

# Hipoglucemia resistente y acidosis metabólica severa por hiperlactatemia tipo B secundaria a deficiencia de fructosa 1-6 bifosfatasa en un paciente con choque circulatorio

## Resistan hypoglycemia and severe metabolic acidosis due to type B hyperlactatemia secondary to fructose 1-6 biphosphatase (FBPase) deficiency in a patient with circulatory shock.

Otoniel Toledo-Salinas,<sup>1</sup> Israel Moreno-López,<sup>1</sup> Ignacio Alberto Méndez-de Jesús,<sup>2</sup> Misael Facundo-Bazalua,<sup>2</sup> Hilda María Hernández-Ortega,<sup>2</sup> José Ángel Baltazar-Torres<sup>3</sup>

### Resumen

**ANTECEDENTES:** La deficiencia de fructosa 1-6 bifosfatasa (FBPasa) es un error innato del metabolismo diagnosticado en la infancia mediante reacción en cadena de la polimerasa con un cuadro clínico caracterizado por hiperventilación, hepatomegalia, hipoglucemia, acidosis metabólica severa e hiperlactatemia. Si bien se encuentra en la bibliografía la descripción de la deficiencia de FBPasa principalmente en pacientes pediátricos, hasta donde se sabe no existen reportes de pacientes adultos con este error innato del metabolismo que manifiesten crisis de hipoglucemia resistente, acidosis metabólica severa, hiperlactatemia tipo B, dificultad respiratoria y choque circulatorio hipovolémico que amerite ingreso a una unidad de cuidados intensivos.

**CASO CLÍNICO:** Paciente masculino de 20 años de edad con deficiencia de FBPasa complicada con acidosis metabólica severa secundaria a hiperlactatemia tipo B y choque circulatorio.

**CONCLUSIONES:** En México no se cuenta con reportes epidemiológicos de los pacientes con deficiencia de FBPasa y la bibliografía es escasa o nula con respecto a estos pacientes en la vida adulta. La hipoglucemia resistente y recurrente acompañada de acidosis metabólica severa de anión gap elevado e hiperlactatemia tipo B es una condición clínica que pone en riesgo la vida, se asocia con errores innatos del metabolismo y requiere un manejo exhaustivo en la unidad de cuidados intensivos.

**PALABRAS CLAVE:** Fructosa; hiperlactatemia; acidosis metabólica.

### Abstract

**BACKGROUND:** Fructose 1-6 biphosphatase (FBPase) deficiency is an innate error of metabolism diagnosed in childhood by polymerase chain reaction with a clinical picture characterized by hyperventilation, hepatomegaly, hypoglycemia, severe metabolic acidosis and hyperlactatemia. Although it is found in the literature the description of cases of FBPase deficiency mainly in pediatric patients, to where best we know there are no reports of adult patients with this innate error of metabolism

<sup>1</sup> Médico adscrito al Servicio de Terapia Intensiva

<sup>2</sup> Médico residente de primer año en Medicina Crítica.

<sup>3</sup> Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos.

UMA Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.

**Recibido:** 21 de febrero 2020

**Aceptado:** 31 de julio 2021

### Correspondencia

Ignacio Alberto Méndez de Jesús  
ignacio.mendez.300@hotmail.com

### Este artículo debe citarse como:

Toledo-Salinas O, Moreno-López I, Méndez-de Jesús IA, Facundo-Bazalua M, Hernández-Ortega HM, Baltazar-Torres JA. 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 Méx 2022; 38 (1): 171-178.

presenting refractory hypoglycemia crisis, severe metabolic acidosis, hyperlactatemia type B, difficulty breathing and hypovolemic circulatory shock meriting admission to an intensive care unit.

**CLINICAL CASE:** A 20-year-old male patient with FBPase deficiency complicated by severe metabolic acidosis secondary to type B hyperlactatemia and circulatory shock.

