

Enfermedad de Cori-Forbes. A propósito de dos casos.

Yugledys Ruthliany Hoyos Vetencourt^a, Scarlet Saret Mongelli Hernández^a,
María Fernanda Romero^a, Rafael José Santiago Peña^b.

a) Estudiante de tercer año de la Facultad de Medicina Extensión Valera de la Universidad de Los Andes. Trujillo, Venezuela.
b) Profesor de Fisiología, Medicina en Pregrado Extensión Valera. Profesor y miembro del Consejo Directivo de Postgrado de Pediatría ULA Hospital Universitario de Valera "Dr. Pedro Emilio Carrillo".

CIMEL 2020; 27(2) 3-8

RESUMEN

La glucogenosis tipo III (GSDIII) o enfermedad de Cori-Forbes es causada por mutaciones del gen AGL, genera deficiencia de la enzima amilo-1,6-glucosidasa y almacenamiento de dextrina límite en el hígado, el músculo esquelético y cardíaco. Se reportan dos casos: pacientes femenino y masculino, hermanos, de 7 y 5 años. Presentaron aumento del perímetro abdominal, extremidades delgadas, retardo del crecimiento pondoestatural, facies con mejillas redondas. Se observaron alteraciones en glicemia, colesterol, triglicéridos, aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), deshidrogenasa láctica y creatinquinasa. Se indicó dieta con suministro de maicena a intervalos cortos de tiempo con restricción de sacarosa. El cumplimiento de la dieta mejoró el pronóstico de los pacientes. El análisis de estos casos permite aproximarnos al conocimiento de las características clínicas y paraclínicas de la GSDIII para realizar diagnósticos diferenciales en niños con hepatomegalia, principalmente en países donde es difícil acceder a pruebas genéticas. Por lo tanto, se pretende generar conocimiento útil para estudios posteriores.

Palabras clave: Enfermedad del almacenamiento de glucógeno tipo III, trastornos del metabolismo de la glucosa, enfermedades musculares, errores innatos del metabolismo

Cori-Forbes disease. About two cases.

ABSTRACT

Type III glycogenosis (GSDIII) or Cori-Forbes disease is a disorder caused by mutations in the AGL gene, which generates deficiency of the enzyme amyl-1,6-glucosidase and the storage of borderline dextrin in liver, skeletal and cardiac muscles. Two cases are reported from some siblings, a seven-year-old female and a five-year-old male, who presented an increased abdominal circumference as well as, thin limbs, delayed pondoestatural growth, facies with round cheeks. Alterations in: glycemia, HDL and VLDL cholesterol, triglycerides, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), lactate dehydrogenase and creatinase are observed. A dietary plan was indicated with corn starch supply at short intervals of time with sucrose restriction. Compliance with the diet and specialized nutritional assessment achieved improvement in the patient's prognosis. The analysis of these cases allows to appreciate profoundly the clinical and paraclinical characteristics of GSDIII, thus being able to make differential diagnosis on children with hepatomegaly, mainly in countries where access to genetic tests is difficult. Therefore, it is intended to generate knowledge that may be useful for further studies.

Keywords: Glycogen storage disease type III, glucose metabolism disorders, muscular diseases, metabolism inborn errors.

Citar como: Hoyos Y, Mongelli S, Romero M, et al. Enfermedad de Cori-Forbes. A propósito de dos casos. CIMEL 2020; 27(2): 3-8.
DOI: <https://doi.org/10.23961/cimel.v27i2.1426>

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Cori-Forbes o glucogenosis tipo III (GSDIII), causada por mutaciones del gen AGL que codifica la enzima amilo-1,6-glucosidasa (1,2), provoca acumulación de dextrina límite en el hígado, el músculo esquelético y cardíaco. La GSDIII se clasifica en IIIa, IIIb, IIIc, IIId. La GSDIIIa es la más común (78%), afecta al hígado, al músculo esquelético y cardíaco; la IIIb afecta al 15% de los pacientes e involucra solo el hígado. Otros casos con pérdida selectiva de la actividad de la glucosidasa (IIIc) o transferasa (IIId) reúnen el 7% restante (3).

