



**GUÍA INFORMATIVA PARA
LA GLUCOGENOSIS TIPO III
(ENFERMEDAD DE CORI-FORBES)**

3ª edición

Alberto Molaes Vila

Enero de 2010

Asociación Española de Enfermos de Glucogenosis (AEEG)

GUÍAS INFORMATIVAS DE LA AEEG

- Guía Informativa para la Glucogenosis Tipo I. Enfermedad de von Gierke.
- Guía Informativa para la Glucogenosis Tipo II. Enfermedad de Pompe.
- Guía Informativa para la Glucogenosis Tipo III. Enfermedad de Cori-Forbes.
- Guía Informativa para la Glucogenosis Tipo V. Enfermedad de McArdle.
- Guía Informativa para la Glucogenosis Tipo IX. Deficiencia de Fosforilasa Kinasa.

Estas guías se suministran gratuitamente. Para conseguir copias adicionales puede contactarse con:

Asociación Española de Enfermos de Glucogenosis (AEEG)
C/ Pepe de Santos, 18, 1ª escalera, 1º B
30820 Alcantarilla
Murcia (España)
Telf. 638 39 36 88
Fax 968 93 88 13
Página web:
<http://www.glucogenosis.org/>
Correo-e: correo@glucogenosis.org
Correo-e: amolares@gmail.com

La AEEG está constituida por pacientes y familias de pacientes afectados por los distintos tipos de glucogenosis, así como por personal sanitario con interés en el tratamiento de estas enfermedades.

La AEEG persigue los siguientes objetivos:

- Difundir información médica entre pacientes en un lenguaje comprensible.
- Facilitar el acceso de pacientes y del personal sanitario a fuentes de información y grupos de apoyo.
- Promover el contacto entre pacientes, médicos y las autoridades sanitarias.
- Difundir entre los enfermos y la comunidad médica los últimos avances científicos en el tratamiento de los distintos tipos de glucogenosis.
- Ayudar a la financiación de estudios y proyectos de investigación que promuevan un mejor conocimiento de estas enfermedades y el desarrollo de nuevas terapias para su tratamiento.
- Organizar congresos y reuniones que faciliten el contacto entre el personal sanitario y los investigadores interesados en el tratamiento de las distintas glucogenosis.
- Publicar guías informativas para su difusión entre los pacientes y la comunidad médica.
- Promover el apoyo mutuo y el asociacionismo entre pacientes y familias de pacientes afectados por los distintos tipos de glucogenosis, así como la colaboración con otras asociaciones centradas en la lucha contra las enfermedades raras.



¿QUÉ ES LA ENFERMEDAD DE CORI-FORBES?

La enfermedad de Cori-Forbes es un desorden metabólico autosómico recesivo, causado por la deficiencia de la enzima desramificante del glucógeno y asociado a una acumulación de glucógeno con cadenas anormalmente cortas. La mayoría de los pacientes tienen deficiencia de esta enzima tanto en el hígado como en el músculo (IIIa), pero cerca del 15% tienen deficiencia de la enzima únicamente en el hígado (IIIb) [1]. Estos subtipos han sido explicados por diferencias en la expresión de la enzima deficiente en tejidos humanos [2]. En casos raros, la pérdida selectiva de solamente una de las dos actividades desramificantes, glucosidasa o transferasa, da lugar al tipo IIIc o al IIIId, respectivamente. [3-4]. Clínicamente, los pacientes con glucogenosis tipo III presentan en la lactancia, o en la primera infancia, hepatomegalia, hipoglucemia y retraso en el crecimiento. La debilidad muscular en aquellos con el tipo IIIa es mínima en la infancia pero puede llegar a ser más severa en adultos; algunos pacientes desarrollan cardiomiopatías.

SINÓNIMOS

Déficit de Debrancher

Enfermedad de Cori-Forbes

Déficit de Amilo 1,6 Glucosidasa

Enfermedad por Depósito de Glucógeno, Tipo III

Glucogenosis Tipo III

Entrada n° 232400 en McKusick's catalogue: Mendelian Inheritance in Man (OMIM) [5].

Símbolo del gen: AGL (glycogen debrancher enzyme)

La enfermedad de Cori-Forbes puede incluirse en cualquiera de las siguientes categorías:

- Glucogenosis.
- Enfermedades metabólicas.
- Enfermedades de depósito.
- Enfermedades genéticas.
- Enfermedades raras o minoritarias.

INCIDENCIA

La glucogenosis tipo III, al ser una enfermedad autosómica recesiva, afecta por igual a hombres y mujeres y está distribuida por varias razas y grupos étnicos. Se estima que en Europa se da un caso por cada 80.000 nacidos vivos. La frecuencia de esta enfermedad es más alta en ciertas poblaciones, tales como los Inuit de Norteamérica y los judíos sefardíes descendientes de la población del norte de África, entre los cuales la incidencia es aproximadamente de uno por cada 5.000 y de uno por cada 5.400 nacimientos, respectivamente [6]. Todos los pacientes de raza judía provenientes del norte de África tienen la variante IIIa [7]. También para la variante IIIa se ha detectado la mayor prevalencia en las Islas Feroe (Dinamarca), con uno por cada 3.600 individuos [8].



* Distribución geográfica de la glucogenosis tipo III en España según datos de la AEEG.

De acuerdo con los datos de la AEEG, en España la enfermedad presenta casos puntuales en dos comunidades autónomas: Galicia y Extremadura, aunque, probablemente, existen casos sin diagnosticar en otras comunidades autónomas.

