

Enfermedad de Andersen – Andersen's disease

Authored by
memjavad

October 25, 2025

RECOMMENDED CITATION

memjavad (2025). *Enfermedad de Andersen – Andersen's disease*. Spanish Psychological Databases. Retrieved from <https://spanish.arabpsychology.com/?p=1620>

Enfermedad de Andersen (Enfermedad por Almacenamiento de Glucógeno Tipo IV)

Primary Disciplinary Field(s): Genética Médica, Hepatología, Bioquímica

1. Definición Central y Clasificación

La Enfermedad de Andersen, conocida formalmente como la **Enfermedad por Almacenamiento de Glucógeno Tipo IV** (EAG IV o GSD IV), constituye un trastorno metabólico hereditario extremadamente raro, caracterizado por una deficiencia crítica en la actividad de la enzima ramificante del glucógeno (GBE, por sus siglas en inglés). Esta deficiencia enzimática provoca una alteración fundamental en la síntesis y estructura del glucógeno, resultando en la acumulación de polisacáridos anómalos, a menudo referidos como poliglucosanos. A diferencia del glucógeno normal, que presenta una estructura altamente ramificada y soluble, el glucógeno acumulado en la EAG IV posee una longitud de cadena externa excesivamente prolongada y una ramificación notoriamente disminuida, asemejándose estructuralmente a la amilopectina, de ahí su denominación histórica como amilopectinosis. La insolubilidad de este material defectuoso conduce a su deposición patológica en los lisosomas y el citoplasma de diversas células, siendo particularmente destructivo en tejidos de alta demanda metabólica como el hígado, el corazón, el músculo esquelético y el sistema nervioso central.

Desde una perspectiva clínica, la EAG IV se distingue de la mayoría de las otras enfermedades por almacenamiento de glucógeno (EAGs) porque el problema primario no radica en la cantidad de glucógeno almacenado, sino en su calidad estructural, lo que desencadena una respuesta inflamatoria y fibrótica intensa. Esta respuesta tisular es la responsable directa de la morbilidad y la mortalidad asociadas con la enfermedad, la cual típicamente se presenta en la infancia con una forma hepatopatía progresiva que culmina en **cirrosis** y fallo hepático irreversible. No obstante, la presentación fenotípica de la Enfermedad de Andersen es notablemente heterogénea, abarcando desde formas neonatales letales hasta variantes neuromusculares de inicio tardío que permiten una supervivencia más prolongada, haciendo imperativa una clasificación precisa para el manejo clínico.

La clasificación moderna reconoce al menos cinco subtipos clínicos basados en la edad de inicio, la gravedad y la distribución de la afectación orgánica. La forma clásica (hepática progresiva) es la más común y grave en la infancia. Sin embargo, existen variantes no progresivas o benignas que se manifiestan casi exclusivamente con hepatomegalia leve, y formas neuromusculares puras que afectan primariamente al músculo esquelético y cardíaco, a menudo sin la severa disfunción hepática característica. Esta amplia variabilidad fenotípica subraya que la expresión clínica es influenciada no solo por la mutación genética específica, sino también por factores desconocidos que modulan la actividad residual de la enzima GBE y la capacidad de los tejidos para manejar la

carga de poliglucosanos.

2. Etiología Molecular y Genética

La causa subyacente de la Enfermedad de Andersen es la presencia de mutaciones en el gen *GBE1*, el cual codifica para la enzima ramificante del glucógeno. Este gen se localiza en el cromosoma 3p12 y su expresión es esencial en todos los tejidos que sintetizan y almacenan glucógeno. La GBE es una enzima clave en la vía de la glucogénesis, responsable de hidrolizar los enlaces alfa-1,4 de las cadenas lineales de glucógeno y transferir segmentos de aproximadamente siete residuos de glucosa a un punto más interno de la molécula, formando un nuevo enlace alfa-1,6, lo que crea un punto de ramificación. Este proceso es vital para aumentar la solubilidad del glucógeno y proveer múltiples puntos de inicio para la glucogenólisis, asegurando un suministro rápido de glucosa.

El patrón de herencia de la EAG IV es **autosómico recesivo**, lo que significa que un individuo afectado debe heredar una copia mutada del gen *GBE1* de cada progenitor. Los padres, en este caso, son portadores asintomáticos. La correlación genotipo-fenotipo en la Enfermedad de Andersen es compleja. Se han identificado numerosas mutaciones en *GBE1* (incluyendo mutaciones sin sentido, de cambio de marco y deleciones), y la gravedad de la enfermedad a menudo se relaciona con la actividad residual de la enzima que resulta de estas mutaciones. Por ejemplo, las mutaciones que resultan en una pérdida completa o casi completa de la actividad de *GBE1* (actividad residual <5%) generalmente se asocian con la forma clásica, letal y de inicio temprano, mientras que las mutaciones que permiten una actividad residual más alta (5-20%) pueden conducir a las formas neuromusculares o de inicio tardío.

