

Glucogenosis Hepática. Características clínicas, laboratoriales e imagenológicas en pacientes pediátricos menores de 15 años

Miguel Ochoa Andrade(1), Kevin Miranda(1), Christian Guilcapi(1), Natasha Giler(1), María Arguello(1), Jorge Aldean(1).
1Hospital Carlos Andrade Marín, Quito, Ecuador.

Dirección para correspondencia: Miguel Jacob Ochoa Andrade. Hospital Carlos Andrade Marín.
Email: a8_miguel@hotmail.com

RESUMEN

Antecedentes: La glucogenosis (GSD) hepática es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva caracterizada por la alteración del depósito de glucógeno en los tejidos. La enfermedad se presenta con hepatomegalia, debilidad muscular y retraso del crecimiento. Esta patología usualmente se diagnostica clínicamente a partir de los 6 meses de edad cuando la ingesta de alimentos del lactante es más espaciada y puede debutar con sintomatología de hipoglicemia. Debido a la inespecificidad de la presentación clínica de la enfermedad es muy importante la sospecha diagnóstica desde los centros de primer nivel de atención y su derivación oportuna a centros de especialidad.

Objetivo: Evaluar y describir el perfil nutricional y clínico en pacientes menores de 15 años con Glucogenosis Hepática.

Método: Se describe una serie de casos de 14 pacientes menores de 15 años con diagnóstico clínico de GSD hepática, atendidos en la consulta de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica del Hospital Carlos Andrade Marín entre 2016 y 2018. El diagnóstico se lo realizó de acuerdo a la clínica que presentó cada paciente como la presencia de distensión abdominal, hepatomegalia, adinamia, retraso en el crecimiento y datos laboratoriales como niveles de glicemia en sangre periférica, transaminasas, y realización de elastografía entre los principales. Se analizaron datos sociodemográficos, antropométricos, de laboratorio (transaminasas, glicemia periférica) y elastografía hepática. Para el análisis de datos se creó una base de datos en Microsoft Excel 2013 y se procesó con el programa Epi Info 7.

Resultados: En este grupo de casos, los tipos específicos de GSD hepática fueron tipo IX, 57,14% (8), tipo III, 28,57% (4) y tipo Ia-b, 14,29% (2) pacientes. La prevalencia de características clínicas ante la sospecha de la GSD hepática fueron: hepatomegalia 100% (14), y retraso en el crecimiento el 64,3% (9). De acuerdo a los exámenes de sangre periférica los valores promedio de transaminasas hepáticas (AST/TGO U/L) (ALT/TGP U/L) y glucosa, fueron de 364 ± 384 , 302 ± 255 y 61 ± 15 mg/dL, respectivamente. La elastografía con la que se evaluó el nivel de fibrosis hepática al momento del diagnóstico arrojó los siguientes resultados: F0 (no fibrosis hepática) en el 28,57% (4), F1 con el 28,57% (4), F2-F3 con el 35,71% (5), y F4 7,14%.

Conclusión: La Glucogenosis es una patología que debería ser sospechada a tiempo en centros del primer nivel de salud para luego referir oportunamente los casos a los centros de referencia. La hepatomegalia y el retardo en el crecimiento son signos cardinales de alerta para la sospecha de esta patología.

Palabras clave: Glucogenosis (GSD) hepática, transaminasas, glucosa, elastografía.

Hepatic glycogenosis. Clinical, laboratory and imaging characteristics in pediatric patients under 15 years old

ABSTRACT

Background: The hepatic glycogenosis (GSD) is an inherited autosomal recessive disease characterized by the alteration of glycogen deposition in tissues. The disease presents with hepatomegaly, muscle weakness and growth retardation. This pathology is usually diagnosed clinically from 6 months of age when the food intake in lactation is broader and may debut with symptoms of hypoglycemia. Due to the non-specificity of the clinical presentation of the disease, diagnostic suspicion is very important from first-level care centers and its timely referral to specialty centers.

Objective: To evaluate and describe the nutritional and clinical profile in patients under 15 years old with Hepatic glycogenosis.

