

## SÍNDROME DE FANCONI-BICKEL. PRESENTACIÓN DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA.

Janice Verónica MihicDíaz (1), María del Valle Pereira Rojas (2),  
Morella Vegas (3), Manuel Nicolás Villarroel (4).

Recibido: 7/7/2015  
Aceptado: 20/1/2016

### RESUMEN

Se reporta un caso de Síndrome de Fanconi- Bickel, un tipo raro de enfermedad del metabolismo de los carbohidratos. La presentación clínica se da en los primeros meses de vida con retardo del crecimiento, hepatomegalia, hipoglicemia en ayuno, raquitismo y disfunción tubular renal proximal. La orientación diagnóstica se establece sobre la base de manifestaciones clínicas, hallazgos radiológicos de raquitismo y a partir de resultados característicos de las investigaciones de laboratorio que muestran disfunción tubular proximal, caracterizada por glucosuria con hipoglicemia en ayunas, acidosis metabólica, hipofosfatemia, fosfaturia, aminoaciduria. Fue descrito en 1949 por Fanconi y Bickel y es ocasionado por mutaciones en el transportador facilitado de glucosa GLUT 2.

**PALABRAS CLAVE:** Síndrome de FanconiBickel, mutaciones del transportador de glucosa GLUT-2.

### FANCONI-BICKEL SYNDROME. CLINICAL CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

#### ABSTRACT

We present a case of Fanconi- Bickel Syndrome, a rare type of carbohydrate metabolism disorder. Clinical presentation begins during the first months of life with failure to thrive, hepatomegaly, fasting hypoglycemia, rickets and renal proximal tubular dysfunction. Diagnosis is established on the basis of clinical manifestations, radiological findings of rickets, and laboratory investigations showing proximal tubular dysfunction, characterized by glucosuria with fasting hypoglycemia, metabolic acidosis, hypophosphatemia, phosphaturia and aminoaciduria. It was described in 1949 by Fanconi and Bickel and is caused by mutations in the facilitated glucose transporter GLUT 2.

**KEY WORDS:** Fanconi Bickel Syndrome, glucose transporter GLUT-2 mutations.

#### INTRODUCCIÓN

El síndrome de Fanconi Bickel, o disfunción tubular renal proximal con glicogenosis, es un trastorno del metabolismo de los carbohidratos, extremadamente raro, el cual fue descrito por Fanconi y Bickel en 1949 (1-4). En Latinoamérica sólo se han reportado 4 casos en México (3). De herencia autosómica recesiva, se caracteriza por la acumulación hepática y renal de glucógeno, produciendo una tubulopatía proximal tipo Fanconi (hiperaminoaciduria, hiperfosfaturia, hipercalcemia, hiperuricosuria, acidosis tubular renal proximal), intolerancia a la administración de glucosa y galactosa, raquitismo hipofosfatémico (1,3-6). La enfermedad es causada por una mutación patogénica del gen que codifica la proteína transportadora GLUT 2 (SLC2A2) en hepatocitos, células tu-

bulares renales, células beta del páncreas y enterocitos, (2,4-10), específicamente a nivel del cromosoma 3q26.1-26.3 (4,8,10). Esto conlleva a la alteración de la glicemia sérica pre y postprandial. Las concentraciones de glucosa intracelulares hepáticas elevadas, a pesar de hipoglicemia en ayunas, conducen a almacenamiento de glucógeno a través de la reducción de la degradación del mismo. Por el contrario, las concentraciones de glucosa y galactosa en sangre están elevadas en estado postprandial debido a la disminución hepática de la absorción de monosacáridos. La disfunción tubular proximal puede ser el resultado del almacenamiento de glucógeno y de la elevación de la glucosa dentro de la célula; el mecanismo exacto, sin embargo, no está del todo dilucidado (3). La mayoría de estos pacientes son homocigotos, el patrón de herencia es autosómico recesivo (3,9). Desde el primer reporte de mutaciones en el gen GLUT 2 se han identificado más de 30 mutaciones diferentes (3,4,11). Estas se encuentran dispersas sobre toda la secuencia de codificación del gen de GLUT2 y se evidencian en todos los exones (12). Ha sido reportada en Israel, Europa, Turkia, países árabes, Japón, Norteamérica, este y norte de África y México con descripción de 110 casos de 88 familias (1,7,10,13,14).

