

한국인 제3형 당원병 환자의 임상상 및 *AGL* 유전자형

고정민¹, 이정현¹, 김구환², 유한욱^{1,2}
울산대학교 의과대학 소아과학교실¹, 서울 아산병원 의학유전학 클리닉²

≡ Abstract ≡

***AGL* gene mutation and clinical features in Korean patients with glycogen storage disease type III**

Jung Min Ko¹, M.D., Jung Hyun Lee¹, M.D., Gu-Hwan Kim², Ph.D. and Han-Wook Yoo^{1,2}, M.D., Ph.D.
¹Dept. of Pediatrics, ²Medical Genetics Clinic and Lab, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Glycogen storage disease type III (GSD-III), is a rare autosomal recessive disorder of glycogen metabolism. The affected enzyme is amylo-1,6-glucosidase, 4-alpha-glucanotransferase (*AGL*, glycogen debranching enzyme), which is responsible for the debranching of the glycogen molecule during catabolism. The disease has been demonstrated to show clinical and biochemical heterogeneity, reflecting the genotype-phenotype heterogeneity among different patients. In this study, we analyzed mutations of the *AGL* gene in three unrelated Korean GSD-III patients and discussed their clinical and laboratory implications.

Methods: We studied three GSD-III patients and the clinical features were characterized. Sequence analysis of 35 exons and part exon-intron boundaries of the *AGL* gene in patients were carried out by direct DNA sequencing method using genomic DNA isolated from patients' peripheral leukocytes.

Results: The clinical features included hepatomegaly (in all patients), seizures (in patient 2), growth failure (in patients 1), hyperlipidemia (in patients 1 and 3), raised transaminases and creatinine kinase concentrations (in all patients) and mild EKG abnormalities (in patients 2). Liver transplantation was performed in patient 2 due to progressive hepatic fibrosis. Administration of raw-corn-starch could maintain normoglycemia and improve the condition. DNA sequence analysis revealed mutations in 5 out of 6 alleles. Patient 1 was a compound heterozygote of c.1282 G>A (p.R428K) and c.1306delA (p.S603PfsX6), patient 2 with c.1510_1511insT (p.Y504LfsX10), and

patient 3 with c.3416 T>C (p.L1139P) and c.1735+1 G>T (Y538_R578delfsX4) mutations. Except R428K mutation, 4 other mutations identified in 3 patients were novel.

Conclusion: GSD-III patients have variable phenotypic characteristics resembling GSD-Ia. The molecular defects in the *AGL* gene of Korean GSD-III patients were genetically heterogeneous.

Key Words: Glycogen storage disease, Glycogen storage disease type III, *AGL* gene, Glycogen debranching enzyme

서 론

제3형 당원병(Glycogen storage disease type III, GSD-III)은 글리코겐의 합성 및 분해의 과정에 관여하는 효소의 결핍에 의한 질병 군에 속하며, 상염색체 열성으로 유전되는 드문 유전병이다. 글리코겐 debranching 효소(glycogen debranching enzyme, AGL)의 유전적 결핍으로 글리코겐의 불완전한 분해가 초래된다. 이 효소는 간 및 근육 조직에 모두 필수적인데, 간 및 근육 모두에서 이 효소가 부족하면 제3형 당원병 중에 a형으로 골격근 및 심근을 모두 침범할 수 있다. 제3형 당원병 중에 약 15%를 차지하는 b형은 효소가 간조직에서만 부족할 뿐 근육 조직은 침범하지 않는 아형이다¹⁾. 이 질환은 생화학적 및 임상적으로 다양한 양상을 보이는데, 가장 심한 형태에서는 영아기 및 어린 소아기에 간비대, 저혈당 및 성장 지연을 보이게 된다. 경한 형태에서는 단지 성인기에 무증상의 간비대와 근육병 증으로 발현될 수 있다²⁾. 비록 금식 시 저혈당 및 간비대 소견은 나이가 들면서 점차 호전될 수 있으나, 일부에서는 만성 섬유화 및 간경변으로

인한 말기 간질환으로 진행되며 간암도 발생하고 있다^{3, 4)}.