Method: We describe a series of cases of 14 patients under 15 years of age with a clinical diagnosis of hepatic GSD, attended at the Gastroenterology and Pediatric Nutrition consultation at the Carlos Andrade Marín Hospital between 2016 and 2018. The presence of abdominal distension, hepatomegaly, asthenia, growth retardation and laboratory data, levels of glycemia in capillary blood, transaminases, and the realization of elastography among the main ones.

Sociodemographic, anthropometric, laboratory (transaminases, capillary glycemia) and hepatic elastography data will be analyzed. For the analysis of the data, a database was created in Microsoft Excel 2013 and processed with the Epi Info 7 program.

Results: In this group of cases, the specific types of hepatic GSD were type IX, 57.14% (8), type III, 28.57% (4) and type Ia-b, 14.29% (2) patients. The prevalence of clinical features due to the suspicion of hepatic GSD were: 100% hepatomegaly (14), and 64.3% growth retardation (9). According to the peripheral blood tests, the average values of hepatic transaminases (AST / TGO U / L) (ALT / TGP U / L) and glucose were 364 ± 384 , 302 ± 255 and 61 ± 15 mg / dL, respectively. The elastography with which the level of liver fibrosis was evaluated at the time of diagnosis yielded the following results: F0 (without liver fibrosis) in 28.57% (4), F1 with 28.57% (4), F2 - F3 with 35.71% (5), and F4 7.14%.

Conclusion: the glycogenosis is a pathology that should be suspected for a time in the centers of the first level of health and then refer cases to reference centers in a timely manner. Hepatomegaly and growth retardation are cardinal warning signs for the suspicion of this pathology.

Key words: Hepatic glycogenosis (GSD), transaminases, glucose, elastography.

INTRODUCCIÓN

La Glucogenosis (GSD) hepática es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva caracterizada por la alteración del depósito de glucógeno en los tejidos. El depósito anormal de glucógeno es más abundante en hígado y músculos. El fenotipo clínico es similar entre todas las variantes (muscular, hepática y generalizada); suele asociarse con hipoglucemia, hepatomegalia, debilidad muscular y retraso del crecimiento.

En Ecuador existe poca información sobre la GSD hepática y notoriamente, esta patología no está incluida dentro del listado de enfermedades catastróficas del Ministerio de Salud Pública. De acuerdo a la Comunidad Latinoamericana de Glucogenosis Hepática, esta patología no tiene cifras exactas sobre la cantidad de personas que pueden tener la enfermedad, sin embargo, se ha estimado que en todo el continente sur habrían unas 7000 personas con GSD. A nivel mundial, de acuerdo a la Asociación Española de Enfermos de Glucogenosis, su prevalencia es una de cada 100.000 personas. (1).

Las enfermedades por depósito de glucógeno comprenden varias anomalías enzimáticas, sus transportadores de la síntesis de glucógeno y la degradación. (2). Al menos 15 tipos de enfermedades se han identificado, todas con un metabolismo anormal del glucógeno y su acumulación dentro de las células, estas enzimas normalmente catalizan reacciones que finalmente convierten los compuestos de glucógeno en glucosa, su resultado la acumulación de glucógeno en los tejidos. Se han descrito e identificado distintos tipos de glucogenosis según el déficit enzimático responsable, se describe a continuación el defecto de la enzima y tipo de GSD, aclarando que las GSD hepáticas son (Ia, Ib, III, IV, VI y IX) (3), la GSD Tipo Ia o enfermedad de Von Gierke, se debe al déficit de la glucosa 6 fosfatasa, en la cual puede existir presencia de adenomas hepáticos, la GSD hepática Ib con déficit en la glucosa 6 fosfatasa translocasa, la GSD hepática Ib con una particularidad, la presentación de leucopenia (4), en la tipo II o enfermedad de Pompe el ácido lisosomal α -1,4-glucosidasa (ácido maltasa) con actividad α -1,6-glucosidasa va a ser el afectado, la tipo III o enfermedad de Cori, la enzima desramificante (α -1,6-glucosidase) es la afectada y la tipo V o enfermedad de

McArdle su afectación será en la miofosforilasa, estos 4 tipos son patologías autosómicas recesivas, la enfermedad de Tarui (GSD tipo VII, deficiencia de fosfofructoquinasa), con las anteriores son unas que causan debilidad muscular significativa. Los tipos de GSD restantes no son benignos, pero son menos significativos clínicamente; por lo tanto, inicialmente se debe tener en cuenta los tipos de GSD antes mencionados. Siendo en general, las GSD de condiciones autosómicas recesivas, la GSD tipo IX se caracteriza por presentar su condición ligada al cromosoma X. Incluso se han reportado varias mutaciones diferentes para cada trastorno. (5, 6, 9)