La heterogeneidad genética y molecular no solo explica la diversidad en la edad de inicio y la severidad, sino también la distribución tisular de la patología. Algunas mutaciones pueden afectar de manera diferencial la estabilidad de la enzima en distintos tipos celulares. Adicionalmente, la deficiencia de *GBE1* no solo afecta la estructura del glucógeno, sino que también ha sido implicada en la patogénesis de ciertas formas de enfermedad de cuerpos de poliglucosano en adultos (APBD), que es una entidad relacionada pero distinta, caracterizada por afectación predominantemente neurológica. La investigación continúa enfocándose en cómo las variantes específicas de *GBE1* modulan la interacción de la enzima con otras proteínas del metabolismo del glucógeno y cómo esto influye en la respuesta fibrótica del hígado y el músculo.

3. Fisiopatología y Daño Tisular

El mecanismo patogénico central en la Enfermedad de Andersen es la acumulación de glucógeno estructuralmente anormal. Al carecer de ramificaciones suficientes, estas moléculas de polisacáridos son altamente insolubles y resistentes a la degradación por las enzimas

glucogenolíticas normales, actuando efectivamente como un material extraño dentro de la célula. Esta acumulación masiva de material anómalo en el citoplasma y, en algunos casos, en los lisosomas, desencadena una serie de respuestas celulares adversas, principalmente estrés celular y disfunción organelar.

En el hígado, la acumulación de poliglucosanos en los hepatocitos es el principal motor de la patología. Las células hepáticas intentan deshacerse de este material insoluble mediante vías autofágicas y lisosomales. Sin embargo, la resistencia del glucógeno anómalo a la digestión provoca la hinchazón y la ruptura de los hepatocitos, liberando contenido celular que estimula la activación de las células estrelladas hepáticas. Este proceso inflamatorio y de daño crónico conduce inevitablemente a la **fibrosis** progresiva y, finalmente, a la cirrosis micro-nodular, que es la causa más común de mortalidad en la forma clásica infantil. La progresión de la hepatopatía es a menudo rápida y puede manifestarse con ascitis, hipertensión portal y falla hepática terminal antes de los cinco años de edad.

Fuera del hígado, la fisiopatología implica mecanismos similares de toxicidad por acumulación. En el músculo cardíaco y esquelético, la deposición de poliglucosanos resulta en miocardiopatía restrictiva o dilatada, y debilidad muscular progresiva. La interferencia con la función normal de los sarcómeros y la respuesta inflamatoria crónica comprometen la contractilidad y la función mitocondrial. En el sistema nervioso, la acumulación en neuronas y astrocitos puede llevar a una variedad de síntomas neurológicos, desde hipotonía severa en la infancia hasta neuropatía periférica y disfunción del sistema nervioso central en las formas de inicio tardío. Es fundamental entender que el daño no es simplemente mecánico por el volumen ocupado, sino bioquímico, dado que la presencia de estas estructuras anómalas interfiere con los procesos metabólicos y de señalización intracelular críticos para la supervivencia y función celular.

4. Manifestaciones Clínicas y Formas de Presentación

La Enfermedad de Andersen es reconocida por su espectro fenotípico excepcionalmente amplio, que va desde una enfermedad fatal en el período perinatal hasta condiciones que se manifiestan en la edad adulta. La forma clásica y más devastadora es la **forma hepática progresiva**, que se manifiesta en la infancia (típicamente entre los 6 y 18 meses de vida). Los síntomas iniciales incluyen hepatomegalia y esplenomegalia, retraso en el crecimiento (falla de medro), hipotonía y, posteriormente, signos de hipertensión portal y cirrosis avanzada. Los niños con esta presentación suelen desarrollar insuficiencia hepática terminal y mueren antes de los cinco años si no reciben tratamiento.

Otro grupo importante es la **forma neuromuscular**, que puede ser infantil, juvenil o adulta. La forma neuromuscular infantil se superpone a menudo con la afectación hepática, presentando miocardiopatía severa que puede ser la causa primaria de muerte. Las formas juveniles y adultas,

sin embargo, a menudo se presentan principalmente con debilidad muscular progresiva, atrofia, neuropatía periférica y, en algunos casos, miocardiopatía aislada. Estas formas de inicio tardío a veces se diagnostican erróneamente como distrofias musculares o enfermedades mitocondriales, y su progresión es generalmente más lenta que la variante hepática clásica.

