




# Diagnóstico tardío de glucogenosis tipo IXc en un niño procedente de población vulnerable rural. Reporte de caso

## *Late diagnosis of glycogen storage disease type IXc in a child from a vulnerable rural population. A case report*

Yesenia Ledesma Porras<sup>1,2</sup>, Carlos Torres Salinas<sup>1,2</sup>, Angel Beckham Altez Damas<sup>1,3</sup>, Dafne Gisel Molina Mendoza<sup>1,3</sup>, Efraín Pablo Montes Híjar<sup>1,2</sup>, Ana Clara Romero Ledesma<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidad Continental, Facultad de Medicina Humana. Huancayo, Perú.

<sup>2</sup>Hospital Nacional Ramiro Prialé EsSalud. Huancayo, Perú.

<sup>3</sup>Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina. Huancayo, Perú.

### RESUMEN

**Introducción:** La glucogenosis tipo IXc es una enfermedad metabólica autosómica recesiva causada por una variante en el gen PHKG2. Se presenta durante la infancia con hepatomegalia, hipoglucemia en ayuno y retraso del crecimiento. Su diagnóstico precoz es esencial para evitar complicaciones y procedimientos invasivos innecesarios. Se describe el caso de un paciente masculino de 7 años, procedente de una zona rural del Perú, con hepatoesplenomegalia desde los primeros meses de vida, fue inicialmente mal diagnosticado con neoplasia hepática. Tras varios años sin diagnóstico definitivo, se realizó un panel genético que confirmó glucogenosis tipo IXc, permitiendo el inicio de tratamiento específico con almidón de maíz crudo de *Zea mays*, conocido en la localidad como maicena cruda. Este caso destaca la necesidad urgente de fortalecer las capacidades diagnósticas en regiones periféricas para enfermedades raras, evitando diagnósticos erróneos y reduciendo la inequidad en salud.

**Palabras clave:** Enfermedad del almacenamiento de glucógeno, niño, poblaciones vulnerables, hipoglucemia, hepatomegalia.

### ABSTRACT


**Introduction:** Glycogen storage disease type IXc is an autosomal recessive metabolic disorder caused by a variant in the PHKG2 gene. It presents during childhood with hepatomegaly, fasting hypoglycemia, and growth retardation. Early diagnosis is essential to avoid complications and unnecessary invasive procedures. We describe the case of a 7-year-old male patient from a rural area of Peru who presented with hepatosplenomegaly from the first months of life. He was initially misdiagnosed with liver neoplasia. After several years without a definitive diagnosis, a genetic panel confirmed glycogen storage disease type IXc, allowing for the initiation of specific treatment with raw corn starch from *Zea mays*, known locally as maizena cruda. This case highlights the urgent need to strengthen diagnostic capabilities in peripheral regions for rare diseases, preventing misdiagnoses and reducing health inequities.

**Keywords:** Glycogen storage disease, child, vulnerable populations, hypoglycemia, hepatomegaly.

**Correspondencia:** Yesenia Ledesma-Porras correo: [genetikayes@gmail.com](mailto:genetikayes@gmail.com)


**Financiamiento:** Autofinanciado.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran que no existen conflictos de intereses

Editor responsable: Leticia Ramírez Pastore. Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Cátedra de Clínica Pediátrica, Medicina Interna. San Lorenzo, Paraguay.

**Recibido:** 19/08/2025 **Aprobado:** 22/03/2026

DOI: <https://doi.org/10.31698/ped.53012026014>

 Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons CC-BY 4.0

## INTRODUCCIÓN

Las glucogenosis hepáticas constituyen un grupo de enfermedades metabólicas hereditarias infrecuentes, originadas por defectos enzimáticos que alteran la síntesis o degradación del glucógeno. Se manifiestan habitualmente en la infancia con hepatomegalia, hipoglucemia en ayuno y retraso del crecimiento, aunque cada subtipo presenta una fisiopatología y un pronóstico particulares<sup>(1)</sup>.

