

UDC 616.832.522

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.6.2024.1104>H. V. Palahuta^{1,2} , O. Ye. Fartushna³ , M. A. Trishchynska⁴ , V. O. Svytylnyk⁵ ,
Ya. V. Dmytrenko^{2,6} ¹Uzhhorod Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Uzhhorod, Ukraine²Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine³Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine⁴Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine⁵Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine⁶Clinical Hospital of Planned Treatment, Separated Subdivision of the Communal Non-Commercial Enterprise "Uzhhorod City Multidisciplinary Clinical Hospital" of the Uzhhorod City Council, Uzhhorod, Ukraine

A case report of the late-onset Cori-Forbes disease in a white European adult

For citation: International Neurological Journal (Ukraine). 2024;20(6):289-291. doi: 10.22141/2224-0713.20.6.2024.1104

Abstract. *Cori-Forbes disease, also known as glycogen storage disease type III (GSD III), is a rare genetic disorder characterized by impaired glycogen metabolism and manifested by varying degrees of damage to the liver, heart, and skeletal muscles. GSD IIIa is the most common subtype, occurring in approximately 85 % of patients and characterized by both liver and muscle involvement. GSD IIIb, which affects only the liver, occurs in about 15 % of cases. Types IIIc and IIId also exist but are considered fairly rare conditions and these patients are clinically indistinguishable from those with GSD IIIa. In neonates and young children, liver damage manifests as hepatomegaly and growth retardation, as well as fasting ketotic hypoglycemia, hyperlipidemia, and elevated liver enzymes. In adolescence and adulthood, these symptoms become less pronounced. Many people have heart lesions accompanied by cardiac hypertrophy or cardiomyopathy. Myopathy, which leads to muscle weakness, can be noticeable as early as childhood and progresses slowly, becoming more apparent in the third or fourth decade of life. The prognosis is generally favorable but can vary greatly from person to person. Treatment consists of diet, avoidance of fasting, hypoglycemia, and myoglobinuric attacks, which are very rare in these patients. Long-term sequelae, such as muscle and heart damage, liver fibrosis or cirrhosis, and hepatocellular carcinoma, can significantly affect prognosis and quality of life. Understanding the clinical picture of this disease can contribute to early diagnosis, which will improve the quality of life of patients, and timely therapy is key to preventing complications and improving prognosis. However, there are limited publications on the late onset of clinical symptoms of GSD III.*

Keywords: *metabolic myopathy; Cori-Forbes disease; glycogen storage disease; genetic diseases; case report; GSD III*

Background

We report a clinical case of the late onset of Cori-Forbes disease in a European male, a resident of the Transcarpathian Region, Ukraine, who was diagnosed with von Gierke disease in childhood, with metabolic cardiomyopathy, and chronic steatohepatosis.

Clinical case presentation

A 50-year-old male presented to a neurologist due to difficulty walking and climbing stairs, rapid fatigue, pain in the back and lower limbs after light physical activity for the past 5 years.

Anamnesis morbi. The first symptoms appeared when the patient turned 45 years and began to notice pain in the lower



© 2024. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Палагута Ганна Володимирівна, доктор філософії з медицини, лікар-невролог, діагностично-амбулаторне відділення, Обласний клінічний центр нейрохірургії та неврології, вул. Капушанська, 24, м. Ужгород, Закарпатська обл., 88018, Україна; e-mail: hanna.palahuta@uzhnu.edu.ua; тел.: +380 (94) 847-04-56; кафедра неврології, нейрохірургії та психіатрії, медичний факультет, Ужгородський національний університет, площа Народна, 3, м. Ужгород, Закарпатська обл., 88000, Україна

For correspondence: Hanna V. Palahuta, PhD in Medicine, Neurologist, Diagnostic and Ambulatory Department, Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Kapushanska st., 24, Uzhhorod, Transcarpathian Region, 88018, Ukraine; e-mail: hanna.palahuta@uzhnu.edu.ua; phone: +380 (94) 847-04-56; Department of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, Medical Faculty, Uzhhorod National University, Narodna square, 3, Uzhhorod, Transcarpathian Region, 88000, Ukraine

Full list of authors' information is available at the end of the article.

back and a feeling of stiffness in the spine. From the age of 48, the patient noted weakness in the lower limbs (mainly in the hips) that makes it difficult for him to walk a distance of more than 500 m, requiring rest. From the age of 50 years, a pain in the lower limbs and difficulties of getting up from a chair appeared. No one of the patient's ancestors had any of the symptoms listed above.