El inicio se produce durante los primeros meses de la vida con retraso del crecimiento, poliuria y raquitismo relacionados con las pérdidas a través del túbulo proximal. El retraso en el crecimiento y la hepatomegalia resultan en un abdomen protuberante, evidente en el primer año de vida. El diagnós-

- (1) Pediatra Puericultor. Residente de primer año de Postgrado de Nefrología Hospital de niños J.M de los Ríos.
- (2) Pediatra Puericultor. Residente de primer año de Postgrado de Neurología Hospital de niños J.M de los Ríos.
- (3) Nefrólogo pediatra. Adjunto al servicio de Hospitalización pediátrica Hospital Universitario Antonio Patricio Alcalá.
- (4) Pediatra Puericultor. Adjunto al servicio de Hospitalización pediátrica Hospital Universitario Antonio Patricio Alcalá. Miembro activo de la SVPP.

**Tercer premio como Trabajo científico. XVIII Jornadas Orientales de Pediatría "Dr. Omar Rodríguez", Junio 2015**

Autor corresponsal: María del Valle Pereira Rojas  
xpmari553@gmail.com / Telef. 0414-3931175 / 0416-6808476

tico puede ser confirmado por la identificación de una mutación en el gen SLC2A2 (2,4,10,15). El tratamiento del síndrome de Fanconi Bickel es sintomático con remplazo de agua y electrolitos, corrección de la acidosis metabólica y soporte nutricional. Los suplementos de vitamina D y fosfato son esenciales para prevenir y tratar el raquitismo hipofosfatémico. Los pacientes deben seguir una dieta con restricción de glucosa y galactosa, con fructosa como la principal fuente de hidratos de carbono (8,9).

### CASO CLÍNICO

Se trata de lactante mayor femenina de 12 meses de edad, producto de segunda gestación, sin complicaciones, de padres no consanguíneos, obtenido por cesárea segmentaria debido a una cesárea previa. Peso al nacer 3300 gramos, talla al nacer 52 cm, historia neonatal sin alteraciones. Antecedentes familiares no contributorios. Lactancia materna exclusiva desde el nacimiento hasta los 4 meses, cuando administra fórmula de inicio, ablactación a los 6 meses con sopas, jugos naturales e introducción de leche entera de vaca a los 9 meses. Antecedente de hospitalización a los 6 meses de edad por

neumonía bilateral, sin antecedentes de ictericia, convulsiones o cataratas. A partir de los 3 meses de edad comienza a presentar distensión abdominal, estreñimiento y es a esta edad cuando alcanza el sostén cefálico. A medida que progresa en edad cronológica se evidencia retardo en el desarrollo psicomotor y pondo-estatural, alcanzando a la edad de 12 meses sólo sostén cefálico, sedestación sin apoyo y lenguaje silábico con buena respuesta visual y auditiva. Peso: 5600 g (P/E: -3,95 DE), talla: 64 cm (T/E: -3,95 DE), circunferencia cefálica 41 cm (CC/E: -2,90 DE). Al examen físico se evidencian además manifestaciones clínicas de raquitismo (pulsera radial, rosario raquíptico), facies de marioneta o de luna, distensión abdominal sin ascitis, sin red venosa colateral, hepatomegalia a 6 cm por debajo de reborde costal, fondo de ojo sin alteraciones, dermatitis en pliegues inguinales, retardo en la erupción de dientes deciduales (sólo incisivos centrales inferiores), piernas arqueadas (Figuras 1, 2 y 3).