La GSDIII es bifásica, describe trastornos metabólicos con hepatomegalia en la infancia, mientras que

después de la adolescencia aparecen las miopatías (1). Complicaciones como cirrosis y carcinoma hepatocelular se presentan en menor proporción (4).

El diagnóstico definitivo se basa en demostrar la deficiencia enzimática (5), el tratamiento incluye dieta alta en proteínas con suplementos de maicena (6). No existe cura, las recomendaciones están basadas en el seguimiento de síntomas y el tratamiento dietético, cuyo cumplimiento refleja resultados positivos evidenciados en normoglicemia (7).

Cabe resaltar que la GSDIII es considerada una patología rara, cuya incidencia es de 1/100 000 personas y existe sólo 25% de probabilidad de que dos hermanos padezcan esta patología.

Los casos presentados son destacables debido a que las enfermedades raras son un desafío puesto que en muchos países se tratan cuando aparecen asociadas a otras enfermedades y no como un conjunto de entidades en particular.

CASO 1

Paciente femenina de 7 años, natural de Mérida, procedente del municipio Monte Carmelo, Trujillo, Venezuela. En enero del 2014 es referida a consulta de gastroenterología pediátrica en el Hospital Universitario "Dr. Pedro Emilio Carrillo" (HUPEC) por presentar enfermedad actual de 10 meses de evolución caracterizada por aumento de la circunferencia abdominal.

Producto de primera gestación, peso al nacer: 3 000 g; longitud al nacer: 50 cm. Progenitores aparentemente sanos sin parentesco próximo. El examen físico reportó peso: 12,2 kg, talla: 75,5 cm. Abdomen blando, depresible, no doloroso a la palpación, con hepatomegalia a 7cm por debajo del borde costal. La hepatometría refirió LPE: 11cm., LMC: 10cm., LAA: 8,5cm. Extremidades simétricas y móviles.

Los hallazgos paraclínicos revelaron: glicemia 49,3 mg/dL; colesterol 213,20 mg/dL; H.D.L. 18,40 mg/dL; V.L.D.L. 63,86 mg/dL; triglicéridos 319,30 mg/dL; AST 1 039 U/L; ALT 623,30 U/L; fosfatasa alcalina 686,80 U/L; deshidrogenasa láctica 1 085 UI/L; siendo valores destacables por la magnitud de su alteración. Se realizó ultrasonido abdominal que mostró datos compatibles con hepatomegalia homogénea, se observó el hígado de tamaño aumentado, forma normal, ecotextura homogénea sin lesiones focales o infiltrativas difusas (Figura 1).

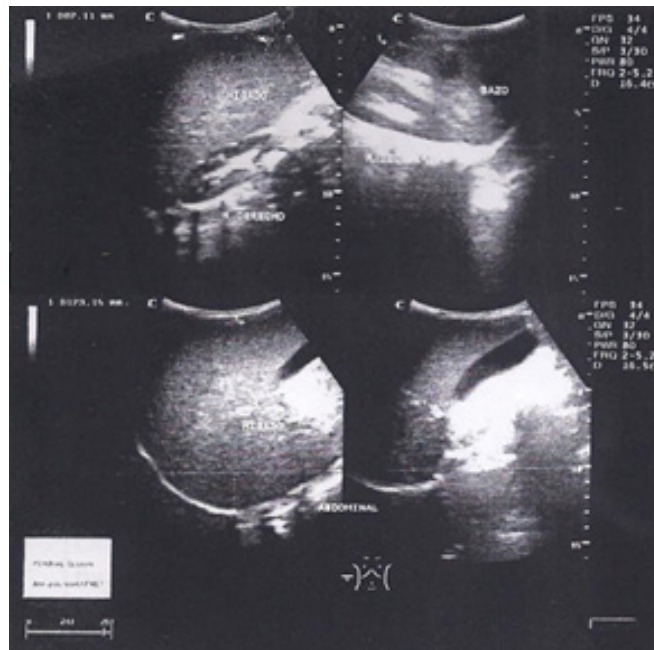


Figura 1. Ultrasonido abdominal muestra hepatomegalia homogénea del caso 1.