글리코겐 debranching 효소는 165 kDa의 크기의 단량체(monomer) 단백질로 두가지의 독립적인 촉매 효소의 기능을 가지는데, oligo-1,4-1,4-glucantransferase와 및 amylo-1,6-glucosidase가 그것이다. 사람의 *AGL* gene은 염색체1p21.2에 위치하고 있으며 35개의 exon을 포함하고 있다^{5, 6)}. 현재까지 적어도 50가지 이상의 *AGL* gene 돌연변이가 보고되었으며 특히 3번째 exon의 돌연변이는 제3형 당원병의 b아형과 관련이 되어 있다고 알려져 있다⁷⁾. 발견되는 돌연변이의 종류는 인종에 따라 차이가 많으나, 최근에는 보고된 증례 수가 늘면서 인종에 관계없이 흔히 보고되는 돌연변이의 종류도 늘고 있다⁸⁾.

본 연구에서는 유전자 검사로 확진된 3명의 한국인 제3형 당원병 환자의 임상 경과 및 유전자형을 보고하고자 한다.

대상 및 방법

결 과

1) 대상

서로 혈연 관계가 없는 3명의 환자를 대상으로 하였다. 모두 간비대 및 간효소 수치의 상승이 있어 간조직 생검을 실시하였고 당원병으로 진단 받았다. 이중에 1명의 환아에서 글리코젠 debranching 효소 결핍을 간조직에서 확인하였고, 모든 환자에서 근육효소 수치의 상승이 관찰되어 임상적으로 제3형으로 진단되었다.

2) 임상 양상

성별, 연령, 진단시 연령, 간부전의 증상 및 징후, 근육을 침범한 연령, 심장 침범의 증상 및 징후, 외래 경과 등을 의무 기록을 통하여 후향적으로 조사하였다. 3개월에서 6개월 간격으로 추적 검사한 creatinine kinase, aminotransferase, 빌리루빈, prothrombin time, 혈소판, 콜레스테롤, 중성 지방, 요산 및 젖산 수치를 추적하였다. 모든 환자에서 실시한 복부 초음파 검사, 심전도 및 심초음파 검사 결과를 분석하였다.

3) 유전자 분석

환자의 말초혈액에서 백혈구를 분리하여 genomic DNA를 추출하였다. 제1형 당원병 가능성을 배제하기 위하여 glucose 6 phosphatase 유전자를 증합효소 연쇄 반응(polymerase chain reaction) 방법으로 증폭한 후 염기 서열을 분석하였다. AGL 유전자의 돌연변이는 AGL 유전자에 존재하는 35개의 exon 및 exon과 intron의 경계 부분을 직접적 염기 서열 분석(direct DNA sequencing) 방법으로 조사하였다.

1) 임상 양상 (Table 1, 2)

진단시 연령은 9개월에서 6세로 다양하였고, 각 환자마다 진단시의 주소(chief complaint)가 모두 달랐다. 1번 환자는 우연히 발견한 간비대 및 간효소 수치의 증가로, 2번 환자는 반복적인 경련으로 실시한 검사 중 공복시 저혈당과 진찰상 간비대 및 간효소 수치의 증가로, 3번 환자는 폐렴으로 입원시에 우연히 발견된 간효소 수치의 증가로 추적 관찰 및 검사를 실시하게 되었다.

간비대는 모든 환자에게서 관찰되었으며, 그 크기는 우측 늑골하에서 8-11cm 가량 촉진되었다. 비비대는 1번 및 2번 환자에게서 관찰되었으며, 2번 환자에서는 진찰 소견상 비장이 8cm 가량 촉진되었으나 1번 환자에서는 초음파 상에서만 비비대가 관찰되었다. 모든 환자에서 초음파 소견상 신장 이상은 발견되지 않았다. 수축기 심잡음이 들리는 환자는 없었으나, 2번 환자에서는 심전도 상 양심실 비대 소견이 있었다. 심초음파 상에서는 모든 환자에서 심근 수축력 저하 및 심부전 소견은 관찰되지 않았다.

