

REPORTE DE CASO – CASE REPORT

Relación entre Consanguinidad y Glucogenosis Tipo IV en una Familia del Medio Rural *

*Univs. Aura D. Herrera-Martínez, María A. Henríquez-Recine,
Dr. Pedro Ramón Estrada Corona*

*Escuela de Medicina “Dr. Pablo Acosta Ortiz”, Universidad Centro Occidental Lisandro
Alvarado, Barquisimeto, Lara, Venezuela.*

E-mail: aurita.dhm@gmail.com

Acta Científica Estudiantil 2008; 6(4):206-215.

Recibido 30 Oct 08 – Aceptado 03 Nov 08

*Este trabajo fue previamente presentado en parte en el XXIII Congreso Científico Internacional de la Federación Latinoamericana de Sociedades Científicas de Estudiantes de Medicina (XXIII CCI FELSOCM), Iquique, Chile, Octubre 2008.

Resumen

Las relaciones de consanguinidad en nuestra población rural tienden a ser una práctica frecuente expresándose en forma de patologías con herencia autosómica recesiva muchas de las cuales comprometen la vida del paciente. Uno de estos trastornos, de base metabólica, es la Glucogenosis tipo IV, enfermedad poco frecuente, en la cual existe deficiencia de la enzima ramificante hepática conduciendo a la producción de un glucógeno anómalo de estructura semejante a la amilopectina, que se acumula en todos los tejidos particularmente en hígado, músculo esquelético, cerebro, médula espinal y corazón pudiendo considerarse una enfermedad sistémica. Su forma de presentación hepática cursa con interrupción del crecimiento, hepatoesplenomegalia, distensión abdominal, hipotonía, debilidad o atrofia muscular, hiporreflexia, cirrosis hepática progresiva, hipertensión portal, ascitis, insuficiencia hepática y muerte a temprana edad. Se presenta el caso de una paciente producto de padres consanguíneos en segunda generación, con antecedente de: madre con dos abortos previos, tres hermanos fallecidos con hepatoesplenomegalia; uno de ellos con diagnóstico inicial de Enfermedad de Gaucher tipo I, sin embargo, su autopsia reveló extensa cirrosis e infiltración intracitoplasmática PAS(+) leve de histiocitos, afección de células de bazo, médula ósea y cerebro sugestivos de Glucogenosis tipo IV. La paciente, cursaba con talla baja (p10), hepatomegalia, hipotonía axial, hiporreflexia osteotendinosa y retraso en el desarrollo psicomotor, signos que corresponden a la patología descrita. Fue hospitalizada en varias oportunidades por desequilibrio ácido base sin respuesta a tratamiento, fallece a los dos años sin diagnóstico definitivo, el cual se clarifica retrospectivamente al investigar autopsia del hermano.

Palabras Clave: consanguinidad, amilopectina, infiltración intracitoplasmática PAS(+).

(fuente: DeCS Bireme)

Abstract

Consanguinity relationships in our rural population is a frequent practice which have tendency to be expressed like pathologies with autosomic recessive inheritance, most of them compromise patient's life. One of these disorders, with a metabolic basis, is Glycogen storage disease type IV, not a common disease, in which there is a deficiency of the hepatic branching enzyme resulting at abnormal glycogen production that resembles an amylopectin-like structure; it accumulates in all tissues specially liver, skeletal muscle, brain, spinal cord and heart, by the way, this disorder is considered a systemic disease. It's hepatic presentation curses with growth detention, hepatosplenomegaly, abdominal distention, hypotonia, wickness and muscular atrophy,

hyporreflexia, progressive liver cirrhosis, portal hypertension, ascites, liver failure and early death. This is the case of a patient product of consanguineous parents in second generation with antecedent of: mother with two previous abortions, three dead sibs with hepatosplenomegaly; one of them with initial diagnosis of Gaucher Disease type I, nevertheless the autopsy revealed an extended cirrhosis and intracytoplasmatic inclusions PAS (+) at hepatocytes, spleen's and brain's cells suggesting Glycogen Storage Disease type IV. The patient had short stature (p10), hepatosplenomegaly, axial hypotonia, hyporreflexia and psychomotor's development delay, these signs correspond to the previously described pathology. She was hospitalized in several opportunities by acid base disorders without response to treatment; she died at the age of two years without definitely diagnosis which was clarified thanks to retrospective investigation of brother's autopsy.

Key Words: Consanguinity, amylopectin, intracytoplasmatic inclusions PAS (+).