**CONCLUSIONS:** In Mexico there are no epidemiological reports of patients with FBPase deficiency and the bibliography is scarce or non-existent regarding these patients in adult life. Recurrent resistant hypoglycemia accompanied by severe elevated anion gap metabolic acidosis and type B hyperlactatemia is a life-threatening clinical condition associated with inborn errors of metabolism and requires comprehensive management in the intensive care unit.

**KEYWORDS:** Fructose; Hyperlactatemia; Metabolic acidosis.

## ANTECEDENTES

La deficiencia de fructosa 1,6-bifosfatasa (FBPasa) es un error innato del metabolismo de la gluconeogénesis y glucogenólisis poco frecuente con herencia autosómica recesiva; la FBPasa es una enzima reguladora crítica que convierte la fructosa 1,6-bifosfato a fructosa-6-fosfato y fosfato inorgánico. Los pacientes con deficiencia de FBPasa dependen de la ingesta de glucosa y la descomposición de glucógeno para mantener la normoglucemia. La incapacidad de convertir el ácido láctico o el glicerol en glucosa conduce a hipoglucemia y acidosis láctica, el cuadro clínico fue reconocido por primera vez en 1970 por Baker y Winegrad.<sup>1</sup> En la mayoría de los pacientes con deficiencia de FBPasa ésta se detecta antes de los 6 meses de edad, la manifestación neonatal se distingue por hiperventilación, hepatomegalia, hipoglucemia, acidosis metabólica severa e hiperlactatemia.<sup>2</sup> La manifestación es en la edad pediátrica, el pronóstico es bueno ya que el paciente puede llevar una vida normal con un diagnóstico temprano; sin embargo, hasta donde sabemos, la forma de manifestación en la edad adulta de este error innato del metabolismo y su

tratamiento como paciente críticamente enfermo no se ha descrito en la bibliografía.<sup>3</sup>

## Epidemiología

La deficiencia de FBPasa tiene una frecuencia de 1-9/130,000 recién nacidos. La mitad de los casos se manifiesta durante el periodo neonatal. La aparición de glicerol o glicerol 3 fosfato en la orina es característico de esta enfermedad.<sup>4</sup>

## Causa

La FBPasa es una enzima codificada por dos genes, FBP1 y FBP2. El gen FBP1 (fructosa 1 bifosfatasa), situado en el brazo largo del cromosoma 9 (9q22.3), codifica la fructosa 1-6 bifosfatasa. Los problemas derivados de la deficiencia de FBPasa se deben a mutaciones localizadas en el gen FBP1.<sup>5</sup>

## Fisiopatología

La enzima fructosa 1-6 bifosfatasa hepática cataliza la reacción de la gluconeogénesis que convierte la fructosa 1,6 bifosfato a fructosa 6