Existen también variantes menos comunes, como la **forma no progresiva** o la **forma fatal perinatal**. La variante no progresiva se caracteriza por hepatomegalia sin progresión a cirrosis severa, lo que implica que la actividad residual de la GBE es suficiente para evitar la respuesta fibrótica masiva. En contraste, la forma perinatal es la más grave, manifestándose *in utero* o inmediatamente después del nacimiento con hidrops fetal, artrogriposis (múltiples contracturas articulares) y severa afectación cardíaca y muscular, a menudo resultando en la muerte neonatal. Esta diversidad clínica requiere un alto índice de sospecha para el diagnóstico, especialmente en presencia de hepatopatía inexplicable o miopatía en la infancia.

5. Diagnóstico Diferencial y Métodos de Confirmación

El diagnóstico de la Enfermedad de Andersen debe considerarse en cualquier paciente, especialmente pediátrico, que presente hepatomegalia progresiva, cirrosis inexplicada, hipotonía o miocardiopatía restrictiva. Debido a la superposición sintomática, el diagnóstico diferencial es crucial e incluye otras enfermedades por almacenamiento de glucógeno (particularmente GSD I y GSD III), así como otras causas de enfermedad hepática crónica infantil, como la deficiencia de alfa-1-antitripsina, la fibrosis quística y las enfermedades mitocondriales.

La confirmación diagnóstica se basa en una combinación de hallazgos histopatológicos, análisis bioquímicos y pruebas genéticas. Histológicamente, una **biopsia hepática** o muscular es altamente sugestiva si revela la presencia de material eosinofílico amorfo, PAS-positivo (ácido peryódico de Schiff) y resistente a la digestión por amilasa. Este material representa los poliglucosanos anómalos. Sin embargo, el estándar de oro para la confirmación bioquímica es la medición directa de la actividad de la enzima ramificante del glucógeno (GBE) en leucocitos, fibroblastos cultivados o tejido hepático. Una actividad enzimática significativamente reducida (generalmente <10% de lo normal) es diagnóstica.

Actualmente, el método más preciso y menos invasivo para la confirmación es el **análisis genético**. La secuenciación del gen *GBE1* permite identificar las mutaciones causantes de la enfermedad, lo cual no solo confirma el diagnóstico, sino que también es esencial para el asesoramiento genético familiar y, potencialmente, para predecir el pronóstico. El diagnóstico prenatal es posible mediante el análisis de la actividad enzimática en células amnióticas o vellosidades coriónicas, o mediante el análisis directo de mutaciones genéticas si estas han sido identificadas en los progenitores. La combinación de la clínica, la histopatología característica y la confirmación genética o enzimática es indispensable para establecer un diagnóstico definitivo.

6. Manejo Terapéutico y Pronóstico

El manejo de la Enfermedad de Andersen es primariamente de soporte, dado que no existe una cura definitiva para la deficiencia enzimática subyacente. El objetivo terapéutico principal es mitigar los síntomas, prevenir la desnutrición y, sobre todo en la forma clásica, abordar la progresión de la enfermedad hepática. En las formas con afectación hepática progresiva, el manejo dietético se centra en asegurar un aporte calórico adecuado para contrarrestar el catabolismo y evitar la hipoglucemia, aunque esta última es menos frecuente que en otras EAGs como la GSD I. Se pueden utilizar suplementos de carbohidratos complejos o nutrición enteral nocturna.

El tratamiento más crucial y potencialmente salvador para la forma hepática progresiva es el **trasplante de hígado**. Dado que el hígado es el órgano más afectado y la fuente principal de la patología sistémica en la forma clásica, el trasplante reemplaza el órgano defectuoso por uno que produce GBE funcional. El trasplante hepático ha demostrado ser altamente efectivo para detener la progresión de la cirrosis, mejorar la calidad de vida y prolongar significativamente la supervivencia en estos pacientes. Sin embargo, es importante destacar que el trasplante solo corrige la deficiencia hepática; la enfermedad de Andersen es una enfermedad sistémica, y la patología puede continuar progresando lentamente en otros tejidos, como el músculo y el corazón, aunque generalmente a un ritmo mucho más lento.

En las formas neuromusculares puras o en pacientes post-trasplante con evidencia de miocardiopatía o miopatía progresiva, el manejo se enfoca en la terapia física y el soporte cardíaco. El tratamiento de la miocardiopatía puede requerir el uso de medicamentos inotrópicos o incluso, en casos severos, el trasplante cardíaco, aunque este último es menos común que el hepático. La investigación actual se centra intensamente en terapias avanzadas, incluyendo la **terapia de reemplazo enzimático** (TRE) dirigida, que busca suministrar GBE funcional a los tejidos afectados, y la terapia génica, que busca introducir una copia funcional del gen *GBE1* en las células del paciente. Aunque prometedoras, estas terapias aún se encuentran en fases experimentales.