(Source: *DeCS Bireme*)

Introducción

Las glucogenosis son un grupo heterogéneo de patologías caracterizadas por trastornos en el almacenamiento y utilización del glucógeno. La Glucogenosis tipo IV, enfermedad de Andersen o amilopectinosis, es la enfermedad de almacenamiento del glucógeno más rara en Europa, fue originalmente descrita por Andersen en 1.956 como una cirrosis familiar con acumulación de glucógeno anormal. En ella, el hígado muestra una compleja trama producto de un defecto de la amilo (1,4 - 1,6) transglucosidasa o enzima ramificante debido a una mutación en su gen codificante, localizado en el cromosoma 3p12 y del cual existen numerosas variaciones alélicas. Su patrón de herencia es autosómico recesivo.

Esta enzima interviene junto a la glucógeno sintasa en la síntesis del glucógeno. El defecto enzimático, conduce a la producción de una molécula de glucógeno deficiente con cadenas periféricas más largas y pocos puntos de ramificación, su estructura es semejante a la amilopectina y se acumula en todos los tejidos, principalmente en hígado, musculo esquelético, sistema nervioso, médula ósea y corazón constituyendo un trastorno sistémico.

Chen et al y Sorrell et al, describen la forma de presentación hepática clásica como la más común, iniciándose en los primeros 18 meses de vida y manifestándose con interrupción del crecimiento, hepato-esplenomegalia, distensión abdominal, síntomas gastrointestinales inespecíficos, hipotonía, debilidad y atrofia muscular, hipo o arreflexia, cirrosis hepática con progresión a hipertensión portal, ascitis, varices esofágicas y muerte a los 4 ó 5 años de edad. El fallecimiento se debe a falla hepática, hemorragia digestiva, falla cardiaca o sepsis.

Las relaciones de consanguinidad son una práctica cotidiana en nuestro medio rural implicando un aumento del riesgo en la manifestación de diversas patologías. Se presenta un paciente producto de padres consanguíneos en su segunda generación, con antecedente de tres hermanos (dos varones y una hembra) fallecidos a la edad de 2 años con hepatoesplenomegalia por lo que se infiere una mutación de herencia autosómica recesiva. La paciente presenta los hallazgos clínicos previamente descritos, fallece como consecuencia de un desequilibrio acido base, con un diagnóstico no precisado, el cual se esclarece

retrospectivamente al analizar hallazgos histológicos en autopsia de hermano fallecido.

Reporte de Caso y Discusión

Motivo de Consulta:

Disnea, decaimiento, hiporexia

Enfermedad actual:

Preescolar femenina de 2 años quien consulta por aparición progresiva desde el día de ayer 04-09-07 de disnea, concomitantemente hiporexia y decaimiento motivo por el cual consulta y es ingresada

Antecedentes :

Antecedentes Personales No Patológicos

Perinatales: Producto de X gesta de madre de 28 años, embarazo controlado complicado con infecciones del tracto urinario a repetición diagnosticadas por examen de orina sin urocultivo, recibió tratamiento que no precisa. Parto eutócico simple a término sin complicaciones aparentes, APGAR no reportado, según la madre respiró y lloró espontáneamente. Peso al nacer: 3.200g (p 10 - p 50) talla al nacer 51 cms (p 50). Psicomotor: retraso en desarrollo psicomotor: sostuvo la cabeza a los 3 meses, se sentó a los 12 meses, se paró a los 18 meses, a los 2 años aún no hablaba.

Antecedentes Personales Patológicos

A los 25 días de vida presenta hiporexia y quejido espiratorio motivo por el cual acude a la Emergencia del Hospital Pediátrico Agustín Zubillaga en la ciudad de Barquisimeto. El examen físico al momento del ingreso reportó que se encontraba pálida, decaída, con quejido espiratorio, fontanela anterior abombada; la hematología completa revelaba una leucocitosis con neutrofilia, es ingresada para el descarte de sepsis y meningitis. Llama la atención la presencia de acidosis metabólica persistente que no corregía a pesar de recibir bolos de bicarbonato de sodio en varias oportunidades. Fue valorada por el servicio de nefrología quienes establecen el diagnóstico de acidosis tubular renal. Presentó a su vez cifras elevadas de urea y creatinina plasmática planteándose una insuficiencia renal; también existía hepatomegalia sin hipoglicemia, elevación de lactato sérico y del anión gap. Por limitaciones económicas no se realiza estudio de amonio sérico, cuerpos cetónicos y otros estudios metabólicos.