진단시 신장이 3 백분위수 미만인 저신장은 1번 환자에서만 관찰되었으며, 2번 환자는 10 백분위수였고 3번 환자는 50 백분위수에 해당하였다. 진단시 체중은 모두 3 백분위수 이상이었다.

혈장 생화학적 검사상 모든 환자에서 aminotransferase 수치가 증가되어 있었으나 각 환자마다 수치에 차이가 있었고 한 환자에서도 측정 시기에 따라 수치에 변화가 있었다. creatinine kinase 수치는 1번 및 2번 환자에게서 증가되어 있었다. 진단시 3번 환자에서는 creatinine kinase 수치가 정상이었으나, 추후 외래 추적 관찰 도중에 증가되는 소견을 보였다.

(2631 IU/L). 혈중 요산 및 젖산 수치는 모든 환자에서 정상이었다.

무작위 혈당 검사에서는 모든 환자에서 정상 수치를 나타내었으나, 1번 환자에서는 7시간 금식 후 실시한 혈당 검사상 30 mg/dL의 저혈당이 관찰되었다. 2번 환자에서는 10시간 금식 후 실시한 혈당 검사가 55 mg/dL이었으며, 과거력 상에 있었던 반복적인 경련은 당시에 실시한 뇌파 및 뇌자기공명영상이 정상이었던 점을 감안할 때 저혈당이 원인이었을 수 있다. 3번 환자에서는 외래 추적 관찰 시 실시한 무작위 혈당 검사상 39 mg/dL의 저혈당이 1차례 관찰되었으나 당시에 증상은 없었다. 저혈당 발생시에 글루카곤을 투여했던 환자는 없었다.

간조직 생검은 모든 환자에게서 실시되었으며, 세포질에 다량의 글리코젠을 함유한 간세포가 관찰되었다. 간문맥 주위의 섬유화는 1번 및 2번 환자에게서 관찰되었고, 1번 환자에서는 염증 소견이 뚜렷하지 않았으나 2번 환자에서는 만성 염증 소견과 더불어 심한 섬유화와 간경변 소견이 관찰되었다. 3번 환자에서는 생검된 간조직에서 글리코젠 debranching 효소 활성도의 소실이 있었다.

2번 환자는 진단 후 특별한 식이 요법 및 치료 없이 지내던 중, 경련은 7세경 소실되었고, 이후 2회의 식도 정맥류 파열과 prothrombin time의 점진적 증가(INR 2.4)로 말기 간부전으로 진행되어 16세에 비혈연 생체 간이식을 시행 받았다. 간이식 후에 aminotransferase 수치는 정상화 되었으며 면역 억제제 치료를 실시하며 외래 추적 관찰 중이다.

Table 1. Clinical and Genetic Features of GSD-III Patients

Patient	Age/Sex	Disease onset	Organomegaly	Cardio-myopathy	Clinical muscle involvement	AGL genotype	Effects
1	7/M	16 mo	HM*, SM†	No	No	c.1282 G>A c.1306delA	R428K frameshift
2	18/M	6 yrs	HM*, SM†, PH‡ -> LULT§	Mild BVH	No	c.1510_1511insT unknown	frameshift unkown
3	4/M	9 mo	HM*	No	No	c.3416 T>C c.1735+1 G>T	L1139P frameshift

*HM: hepatomegaly

†SM: splenomegaly

‡PH: portal hypertension

§ LULT: living unrelated donor liver transplantation

|| BVH: biventricular hypertrophy

Table 2. Serum Biochemistry Profiles

Patient	FBG* (mg/dL)	CK† (IU/L)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	GGT (IU/L)	T-bil‡ (mg/dL)	Cholesterol (mg/dL)	Triglyceride (mg/dL)
1	30	408- 2584	108- 443	27-111	153	0.2-1.5	125-246	123-230
2	55	107- 266	190- 1277	244- 984	37-196	1.4-7.4	86-189	150-275
3	39	129- 2631	143- 1073	142- 1020	146-162	0.4-1.4	93-258	133-356

*FBG: fasting blood glucose

†CK: creatinine kinase

‡T-bil: total bilirubin

간이식을 시행한 2번 환자를 제외하고는 모든 환자에서 옥수수 전분(7-8g/kg/day, 4회 분복)으로 식이요법을 실시하고 있으며, 외래 추적 관찰상 저혈당의 증세 없이 간비대 및 간효소 수치의 호전 보이고 있다.

