

# Déficit de Fructosa -1,6 Bisfosfatasa: Causa de Hipoglicemia Severa en Adultos Jóvenes

Fructose-1,6 Bisphosphatase Deficiency: Cause of Severe Hypoglycemia in Young Adults

Juan Sebastian Theran Leon<sup>1,a</sup>, Laura Yibeth Esteban Badillo<sup>2,b</sup>, Luis Andrés Dulcey Sarmiento<sup>3,c</sup>, Sergio David Reina Mejía<sup>4,d</sup>

## Resumen

La deficiencia de fructosa-1,6-bisfosfatasa (deficiencia de FBPa) es un defecto metabólico congénito poco común que afecta la gluconeogénesis. Es una enfermedad genética autosómica recesiva. El paciente se presenta con hipoglucemia en ayunas y acidosis metabólica, y puede tener hiperventilación, apnea y cetosis. Aunque la enfermedad puede ser fatal en el período neonatal, el tratamiento adecuado puede producir un pronóstico excelente. A continuación, presentamos una paciente de 21 años con déficit de fructosa-1,6-bisfosfatasa, quien presentó cuadro gastroenteritis viral que provocó descompensación de su patológica de base, la paciente presentó evolución satisfactoria al manejo con cristaloides y dextrosa endovenosa. Se expone este caso porque es una entidad de baja frecuencia, con escasos reportes en adultos y con adecuada respuesta al tratamiento dietario.

**Palabras claves:** deficiencia de fructosa-1,6-bisfosfatasa, hipoglucemia, mutación

## Abstract

Fructose-1,6-bisphosphatase deficiency (FBPase deficiency) is a rare congenital metabolic defect affecting gluconeogenesis. It is an autosomal recessive genetic disease. The patient presents with fasting hypoglycemia and metabolic acidosis, and may have hyperventilation, apnea, hypoglycemia, and ketosis. Although the disease can be fatal in the neonatal period, appropriate treatment can produce an excellent prognosis. Here we present the case of a 21-year-old patient with fructose-1,6-bisphosphatase deficiency, who presented with viral gastroenteritis that caused decompensation of her underlying pathology, the patient presented satisfactory evolution with crystalloids and intravenous dextrose. This case is presented because of its low frequency, with few reports in adults and with adequate response to dietary treatment.

**Keywords:** fructose-1,6-bisphosphatase deficiency, hypoglycemia, mutation

Los errores congénitos del metabolismo son trastornos hereditarios que se presentan en la primera infancia y generalmente son causados por mutaciones recesivas monogénicas en enzimas específicas que metabolizan los componentes de la dieta<sup>1</sup>. La deficiencia de fructosa-1,6-bisfosfatasa es causado por mutaciones del gen FBP1<sup>2</sup>. Existen pocos informes de esta enfermedad genética en pacientes adultos<sup>3</sup>, se ha estimado que tiene una prevalencia de 1-9/(100 000) en población europea<sup>4</sup>, sin embargo, no se encontraron datos epidemiológicos para Colombia ni Latinoamérica. Además de ser poco frecuente, este trastorno suele ser fatal en recién nacidos y niños debido a la falta de almacenamiento de glucógeno.

Se presenta el caso de una mujer colombiana adulta que padece esta enfermedad con pobres controles médicos, quien

requirió manejo intrahospitalario por hipoglucemia severa, deshidratación grave, acidosis metabólica e hiperlactatemia.

De los casos reportados en adultos, describen diagnóstico en la infancia mediante el estudio

del cariotipo del gen FBP1, la mayoría de pacientes ameritan hospitalizaciones frecuentes por hipoglucemias refractarias, entre más temprano se realice el diagnóstico se tendrá un mejor pronóstico ya que permitirá a los médicos asesorar a los pacientes y familias en cuanto el tratamiento con dieta libre de fructosa y glucosa, evitar el ayuno prolongado, signos de alarma para consultar de forma oportuna e inicio temprano de glucosa intravenosa durante enfermedades agudas con pobre ingesta oral<sup>5</sup>.

## Caso clínico

Paciente femenina de 21 años de edad con antecedente de sobrepeso y deficiencia de fructosa-1,6-bisfosfatasa desde la infancia sin adherencia a controles médicos. Quien ingresó al servicio de urgencias clínica de cuatro días de evolución caracterizado por múltiples episodios de deposiciones líquidas no disintéricas, asociado a dolor abdominal tipo cólico en mesogastrio, no irradiado y emesis de contenido alimentario. Al examen físico se encontraba afebril, con signos de deshidratación, leve dolor a la palpación de flanco izquierdo, sin signos de irritación peritoneal, exploración

<sup>1</sup>Residente medicina familiar UDES-Bucaramanga, Colombia.

<sup>a</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4742-0403>

<sup>2</sup>Residente medicina familiar UDES-Bucaramanga, Colombia.