La glucogenosis tipo IX representa entre el 15 % y 25 % de los casos reportados y se subdivide en los tipos IXa, IXb y IXc, de acuerdo a la afectación de la subunidad de la fosforilasa b quinasa. El subtipo IXc, causado por variantes patogénicas en el gen PHKG2, posee herencia autosómica recesiva y afecta predominantemente al hígado<sup>(2,3)</sup>.

Si bien inicialmente se consideró una forma benigna, estudios recientes han demostrado que la glucogenosis tipo IXc puede evolucionar hacia fibrosis hepática, cirrosis o desarrollo de adenomas si no se diagnostica y trata oportunamente<sup>(3)</sup>. El diagnóstico precoz es complejo debido a su similitud clínica con otras hepatopatías. La confirmación diagnóstica se basa en tres tipos de pruebas complementarias: (a) el estudio enzimático, que evalúa la actividad de la fosforilasa b quinasa hepática; (b) el análisis de metabolitos, que evidencia la acumulación anormal de glucógeno; y (c) la secuenciación de nueva generación (NGS), considerada el método más preciso y específico al identificar variantes patogénicas en PHKG2, confirmando así la base genética del trastorno<sup>(4)</sup>.

En regiones rurales, el acceso a estas pruebas especializadas es limitado debido a la escasez de genetistas clínicos, las barreras económicas y la falta de implementación institucional<sup>(5)</sup>. La prevalencia estimada de las glucogenosis oscila entre 1/20.000 y 1/100.000 nacidos vivos, aunque se presume un subregistro considerable en comunidades con recursos limitados<sup>(6)</sup>.

Este reporte presenta un caso clínico inicialmente mal diagnosticado como glucogenosis tipo III y posteriormente como neoplasia hepática, lo que retrasó la confirmación definitiva por más de tres

años. El caso resalta la relevancia del diagnóstico oportuno en enfermedades metabólicas raras, especialmente en contextos sanitarios vulnerables<sup>(5)</sup>.

Pese a su baja frecuencia, en la práctica clínica pediátrica debe considerarse la posibilidad de glucogenosis en todo paciente con hepatomegalia e hipoglucemia recurrente desde etapas tempranas, incluso antes de los dos años de edad, a fin de prevenir la progresión hacia la fibrosis hepática. La sospecha clínica precoz, sustentada en signos como abdomen globuloso, hipotonía y retraso pondoestatural, resulta determinante para orientar adecuadamente los estudios diagnósticos.

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino nacido el 30 de diciembre de 2014 en el distrito rural de Matahuasi, región Junín, Perú. Nació por cesárea a término sin complicaciones obstétricas. Recibió lactancia materna exclusiva durante los primeros meses de vida y completó el esquema nacional de inmunizaciones. No presentó antecedentes personales de alergias ni intervenciones quirúrgicas previas. Los padres, no consanguíneos, son aparentemente sanos, al igual que sus dos hermanos mayores.

Desde los primeros meses de vida, la madre notó un aumento progresivo del abdomen. Desde los 3 meses de vida, presentó episodios intermitentes de hipoglucemia (glucosa capilar <55mg/dL) y hepatomegalia palpable. A los 6 meses, la esplenomegalia fue evidente y se acompañó de retraso pondoestatural, ya que presentó un peso de 6.6 kg. (P<sub>10</sub>) y una talla de 63 cm (P<sub>5</sub>), para la edad y sexo según las curvas de crecimiento de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Estos signos motivaron las primeras consultas, aunque sin diagnóstico preciso.

A los 3 años y 8 meses de edad (2018), fue referido desde un centro de salud de la ciudad de origen a Lima, donde fue investigado por desnutrición crónica, hepatomegalia y esplenomegalia. En el examen físico presentó un sobrepeso (19 kg) y talla baja (95 cm). Los exámenes auxiliares mostraron un perfil hepático alterado, hepatomegalia y esplenome-

galia por ecografía. No se le realizó biopsia hepática sugerida por el rechazo de la autorización de los padres, a pesar de ello se plantearon diagnósticos presuntivos de enfermedades metabólicas hereditarias de depósito de glucógeno.