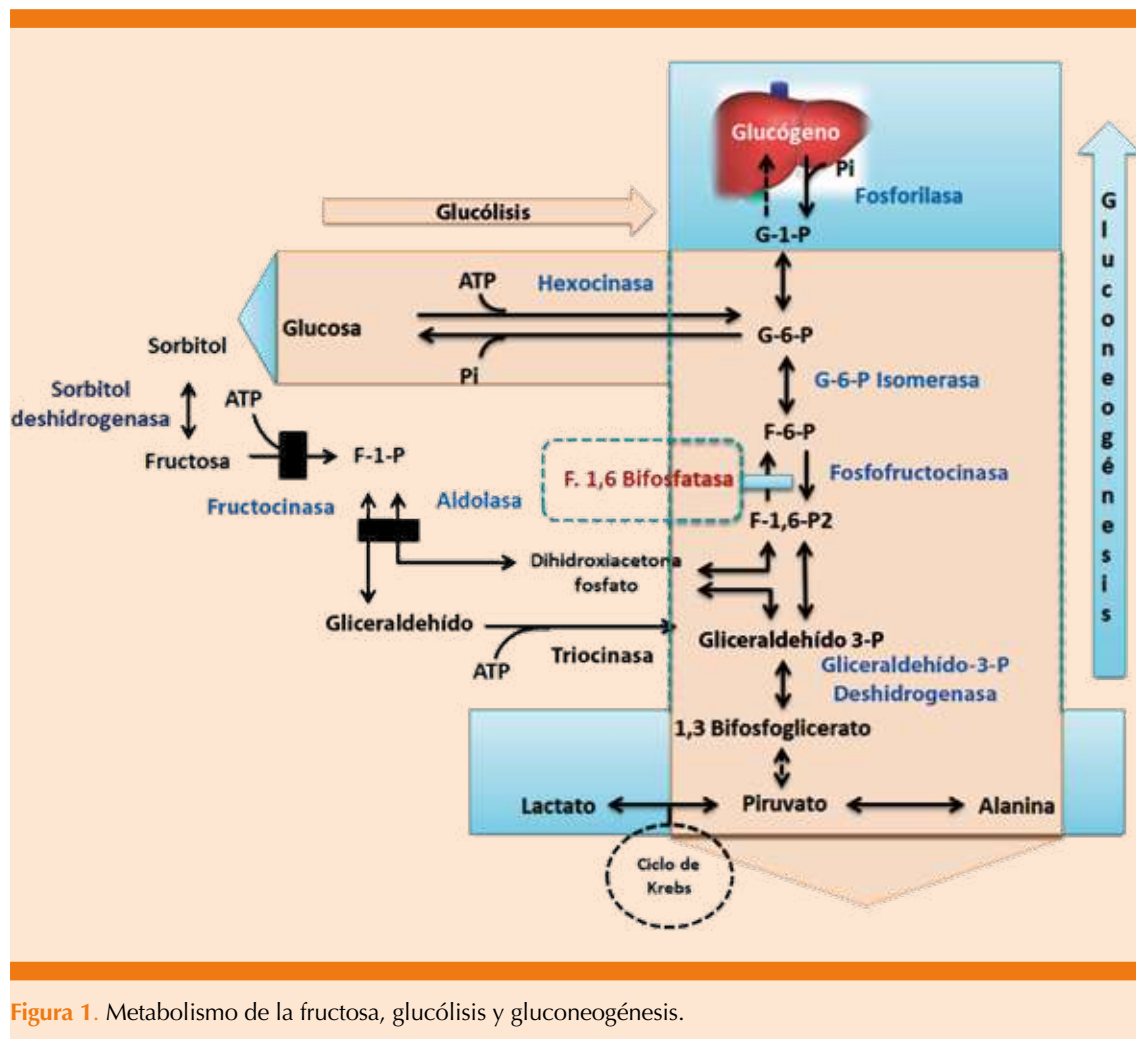
fosfato y un fosfato inorgánico, es unidireccional y crítica para la generación de glucosa. Al no realizar la síntesis de glucosa por medio de la gluconeogénesis se activa la  $\beta$  oxidación y la formación de cuerpos cetónicos, lo que resulta en acidosis metabólica, hiperlactatemia e hipoglucemia.<sup>4</sup>

### Fisiopatología

La fisiopatología de este padecimiento se muestra en la **Figura 1**.

### Cuadro clínico

La deficiencia de FBPasa afecta a niños de 3 a 4 meses de edad, con manifestaciones que incluyen hepatomegalia, hipoglucemia en ayunas y acidosis metabólica. Los episodios son desencadenados por condiciones catabólicas, como el ayuno por más de 8 a 10 horas, la ingesta de fructosa, sorbitol, glicerol y enfermedades infecciosas febriles.<sup>4</sup> La mitad de los casos de deficiencia FBPasa se manifiesta en los primeros 4 días de vida, caracterizados por hipoglucemia,