<sup>b</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0949-6183>

<sup>3</sup>Especialista en medicina interna. Universidad de los Andes, Bucaramanga

<sup>c</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9306-0413>

<sup>4</sup>Residente medicina familiar Juan N. Corpas-Bogotá, Colombia

<sup>d</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3111-0160>

\*Correspondencia a: Juan Sebastian Theran Leon

Correo electrónico: [jtheran554@unab.edu.co](mailto:jtheran554@unab.edu.co)

Recibido el 22 de diciembre de 2021. Aceptado 07 de febrero de 2022.

**Tabla 1.** Comportamiento de la glicemia en suero durante la observación clínica.

Estudios	Rango referencial	7/2/2022	10/2/2022	13/2/2022
Leucocitos (K/uL)	4,6 – 10,2	5,7	6,3	8,5
Segmentados (10 <sup>3</sup> /UL)	2 - 6,9	3,0	4,5	5,1
Linfocitos (10 <sup>3</sup> /UL)	0,6 – 3,4	1,3	1,5	1,8
Hemoglobina (g/dl)	12,2 – 16,1	13,5	6,8	9
Plaquetas (10 <sup>3</sup> /UL)	150 - 250	250	54	109
Glucosa basal (mg/dl)	70 - 110	99	85	87,2
Urea en sangre (mg/dl)	20 – 55	48	40	35
Creatinina en sangre (mg/dl)	0,57 – 1,11	1,0	0,75	0,70
Lactato deshidrogenasa	130 - 241	198	200,1	236,7
Dímero D	< 5	18	8	10
Fibrinógeno	200 - 400	646	600	580
ANA			Negativo	
Anti cardiolipina IG G (GPL)	< 10		8	
Beta -2 glicoproteína I IG G (U/ml)	< 8		4	
Detección de antígeno de superficie virus hepatitis B (Hbs-Ag)	No reactivo		No reactivo	
Determinación de anticuerpos hepatitis C	No reactivo		No reactivo	

neurológica con somnolencia, sin otras alteraciones; en los paraclicnicos de ingreso la glucometría informó hipoglicemia severa (25 mg/dL), gasometría arterial mostraron acidosis metabólica no compensada con hiperlactatemia tipo A (pH: 6,88, pCO<sub>2</sub>: 15 mmHg, pO<sub>2</sub>: 101 mmHg, HCO<sub>3</sub>: 3,0 mmol/L, paO<sub>2</sub>/fiO<sub>2</sub>: 481, lactato: 14,8 mmol/L), hemograma con anemia normocítica normocrómica (hemoglobina 7,2 mg/dL) ionograma dentro de rangos de normalidad (Sodio 133 mmol/L, Potasio 4,3 mmol/L, Calcio 2,1 mmol/L, Cloro 111,9 mmol/L), función renal preservada y tiempos de coagulación normales. Se inició reanimación volumétrica vigorosa mediante solución cristaloide y dextrosa endovenosa para corrección de hipoglucemia, sin adecuada respuesta inicial (Tabla 1) además manejo para anemia con transfusión de 2 unidades de glóbulos rojos, se realizó control glucometrico estricto y posterior a las 36 horas de tratamiento se evidenció tendencia a la mejoría, gases arteriales de control sin evidencia de trastorno acido base (pH 7,4, pCO<sub>2</sub> 27 mmHg, pO<sub>2</sub> 78 mmHg, HCO<sub>3</sub>: 16,7 mmol/L, paO<sub>2</sub>: 74 mmHg, lactato 2,6 mmol/L, glucemia 87 mg/dL, hemoglobina postransfusional 10,5 mg/dL). La paciente tuvo evolución favorable, con tolerancia a la nutrición vía oral indicada por nutrición clínica con dieta hipoglúcida, sin fruta ni lácteos y se dio alta hospitalaria para continuar en controles ambulatorios por endocrinología.

## Discusión

La deficiencia de fructosa-1,6-bisfosfatasa es un trastorno autosómico recesivo en el metabolismo, generado por alteración en el gen *FBP1* que cataliza la hidrólisis de fructosa-1,6-bisfosfato a fructosa-6-fosfato en el último paso de la gluconeogénesis<sup>4</sup>. Desde que se informó la primera mutación en 1995, se han informado 35 mutaciones diferentes<sup>5</sup>. A nivel

mundial es una entidad poco frecuente, se estima que la incidencia está entre 1 / 350 000 y 1 / 900 000<sup>6</sup> y la mayoría de los pacientes se diagnostican antes de los seis meses de edad, siendo rara su presentación en la edad adulta. El diagnóstico se establece con hallazgos clínicos y metabólicos sugestivos junto con la identificación de las variantes patogénicas por pruebas moleculares que establezcan la deficiencia de fructosa-1,6-bisfosfatasa<sup>7</sup>. Las manifestaciones clínicas generalmente son episódicas y a menudo se desencadenan por infecciones o por ayuno. Los episodios de crisis aguda son más frecuentes en la vida temprana y posteriormente disminuyen en frecuencia, por lo cual hay pocos casos descritos en adultos<sup>8</sup>. En nuestro caso, el diagnóstico se realizó en la infancia, sin embargo, la adherencia a los controles médicos y recomendaciones por parte de la paciente fue irregular llevando a una crisis aguda de difícil manejo, favorecida por la demora en el tiempo de asistir a consulta.