Es referida a la Unidad de Genética Médica de la Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado en septiembre de 2.005 donde al ser evaluada se encontró al examen físico una fontanela anterior amplia, sin dismorfias faciales, hígado a 3 cms del reborde costal derecho con línea medio claviclar, discreta hipotonía axial, hiporreflexia, movilización activa de extremidades, resto del examen físico sin alteraciones. Se plantea un diagnóstico probable de enfermedad de Gaucher tipo I

Se practicaron los siguientes estudios:

Eco abdominal simple (05-09-2.005) el cual reporta cavernomatosis de la vena porta y enfermedad renal grado II

Eco doppler abdominal (13-09-2.005) el cual reportó cavernomatosis portal intrahepática sin imágenes de trombos, con un sistema hepático y suprahepático sin alteraciones en el flujo.

Ecocardiograma y TAC de cráneo (27-09-2.005) normales.

Potencial auditivo de tallo encefálico (27-09-2.005): normal

Se envía muestra el 12-10-2.005 al Instituto de Estudios Avanzados en la ciudad de Caracas para realizar diagnóstico de enfermedad de Gaucher tipo I pero no hay reportes de la misma

A los 5 meses (10-01-06) es nuevamente hospitalizada durante 53 días por acidosis metabólica descompensada, es nuevamente valorada por nefrología para tratar acidosis metabólica persistente y trastorno hidroelectrolítico (hipercalcemia), se indica tratamiento con KayaxalateR. El servicio de endocrinología también la evalúa y plantean insuficiencia suprarrenal e hiperaldosteronismo. Egresas con diagnóstico de insuficiencia renal crónica.

Infección del tracto urinario a los 6 meses con manejo ambulatorio sin secuelas.

A los 8 meses (04-08-06) bronconeumonía, manejo ambulatorio sin complicaciones

A la edad de 10 meses acude a consulta externa de Nefrología con exámenes paraclínicos que revelan un hipocalcemia (Ca sérico 5.5 mg-dL) anemia (Hb 7.1 g-dL) por lo que indican incremento de la ingesta de calcio, eritropoyetina, ácido fólico e hierro vía oral; otros exámenes paraclínicos expresaban una hipercalcemia (K 9.16 mg-dL) y niveles de parathormona en 1.004 pg-dL por lo que se plantea un hiperparatiroidismo terciario con probable lesión ocupante de espacio en cuello; la TAC de cuello resultó ser normal.

Valoración por Unidad de Genética Médica en año 2.006 en la cual se pone en duda el diagnóstico de enfermedad de Gaucher tipo I debido al análisis histológico de biopsia hepática y de médula ósea de hermano fallecido en la cual se evidencia fibrosis y cirrosis extensa que rodeaban cúmulos de hepatocitos de apariencia normal; en médula ósea se observaron histiocitos aumentados de tamaño que presentaban material granular en su citoplasma PAS (+) débil con desplazamiento periférico del núcleo celular (Figura 1), con lo cual, se infiere un síndrome de Andersen o glucogenosis tipo IV debido a que el daño hepático extenso conduce a cirrosis e insuficiencia hepática.

Historia familiar:

El árbol genealógico se muestra en la Figura 2, la paciente es la decima gesta de padres consanguíneos en su segunda generación (primos segundos) la madre contaba con 28 años y el padre 53 años al momento del nacimiento. Los progenitores eran fenotípicamente normales sin retardo mental.

