

<https://doi.org/10.18233/apm.v47i1.3097>

Deficiencia de fructosa-1,6-bisfosfatasa: una etiología poco reconocida de hipoglucemia y acidosis metabólica recurrente

Fructose-1,6-bisphosphatase deficiency: an under-recognized etiology of hypoglycemia and recurrent metabolic acidosis.

Román Morales Martínez

Resumen

INTRODUCCIÓN: Las variantes bialélicas patogénicas del gen *FBP1* causan deficiencia de fructosa-1,6-bisfosfatasa (FBPasa), un error innato del metabolismo caracterizado por episodios recurrentes de hipoglucemia y acidosis metabólica, frecuentemente desencadenados por infecciones o ayuno prolongado. Si no se diagnostica y trata oportunamente, puede tener un impacto negativo en el neurodesarrollo. Este reporte presenta el caso de dos hermanas con manifestaciones clínicas de deficiencia de fructosa-1,6-bisfosfatasa, siendo los primeros casos en México en los que se documenta una variante en el gen causal.

CASO CLÍNICO: Dos hermanas, de 12 y 8 años de edad, fueron evaluadas por el servicio de Genética debido a episodios recurrentes de hipoglucemia y acidosis metabólica, además de antecedentes familiares de consanguinidad parental de segundo grado, lo que llevó a sospechar un error innato del metabolismo. Se decidió realizar un estudio genético, que identificó en ambas la variante c.427-8T>A en *FBP1* en estado homocigoto, variante de significado incierto no registrada en bases de datos poblacionales. Los análisis bioinformáticos predicen que esta variante altera el proceso de corte y empalme del ácido ribonucleico mensajero (ARNm). El genotipo identificado se correlacionó con las manifestaciones clínicas, compatibles con deficiencia de FBPasa.

CONCLUSIONES: El informe presentado amplía el conocimiento sobre una causa poco frecuente de hipoglucemia y acidosis metabólica en pediatría, además de las variantes en el gen *FBP1* asociadas con la deficiencia de fructosa-1,6-bisfosfatasa (FBPasa). Esto resalta la relevancia de sospechar enfermedades raras y de emplear pruebas genéticas para optimizar el diagnóstico y manejo de estos casos.

PALABRAS CLAVE: *FBP1*, fructosa-1,6-bisfosfatasa, hipoglucemia, acidosis metabólica.

Abstract

INTRODUCTION: Biallelic pathogenic variants of the *FBP1* gene cause fructose-1,6-bisphosphatase (FBPase) deficiency, an inborn error of metabolism characterized by recurrent episodes of hypoglycemia and metabolic acidosis, often triggered by infections or prolonged fasting. If not diagnosed and treated promptly, it can negatively impact neurodevelopment. This report presents the case of two sisters with clinical manifestations of fructose-1,6-bisphosphatase deficiency, marking the first documented cases in Mexico of a causal variant in the *FBP1* gene.

CLINICAL CASE: Two sisters, aged 12 and 8 years, were evaluated by the Genetics Department due to recurrent episodes of hypoglycemia and metabolic acidosis, in addition to a family history of second-degree consanguinity, raising suspicion of an

Médico especialista en Genética médica, adscrito al servicio de pediatría del Centro de Alta Especialidad "Dr. Rafael Lucio". Xalapa, Veracruz.

Recibido: 28 de enero 2025

Aceptado: 31 de octubre 2025

Correspondencia

Román Morales Martínez
romanmoralesmartinez.gm@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Morales Martínez R. Deficiencia de fructosa-1,6-bisfosfatasa: una etiología poco reconocida de hipoglucemia y acidosis metabólica recurrente. Acta Pediatr Mex 2026; 47: e3097.

inborn error of metabolism. Genetic testing was performed, identifying the c.427-8T>A variant in FBP1 in a homozygous state, an uncertain significance variant not registered in population databases. Bioinformatic analysis predicts that this variant disrupts the splicing process of messenger RNA (mRNA). The identified genotype correlated with clinical manifestations consistent with FBPase deficiency.