Las pruebas de laboratorio generalmente revelan hipoglucemia marcada, acidosis láctica y niveles elevados de ácido úrico, mientras que las funciones hepática y renal en la mayoría de los pacientes siempre se han reportado como normales, como se evidencio en el caso presentado. La insulina, inducida por hipoglucemia, está disminuida y aumentan las hormonas contrarreguladoras (ACTH, cortisol y hormona del crecimiento)<sup>9</sup>. En el tratamiento de las descompensaciones agudas, la intervención (glucosa oral o dextrosa intravenosa) debe ser temprana. Mientras que la glucosa en sangre es normal debido a la posibilidad de hipoglucemia retardada que ocurre relativamente tarde en el curso de la descompensación metabólica aguda. La paciente fue manejada con dextrosa e hidratación endovenosa, inicialmente presentó evolución tórpida con glucometrías variables e hipoglucemia persistente que se logró estabilizar al tercer día de tratamiento.

Las evaluaciones de laboratorio durante enfermedades agudas deben incluir pH y gases en sangre, glucosa, urea, electrolitos, hemograma completo, lactato, hemocultivo y cetonas en orina. La mayoría de los pacientes tienen un buen pronóstico y en general, la tolerancia al ayuno podría mejorar<sup>3</sup>.

En conclusión, la presencia de hipoglucemia severa y acidosis metabólica con hiperlactatemia implican el tratamiento inmediato y el enfoque diagnóstico completo, que

puede ser desde diabetes mellitus hasta errores innatos del metabolismo, por lo tanto, los clínicos deben considerar el diagnóstico de la deficiencia de FBPasa cuando se enfrentan al paciente joven con estas manifestaciones, en especial cuando están desencadenadas por procesos infecciosos o ayuno. El diagnóstico precoz permitirá realizar un tratamiento dirigido con el control dietético adecuado pueden mejorar el crecimiento y la calidad de vida de estos pacientes, así como prevenir hospitalizaciones frecuentes y la muerte.

### Referencias bibliográficas

- Zahoor MY, Cheema HA, Ijaz S, Fayyaz Z. Genetic Analysis of Tyrosinemia Type 1 and Fructose-1, 6 Bisphosphatase Deficiency Affected in Pakistani Cohorts. <https://doi.org/10.1080/1551381520191672224> [Internet]. 2019 Sep 2 [cited 2021 Aug 10];39(5):430-40. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15513815.2019.1672224>
- Lee H, Kwon A, Kim HS, Lee JS. Fructose-1,6-bisphosphatase deficiency presented with complex febrile convulsion. *Neuro Endocrinol Lett*. 2019 Mar;39(8):533-536. PMID: 30927757.
- Lu J-R, Wang C, Shao L-P. A Chinese Adult Patient with Fructose 1,6-bisphosphatase Deficiency. *Chinese Medical Journal* [Internet]. 2017 Aug 20 [cited 2021 Aug 10];130(16):2009. Available from: [/pmc/articles/PMC5555143/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35555143/)
- Tran, Christel. 2017. «Inborn Errors of Fructose Metabolism. What Can We Learn from Them?» *Nutrients* 9(4). doi: 10.3390/NU9040356..
- Toledo-Salinas O, Moreno-López I, Méndez-de Jesús IA, et al. Hipoglucemia resistente y acidosis metabólica severa por hiperlactatemia tipo B secundaria a deficiencia de fructosa 1-6 bifosfatasa en un paciente con choque circulatorio. *Med Int Mex*. 2022;38(1):171-178.
- Santer R, du Moulin M, Shahinyan T, Vater I, Maier E, Muntau AC, Steinmann B. A summary of molecular genetic findings in fructose-1,6-bisphosphatase deficiency with a focus on a common long-range deletion and the role of MLPA analysis. *Orphanet J Rare Dis*. 2016 Apr 21;11:44. doi: 10.1186/s13023-016-0415-1. PMID: 27101822; PMCID: PMC4839065.
- Bhai P, Bijarnia-Mahay S, Puri RD, Saxena R, Gupta D, Kotecha U, Sachdev A, Gupta D, Vyas V, Agarwal D, Jain V, Bansal RK, Kumar TG, Verma IC. Clinical and molecular characterization of Indian patients with fructose-1, 6-bisphosphatase deficiency: Identification of a frequent variant (E281K). *Ann Hum Genet*. 2018 Sep;82(5):309-317. doi: 10.1111/ahg.12256. Epub 2018 May 18. PMID: 29774539.
- Bijarnia-Mahay S, Bhatia S, Arora V. Fructose-1,6-Bisphosphatase Deficiency. *GeneReviews*<sup>®</sup> [Internet]. 2019 Dec 5 [cited 2021 Aug 10]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK550349/>
- Li N, Chang G, Xu Y, Ding Y, Li G, Yu T, Qing Y, Li J, Shen Y, Wang J, Wang X. Clinical and Molecular Characterization of Patients with Fructose 1,6-Bisphosphatase Deficiency. *Int J Mol Sci*. 2017 Apr 18;18(4):857. doi: 10.3390/ijms18040857. PMID: 28420223; PMCID: PMC5412439.