

Glicogenosis hepáticas: diagnóstico clínico y manejo nutricional

M. Gabriela Repetto L.¹, Pascuala Urrejola N.¹,
Francisco Larraín B.¹, Ernesto Guiraldes C.¹, Paul Harris D.¹,
M. Isabel Hodgson B.¹, Ignacio Duarte G. de C.²

Resumen

Las glicogenosis hepáticas son errores congénitos del metabolismo secundarios a deficiencia en alguna de las vías de la síntesis o degradación del glicógeno. Objetivo: Evaluar los hallazgos clínicos, de laboratorio e histopatológicos de 6 pacientes diagnosticados entre los 13 y los 52 meses de edad con glicogenosis tipo III, VI y IX y describir los resultados iniciales de la terapia nutricional. Cinco niños fueron referidos para evaluación de hepatomegalia masiva, y uno, por presentar una convulsión asociada a hipoglicemia. El diagnóstico fue confirmado mediante una prueba de carga de glucosa oral, en la que todos presentaron una hiperlactacidemia postprandial, una biopsia hepática que confirmó la acumulación intracelular de glicógeno y en tres niños mediante análisis enzimático. Todos tenían elevación de enzimas hepáticas e hiperlipidemia al momento del diagnóstico. Se inició un tratamiento nutricional que, después de al menos 6 meses, resultó en una mejoría del perfil lipídico, con reducción de los niveles de colesterol total en 19% y elevación del colesterol HDL en 55% con respecto a los valores iniciales. Conclusiones: las glicogenosis hepáticas deben considerarse dentro del diagnóstico diferencial en niños con hepatomegalia crónica "aparentemente asintomática", sobre todo en presencia de hiperlipidemia. El uso adecuado de exámenes de laboratorio relativamente simples como la prueba de carga de glucosa permitió confirmar la sospecha de estas condiciones y reducir el uso de exámenes invasores, y la dieta permitió una disminución significativa del colesterol total y HDL.

(**Palabras clave:** glicogenosis hepáticas, glicógeno, hepatomegalia, hiperlipidemia, colesterol.)

Glycogen storage disease: clinical diagnosis and nutritional management

Glycogen storage diseases (GSD) are inborn errors of metabolism due to deficiencies in one of the enzymes involved in glycogen synthesis or degradation. We describe the clinical and laboratory findings of 6 children aged 13-52 months with GSD types III, VI or IX and the short term results of dietary therapy. 5 children presented with massive hepatomegaly and one with seizures secondary to hypoglycaemia. The diagnosis was confirmed by an oral glucose loading test, during which all patients showed marked postprandial hyperlactacidaemia, a liver biopsy that confirmed the intracellular glycogen accumulation and in 3 children with specific enzyme assays. All children had elevated liver enzymes and hyperlipidaemia at the time of diagnosis. They were started on a frequent feeding low fat diet. After 6 months we observed an improvement of the lipid profile, with reduction in total cholesterol of 19% and an increase in HDL-cholesterol of 55% compared to baseline values. GSD should be considered in the differential diagnosis of children presenting with "apparently asymptomatic" hepatomegaly, particularly if associated with dyslipidaemia. The use of selected laboratory tests, such as the glucose loading challenge, allows the confirmation of the suspected diagnosis and the adequate use of invasive testing.

(**Key words:** glycogen storage disease, glycogen, hepatomegaly, hyperlipidaemia.)

1. Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

2. Departamento de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Trabajo recibido el 22 de marzo de 2000, devuelto para corregir el 2 de mayo de 2000, segunda versión el 19 de mayo de 2000, aceptado para publicación el 5 de junio de 2000.