CONCLUSIONS: The presented case report expands knowledge on a rare cause of hypoglycemia and metabolic acidosis in pediatrics, as well as variants in the FBP1 gene associated with fructose-1,6-bisphosphatase (FBPase) deficiency. This underscores the importance of suspecting rare diseases and using genetic testing to optimize diagnosis and management of such cases.

KEYWORDS: FBP1, fructose-1,6-bisphosphatase, hypoglycemia, metabolic acidosis.

INTRODUCCIÓN

La deficiencia de fructosa-1,6-bisfosfatasa (*Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM) # 229700) es un trastorno que afecta la vía de la gluconeogénesis, la cual es crucial para mantener la homeostasis de la glucosa en el organismo. Su prevalencia en diferentes poblaciones es variable, desde 1/ 350 000 en población (Países bajos), 1/ 1 310 000 en población asiática (China) y en América Latina se han reportado dos casos en Brasil. La fructosa-1,6-bisfosfatasa (FBPasa) es clave en la conversión de fructosa-1,6-bisfosfato en fructosa-6-fosfato, un paso esencial en la síntesis de glucosa a partir de precursores no carbohidratos (como el piruvato, el lactato, el glicerol y la alanina)^{1,2}.

Este trastorno se debe a variantes patogénicas bialélicas en *FBP1* y se hereda de forma autosómica recesiva. La disfunción de FBPasa compromete la capacidad del cuerpo para producir glucosa, especialmente en situaciones de estrés metabólico, como infecciones, ayuno prolongado o sobrecarga de fructosa, lo que puede resultar en hipoglucemia cetósica y acidosis láctica. Su impacto clínico puede ser significa-

tivo, especialmente en los primeros meses de vida donde se asocia con una alta mortalidad^{3,4}.

Las manifestaciones incluyen: hepatomegalia, letargia, hiperventilación, convulsiones y coma. Dado que el cuadro clínico y el perfil bioquímico es inespecífico y el hecho de que los pacientes sean asintomáticos entre ataques agudos, esta enfermedad puede confundirse con otros trastornos metabólicos y requiere para su diagnóstico, de pruebas enzimáticas para FBPasa o estudios genéticos^{1,2,5}. La detección temprana y un manejo adecuado con medidas preventivas, que implica evitar ayunos prolongados, consumo excesivo de fructosa y sacarosa, manejo temprano de infecciones, así como proporcionar fuentes continuas de glucosa, son fundamentales para prevenir las complicaciones metabólicas graves y mejorar el pronóstico a largo plazo. En los pacientes con descompensación metabólica, el tratamiento es con infusión de glucosa y bicarbonato de sodio⁶.

Debido a la baja prevalencia de esta enfermedad y su importancia como diagnóstico diferencial en hipoglucemias recurrentes de inicio temprano, este reporte tiene como objetivo describir el caso

de una familia mexicana con dos hijas afectadas con manifestaciones clínicas de deficiencia de FBPa y la identificación de una variante no reportada en *FBP1* como causa subyacente. Además de detallar las manifestaciones clínicas, se aborda el diagnóstico y las estrategias terapéuticas implementadas. A través del análisis de estos casos, se busca ofrecer una visión integral del trastorno y destacar la relevancia de la detección temprana mediante estudios genéticos.

CASOS CLÍNICOS

Paciente 1: Niña de 12 años, descendiente de progenitores consanguíneos en segundo grado (primos hermanos) originarios del estado de Veracruz, con neurodesarrollo y crecimiento normales. Desde el nacimiento presentó hipoglucemia persistente sin un factor etiológico identificado, requirió hospitalización durante su primera semana de vida. Posteriormente, experimentó múltiples episodios de hipoglucemia que demandaron ingreso hospitalario, al menos uno por mes durante los primeros 5 años de vida. Dichos episodios fueron desencadenados principalmente por cuadros infecciosos y/o fiebre, y se asociaron con letargia, hiperventilación, malestar general, vómito y diarrea. En cuatro ocasiones, estas crisis metabólicas se complicaron con convulsiones tónico-clónicas, lo que hizo necesaria la administración de medicación.

Durante el abordaje, se reportó el tamiz metabólico ampliado con resultado normal, en los episodios de crisis metabólica los resultados de laboratorio mostraron un patrón de hipoglucemia cetósica y acidosis láctica. Los estudios de neuroimagen y ecografía abdominal fueron normales.