CAUSA DE LA ENFERMEDAD DE CORI-FORBES

La glucogenosis tipo III está causada por una deficiencia de la actividad de la enzima desramificante del glucógeno, que dificulta la liberación de glucosa a partir del glucógeno, pero no afecta a la liberación de la glucosa en la gluconeogénesis. La mayoría de pacientes tienen afectados tanto los músculos, en general, como el hígado (tipo IIIa). Sin embargo, algunos pacientes (aproximadamente el 15 % de todos los casos tipo III) tienen sólo afectado el hígado, sin aparente enfermedad muscular (tipo IIIb). Desde las primeras etapas de la infancia, ambas variantes son casi indistinguibles de la tipo I, manifestando hepatomegalia, hipoglucemia, hiperlipidemia y retraso en el crecimiento. En el tipo III, sin embargo, los niveles en sangre de lactato y ácido úrico son habitualmente normales y, en cambio, las elevaciones de las transaminasas hepáticas son prominentes. Los síntomas hepáticos mejoran con la edad y desaparecen después de la pubertad [9].

Todas las formas de glucogenosis tipo III muestran un patrón hereditario autosómico recesivo y están causadas por varias mutaciones en la banda 1p21 del cromosoma uno. Debido a que muchas mutaciones en el gen desramificante *AGL* ya

han sido identificadas - actualmente se conocen más de 30 mutaciones distintas -, la mayoría de pacientes afectados son heterocigotos. Los pacientes con la variante IIIa aparentemente tienen una deficiencia generalizada de la actividad desramificante, la cual ha sido identificada en el hígado, músculo esquelético, corazón, eritrocitos y fibroblastos cultivados. Investigaciones recientes demuestran que una miopatía y/o cardiomiopatía progresiva se desarrolla sólo en los pacientes con esta deficiencia en la actividad desramificante generalizada. Los pacientes con la tipo IIIb son deficientes en la actividad desramificante en el hígado, pero tienen actividad enzimática normal en el músculo. La variante IIIa puede ser producida por varias mutaciones diferentes en el gen desramificante, mientras que la tipo IIIb está causada por dos mutaciones diferentes en el exón 3, codón 6 [10, 14].

Nuevos estudios indican la posibilidad de que la actividad de la enzima desramificante esté influida por el glucógeno, siendo capaz de regular la estabilidad de la propia enzima. Además, otras modificaciones de la enzima pueden jugar un papel importante en la patofisiología de la enfermedad de Cori [15].

SUBTIPOS CLÍNICOS

Además de las glucogenosis tipo IIIa y IIIb, existen dos formas relativamente raras de la enfermedad llamadas IIIc y IIId. Sólo pocos casos de glucogenosis tipo IIIc están documentados, aunque sus manifestaciones clínicas no han sido completamente descritas. La variante IIIc tiene intacta la actividad transferasa pero es deficiente la actividad glucosidasa de la enzima desramificante. Por el contrario, se ha descrito un significativo número de casos con la variante IIId, la cual es clínicamente indistinguible de la IIIa. En esta variante, la actividad glucosidasa es normal en la enzima desramificante, pero es deficiente su actividad transferasa tanto en el hígado como en los tejidos musculares [3, 4, 16, 17].

SÍNTOMAS DE LA ENFERMEDAD DE CORI-FORBES

Hay que tener en cuenta que las manifestaciones clínicas de la glucogenosis tipo III, incluso dentro de cada subtipo, varían de manera importante de unos pacientes a otros.

La hipoglucemia es poco frecuente en neonatos, a menos que el lactante experimente una enfermedad intercurrente que imposibilite unos horarios de alimentación normales. Estos episodios pueden responder sólo parcialmente a la administración de glucagón, la cual puede que no mejore la hipoglucemia de un niño que ha tenido un ayuno prolongado de varias horas [18].

Existen una serie de síntomas habituales en función, principalmente, de la edad del paciente [3, 9, 17, 19].

Los síntomas más comunes en **neonatos** con la glucogenosis tipo III son: *temblores, sudoración, irritabilidad, apnea, coma, hipotonía, letargia, alteraciones nutricionales, dificultad respiratoria, bradicardia y muerte súbita*.

Los **lactantes** pueden manifestar, además de aquellos observados en neonatos, estos otros síntomas: *malestar después de una siesta o del sueño nocturno, retraso en el*

crecimiento, muy buen apetito a pesar del pobre crecimiento, circunferencia abdominal creciente (poco frecuente), síntomas que sugieren hipoglucemia asociada a una enfermedad intercurrente.

Las **complicaciones a largo plazo** de la hipoglucemia y/o el almacenamiento anormal de glucógeno incluyen [20]: *baja estatura, cirrosis, fallo hepático, adenoma hepático, carcinoma hepatocelular, intolerancia al ejercicio, pérdida y debilidad muscular, cardiomegalia, cardiomiopatía hipertrófica dilatada con disfunción ventricular, y fallo renal secundario a mioglobinuria (raramente).*

En la adolescencia, los adenomas hepáticos (lesiones benignas) son poco frecuentes en el tipo III. Existe una baja probabilidad de aparición de fibrosis en el hígado, o en algunos casos raros pueden desarrollar cirrosis, que incluso contribuyan al desarrollo de hepatocarcinoma, por lo que una vigilancia especializada y continua es esencial para responder rápidamente a cualquier anomalía [21].

Dentro de las complicaciones a largo plazo, se ha constatado recientemente que los pacientes adultos con los subtipos IIIa y IIIb pueden sufrir una significativa **pérdida de densidad de masa ósea**, si se compara con las personas sanas, que provocaría un mayor riesgo de potenciales fracturas en cualquier parte del cuerpo y, de manera particular, en la zona lumbar de la columna vertebral. Como medida preventiva, puede ser recomendable un aporte suplementario de calcio en situaciones de baja ingesta de calcio a través de la dieta, especialmente en las fases de rápido crecimiento en la infancia [22].

