

Análisis clínico, molecular y bioinformático de paciente con enfermedad de Cori-Forbes en el Suroccidente Colombiano

Clinical, molecular and bioinformatic analysis a patient with Cori-Forbes disease in the Southwest of Colombia

Lina Johanna Moreno-Giraldo ^{1,2,3,5,6}, José Luis Estela-Zape ^{1,4,5},
Daniela Arturo-Terranova ^{1,5,6}, José María Satizábal-Soto ^{1,2,5,6}

1. Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali - Colombia
2. Facultad de Salud, Universidad Santiago de Cali, Cali - Colombia
3. Facultad de Salud, Universidad Libre, Cali - Colombia
4. Facultad de Salud, Fundación Universitaria María Cano, Cali - Colombia
5. Postgrado en Ciencias Biomédicas – Universidad del Valle, Colombia
6. Grupo de investigación Enfermedades Congénitas del Metabolismo, Categoría A Colciencias 2019.

Recibido: Noviembre 3 de 2021

Aceptado: Enero 27 de 2022

*Correspondencia del autor: Lina Johanna Moreno-Giraldo

E-mail: linajohannamoreno@yahoo.es

[https://doi.org/ 10.47499/revistaacch.v1i34.252](https://doi.org/10.47499/revistaacch.v1i34.252)

Resumen

Introducción: La enfermedad por almacenamiento del glucógeno tipo III (GSDIII, Glycogen storage disease type III) o Enfermedad de Cori Forbes es un trastorno del proceso de glucogenólisis ocasionado por variantes del gen AGL que codifica la enzima desramificante del glucógeno; se encuentra ubicado en el cromosoma 1p21.2 y su alteración genera una degradación incompleta del glucógeno, llevando a una acumulación de dextrina límite en órganos blanco, ocasionando organomegalia y disfunción. **Objetivo:** Caracterizar molecularmente un paciente lactante mayor con diagnóstico clínico y bioquímico sospechoso de GSDIII. **Materiales y Métodos:** Paciente lactante mayor masculino con antecedente de displasia broncopulmonar, infección respiratoria aguda, reflujo gastroesofágico, hepatomegalia e intolerancia a la lactosa. Se realizó estudio molecular mediante secuenciación de exoma completo; las variantes reportadas fueron evaluadas por Software de predicción como: Mutation Taster, PROVEAN, UMD-Predictor, POLYPHEN, SIFT, Human Splicing Finder. Finalmente, se realizó una red de interacción génica mediante el programa GeneMania para determinar asociaciones génicas cercanas. **Resultados:** Se identificaron 3 variantes heterocigotas ubicadas en el gen AGL: p.Arg910* que ocasiona pérdida del dominio amilo-1,6 glucosidasa y el dominio de unión al glucógeno, y las variantes p.Trp373Cys, p.Asn565Ser que generan cambios missense en la proteína. El análisis de significancia clínica por medio de métodos in-silico determinó una clasificación patogénica para todas las variantes. La red de interacción permitió observar asociaciones entre el gen AGL y los genes FOXA2, PPP1R3B, NHLRC1 y GCK, que tienen relación con procesos metabólicos. **Conclusión:** una sospecha clínica inicial, a través de una buena historia clínica y la pertinencia de estudios bioquímicos-metabólicos-genómicos dirigidos, permite brindar un correcto diagnóstico, tratamiento y seguimiento, acercándonos a la medicina de precisión.

Palabras clave: Biología Computacional; enfermedad del almacenamiento de glucógeno de tipo III; glucogenólisis; secuenciación de exoma completo; sistema de la enzima desramificadora del glucógeno; variantes. (*DeCS*)