Generalmente la hipoglucemia es la manifestación primaria de la GSD hepática, en la infancia puede evidenciarse retraso del crecimiento, hipotonía y distensión abdominal secundario a una hepatomegalia prominente. La hipotonía puede conducir al desarrollo motor retardado. El cuadro clínico puede variar dependiendo de la alteración enzimática en cada uno de los subtipos de Glucogenosis

El diagnóstico de la glucogenosis hepática es posible con el cuadro clínico y exámenes complementarios que incluyen: mediciones de glicemia, lactato, cuerpos cetónicos, ácido úrico, perfil lipídico, hemograma, sobrecarga oral de glucosa, curvas de glucagón y galactosa, niveles de enzimas hepáticas, realización de elastografía hepática, defecto enzimático en biopsia de hígado o eritrocitos. Los estudios genéticos para determinar el subtipo de glucogenosis son necesarios, lamentablemente en nuestro país no se dispone, al momento todos los pacientes que reportamos están en espera a la realización para confirmación del diagnóstico con apoyo del grupo de investigación de esta patología a nivel mundial

Las técnicas de imagen como la elastografía hepática, son de gran ayuda para confirmar la presencia de fibrosis o cirrosis hepática a la sospecha clínica de esta patología. Los casos del presente estudio tienen al momento manejo y seguimiento interdisciplinario, cuyos resultados serán oportunamente publicados.

El objetivo del presente reporte es describir clínicamente los casos de GSD hepática diagnosticados durante 2016–2018, específicamente se presenta el perfil sociodemográfico, el diagnóstico clínico y de laboratorio de pacientes < 15 años,

atendidos en el hospital de especialidades Carlos Andrade Marín.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio descriptivo de una serie de casos. Se incluyeron 14 pacientes pediátricos < 15 años a quienes se clasificó de acuerdo al grupo etario según la clasificación de la OMS (7), con diagnóstico clínico de Glucogenosis Hepática apoyado con exámenes complementarios de laboratorio e imagenología, atendidos en la consulta de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín (HECAM). Se formó una base de datos de pacientes pediátricos con presencia de distensión abdominal, retraso en crecimiento, presencia de hepatomegalia y alteraciones en transaminasas hepáticas e hipoglucemia en sangre periférica. Se clasificó a los pacientes de acuerdo a las características clínicas y resultados de exámenes complementarios de enzimas hepáticas, nivel de glicemia en sangre periférica, y elastografía. (2,12)

Las muestras de sangre para cálculo de niveles de transaminasas así como niveles de glicemia periférica fueron procesadas en el laboratorio del HECAM. Los niños que presentaron características clínicas compatibles con Glucogenosis Hepática fueron remitidos al Área de Imagenología de la misma casa de salud para realización de ultrasonido abdominal. Se utilizó el equipo Samsung, RS80A con shear wave elastography por punto, sonda curva de 5 a 7 Mhz (Megahertz), donde fueron valorados con EH (elastografía hepática) y el resultado fue clasificado de acuerdo a la escala METAVIR para fibrosis hepática F0 (ausencia de fibrosis), F1 (fibrosis leve), F2-F3 (fibrosis moderada-grave), y F4 (cirrosis). (8)

Para la realización del presente estudio se obtuvo el consentimiento informado de cada representante del paciente con esta patología. Para el análisis se creó una base en Microsoft Excel 2007, la información se procesó con Epi Info. 7. Se calculó porcentajes para variables cualitativas y para las variables continuas se calcularon promedios y su desviación estándar. Para el cálculo del índice nutricional (z-score) se utilizó el Statistical Analysis Software SAS University Edition.

RESULTADOS

Las características sociodemográficas de 14 pacientes con diagnóstico de Glucogenosis hepática se indican en la Tabla 1. La mayoría de los pacientes fueron hombres con una relación aproximada de 4:1, con un rango de edad entre dos y quince años. El 71,4% (7) de los casos que acudieron a consulta son de la provincia de Pichincha, el 21,43% de Manabí y el 7,14% de Imbabura. En cuanto al diagnóstico clínico y laboratorio, de acuerdo al tipo de Glucogenosis Hepática (2,12) el 57,14% (8) correspondió al tipo IX, 28,57% (4) al tipo III y 14,29% (2) al tipo Ia y Ib.