Otros datos a tener en cuenta son:

- Los lactantes afectados están sanos al nacer y durante los primeros meses de vida.
- La **hepatomegalia** es rara hasta el segundo mes de vida, pero a partir de entonces puede aumentar gradualmente. El hígado es firme y uniforme en consistencia. Aunque la esplenomegalia ocurre a veces, los riñones no aumentan de tamaño. La hepatomegalia habitualmente desaparece cuando los pacientes alcanzan la pubertad.
- La mayoría de pacientes afectados tiene **retraso en el crecimiento** y baja estatura durante la lactancia y la infancia, aunque muchos pueden alcanzar niveles de crecimiento normal manteniendo sus niveles de glucosa sanguínea dentro de los rangos de referencia.
- Los **estadios de desarrollo vital** son normales.
- En los subtipos IIIa y IIIb la **debilidad y pérdida muscular** comienzan a aparecer en los pacientes que alcanzan la segunda y tercera década de vida. Algunos pacientes pueden desarrollar miopatía de carácter inhabilitante, aunque otros pueden tener sólo mínimos síntomas o signos [23].

- Una **cardiomiopatía hipertrófica dilatada** puede desarrollarse en algunos pacientes con los subtipos IIIa y IIIb cuando alcanzan la tercera y cuarta década de vida. Con todo, la disfunción cardíaca aparece raramente [24].
- Algunos trabajos informan de una típica **apariencia facial dismórfica** caracterizada por una hipoplasia facial media. Esta característica no se ha apreciado de forma generalizada [25].

TRATAMIENTO

ATENCIÓN MÉDICA

A los lactantes conviene administrarles alimentación frecuentemente a lo largo del día, y de forma continuada a través de sonda nasogástrica por la noche, para, de esta forma, asegurar un mantenimiento satisfactorio de los niveles de glucosa en sangre. Una vez que el niño haya alcanzado los dos o tres años de edad, la alimentación nocturna por sonda nasogástrica puede ser reemplazada por otra consistente en almidón de maíz crudo mezclado con agua, o con una bebida sin azúcar, a temperatura ambiente. Esta suspensión mantiene los niveles de glucosa en sangre en niveles satisfactorios entre tres y seis horas. No es recomendable sustituir el almidón de maíz por el de ningún otro cereal o tubérculo (por ej. arroz, patata,...), debido a que sólo el almidón de maíz alcanza los resultados deseados. Tampoco se debe usar agua caliente para una mejor solubilidad del almidón de maíz, pues dicha suspensión en caliente sólo mantiene niveles satisfactorios de glucosa en sangre durante no más de una o dos horas [26].

A veces pueden desarrollarse episodios de hipoglucemia incluso en pacientes que tienen prescrito un adecuado control dietético. Cuando un paciente experimenta más de un episodio de hipoglucemia, de manera muy ocasional, es recomendable proporcionar a la familia un medidor de glucosa junto con las instrucciones necesarias para su correcto uso.

El tratamiento de los episodios de hipoglucemia depende del estado mental del paciente. Para un paciente que está consciente y alerta, debe suministrarse una dosis de 15 gr. de carbohidratos simples es suficiente (por ej. 100 gr. de zumo de fruta, 3 cucharadas de azúcar de mesa o 15 gr. de glucosa en forma de pastillas o ampollas). Si los síntomas del paciente no mejoran apropiadamente, o si los niveles de glucosa sanguínea no se elevan por encima de 70 mg/dL (39 mmol/L) en 15 minutos, es conveniente repetir la dosis de carbohidratos. Una falta de respuesta a la administración de la segunda dosis es más inusual, aunque si persiste dicho fallo se deberían buscar otras causas que puedan originar la hipoglucemia (por ej. una infección importante, administración de insulina exógena, insuficiencia adrenal, etc.). Es conveniente esperar 15 minutos antes de volver a comprobar el nivel de glucosa sanguínea o proceder con la administración de una segunda dosis de carbohidratos, debido a que el sobretamiento con azúcares simples de rápida absorción puede llegar a originar una hiperinsulinemia que sea la causa de una prolongada hipoglucemia. Si la administración oral de carbohidratos no fuera posible o no solucionara la hipoglucemia, entonces habría que proceder con tratamientos más agresivos, que variarían según nos encontráramos en una situación ambulatoria o hospitalaria:

- Tratamiento ambulatorio: Se puede probar la administración a los pacientes de glucagón subcutáneo en su propio domicilio, pero siempre teniendo en cuenta que los pacientes con glucogenosis tipo III que no hayan comido recientemente pueden no responder al glucagón, debido a que sus reservas de glucógeno, con unidades de glucosa capaces de ser extraídas en ausencia de la actividad de la enzima desramificante, pueden estar disminuidas. Es aconsejable disponer, por tanto, de viales de glucagón, así como conocer su correcta administración. La administración de glucagón subcutáneo procedería de la siguiente forma: 0,5 mg para pacientes que pesen menos de 20 Kg., o 1 mg para pacientes de más de 20 kg. Se aconseja contactar inmediatamente con los servicios médicos de urgencia más próximos si el paciente no responde a la administración subcutánea, debido a que, entonces, se hace necesario la administración de glucosa intravenosa.
- Tratamiento hospitalario: Si un paciente hospitalizado no responde a la administración oral de 30 gr. de glucosa, se recomienda administrar glucagón únicamente si el acceso venoso es problemático. El tratamiento más recomendable es la administración temprana de glucosa intravenosa, la cual es siempre beneficiosa. Por otra parte, la glucosa intravenosa no provoca náuseas ni vómitos, los cuales sí pueden seguir a la administración de glucagón. El tratamiento para la hipoglucemia aguda consiste en un bolo intravenoso de 2.5 mL/Kg. de glucosa al 10% en agua estéril. A continuación, es recomendable seguir con una infusión intravenosa de glucosa a un nivel similar al de la producción normal de glucosa hepática endógena. Este nivel en lactantes es aproximadamente 8-10 mg/Kg./min., y en niños es aproximadamente 5-7 mg/Kg./min; aunque siempre hay que tener en cuenta que estas indicaciones son solamente pautas, ya que los niveles efectivos reales pueden variar significativamente de un paciente a otro. Es imprescindible ajustar siempre la dosis para mantener los niveles de la glucosa del plasma por encima de 2.5 mmol/L (45 mg/dL) como mínimo. Siempre hay que considerar que la presencia de infecciones concurrentes, u otras enfermedades que interfieran con la ingestión dietética oral del paciente, pueden hacer necesaria la administración intravenosa de glucosa hasta que la condición se resuelva. La respuesta a la administración parenteral de glucosa es prácticamente inmediata.

