

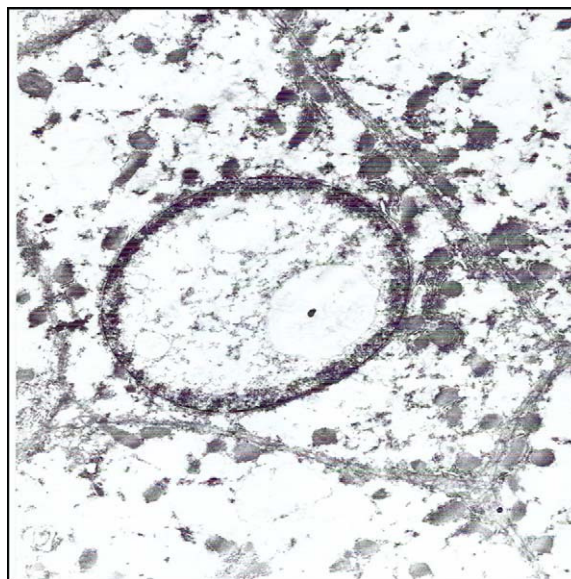
## Glucogenosis hepática en un paciente con diabetes mellitus tipo 1

### Hepatic glycogenosis in a patient with type 1 diabetes mellitus

Sr. Director:

La glucogenosis hepática es una enfermedad por depósito de glucógeno, que puede ser primaria o secundaria a un mal control glucémico en pacientes con diabetes mellitus (DM), principalmente tipo 1 (DM1). Se caracteriza por la aparición de hepatomegalia y elevación de las transaminasas séricas y puede ser reversible tras la optimización del control glucémico. Presentamos el caso de una paciente con DM1 con mal control metabólico y con el diagnóstico histológico de glucogenosis hepática, cuya hepatomegalia persistía a los 6 meses, pese a un control glucémico correcto y a la normalización de los enzimas hepáticos.

Se trataba de una mujer de 31 años, fumadora de 4 cigarrillos/día, diagnosticada de DM1 a los 17 años de edad, en tratamiento con múltiples dosis de insulina NPH y aspártica (total: 48 UI/día), con mal control glucémico crónico (última HbA1c de 13%), sin complicaciones micro o macroangiopáticas conocidas. Ingresó por una cetoacidosis diabética facilitada por una infección urinaria. Refería poliuria, polidipsia y pérdida de unos 10 kg de peso en los últimos 2 meses. Mostraba presión arterial de 123/87 mm Hg, temperatura axilar de 36 °C e índice de masa corporal de 21,5 kg/m<sup>2</sup>. Destacaba la presencia de edemas con fovea en ambas extremidades inferiores que refería desde hacía unos 5 meses. La auscultación cardiopulmonar era normal y no presentaba hepatomegalia ni masas palpables. Se objetivó una glucemia de 175 mg/dL, acidosis metabólica leve con acetato urinario positivo, creatinina de 1,4 mg/dL, urea 37 mg/dL e ionograma dentro de la normalidad. La cetoacidosis diabética se trató según protocolo habitual. A las 24 horas de evolución se observó una marcada elevación de las transaminasas con aspartato aminotransferasa de 951 U/L, alanina aminotransferasa de 549 U/L y gammaglutamil transaminasa de 213 U/L con fosfatasa alcalina y bilirrubina totales normales. Las proteínas totales eran de 49,8 g/L, con hipoalbuminemia de 25,8 g/L, una hipogammaglobulinemia 5,2 g/L, con proteinuria y microalbuminuria negativas en orina de 24 horas, y una HbA1c de 9,2%. El hemograma mostró una macrocitosis (VCM 100,5 fl) con hemoglobina, vitamina B12 y ácido fólico normales. Las serologías a los virus de las hepatitis A, B y C resultaron negativas. La ecografía abdominal no mostró alteraciones patológicas y la tomografía axial computarizada abdominal y la resonancia magnética nuclear revelaron una hepatomegalia homogénea con dos lesiones hipervascularizadas de pequeño tamaño compatibles con hiperplasia nodular focal. Se realizó una biopsia hepática que mostró una glucogenización nuclear de los hepatocitos con leve fibrosis sinusoidal focal compatible con glucogenosis hepática secundaria (fig. 1). Paralelamente a la normalización del control glucémico, tuvo lugar una disminución progresiva de las transaminasas hasta cifras casi de normalidad en el momento del alta hospitalaria, así como una disminución franca de los edemas en extremidades inferiores. A los 6 meses del alta se solicitó nueva TC abdominal