Posteriormente, la paciente es referida al Centro de Atención Nutricional Infantil Antímamo (CANIA), cuyo diagnóstico refirió desnutrición subclínica, talla baja para la edad y glucogenosis. Se solicitó valoración en el Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), el cual mostró concentración de glucógeno eritrocitario de la paciente en 183 ug/g Hb y de la madre en 110,9 ug/g Hb (V.N. 18-90 ug/g). Se determinó la concentración de creatinquinasa (CPK) en plasma siendo de 37,0 U y en la madre de 7,2 U (V.N. 4,3-29,8 U), confirmandose el diagnóstico de GSDIII. Se estableció un riesgo del 25% de padecer la enfermedad en próximos embarazos.

Se indica tratamiento dietético, basado en la restricción de carbohidratos simples para compensarlos con la administración de 2 medidas de maicena diluidas en un vaso de agua a las 9:00 a.m. y 3:00 p.m. y 2½ medidas a la 1:00 a.m., 5:00 a.m. y 9:00 p.m. Se permite el consumo de cantidades moderadas de lácteos, vegetales y frutas.

Actualmente la paciente cumple las recomendaciones, evitando carbohidratos simples compensados con la administración de maicena. El examen físico actual tras 4 años de tratamiento refirió hepatomegalia, peso: 20,5 kg. y talla: 105 cm. (Figura 2.A.). Exámenes paraclínicos recientes reportaron: Hb 10,7 g%, glicemia 40,9 mg/dL, urea 34,6 mg/dL, creatinina 0,5

mg/dL, colesterol 154,90 mg/dL, H.D.L. 23.10 mg/dL, L.D.L. 81,06 mg/dL, V.L.D.L. 50,74 mg/dL, triglicéridos 253,70 mg/dL, AST 416 U/L, ALT 303U/L, valores que reflejan mejoría en la paciente.



Figura 2. Pacientes en la actualidad. A. Caso 1. B. Caso 2.

CASO 2

Paciente masculino de 5 años, natural de Valera, procedente del municipio Monte Carmelo, Trujillo, Venezuela. En octubre del 2014 acudió a consulta de gastroenterología pediátrica en el HUPEC por presentar enfermedad actual caracterizada por aumento en la circunferencia abdominal.

Producto de la segunda gestación, peso al nacer: 2.700 g, longitud al nacer: 49 cm. Progenitores aparentemente sanos sin parentesco próximo. En sus antecedentes destaca hermana de 7 años (Caso 1) quien padece GSDIII.

Los hallazgos paraclínicos revelaron: Hb 9,20 g%; leucocitos 17 400 x mm³; glicemia 28,40 mg/dL; colesterol 144,50 mg/dL y triglicéridos 218,50 mg/dL. Se realizó ultrasonido abdominal, el cual reportó hígado con ligero aumento de tamaño, incremento en ecogenicidad del parénquima, sin dilatación de vías biliares; pudiendo concluir que el paciente presentaba esteatosis hepática difusa leve y hepatomegalia discreta a 6cm por debajo del borde costal. La hepa-

tometría refirió LPE: 8 cm, LMC: 6,5 cm, LAA: 5,5 cm (Figura 3).