ATENCIÓN QUIRÚRGICA

- La mayoría de los pacientes con glucogenosis tipo III no requieren ninguna atención quirúrgica especial, a excepción de la necesaria para obtener una biopsia del hígado, tan sólo en el caso de que la biopsia no se pueda obtener percutáneamente con seguridad, en el proceso de diagnóstico de la enfermedad.
- Los pacientes con los subtipos IIIa o IIIc que desarrollen cirrosis avanzada o carcinoma hepatocelular requieren de intervención quirúrgica, que puede incluir, a veces, el trasplante de hígado [27-28]. Se conocen ejemplos de excelentes resultados a largo plazo en el tratamiento de la enfermedad después de un trasplante hepático, con cuatro años de seguimiento posterior a la intervención quirúrgica [29].

CONSULTAS EXTRAHOSPITALARIAS

- Es recomendable conseguir la implicación de un **genetista** en el seguimiento de todos los pacientes con glucogenosis tipo III, sin importar el subtipo.
- La evaluación anual por un **nutricionista** o un dietista especialista en enfermedades metabólicas es importante, fundamentalmente para controlar las necesidades energéticas del paciente durante el crecimiento. En un paciente con glucogenosis tipo III solamente está disponible una porción del contenido en glucosa del glucógeno metabólico, debido a la deficiencia de la actividad de la enzima desramificante; por lo tanto, un objetivo de la terapia dietética es asegurar el almacenamiento óptimo del glucógeno en estos pacientes.
- Se recomienda la implicación de un **gastroenterólogo** en la atención a pacientes con glucogenosis tipo III, porque estos pacientes pueden desarrollar cirrosis e incluso carcinoma hepatocelular.
- Son recomendables las consultas periódicas con un **neurólogo** para los pacientes con los tipos IIIa y IIIc, porque pueden desarrollar una miopatía significativa, especialmente en su adolescencia.
- Es recomendable la consulta con un **cardiólogo** para los pacientes con glucogenosis tipo IIIa y IIIc, ya que estos pueden desarrollar una cardiomiopatía hipertrófica.

ASPECTOS DIETÉTICOS

- El control meticuloso de la dieta es la terapia de apoyo principal para todas las formas de glucogenosis tipo III. Requiere la implicación habitual de un nutricionista o un dietista especialista en enfermedades metabólicas. El objetivo es asegurar niveles adecuados de glucosa en sangre durante el día y, especialmente, en la noche, así como unas reservas óptimas de glucógeno.
- Para los lactantes, la **alimentación frecuente** con leche materna o leche de fórmula proporciona cantidades adecuadas de glucosa y sus precursores durante el día, aun cuando ambos tipos de leche contienen casi un 50% de su valor energético en forma de grasas que proporcionan poco substrato gluconeogénico. Por ejemplo, 1000 calorías de grasas proporcionan menos de 0.08 moles (14 g) de los precursores de los carbohidratos, mientras que el mismo número de calorías de lactosa proporciona más de 1.4 moles (>250 g) de carbohidratos.
- Es necesario mantener la **normoglucemia** en lactantes durante la noche mediante alimentación continua por sonda nasogástrica. La alimentación puede consistir en leche de fórmula, fórmula enteral elemental o soluciones de glucosa o polímeros de glucosa (por ej., Fantomalt). Hay que fijar el nivel de infusión para proporcionar, aproximadamente, 8-10 mg/Kg./minuto de glucosa en un lactante, y aproximadamente 5-7 mg/Kg./minuto de glucosa en un niño. La bomba que aporta la alimentación nocturna se debe equipar de una alarma eficaz; han tenido lugar hipoglucemias e incluso muertes por culpa del mal funcionamiento de la bomba o de una retirada fortuita de la sonda.
- A medida que un lactante comienza a ingerir alimento sólido, se puede sustituir la fórmula o la leche materna por distintos alimentos. El objetivo es alcanzar una

dieta que contenga aproximadamente un 55-65% de su valor energético en forma de carbohidratos, un 20-25% de grasas y un 15-20% de proteínas. Se recomienda una ingesta de proteínas de 3-4 g/Kg de peso.