**Figura 1.** Metabolismo de la fructosa, glucólisis y gluconeogénesis.

hipotonía muscular, hepatomegalia moderada e hiperventilación ocasionada por la acidosis metabólica secundaria a hiperlactatemia y cuerpos cetónicos; existen episodios de irritabilidad, somnolencia o coma acompañados de anorexia y vómitos desencadenados por un episodio febril o la ingesta de grandes cantidades de fructosa ( $\geq 1$  g/kg de peso corporal). No obstante, la hepatomegalia no afecta la función hepática. La frecuencia de los ataques disminuye con la edad y la mayoría de los supervivientes tienen desarrollo somático y psicomotor normal. Durante los episodios agudos los paraclínicos revelan acumulación de lactato (hasta 15-25 mM) acompañada de un pH disminuido y aumento de la relación lactato/piruvato (hasta 30). Puede encontrarse hipercetonemia, pero en varios pacientes se ha informado que la cetosis es moderada o ausente, mayores concentraciones de ácidos grasos libres y de ácido úrico. El análisis urinario revela aumento de lactato, alanina, glicerol, en la mayoría de los casos, cetonas y glicerol-3-fosfato.<sup>6</sup>

### Diagnóstico

El diagnóstico de la deficiencia de FBP se basa en el cuadro clínico, glucemia y lactacidemia. La actividad enzimática se mide en leucocitos y el estudio del cariotipo del gen FBP1 confirma el diagnóstico.<sup>7</sup>

El diagnóstico de deficiencia de FBP debe establecerse mediante análisis molecular de ADN sobre leucocitos periféricos, si no se encuentra mutación a pesar de los hallazgos clínicos y de laboratorio sugerentes se recurre a la determinación de la actividad enzimática en una biopsia hepática. En casos sintomáticos, la actividad residual puede variar del 0 al 30%, lo que indica heterogeneidad genética del trastorno; las pruebas de carga con fructosa o las pruebas de ayuno no deben formar parte de las investigaciones iniciales. Hoy día el análisis molecular

proporciona un método de diagnóstico eficaz y preciso mediante la amplificación completa por PCR de los exones del gen FBP1 y su posterior secuenciación.<sup>7</sup>

### Tratamiento

Siempre que se sospeche una deficiencia de FBP deben administrarse cantidades adecuadas de glucosa por vía intravenosa u oral. Los episodios deben tratarse con un bolo intravenoso del 20% de glucosa seguida de una infusión continua de glucosa a alta tasas (10-12 mg/kg/min para recién nacidos) y bicarbonato para controlar la hipoglucemia y la acidosis. Se realiza un algoritmo para los diagnósticos diferenciales de anión gap elevado, como se describe en la **Figura 2**. La terapia de mantenimiento debe estar dirigida a evitar el ayuno, especialmente durante los episodios febriles. Esto involucra alimentación frecuente, ingesta de carbohidratos de absorción lenta (como el almidón crudo) y un goteo gástrico, si es necesario. Evitar el consumo de fructosa, sacarosa y sorbitol, y restringir la ingesta de grasa al 20-25% y proteína al 10% de los requerimientos energéticos.<sup>8</sup>

En cuanto a la nutrición, trabajar con un dietista metabólico es esencial para cuidar a los pacientes. Los carbohidratos complejos deben comprender la mayor parte de la dieta (60 a 70 por ciento de la ingesta total de energía). Deben evitarse el azúcar, las frutas, los jugos de frutas, el jarabe de maíz con alto contenido de fructosa y el sorbitol. La lactosa, galactosa, fructosa y sacarosa deben limitarse, ya que también dependen de la actividad de la glucosa-6-fosfatasa para el metabolismo. Una dieta alta en proteínas no es útil para mantener la glucosa, ya que la gluconeogénesis también depende de la hidrólisis de la glucosa-6-fosfato (G6P). Las vitaminas y minerales esenciales, especialmente el calcio, deben proporcionarse a través de la dieta o mediante suplementos, si es necesario.<sup>9</sup>