2) 유전자 분석 (Fig. 1)

Fig. 1. Sequence analysis of AGL gene

- (a) c.1282 G>A and c.1306delA patient 1
- (b) c.1510_1511insTof patient 2
- (c) c.3416 T>C and c.1735+1 G>T of patient 3

비혈연 관계인 3명의 제3형 당원병 환자에서 5종의 각기 다른 AGL 유전자의 돌연변이가 발견되었다. 이중에 4종은 이전에 보고된 적이 없는 novel한 돌연변이였으며, 1종(p.R428K)은 이미

보고된 돌연변이였다.

환자 1에서 발견된 c.1282 G>A (p.R428K)와 c.1306delA(S603PfsX6) 돌연변이는 1번 환자에서 이형 접합체 형태로 발견되었다 (Fig. 1, a). c.1282 G>A (p.R428K)은 이미 보고된 missense 돌연변이로 428번째 아미노산인 arginine을 lysine으로 변환시키며⁹⁾, c.1306delA (p.S603PfsX6)은 adenine 염기의 결실에 의한 격자이동 (frame shift) 돌연변이로 인하여 603번째 아미노산인 serine이 proline으로 바뀌고 이후 단백질 합성이 정지되는 돌연변이이다.

c.1510_1511insT (p.Y504LfsX10) 돌연변이는 2번 환자에서 발견되었는데, 다른 한 대립유전자의 돌연변이는 규명되지 않았다 (Fig. 1, b).

c.1510_1511insT (p.Y504LfsX10)는 thymine의 삽입으로 인하여 격자 이동 돌연변이가 유발되어 504번째 아미노산인 tyrosine이 leucine으로 바뀌고 이후 단백질 합성이 정지되는 돌연변이이다.

c.3416 T>C (p.L1139P)와 c.1735+1 G>T

(p.Y538_R578delfsX4)가 3번 환자에서 이형 접합체 형태로 발견되었다 (Fig. 1. c. c.3416 T>C (p.L1139P)는 missense 돌연변이로 1139번째 아미노산인 leucine을 proline으로 변환시키며, c.1735+1 G>T (p.Y538_R578delfsX4)는 exon과 intron의 경계부에서 guanine 염기가 thymine 염기로 치환됨으로써 exon을 인지하지 못하게 되어 538번째 아미노산인 tyrosine부터 578번째 아미노산인 arginine까지 생성하지 못하는 돌연변이이다.

당원병 중 가장 흔한 제1형 당원병을 배제하기 위해서 모든 환자에서 glucose 6 phosphatase 유전자 분석을 실시하였으며, 모두 정상 염기 서열을 나타내었다.

고 찰

제3형 당원병은 글리코겐의 합성 및 분해의 과정에 관여하는 효소 중의 하나인 글리코겐 debranching 효소의 결핍에 의해 초래되는 드문 유전 질환이다.

발생 빈도는 북미의 경우에 약 10만 명 당 한 명 정도이며¹⁰⁾, 일본의 경우 제3형 당원병 환자가 증가되고 있는 추세이다. 아시아 민족에 그 근원을 두고 있는 알래스카의 Inuit족의 경우에는 다른 북미의 나라들에 비교하여 높은 유병률을 보이고 있다고 알려져 있다¹¹⁾. 그러나 아직까지도 한국에서의 당원병 환자의 보고는 대부분이 제1형 당원병에 국한되어 있으며, 보고된 제3형 당원병 환자는 아직까지 매우 드문 실정이다.