- Como la ruta metabólica de la gluconeogénesis está intacta en pacientes con glucogenosis tipo III, la dieta puede incluir todos los precursores de la glucosa (proteínas, lactato, piruvato, glicerol,...). Al contrario de los pacientes con glucogenosis tipo I, no hay restricciones para el consumo de sacarosa, lactosa, galactosa y fructosa, debido a que estos carbohidratos no son fuentes de ácido láctico en pacientes con glucogenosis tipo III. Los ácidos grasos no se pueden convertir a glucosa, por lo que el mejor método es restringir el contenido en grasas en la dieta a no más del 20-25% del valor energético total; una limitación que tiene el beneficio añadido de ser saludable para el corazón.
- La alimentación nocturna continuada por sonda nasogástrica, para un niño de aproximadamente 2 años, se puede sustituir por suspensiones de maicena (almidón de maíz crudo) en agua o en una bebida baja en calorías. A pesar de que la concentración duodenal de amilasa pancreática a los 6-8 meses de vida alcanza niveles que se acercan a los de un adulto, lo más recomendable es retrasar la substitución de las infusiones continuas nocturnas por las suspensiones de maicena hasta que el niño tenga la edad de 2-3 años, ya que, en líneas generales, los niños más jóvenes no suelen aceptar la suspensión cruda de maicena, probablemente debido a su textura algo desagradable.
- La dosis inicial de almidón de maíz (**Maizena**[®]) crudo en niños de dos años es aproximadamente 1.6 g/Kg. de masa corporal cada cuatro horas. Se puede preparar la maicena como una suspensión de una unidad de maicena por cada dos unidades de agua o bebida baja en calorías, siempre a temperatura ambiente. A medida que el niño vaya creciendo, los intervalos entre ingestiones nocturnas de maicena se pueden ir dilatando, generalmente hasta intervalos de seis horas o más con una dosis de 1.75-2.5 g/Kg. de masa corporal, con el propósito de mantener las glucemias en valores normales y las cetonas por debajo de 0.3 mmol/L. Conviene ser cauteloso y ajustar la cantidad de almidón de maíz administrada al mínimo posible porque el sobretratamiento puede dar lugar a hipoglucemias sintomáticas, probablemente debido a hiperinsulinismo inducido [30].
- Tratamiento con Glycosade: Inicialmente, en el año 2002 varios grupos de investigación (respectivamente liderados por los Dres. Karen Kumor, Ralph Waniska, David Weinstein, Phil Lee y Kaustuv Batycharria, estos dos últimos de Londres, Reino Unido) comenzaron a buscar un nuevo sustituto del almidón de maíz crudo, que permitiese espaciar más los tiempos de ingestión, especialmente durante el horario nocturno, con el propósito de alargar los periodos de descanso de los afectados por glucogenosis tipo I y III. Finalmente el grupo de los Dres. Lee y Batycharria identificaron el mejor candidato, denominado Glycosade y desarrollado por Vitaflo International Ltd. Entre el 2006 y 2007, el equipo del Dr. Weinstein realizó los primeros estudios sobre la eficacia del producto en 12 voluntarios, con glucogenosis tipos Ia y Ib, durante el periodo nocturno y se encontró una mejora estadísticamente significativa en el mantenimiento de la normoglucemia durante más tiempo, en comparación con el

tradicional almidón de maíz [31]. Este nuevo sustituto del almidón de maíz, Glycosade, fue aprobado para su uso en Inglaterra, Australia, Francia y Alemania. En EE.UU. y en España todavía está pendiente de aprobación. Entre el 2008 y el 2009, más de 30 pacientes con tipo Ia comenzaron a participar en nuevos estudios realizados por las universidades de Duke y Florida (EE.UU.) para optimizar la dosis de uso más adecuada para estos pacientes.

- Se cree que las miopatías en las glucogenosis tipo IIIa y IIIb son una posible consecuencia de la degradación de proteína muscular para proporcionar aminoácidos como sustratos para la gluconeogénesis. El tratamiento recomendado para superar este problema es una dieta de alto valor proteico (alrededor del 25% del valor energético total). Según algunos autores, esta dieta puede inducir mejoras musculares, e, incluso, puede llegar a revertir la miopatía en pacientes con glucogenosis tipo III. Sin embargo, las ventajas de este tratamiento parecen limitadas, debido a que todas las reacciones metabólicas de la gluconeogénesis, síntesis de aminoácidos y catabolismo de aminoácidos permanecen intactas en pacientes con glucogenosis tipo III. En consecuencia, la mayoría de los investigadores consideran que actualmente no parece haber un tratamiento paliativo satisfactorio para la miopatía o cardiomiopatía progresiva en casos de glucogenosis tipo IIIa y IIIb.

ACTIVIDAD

Es conveniente animar a los pacientes a que participen en actividades físicas, incluyendo deportes de contacto (por ejemplo todos los deportes de equipo como el fútbol, baloncesto, balonmano, etc.), dentro de sus límites personales. No existe ningún informe de lesiones de hígado ni bazo como consecuencia de la práctica de deportes de contacto en pacientes con cualquier forma de glucogenosis tipo III. Como única advertencia para los pacientes con subtipo IIIa o IIIb, está contraindicada una actividad vigorosa ocasional cuando sus niveles de glucosa en sangre no están dentro de los valores de referencia, para evitar mayores complicaciones como calambres musculares, fallo renal e incluso rhabdomiólisis. El grupo del Dr. Weinstein ha realizado un ensayo clínico en doce sujetos afectados por la variante IIIa y dos con la IIIb, que han sido observados para conocer qué efectos genera el ejercicio físico sobre la calidad de vida de estos individuos. Los resultados de este estudio se publicarán próximamente.

DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD

El diagnóstico de la enfermedad implicaría la realización de las siguientes pruebas:

ANÁLISIS DE LABORATORIO

- El examen inicial de laboratorio debe incluir las medidas de los niveles de **glucemia en sangre**, correlacionados con el tiempo transcurrido desde la última ingestión de alimento. Debido a que la ruta metabólica de la gluconeogénesis está intacta en pacientes con glucogenosis tipo III, éstos pueden mantener, generalmente, sus concentraciones de glucosa en sangre en valores aceptables durante varias horas después de una comida. No se aconseja ningún estudio de ayuno prolongado, porque los valores de glucosa sanguínea pueden disminuir rápidamente y sin previo aviso.

