oral, trasplante hepático, trasplante de precursores hematopoyéticos en entidades específicas que asocian inmunodeficiencia [6,7,9].

REFERENCIAS

- [1] Ros Arnal J, Reyes Andrade M, Mercadal Hally et al. Actuación diagnóstica ante hipertransaminasemia en pediatría: documento de consenso de Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP), Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap) y Sociedad Española de Pediatría de Atención Primaria (SEPEAP). *AnPediatr (Barc)* 2022; 96(5): 448.e1-448.e11. Doi: 10.1016/j.anpedi.2022.04.002
- [2] Jansen J, Cirak S, Van Scherpenzeel M, Timal S, Reunert J, Rust S et al. CCDC115 Deficiency Causes a Disorder of Golgi Homeostasis with Abnormal Protein Glycosylation. *Am J Hum Genet* 2016; 98(2): 310-321. Doi: 10.1016/j.ajhg.2015.12.010
- [3] Jaak J, Péanne R. What is new in CDG? *J Inher Metab Dis* 2017; 40(4): 569-586. doi: 10.1007/s10545-017-0050-6
- [4] Girard M, Poujois A, Fabre M et al. CCDC115-CDG: A new rare and misleading inherited cause of liver disease. *Mol Genet and Metab* 2018: 228-235. Doi: 10.1016/j.ymgme.2018.05.002.
- [5] Chang I, Miao H, Lam C. Congenital disorders of glycosylation. *Ann Transl Med* 2018; 6(24):477-489. Doi: 10.21037/atm.2018.10.45.
- [6] Morales Romero B, Serrano Gimare M. Defectos congénitos de la glicosilación. En: Couce M, Aldáiz Echevarría L, García Jiménez M, González Lamuño D. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 5ª Edición. Madrid: Ergon, 2022: 981-992.

En el caso de nuestra paciente, no es candidata para iniciar un tratamiento dirigido. Clínicamente presenta un retraso psicomotor leve en seguimiento por neurología pediátrica; persiste la hipertransaminasemia con función hepática conservada y se encuentra en seguimiento por oftalmología por exoforia intermitente y defectos de refracción.

CONCLUSIONES

Este caso clínico muestra una entidad clínica de muy baja prevalencia. A modo de conclusión, hay que destacar que los CDG implican una alteración en la síntesis y función de las glicoproteínas, afectando a muchos procesos de vital importancia en el organismo. Por este motivo y, por que un retraso diagnóstico tiene un impacto en la calidad de vida de los pacientes, es importante incluirlos en el diagnóstico diferencial de síntomas inespecíficos persistentes tales como hipertransaminasemia, hipercolesterolemia, retraso psicomotor y/o fallo de medro. Así pues, dichos pacientes pueden presentar una clínica muy diversa, así como un curso clínico que puede llegar a ser complejo por lo que requieren de un seguimiento estrecho en una unidad multidisciplinar, donde se les pueda ofrecer los cuidados adecuados acorde a su evolución.

- [7] Ondruskova N, Cechova A, Hansikova H, Honzik T, Jaeken J. Congenital disorders of glycosylation: Still "hot" in 2020. *BiochimBiophys Acta Gen Subj* 2021; 1865 (1): 129751. doi: 10.1016/j.bba-gen.2020.129751
- [8] Péanne R, de Lonlay P, Foulquier F, Kornak U, Lefebvre D, Morava E et al. Congenital disorders of glycosylation (CDG): Quo vadis?. *Eur J Med Genet.* 2018; 61(11):643-663. doi: 10.1016/j.ejmg.2017.10.012.
- [9] Park JH, Marquardt T. Treatment Options in Congenital Disorders of Glycosylation. *Front Genet.* 2021; 12:735348. doi: 10.3389/fgene.2021.735348.