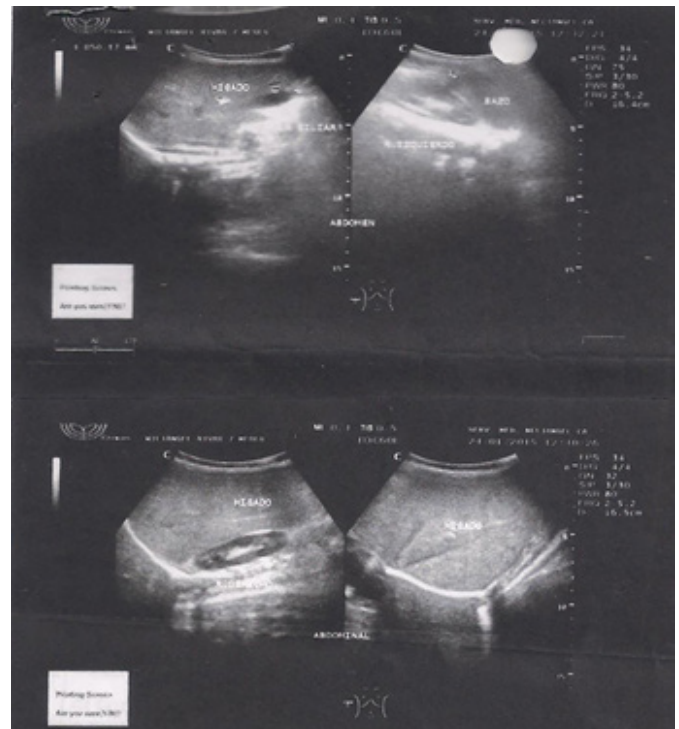


Figura 3. Ultrasonido abdominal muestra esteatosis hepática difusa leve y hepatomegalia discreta del caso 2.

El paciente es referido desde el HUPEC a CANIA con diagnóstico de glucogenosis y talla baja para la edad. A fin de prevenir la hipoglicemia, se le indica tratamiento dietético basado en la restricción de carbohidratos simples compensado por la ingesta de 2 medidas de maicena diluidas en un vaso de agua a las 5:30 a.m., 3:00 p.m., 6:00 p.m., 9:30 p.m. y 1:30 a.m. Se permite el consumo de cantidades moderadas de lácteos, vegetales y frutas.

Posteriormente se solicita valoración en IVIC, donde se determinó que la concentración de glucógeno eritrocitario del paciente fue 458,7 ug/g Hb y la de la madre fue 110,9 ug/g Hb (V.N 18-90 ug/g). La cuantificación de creatinquinasa (CPK) en el plasma del paciente fue 20,0 U y la de la madre fue 7,2 U (V.N. 4,3-29,8 U), confirmando el diagnóstico de GSDIII. Se estableció un riesgo del 25% de padecer la enfermedad en próximos embarazos.

En marzo del 2018 el paciente vuelve a consulta, el examen físico determina peso de 12.7 kg. y talla de 86 cm. Abdomen globoso, depresible, no doloroso a la palpación, con hepatomegalia. Extremi-