- Es esencial un estudio completo de la **función hepática**, incluyendo el tiempo de protrombina. Las transaminasas, que habitualmente son más altas en lactantes y niños, disminuyen generalmente durante la pubertad y llegan frecuentemente a situarse dentro del rango de referencia. Las alteraciones en el tiempo de protrombina ocurren únicamente en pacientes con fibrosis y/o cirrosis significativas.
- También se debe obtener un **perfil lipídico**. A veces pueden darse elevaciones modestas en los valores de colesterol, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y triglicéridos.
- Se deben evaluar los **cuerpos cetónicos** en sangre y orina, especialmente después de un ayuno breve. La cetosis en ayunas se destaca claramente. Es recomendable la adquisición de un medidor de cetonas para monitorizar de forma ambulatoria en el domicilio particular con el objetivo de mantenerse en valores normales en sangre, por debajo de 0.3 mmol/L, de manera continuada.
- Es conveniente medir los niveles de **lactato y ácido úrico en sangre** después de un ayuno breve. También estos valores se encuentran elevados en algunas ocasiones, aunque raramente por encima de unos valores moderados.
- Es necesario obtener siempre los valores de **creatinina quinasa sérica**, incluso en lactantes y niños, pero teniendo en cuenta que los pacientes con glucogenosis tipo IIIb no tienen ninguna implicación a nivel muscular, por lo que sus valores de creatinina quinasa están dentro de los valores de referencia. Aun así, debido a que la lesión significativa del músculo no comienza generalmente hasta la segunda o tercera década de vida, un valor dentro de los límites de referencia de creatinina quinasa no excluye la deficiencia de la actividad desramificante en el músculo, incluso en pacientes con glucogenosis tipo IIIa. No obstante, la mayoría de los pacientes con el subtipo IIIa tienen elevados sus niveles de creatinina quinasa de manera perceptible. En cualquier caso, no existe correlación entre los niveles de creatinina quinasa sérica y el grado de miopatía [32].
- Para confirmar la glucogenosis tipo III, los resultados de las pruebas de laboratorio deben demostrar un **glucógeno anormal** (es decir, ramas externas muy cortas), y una **deficiencia en la actividad de la enzima desramificante** en tejido hepático y/o muscular [33-34]. La actividad normal de la enzima desramificante en músculo no certifica el diagnóstico de los subtipos IIIa o IIIb. Un método alternativo mide la **actividad desramificante** (e incluso la cantidad absoluta de enzima) **en fibroblastos de la piel o linfocitos**. Este último método, sin embargo, no es de tanta confianza como el primero.
- Es recomendable el **análisis molecular del gen** de la enzima desramificante, a partir del ADN aislado de sangre periférica, en un laboratorio de referencia. Este estudio, además, certificaría el diagnóstico.
- Nuevas pruebas se están ensayando para un mejor diagnóstico con técnicas no invasivas. Se ha encontrado que la prueba de actividad de la biotinidasa en suero

puede ser útil para la ayuda en el diagnóstico de individuos afectados por glucogenosis tipo I y III [35].

ANÁLISIS RADIOLÓGICO

- Las **ecografías abdominales** pueden proporcionar buenas estimaciones acerca del tamaño del hígado. Éste es un aspecto importante porque el hígado de este tipo de pacientes llega a reducirse, generalmente, con la edad. La ecografía abdominal también ayuda a monitorizar el hígado para detectar adenomas y carcinomas hepatocelulares [36].
- En el caso de las mujeres es recomendable realizar una **ecografía pélvica**, para detectar ovarios poliquísticos. Éstos son comunes en todos los subtipos de glucogenosis tipo III, aunque no parece interferir con la fertilidad de las pacientes.
- Se debe realizar un **TAC abdominal** (tomografía axial computerizada del abdomen) en aquellos pacientes que desarrollen cirrosis. Estas exploraciones pueden proporcionar una detección precoz del carcinoma hepatocelular.

OTRAS PRUEBAS

- La **electromiografía** es esencial para la detección precoz de cambios miopáticos y permite supervisar el índice de progresión de la miopatía.
- La **administración de glucagón** dos horas después de una comida rica en carbohidratos generalmente induce una subida normal en los valores de glucemia sanguínea. La administración de la misma dosis de glucagón después de 6 - 8 horas de ayuno, raramente afecta a los niveles de glucosa en sangre. La administración de glucagón a pacientes con glucogenosis tipo III es completamente segura porque la hormona no induce las peligrosas elevaciones del lactato en sangre que, ocasionalmente, sí pueden suceder en pacientes con glucogenosis tipo I que reciben esta hormona.
- La **administración oral de galactosa o fructosa** (1.75 g/Kg.) induce generalmente una subida normal de los valores de glucemia sanguínea. No ocurre ninguna elevación en los niveles de lactato en sangre por la ingestión de estos carbohidratos en pacientes con glucogenosis tipo III, mientras que los niveles se elevan claramente en pacientes con glucogenosis tipo I. Aunque los tipos I y III pueden ser casi indistinguibles durante lactancia e infancia, no se recomiendan las pruebas del glucagón o la administración de galactosa o fructosa para distinguir entre estas condiciones, porque estas pruebas pueden causar elevaciones del ácido láctico repentinas y potencialmente peligrosas.

RESULTADOS HISTOLÓGICOS

El glucógeno acumulado en el hígado de pacientes con glucogenosis tipo III causa una extensa distensión de los hepatocitos. Los ácidos grasos raramente se acumulan en el hígado; esto distingue, desde el aspecto histológico hepático, al tipo III del tipo I. Además, las paredes fibrosas se forman generalmente en el hígado de pacientes con el tipo III, pero no en el hígado de pacientes con tipo I. El grado de fibrosis se extiende de fibrosis periportal mínima a cirrosis micronodular. Esta fibrosis no es generalmente progresiva en la mayoría de los pacientes, aunque, en casos puntuales, sí puede evolucionar hacia una cirrosis severa [37-39].

