

Reporte de caso clínico paciente con diagnóstico de enfermedad de Tauri

Recibido: 18 / 11 / 2023
Aceptado para publicación: 03 / 12 / 2023

Clinical case report of a patient with a diagnosis of Tauri disease

Guzmán S. et. al. "Reporte de caso clínico paciente con diagnóstico de enfermedad de Tauri". revista RENC Vol6 número 1, Pág 55-61

***Guzman Flores Sofia**
Licenciada en Nutrición y Dietética
Universidad de Cuenca
*sofiisaguz@gmail.com

Espinoza Zuñiga Carlos
Médico General
Universidad del Azuay

Beltran Prado Gabriela
Estudiante de la carrera de Medicina
Universidad Católica de Cuenca

Resumen

Se presenta el caso de una mujer de 21 años de edad con múltiples antecedentes, que acude a consulta con el especialista en Genética después de varios diagnósticos presuntivos y erróneos durante varios años por cuadro clínico incierto, por lo que se realiza exámenes genéticos, en el cual manifiesta hallazgos moleculares en relación a patogenicidad, fundamentalmente de PFKM, el cual codifica para un tipo de isoenzima, llamada la subunidad M de fosfofructocinasa, presente en la enfermedad por almacenamiento de glucógeno tipo VII, es referida a la Nutricionista para un tratamiento precoz nutricional con el fin de mejorar su alimentación y estilo de vida.

La glucogenosis VII es un trastorno de almacenamiento de glucógeno autosómico recesivo raro causado por mutaciones en PFKM, que se presenta con intolerancia al ejercicio, contracturas y mioglobinuria, una variante hemolítica y una forma de inicio tardío

que suele presentarse con dolor muscular y debilidad proximal leve. Hasta ahora, sólo alrededor de 100 pacientes con deficiencia de PFK han sido informados en todo el mundo y 22 alelos deficientes en PFK han sido caracterizados.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad por almacenamiento de glucógeno tipo VII, Enfermedad de Tauri, Fosfofructoquinasa, Deficiencia de PFKM, Tratamiento Nutricional.

Abstract

The case of a 21-year-old woman with multiple medical history is presented, who consults with a specialist in Genetics after several presumptive and

erroneous diagnoses for several years due to an uncertain clinical picture, for which genetic tests are performed, in which which manifests molecular findings in relation to pathogenicity, mainly PFKM, which codes for a type of isoenzyme, called the phosphofructokinase M subunit, present in type VII glycogen storage disease, is referred to the Nutritionist for early nutritional treatment in order to improve their diet and lifestyle.

Glycogenosis VII is a rare autosomal recessive glycogen storage disorder caused by mutations in PFKM, presenting with exercise intolerance, contractures, and myoglobinuria, a hemolytic variant, and a late-onset form that usually presents with muscle pain and mild proximal weakness.

So far, only about 100 PFK-deficient patients have been reported worldwide and 22 PFK-deficient alleles have been characterized.

KEYWORDS: Glycogen storage disease type VII, Tauri disease, Phosphofructokinase, PFKM deficiency, Nutritional Treatment.

Historia clínica

Antecedentes

Mujer de 21 años con antecedentes clínicos de Hiperbilirrubinemia neonatal transitoria, anemia hemolítica a los 6 años, diagnóstico de ictericia debido a síndrome de Gilbert a los 20 años, enfermedad de Crohn a los 21 años, por otro lado, Apendicectomía a los 7 años, Cateterismo cerebral por sospecha de tumor a los 15 años, el cual fue descartado, dando como diagnóstico definitivo hipoplasia del seno transversal izquierdo y colecistectomía más colangiopancreatografía retrógrada endoscópica a los 20 años por coledocolitiasis

Enfermedad actual

Paciente acude a consulta por dolor y debilidad muscular en extremidades a nivel proximal de años

de evolución, le impide realizar actividad física en grado moderado acompañado de disnea de medianos esfuerzos, después de varios años de diagnósticos presuntivos y erróneos se solicita estudio genético por sospecha de error innato del metabolismo.