El diagnóstico clínico de Glucogenosis hepática se lo realizó en base a la anamnesis, examen físico y exámenes complementarios laboratoriales, al momento todos los pacientes que reportamos están en espera a la realización

para confirmación del diagnóstico a través de pruebas genéticas, con apoyo del grupo de investigación mundial de esta patología.

Las características clínicas y laboratoriales (Tabla 2) presentes ante la sospecha de Glucogenosis Hepática fueron la hepatomegalia en el 100% (n=14) en todos los tipos de GSD, evidencia de retraso en la talla en 9 pacientes (64,29%), de los cuales 8 pacientes poseen GSD hepática tipo-IX y un paciente GSD hepática tipo-III. En la GSD hepática Ia, se reporta la presencia de adenoma hepático y disfunción sistólica leve en un paciente, en la GSD hepática tipo Ib se identificó ganglios en cadena inguinal bilateral de 10 mm, neutropenia y litiasis coraliforme. En la variable tipo III de GSD hepática se reportó en un paciente la distensión abdominal. En la variante tipo-IX de GSD, se encontró retraso de la talla de acuerdo al potencial genético, y diaforesis nocturna.

Como se evidencia en la Tabla 2, existe una notable elevación de transaminasas hepáticas y una disminución de los niveles de glucosa en sangre periférica. Las medidas antropométricas como el peso, talla e IMC de cada paciente se agruparon de acuerdo a grupos etarios (Tabla 3), finalmente, en la Tabla 4 se indican los resultados de la elastografía hepática (EH) que demuestran más del 70% de pacientes con GSD hepática presentan algún nivel de daño en este órgano.

DISCUSIÓN

El glucógeno es la fuente primaria de energía para la actividad muscular de alta intensidad, proporcionando sustratos para la generación del ATP. La edad de inicio de la glucogenosis varía desde la vida intrauterina hasta la edad adulta. Los tipos de Glucogenosis se clasifican con números romanos acorde a la cronología con que se han ido descubriendo el efecto de la enzima responsable.

El metabolismo del glucógeno hepático, se realiza mediante la síntesis y degradación por una serie de reacciones enzimáticas. La primera parte del proceso de degradación implica la transformación del glucógeno en glucosa conocida como glucogenólisis, la posterior transformación de glucosa en piruvato se conoce como glucólisis, el proceso inverso de transformación de piruvato en fructosa para formar nuevamente glucosa se denomina gluconeogénesis; son vías no reversibles, reguladas mediante hormonas y enzimas activadoras o inhibidoras, dependiendo de las necesidades energéticas.

La GSD hepática es una patología que al realizar el diagnóstico inicial llama la atención varias características clínicas evidentes, en nuestro estudio la mayoría de pacientes presentaron hepatomegalia, distensión abdominal, retraso en el crecimiento y alteración a nivel laboratorio en niveles de glicemia de sangre periférica disminuidos, enzimas hepáticas muy elevadas, así como presencia de fibrosis hepática, criterios que concuerdan para definir inicialmente a una GSD hepática. El tratamiento para esta enfermedad debe ser muy bien enfocado a la cantidad de carbohidratos, grasas, proteínas, vitaminas y minerales con

el fin de mantener niveles de glicemia normales y evitar graves consecuencias.

A nivel mundial y de Latinoamérica existen escasos reportes de casos con GSD hepática, de los casos reportados en Cartagena y Bolivia, las características clínicas como distensión abdominal, hepatomegalia, así como los resultados de exámenes complementarios laboratoriales con niveles de glicemia disminuidos y elevación notoria de enzimas hepáticas concuerdan con nuestros resultados presentados de nuestra serie de casos. (10, 11)

La GSD hepática se produce debido a diferentes alteraciones en las reacciones enzimáticas descritas anteriormente, estos cambios se logran evidenciar como consecuencias clínicas y/o bioquímicas.