Son frecuentes los adenomas hepáticos, aunque, se dan pocos casos de transformación maligna a carcinoma hepatocelular [40-41].

DIAGNÓSTICO PRENATAL Y CONSEJO GENÉTICO

El diagnóstico prenatal y la detección del portador se pueden realizar teóricamente en amniocitos cultivados para el análisis de la enzima desramificante. Sin embargo, esta prueba es técnicamente difícil. El procedimiento recomendado es realizar un análisis de mutación únicamente a través de estudios del ADN. El diagnóstico genético preimplantacional es otra opción reproductiva viable [42-43].

Con los debidos cuidados de su enfermedad, las mujeres con glucogenosis tipo III pueden tener embarazos de curso normal.

PARA MÁS INFORMACIÓN

Aquellos médicos, pacientes y sus familiares, interesados en obtener más información sobre la enfermedad y su tratamiento, pueden consultar la información disponible en la página web de eMedicine [44] o ponerse en contacto con:

Alberto Molares Vila
Coordinador del Programa Científico de la AEEG
Vigo
Teléfono: 986 277 198
Correo-e: amolares@gmail.com

Agradecemos la colaboración en la confección de esta guía a:

Dra. Iria Blanco Barca
Facultativo Especialista de Área - Servicio de Farmacia
Complejo Hospitalario Universitario de Vigo
Hospital Xeral-Cíes
Pizarro, 22
36204 Vigo
Correo electrónico: iria.blanco@gmail.com

Dr. José M^a González Valls
Especialista en Análisis Clínicos
Laboratorio Sagunto 99
Valencia
Correo electrónico: jgonzalez@uch.ceu.es

REFERENCIAS

[1] Shen J et al (1996) "Mutations in exon 3 of the glycogen debranching enzyme gene are associated with glycogen storage disease type III that is differentially expressed in liver and muscle", *Journal of Clinical Investigation*; **98**: 352-357.

- [2] Endo Y et al (2006) "Molecular analysis of the AGL gene: heterogeneity of mutations in patients with glycogen storage disease type III from Germany, Canada, Afghanistan, Iran, and Turkey", *Journal of Human Genetics*; **51**: 958-963.
- [3] Van Hoof F y HG Hers (1967) "The subgroups of type III glycogenosis", *European Journal of Biochemistry*; **2**: 265-270.
- [4] Ding JH et al (1990) "Immunoblot analyses of glycogen debranching enzyme in different subtypes of glycogen storage disease type III", *Journal of Pediatrics*; **116**: 95-100.
- [5] McKusick VA ed. (2004) *Online mendelian inheritance in man (OMIM)*. Baltimore. The Johns Hopkins University. Entry n° 232400.
- [6] Zimakas PJ y CJ Rodd CJ (2205) "Glycogen storage disease type III in Inuit children", *Canadian Medical Association Journal*; **172** (3): 355-358.
- [7] Parvari R et al (1997): "A single-base deletion in the 3'-coding region of glycogen-debranching enzyme is prevalent in glycogen storage disease type IIIA in a population of North African Jewish patients", *European Journal of Human Genetics*; **5** (5): 266-270.
- [8] Santer R et al (2001) "Molecular genetic basis and prevalence of glycogen storage disease type IIIA in the Faroe Islands", *European Journal of Human Genetics*; **9**: 388-391.
- [9] Chen YT (2001) "Glycogen storage diseases", en Scriver CR et al eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York. McGraw-Hill; pp. 1521-1551.
- [10] Shen JJ y YT Chen (2002) "Molecular characterization of glycogen storage disease type III", *Current Molecular Medicine*; **2** (2):167-175.
- [11] Hadjigeorgiou GM et al (199) "Novel donor splice site mutations of AGL gene in glycogen storage disease type IIIa", *Journal of Inherited Metabolic Disorders*; **22** (6): 762-763.
- [12] Chen YT (1999) "A novel point mutation in an acceptor splice site of intron 32 (IVS32 A-12→G) but no exon 3 mutations in the glycogen debranching enzyme gene in a homozygous patient with glycogen storage disease type IIIb", *Human Genetics*; **104** (1): 111-112.
- [13] Illingworth B et al (1956) "Amylo-1,6-glucosidase in muscle tissue in generalized glycogen storage disease", *Journal of Biological Chemistry*; **218**: 123-130.
- [14] Shaiu WL et al (2000) "Genotype-phenotype correlation in two frequent mutations and mutation update in type III glycogen storage disease", *Molecular Genetics and Metabolism*; **69** (1): 16-23.