Las enfermedades por depósito de glicógeno o glicogenosis son condiciones hereditarias que afectan las vías de metabolización del glicógeno y sus signos y síntomas se deben a una acumulación de glicógeno con o sin una estructura anormal. La clasificación actual incluye a 9 tipos de glicogenosis, algunas de ellas con subtipos¹. A modo de simplificar esta clasificación, se pueden agrupar en tres grandes grupos: hepáticas, musculares y generalizadas, según el órgano predominantemente afectado, aunque existe sobreposición entre algunos tipos. Las glicogenosis hepáticas (GH) afectan, por lo tanto, a enzimas que se localizan primariamente en el hígado y sus principales síntomas de presentación son hepatomegalia e hipoglicemia en ayunas. Las GH son: a) tipo I (GI) por déficit de glucosa-6- fosfatasa que cataliza la conversión de glucosa en glucosa-6- fosfato; b) tipo III (GIII) o déficit de enzima derramificadora, que libera glucosa de las "ramas" de la estructura del glicógeno (enlaces glicosil- α 1,6), este tipo se acompaña frecuentemente de compromiso muscular; c) tipo VI (GVI) o déficit de fosforilasa, que libera glucosa de los enlaces "lineales" (glicosil- α 1,4) del glicógeno, y d) tipo IX (GIX) o déficit de fosforilasa kinasa, que activa a la enzima fosforilasa. En resumen, las GIII, GVI y GIX afectan enzimas que participan en la degradación de glicógeno para liberar glucosa durante el ayuno (glicogenolisis), y la GI, a una enzima que participa tanto en la glicogenolisis como la neoglucogénesis (síntesis de glucosa a partir de sustratos simples como lactato, piruvato y alanina), por lo que en esta última enfermedad los pacientes tienen una doble causa de hipoglicemia. Dentro del grupo de las GH, también se incluye un defecto de la síntesis del glicógeno, la glicogenosis tipo IV o déficit de enzima ramificadora. Esta enzima une glucosa a glicógeno en enlaces glicosil- α 1,4, formando las ramas de la estructura del glicógeno. En ausencia de estas "ramas", el glicógeno adquiere una estructura lineal, similar a la amilopectina, y esta sustancia produce cirrosis hepática².

Resumimos a continuación los hallazgos clínicos, de laboratorio y nuestras observaciones, sobre el efecto del manejo nutricional de 6 pacientes con GH, tipos III, VI o IX.

PACIENTES Y MÉTODOS

Los pacientes incluidos en este estudio fueron niños derivados al Servicio de Pediatría del Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile para evaluación diagnóstica de hepatomegalia entre abril de 1998 y julio de 1999. Todos tuvieron una evaluación clínica y de laboratorio que incluyó un perfil bioquímico, enzimas hepáticas y perfil lipídico, además de una prueba de carga de glucosa³, precedida por un ayuno de duración variable (entre 6 a 12 horas), según la tolerancia individual. Al alcanzar una glicemia menor de 60 mg/dl, se realizó una medición basal de lactato plasmático, se administró una solución de glucosa por vía oral, 2 g/kg, y luego se realizaron determinaciones de niveles de lactato y glucosa plasmática cada 30 minutos durante 2 a 3 horas. Además, se practicó una biopsia hepática percutánea bajo sedación. Los cilindros de tejido hepático obtenidos se fijaron en formalina buffer y en etanol de 96°. Los cortes histológicos se tiñeron con hematoxilina-eosina, Masson, PAS y PAS-diastasa. Un fragmento del tejido obtenido fue procesado en el Laboratorio de Enfermedades por Depósito de Glicógeno de la Universidad de Duke, EE.UU.

Al confirmarse el diagnóstico se inició una dieta según las recomendaciones de Fernandes et al, 1988⁴, Goldberg,⁵ y Fernandes y Chen, 1995¹, que consiste en alimentación fraccionada cada 3 a 4 horas según tolerancia. Su composición es: 25 a 30% de las calorías totales como grasas, 50 a 55% como hidratos de carbono y 20% de proteínas, sin restricción de lactosa y con restricción parcial de sacarosa. Se agregó maicena cruda, 1,5 g/kg/dosis cada 6 horas a los mayores de 18 meses. Las proteínas se administraron libremente, ya que algunos aminoácidos se utilizan como sustrato para gluconeogenesis. Para el seguimiento de estos pacientes hemos realizado evaluaciones clínicas cada 3 o 6 meses, que incluyen anamnesis, con énfasis en la presencia de síntomas sugerentes de hipoglicemia, examen físico, evaluación de desarrollo psicomotor y análisis de laboratorio como: glicemia de ayuno, enzimas hepáticas, creatina quinasa y perfil lipídico. Los valores pre y postratamiento fueron comparados mediante test de Student para muestras pareadas.