En nuestro país no existen reportes de GSD hepática, la importancia de esta patología debería ser sospechada a tiempo en centros de primer nivel de salud. Ante pacientes pediátricos con glucogenosis se debería trabajar y formar un equipo interdisciplinario, fundamental para evitar serias complicaciones.

LIMITACIONES

En nuestro país es limitado el acceso a exámenes complementarios genéticos, en el presente estudio se reporta

pacientes con GSD hepática diagnosticados clínicamente y por estudios de laboratorio.

CONCLUSIONES

Un diagnóstico clínico precoz con la confirmación en exámenes complementarios laboratoriales y elastografía hepática podemos llegar a determinar la existencia de esta patología, es indispensable el conocer las características clínicas y divulgarlo a todos los médicos que día a día estamos en contacto con pacientes pediátricos, en nuestro país la publicación de reporte de casos de una patología muy interesante como la GSD hepática es muy valedero. El equipo de salud debe estar capacitado para detección temprana de este tipo de enfermedades, con el fin de brindar apoyo en alguna complicación, así como un manejo interdisciplinario ayudando en el cambio de pronóstico y mejora en la calidad de vida de los pacientes. Próximamente se presentará el seguimiento de este estudio.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaramos no tener ningún conflicto de interés.

Tabla 1. Características demográficas de pacientes pediátricos con Glucogenosis hepática

Variable	No	%
Sexo (n=14)		
Hombre	12	85,71%
Mujer	2	14,29%
Edad (n=14)		
Adolescente (10-15 años)	3	21,43%
Escolar (5-9 años)	5	35,71%
Preescolar (2-4 años)	6	42,86%
Procedencia (n=14)		
Imbabura	1	7,14%
Manabí	3	21,43%
Pichincha	10	71,43%
Tipo de Glucogenosis (n=14)		
Tipo I	2	14,29%
Tipo III	4	28,57%
Tipo IX	8	57,14%

Tabla 2. Características clínicas y exámenes complementarios laboratoriales al diagnóstico inicial de pacientes pediátricos con glucogenosis hepática

Tipo de Glucogenosis Hepática (n=14)	Exámenes complementarios laboratoriales (n=14)			Características clínicas al diagnóstico (n=14)
	Nivel de Transaminasas (U/L)		Nivel de glicemia periférica (mg/dL) Promedio ± DE 61±15	
	AST (TGO) Promedio ± DE 364±384	ALT (TGP) Promedio ± DE 302 ± 255		
Tipo Ia	217	288	69	Hepatomegalia, adenoma hepático, disfunción sistólica leve
Tipo Ib	33,7	67	51	Hepatomegalia, neutropenia, ganglios inguinales, litiasis coraliforme
Tipo III ₁	980	680	64	Hepatomegalia, distensión abdominal
Tipo III ₂	383,2	368	64	Hepatomegalia
Tipo III ₃	225	278	74	Hepatomegalia, retraso de talla
Tipo III ₄	418	339	50	Hepatomegalia
Tipo IX ₁	76	56	41	Hepatomegalia, retraso de talla
Tipo IX ₂	619	566	70	Hepatomegalia, retraso de talla
Tipo IX ₃	280	383	61	Hepatomegalia, retraso de talla
Tipo IX ₄	120	90	54	Hepatomegalia, retraso de talla
Tipo IX ₅	80,1	57,5	59	Hepatomegalia, retraso de talla
Tipo IX ₆	77	72	73	Hepatomegalia, retraso de talla
Tipo IX ₇	1361	867	99	Hepatomegalia, retraso de talla, diaforesis nocturna
Tipo IX ₈	235	128	38	Hepatomegalia, retraso de talla

DE= desviación estándar, la numeración como subíndice en el tipo de GSD hepática corresponde al número de paciente.