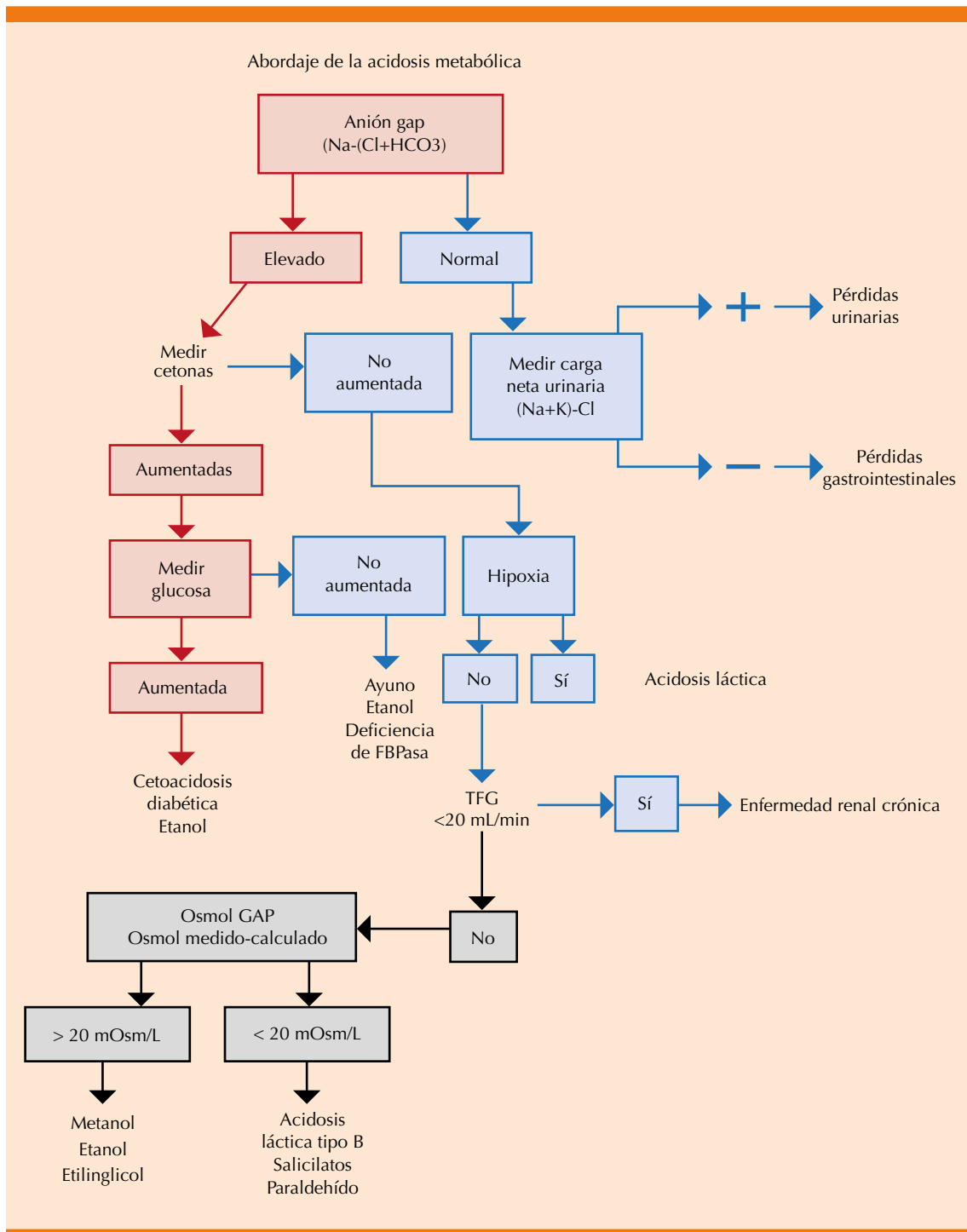


Figura 2. Abordaje de la acidosis metabólica.