제3형 당원병의 유전적 진단은 글리코겐 debranching 효소를 coding하는 유전자의 돌연변이를 규명하는 것이다. Wolfsdorf 등²⁾의 연구에 따르면 제3형 당원병 환자의 80% 가량이 a형 아

형으로 글리코겐 debranching 효소가 간 및 근육 모두에서 결핍되어 있다고 한다. 제3형 당원병 중 b형 아형은 이미 알려진 2 종류의 돌연변이가 약 90% 이상을 차지하고 있으나, a형 아형은 돌연변이의 종류가 매우 다양하여 검사를 정형화하기가 쉽지 않다¹²⁾. 따라서 임상적으로 제3형 당원병이 의심될 때에는 간조직 생검 및 피부의 섬유모세포에서 글리코겐 debranching 효소의 소실을 규명하는 방법도 유용하다¹³⁾.

본 연구의 대상이 된 3명의 환자는 모두 임상상과 간조직 검사 및 유전자 분석에서 제3형 당원병에 해당하였다. 간비대와 고지질혈증 및 저혈당은 제1형 및 제3형 당원병에서 모두 볼 수 있는 소견으로 유아기 및 소아기에 임상 소견만으로 두 질환을 확실히 감별하는 것은 쉽지 않다. 제3형 당원병은 간과 근육의 글리코겐의 분해 작용 (glycogenolysis)을 주도하는 효소가 결핍되어 비교적 짧은 금식 시에도 저혈당이 유발될 수 있다. 그러나 당신생 작용 (gluconeogenesis)은 정상이므로 금식 시에는 제1형 당원병 환자보다 저혈당을 비교적 덜 심각하게 경험하게 되며, glucose 6 phosphatase 효소가 정상이므로 인산화된 글리코겐의 중간 산물의 축적이 없어 혈중 요산 및 젖산 수치 또한 정상 범위를 유지한다. 글루카곤에 대한 저혈당 시의 반응에도 제1형과 3형 당원병 사이에 차이를 보여, 제3형 당원병 환자에서는 글루카곤에 반응하여 혈당의 상승을 관찰할 수 있다¹⁴⁾. 2번 환자의 경우에 과거에 경험한 반복적인 경련은 저혈당이 그 원인이라고 추정할 수 있다.

치료받지 않은 소아는 심한 영양 불균형 및 저혈당 등으로 인한 성장 지연 및 사춘기 지연을 보일 수 있는데, 본 연구에서는 1번 환자에서만 3백분위수 이하의 심한 저신장을 보였다. 임상적으로 근육 침범이 명확해지는 시기는 보통 20대에서

30대이고, 소아기에는 증세가 거의 없다고 알려져 있다. 그러나 근병증의 임상 증상 없이 54세에 우연히 creatinine kinase의 상승으로 진단된 환자도 보고되어 있어, 환자마다 근병증의 증상 및 진행 속도는 다양함을 알 수 있다¹⁵⁾. 근병증은 어깨와 고관절 등의 근위부 근육의 침범으로 시작되어 점차 진행된다. 심장은 덱스트린(dextrin)의 침착으로 인해 비후성 심근염과 비슷한 심초음파 소견을 보이게 된다. 심전도상 2번 환자에서만 정도의 양심실 비대가 관찰되었으나 심초음파는 3명의 환자 모두에서 정상소견을 보였다. 또한 3명의 환자 모두에서 creatinine kinase의 상승이 관찰되어 제3형 당원병의 a아형으로 분류할 수 있었다.

근병증을 제외한 간비대, 저혈당 및 고지질혈증 등의 다른 증상들은 나이가 들면서 점차 호전된다. 간은 사춘기 시기에 거의 정상 크기로 감소하지만, 대부분의 환자는 간조직 생검 상 섬유화가 관찰되고 이들 중 일부는 성인기에 간경변으로 진행되며, 25%의 환자에서는 간선종(hepatic adenoma)이 발생할 수 있고 드물게는 간암의 발생도 보고되고 있다^{4, 16)}.