**Figura 1** (Biopsia hepática. Microscopía electrónica): citoplasma de los hepatocitos ocupado por glucógeno que desplaza al resto de las organelas, con pseudoinclusiones nucleares.

que mostró la persistencia de la hepatomegalia pese a mantener un buen control glucémico (HbA1c: 7,2%) y un perfil bioquímico hepático dentro de la normalidad.

La DM se relaciona con diversas alteraciones funcionales y estructurales hepáticas, siendo las más frecuentes la esteatosis hepática no alcohólica y la glucogenosis hepática secundaria. Mientras que la esteatosis hepática se asocia con mayor frecuencia a pacientes con DM tipo 2 (DM2) obesos con mal control metabólico y resistencia insulínica, la glucogenosis hepática es característica de pacientes con DM1. La glucogenosis hepática responde a la acumulación de glucógeno en el hepatocito y fue descrita por primera vez en 1930 por Paul Mariac como causa de hepatomegalia y elevación de las transaminasas en pacientes con DM1, formando parte del síndrome de Mauriac, consistente en dislipidemia, rasgos cushingoides, retraso del crecimiento y del desarrollo puberal<sup>1</sup>. Aparece en pacientes diabéticos con mal control metabólico, principalmente DM1, aunque también se han descrito casos en pacientes con DM2<sup>2</sup>, tratados con dosis altas de insulina y/o en aquellos que reciben sobreinsulinización de forma puntual. Puede ocurrir a cualquier edad y no existen datos epidemiológicos de prevalencia, pero algunos grupos la consideran como la primera causa de hepatomegalia en niños y adolescentes con DM1<sup>3</sup>. La clínica consiste en dolor abdominal, náuseas y vómitos. La hepatomegalia es un hallazgo característico de este cuadro, así como la elevación de transaminasas. El grado de hepatomegalia no se correlaciona con la concentración de transaminasas ni con el control glucémico previo o la HbA1c<sup>4</sup>. Es poco frecuente que se alteren otros parámetros de síntesis hepática (hipoalbuminemia, coagulopatía, hiperbilirrubinemia)<sup>1</sup>. La ecografía abdominal no es capaz de diferenciar entre esteatosis hepática y glucogenosis hepática, por lo que la prueba diagnóstica definitiva es la biopsia hepática. En esta se objetiva una arquitectura hepática conservada, pudiendo existir una mínima fibrosis o inflamación, con marcada acumula-

ción de glucógeno intrahepatocitario, dando lugar a una rarefacción del citoplasma y desplazamiento del núcleo a la periferia<sup>5-7</sup>. La hepatomegalia y la alteración de transaminasas pueden ser reversibles con un control metabólico correcto<sup>3</sup>. Chatila et al (1996), publicaron una serie de 11 pacientes con DM1 (8 adultos y 3 niños), y en todos la hepatomegalia y las transaminasas se normalizaron tras mantener un buen control glucémico<sup>8</sup>.

En conclusión, la glucogenosis hepática debería ser incluida en el diagnóstico diferencial de la hepatomegalia con alteración de transaminasas en pacientes diabéticos en tratamiento con insulina, sobre todo en pacientes DM1 y mal control metabólico. Mientras la esteatosis puede progresar a fibrosis e incluso a cirrosis, la glucogenosis puede ser reversible tras la optimización del control glucémico.

## Agradecimientos

A la Dra. Isabel Salinas.