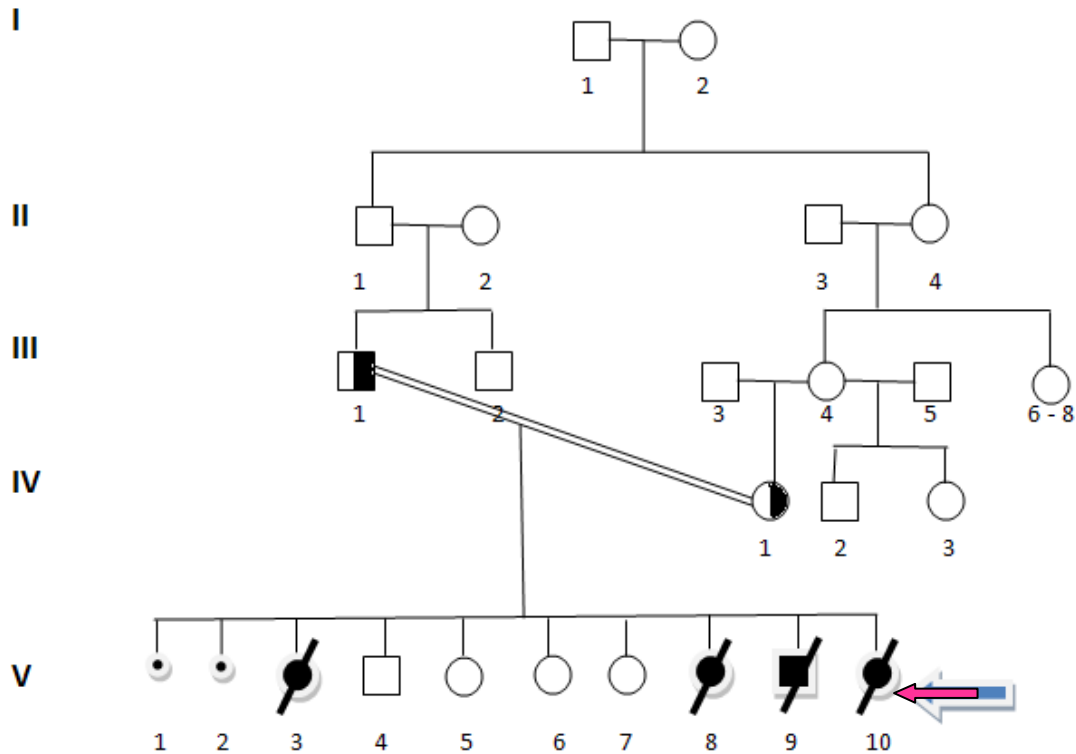
Antecedentes Familiares:

Madre presentó 2 abortos.

Hermano fallecido a la edad de 2 años 6 meses con hepatoesplenomegalia sin diagnóstico precisado

Hermana fallecida a los 2 años con hepatoesplenomegalia sin diagnóstico precisado.

Figura 1. Genealogía.



La doble línea señala la relación de consanguinidad entre los progenitores, primos segundos, las primeras dos gestas de la pareja fueron abortos, existen 4 niños sanos en la familia: 3 hembras y un varón además de 3 hermanos fallecidos: 2 hembras y 1 varón aparte de la paciente estudiada (señalada con una flecha).

Hermano mayor presentaba hepatoesplenomegalia, falleció a los 2 años por enfermedad de Gaucher tipo I, en vida se le había practicado punción de médula ósea para descartar Leishmaniasis visceral. Su autopsia reveló hepatoesplenomegalia con infiltración de células con citoplasma granular a hígado, bazo, medula y cerebro PAS (+) leve y cirrosis extensa, también existía afección de otros órganos como bazo, médula ósea y cerebro. Se cuestiona su diagnóstico, planteándose una glucogenosis tipo IV.

Hermano asmático, vivo.

Abuelos maternos hipertensos y cardiopatas fallecidos

Examen Físico:

Peso 8.5 Kg (<p3) Talla 82 cm (> p3 < p10). Ingresa en malas condiciones generales con signos de desnutrición crónica, afebril, con palidez cutáneo mucosa, llenado capilar mayor a 3 segundos, cianosis ungueal y peribucal, ORL: sin alteraciones, cuello móvil sin tumoración o adenomegalias. Cardiorespiratorio: Retracción inter y subcostal de moderada intensidad, quejido espiratorio, murmullo vesicular presente sin agregados, frecuencia respiratoria de 40 rpm, ruidos

cardiacos rítmicos hiperfonéticos, taquicárdicos, soplo sistólico II-IV, frecuencia cardíaca de 110 ppm. Abdomen: blando, globoso, depresible, hígado de borde romo palpable a 3.5 cm del reborde costal derecho con línea medio claviclar, bazo percutible no palpable. Neurológico: irritable con retardo psicomotor. Resto del examen físico dentro de límites normales

Examen Funcional:

No pertinente

Evolución:

Se practica radiografía de Tórax al momento del ingreso, la cual revela cardiomegalia. Persiste descompensación hidroelectrolítica, ácido base, taquipnea y distress respiratorio, cinco horas después de su ingreso presenta paro cardiorrespiratorio no respondiendo a las maniobras de reanimación.