### Pronóstico

La privación prolongada de glucosa conduce al fallo energético y la hipoglucemia prolongada y recurrente puede ser fatal y ocasionar graves secuelas neurológicas. El tiempo de aparición va desde meses hasta los primeros 5 años. El diagnóstico temprano de la deficiencia de FBP permite a los médicos asesorar a los pacientes y familias en cuanto a evitar el ayuno prolongado para iniciar la glucosa intravenosa con prontitud durante las enfermedades agudas junto con una ingesta oral inadecuada (por ejemplo, vómitos o diarrea severa). Sin embargo, el diagnóstico temprano de la deficiencia de FBP es muy desafiante. Requiere la sospecha clínica, por lo que el retraso del diagnóstico y los múltiples eventos de hipoglucemia pueden implicar un pronóstico sombrío.<sup>9</sup>

### CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 20 años de edad sin otras enfermedades crónico-degenerativas, neoplásicas o enfermedades autoinmunitarias. Sin alergias a medicamentos, sin consumo de tabaco, alcohol u otras toxicomanías.

#### Antecedentes personales patológicos

Diagnosticado a los 4 años de edad con deficiencia de fructosa 1-6 bifosfatasa mediante actividad enzimática en leucocitos y el estudio del cariotipo del gen FBP1. Esteatosis hepática diagnosticada mediante biopsia a los 5 años de edad, sin complicaciones.

Había tenido aproximadamente 6 hospitalizaciones por hipoglucemia resistente durante las cuales recibió tratamiento con dieta libre de fructosa y glucosa.

### Padecimiento actual

El 8 de mayo de 2018 tuvo un cuadro de neuro y adrenogluopenia caracterizado por diaforesis, taquicardia, taquipnea y somnolencia, por lo que acudió a su hospital general de zona en donde recibió tratamiento con solución glucosada hipertónica respondiendo de manera favorable, por lo que fue egresado debido a mejoría clínica.

Sin embargo, tuvo recurrencia de los síntomas, a lo que se agregó náusea, vómito, dolor abdominal difuso y deterioro en el nivel de consciencia, por lo que acudió al Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza el 9 de mayo en donde persistió con dolor abdominal en epigastrio sin datos de irritación peritoneal, se le realizaron estudios paraclínicos que diagnosticaron lesión renal aguda y acidosis metabólica severa con anión gap elevado. Manifestó respiración de Kussmaul, dificultad respiratoria progresiva y mayor deterioro neurológico que requirió ventilación mecánica invasiva, por lo que se ingresó al servicio de unidad de cuidados intensivos.

A su ingreso a la unidad de cuidados intensivos mostró los siguientes hallazgos a la exploración física.

Se encontró bajo sedación con propofol, RASS -4, sin datos de irritación meníngea y reflejos de tallo presentes, a nivel hemodinámico tuvo hipotensión: presión arterial media: 60 mmHg, taquicardia sinusal, llenado capilar lento mayor de 5 segundos, lactato > 15 mmol/L, requiriendo vasopresor de tipo norepinefrina a dosis de 0.09 µg/kg/minuto, en el sistema respiratorio estuvo con ventilación mecánica manteniendo una saturación por oximetría de pulso del 90%, abdomen sin datos de irritación peritoneal con

glucosa de 80 mg/dL, amilasa: 878 UI/L, TGO: 373, TGP: 156, bilirrubina total: 0.56; a nivel hídrico renal se reportó creatinina 1.56 mg/dL, uresis de 1.7 mL/kg/hora, Na: 130.8 mmol/L, K: 4.6 mmol/L, Cl: 99.3 mmol/L, gasometría pH: 6.8, pCO<sub>2</sub>: 6 mmHg, pO<sub>2</sub>: 110 mmHg, HCO<sub>3</sub>: 0 mEq/L, lactato: > 15 mmol/L, BEecf: -25 mEq/L. Se encontró afebril, sin datos de sangrado a ningún nivel con hemoglobina: 16 g/dL, HTO: 49% plaquetas: 422 k/mL, leucocitos: 18.3, neutrófilos: 80%.