Se instauró el manejo dietético basado en la presunción diagnóstica con una dieta normocalórica, hiperproteica e hipograsa, complementada con seis tomas diarias de almidón crudo de *Zea mays* (15 g disueltos en 30 mL de agua tibia por kg de peso corporal), administradas cada 4 horas. Esta modalidad permite mantener el almidón en forma cruda, favoreciendo la liberación sostenida de glucosa, así evitando los estados de hipoglucemia. Además, se indicó alimentación reforzada con clara de huevo, leche deslactosada, carnes blancas, vegetales y fórmula especializada sin lactosa, entre comidas.

Durante ese periodo se documentó retraso en el neurodesarrollo. No se realizó seguimiento multidisciplinario ni se logró adherencia completa a la dieta indicada, debido a las limitaciones económicas, al escaso soporte institucional y las barreras sociales, entre ellas el analfabetismo de los padres. Posteriormente, el seguimiento fue discontinuo, lo que dificultó completar una evaluación etiológica integral. El paciente ingresó al sistema educativo recién a los 7 años, con bajo rendimiento escolar, posiblemente asociado al retraso del desarrollo y ausencia de intervenciones terapéuticas oportunas.

A los 7 años de edad, tras la evaluación pediátrica en el hospital de la región, debido a la magnitud de la visceromegalia, se derivó inicialmente a oncología pediátrica del instituto de enfermedades neoplásicas de la región, aunque la evaluación descartó patología tumoral. Acudió por primera vez a consulta especializada por genética médica, para definir diagnóstico, siendo solicitado entonces un panel de genes para glucogenosis hepática. En el examen físico se evidenció talla baja desproporcionada, atraso en el neurodesarrollo, también dismorfias craneofaciales leves (rasgos toscos). Durante la exploración abdominal mediante la palpación, se encontró un abdomen globoso y una hepatomegalia mayor de 10 cm bajo el reborde costal derecho.

Se programaron controles ambulatorios cada tres

semanas, pero la adherencia fue irregular debido a dificultades geográficas y económicas. A pesar de ello, la madre reportó reducción de los episodios de hipoglucemia, manteniéndose clínicamente estable con visceromegalia persistente.

El análisis de panel de glucogenosis hepática identificó, en homocigosis, en el gen PHKG2 (phosphorylase kinase catalytic subunit gamma 2): La variante Chr16:30.756.180 A>G (o alternativamente c.557-2A>G - ENST00000563588), que ocurre en sitio canónico de procesamiento de ARN mensajero (sitio aceptor de splicing). Esta variante está ausente entre cerca de 141 mil individuos de bancos poblacionales y no ha sido previamente descrita en la literatura, puesto que posiblemente cursa con alteración del procesamiento del ARNm, esta variante es considerada por lo tanto patogénica. Variantes patogénicas en homocigosis o en heterocigosis compuesta en el gen PHKG2 son responsables por la deficiencia de la fosforilasa b quinasa, que causa la enfermedad de depósito de glucógeno tipo Ixc.

Se determinó con estos resultados, que la enfermedad se manifestó porque ambos padres portaban la misma variante patogénica en idéntica localización del gen. Este hallazgo podría explicarse por el hecho de que ambos progenitores nacieron en el distrito de Puños, departamento de Huánuco, una localidad con una población aproximada de 3. 815 habitantes en el 2024<sup>(7)</sup>, donde la endogamia o el parentesco no identificado en generaciones previas puede favorecer la transmisión de variantes genéticas compartidas.

A los 9 años de edad, durante un control clínico irregular, se realizó una ecografía abdominal que evidenció una discreta disminución de las visceromegalias previamente observadas, sin hallazgos estructurales adicionales. El estudio concluyó con la presencia de hepatopatía de base. En ese contexto, se solicitaron análisis hematológicos y bioquímicos para evaluar la función hepática y el estado metabólico.