Tratamiento recibido

- ☐ Oxígeno húmedo, casco 0.5: 8 L/min
- ☐ Complejo B 5cc VO OD
- ☐ Fenobarbital 50 mg en 10 cc de agua
- ☐ Bicarbonato de sodio 15 cc + 15 cc de agua en dos horas luego 1 gramo de bicarbonato disuelto en una onza de agua VO c/8 horas
- ☐ Kayaxalate R 3 gramos en 2 onzas de agua VO c/ 8 horas
- ☐ Carnitina 5 cc TID
- ☐ Carbonato de calcio y glicina 5 cc VO BID
- ☐ Calcitriol 0.25 mg en 4 cc de agua
- ☐ Propanolol ¼ tableta en 3 cc de agua VO c/12h
- ☐ Calcio 5cc VO TID

Diagnóstico:

El diagnóstico de esta patología se basa en hallazgos histológicos (Histología hepática: arquitectura distorsionada, fibrosis intersticial difusa, septos fibrosos circundando áreas circunnodulares, histiocitos y hepatocitos aumentados de tamaño con inclusiones basófilas PAS (+) leve, al microscopio electrónico: acumulación de agregados fibrilares típicos de la amilopectina, también se evidencia acumulo de material anómalo en casi todos los tejidos), bioquímicos (determinando niveles de actividad de la enzima ramificante), genéticos (identificación de mutaciones en el gen GBE1 que codifica la enzima implicada).

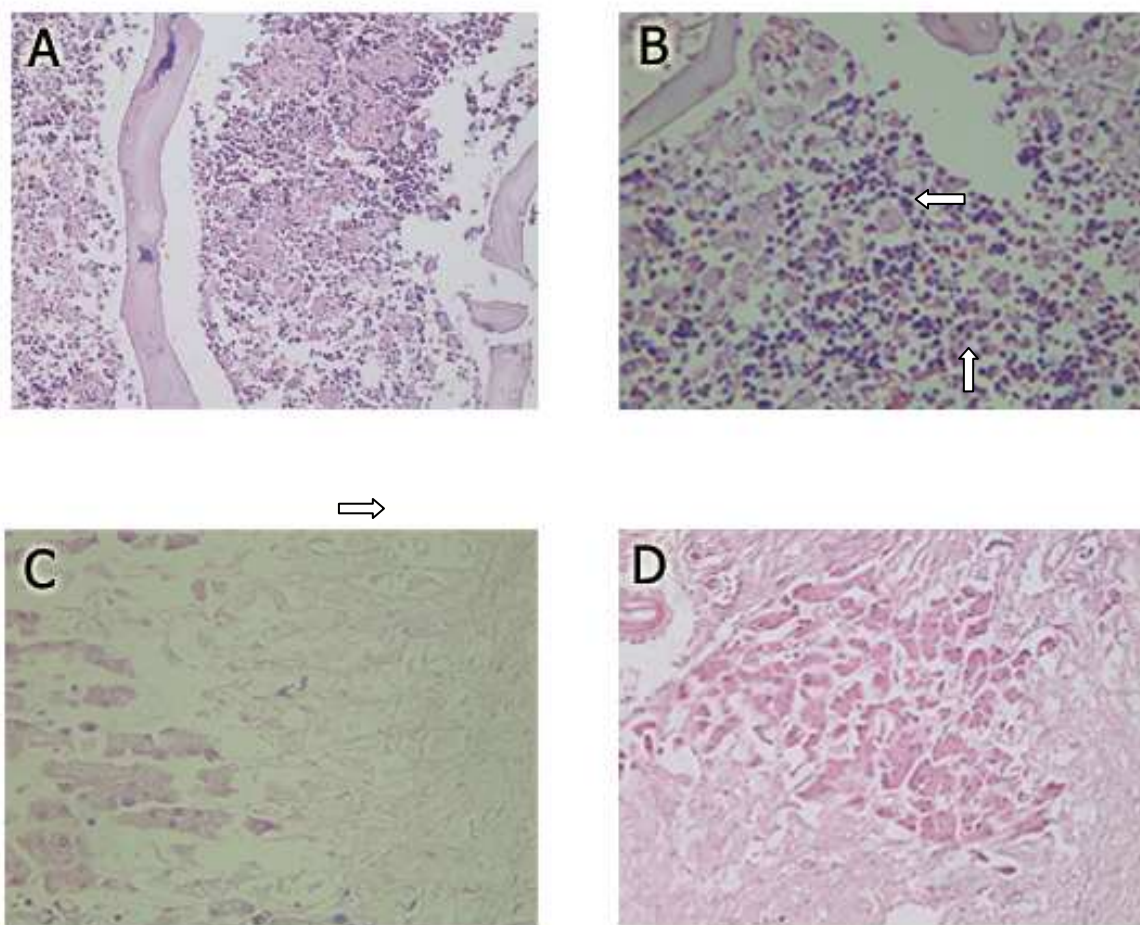
En el caso en estudio, la paciente cursa con clínica de trastornos en el metabolismo del glucógeno (alteraciones del crecimiento, afección neurológica y falla hepática), es producto de padres consanguíneos, presenta antecedente de tres hermanos fallecidos con hepatomegalia, en uno de ellos, la autopsia reveló Cirrosis extensa y presencia de histiocitos que presentaban material granular en su interior PAS (+) leve, la infiltración citoplasmática también se encontraba en células de bazo, medula ósea y cerebro lo cual constituyó la base para formular el diagnóstico de Glucogenosis tipo IV (Figura 2). En la paciente se asoció un Síndrome hepatorenal evidenciado en una insuficiencia renal crónica y un deterioro hepático severo.