- [15] Cheng A et al. (2007) "A role for AGL ubiquitination in the glycogen storage disorders of Lafora and Cori's disease", *Genes Dev*; **21**(19):2399-409.
- [16] Sugie H et al (2001) "Novel exon 11 skipping mutation in a patient with glycogen storage disease type IIIc", *Journal of Inherited Metabolic Disorders*; **24** (5): 535-545.
- [17] Howell RR y JC Williams (1983) "The glycogen storage diseases", en Stanbury WJ et al eds. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. 5th ed. New York. McGraw-Hill; pp. 141-166.
- [18] Snappes I y S Van Creveld (1928) "Un cas d'hypoglycémie avec acétonémie chez un enfant", *Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*; **52**: 1315-1317.
- [19] Brown B (1985) "Diagnosis of glycogen storage disease", en Ra W ed. *Congenital Metabolic Disease, Diagnosis and Treatment*. Basel. Dekker; p. 227.
- [20] Van Creveld S y F Huijing (1964) "Differential diagnosis of the type of glycogen disease in two adult patients with long history of glycogenosis", *Metabolism*; **13**: 191-198.
- [21] Demo E et al. (2007) "Glycogen storage disease type III-hepatocellular carcinoma a long-term complication?" *J Hepatol*; **46**(3):492-8.
- [22] Mundy HR et al. (2008) "Reduction in bone mineral density in glycogenosis type III may be due to a mixed muscle and bone deficit", *J Inherit Metab Dis*; **31**(3):418-23.
- [23] DiMauro S et al (1979) "Debrancher deficiency: neuromuscular disorder in 5 adults", *Annals of Neurology*; **5** (5): 422-436.
- [24] Lee PJ et al (1997) "Comparison of the functional significance of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy and glycogenosis type III", *American Journal of Cardiology*; **79** (6): 834-838.
- [25] Cleary MA et al (2002) "Facial appearance in glycogen storage disease type III", *Clinical Dysmorphology*; **11** (2): 117-120.
- [26] Gremse DA et al (1990) "Efficacy of cornstarch therapy in type III glycogen-storage disease", *American Journal of Clinical Nutrition*; **52** (4): 671-674.
- [27] Haagsma EB et al (1997) "Type IIIb glycogen storage disease associated with end-stage cirrhosis and hepatocellular carcinoma", *Hepatology*; **25** (3): 537-540.
- [28] Matern D et al (1999) "Liver transplantation for glycogen storage disease types I, III, and IV", *European Journal of Pediatrics*; **158** Suppl 2: S43-48.
- [29] Iyer SG et al. (2007) "Long-term results of living donor liver transplantation for glycogen storage disorders in children", *Liver Transpl*; **13**(6):848-52

- [30] Wolfsdorf JJ and JF Crigler (1999) "Effect of continuous glucose therapy begun in infancy on the long-term clinical course of patients with type I glycogen storage disease", *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*; **29** (2): 136-143.
- [31] Correia CE, et al. (2008) "Use of modified cornstarch therapy to extend fasting in glycogen storage disease types Ia and Ib", *American Journal of Clinical Nutrition*; **88** (5): 1272- 1276.
- [32] Bhuiyan J et al (2003) "A simple, rapid test for the differential diagnosis of glycogen storage disease type 3", *Clinica Chimica Acta*; **335** (1-2): 21-26.
- [33] Forbes G (1953) "Glycogen Storage Disease. Report of a case with abnormal glycogen structure in liver and skeletal muscle", *Journal of Pediatrics*; **42**: 645-652.
- [34] Illingworth B and G Cori G (1952) "Structure of glycogens and amylopectins, III. Normal and abnormal human glycogen", *Journal of Biological Chemistry*; **199**: 653-659.
- [35] Paesold-Burda P et al. (2007) "Elevated serum biotinidase activity in hepatic glycogen storage disorders—a convenient biomarker", *J Inherit Metab Dis*; **30**(6):896-902
- [36] Lee P et al (1994) "Hepatic ultrasound findings in the glycogen storage diseases", *British Journal of Radiology*; **67** (803): 1062-1066.
- [37] Coleman RA et al (1992) "Glycogen debranching enzyme deficiency: long-term study of serum enzyme activities and clinical features", *Journal of Inherited Metabolic Disorders*; **15** (6): 869-881.
- [38] Markowitz AJ et al (1993) "A man with type III glycogenosis associated with cirrhosis and portal hypertension", *Gastroenterology*; **105** (6): 1882-1885.
- [39] Okuda S et al (1998) "Fatal liver cirrhosis and esophageal variceal hemorrhage in a patient with type IIIa glycogen storage disease", *Internal Medicine*; **37** (12): 1055-1057.
- [40] Labrune P et al (1997) "Hepatocellular adenomas in glycogen storage disease type I and III: a series of 43 patients and review of the literature", *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*; **24** (3): 276-279.
- [41] Siciliano M et al (2000) "Hepatocellular carcinoma complicating liver cirrhosis in type IIIa glycogen storage disease", *Journal of Clinical Gastroenterology*; **31** (1): 80-82.
- [42] Shen J et al (1998) "Prenatal diagnosis and carrier detection for glycogen storage disease type III using polymorphic DNA markers", *Prenatal Diagnosis*; **18** (1): 61-64.
- [43] Yang BZ et al (1990) "Definitive prenatal diagnosis for type III glycogen storage disease" *American Journal of Human Genetics*; **47** (4): 735-739.

[44] Glycogen-Storage Disease Type III. eMedicine. 2006.
(<http://www.emedicine.com/ped/topic479.htm>).

OTRAS FUENTES

- Asociación Francesa de Glucogenosis: <http://www.glycogenose.org>
- Asociación Alemana de Glucogenosis: <http://www.glykogenose.de/>
- Asociación Italiana de Glucogenosis: <http://www.aig-aig.it/>
- Asociación Británica de Glucogenosis: <http://www.agsd.org.uk/>
- Asociación Americana de Glucogenosis: <http://www.agsdus.org>
- Sistema de Información de Enfermedades Raras (SIRE): <http://cisat.isciii.es>
- Medline Plus: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/>

*Se autoriza la reproducción de la información contenida en esta guía informativa,
siempre que se cite como fuente expresa a la AEEG.*

Asociación Española de Enfermos de Glucogenosis (AEEG)

C/ Pepe de Santos, 18, 1ª escalera, 1º B

30820 Alcantarilla

Murcia (España)

Telf. 638 39 36 88

Fax 968 93 88 13

[http:// www.glucogenosis.org](http://www.glucogenosis.org)

Correo-e: correo@glucogenosis.org

Correo-e: amolares@gmail.com



La Asociación Española de Enfermos de Glucogenosis se encuentra integrada en:

• Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER)

<http://www.enfermedades-raras.org>

• European Organization for Rare Diseases (EURORDIS)

[http:// www.eurordis.org](http://www.eurordis.org)

• International Pompe Association (IPA)

[http:// www.worldpompe.org](http://www.worldpompe.org)