## Bibliografía

1. Flotats Bastardas M, Miserachs Barba M, Ricart Cumeras A, Clemente León M, Gussinyer Canadell M, Yeste Fernández D, et al. Hepatomegalia por depósito de glucógeno hepático y diabetes mellitus tipo 1. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67:157–60.
2. Nakamuta M, Ohashi M, Goto K, Tanabe Y, Hiroshige K, Nawata H. Diabetes Mellitus - associated glycogen storage hepatomegaly: report of a case and review of the Japanese literature. *Fukuoka Igaku Zasshi*. 1993;84:354–8.
3. Rubio-Ribas M, Montero-Alía P, Ordi-Ros J, Labrador M. Glucogenosis y diabetes. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:278–9.
4. Miles Yu Y, Howard CP. Improper insulin compliance may lead to hematomegaly and elevated hepatic enzymes in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2004;27:619–20.
5. Torberson M, Chen Y, Brunt E, Cummings W, Gottfried M, Jakate S, et al. Glycogenic hepatopathy: An underrecognized hepatic complication of diabetes mellitus. *Am J Surg Pathol*. 2006;30:508–13.
6. Hudacko R, Manoukian A, Schneider S, Fyfe B. Clinical resolution of glycogenic hepatopathy following improved glycemic control. *J Diabetes Complications*. 2008;22:329–30.
7. Abaci A, Bekem O, Unuvar T, Ozer E, Bober E, Arslan N, et al. Hepatic Glycogenosis: a rare cause of hepatomegaly in type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2008;22:325–8.
8. Chatila R, West AB. Hepatomegaly and abnormal liver tests due to glycogenosis in adults with diabetes. *Medicine (Baltimore)*. 1996;75:327–33.

M.T. Julián<sup>a,\*</sup>, I. Olaizola<sup>a</sup>, F. Riu<sup>b</sup> y R. López<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

<sup>c</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mateju6@hotmail.com](mailto:mateju6@hotmail.com) (M.T. Julián).

doi:10.1016/j.rce.2010.09.006

## Toxicidad y causas de cambio del régimen antirretroviral en pacientes inmigrantes con infección por el VIH

### Toxicity and causes of change of antiretroviral regimen among immigrant patients with HIV infection

Sr. Director:

La toxicidad de los agentes antirretrovirales es uno de los principales motivos de fracaso y abandono del tratamiento antirretroviral (TARV)<sup>1</sup>. El objetivo del presente estudio es describir los principales motivos de cambio del régimen antirretroviral y evaluar las principales toxicidades asociadas al mismo en la población inmigrante con infección por VIH.

Se trata de un estudio retrospectivo longitudinal que abarca a los pacientes inmigrantes que han sido evaluados por primera vez en nuestra Unidad entre el 1 de enero de 1998 y el 31 de marzo de 2007, finalizando el periodo de seguimiento el 31 de marzo de 2008. La información de las distintas variables se ha obtenido de la base de datos de las consultas externas y las historias de consultas externas y del archivo general hospitalario. Se analizaron las siguientes variables: 1) tipo de tratamiento antirretroviral de inicio; 2)

causas de cambio del TARV y 3) tipo y frecuencia de toxicidad asociada a antirretrovirales. Los episodios de toxicidad se clasificaron en: toxicidad de familia o clase; toxicidad no específica y toxicidad específica de fármaco. Se ha clasificado la severidad de los acontecimientos adversos en cuatro grados atendiendo a los criterios de la *Division of AIDS* (DAIDS) y que son: grado I o leve; grado II o moderado; grado III o severo y grado IV o grave.

Durante el periodo del estudio fueron atendidos en nuestra Unidad 95 inmigrantes con infección por VIH, 80 de los cuales (85%) recibieron TARV. La mediana de seguimiento clínico de estos pacientes fue de 81,7 semanas. Los regímenes de TARV de inicio se basaron en la combinación de análogos de nucleósidos de la transcriptasa inversa (ITIAN) e inhibidores de la proteasa (IP) (52,2%) e ITIAN y análogos no nucleósidos de la transcriptasa inversa (ITIANN) (44,7%). Durante el seguimiento se documentaron 62 cambios del TARV en 37 (46,2%) pacientes. Los principales cambios fueron debidos, en orden de frecuencia, por: terapia de simplificación (n = 16; 25,8%); toxicidad (n = 12; 19,3%), fracaso terapéutico (n = 10; 16,1%); intensificación terapéutica (n = 9; 14,5%) y mala adherencia al tratamiento (n = 2; 3,2%). Otros motivos menos frecuentes fueron la finalización del periodo gestacional (1,6%), interacciones farmacológicas (1,6%) y comienzo de gestación (1,6%). En los 80 pacientes se identificaron en el seguimiento clínico 36 episodios de toxicidad incidentes en 25 pacientes (31,2%). Los princi-