### Diagnóstico

Por lo anterior, se integró el diagnóstico de choque hipovolémico no oligohémico, acidosis metabólica severa con anión gap elevado, acidosis láctica tipo B, lesión renal aguda KDIGO 1 secundario a deficiencia de fructosa 1-6 bifosfatasa, se descartó como diagnóstico diferencial la cetoacidosis diabética debido a la existencia de acidosis metabólica anión gap elevado e hipoglucemia.

### Tratamiento

Por la manifestación de choque hipovolémico no oligohémico se inició tratamiento con soluciones cristaloides de tipo Hartmann calculada a 30 mL/kg al no responder a la reanimación hídrica se indicó infusión de vasopresor de tipo norepinefrina a dosis de 0.09 µg/kg/minuto, con lo que mantuvo PAM de 70 mmHg, por la existencia de acidosis metabólica severa con criterios para infusión de bicarbonato por pH < 6.9, HCO<sub>3</sub> < 10, se indicaron 100 mEq en 250 mL de solución de NaCl 0.9% IV para una hora, a pesar del tratamiento la acidosis metabólica es resistente, por lo que se colocó catéter de Mahurkar yugular medio derecho para pasar a sesión de hemodiálisis el 12 de mayo, posterior al tratamiento el paciente tuvo mejoría clínica con disminución sérica del lactato a 1 mmol/L, gasometría pH: 7.35, pCO<sub>2</sub>: 31 mmHg, pO<sub>2</sub>: 97 mmHg, HCO<sub>3</sub>:

18 mEq/L, mejoría de las concentraciones séricas de creatinina: 0.6 mg/dL con uresis presente de 1.7 mL/kg/hora, electrolitos Na<sup>+</sup>: 145 mmol/L, K<sup>+</sup>: 4 mmol/L, se retiró el vasopresor manteniendo una presión arterial media de 75 mmHg, se continuó infusión de solución glucosada al 30% manteniendo glucosa de 110-140 mg/dL. A las 48 horas se procedió a retirar de la ventilación mecánica sin complicaciones aparentes a su retiro. Se le continuó solución glucosada al 30% manteniendo concentraciones séricas de glucosa de 110-140 mg/dL, se indicó dieta sin fructosa con buena tolerancia. Se egresó del servicio de terapia intensiva por mejoría clínica a endocrinología.

### DISCUSIÓN

De acuerdo con la bibliografía, la manifestación clínica de la deficiencia de FBPassa ocurre en la etapa pediátrica de 3 a 4 meses de edad, iniciando con hepatomegalia, hipoglucemia en ayunas y acidosis metabólica; los episodios son desencadenados por condiciones catabólicas, como el ayuno por más de 8 a 10 horas, la ingesta de fructosa, sorbitol, glicerol y enfermedades infecciosas febriles.<sup>4</sup> La mitad de los casos de deficiencia de FBPassa ocurre en los primeros 4 días de vida, caracterizados por hipoglucemia, hipotonía muscular, hepatomegalia moderada e hiperventilación ocasionada por la acidosis metabólica secundaria a hiperlactatemia y cuerpos cetónicos. El paciente del caso comunicado inició el estado crítico en la edad adulta, no se encontraron casos similares para la comparativa del mismo en la bibliografía médica nacional, lo que hace más complicado estructurar el abordaje terapéutico de la deficiencia de FBPassa. Lo que nos apoyó al tratamiento fue que el paciente ya tenía el diagnóstico mediante actividad enzimática en leucocitos, el estudio del cariotipo del gen FBP1 y la evolución clínica, ya que sobrevino acidosis metabólica, hiperlactatemia tipo B, anión gap elevado e hipoglucemia, por lo que se