RESULTADOS

Caracterización clínica de los pacientes

Cinco pacientes de sexo masculino (casos 2 a 6) y una de sexo femenino con edad al diagnóstico de $22,8 \pm 5,2$ ($\bar{x} \pm DE$) meses de edad fueron incluidos en el estudio. Cinco fueron referidos por hepatomegalia crónica, de 11,2 meses de duración en promedio, habiéndose descartado una causa infecciosa. El otro paciente presentó una convulsión y se identificó hipoglicemia y hepatomegalia durante su evaluación. Tres niños tenían talla/edad bajo el percentil 10 (según tablas NCHS) al momento del diagnóstico y todos tenían peso/edad dentro de rangos normales. Ningún niño tenía esplenomegalia. Los antecedentes específicos de cada caso se resumen a continuación:

Caso 1: paciente de sexo femenino con hallazgo incidental de hepatomegalia a los 9 meses de edad, sin síntomas asociados. Fue referida a los 13 meses de edad y entre los hallazgos destacaba un hígado a 4 cm bajo el reborde costal (BRC), bazo no palpable y leve retraso motor. Después de la confirmación diagnóstica, se optó por no iniciar la dieta, dada la corta edad de la paciente y la ausencia de síntomas. Sin embargo, 9 meses después tenía un hígado palpable 10 cm BRC y mayor compromiso motor.

Caso 2. Paciente referido a los 21 meses de edad por persistencia de hepatomegalia asintomática que había sido descrita 4 meses antes, durante un episodio de infección del tracto urinario. Pedía alimentos cada 4 a 5 horas, incluso en la noche. Su talla/edad estaba en el percentil 10, el hígado era palpable hasta la fosa ilíaca derecha e hipocondrio izquierdo, y había leve disminución de masa muscular.

Caso 3. Paciente derivado a los 52 meses de edad. A los 21 meses se había encontrado hepatomegalia y fue estudiado en otro centro, donde se planteó el diagnóstico clínico de glicogenosis, y se indicó manejo dietético que fue cumplido en forma irregular. Al ingreso a nuestro servicio, su madre relataba, luego de interrogatorio dirigido, que el paciente tenía síntomas de sudoración e irritabilidad

en ayuno, sugerentes de hipoglicemia. Al examen físico, el niño tenía talla baja, -3 DE para la edad, retraso global del desarrollo psicomotor, abdomen prominente con un hígado de 13 a 14 cm BRC de consistencia aumentada.

Caso 4. Paciente de sexo masculino de 19 meses de edad, previamente sano, que presentó una convulsión después de 4 horas de ayuno y de haber realizado actividad física mayor que la habitual. Al examen físico, tenía facies con aspecto de "querubín", hepatomegalia de 8 cm BRC e hipotonía leve. Se constató una glicemia de 48 mg/dl.

Caso 5. Paciente de sexo masculino de 15 meses de edad. Fue derivado por hallazgo de hepatomegalia sin otros síntomas asociados, a los 8 meses de edad, con estudio de hepatitis viral negativo. Al ingreso, tenía un hígado palpable 5 cm BRC.

Caso 6. Paciente de sexo masculino referido a los 20 meses de edad. Sus padres habían notado un aumento de volumen abdominal a los 5 meses de edad, que fue diagnosticado como hepatomegalia a los 8 meses. Fue derivado por progresión de este signo, sin otros síntomas y con estudio negativo para hepatitis virales. Al ingreso, su hígado era palpable a 10 cm BRC.

Exámenes de laboratorio

Los hallazgos se resumen en la tabla 1. Los pacientes tenían hipoglicemia de ayuno, observada en promedio 6 a 8 h posprandial. Todos tenían evidencia de compromiso hepático, manifestado como elevación de transaminasas y/o fosfatasas alcalinas, pero con niveles de bilirrubina y albúmina séricas dentro de rangos normales. Otro hallazgo frecuente al momento del diagnóstico fue la marcada hiperlipidemia, caracterizada por elevaciones de colesterol total, colesterol-LDL y triglicéridos, con niveles bajos de colesterol-HDL. Algunos pacientes demostraron elevaciones de creatina quinasa total, compatible con el compromiso muscular descrito en algunas glicogenosis.