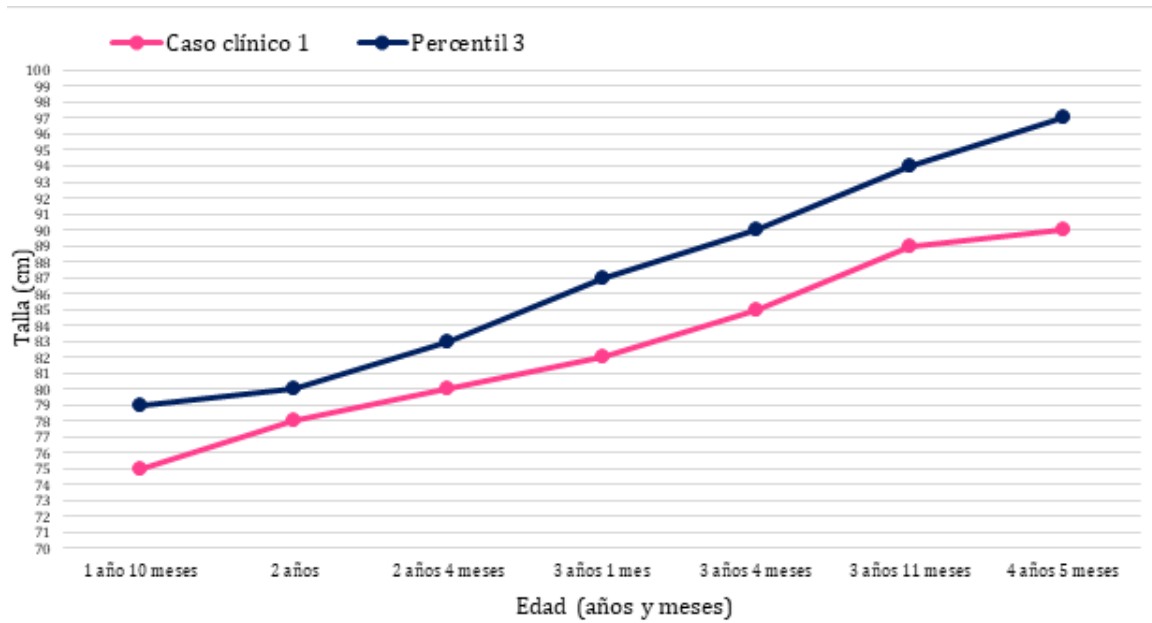


Figura 4. Crecimiento del caso 1 con relación al percentil 3 de los estándares de la OMS.

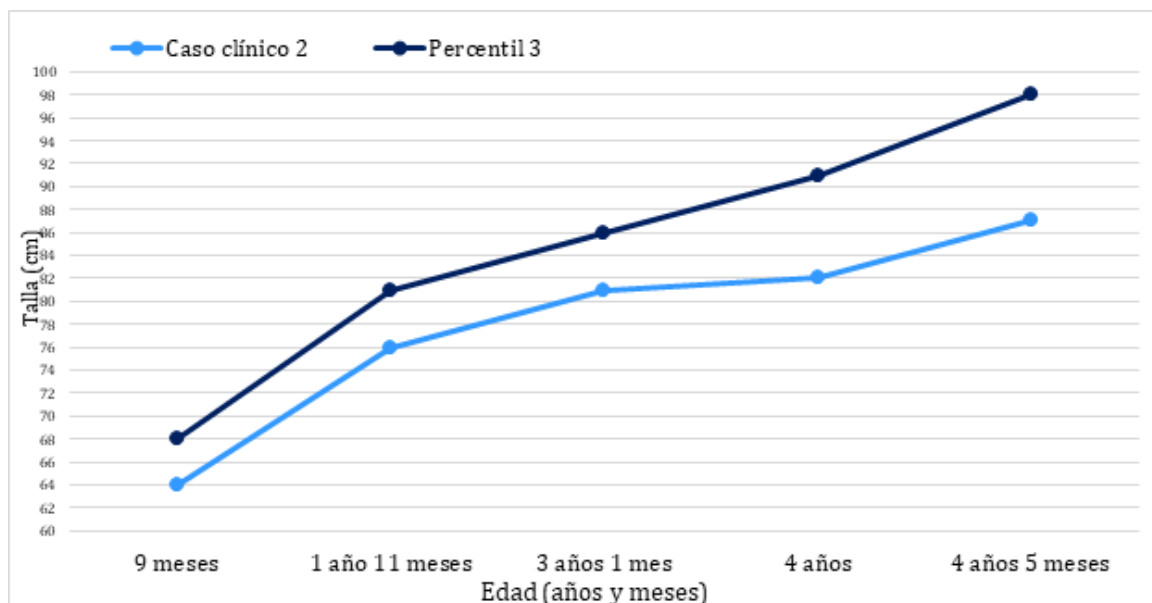


Figura 5. Crecimiento del caso 2 con relación al percentil 3 de los estándares de la OMS.

dades simétricas y móviles. Los exámenes sanguíneos mostraron glicemia: 27,4 gr/dL; colesterol: 188 mg/dL, H.D.L.: 29,8 gr/dL, L.D.L.: 99,9 mg/dL; AST: 219,20 U/L, ALT: 219,20 U/L. La madre refirió administración de menos dosis del tratamiento.