Diagnósticos Diferenciales

Algunos pacientes cursan con Glucogenosis tipo IV presentando disfunción hepática no progresiva. Greene et al. (1988) y McConkie-Rosell et al. (1996)

reportaron 7 pacientes cuyas biopsias sucesivas mostraron inclusiones PAS (+) leves y fibrosis hepática que no progresó más allá de los 5 años, sus pruebas enzimáticas revelaron deficiencia de la enzima ramificante indistinguible del trastorno de pacientes con una forma severa. Éste no es el caso de la paciente en estudio, quien presentó un síndrome de falla hepato renal.

Figura 2. Hallazgos Histológicos de Autopsia.



Corte histológico correspondiente a: A,B) médula ósea: área cortical conservada, en la médula se evidencian histiocitos aumentados de tamaño de aproximadamente 15 - 20 micras (flecha) con material granular en el citoplasma que desplaza el núcleo a la periferia, las inclusiones citoplasmáticas son PAS (+) leve C,D) hígado muestra nidos de células hepáticas normales delimitadas por grandes tractos fibrosos (hematoxilina y eosina).

Dentro de las Glucogenosis es importante diferenciarla de la Enfermedad de Von Gierke o Glucogenosis tipo I en la cual existe deficiencia de la glucosa-6-fosfatasa la cual interviene en el último paso de la producción de glucosa a partir de las reservas de glucógeno hepático y de la gluconeogénesis originando acumulación excesiva de glucógeno normal principalmente en hígado y riñones. Clínicamente hay hepatomegalia, extremidades y tórax delgados, vientre protuberante, retraso en el crecimiento pondoestatural y desarrollo psicomotor e

insuficiencia renal progresiva lo cual coincide con los hallazgos de la paciente, sin embargo, en este síndrome es clásica una severa hipoglicemia y pancitopenia que no estuvieron presentes en la paciente estudiada.

Un diagnóstico diferencial importante a considerar es la enfermedad de Gaucher tipo I en la cual existe una mutación en el gen que codifica la glucosidasa ácido beta, es un trastorno autosómico recesivo que origina déficit de esta enzima y como resultado hay una acumulación intracelular de glucosilceramida. Al principio es de origen mononuclear (afecta histiocitos y macrófagos, en los cuales se observa: núcleo desplazado a la periferia, citoplasma abundante, fibrilar, PAS (+) fuerte a diferencia de la enfermedad de Andersen. Clínicamente cursa con hepato-esplenomegalia a predominio de ésta última, en el caso que se estudia, se encuentra solamente hepatomegalia. Manifestaciones de afección de médula ósea como pancitopenia, hiperpigmentación, pingüeculo o nódulos oculares no se evidenciaron en el presente caso. Su diagnóstico (de heterocigotos y homocigotos) puede realizarse con análisis químico del sedimento de orina recogida en 24 horas, los glicosfingolípidos individuales neutros se separan usando cromatografía de capa fina y son estimados cuantitativamente con cromatografía líquido gas (Desnick et al. 1.971). Según Raghavan et al. (1.980) también puede emplearse el ensayo de leucocito beta glucosidasa. Las imágenes por resonancia magnética permiten evaluar complicaciones como la osteonecrosis (Lanir et al., 1.986).