Abstract

Introduction: Glycogen storage disease type III (GSDIII) or Cori Forbes disease is a disorder of the glycogenolysis process caused by variants of the *AGL* gene that encodes the glycogen debranching enzyme; It is located on chromosome 1p21.2 and its alteration generate an incomplete degradation of glycogen, leading to an accumulation of borderline dextrin in target organs, causing organomegaly and dysfunction. **Objective:** To characterize at the molecular level an elderly male lactating patient from southwestern Colombia with a clinical, biochemical diagnosis suspected of GSDIII. **Materials and methods:** An elderly male infant with a history of bronchopulmonary dysplasia, acute respiratory infection, gastroesophageal reflux, hepatomegaly, and lactose intolerance. A molecular study was performed by whole exome sequencing; the reported variants were evaluated by prediction software such as Mutation Taster, PROVEAN, UMD-Predictor, POLYPHEN, SIFT, Human Splicing Finder. Finally, a gene interaction network was performed using the GeneMania program to determine close gene associations. **Results:** 3 heterozygous variants located in the *AGL* gene were identified: p.Arg910 * that causes loss of the amyl-1,6 glucosidase domain and the glycogen-binding domain, and the variants p.Trp373Cys, p.Asn565 in the protein. The analysis of clinical significance by means of in-silico methods determined a pathogenic classification for all the variants. The interaction network will observe associations between the *AGL* gene and the *FOXA2*, *PPP1R3B*, *NHLRC1* and *GCK* genes, which are related to metabolic processes. **Conclusion:** an initial clinical suspicion, through a good clinical history and the relevance of directed biochemical-metabolic-genomic studies, allows us to provide a correct diagnosis, treatment, and follow-up, bringing us closer to precision medicine.

Keywords: Computational Biology; type III glycogen storage disease; glycogenolysis; whole-exome sequencing; glycogen debranching enzyme system; variants. (*WES*), (*DeCs*)

INTRODUCCIÓN

El glucógeno es un polisacárido ramificado formado por unidades de glucosa unidas por medio de enlaces glucosídicos alfa 1-4 y ramificaciones glucosídicas unidas por enlaces alfa 1-6, encontradas principalmente en hígado, tejido muscular, y en otros órganos en menor cantidad como los riñones y el cerebro. La síntesis de glucógeno es una ruta metabólica importante para almacenar glucosa y su degradación es crucial para suplir demandas energéticas. Su degradación incompleta conlleva a su almacenamiento ocasionando daños severos en diferentes órganos del cuerpo (1,2).

La pérdida genética de la actividad enzimática de las enzimas involucradas en la degradación del glucógeno conlleva a diferentes tipos de enfermedades asociadas a su almacenamiento, las cuales presentan diversos fenotipos clínicos con características heterogéneas (3).

La enfermedad por almacenamiento de glucógeno tipo III (GSDIII) (glucogenosis de tipo III; OMIM#232400),

conocida también como enfermedad de Cori-Forbes, hace parte de este grupo de trastornos deficientes e infrecuentes del proceso de glucogenólisis; Este desorden metabólico de carácter autosómico recesivo, es ocasionado por variantes específicas del gen *AGL*, el cual se encuentra ubicado en el cromosoma 1p21.2 (2,4).

El gen *AGL* consta de 35 exones que incluyen una secuencia genómica de 85 kb y codifica la enzima desramificante del glucógeno, que contiene 1532 aminoácidos con dos actividades catalíticas independientes: amilo-1,6-glucosidasa (EC3.2.1.33) y oligo-1,4-1,4-glucantransferasa (EC2.4.1.25), encargadas de catalizar el último paso en la catálisis de glucógeno en glucosa (1-7); por tanto, su deficiencia generará una degradación incompleta del glucógeno, acumulación de dextrina límite en órganos blanco, organomegalia y disfunción de órganos blanco (5). El análisis genómico del gen *AGL* en varias poblaciones étnicas ha revelado más de 150 variantes diferentes que permiten una relación genotipo- fenotipo (6).

Las principales manifestaciones clínicas de GSDIII son la disminución de talla y peso, hiperlipidemia, debilidad muscular grave, miopatías esqueléticas, hepatomegalia progresiva llevando a desarrollar enfermedad hepática, cardiomiopatías e hipoglucemia (6); estas últimas generan ocasionalmente estados convulsivos en los pacientes (6,7).

La incidencia en Europa de GSDIII es de 1:83.000 y 1:100.000 nacidos vivos (NV) en América del Norte; hasta el momento no se han descrito estadísticas sobre la prevalencia de esta enfermedad en Latinoamérica y en la población de Colombia, pero si existen publicaciones aisladas en reportes de casos y series de casos que confirman la presencia de pacientes que padecen de esta enfermedad en el territorio colombiano (3).