제3형 당원병의 주된 치료는 익히지 않은 옥수수 전분 및 고단백질을 연속적으로 공급하는 식이요법(continuous feeding)으로 옥수수 전분은 보통 6시간마다 1.75g/kg를 공급한다. 이러한 방법은 혈당을 정상으로 지속시키며 성장 속도를 증가시키며 일부에서는 임상적인 근병증을 호전시킨다고 알려져 있다¹⁷⁾. 단백질은 당신생의 원료로 쓰일 수 있으며, 제3형 당원병 환자에서는 당신생 과정이 정상적으로 이루어질 수 있어서 단백질 및 과일은 제한을 둘 필요가 없다¹⁴⁾. 그러나 임상적인 근육 침범은 없고 creatinine kinase와 amniotransferase의 상승만이 관찰되는 환자의 경우에는 식이 요법만으로는 효소 수치를 크게 감

소시키지 못한다. 최근에는 당신생에 필요한 알라닌의 공급을 위해 근육이 분해되는 것을 막기 위하여 알라닌(alanine) 아미노산을 치료적 목적으로 공급하는 방법이 시도되고 있다¹⁸⁾. 그러나 아직까지도 진행성 근병증에 대한 정립된 치료법은 없는 실정이다.

2번 환자에서처럼, 말기 간부전으로 진행하거나 간암이 발생한 경우에는 간이식이 고려되고 있으나, 아직까지 이식후 장기적인 추적 관찰 결과는 밝혀져 있지 않다¹⁹⁾. 제3형 당원병의 예후는 아형에 따라 다르며, b아형의 경우 간에만 국한되어 있어 진행성 근육 침범을 동반하는 a아형보다는 예후가 좋다고 알려져 있다.

본 연구에서는 3명의 환자 모두 이형접합체 형태를 보이고 있었고, 이들의 6개 allele에서 4가지의 새로운 돌연변이를 발견하였다. 1번 환자에서는 c.1306delA (p.S603PfsX6)가, 2번 환자에서는 c.1510_1511insT (p.Y504LfsX10)가, 3번 환자에서는 c.3416 T>C (p.L1139P)와 c.1735+1 G>T (p.Y538_R578delfsX4)가 새로운 돌연변이로 밝혀졌다. 이중에 c.3416 T>C (p.L1139P)는 missense 돌연변이이며, c.1306delA (p.S603PfsX6), c.1510_1511insT (p.Y504LfsX10) 및 c.1735+1 G>T (p.Y538_R578delfsX4)는 격자이동 돌연변이이다. 1번 환자에서 발견된 c.1282 G>A 돌연변이는 영국 스코틀랜드와 아일랜드 사이에 위치하는 페로우 제도(Faroe islands)의 환자에서 처음으로 보고된 돌연변이로서⁹⁾, p.R428K의 missense 돌연변이이다.

근육 침범이 없는 제3형 당원병 b아형과 관련이 되어 있다고 알려져 있는 3번째 exon의 돌연변이는 본 환자들에게서는 관찰되지 않았다⁷⁾. 이러한 분자 유전학적 진단법의 결과는, creatinine kinase의 상승을 보여 대상 환자 모두를 제3형 당

원병 a아형으로 진단하였던 임상적 진단과 일치하는 결과이다. b아형과는 달리 a아형에서의 임상상과 유전자형과의 상관 관계는 유전자형의 다양성과 환자 수의 제한으로 인해 아직 확실히 밝혀져 있지 못하다¹²⁾.

본 연구에서 알 수 있듯이 제3형 당원병은 임상 증상 및 중증도가 다양한 질환이다. 따라서 초기 증상이 경하다고 하더라도, 장기간으로는 반복적인 저혈당으로 인한 신경 발달의 장애, 간경변, 심근병증 및 근육 쇠약 등의 심각한 합병증이 동반될 수 있다. 또한 임상적으로 근육 쇠약을 보이지 않는다고 하여 제3형 당원병을 배제할 수는 없다. 따라서 제3형 당원병의 임상상을 인지하고 타 당원병과 감별해 내는 것이 중요하며, DNA의 분자 유전학적 진단법 또한 비침습적이며 유용한 진단법이라 생각된다.