Es importante también diferenciarlo de la Enfermedad de Niemann Pick la cual es causada por una mutación en el gen de la esfingomielina fosfodiesterasa 1. Brady et al. (1966) demostraron que el defecto es la deficiencia de actividad de la enzima que cataliza la conversión de esfingomielina en fosforilcolina y ceramida. En esta enfermedad, los lípidos, concretamente la esfingomielina se deposita en células reticuloendoteliales y otros tipos celulares en todo el cuerpo. Una acumulación en las células ganglionares del sistema nervioso central, resulta mortal. Crocker and Farber (1.998) presentaron una revisión clínica de 18 pacientes con esta patología, quienes presentaban abdomen prominente, deficiente estado nutricional, retraso en el crecimiento y desarrollo, hepatoesplenomegalia, retardo mental y trastornos neurológicos severos incluyendo hipotonía, rigidez y retardo mental. La clínica se presenta a los 6 meses con muerte promedio a los 3 años de edad y su patrón de herencia

también es autosómico recesivo lo cual se demostró cuando Wiedemann et al. (1965) encontraron grandes acumulaciones en células de médula ósea en los padres consanguíneos sin alteraciones fenotípicas de unos pacientes afectados. Clínicamente podría coincidir con los hallazgos de la paciente, sin embargo el hallazgo histológico de esta enfermedad son células azuladas con gránulos cianófilos PAS (-).

Otro diagnóstico a considerar son las enfermedades producto de defectos en la oxidación de ácidos grasos las cuales afectan la producción intramitocondrial de energía a partir de lípidos, clínicamente existe insuficiencia hepática aguda, también presentan hipoglicemia no cetósica, miocardiopatía o miopatías ausentes en el paciente estudiado. Por otro lado, los hallazgos histológicos corresponden a una esteatosis hepática o degeneración grasa micro o macro vesicular.

Otra patología que cursa con abdomen prominente y hepatomegalia presente en el medio rural donde existe un inadecuado control de vectores y otros factores de riesgo como la malnutrición, es la Leishmaniasis Visceral, sin embargo la paciente no presentaba esplenomegalia, fiebre, infecciones intercurrentes o adenomegalias que indujeran a sospechar esta patología, histológicamente en una biopsia hepática o de médula ósea se encontrarían nidos de amastigotes

Tratamiento:

Mantener la normoglicemia y un adecuado aporte nutricional que mejore la función hepática, la forma muscular y el crecimiento en algunos enfermos. En las formas con cardiopatía severa: trasplante cardiaco.

El trasplante hepático se recomienda en las formas hepáticas severas el cual podría prolongar y mejorar la calidad de vida del paciente. Selby et al. (1991) reportaron este tratamiento en 7 varones incluyendo dos parejas de hermanos, dos de ellos fallecieron a los 7 y 36 días después de la cirugía (por perforación colónica y trombosis de la arteria hepática respectivamente). Los otros 5 permanecieron saludables con función hepática normal hasta 73 meses después del mismo. El de mayor sobrevivencia fue un paciente cuyo trasplante se efectuó a los 31 meses de edad. Howell (1991) señaló que aunque la falla hepática pueda revertirse con un trasplante exitoso, la miopatía, cardiomiopatía o encefalopatía iban a seguir su curso, sin embargo, la experiencia de Selby et al. (1991) demostró que éste no era el caso, los pacientes permanecieron saludables y las acumulaciones de glucógeno en corazón y músculo al momento del trasplante parecieron disminuir. Starzl et al. (1993) reportaron dos pacientes con Glucogenosis tipo IV cuyos depósitos cardíacos de amilopectina disminuyeron considerablemente después del mismo, también reportaron cierta reducción en los depósitos de glucocerebrosidasa de ganglios linfáticos en pacientes con Enfermedad de Gaucher después del trasplante, concluyendo que ocurre microquimerismo sistémico luego del trasplante hepático total y que puede aminorar las deficiencias enzimáticas pancelulares.

Pronóstico:

Es una enfermedad rápidamente progresiva, de curso fatal, gracias a un trasplante hepático puede prolongarse la calidad y expectativa de vida de estos pacientes quienes tienden a fallecer durante los cinco primeros años de vida.