Su diagnóstico inicia con la sospecha clínica y bioquímica donde se reportan aumentos de niveles séricos de triglicéridos, colesterol, urea, creatina fosfoquinasa, aspartato aminotransferasa y alanino aminotransferasa e hipoglucemia (3); posteriormente es confirmado mediante estudios moleculares que detectan variantes ocasionadas por sustituciones de nucleótidos, pequeñas inserciones/deleciones o variantes sin sentido el gen *AGL* (6). Además, hoy en día con el advenimiento de las nuevas tecnologías es posible realizar predicciones *in-silico* de los efectos mutacionales mediante el uso de herramientas bioinformáticas para determinar significancias clínicas.

El uso de estas herramientas ha permitido el diagnóstico poco invasivo comparado con la biopsia hepática y la de músculo, con las que es posible evidenciar la acumulación de glucógeno anormal en los hepatocitos y las alteraciones histológicas musculares (9).

Hasta el momento, el manejo brindado a los pacientes afectados es multidisciplinar, requiriendo especial énfasis en el manejo médico integral, que incluye un correcto asesoramiento genético y nutricional; en este último, se han reportado manejos no invasivos: almidón de maíz, alimentación en intervalos cortos de tiempo o invasivos: alimentación con sonda naso-orogástrica. Todo lo anterior permite controlar los signos y síntomas (3,6), agilizar el diagnóstico y minimizar el estrés y las secuelas negativas del diagnóstico tardío y el manejo inadecuado de la GSDIII.

El objetivo es caracterizar molecularmente paciente lactante mayor con diagnóstico clínico y bioquímico

sospechoso de GSDIII.

MATERIALES Y MÉTODOS

Presentación Clínica: Paciente lactante mayor de 16 meses de edad, producto del primer embarazo de padres no consanguíneos, sin historia familiar de enfermedades metabólicas o genéticas, niega abortos, mortinatos o muerte temprana. Nacido a las 27 semanas por ruptura prematura de membranas, con displasia broncopulmonar, infección respiratoria aguda, hemorragia intraventricular grado II, reflujo gastroesofágico, hepatomegalia, miocardiopatía e intolerancia a la lactosa. A los 9 meses presentó síndrome convulsivo de difícil manejo tratado con fenobarbital y keppra. Se realizó electroencefalograma donde se reporta actividad epileptiforme frontocentral derecha. Actualmente con traqueostomía oxígeno requirente y gastrostomía. La ecografía de hígado y vías biliares mostraron hepatomegalia, ecocardiograma que refiere miocardiopatía y pruebas de función muscular alteradas. Se le realizó tamizaje auditivo y visual con resultados normales. Tiene radiografía de tórax donde se evidencia atrapamiento aéreo, infiltrados intersticiales reticulares difusos de predominio en pulmón derecho, silueta cardíaca dentro de los límites normales, no se observa derrame pleural. Se le realizó un panel de secuenciación para disfunción del metabolismo del surfactante pulmonar con resultados negativos. Ante la complejidad del cuadro clínico se hizo necesario determinar la etiología de la enfermedad por medio de pruebas moleculares que brindaron una orientación más precisa.

Pruebas Moleculares:

La secuenciación del exoma completo está orientada a obtener la máxima información genética posible de los exones presentes en los casi 26.000 genes de los seres humanos, cubriendo aproximadamente un 85% de las variantes que causan enfermedades genéticas complejas, hereditarias, generalmente monogénicas y también en el descubrimiento de nuevas variantes asociadas con patologías. La buena cobertura de 100x en estas pruebas, permite el estudio detallado de las secuencias codificantes analizadas con máximo rendimiento diagnóstico en la mayoría de las regiones.