Los controles sucesivos evidencian normoglicemia cuando es cumplido el tratamiento dietético. El examen físico más reciente realizado en noviembre del 2018 describió peso: 13,8 kg; talla: 87 cm; abdomen blando, no doloroso con hepatomegalia (Figura 2.B.). El estudio paraclínico indica Hb: 10,3 g%, Hto: 34%, plaquetas: 385 000 mm³, glicemia: 78 mg/dL.

DISCUSIÓN

Las glucogenosis son trastornos hereditarios infrecuentes (8). En este estudio los casos corresponden a GSDIII, el diagnóstico diferencial se establece con GSDVI, GSDIX y principalmente GSDI, puesto que presentan retraso del crecimiento pondoestatural, facies con mejillas redondas, hipoglicemia y hepatomegalia. A diferencia de la GSDI, la GSDIII no describe enfermedad renal, la cetosis en ayunas es menos prominente y las transaminasas están menos elevadas (9).

El diagnóstico de GSDIII exige estudios clínicos y paraclínicos. El examen físico es relevante ante el aumento de la circunferencia abdominal por hepatomegalia, extremidades delgadas y cortas, facies con mejillas redondas, talla baja para la edad (8), síntomas evidenciados en ambos casos (Figura 2).

La deficiencia enzimática ocasiona interrupción de la degradación del glucógeno, el cual se acumula en vacuolas que hipertrofian hepatocitos (10). La glucogenólisis hepática deficiente explica la hipoglicemia y la presencia vacuolar de glucógeno que conduce a citólisis, descrito en los análisis de laboratorio (paraclínicos) de los casos en estudio como el aumento de transaminasas e hiperlipidemia (3).

El desequilibrio metabólico podría conducir a osteopenia (11). Así, en ambos casos se reporta talla baja para la edad ubicándose debajo del percentil 3 (12) según los estándares de crecimiento de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (13,14) (Figuras 4 y 5).

En ambos casos los análisis paraclínicos describen hipoglicemia y aumento de los niveles séricos de triglicéridos, colesterol, CPK, AST, ALT y bilirrubinas (8). También reportaron leucocitosis, destacando que estos pacientes son propensos a infecciones porque el glucógeno acumulado sirve de sustrato para el desarrollo de patógenos (15).

Se sostiene que se trata de GSDIIIa porque destaca la elevación de AST y ALT, en contraste, en la variante IIIc la actividad transferasa es normal mientras que en el subtipo IIIId es deficiente (5). Otra distinción son los niveles elevados de CK, que indica compromiso muscular, aspecto no observable en GSDIIIb (10).

Ambos pacientes fueron valorados en CANIA, siendo egresados con plan dietético caracterizado por alto contenido de proteínas, comidas frecuentes que comprenden carbohidratos de absorción lenta como maicena con restricción de carbohidratos imposibilitados para ser metabolizados directamente en glucosa.

Actualmente existen limitaciones por la falta de acceso a estudios genéticos en Venezuela, esto impide el diagnóstico etiológico de la patología. Asimismo, la

madre de los pacientes informó que existen barreras socioeconómicas que dificultan el cumplimiento de la dieta y la realización de algunas pruebas como ecografía cardíaca, sin embargo, han logrado adaptarse pese a los obstáculos que conlleva.

Probablemente muchos casos de glucogenosis no se diagnostiquen correctamente. Conocer esta enfermedad permitirá establecer diagnósticos diferenciales en niños con hepatomegalia, por lo que se pretende ampliar el conocimiento sobre GSDIII para facilitar el diagnóstico precoz, tratamiento y disminución de complicaciones mejorando el pronóstico de los pacientes.

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Fuente de financiamiento: Autofinanciado.