Neurological presentation. Neurological examination showed the following symptoms: decreased upper extremities tendon reflexes, absence of knee tendon reflexes, and low Achilles; hip hypotonia and hypotrophy; reduction of the muscle strength in the lower limbs to 3.0 points proximally and 4.0 points distally; impaired standing and walking on toes and heels; positive Gowers's sign.

Neurological scales. The functional status of the patient upon admission was as follows: 3 points on the MRC scale; 23 points on the MDS scale; 4 points on the Vignos scale.

Laboratory tests results. The patient's routine hematological tests were within normal limits. The total level of creatine kinase was increased to 6144 U/l, ALT — to 200 U/l, and AST — to 220 U/l.

Imaging tests results. The signs of pronounced diffuse myopathic syndrome presented on EMNG, are more prominent in the proximal muscles compared to the distal ones.

MRI of the lower limb muscles revealed atrophic changes of various degrees in the thighs (mainly in the muscles of posterior and medial compartment) and lower legs (mainly the posterior group) (Fig. 1).

Myositis profile. Myositis profile (Mi-2, Ku, PM-Scl, Jo-1, PL-12, Ro-52, PL-7) was negative.

Genetic tests results. A panel of glycogen storage diseases (GSD), fatty acid oxidation genes, and an examination for Pompe disease (dry drop) were performed.

Molecular genetic diagnosis revealed a mutation of the AGL gene in the homozygous state c.2155C>T (p.Gln719*).

Diagnosis. The patient was diagnosed with a metabolic disorder: glycogen storage disease type IIIa, Cori-Forbes disease (E74.0), metabolic myopathy.

Conclusions

We presented a clinical case of the late-onset Cori-Forbes disease in a white European adult that predominantly manifested with a progressive muscular deficiency at the age of 45 years compared to most GSD III cases that manifest in childhood as a variety of liver and muscle symptoms. Most patients with GSD III (85 %) have liver and muscle symptoms of various degrees (GSD IIIa), and 15 % have isolated liver symptoms (GSD IIIb), with the average age of onset of symptoms ranging from a few months of life to 8 years [1–3].

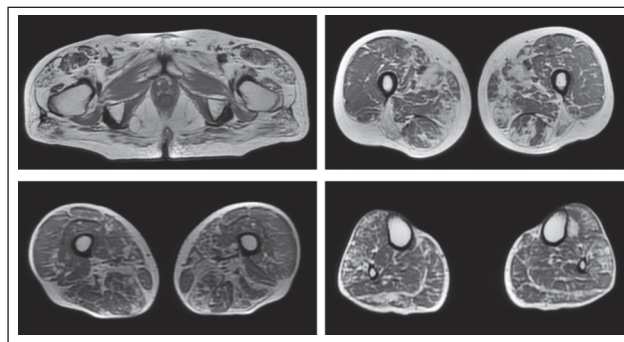


Figure 1. MRI of the thighs and lower leg muscles (T1-WI, axial sections)

The most frequent manifestations at the time of diagnosis are hepatomegaly (98 %), episodes of hypoglycemia (53 %), and delayed weight gain (49 %) [4, 5].

Our clinical case is unique as in childhood the patient was initially diagnosed with von Gierke disease based on clinical data. However, given the emergence of new symptoms of progressive muscular involvement with years, the diagnosis was revised. A comprehensive examination with the modern clinical, laboratory, genetic, and imaging methods proved the diagnosis of Cori-Forbes disease.

References

1. Talente GM, Coleman RA, Alter C, et al. Glycogen storage disease in adults. *Ann Intern Med.* 1994 Feb 1;120(3):218–226. doi: 10.7326/0003-4819-120-3-199402010-00008.
2. Berling É, Laforêt P, Wahbi K, et al. Narrative review of glycogen storage disorder type III with a focus on neuromuscular, cardiac and therapeutic aspects. *J Inherit Metab Dis.* 2021 May;44(3):521–533. doi: 10.1002/jimd.12355.
3. Sentner CP, Hoogeveen IJ, Weinstein DA, et al. Glycogen storage disease type III: diagnosis, genotype, management, clinical course and outcome. *J Inherit Metab Dis.* 2016 Sep;39(5):697–704. doi: 10.1007/s10545-016-9932-2.
4. Endo Y, Horinishi A, Vorgerd M, et al. Molecular analysis of the AGL gene: heterogeneity of mutations in patients with glycogen storage disease type III from Germany, Canada, Afghanistan, Iran, and Turkey. *J Hum Genet.* 2006;51(11):958–963. doi: 10.1007/s10038-006-0045-x.
5. Shen J, Bao Y, Liu HM, Lee P, Leonard JV, Chen YT. 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 Jul 15;98(2):352–357. doi: 10.1172/JCI118799.