Se recomienda solicitar un estudio molecular mediante la secuenciación del exoma completo en casos de diagnósticos complejos que generen la sospecha de interacción de uno o más genes afectados en el individuo, lo que dificulta el manejo oportuno. De esta manera tener un diagnóstico genético lo más precoz posible que

confirme el diagnóstico clínico permitirá abordar la enfermedad con mucha más información, anticipando presentaciones clínicas tratamiento personalizado y un seguimiento del paciente acorde con el tipo de enfermedad

Se realizó secuenciación de exoma completo utilizando la tecnología Illumina a partir de una muestra de sangre venosa periférica; la extracción de DNA fue llevada a cabo mediante paquete DNeasy de Qiagen; para determinar la concentración y pureza del ADN, las muestras fueron evaluadas mediante un espectrofotómetro (NanoDrop), obteniendo valores aproximados de 500 ng / uL y una densidad óptica media (DO) A260/A280 de 1,80. Posterior a esto se realizó secuenciación masiva de librerías Nextera TM mediante plataforma Illumina con cobertura de 100X. Alineamiento con genoma de referencia GRCh38. Todas las regiones seleccionadas presentaron profundidad mayor ó igual a 32.2 x y un umbral de confianza mínimo de mapeo Q30 con una lectura total de 27.320.632 bibliotecas Nexteratm Illumina. Los resultados se compilaron en un archivo de salida del tipo Variant Call Format (VCF), en donde se registraron las variantes encontradas. Se consultaron las bases de datos poblacionales Exac, 1000Genomas, OMIM y gnomAD para determinar la existencia de las variantes reportadas. Con estos resultados se procedió a realizar el análisis bioinformático y de predicción de efecto funcional de las variantes encontradas.

Análisis In Silico: Para analizar las variantes reportadas se utilizaron los softwares bioinformáticos : Mutation Taster (<http://www.mutationtaster.org/>), PROVEAN (<http://provean.jcvi.org/index.php>), el predictor UMD (<http://umd-predictor.eu/>), POLYPHEN (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>) SIFT (<https://sift.bii.a-star.edu.sg/>), Human Splicing Finder (<http://umd.be/Redirect.html>) y Clinvar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>) los cuales sirvieron como herramientas *in*

silico de predicción clínica. La nomenclatura utilizada para nombrar las variantes se basó en las recomendaciones del Colegio Americano de Genética y Genómica Médica (ACMG).

Finalmente se realizó una red de interacción génica por medio del programa GeneMania para determinar asociaciones cercanas con otros genes que permitieran determinar interacciones físicas o niveles de co-expresión.

ASPECTOS ÉTICOS

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas de comité de experimentación humana responsable y se adapta a los principios establecidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM).

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes y han seguido los protocolos de su centro de trabajo, recibiendo el correspondiente consentimiento-asentimiento informado de acuerdo con el protocolo del Instituto de Genética Medica Genomics.

RESULTADOS

Se identificaron 3 variantes heterocigotas en el gen *AGL*. La primera variante encontrada se trata del cambio de nucleótido: c.2728C>T, modificando el aminoácido arginina en la posición 910 por un codón de terminación (p.Arg910X), generándose así una proteína truncada. La segunda variante se trata del cambio nucleótido c.1119G>T, generando el cambio de triptófano en la posición 373 por cisteína y finalmente el cambio de nucleótido c.1694A>G que genera modificación de Asparagina en la posición 565 por serina (Tabla 1)

Tabla 1. Variantes encontradas en el gen *AGL*

Gen	Cambio de nucleótido	Cambio de aminoácido	Exón	Cigosis
AGL	c.2728C>T	p.Arg910*	21	Heterocigoto
AGL	c.1119G>T	p.Trp373Cys	9	Heterocigoto
AGL	c.1694A>G	p.Asn565Ser	13	Heterocigoto

El análisis bioinformático de todas las variantes encontradas, mediante los softwares bioinformáticos (Tabla 2) reportó una significancia clínica patogénica en todos los casos; además todas las variantes se encuentran actualmente reportadas.

Tabla 2. Análisis bioinformático de variantes en el gen AGL

Variante	Human Splicing Finder	UMD- Predictor	Polyphen	Provean	SIFT
p.Arg910*	NR	NR	patogénica	patogénica	patogénica
p.Trp373Cys	patogénica	patogénica	patogénica	patogénica	patogénica
p.Asn565Ser	patogénica	patogénica	NR	patogénica	patogénica

NR: No reportado.