Previo a este estudio, existía una sospecha diagnóstica de enfermedad mitocondrial, por lo que recibió tratamiento empírico con almidón de maíz (2g/kg/dosis, vía oral cada 4-6 horas), bicarbonato de sodio (1 mEq/kg/dosis, vía oral

cada 8 h), tiamina (10mg/kg/dosis, vía oral cada 24 horas), riboflavina (10mg/kg/dosis, vía oral cada 24 horas) y coenzima Q (30mg/kg/dosis, vía oral cada 24 horas). A partir de los 5 años de edad, dicho manejo redujo significativamente el número de hospitalizaciones y la severidad de los episodios.

Paciente 2: Su hermana menor, de 8 años, comenzó a presentar episodios de hipoglucemia entre el primer y segundo año de vida, tuvieron como desencadenante una infección asociada. Aunque el cuadro clínico fue similar al de su hermana, su evolución fue más favorable, tuvo 4 hospitalizaciones sin complicaciones significativas, en esta paciente no se presentaron crisis convulsivas. Esto se atribuye a la implementación temprana, a partir de los 3 años, del mismo esquema de manejo terapéutico establecido para su hermana. Los resultados de laboratorio durante su manejo intrahospitalario reportaron hipoglucemia cetósica y acidosis láctica. El reporte de tamiz ampliado y ecografía abdominal fue normal.

Ambas niñas eran conocidas por el servicio de pediatría de nuestro centro hospitalario y fueron manejadas de manera estandarizada durante sus hospitalizaciones mediante aporte de glucosa intravenosa, bicarbonato vía oral y antibióticos, cuando era necesario, con lo cual resolvían las crisis metabólicas y se egresaban del servicio. Durante el seguimiento de ambas pacientes, nació una tercera hija, quien, a la edad de un año, ha mostrado un neurodesarrollo adecuado, se encuentra asintomática y no ha requerido hospitalizaciones.

En los **cuadros 1 y 2** se presentan las características clínicas de las pacientes 1 y 2, así como los hallazgos de laboratorio y estudios de gabinete realizados durante su evaluación diagnóstica. Para la publicación de este estudio se ha obtenido el consentimiento informado por escrito de los representantes legales de las pacientes,

Cuadro 1. Características clínicas de los casos

Paciente	1	2
Sexo	Femenino	Femenino
Edad	12 a 2 m	8 a 8 m
Edad de inicio	1 m	1 a
Desencadenante	Infecciones gastrointestinales	Infecciones gastrointestinales
Signos y síntomas		
Malestar general	+	+
Fiebre	+	+
Diarrea	+	+
Vómitos	+	+
Hiperventilación	+	+
Letargia	+	+
Síncope	+	-
Crisis convulsiva	+	-
Hepatomegalia	-	-
Neurodesarrollo	Normal	Normal
Peso	Percentil 50	Percentil 50
Talla	Percentil 50	Percentil 50

+: Presente. -: Ausente. m: Mes. a: Año.

quienes fueron informados sobre el uso de la información clínica de las pacientes, garantizando la confidencialidad de sus nombres e iniciales.

La **paciente 1** fue hospitalizada a los 10 años, en julio de 2021, debido a un episodio de hipoglucemia con crisis convulsiva, tras 4 años sin hospitalizaciones. Durante su ingreso, se consultó con Genética para investigar la causa de las crisis metabólicas. Ante la sospecha de enfermedad mitocondrial, la presencia de una hermana afectada con manifestaciones clínicas similares y el antecedente de consanguinidad parental, se decidió realizar un estudio de secuenciación de nueva generación.