El hemograma mostró linfocitosis relativa (49.4 %) y neutropenia leve (44.6 %), hallazgos compatibles con un proceso infeccioso viral o inflamatorio persistente. Las pruebas hepáticas revelaron un incremento marcado de las transaminasas, con predominio de aspartato aminotransferasa (AST:

689 U/L) sobre alanina aminotransferasa (ALT: 421.5 U/L), patrón característico de daño hepático crónico.

El perfil bioquímico mostró ferritina sérica de 24.7 ng/mL (rango: 15–150 ng/mL), niveles normales de vitamina B12 y alfa-fetoproteína (AFP) baja, lo que permitió descartar transformación neoplásica hepática. Se observó además elevación de la fosfatasa alcalina (605 U/L), indicativa de colestasis, junto con dislipidemia caracterizada por hipercolesterolemia (286 mg/dL) e hipertrigliceridemia severa (309 mg/dL). Estos hallazgos fueron interpretados como secundarios a la hepatopatía subyacente, posiblemente exacerbados por factores dietéticos.

Para la interpretación de los resultados se utilizaron valores de referencia pediátricos: AST (10–40 U/L), ALT (10–45 U/L), fosfatasa alcalina (150–420 U/L), colesterol total (<170 mg/dL), triglicéridos (<100 mg/dL) y ferritina (15–150 ng/mL).

Durante el seguimiento parcial, se observó mejoría metabólica con estabilización de glucemias y reducción de episodios sintomáticos, aunque persistió la visceromegalia. La adherencia irregular condicionó una mejoría clínica parcial.

Actualmente, el paciente no se encuentra en seguimiento clínico, una situación determinada por las barreras geográficas y económicas, agravadas por conflictos familiares que han interrumpido la continuidad de su atención.

## DISCUSIÓN

La glucogenosis tipo IXc es un trastorno metabólico poco frecuente de presentación predominantemente hepática en la infancia, cuya evolución clínica ha

sido redefinida recientemente gracias a series de casos que evidencian una mayor frecuencia de complicaciones hepáticas cuando no se logra un control metabólico adecuado ni un diagnóstico oportuno<sup>(4)</sup>.

El caso aquí presentado ilustra la profunda inequidad sanitaria que enfrentan muchas regiones rurales en América Latina, donde factores estructurales como la limitada disponibilidad de pruebas moleculares, la escasez de especialistas y las barreras económicas siguen siendo determinantes en el retraso diagnóstico de enfermedades raras<sup>(8)</sup>.

En este paciente, el diagnóstico se alcanzó más de tres años después del inicio de los síntomas, tras múltiples evaluaciones. Diversos reportes de la región reflejan esta misma problemática<sup>(9)</sup>.

En Bolivia, un niño fue inicialmente evaluado por sospecha de tumor hepático y sólo pudo confirmarse glucogenosis mediante tinciones histoquímicas básicas, dada la inexistencia de pruebas moleculares en su entorno<sup>(10)</sup>.

En Brasil, un estudio multicéntrico reveló que pacientes con glucogenosis tipo I fueron diagnosticados en promedio a los 7 meses de edad mediante biopsia hepática, lo que pone en evidencia la dependencia de métodos invasivos en ausencia de herramientas moleculares<sup>(11)</sup>. A nivel global, una revisión sistemática de casos de glucogenosis tipo IXc describió una edad promedio de diagnóstico de 4,9 años, con una elevada frecuencia de hepatomegalia e hipoglucemia en ayuno (91,7 %)<sup>(4)</sup>, subrayando el retraso diagnóstico incluso en contextos con acceso a secuenciación de nueva generación (NGS). Estos hallazgos se resumen en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Comparación de casos clínicos de glucogenosis tipo IXc reportados y el caso presentado.