Sintomatología de la paciente previa al tratamiento

La paciente presentaba síntomas gastrointestinales, tales como diarrea, náusea, vómito, tratada como infección gastrointestinal, posteriormente el cuadro se relaciona con diagnóstico de Enfermedad de Crohn, por último, presenta mialgia, astenia, miastenia, rigidez articular en manos, intolerancia al ejercicio en grado moderado, taquicardia, sensación de palpitations, taquipnea y disnea de medianos esfuerzos con evolución a pequeños esfuerzos.

Exploración física

Sólo se aprecia panículo adiposo aumentado a nivel abdominal, siendo el resto absolutamente normal.

Evolución

Después de implementar el tratamiento nutricional la paciente sigue presentando los siguientes síntomas miastenia leve, astenia leve, taquicardia, disnea de grandes esfuerzos. Siendo su mejora progresiva.

Pruebas complementarias

Exámenes de laboratorio

Los análisis realizados (tabla 1) pusieron de manifiesto un volumen corpuscular medio y hemoglobina corpuscular media elevados, a pesar de que no exista una hemoglobina disminuida, se encuentra en límites inferiores, por otro lado, llama la atención una hemoglobina glicosilada disminuida que podría deberse a una anemia anterior, ya sea de origen metabólico o hemolítico. El resto de los análisis fue normal.

Tabla 1.
Analítica de la paciente.

| | | |
|---------------------------------|--------------|---------------|
| Eritrocitos | 3.72 mill/uL | 4.10 – 5.40 |
| Leucocitos | 7.91 x103/uL | 4.50 – 10.00 |
| Hemoglobina | 13.6 g/dL | 13.3 – 16.3 |
| Volumen corpuscular medio | 111 fl. | 80.0 – 96.0 |
| Hemoglobina corpuscular media | 36.6 pg. | 28.0 – 32.0 |
| Concentración de Hb corpuscular | 32.9 % | 32.0 – 36.0 |
| Neutrófilos | 58.5 % | 40.0 – 85.0 |
| Plaquetas | 322 x103/mm3 | 150 – 400 |
| Glucosa | 95 mg/dL | 70 – 110 |
| Hemoglobina A1c | 4.6 % | 4.8 – 6.0 |
| Colesterol | 100.8 mg/dL | Menos de 200 |
| Triglicéridos | 92 mg/dL | Menos de 150 |
| HDL Colesterol | 44 mg/dL | 39.0 – 96.0 |
| LDL Colesterol | 98.80 mg/dL | 70.0 – 130.0 |
| Urea | 25.6 mg/dL | 15.0 – 40.0 |
| Creatinina | 0.78 mg/dL | 0.6 – 1.0 |
| Ácido úrico | 5.40 mg/dL | 2.6 – 6.0 |
| Proteínas totales | 8.1 g/dL | 6.4 – 8.2 |
| Albúmina | 4 g/dL | 3.4 – 5.0 |
| TGO | 20.00 U/l | 15.0 – 37.0 |
| TGP | 33.00 U/l | 30.0 – 65.0 |
| Sodio | 138.0 mEq/l | 135.0 – 145.0 |
| Potasio | 3.8 mEq/l | 3.5 – 5.1 |
| Calcio | 8.8 mEq/l | 8.5 – 10.1 |
| TSH | 2.58 uIU/mL | 0.27 – 4.20 |
| T3 libre | 3.63 pg/mL | 1.80 – 4.60 |
| T4 libre | 1.44 ng/dL | 0.73 – 1.70 |
| Insulina basal (ECLIA) | 15.10 uU/mL | 6 – 30 |

Exámenes genéticos

Se envió para secuenciación Sanger de DNA, la secuenciación permitió la identificación de las variantes patogénicas CFTR, NPC1, UGT1A1, FECH, PFKM, PKHD1, las cuales cumplen con criterios de patogenicidad del Colegio Americano de Genética y Genómica Médica como variantes patogénicas y de significado incierto. Las variantes patogénicas fueron detectadas en el padre y madre de la paciente (figura 1 y 2) que se encuentran en estado heterocigoto, es decir, que tanto el papa como la mama de la paciente son portadores de las mutaciones sin tener repercusión en algún fenotipo clínico en particular.