참고 문헌

- 1) Coleman RA, Winter HS, Wolf B, Gilchrist JM, Chen YT. Glycogen storage disease type III (glycogen debranching enzyme deficiency): correlation of biochemical defects with myopathy and cardiomyopathy. *Ann Intern Med* 1992;116(11):896-900.
- 2) Wolfsdorf JI, Holm IA, Weinstein DA. Glycogen storage diseases. Phenotypic, genetic, and biochemical characteristics, and therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28(4):801-23.
- 3) Coleman RA, Winter HS, Wolf B, Chen YT. Glycogen debranching enzyme deficiency: long-term study of serum enzyme activities and clinical features. *J Inherit Metab Dis* 1992;15(6):869-81.
- 4) Haagsma EB, Smit GP, Niezen-Koning KE, Gouw AS, Meerman L, Slooff MJ. Type IIIb glycogen storage disease associated with end-stage cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The Liver Transplant Group. *Hepatology* 1997;25(3):537-40.
- 5) Gordon RB, Brown DH, Brown BI. Preparation and properties of the glycogen-debranching enzyme from rabbit liver. *Biochim Biophys Acta* 1972;289(1):97-107.
- 6) Yang-Feng TL, Zheng K, Yu J, Yang BZ, Chen YT, Kao FT. Assignment of the human glycogen debrancher gene to chromosome 1p21. *Genomics* 1992;13(4):931-4.
- 7) Shen J, Bao Y, Liu H-M, Lee P, Leonard JV, Chen Y-T. 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* 1996;98(2):352-7.
- 8) Horinishi A, Okubo M, Tang NL, et al. Mutational and haplotype analysis of AGL in patients with glycogen storage disease type III. *J Hum Genet* 2002;47(2):55-9.
- 9) Santer R, Kinner M, Steuerwald U, et al. Molecular genetic basis and prevalence

- of glycogen storage disease type IIIA in the Faroe Islands. *Eur J Hum Genet* 2001;9(5):388-91.
- 10) Parvari R, Moses S, Shen J, HersHKovitz E, Lerner A, Chen YT. A single-base deletion in the 3'-coding region of glycogen-debranching enzyme is prevalent in glycogen storage disease type IIIA in a population of North African Jewish patients. *Eur J Hum Genet* 1997;5(5):266-70.
 - 11) Zimakas PJ, Rodd CJ. Glycogen storage disease type III in Inuit children. *Cmaj* 2005;172(3):355-8.
 - 12) Shen JJ, Chen YT. Molecular characterization of glycogen storage disease type III. *Curr Mol Med* 2002;2(2):167-75.
 - 13) Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle DL. The metabolic and molecular basis of inherited disease. 7 ed. New York: McGraw Hill; 2001.
 - 14) Wolfsdorf JI, Weinstein DA. Glycogen storage diseases. *Rev Endocr Metab Disord* 2003;4(1):95-102.
 - 15) Yang B-Z, Stewart C, Ding J-H, Chen Y-T. Type III glycogen storage disease: An adult case with mild disease but complete absence of debrancher protein. *Neuromuscular Disorders* 1991;1(3):173.
 - 16) Labrune P, Trioche P, Duvaltier I, Chevalier P, Odievre M. Hepatocellular adenomas in glycogen storage disease type I and III: a series of 43 patients and review of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;24(3):276-9.
 - 17) Slonim AE, Coleman RA, Moses WS. Myopathy and growth failure in debrancher enzyme deficiency: improvement with high-protein nocturnal enteral therapy. *J Pediatr* 1984;105(6):906-11.
 - 18) Nyhan WL, Rice-Asaro M, P A. Advances in the treatment of aminoacid and organic acid disorders: in *Treatment of Genetic disease*. RJ Desnick ed. New York: Churchill Livingstone; 1991.
 - 19) Matern D, Starzl TE, Arnaout W, et al. Liver transplantation for glycogen storage disease types I, III, and IV. *Eur J Pediatr* 1999;158 Suppl 2:S43-8.