Caso reportado (país, año)	Edad al diagnóstico	Método diagnóstico	Tiempo hasta diagnóstico definitivo	Contexto clínico-asistencial
Caso presentado (Perú, 2022)	7 años	Secuenciación genética (NGS**)	Diagnóstico muy tardío (>3 años)	Zona rural con acceso limitado a atención especializada y pruebas genéticas
Castillo et al. (Perú, 2020) (9)	15 años	Biopsia hepática	Diagnóstico muy tardío	Hospital nacional sin acceso a pruebas genéticas
Rodríguez-Auad et al. (Bolivia, 2021) (10)	4.5 años	Histoquímica básica	Diagnóstico significativamente retrasado	Zona rural sin disponibilidad de análisis moleculares
Moura de Souza et al. (Brasil, 2021) (11)	7 meses (GSD*)	Biopsia hepática	Diagnóstico moderadamente oportuno	Centros terciarios con acceso limitado a genética
Candela et al. (Global, 2024) (4)	4.9 años	NGS**	Diagnóstico aún no precoz, probablemente por baja sospecha clínica inicial y variabilidad en el acceso a pruebas moleculares	Entornos multicéntricos con disponibilidad de genética

GSD\*: Glycogen Storage Disease (enfermedad de almacenamiento de glucógeno)

NGS\*\*: Next Generation Sequencing (secuenciación de nueva generación).

La confirmación genética permitió el diagnóstico etiológico y también optimizar el manejo dietético, ajustar el aporte proteico y establecer controles hepáticos periódicos orientados a prevenir fibrosis o adenomas. Asimismo, permitió el asesoramiento genético a la familia y la reducción del riesgo de recurrencia en futuros embarazos, pese a la irregularidad de la asistencia de sus controles.

En la etapa inicial, el diagnóstico diferencial incluyó neoplasias hepáticas (hepatoblastoma), desnutrición crónica, síndrome de sobrecrecimiento y otras glucogenosis como tipo III o VI. Esta amplitud diagnóstica refleja la necesidad de contar con estudios moleculares.

Estos patrones coinciden en aspectos clave: diagnósticos retardados, uso de procedimientos invasivos evitables y la dependencia de centros de alta complejidad para confirmar casos. En el presente caso clínico, la aplicación tardía de un panel molecular permitió confirmar el diagnóstico de glucogenosis tipo IXc.

Sin embargo, incluso tras el diagnóstico, persisten

desafíos en el seguimiento clínico, debido a las dificultades de acceso a controles periódicos por motivos familiares y económicos. Este hecho resalta que es necesario garantizar la continuidad terapéutica y el monitoreo clínico regular.

Frente a esta realidad, se vuelve prioritario establecer políticas que fomenten la equidad en salud, como la descentralización de las pruebas genéticas, la capacitación del personal sanitario en enfermedades raras y el fortalecimiento efectivo de las redes de referencia. Estas estrategias permitirían reducir los tiempos diagnósticos, prevenir complicaciones hepáticas y mejorar sustancialmente la calidad de vida de los pacientes afectados.

## CONCLUSIÓN

Este caso refleja la vulnerabilidad de un niño con glucogenosis tipo IXc, nacido en un entorno rural marcado por la pobreza, el analfabetismo familiar y la ausencia de personal capacitado para su manejo. Las barreras económicas, los conflictos familiares y la discontinuidad del cuidado hicieron al paciente enfrentarse a una enfermedad progresiva sin las

oportunidades que podrían haber cambiado su pronóstico, exponiendo una profunda inequidad a la salud.

### Perspectiva de familiares del paciente

“Somos de Matahuasi, un lugar donde no hay especialistas ni pruebas avanzadas. Desde pequeño, mi hijo tenía el abdomen hinchado y se sentía mal, pero decían que 'estaba gordito' y no le dieron seguimiento. Pasaron muchos años con diagnósticos equivocados y viajes a otros hospitales que no siempre podíamos costear. Cuando finalmente le hicieron la prueba genética, supe que tenía y cómo ayudarlo. Fue muy difícil esperar tanto tiempo sin respuestas, pero ahora lucho para que reciba el tratamiento y atención que merece”.