El estudio identificó una variante homocigota c.427-8T>A en el gen *FBP1* (OMIM* 611570), clasificada como una variante de significado incierto según los criterios establecidos por la *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG). Tres algoritmos bioinformáticos

Cuadro 2. Hallazgos de laboratorio e imagen

Paciente	1	2
Hipoglucemia	+	+
Cetonas en orina	+	+
Hiperuricemia	+	+
Acidosis metabólica	+	+
Acidosis láctica	+	+
Hipertrigliceridemia	+	-
Hiperamonemia	-	-
Elevación de ATS/ALT	+	-
BH leucocitosis/linfocitosis	+ 24150 / 5410 (μL/u)	+ 27870 / 10070 (μL/u)
Tamiz metabólico ampliado	Normal	Normal
Ultrasonido abdominal	Normal	Normal
TAC de cráneo	Normal	NR
Estudio genético	Secuenciación de exoma	Secuenciación Sanger
Resultados	Variante de <i>FBP1</i> c.427-8T>A	Variante de <i>FBP1</i> c.427-8T>A
Variante	Homocigoto	Homocigoto
Cigotidad	Variante de significado incierto	Variante de significado incierto
Clasificación ACMG		
Edad al momento del estudio genético	10 a 11 m	6 a 5 m

+: Presente. -: Ausente. AST: Aspartato aminotransferasa. ALT: Alanina transferasa. a: Año. m: Mes. *FBP1*: gen FBP1. 1: A: Adenina. T: Timina. ACMG: American College of Medical Genetics and Genomics. NR: No realizado.

(*SpliceAI*, *dbSNV* y *Ada dbSNV RF*) predicen que esta variante altera el proceso de corte y empalme del ARNm. Adicionalmente, mediante estudio de secuenciación Sanger, se realizó un análisis de segregación en ambas hermanas. En la hermana afectada (**paciente 2**), se confirmó la presencia de la misma variante en homocigosis, mientras que en la hermana no afectada se identificó en heterocigosis.

DISCUSIÓN

En este estudio se identificó la variante c.427-8T>A en estado homocigota en *FBP1* (OMIM* 611570) de dos pacientes con un cuadro clínico caracterizado por episodios recurrentes de hipoglucemia y acidosis metabólica. Las variantes bialélicas patogénicas o probablemente patogénicas en *FBP1* causan la deficiencia de fructosa-1,6-bisfosfatasa, un error congénito del metabolismo autosómico recesivo que afecta el hígado y la vía de gluconeogénesis^{1,2}. La mayoría de los casos reportados provienen de Asia². En América Latina, se han reportado casos en Brasil⁷, Colombia⁸ y México⁹, sin embargo, solo en el estudio de pacientes brasileños se documentó el genotipo identificado, estimando una prevalencia de 1:1, 782,321 en esa región^{7,10}. La prevalencia de esta enfermedad sigue siendo desconocida en México^{2,7-10}.

La variante identificada en nuestros casos está clasificada como una variante de significado incierto, según los estándares del ACMG, no ha sido reportada en bases de datos poblacionales como *Genome Aggregation Database* (gnomAD), ClinVar ni en 700 exomas de mexicanos. Tres algoritmos bioinformáticos (*SpliceAI*, *dbSCSNV* y *Ada dbSCSNV RF*) predicen que altera el proceso de corte y empalme del ARNm de *FBP1*, lo que podría comprometer la función de FBPasa.

Estas predicciones son consistentes con el fenotipo observado en las pacientes, quienes presentaron recurrentemente acidosis metabólica, hipoglucemia cetósica, hiperuricemia, letargo, vómitos e hiperventilación, datos que han sido reportados como características comunes de la deficiencia de FBPasa, en casos complicados puede presentar hepatomegalia, crisis convulsivas y/o coma¹⁻⁴. En nuestros casos solo la paciente 1 experimentó crisis convulsivas, mientras que ninguna mostró hepatomegalia ni coma. Se sabe que las crisis metabólicas de esta enfermedad son más comunes en la infancia,

por lo que los informes de pacientes adultos son limitados; casi la mitad de los individuos afectados tienen hipoglucemia en el período neonatal (especialmente los primeros 4 días) como resultado de reservas deficientes de glucógeno. Entre episodios agudos los pacientes con este trastorno del metabolismo son asintomáticos^{3-5,8}. En nuestras pacientes, las primeras descompensaciones metabólicas ocurrieron antes de los dos años de edad y ambas mostraron una evolución similar, la paciente 1 inició desde la etapa neonatal.