realizó el abordaje del algoritmo de la **Figura 2**. El tratamiento se indicó de acuerdo con las manifestaciones clínicas con soluciones cristaloides a 30 mL/kg, reposición de bicarbonato 1 mEq/kg e infusión continua de solución glucosada al 30% para evitar la hipoglucemia. Debido a la acidosis metabólica resistente al tratamiento con bicarbonato y la evolución a lesión renal aguda KDIGO III, el paciente requirió tratamiento sustitutivo de la función renal con hemodiálisis. Las intervenciones dirigidas al cuadro clínico del paciente permitieron el retiro de la ventilación mecánica sin complicaciones. El escenario del cuadro clínico clásico esperado en una enfermedad como la cetoacidosis diabética que no concuerda por la hipoglucemia debe abordarse con el algoritmo de la **Figura 2**. La intervención oportuna y el tratamiento dirigido mejoran el pronóstico de vida del paciente.

## CONCLUSIONES

La manifestación clínica de acidosis metabólica, hiperlactatemia, cuerpos cetónicos, poliuria, deterioro neurológico y respiratorio no son exclusivos de las descompensaciones de la diabetes mellitus; debe realizarse un abordaje diagnóstico y descartar las posibles causas del cuadro clínico antes de iniciar un tratamiento, para evitar posibles complicaciones, por lo que estamos obligados a calcular anión gap, osmolaridad sérica, osmolaridad urinaria, osmol GAP y realizar un examen general de orina, electrolitos urinarios y séricos. El abordaje sistematizado de toda enfermedad nos permitirá indicar un

tratamiento dirigido y no empírico. Por lo que ante un escenario recomendamos realizar el algoritmo de la **Figura 2**. El inicio temprano del tratamiento dirigido a la enfermedad indicada permitirá mejorar el pronóstico de vida del paciente a una vida casi normal.

## REFERENCIAS

1. Genki S, Hideaki T, Koji N, Yoshida Y. Fructose-1,6-bisphosphatase deficiency: A case of a successful pregnancy by closely monitoring metabolic control. *JIMD* 2014; 23 (3): 115-118. doi: 10.1007/8904\_2013\_290.
2. Lteif A, Schwenk W. Hypoglycemia in infants and children. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 619.
3. Tegtmeyer L, Rust S, Scherpenzeel M, Ng B, et al. Multiple phenotypes in phosphoglucomutase 1 deficiency. *N Engl J Med* 2014; 370: 533-542. DOI: 10.1056/NEJMoa1206605.
4. Visser G, Bakker HD, Klerk J, Smeiting J, et al. Natural history and treatment of fructose 1,6-diphosphatase deficiency in the Netherlands. *J Inher Metab Dis* 2004; 27 (1): 207.
5. Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G, Walter J. *Inborn metabolic diseases*. 4<sup>th</sup> ed. Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2006.
6. Steinmann B, Gitzelmann R, van den Berghe. Disorders of fructose metabolism, In: Valle DL, Antonarakis S, Ballabio A, Beaudet AL, Mitchell GA. eds. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. McGraw Hill; 2019.
7. Pinto A, Alfadhel M, Akroyd R, Atik Y, et. International practices in the dietary management of fructose 1-6 bisphosphatase deficiency. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13 (21). <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0760-3>.
8. Moey LH, Abdul N, Yakob Y, Yin H, et al. Fructose-1,6-bisphosphatase deficiency as a cause of recurrent hypoglycemia and metabolic acidosis. Clinical and molecular findings in Malaysian patients, *Pediatr Neonatol* 2017; 11: 1-6. doi: 10.1016/j.pedneo.2017.11.006.
9. Jafri L, Farooq. Fructose 1,6-bisphosphatase deficiency causing cerebral hypoxic ischemic injury in a pediatric patient. *J Neurol Neurog* 2015; 22: 2. DOI:10.19104/jnn.2015.107.