Los resultados de la curva de lactato durante el test de carga de glucosa se muestran en la figura 1. Todos los pacientes tu-

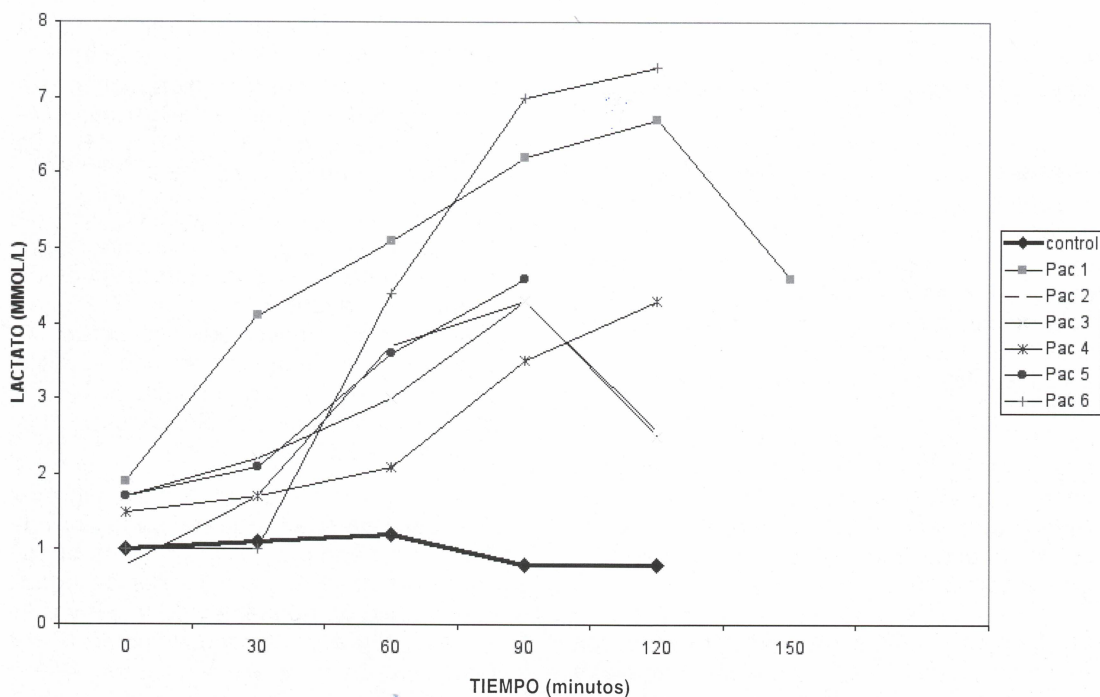


Figura 1: Prueba de carga de glucosa. La curva muestra la variación del nivel de lactato plasmático para cada paciente desde el nivel basal en ayunas (T0), luego del cual se administró glucosa, 2 g/kg por vía oral. Se realizaron mediciones seriadas cada 30 minutos. Las muestras se obtuvieron a través de una vía venosa de flujo libre para evitar el uso de torniquetes, y se transportaron al laboratorio en hielo inmediatamente para ser procesadas. La curva control es un promedio de datos publicados por otros autores (ver texto).

vieron una marcada hiperlactacidemia posprandial. Los controles incluidos en el gráfico son los descritos por Brinck⁶ y Fernandes³, ya que por motivos obvios no realizamos tests de ayuno en niños normales o con otras patologías hepáticas crónicas. Todos los pacientes, además, presentaron elevaciones de glicemia durante el test.

Una vez demostrada la hiperlactacidemia posprandial, los pacientes fueron sometidos a una biopsia hepática percutánea. Todos mostraron aumento de material intracitoplasmático PAS positivo, el que fue confirmado como compatible con glucógeno con la desaparición del material de depósito luego de la digestión con diastasa. Las fotografías de biopsias representativas se muestran en la figura 2. Un paciente (caso 6) además tenía evidencia de fibrosis en puente y otras alteraciones sugerentes de cirrosis hepática.