Los estudios de laboratorio evidencian acidosis metabólica con brecha aniónica normal (bicarbonato sérico 13,9- 15,9 mEq/L), sodio 141 mEq/L, potasio 4,1 mEq/L, hipoglicemia preprandial (48 mg/dl) e hiperglicemias postprandiales (146 mg/dl), hipercloremia (115 mg/dl), hipertrigliceridemia (309 mg/dl), hipofosfate-mia (1.0 mg/dl), ácido úrico disminuido (1,7 mg/ dl), fosfatasa alcalina elevada (1007 UI/L), urea y creatinina normales.

La diuresis estaba conservada (2,1 cc/kg/h) y el uroanálisis reflejó déficit de acidificación de orina (pH de 7), densidad urinaria 1015, proteinuria (++), glucosuria (++), cetonuria (++). Las pruebas de función renal mostraron pérdida renal de fosfato (RTP 65%), hipercalciuria (4,2 mg/kg/día), proteinuria mayor de 40 mg/m<sup>2</sup>/h. Se lleva a cabo el tamiz metabólico extendido que reporta moderada a elevada excreción de ácidos orgánicos: ácido láctico, 3- hidroxibutírico, acetoacético, etilmalónico, 3- hidroxicarboxílicos, dodecadienoico, dicarboxílicos, 3-metil glutacónico. Tanto las pruebas de funcionalismo hepático (transaminasas, bilirrubina, proteínas séricas y tiempo de protrombina), como el perfil tiroideo resultaron normales. El estudio radiológico mostró ensanchamiento metafisiario (Figura 4). La ultrasonografía abdominal demostró hepatomegalia, sin alteraciones de vías biliares, vesícula biliar o bazo y riñones alargados, sin



Figura 1. Fascies de marioneta



Figura 2. Hepatomegalia



Figura 3. Pulsera radial



Figura 4. Ensanchamiento de metáfisis y osteopenia de fémures y tibias

nefrocalcinosis (6,8 cm ambos, > percentil 97). (16,17).

En vista de los hallazgos clínicos y resultados de estudios paraclínicos se plantea el diagnóstico de Síndrome de Fanconi Bickel. Se indica administración de almidón de maíz; alimentación frecuente en pequeñas porciones, citrato de potasio (7,4 mEq/Kg/día), bicarbonato de sodio, calcitriol (1,25 OH<sub>2</sub> D 0,25 µg/día), solución de fosfatos (30 mg/Kg/día).

## DISCUSIÓN

El síndrome de Fanconi Bickel es una enfermedad rara, cuya frecuencia exacta no es conocida. Las características clínicas típicas descritas en este síndrome estuvieron presentes en el paciente reportado en el presente estudio (presentación entre los 3-10 meses con retardo del crecimiento, facies de marioneta, raquitismo hipofosfatémico, hepatomegalia masiva que condiciona distensión abdominal, disfunción tubular proximal compleja, hipoglicemia en ayuno, hiperglicemia e hipergalactosemia postprandial). Se han descrito presentaciones clínicas menos frecuentes, tales como el debut en el período neonatal como cetoacidosis diabética y diabetes neonatal transitoria con diagnóstico posterior del síndrome en edad preescolar (14) y complicaciones de acidosis metabólica severa en edad adulta (18). Entre los hallazgos de laboratorio se encuentran: hipoglicemia en ayunas, cetonuria, hiperglicemia e hipergalactosemia en estado postabsortivo, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, fosfatasa alcalina moderadamente elevada, hipofosfatemia, hiperaminoaciduria, glucosuria y proteinuria, todos ellos evidenciados en la paciente reportada.

El diagnóstico de esta patología se establece mediante el conjunto de los hallazgos clínicos, los resultados de laboratorio, y la realización de la biopsia hepática a fin de demostrar los depósitos de glucógeno hepático y la esteatosis. La confirmación del trastorno se establece mediante la secuenciación genética del ADN, a través de técnicas de secuenciación masiva como la secuenciación de Sanger (19) o mapeo de homocigosis en el genoma (20), las cuales no están disponibles actualmente en nuestro país.