La red de interacción génica permitió observar asociaciones cercanas entre el gen *AGL* y los genes *FOXA2*, *PPP1R3B*, *NHLRC1* y *GCK*; todos con funciones relacionadas con procesos metabólicos asociados a carbohidratos, procesos metabólicos relacionados con metabolismo del glucógeno, procesos asociados con polisacáridos, procesos metabólicos asociados con glucosa y reserva de energía (Figura 1).

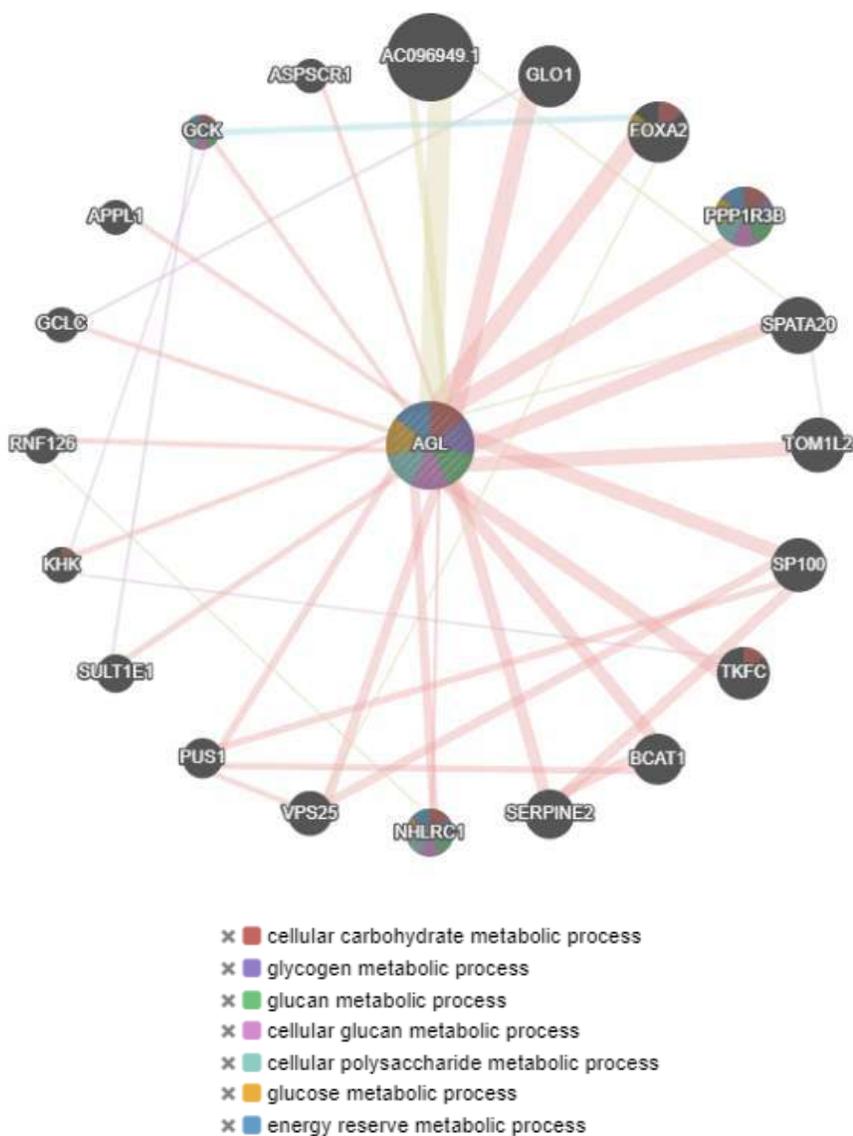


Figura 1. Red de interacción entre el gen AGL y genes asociados [Elaboración: Fuente propia, programa GeneMania]

DISCUSION

La función del gen *AGL* es codificar para la enzima desramificante del glucógeno, esta enzima participa en la degradación del glucógeno, siendo este una fuente importante de almacenamiento de energía (10,12). Los defectos debidos a la deficiencia en la actividad enzimática conducen a que el glucógeno almacenado en el hígado no pueda ser utilizado para la homeostasis de la glucosa, resultando en una hipoglucemia significativa, especialmente después del ayuno (11). Además, la degradación anormal y a la acumulación de glucógeno, produce disfunción hepática (hepatomegalia pronunciada y, en algunos casos, cirrosis), miopatía esquelética, cardiomiopatía y crecimiento deficiente (13).