En tres pacientes se realizó análisis de contenido de glucógeno hepático y actividad enzimática, demostrándose el defecto espe-

cífico. La paciente 1 tenía ausencia total de actividad de fosforilasa quinasa, consistente con una glicogenosis tipo IX; el paciente 2 tenía una reducción de actividad de fosforilasa, es decir, una glicogenosis tipo VI, y el paciente 4 tenía ausencia total de actividad de enzima ramificadora, es decir, una glicogenosis tipo III.

Terapia

Luego de la confirmación diagnóstica, se indicó una dieta que consistía en alimentación fraccionada y maicena cruda para evitar ayuno mayor de 6 a 8 horas, según la edad y las características de cada paciente. La dieta cubre los requerimientos energéticos de RDA para la edad. Los niveles de lípidos antes y después de 6 a 12 meses de tratamiento se resumen también en la tabla 1. Se observó una disminución significativa del colesterol total ($p = 0,05$) y colesterol-HDL ($p < 0,05$) comparado con los niveles basales. Los cambios en triglicéridos y co-

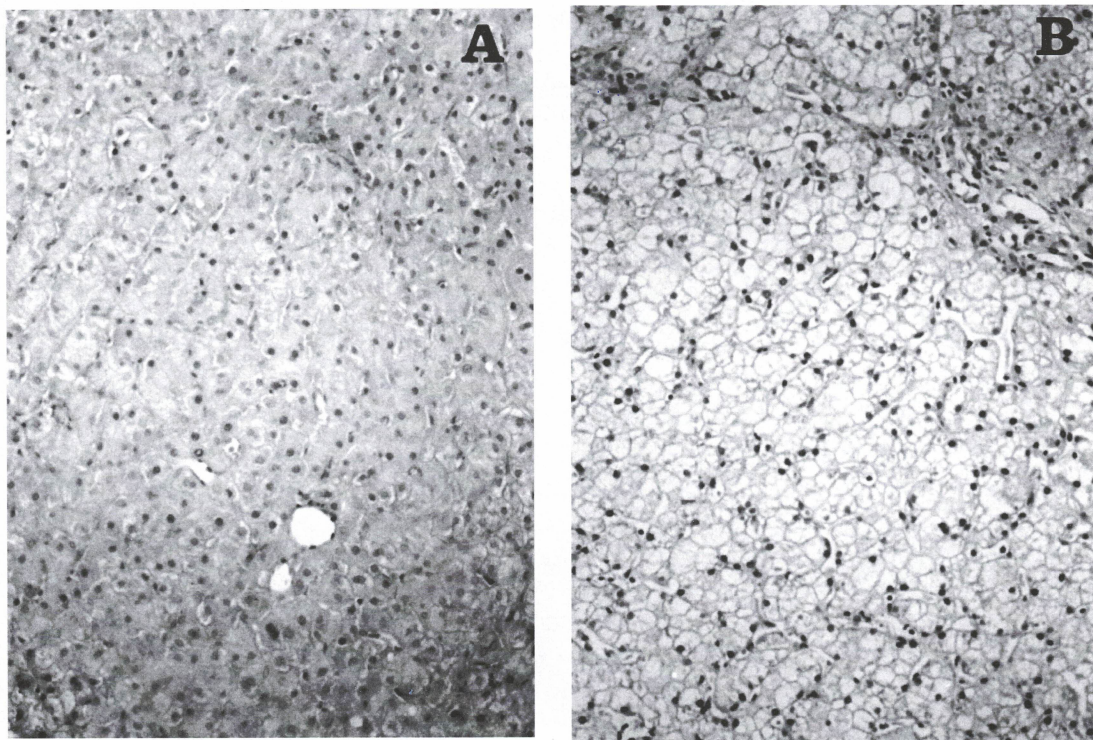


Figura 2: Fotografías de microscopía de luz de biopsia hepáticas con tinción de hematoxilina-eosina (x 200). A, hígado normal. B, glicogenosis, con hepatocitos aumentados de tamaño, redondeados, y con citoplasma claro por el contenido de glicógeno, que no se tiñe con las coloraciones de rutina.

lesterol-LDL, si bien tendieron a disminuir, no mostraron una diferencia significativa con los niveles pretratamiento.