Debe realizarse diagnóstico diferencial con otras causas de tubulopatías complejas proximales, tales como cistinosis, síndrome oculo cerebral renal y galactosemia. La cistinosis se descartó por la ausencia de cristales corneales en la evaluación oftalmológica por lámpara de hendidura y de nefrocalcinosis en la ultrasonografía renal. Adicionalmente la cistinosis no cursa con hepatomegalia ni alteraciones de la glicemia pre o postprandial (21). El síndrome oculo cerebrorenal también produce una tubulopatía compleja proximal, pero se manifiesta adicionalmente con alteraciones oculares (cataratas y glaucoma), hipotonía muscular y retardo mental (22). Este diagnóstico se excluye en la paciente ya que la misma es de sexo femenino y no presentaba alteraciones oculares ni hipotonía. La galactosemia es un grupo de trastornos genéticos del metabolismo de la galactosa que inducen una serie de manifestaciones clínicas variables, tales como dificultad en la ali-

mentación, aumento insuficiente de peso y crecimiento, letargo, manifestaciones tóxicas, ictericia y hepatomegalia desde el nacimiento en la forma grave del trastorno, mientras que en la forma leve se evidencian cataratas (15). En la paciente reportada no se evidenciaron cataratas, manifestaciones tóxicas o alteraciones en la alimentación y la hepatomegalia no estaba presente al momento del nacimiento

No existe terapia específica para este trastorno, por lo cual su tratamiento es sintomático y se dirige a compensar las pérdidas de agua, electrolitos, fosfato y bicarbonato, soporte nutricional, limitar la acumulación de glucógeno hepático con la normalización de las glicemias pre y postprandiales y restituir la mineralización ósea (3,8,9,23). Se ha descrito la administración de vitamina D en forma de 1,25 hidroxil vitamina D<sub>3</sub> conjuntamente con fosfato como tratamiento para el raquitismo hipofosfatémico. La administración de almidón de maíz provee un sustrato para el mantenimiento de los niveles de glicemia en sangre ya que provee glucosa de liberación lenta y no requiere metabolismo por alguna de las vías metabólicas alteradas, así como también el evitar la administración de galactosa, dieta similar a los pacientes diabéticos, presentadas en porciones pequeñas con mayor frecuencia, con ingesta calórica adecuada. La fructosa puede emplearse como fuente alternativa de carbohidratos (8,9). Sin embargo, estas medidas tienen poco efecto en el retardo del crecimiento (9). El pronóstico de estos pacientes para la supervivencia hasta la edad adulta parece favorable. Recientemente fue publicado un caso de un embarazo sin complicaciones en una paciente con Síndrome de Fanconi Bickel, de 31 años de edad, donde se obtuvo un neonato masculino sano (24).

Es importante el asesoramiento genético de los progenitores a fin de que conozcan los riesgos de presentación de la enfermedad en futuras gestaciones.

## REFERENCIAS

1. Karande S, Kumbhare N, Kulkarni M. Fanconi Bickel Syndrome. *Indian Pediatrics* 2007; 44: 223-225.
2. Mahua R, Bose K, Paul D, Puja A. Hypophosphatemic Rickets: Presenting features of Fanconi Bickel Syndrome. *Case reports in Pathology* 2011; 2011: 1-3.
3. Miranda S, Villalpando S, Nuñez I, Salgado I, Heller-Rouassant S, Valencia P. Síndrome de Fanconi Bickel: reporte de un caso. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2009; 66: 171-177.
4. Simsek E, Savas S, Sakamoto O, Doganci T, Dallar Y. A novel mutation of the GLUT 2 gene in a Turkish patient with Fanconi Bickel Syndrome. *The Turkish J of Pediatrics* 2009; 51:166-168.
5. Saltik I, Coskun T, Yuce A, Kocak N. Fanconi Bickel Syndrome in three Turkish patients with different homozygous mutations. *The Turkish J of Pediatrics* 2005; 47: 167-169.
6. Pascual J. Síndromes hereditarios del transporte de glucosa. *Med Clin (Barc)* 2006; 127(18):709-714.
7. Sarkissian A, Santer R, Steinmann B, Amaryan G, Leumann E. A boy with massive glucosuria. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1319-1320.
8. Ozen H. Glycogen storage diseases. *Gastroenterol* 2007; 1318:2541-2553.