Generalmente, la GSDIII se presenta durante la infancia con progresión a la adolescencia; en los niños, predomina la hepatomegalia, retraso en el crecimiento, las crisis hipoglucémicas, convulsiones e hiperlipidemia, en adolescencia los síntomas hepáticos y hepatomegalia, se marca la debilidad muscular tornándose progresiva hasta la adultez.

Buscando determinar la etiología de la presentación clínica encontrada en el paciente, se realizó un estudio molecular de mutaciones mediante la secuenciación de exoma completo, ya que de esta manera es posible analizar todas las variantes genómicas asociadas al fenotipo del paciente y posteriormente realizar una correcta correlación de función proteica mediante técnicas bioinformáticas, según modelos de predicción *in-silico*. En este contexto, en el presente estudio se identificaron 3 variantes heterocigóticas ubicadas en el gen *AGL*: p.Arg910*; p.Trp373Cys; p.Asn565Ser, con una significancia clínica patogénica según modelos *in-silico*.

La variante c.2728C>T genera una proteína truncada (p.Arg910*) lo que ocasiona que pierda el dominio amilo-1,6 glucosidasa y el dominio de unión al glucógeno generando de esta manera su efecto potencialmente patogénico. Fue reportada en 2003 por Lucchiari *et al* (13) en heterocigosis compuesta con la variante c.753_756delGACA, en una paciente de tres años de edad con cuadro clínico de hipotonía, convulsiones y debilidad muscular, que fue diagnosticada con GSDIII (13), Sentner, *et al* (4) reportaron este cambio en pacientes con complicaciones crónicas que afectaron al hígado (cirrosis hepática, adenoma (s) y / o carcinoma hepatocelular) corazón (afectación cardíaca y miocardiopatía, generalmente se presentan en la primera infancia) y músculo (4). Además fue reportada por Man-

tilla *et al* (3) en 2 pacientes con signos de cansancio y compromiso muscular, cardiopatía y hepatomegalia que presentaron resultados moleculares con condición de heterocigosis compuesta para los cambios patogénicos p.Arg910* y p.Glu1072AspfsX36 (3).

Por su parte, la variante Trp373Cy genera un cambio de aminoácido en la posición 373 de triptófano por cisteína; esta variante no ha sido reportada actualmente en bases de datos poblacionales como Exac o 1000 genomas, así mismo, no está reportada en la base de datos Clinvar, por lo que se desconoce su frecuencia poblacional. Finalmente, la variante p.Asn565Ser genera un cambio de aminoácido en la posición 565; el residuo de asparagina se conserva moderadamente y existe una pequeña diferencia fisicoquímica entre la asparagina y la serina. Esta variante está reportada en la base de datos Clinvar con el dbSNP rs180768312 y está presente en las bases de datos de población ExAC 0.02%; no ha sido reportada en la literatura en individuos con enfermedad relacionada con *AGL* y se tiene muy poca información sobre su incidencia y prevalencia en Colombia. De acuerdo con lo anterior, serán necesarios estudios adicionales que permitan determinar el origen genético del fenotipo clínico que posee el paciente.

Con respecto a la red de interacción génica, el gen *AGL* presentó interacción cercana con los genes *FOXA2*, *PPP1R3B*, *NHLRC1* y *GCK*, reconocidos por ser parte importante de la producción enzimática en el metabolismo del glucógeno. Específicamente, el gen *FOXA2* actúa como miembro de la clase forkhead de proteínas de unión al ADN. Estos factores nucleares de los hepatocitos son activadores de la transcripción de genes específicos del hígado, como la albúmina y la transtiretina, y también interactúan con la cromatina. *FOXA2* promueve la activación de genes tanto por AMP cíclico, el segundo mensajero del glucagón, como por glucocorticoides. Las investigaciones realizadas por Zhang *et al* (6) demostraron que *FOXA2* es necesario para la activación del programa transcripcional hepático de gluconeogénesis, una importante adaptación evolutiva al suministro limitado de alimentos. Esto se logra integrando la respuesta del hepatocito al glucagón y glucocorticoides. La unión de *FOXA2* a sus sitios diana permite que los factores de transcripción CREB y GR y sus potentes coactivadores accedan a elementos reguladores *cis* de genes implicados en la respuesta hepática al ayuno (14). La interacción cercana entre *FOXA2* y *AGL* podrían explicar los efectos ocasionados en la degradación reducida del glucógeno al presentar variantes patogénicas