DISCUSIÓN

La hepatomegalia es un problema relativamente frecuente en la práctica pediátrica. Las causas más comunes son las de origen infeccioso y tóxico, seguidas por las infiltrativas. Dentro de estas, las glicogenosis hepáticas se caracterizan por hepatomegalia masiva, hipoglicemia de ayuno y variable compromiso muscular¹. La glicogenosis tipo I es tal vez la mejor caracterizada, pues su sintomatología es la más dramática. Al comprometer tanto la glicogenolisis como la neoglucogénesis, hace a los pacientes muy susceptibles de presentar hipoglicemia en ayunas. Las otras glicogenosis de predominio hepático pueden presentar síntomas más insidiosos, como los que se describen en los pacientes de esta serie. Todos ellos

consultaron por hepatomegalia masiva; solo uno fue referido para estudio luego de presentar una convulsión por hipoglicemia. Sin embargo, en al menos 3 de ellos pudimos observar síntomas de hipoglicemia durante el ayuno previo al test de carga de glucosa, como sudoración, irritabilidad y palidez. Retrospectivamente, estos síntomas fueron reconocidos por algunos padres como un evento frecuente en sus hijos afectados y que se resolvían rápidamente luego de ingerir alimentos. Además, la mitad de los pacientes tenían un significativo retraso de talla, compatible con el carácter crónico de esta condición. El índice peso/talla adecuado es probablemente solo un reflejo de la hepatomegalia masiva, que determina un peso relativo del hígado elevado. Otros hallazgos clínicos consistentes fueron la “cara de muñeca” o “querubín” y el retraso de desarrollo psicomotor, particularmente en el área motora gruesa. Este puede deberse a una miopatía primaria por acumulación de glicógeno, reflejado en algunos pacientes como

Tabla 1

Hallazgos de laboratorio al momento del diagnóstico
y 6 a 12 meses posinicio del tratamiento

Examen	Basal ($\bar{x} \pm 1DE$)	Tratamiento	Valor p	Rango normal
Glicemia en ayunas (mg/dl)	48,3 $\pm$ 3,7	50,7 $\pm$ 12,5		60-120
SGOT (UI/l)	510 $\pm$ 202	410 $\pm$ 231,5		0-37
SGPT (UI/l) (n = 4)	264 $\pm$ 110	447 $\pm$ 132		0-40
GGT (UI/l)	143 $\pm$ 50	279 $\pm$ 57		4-50
Lactato basal (mmol/l)	1,4 $\pm$ 0,5	—		< 2,2
Lactato máximo (mmol/l)	5,4 $\pm$ 1,5	—	< 0,001*	—
Colesterol total (mg/dl)#	266 $\pm$ 41	214 $\pm$ 17	= 0,05	130-200
Triglicéridos (mg/dl)#	355 $\pm$ 66	323 $\pm$ 34	ns	50-200
Colesterol LDL (mg/dl)**	190 $\pm$ 52	135 $\pm$ 20	ns	—
Colesterol HDL (mg/dl) #	15,2 $\pm$ 1,7	23,6 $\pm$ 2,7	< 0,05	—
CK total (UI/l)	326,8 $\pm$ 227	—	—	24-195

Los valores reflejan el promedio de los 6 pacientes, salvo que se indique otro n * = valor p para comparación entre lactato basal y máximo durante test de carga de glucosa. # n = 5, **: n = 4.

elevación de la CK total. Otra causa secundaria del compromiso motor puede ser la utilización de proteínas de origen muscular para neoglucogénesis durante el período interprandial². Algunos autores sugieren que esta complicación miopática podría ser de evolución benigna, con resolución en la vida adulta, pero otros han demostrado una persistencia de la debilidad muscular^{1, 7}.