Por otro lado, en cuanto a la paciente, la secuenciación permitió la identificación de las variantes patogénicas candidatas identificadas en los genes NOD2, CFTR, NPC1, UGT1A1, FECH, HFE, SERPINA1, CNGA3, ALDH18A1, FBXL4, PFKM, PKLR, RASGRP2, SLC22A5, y las variantes de significado incierto en los genes PKHD1, TUBB1. Se han encontrado hallazgos moleculares en relación a patogenicidad, fundamentalmente de PFKM (figura 3), el cual codifica para un tipo de isoenzima, llamada la subunidad M de fosfofructocinasa muscular, con la presente información y la clínica de la paciente consideramos que es heterocigota compuesta para PFKM y que presenta una forma leve de la enfermedad por almacenamiento de glucógeno tipo VII.

Figura 1.
Examen genético del padre de la paciente.

| Gen transcrito | Ubicación | Variante | Cigosis | Clasificación | Enfermedad | Herencia | Origen parental |
|---------------------|-----------|---------------------------|--------------|-----------------------------|---|----------|-----------------|
| PFKM NM_000289.5 | EXÓN 6 | c.551G>A (p.Arg184Gln) | HETEROCIGOTA | PROBABLEMENTE PATOGENICA | Enfermedad por almacenamiento de glucógeno tipo VII | AR | ----- |

Figura 2.
Examen genético de la madre de la paciente.

| Gen transcrito | Ubicación | Variante | Cigosis | Clasificación | Enfermedad | Herencia | Origen parental |
|---------------------|-----------|--|--------------|---------------|---|----------|-----------------|
| PFKM NM_000289.5 | EXÓN 23 | c.2234dup (p.Arg746Glnfs*13) PORTADORA | HETEROCIGOTA | PATOGENICA | Enfermedad por almacenamiento de glucógeno tipo VII | AR | Materno |

Figura 3.
Examen genético de la paciente.

| Gen transcrito | Ubicación | Variante | Cigosis | Clasificación | Enfermedad | Herencia | Origen parental |
|---------------------|-----------|---------------------------------|--------------|-----------------------------|---|----------|-----------------|
| PFKM NM_000289.5 | EXÓN 6 | c.551G>A (p.Arg184Gln) | HETEROCIGOTA | PROBABLEMENTE PATOGENICA | Enfermedad por almacenamiento de glucógeno tipo VII | AR | Paterno |
| | EXÓN 23 | c.2234dup (p.Arg746Glnfs*13) | HETEROCIGOTA | PATOGENICA | | | Materno |

Bioimpedancia

Dentro de la tabla 2 podemos observar medidas antropométricas tomadas a la paciente, se puede observar un peso y porcentaje de grasa corporal elevados, presentando así un sobrepeso, a diferencia de la masa muscular que está significativamente disminuida, esta es una de las principales características de su enfermedad.

Tabla 2.
Resultados de bioimpedancia de la paciente.

| | |
|---------------------------|------------------------|
| Peso | 66.1 kg |
| Masa Muscular | 17.4 kg |
| Grasa Corporal | 33.1 kg |
| IMC | 27.5 kg/m ² |
| Porcentaje grasa corporal | 50.1% |
| Nivel de grasa visceral | 19 LV |

Discusión

La enfermedad de Tauri o la deficiencia de fosfofructoquinasa muscular (PFKM) es parte de las enfermedades de almacenamiento de glucógeno (GSD VII, OMIM#232800). Se considera a la GSD VII como una enfermedad rara ya que en los últimos años se han descrito un poco más de 100 casos en la literatura científica.