Referencias

1. Andersen, D. H. : Familial cirrhosis of the liver with storage of abnormal glycogen. Lab. Invest. 5: 11-20, 1956.
2. Bao, Y.; Kishnani, P.; Wu, J.-Y.; Chen, Y.-T. : Hepatic and neuromuscular forms of glycogen storage disease type IV caused by mutations in the same glycogen-branching enzyme gene. J. Clin. Invest. 97: 941-948, 1996.
3. Beutler, E.; Kuhl, W.; Sorge, J. : Glucocerebrosidase 'processing' and gene expression in various forms of Gaucher disease. Am. J. Hum. Genet. 37: 1062-1070, 1985.
4. Brown, B. I.; Brown, D. H. : Branching enzyme activity of cultured amniocytes and chorionic villi: prenatal testing for type IV glycogen storage disease. Am. J. Hum. Genet. 44: 378-381, 1989.

5. Chen YT Glycogen Storage Diseases. The metabolic and molecular bases of inherited diseases. Mc Graw Hill 2.001: 1521-52
6. Crocker, A. C.; Farber, S. : Niemann-Pick disease: a review of eighteen patients. *Medicine* 37: 1-95, 1958
7. Desnick, R. J.; Dawson, G.; Desnick, S. J.; Sweeley, C. C.; Krivit, W. : Diagnosis of glycosphingolipidoses by urinary-sediment analysis. *New Eng. J. Med.* 284: 739-744, 1971.
8. Forsythe, W. I.; McKeown, E. F.; Neill, D. W. : Three cases of Niemann-Pick's disease in children. *Arch. Dis. Child.* 34: 406-409, 1959.
9. Grabowski, G. A.; Dinur, T.; Osiecki, K. M.; Kruse, J. R.; Legler, G.; Gatt, S. : Gaucher disease types 1, 2, and 3: differential mutations of the acid beta-glucosidase active site identified with conduritol B epoxide derivatives and sphingosine. *Am. J. Hum. Genet.* 37: 499-510, 1985.
10. Goldblatt, J.; Sacks, S.; Dall, D.; Beighton, P. : Total hip arthroplasty in Gaucher's disease: long-term prognosis. *Clin. Orthop.* 228: 94-98, 1988.
11. Howell, R. R.; Kaback, M. M.; Brown, B. I. : Type IV glycogen storage disease: branching enzyme deficiency in skin fibroblasts and possible heterozygote detection. *J. Pediat.* 78: 638-642, 1971.
12. Lanir, A.; Hadar, H.; Cohen, I.; Tal, Y.; Benmair, J.; Schreiber, R.; Clouse, M. E. : Gaucher disease: assessment with MR imaging. *Radiology* 161: 239-244, 1986.
13. Pentchev, P. G.; Neumeyer, B.; Svennerholm, L.; Groth, C. G.; Brady, R. O. : Immunological and catalytic quantitation of splenic glucocerebrosidase from the three clinical forms of Gaucher disease. *Am. J. Hum. Genet.* 35: 621-628, 1983.
14. Raiman E Cornejo B. Defectos en la Oxidación de ácidos grasos productora de hipoglicemia no cetósica en los niños. *Rev Chil Nutrición*; 2.007. 34 001
15. Raghavan, S. S.; Topol, J.; Kolodny, E. H. : Leukocyte beta-glucosidase in heterozygotes and heterozygotes for Gaucher disease. *Am. J. Hum. Genet.* 32: 158-173, 1980.
16. Selby, R.; Starzl, T. E.; Yunis, E.; Brown, B. I.; Kendall, R. S.; Tzakis, A. : Liver transplantation for type IV glycogen storage disease. *New Eng. J. Med.* 324: 39-42, 1991.
17. Shin, Y. S.; Steiguber, H.; Klemm, P.; Endres, W.; Schwab, O.; Wolff, G. : Branching enzyme in erythrocytes: detection of type IV glycogenosis homozygotes and heterozygotes. *J. Inherit. Metab. Dis.* 11 (suppl. 2): 252-254, 1988.
18. Sorrell MF, Maddrey WC. Liver disease in infancy and childhood. *Schiff's Disease of the Liver*; Publicaciones Lippincott- Raven; 1.999; capítulo 59. 2:1.357-512
19. Starzl, T. E.; Demetris, A. J.; Trucco, M.; Ricordi, C.; Ildstad, S.; Terasaki, P. I.; Murase, N.; Kendall, R. S.; Kocova, M.; Rudert, W. A.; Zeevi, A.; Van Thiel, D. : Chimerism after liver transplantation for type IV glycogen storage disease and type 1 Gaucher's disease. *New Eng. J. Med.* 328: 745-749, 1993.
20. Wiedemann, H. R.; Gerken, H.; Graucob, E.; Hansen, H. G.: Recognition of heterozygosity in sphingolipidoses. (Letter) *Lancet* I: 1283, 1965.