### Aspectos éticos

Los autores declaran que el tutor legal brindó su consentimiento para participar en la investigación; asimismo, se respetó la privacidad de los involucrados y se contó con la aprobación del comité de ética del hospital donde se realizó el estudio.

### CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

**Yesenia Ledesma-Porras, Carlos Torres-Salinas, Angel Beckham Altez-Damas, Dafne Gisel Molina-Mendoza, Efraín Pablo Montes-Híjar, Ana Clara Romero-Ledesma:** Todos los autores participaron en la concepción y diseño del estudio, recolección y análisis de datos, redacción y revisión crítica del manuscrito, y aprobaron la versión final, asumiendo la corresponsabilidad de su contenido.

### REFERENCIAS

1. Shao Y, Li T, Jiang M, Yan Y, Deng Y, Zhang J, et al. Very rare case report of glycogen storage disease type IXc with novel PHKG2 variants. *BMC Pediatr.* 2022;22(1):267. doi: 10.1186/s12887-021-03055-7.
2. Geramizadeh B, Ezgu F, Beyzaei Z. Glycogen storage disease type IX: mutation spectrum and ethnic distribution. *Orphanet J Rare Dis.* 2024;19:475. doi: 10.1186/s13023-024-03488-0.
3. İnci A, Kılıç Yıldırım G, Cengiz Ergin FB, Sarı S, Eğritaş Gürkan Ö, Okur İ, et al. Expected or unexpected clinical findings in liver GSD IX: distinct clinical and molecular variability. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2022;35(4):499-507. doi: 10.1515/jpem-2021-0278.
4. Candela E, Montanari G, Zanaroli A, Baronio F, Ortolano R, Biasucci G, et al. Understanding glycogen storage disease type IX: a systematic review with clinical focus. *Genes (Basel).* 2025;16(5):584. doi: 10.3390/genes16050584.
5. Massese M, Tagliaferri F, Dionisi-Vici C, Maiorana A. Glycogen storage diseases with liver involvement: a literature review of GSD type 0, IV, VI, IX and XI. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1). doi: 10.1186/s13023-022-02387-6.
6. Ferreira CR. The burden of rare diseases. *Am J Med Genet A.* 2019;179(6):885-92. doi: 10.1002/ajmg.a.61124.
7. Distrito.pe. Puños en el departamento de Huánuco - municipio y municipalidad de Perú [Internet]. Distrito.pe [citado 2025 ago 15]. Disponible en: <https://www.distrito.pe/distrito-punos.html>
8. Butrón Riveros B, Rice M, Toscano C, Campos Esteban MP, Duran P, Eijkemans G, et al. Equity throughout the life course and the evolving role of the Pan American Health Organization. *Rev Panam Salud Publica.* 2023;47:e12. doi: 10.26633/RPSP.2023.12.
9. Castillo L, Venturelli MG, Paz V, Sumire J. Glucogenosis hepática: a propósito de un caso. *Rev Gastroenterol Peru.* 2020;40(1):73-6. doi: 10.47892/rgp.2020.401.1034.
10. Rodríguez Auad JP, Villalobos R, Luna B, Tamayo L. Glucogenosis: caracterización clínica-patológica del primer caso descrito en Bolivia en un paciente pediátrico. *Rev Med La Paz [Internet].* 2015;21(2):40-5. Disponible en: [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-89582015000200006](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-89582015000200006)
11. Moura de Souza CF, de Oliveira BM, Schwartz IVD, Terry Derks. Website [www.emergencyprotocol.net](http://www.emergencyprotocol.net) to support prevention of metabolic emergencies in patients with hepatic glycogen storage diseases and fatty acid oxidation disorders. *J Inborn Errors Metab Screen.* 2021;9:e20210025. doi: 10.1590/2326-4594-JIEMS-2021-0025.