Este es trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones en el gen PFKM y caracterizado por intolerancia al ejercicio, calambres musculares y mioglobinuria asociados con hemólisis compensada y debilidad muscular posterior incipiente y miopatía leve. De esta sintomatología se puede observar que la paciente aún presenta la intolerancia al ejercicio

y que en sus otros síntomas presentó una mejora significativa (1)

En esta enfermedad típicamente se presenta la falta total de la enzima fosfofructoquinasa en el tejido muscular lo que hace que la vía oxidativa de la glucosa a piruvato se bloquee, en este punto de la vía de la glucólisis y la glucosa no se puede utilizar normalmente en el metabolismo de la energía muscular. Por lo tanto, el tejido muscular en la enfermedad de Tarui debe utilizar sustratos oxidativos alternativos distintos de la glucosa en el metabolismo energético, por lo que se tomó como una alternativa factible a la dieta cetogénica (2).

También se puede observar enfermedades como la de McArdle (GSD V, #232600), una afección parecida a la enfermedad de Tarui, en esta se a observado la importancia de los ácidos grasos libres para el metabolismo oxidativo muscular, al igual que el que se ha revelado en la enfermedad de Tarui, y se ha demostrado que los pacientes con esta enfermedad se benefician de los sustratos disponibles después del ayuno nocturno o la infusión de triglicéridos durante el ejercicio aeróbico. De hecho, la glucosa no tendría un efecto favorable en su capacidad cardiorrespiratoria, y la ingestión excesiva de glucosa podría incluso empeorar la afección.

Los pacientes con enfermedad de Tarui, a diferencia de la enfermedad de McArdle, no muestran el fenómeno del segundo viento, un aumento relacionado con el ejercicio en la capacidad de fosforilación oxidativa muscular. En ambas enfermedades, se ha encontrado un exceso de metabolitos de la purina, por ejemplo, ácido úrico, hipoxantinas y amoníaco, como indicador de mayor utilización de proteínas, por lo que en la paciente se toma como principal fuente de energía las proteínas y grasas aproximadamente en proporciones iguales (1).

A pesar de la ausencia de la enzima fosfofructoquinasa en esta enfermedad se observa que existe una compensación en otros tejidos de otras subunidades que componen la enzima fosfofructocinasa y la

enzima es capaz de mantener alguna función por lo que no se considera un tratamiento con una elevada restricción de carbohidrato ya que se busca mejorar el estilo de vida de la paciente y adaptarlo de poco a poco a un nuevo estilo de vida (2).

También la compensación mencionada anteriormente puede ayudar a explicar por qué otros tejidos no se ven afectados por las mutaciones del gen PFKM. No está claro por qué algunos individuos con GSD VII están afectados con formas más graves del trastorno que otros, esto solo puede ser evaluado observando cómo el paciente va reaccionando al tratamiento que se opte por el profesional, como se puede observar en la paciente se prueba una reducción de hidratos de carbono significativa, sin embargo no extrema y se consigue un resultado favorable en el estado anímico y de energía de la paciente (2).

Actualmente, no existen opciones de tratamiento específicas para la enfermedad de Tarui. La fisioterapia regular es importante, aunque no se ha establecido un beneficio del entrenamiento físico progresivo lento. Sin embargo, una dieta baja en carbohidratos y alta en grasas y proteínas (dieta cetogénica, KD) podría ser la mejor opción terapéutica para los pacientes (2).

La dieta del paciente se evaluó utilizando un registro de alimentos de 2 días antes del inicio de la dieta cetogénica. Las ingestas dietéticas se calcularon utilizando la base de datos de composición de alimentos de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). La dieta cetogénica fue guiada por la Nutricionista Dietista durante todo este tiempo desde su inicio.