Eventos presentados: Concurso de Casos Clínicos 2019, ACUEM ULA Valera.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sentner CP, Hoogeveen IJ, Weinstein DA, Santer R, Murphy E, McKiernan PJ, et al. Glycogen storage disease type III: diagnosis, genotype, management, clinical course and outcome. *J Inher Metab Dis*. 2016; 39:697-704.
2. Decostre V, Laforêt P, Nadaj-Pakleza A, De Antonio M, Leveugle S, Ollivier G, et al. Cross-sectional retrospective study of muscle function in patients with glycogen storage disease type III. *Neuromuscul Disord NMD*. 2016; 26(9):584-92.
3. Mantilla C, Toro M, Sepúlveda ME, Insuasty M, Filippopoli D, López JA, et al. Molecular and clinical characterization of Colombian patients suffering from type III glycogen storage disease. *Biomédica*. 1 de mayo de 2018; 38:30-42.
4. Kishnani PS, Sun B, Koeberl DD. Gene therapy for glycogen storage diseases. *Hum Mol Genet*. 01 de 2019; 28(R1): R31-41.
5. Asociación Española de Enfermos de Glucogenosis. Glucogenosis tipo III o Enfermedad de Cori [Internet]. Asociación Española de Enfermos de Glucogenosis (AEEG). [citado 19 de enero de 2020]. Disponible en: <http://www.glucogenosis.org/glucogenosis/tipo-iii/>
6. Francini-Pesenti F, Tresso S, Vitturi N. Modified Atkins ketogenic diet improves heart and skeletal muscle function in glycogen storage disease type III. *Acta Myol Myopathies Cardiomyopathies Off J Mediterr Soc Myol*. 2019; 38(1):17-20.
7. Fischer T, Njoroge H, Och U, Klawon I, Marquardt T. Ketogenic diet treatment in adults with glycogenosis type IIIa (Morbus Cori). *Clin Nutr Exp*. 1 de diciembre de 2019; 28:83-91.
8. Rodríguez Auad JP, Villalobos R, Luna B, Tamayo L. Glucogenosis: caracterización clínica - patológica del primer caso descrito en Bolivia en un paciente pediátrico. *Rev Médica Paz*. 2015; 21(2):40-5.
9. Ellingwood SS, Cheng A. Biochemical and Clinical Aspects of Glycogen Storage Diseases. *J Endocrinol*. septiembre de 2018; 238(3): R131-41.
10. Adeva-Andany MM, González-Lucán M, Donapeyry-García C, Fernández-Fernández C, Ameneiros-Rodríguez E. Glycogen metabolism in humans. *BBA Clin*. 27 de febrero de 2016; 5:85-100.
11. Melis D, Rossi A, Pivonello R, Del Puente A, Pivonello C, Cangemi G, et al. Reduced bone mineral density in glycogen storage disease type III: evidence for a possible connection between metabolic imbalance and bone homeostasis. *Bone*. 1 de mayo de 2016; 86:79-85.
12. Toledo B. *Pediatría*. 10a. Madrid: CTO Editorial; 2018.
13. Organización Mundial de la Salud. OMS | Peso para la longitud [Internet]. WHO. [citado 19 de enero de 2020]. Disponible en: https://www.who.int/childgrowth/standards/chts_wfl_ninos_p/es/
14. Organización Mundial de la Salud. OMS | Peso para la longitud [Internet]. WHO. [citado 19 de enero de 2020]. Disponible en: https://www.who.int/childgrowth/standards/chts_wfl_ninas_p/es/
15. Senbanjo IO, Lamina MO, Kumolu-Johnson T, El-Said H, El-Guindi MAS. First report of glycogen storage disease type 111a in a Nigerian child. *Niger Postgrad Med J*. junio de 2019; 26(2):138-41.

Correspondencia:

Scarlet Mongelli.

Calle Miranda Casa Nro. 06, Sector El Corozo, Municipio Escuque, Estado Trujillo, Venezuela. Zona Postal 3101.

0424 - 7759020 / 0271 - 2950466.

mongelliscarlet@gmail.com.

Recibido: 08/02/20

Aprobado: 07/11/20