Debido a que los datos clínicos y hallazgos de laboratorio (acidosis láctica, hipoglucemia cetónica, cetonuria, hiperuricemia) pueden ser inespecíficos, además, de la baja prevalencia de esta condición, la deficiencia de FBPasa se confunde fácilmente con otros trastornos metabólicos y el diagnóstico frecuentemente es erróneo^{4,11,12}. La falta de diagnóstico temprano tiene implicaciones clínicas significativas, por lo que es crucial que los pediatras reconozcan el cuadro clínico para un manejo adecuado y oportuno. Los factores que desencadenan los episodios incluyen: ayuno prolongado, infecciones, fiebre, vómitos e ingestión de grandes cantidades de fructosa. Si bien la mayoría de los niños afectados tienen un crecimiento y desarrollo psicomotor normal, en algunos casos el diagnóstico tardío y los episodios recurrentes de hipoglucemia temprana y prolongada tienen como secuelas daño cerebral o incluso la muerte del paciente^{4-6,12,13}. En nuestros casos, a pesar de que el diagnóstico fue tardío, no hubo repercusión en su neurodesarrollo. Antes del estudio genético que permitió precisar el diagnóstico, se sospechó una enfermedad mitocondrial, por lo que ambas pacientes recibieron manejo empírico con almidón de maíz en dosis de 2g/kg/ 4-6 horas vía oral (desde los 5 años en la paciente 1 y los 3 años en la paciente 2), lo que influyó positivamente en su evolución clínica.

Tras los hallazgos de los estudios genéticos, se solicitó una evaluación por parte del servicio de

nutrición clínica para establecer recomendaciones específicas sobre el uso de alimentos libres de fructosa. Además, se brindó asesoramiento a los progenitores sobre medidas generales para el manejo de sus hijas, como evitar el ayuno prolongado (>6 horas en la infancia), y reconocer los signos de alarma (temblores, movimientos anormales, alteración de la conciencia, somnolencia, respiración rápida, vomito, fiebre persistente, diarrea, sequedad de mucosas, ausencia de lágrimas) para detectar cuadros infecciosos y/o fiebre, con el fin de prevenir episodios de hipoglucemia y acidosis metabólica^{6,11}. En caso de descompensación metabólica, el tratamiento consiste en la infusión de glucosa (0.36-0.48 g/kg/hora) y bicarbonato de sodio (bolo 1–2 mEq/kg, seguido de infusión ajustada 0.3–0.5 mEq/kg/h). El pronóstico es favorable si se evita la descompensación metabólica^{5,6,11,14}. Actualmente, ambas pacientes han llevado un control rutinario que ha sido altamente efectivo, permitiéndoles mantenerse estables y sin nuevos episodios críticos. El almidón de maíz crudo (2g/kg/6-8 horas, vía oral) sigue siendo parte integral de su manejo, ayudando a limitar el ayuno nocturno prolongado.

Se sabe que la severidad de la enfermedad depende en gran medida de la estrategia nutricional empleada y del estado infeccioso del paciente. Sin embargo, la relación entre el genotipo y el fenotipo en esta enfermedad sigue siendo poco clara, debido al reducido tamaño de las cohortes estudiadas y a la heterogeneidad en las variantes genéticas reportadas, en relación a las manifestaciones clínicas y perfil bioquímico. En adultos con esta enfermedad se deben vigilar complicaciones hepáticas crónicas, dado el impacto hepático de este trastorno^{2,11,15}.

CONCLUSIONES

Este reporte de casos contribuye a profundizar en el conocimiento sobre una causa poco estudiada y poco frecuente de hipoglucemia y acidosis

metabólica en pediatría, además de expandir el espectro conocido de variantes en *FBP1* asociadas a la deficiencia de FBPasa. La identificación y el análisis de variantes genéticas, incluidas aquellas de significado incierto, son cruciales para el desarrollo y la actualización de bases de datos genómicas, lo que permite comprender mejor su impacto en diferentes poblaciones y afrontar los desafíos de la genética médica de manera más efectiva. Se destaca la utilidad de integrar pruebas genéticas, ya que optimizan el abordaje de enfermedades raras y facilitan el desarrollo de estrategias terapéuticas precisas y efectivas para su manejo.