Para la comprobación diagnóstica utilizamos, en primer lugar, la prueba de carga de glucosa y/o galactosa en ayunas. La presencia de una hiperlactacidemia posprandial como la observada en todos nuestros pacientes es muy útil para la sospecha de una glicogenosis hepática³. Es también útil para descartar, dentro de estas, una glicogenosis tipo I, en la que se observa una hiperlactacidemia en ayuno por aumento compensatorio de la degradación de glicógeno a piruvato, sustancia que luego se convierte en lactato, y que se resuelve rápidamente luego del aporte de glucosa¹. La causa de la hiperlactacidemia posprandial en los pacientes con glicogenosis tipo III, VI o IX es desconocida. Fernandes y cols^{3, 8} han propuesto que la evaluación de estos pacientes incluya también una curva de lactato poscarga de galactosa, y la respuesta de glicemia a glucagón en ayunas y posprandial. El patrón de resultados podría definir el tipo de glicogenosis. En nuestro análisis hemos optado por

prescindir de estas pruebas adicionales, pues ponen a los pacientes en riesgo repetido de hipoglicemia por requerir ayuno prolongado previo a cada prueba, por la necesidad de extracciones repetidas de sangre, la prolongación de la hospitalización y porque el manejo nutricional es prácticamente idéntico para los tres tipos de glicogenosis hepáticas, GIII, GVI y GIX.

Nuestro siguiente elemento de diagnóstico fue, entonces, la biopsia hepática, que demostró la abundante acumulación de glicógeno intracelular en todos los casos. Si bien este material puede verse también en enfermedades mitocondriales, los antecedentes clínicos de los pacientes, junto con la magnitud del depósito observado, hacen menos probable este diagnóstico. La acumulación de glicógeno intracelular también permite descartar otras condiciones que se manifiestan como hepatomegalia con hipercolesterolemia, como la enfermedad de Wolman y la enfermedad por depósito de ésteres de colesterol. Un paciente mostró elementos de fibrosis aislada, que no constituía puentes porto-portales. Esto es una característica comúnmente descrita en la glicogenosis tipo IV, condición de mal pronóstico, pero también se ha descrito en GIII⁹. Para la caracterización definitiva del tipo de glicogenosis, es necesario realizar mediciones enzimáticas en leucocitos o tejido hepático. Estos

exámenes no están disponibles en este momento en laboratorios clínicos en nuestro país, y su alto costo los hacen de difícil acceso para nuestros pacientes. En aquellos pacientes en que se realizó, se confirmó la condición y se identificó el subtipo.

La dislipidemia secundaria es un hallazgo frecuente en las GH^{7, 10}. Su mecanismo no se conoce claramente. En nuestros pacientes, la hiperlipidemia fue marcada y con un patrón de hipercolesterolemia mixta, que se asocia a un aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular. Nuestro breve período de observación en este grupo de pacientes ha mostrado efectos benéficos de la dieta, con mejoría del perfil lipídico. Si bien la mayoría de los textos señalan que esta complicación se resuelve con el tiempo, hay casos en que esta hiperlipidemia continúa en la vida adulta⁷.

Las GIII, GVI y GIX suelen tener curso más benigno que las GI y GIV, con una resolución de los síntomas en la vida adulta, pero existen datos en la literatura que sugieren que algunos pacientes desarrollan, o persisten con, complicaciones crónicas. Entre ellas están las miopatías e hiperlipidemia descritas arriba, y también la aparición de miocardiopatías y adenomas hepáticos^{11, 12}. Dos observaciones en este limitado grupo de pacientes sugieren que la hipercolesterolemia y el daño hepático progresan rápidamente sin tratamiento, al menos al inicio de la enfermedad: el paciente 3 inició la dieta más tardíamente, después de los 4 años de edad y en su evaluación inicial en nuestro servicio tenía los niveles de colesterol y SGOT/SGPT más altos de este grupo de pacientes. La paciente 1 fue diagnosticada antes del año de edad, con mínima hepatomegalia, perfil lipídico normal y leve aumento de las enzimas hepáticas. Por este motivo, y por su corta edad, se mantuvo con indicaciones de régimen habitual. A los 9 meses después del diagnóstico había desarrollado un cuadro similar al resto de los pacientes, con gran hepatomegalia, aumento de SGOT y colesterol al doble del valor inicial y SGPT cuatro veces su valor basal. El seguimiento longitudinal de estos y otros pacientes será crucial para comprender la historia natural de las GH en nuestra población, la evolución de sus complicaciones y los efectos de la terapia.