9. Pascual J, Wang D, Lecumberri B, Yang H, Mao X, Yang R, et al. GLUT 1 deficiency and other glucose transporter diseases. *European Journal of Endocrinology* 2004;150:627-633.
10. Al-Haggar M, Sakamoto O, Shaltout A, El Hawari A, Wahba Y, Abdel D. Fanconi Bickel syndrome: novel mutations in GLUT 2 gene causing a distinguished form of renal tubular acidosis in two unrelated Egyptian families. *Case Report in Nephrology* 2012;16(4):1-5.
11. Santer R, Schneppenheimer R, Suter D, Schaub J, Steinmann B. Fanconi-Bickel syndrome--the original patient and his natural history, historical steps leading to the primary defect, and a review of the literature. *Eur J Pediatr.* 1998;157(10):783-97.
12. Dayal D, Dekate P, Sharda S, Das A, Attri S. An indian girl with Fanconi Bickel syndrome without SLC2A2 gene mutation. *Jour Pediatr Genetics.* 2003; 2:109-112.
13. Gopalakrishnan A1, Kumar M, Krishnamurthy S, Sakamoto O, Srinivasan S. Fanconi-Bickel syndrome in a 3-year-old Indian boy with a novel mutation in the GLUT2 gene. *Clin Exp Nephrol.* 2011; 15(5):745-748.
14. Setoodeh A, Rabbani A. Transient Neonatal Diabetes as a presentation of Fanconi Bickel Syndrome. *Act Med Iran.* 2012; 50 (12):836-838.
15. Orpha.net [Intenet]. Paris: Dominique C. Glycogen storage disease due to GLUT2 deficiency. Disponible en: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Expert=2088](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=2088). Fecha de consulta; 1/6/2-15.
16. Vujic A, Kosutic J, Bogdanovic R, Prijic S, Milicic B, Igrutinovic Z. Sonographic assessment of normal kidney dimensions in the first year of life, a study of 992 healthy infants. *PediatrNephrol* 2007;22(8):1143-50.
17. Dhingra B, Sharma S, Mishra D, Kumari R, Pandey RM, Aggarwal S. Normal values of liver and spleen size by ultrasonography in Indian children. *Indian Pediatr.* 2010;47:487-92.
18. Mihout F, Devouyst O, Bensman A, Brocheriou I, Ridet C, Wagner C, et. Al. Acute metabolic acidosis in a GLUT -2 deficient patient with Fanconi Bickel syndrome: new pathophysiology insights. *Nephro Dial Transplant* 2014; 29: 113-115.
19. Kehar M, Bijarnia S, Ellard S, Houghton J, Saxena R, Wadhwa N, et al. Fanconi Bickel Syndrome- Mutation in SCL2A2 gene. *Indian J Pediatr.* 2014; 81(11): 1237-1239.
20. Mannstad M, Magen D, Segawa H, Stanley T, Sharma A, Shohei S, et al. Fanconi Bickel Syndrome and autosomal recessive proximal tubulopathy with hypercaciuria (ARPTH) are allelic variants caused by GLUT2 mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97 (10): 1978-1986.
21. Nesterova G, Gahl W. Cystinosis: the evolution of a treatable disease. *Pediatr Nephrol.* 2013; 28:51-59.
22. Bockenbauer D, Bokenkamp A, Hoff W, Levchenko E, Kistvan Holte J, Tasic V. et al. Renal phenotype in Lowe Syndrome: A selective proximal tubular dysfunction. *Clin J Am SocNephrol.* 2008; 3: 1430- 1436.
23. Manz F, Bickel H, Brodehl J, Feist D, Gellissen K, Gescholl-Bauer B, et al. Fanconi-Bickel syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 1987;1:509-518
24. Pena L, Charrow J. Fanconi- Bickel Syndrome. Report of life history and successful pregnancy. *Am J Med Genet A* 2011;155A(2):415-7.