en uno de estos genes, pues al estar tan cercanamente relacionados, *AGL* podría impactar negativamente a *FOXA2* y reducir a su vez, significativamente la función de otros genes cercanos, por lo que podría especularse que se requiere tanto de *AGL*, como *FOXA2* para la activación completa de la respuesta transcripcional hepática al ayuno.

Así mismo, el gen *PPP1R3B* (Subunidad reguladora 3B de la fosfatasa de proteína 1), codifica una proteína conocida por regular el metabolismo del glucógeno. De acuerdo con Mehta (2017) (15), las alteraciones en este gen reducen significativamente los niveles de glucógeno y la actividad de la enzima glucógeno sintasa en el hígado, alterando la homeostasis de la glucosa en ayunas y provocando el inicio temprano de la utilización de metabolitos no carbohidratos para mantener la energía en ayunas a largo plazo (15).

Los programas de generación de redes de expresión génica como Genemania, que funcionan de manera automatizada, utilizan diferentes metodologías de bioinformática y métodos de aprendizaje automatizado para analizar interacciones génicas, así, una vez teniendo esta información sobre interacción, es posible construir modelos que indiquen activación o inactivación de genes y permitan comprender la manera en que los genes interactúan con *AGL*, siendo un paso esencial para impactar en el conocimiento de la heterogeneidad fenotípica de esta enfermedad, acercándonos a la medicina de precisión.

En Colombia, la información sobre pacientes afectados con GSDIII es limitada, y no hay datos estadísticos consolidados y exactos de incidencia, prevalencia, carga poblacional, mortalidad atribuida a esta patología, sólo datos aislados de reportes de pacientes - descripción de series de casos sectorizadas que presentan variantes del gen *AGL* asociadas a la enfermedad; Actualmente la resolución 5265 del 2018 por la cual se actualiza el listado de enfermedades huérfanas en Colombia, incluye únicamente la GSDI y GSDII en donde recomienda para su detección el estudio molecular de los genes *G6PC/SLC37A4* y *GAA* respectivamente (16); sin embargo, al no estar incluida en el listado se constituye en un reto

médico la identificación temprana, y tratamiento oportuno junto con la notificación de casos confirmados al sistema de vigilancia en salud pública de Colombia – SIVIGILA.

CONCLUSIÓN

El paciente analizado en el presente caso clínico presentaba un fenotipo clínico y bioquímico correspondiente a GSDIII, sin embargo, la secuenciación del exoma completo permitió determinar el genotipo mediante la identificación de defectos en distintos genes relacionados con todos los tipos de glucogenosis y así mismo, algunos genes cercanos que pudieran estar afectados, realizando la correspondencia directa con la enfermedad. Es importante conocer a profundidad el efecto de las interacciones génicas del gen *AGL* con partículas, genes y proteínas pequeñas sobre el desarrollo de la enfermedad, su progresión, pronóstico y respuesta al tratamiento pues la construcción y análisis de las redes de expresión génica permite un acercamiento a la estructura que deriva a los fenotipos celulares en la GSD III.

A pesar de que hasta el momento no se ha dilucidado una clara correlación genotipo-fenotipo para la GSD III, una sospecha clínica inicial, a través de una buena historia clínica - anamnesis y la pertinencia de estudios bioquímicos - metabólicos – y genómicos dirigidos, para descartar algún tipo de enfermedad asociada al almacenamiento de glucógeno permitirá un diagnóstico oportuno, lo que sin duda facilitará el manejo de los pacientes afectados, permitiendo brindar una correcta consejería genética.