Received 01.08.2024

Revised 12.08.2024

Accepted 21.08.2024

Information about authors

Hanna V. Palahuta, PhD in Medicine, Neurologist, Diagnostic and Ambulatory Department, Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Uzhhorod, Transcarpathian Region, Ukraine; e-mail: hanna.palahuta@uzhnu.edu.ua; phone: +380 (94) 847-04-56; Department of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, Medical Faculty, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Transcarpathian Region, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0001-7348-4390>

Olena Ye. Fartushna, PhD in Medicine, Neurologist, Senior Lecturer, Department of Aviation, Marine Medicine and Psychophysiology, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine; e-mail: olena.y.fartushna@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4641-0836>

Maryna A. Trishchynska, MD, DSc, PhD, Professor, Acting Head of the Department of Neurology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: docmarina99@gmail.com; phone: +380 (67) 749-52-57; <https://orcid.org/0000-0002-1022-0635>

Victoria O. Syvstilyuk, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Neurology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: Wrachsva@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8547-8182>

Yana V. Dmytrenko, Neurologist, Clinical Hospital of Planned Treatment, Separated Subdivision of the Communal Non-Commercial Enterprise "Uzhhorod City Multidisciplinary Clinical Hospital" of the Uzhhorod City Council, Uzhhorod, Transcarpathian Region, Ukraine; e-mail: yanka.y@yahoo.com; Assistant, Department of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, Medical Faculty, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Transcarpathian Region, Ukraine; <http://orcid.org/0009-0003-0837-6950>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Authors' contribution. H.V. Palahuta, O.Ye. Fartushna — study concept and design, data acquisition, interpretation of the data, literature review, critical revision of the manuscript for important intellectual content; M.A. Trishchynska, V.O. Svystilnyk — literature review, interpretation of the data, article concept, and design, drafting the article, critical revision of the manuscript for important intellectual content; Ya.V. Dmytrenko — study concept and design, data acquisition, interpretation of the data, literature review.

Палагута Г.В.^{1,2}, Фартушна О.Є.³, Тріщинська М.А.⁴, Свистільник В.О.⁵, Дмитренко Я.В.^{2,6}

¹Обласний клінічний центр нейрохірургії та неврології, м. Ужгород, Україна

²Ужгородський національний університет, м. Ужгород, Україна

³Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна

⁴Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

⁵Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

⁶ВП «Клінічна лікарня планового лікування» КНП «Ужгородська міська багатoproфільна клінічна лікарня» УМР, м. Ужгород, Україна

Клінічний випадок хвороби Корі — Форбса з пізнім початком у білого дорослого європейця

Резюме. Хвороба Корі — Форбса, також відома як глікогеноз або хвороба накопичення глікогену III типу (ХНГ III), є рідкісним генетичним захворюванням, що характеризується порушенням метаболізму глікогену та проявляється різним ступенем ураження печінки, серця й скелетних м'язів. ХНГ IIIa є найбільш поширеним підтипом (~ 85 % пацієнтів) і характеризується ураженням печінки та м'язів. ХНГ IIIb, що вражає лише печінку, зустрічається приблизно в 15 % випадків. Існують також типи IIIc та IIId, але їх вважають достатньо рідкісними станами, і ці пацієнти клінічно не відрізняються від осіб із ХНГ IIIa. У новонароджених та маленьких дітей ураження печінки проявляється гепатомегалією, затримкою росту, кетотичною гіпоглікемією натще, гіперліпідемією та підвищеними рівнями печінкових ферментів. У підлітковому і дорослому віці ці симптоми стають менш вираженими. У багатьох людей спостерігаються ураження серця, що супроводжуються серцевою гіпертрофією або кардіоміопатією. Міопатія, яка

призводить до м'язової слабкості, може бути помітною вже в дитячому віці та повільно прогресує, стаючи більш очевидною на третьому або четвертому десятиліттях життя. Прогноз в цілому сприятливий, але може значно варіюватися від людини до людини. Лікування полягає в дотриманні дієти, уникненні голодування, гіпоглікемії та міоглобінурійних нападів, що в цих пацієнтів зустрічаються дуже рідко. Довгострокові наслідки, як-от ураження м'язів і серця, фіброз або цироз печінки й гепатоцелюлярна карцинома, можуть суттєво впливати на прогноз та якість життя. Розуміння клінічної картини цього захворювання може сприяти ранній діагностиці, що покращить якість життя пацієнтів, а своєчасна терапія має ключове значення щодо запобігання ускладненням та кращого прогнозу. Однак публікацій про ХНГ III із пізнім початком клінічних симптомів мало.

Ключові слова: метаболічна міопатія; хвороба Корі — Форбса; хвороба накопичення глікогену; генетичні захворювання