7. Historia y Nomenclatura

La Enfermedad de Andersen recibe su epónimo en honor a la pediatra y patóloga estadounidense **Dorothy Hansine Andersen**. En 1956, Andersen publicó una serie seminal de casos clínicos que describían una enfermedad fatal en la infancia caracterizada por cirrosis hepática progresiva, esplenomegalia y la presencia de material polisacárido anómalo en el hígado y otros órganos. Fue Andersen quien primero distinguió esta patología de la Enfermedad de Von Gierke (GSD I), que ya era bien conocida en la época, identificando que el problema no era la acumulación excesiva de glucógeno normal, sino la acumulación de un tipo de glucógeno estructuralmente defectuoso.

Aunque inicialmente se la conoció como amilopectinosis debido a la semejanza estructural del glucógeno anómalo con la amilopectina, el entendimiento bioquímico avanzó rápidamente. En 1966, Brown y Brown identificaron el defecto enzimático subyacente como la deficiencia de la enzima ramificante del glucógeno, confirmando la patogénesis molecular de lo que ya se había catalogado como el Tipo IV de las enfermedades por almacenamiento de glucógeno. Esta secuencia de descubrimiento - descripción clínica, identificación histológica del material anómalo y, finalmente, identificación del defecto enzimático - cimentó su lugar en la clasificación de los trastornos metabólicos hereditarios.

La importancia del trabajo de Andersen radica en su rigor patológico y su capacidad para diferenciar esta entidad clínica de otras enfermedades por almacenamiento de glucógeno. Su descripción temprana de la cirrosis y la afectación multiorgánica sentó las bases para la comprensión moderna de que la EAG IV es una enfermedad de toxicidad por almacenamiento, donde la estructura defectuosa del polisacárido es inherentemente dañina para las células, a diferencia de otras EAGs donde el problema principal es la incapacidad de movilizar las reservas energéticas. Hoy en día, aunque el término "Enfermedad de Andersen" sigue siendo común, la nomenclatura preferida en círculos académicos es **Enfermedad por Almacenamiento de Glucógeno Tipo IV (GSD IV)**.

8. Investigación Actual y Desafíos

Los principales desafíos en la investigación de la Enfermedad de Andersen residen en su rareza, que dificulta los ensayos clínicos a gran escala, y la naturaleza sistémica de la patología. Una línea de investigación crucial se centra en el desarrollo de terapias dirigidas que puedan cruzar la barrera hematoencefálica y alcanzar el músculo y el sistema nervioso central, tejidos que no se benefician completamente del trasplante hepático. La toxicidad de los poliglucosanos en estos tejidos es el principal factor limitante de la supervivencia a largo plazo en pacientes que han superado la fase de fallo hepático.

La **terapia génica** representa la esperanza más significativa para el tratamiento futuro. Los estudios preclínicos, utilizando vectores de virus adenoasociados (AAV) para introducir copias funcionales del gen *GBE1* en modelos animales, han mostrado resultados prometedores en la restauración de la actividad enzimática y la reducción de la acumulación de glucógeno anómalo en el hígado y el músculo. El objetivo es lograr una transducción eficiente y duradera que revierta la patología antes de que el daño fibrótico sea irreversible. Sin embargo, la seguridad y la dosificación sistémica de estos vectores en pacientes pediátricos siguen siendo áreas de intenso escrutinio.

Otro foco de investigación es la comprensión de los mecanismos secundarios de daño, específicamente la respuesta inflamatoria y la autofagia. Los investigadores están explorando si

los fármacos que modulan la respuesta fibrótica o que potencian la eliminación de los agregados de poliglucosanos (por ejemplo, mediante la estimulación de la autofagia) podrían ser utilizados como terapias complementarias al trasplante o a la terapia génica. El desarrollo de biomarcadores fiables que permitan monitorizar la progresión de la enfermedad, especialmente la afectación muscular y cardíaca asintomática, también es esencial para optimizar el momento de intervención terapéutica y evaluar la eficacia de los nuevos tratamientos.

Further Reading

[Enfermedad por Almacenamiento de Glucógeno Tipo IV \(Wikipedia\)](#)

[Andersen Disease \(NIH Genetic and Rare Diseases Information Center\)](#)

[Glycogen Storage Disease Type IV \(GeneReviews\)](#)

ARABPSYCHOLOGY.COM