Agradecimientos

Agradecemos sinceramente a los miembros de la familia por su valiosa participación en este reporte de casos, así como al equipo del servicio de Pediatría del Centro de Alta Especialidad (CAE) “Dr. Rafael Lucio” de Xalapa, Veracruz, por su contribución multidisciplinaria al manejo de los pacientes. También reconocemos el apoyo financiero de CAE para la realización del estudio de exoma ampliado, realizado en la Unidad de Diagnóstico de Enfermedades Raras (UDER) de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

REFERENCIAS

1. Dalili S, Sedighi-Pirsaraei N, Sharifi A, Pouryousef A, Aghaee F, Bayat R, et al. Intrafamilial phenotypic variability due to a missense pathogenic variant in the *FBP1* gene. *Mol Genet Metab Rep*. 2024; 41:101136.
2. Ni Q, Tang M, Chen X, Lu Y, Wu B, Wang H, et al. Fructose-1,6-bisphosphatase deficiency: estimation of prevalence in the Chinese population and analysis of genotype-phenotype association. *Front Genet*. 2024; 15:1523.
3. Lu JR, Wang C, Shao LP. A Chinese adult patient with fructose-1,6-bisphosphatase deficiency. *Chin Med J (Engl)*. 2017;130(16):2009-2010.
4. Li N, Chang G, Xu Y, Ding Y, Li G, Yu T, et al. Clinical and molecular characterization of patients with fructose-1,6-bisphosphatase deficiency. *Int J Mol Sci*. 2017;18(4):857.
5. Ergoren MC, Tuncel G, Sag SO, Temel SG. A rare case of fructose-1,6-bisphosphatase deficiency: a delayed diagnosis story. *Turk J Biochem*. 2020;45(5):613-616.

6. Pinto A, Alfadhel M, Akroyd R, Atik Altinok Y, Bernabei SM, Bernstein L, et al. International practices in the dietary management of fructose-1,6-bisphosphatase deficiency. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):24.
7. Pinheiro FC, Sperb-Ludwig F, Ligabue-Braun R, Schüler-Faccini L, de Souza CF, Vairo F, et al. Genetic analysis of patients with fructose-1,6-bisphosphatase deficiency. *Gene*. 2019; 699:102–109.
8. Theran-Leon JS, Esteban-Badillo LY, Dulcey-Sarmiento LA, Reina-Mejia SD. Fructose-1,6-bisphosphatase deficiency: a cause of severe hypoglycemia in young adults. *Gac Med Boliv*. 2022;45(1):79-81.
9. Toledo-Salinas O, Moreno-López I, Méndez-de Jesús IA, Facundo-Bazalua M, Hernández-Ortega HM, Baltazar-Torres JA. Refractory hypoglycemia and severe metabolic acidosis due to type B hyperlactatemia secondary to fructose-1,6-bisphosphatase deficiency in a patient with circulatory shock. *Med Int Mex*. 2022;38(1):171-178.
10. Karczewski KJ, Francioli LC, Tiao G, Cummings BB, Alföldi J, Wang Q, et al. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. *Nature*. 2020;581(7809):434-443.
11. Moey LH, Abdul-Azize NA, Yakob Y, Leong HY, Keng WT, Chen BC, 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*. 2018;59(4):397-403.
12. Wang S, Sun J, Kong X, Yang C, Feng Z. Fructose-1,6-bisphosphatase deficiency: clinical manifestations and genetic features in two Chinese patients. *Int J Clin Exp Med*. 2017;10(4):7273-7278.
13. Lebigot E, Brassier A, Zater M, Imanci D, Feillet F, Thérond P, et al. Fructose-1,6-bisphosphatase deficiency: clinical, biochemical, and genetic features in French patients. *J Inherit Metab Dis*. 2015;38(5):881-887.
14. Tran C. Inborn errors of fructose metabolism: ¿what can we learn from them? *Nutrients*. 2017;9(4):356.
15. Gorce M, Lebigot E, Arion A, Brassier A, Cano A, De Lonlay P, et al. Fructose-1,6-bisphosphatase deficiency causes fatty liver disease and requires long-term hepatic follow-up. *J Inherit Metab Dis*. 2021;45(2):215-222.