Tabla 3. Medidas antropométricas de pacientes pediátricos con glucogenosis hepática

Medidas antropométricas	Glucogenosis Hepática (n=14)											
	Preescolar (2-4 años) (n=6)				Escolar (5-9 años) (n=5)				Adolescente (10-15 años) (n=3)			
	< -2 z-score Desnutrición % (n)	≥ -2/≤ 1 z-score Normal % (n)	>1/≤ 2 z-score Sobrepeso % (n)	> 2 z-score Obesidad % (n)	< -2 z-score Desnutrición % (n)	≥ -2/≤ 1 z-score Normal % (n)	>1/≤ 2 z-score Sobrepeso % (n)	> 2 z-score Obesidad % (n)	< -2 z-score Desnutrición % (n)	≥ -2/≤ 1 z-score Normal % (n)	>1/≤ 2 z-score Sobrepeso % (n)	> 2 z-score Obesidad % (n)
Peso (kg)	50% (3)	50% (3)	0	0	20% (1)	80% (4)	0	0	0	100% (3)	0	0
Talla (cm)	66,67% (4)	33,33% (2)	0	0	60% (3)	40% (2)	0	0	66,67% (2)	33,33% (1)	0	0
Índice de Masa Corporal (kg/m2)	0	66,67% (4)	33,33% (2)	0	0	40% (2)	60% (3)	0	0	66,67% (2)	33,33% (1)	0

Tabla 4. Elastografía en pacientes con glucogenosis hepática

Variable	No	%
Clasificación METAVIR (n=14)		
F0 (Ausencia de fibrosis hepática)	4	28,57%
F1 (Fibrosis hepática leve)	4	28,57%
F2-F3 (Fibrosis hepática moderada-severa)	5	35,71%
F4 (Cirrosis)	1	7,14%

REFERENCIAS

- Cohen, D. Comunidad Latinoamericana de Glucogenosis Hepáticas, 2016. <https://www.ucc.edu.co/medellin/prensa/2016/Paginas/segundo-encuentro-de-glucogenosis.aspx> / <http://www.glucolatino.org/glucogenosis/que-es-la-glucogenosis/>
- Weinstein et al. Inborn Errors of Metabolism with Hypoglycemia Glycogen Storage Diseases and Inherited Disorders of Gluconeogenesis. *Pediatr Clin N Am* 65 (2018) 247–265. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2017.11.005>
- Guía Metabólica. Glucogenosis Hepáticas. Passeig Sant Joan de Déu, 2 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona, España. Disponible en: www.hsjdbcn.org / www.guiametabolica.org / https://metabolicas.sjdhospitalbarcelona.org/sites/default/files/glucogenosis_hepaticas_DIP_ES.pdf
- Visser G, Rake JP, Fernandes J, et al. Neutropenia, neutrophil dysfunction, and inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib: results of the European Study on Glycogen Storage Disease type I. *J Pediatr* 2000; 137:187–91
- Labrune, P., Trioche Eberschweiler, P., Mollet Boudjemline, A., Hubert Buron, A., y Gajdos, V. (2010). *Glucogenosis. EMC - Pediatría*, 45 (3), 1–13. doi: 10.1016 / s1245-1789 (10) 70170-0
- Kumari, A. (2018). *Trastornos del almacenamiento de glucógeno. Dulce bioquímica*, 53-57. doi: 10.1016 / b978-0-12-814453-4.00012-1
- Whiska Montaña. Grupo Etario OMS. Junio. <https://es.scribd.com/doc/145170150/Grupo-Etario>. Published 2013. Accessed November 1, 2016
- Carrión, J. Et, al. Elastografía hepática. Documento de posicionamiento de la Societat Catalana de Digestologia. Elsevier España, 2011. Disponible en: http://www.scdigestologia.org/docs/docs_posicionament/posicionamentelastografia_GyH-2011.pdf
- Lee PJ. Glycogen storage disease type I: pathophysiology of liver adenomas. *Eur J Pediatr* 2002; 161 (suppl1):S46-S49.
- Alvear Ciro C, Barboza Miriam, Rodríguez Zeudy K. Glycogen storage disease: report of two cases in the city of Cartagena Enfermedades de depósito de glucógeno: informe de dos casos en la ciudad de Cartagena. *Colomb. Med.* [Internet]. 2010 Mar; 41(1): 76-81. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1657-95342010000100010&lng=en
- Rodríguez, J. Et,al. GLUCOGENOSIS: CARACTERIZACIÓN CLÍNICA - PATOLÓGICA DEL PRIMER CASO DESCRITO EN BOLIVIA EN UN PACIENTE PEDIÁTRICO, *Rev Med La Paz*, 21(2); Julio - Diciembre 2015
- Chen MA, Weinstein DA. Glycogen storage diseases : Diagnosis , treatment and outcome. 2016;1:45–72.