Las GH, como todos los errores congénitos del metabolismo, son enfermedades hereditarias. La GIII, GVI y un subgrupo de las

GIX son enfermedades autosómicas recesivas, lo cual implica un riesgo de recurrencia de 1 en 4 para cada hermano, independiente de su sexo. La mayoría de las GIX son transmitidas por herencia recesiva ligada al cromosoma X, lo que implica que las manifestaciones son más severas en hombres².

El número de pacientes pediátricos chilenos con GH publicados hasta la fecha no es despreciable y es muy probable que existen otros casos no publicados o no reconocidos. Esto implica, en primer lugar, que este grupo de patologías no es infrecuente en nuestra población, por lo que las GH se deben incluir en el diagnóstico diferencial de pacientes con hepatomegalia "aparentemente asintomática" en la infancia, especialmente si se asocia a retraso de talla, debilidad muscular e hipercolesterolemia, aunque no haya antecedentes explícitos de hipoglucemia. Además, es posible que existan mutaciones fundadoras en nuestra población. El avance en la genética molecular permitirá comprobar estas hipótesis, contribuir a comprender la etiología de estas condiciones y probablemente facilitará el diagnóstico y tratamiento de nuestros pacientes¹².

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Dr. Y.T. Chen, director del Laboratorio de Enfermedades por Depósito de Glicógeno de la Universidad de Duke, EE.UU., la realización de la determinación enzimática en las muestras de nuestros pacientes.

REFERENCIAS

1. Fernandes J, Chen YT: Glycogen storage diseases. En: Fernandes J, Saudubray J-M, van den Berghe G., eds. *Inborn Metabolic Diseases*. Berlin: Springer-Verlag, 1995: 71-86.
2. Chen YT, Burchell A: Glycogen storage diseases. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D., eds. *The metabolic and molecular bases of inherited diseases*. New York: McGraw-Hill, Inc., 1995: 935-66.
3. Fernandes J, Huijing F, Van de Kamer JH: A screening method for liver glycogen diseases. *Arch Dis Child* 1969; 44: 311-7.
4. Fernandes J, Leonard JV, Moses JV, et al: Glycogen storage disease: recommendations for treatment. *Eur J Pediatr* 1988; 147: 226-8.
5. Golberg T, Slonim AE: Nutrition therapy for glycogen storage diseases. *J Amer Diet Assoc* 1993; 93: 1423-30.

6. Brinck P, Olguín H, Zacarías J: Glucogenosis: Hallazgos clínicos y de laboratorio en 22 enfermos. *Rev Chil Pediatr* 1985; 56: 403-11.
7. Smit GPA, Fernandes J, Leonard JV, et al: The long-term outcome of patients with glycogen storage diseases. *J Inherit Metab Dis* 1990; 13: 411-8.
8. Fernandes J, Koster JF, Grose WFA, Sorgedraeger N: Hepatic phosphorylase deficiency. *Arch Dis Child* 1974; 49: 186-91.
9. MacAdams AJ, Hug G, Bove KE: Glycogen storage disease, types I to IX. *Hum Pathol* 1974; 5: 463-87.
10. Rosenfeld EL, Chibisow IV, Karmansky IM, Tabolin VA, Chistova LV, Leontiev AF: Serum lipoproteins of patients with glycogen storage disease. *Clin Chim Acta* 1980; 102: 99-104.
11. Lee PJ, Leonard JV: The hepatic glycogen storage diseases-problems beyond childhood. *J Inherit Metab Dis* 1995; 18: 462-72.
12. Wolfsdorf JI, Holm IA, Weinstein DA: Glycogen storage diseases: Phenotypic, genotypic, and biochemical characteristics, and therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 801-23.



Alfredo Commentz L. Primer vicepresidente de la Sociedad Chilena de Pediatría y uno de los creadores del Hospital Manuel Arriarán Barros. Nació en Lima, de padres alemanes, pero adoptó la nacionalidad chilena. Gran investigador, al fallecer precozmente, la Sociedad Chilena de Pediatría le honró dando su nombre al primer premio que se instituyó en la pediatría nacional, destinado a destacar las investigaciones de mejor calidad.

Aporte Dr. Nelson A. Vargas C.
Proyecto Crónica de una Alegría: Historia de la Pediatría Chilena. Auspiciado por Nestlé S.A.