AGRADECIMIENTOS

Agradecimiento al paciente y sus familiares por permitir la publicación del caso mediante la firma del consentimiento informado, al grupo de investigación Enfermedades Congénitas del Metabolismo, Universidad del Valle.

CONFLICTOS DE INTERES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

FINANCIAMIENTO

Este estudio fue financiado con recursos propios

Referencias

1. Ellingwood S, Cheng A. (2018). Biochemical and Clinical Aspects of Glycogen Storage Diseases. *J Endocrinol*; 238 (3): 131-141. doi: 10.1530/JOE-18-0120
2. Kanungo S, Wells K, Tribett T, El-Gharbawy A. (2018). Glycogen metabolism and glycogen storage disorders. *Ann Transl Med*; 6 (24): 474. doi: 10.21037/atm.2018.10.59. PMID: 30740405; PMCID: PMC6331362.
3. Mantilla C, Toro M, Sepúlveda ME, Insuasty M, Di Filippo D, Lopez A et al (2018). Enfermedad por almacenamiento de glucógeno de tipo III en pacientes colombianos: caracterización clínica y molecular. *Biomédica*; (38): 30-42. doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.3454>
4. Sentner CP, Hoogeveen IJ, Weinstein DA, Santer R, Murphy E, McKiernan P et al (2016). Glycogen storage disease type III: diagnosis, genotype, management, clinical course and outcome. *J Heredit Metab Dis*; 39 (5): 697-704. doi: 10.1007 / s10545-016-9932-2
5. Rousseau-Nepton I, Okubo M, Grabs R, FORGE canada Consortium, Mitchell J, Polychronakos C et al (2015) A founder AGL mutation causing glycogen storage disease type IIIa in Inuit identified through whole-exome sequencing: A case series. *CMAJ*;187:E68-73. <https://doi.org/10.1503/cmaj.140840>
6. Zhang Y, Xu M, Chen, X, Yan A, Zhang G, Liu Z et al (2018). Genetic analysis and clinical assessment of four patients with Glycogen Storage Disease Type IIIa in China. *BMC Med Genet*; (19)54 <https://doi.org/10.1186/s12881-018-0560-6>
7. Dagli A, Sentner CP, Weinstein DA (2010). Glycogen Storage Disease Type III. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26372/>
8. Quackenbush D, Devito J, Garibaldi L, Buryk M. (2018). Late presentation of glycogen storage disease types Ia and III in children with short stature and hepatomegaly. *J Pediatr Endocrinol Metab*; 31 (4): 473-478. doi:10.1515/jpem-2017-0209
9. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J et al (2015). Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*;17(5):405-424. doi:10.1038/gim.2015.30
10. Kishnani PS, Austin SL, Arn P, Bali D, Boney A, Case L et al (2010). Glycogen storage disease type III diagnosis and management guidelines. *Genet Med*; 12:446-63. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181e655b6>
11. Shen J, Bao Y, Liu H.-M, Lee P, Leonard V, Chen Y. (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. *J. Clin. Invest*; 98: 352-357. doi: 10.1172 / JCI118799
12. Cheng A, Zhang M, Okubo M, Omichi K, Saltiel A. (2009). Distinct mutations in the glycogen debranching enzyme found in glycogen storage disease type III lead to impairment in diverse cellular functions. *Hum Mol Genet*;18(11):2045-52. doi: 10.1093/hmg/ddp128.
13. Lucchiari S, Donati MA, Melis D, Filocamo M, Parini R, Bresolin N et al. (2003). Mutational analysis of the AGL gene: Five novel mutations in GSD III patients. *Hum Mutat*; 22:337. <https://doi.org/10.1002/humu.9177>
14. Zhang L, Rubins N, Ahima R, Greenbaum L, Kaestner K. (2005). Foxa2 integrates the transcriptional response of the hepatocyte to fasting. *Cell Metabolism*; 2(2) 141-148
15. Mehta M. (2017). Elucidating the role of hepatic Ppp1r3b in glucose and lipid metabolism. Publicly Accessible Penn Dissertations. 2469
16. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución número 005265 de 2018. Listado de enfermedades huérfanas. Tomado de: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-5265-de-2018.pdf>