Se planificó que la ingesta diaria fuera menor a la dieta que se llevaba previamente, ya que la paciente al momento presenta un sobrepeso y un exceso en consumo de hidratos de carbono simples. Se realizó un cálculo dietético de 30 kcal/kg/día y 1,5 gr de proteína/kg/día y por el sobrepeso de la paciente siguiendo las guías de la OMS se restó 200 kcal/día. La cantidad de carbohidratos se limitó a 466,2 kcal/

día y se alentó un alto consumo de grasas (932,4 kcal/día) y proteínas (401,4 kcal/día), con el objetivo de una proporción cetogénica 2:1.

Se recomendó el consumo de grasas insaturadas para evitar cambios desfavorables en los lípidos séricos. Se utilizó este tipo de dieta levemente restrictiva por el estado de la paciente (enfermedad leve) y por motivos de aprendizaje y adaptación a la misma; usando cantidades pequeñas o moderadas de, por ejemplo, alimentos que una porción contengan como máximo 15 gr de carbohidrato y dejando como opción una mayor restricción en caso de que sea necesario, ya que se tiene como prioridad la mejora del estilo de vida de la paciente.

Hasta el momento no se ha presentado ninguna desventaja dentro de la dieta, sin embargo se continúa con controles presenciales mensualmente y virtuales cada 15 días. Por otra parte los niveles de cetonas en orina se controló durante los primeros 7 días diariamente, al momento se controla semanalmente en días aleatorios manteniendo los resultados dentro del rango óptimo (50 y 80 mg/dl) sin embargo al realizar cambios dentro de la dieta se debe retomar los análisis diarios.

Por último cada 3 meses se planifica análisis sanguíneo para evaluar perfil renal, hepático y lipídico.

Conclusión

Las glucogenosis son enfermedades innatas del metabolismo caracterizadas por un trastorno en el metabolismo del glucógeno. La enfermedad de Tarui es un trastorno de almacenamiento de glucógeno autosómico recesivo raro causado por mutaciones en PFKM, que produce una deficiencia de la fosfofructocinasa, hasta ahora, sólo alrededor de 100 pacientes con deficiencia de PFK han sido informados en todo el mundo y 22 alelos deficientes en PFK han sido caracterizados (1).

El signo clínico que se presenta con mayor frecuencia es la intolerancia al ejercicio, dolor muscular y debilidad proximal leve (2), que mejora con la reducción o eliminación de hidratos de carbono en la dieta, para esto se debe tomar en cuenta el grado de gravedad en el que se presenta la enfermedad, por esta razón, el mejor tratamiento dietético para la enfermedad de Tarui es una dieta cetogénica, en la cual se debe utilizar en mayor cantidad grasas y proteínas para así lograr reducir el consumo de hidratos de carbono y que de ellos no provenga la mayor fuente de energía, logrando así que su cuerpo entre en un estado de cetosis, cambiando la fuente de energía a nivel muscular y asegurando un cambio en la debilidad muscular.

El diagnóstico es tan complejo que se puede tardar años en diagnosticar, ya que al ser una enfermedad poco común en la actualidad no existe un tratamiento que sea comprobado y que sea eficaz. El pilar fundamental para mejorar la sintomatología, es implementar un adecuado tratamiento nutricional, que debe ser personalizado para el paciente con el objetivo de reducir al máximo las restricciones de hidratos de carbono.

Bibliografía

1. Glycogen Storage Disease Type VII: Medlineplus Genetics [Internet]. MedlinePlus. U.S. National Library of Medicine; 2014 [cited 2022Nov24]. Available from: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/glycogen-storage-disease-type-vii/>
2. Molina JA, Jimenez S. Enfermedad de Tarui: revisión y perspectivas bioinformáticas [Internet]. Escuela de Medicina. Actualidad Médica; 2016 [cited 2022Nov24]. Available from: <https://emedic.ucr.ac.cr/wp-content/uploads/2019/06/Enfermedad-de-Tarui-revisi%C2%BE-y-perspectivas-bioinform%C3%A1ticas.pdf>