

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE

DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

**Glicogenose Tipo I: Caracterização
Clínico - Laboratorial de Pacientes Atendidos em um
Ambulatório de Referência em Erros Inatos do
Metabolismo**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

BERENICE LEMPEK DOS SANTOS

PORTO ALEGRE, BRASIL
2013

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE

DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

Glicogenose Tipo I: Caracterização

**Clínico - Laboratorial de Pacientes Atendidos em um Ambulatório de
Referência em Erros Inatos do Metabolismo**

BERENICE LEMPEK DOS SANTOS

Orientadora: Lavínia Schüler Faccini

Co-Orientadora: Ida Vanessa Doederlein Schwartz

A apresentação desta tese é exigência do Programa de Pós-Graduação da Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal do Rio Grande do Sul para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil

2013

CIP – Catalogação na Publicação

Lempek dos Santos, Berenice

Glicogenose tipo I: Caracterização clínico – laboratorial de pacientes atendidos em centro de Referencia em Erros Inatos do Metabolismo / Berenice Lempek dos Santos – 2013. 103f.

Orientadora: Lavínia Schüler Faccini

Coorientadora: Ida Vanessa Doederlein Schwartz

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós Graduação em Medicina: Saúde da Criança e do Adolescente, Porto Alegre, BR-RS, 2013.

1. Glicogenose I. 2. GSD Ia e Ib 3.Tratamento GSDI 4.avaliação nutricional. I. Schuller Faccini, Lavinia, oriente. II. Doederlein Schwartz, Ida Vanessa, coorient. III. Título

Catalogação Biblioteca FAMED/HCPA

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM

SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

ESTA DISSERTAÇÃO FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA

POR:

Roberto Giugliani

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Sandra Maria Gonçalves Vieira

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Cristina Brinckmann Oliveira Netto

Hospital De Clínicas De Porto Alegre

DEDICATÓRIA

*Aos homens que me mostraram as
diferentes formas de amor:
Dirson, Newton, Raul e Otávio*

AGRADECIMENTO ESPECIAL

O nome do diretor dos grandes filmes nem sempre aparece na capa. É preciso procurar nas entrelinhas ou esperar até o final da sessão para descobrir o autor de tamanha obra-prima.

Este trabalho é como um filme: o nome de uma das pessoas mais importantes não aparece na capa. É preciso olhar com atenção e descobrir no final do filme quem foi mais brilhante que o ator principal.

Dedico esta página à grande roteirista desta obra: **Carolina Ffischer Moura de Souza.**

Muito obrigada, *Carol*, por me dar o prazer de dividir contigo todos os momentos que me conduziram até o final desta obra.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos os pacientes e familiares que participaram desta pesquisa. Eles me ensinaram o que não está nos livros e nos artigos. Foram eles que, muitas vezes, me reabasteciam de ânimo para continuar. Um “muito obrigada” à equipe do ambulatório de Erros Inatos do Metabolismo da UFRGS, principalmente à nutricionista Lilia Refosco, que sempre se mostrou disponível e disposta a ajudar.

Obrigada a Sandra Maria Vieira por ter me apresentado aos grandes pesquisadores e mestres que tive o prazer de conhecer na UFRGS e por me dar uma oportunidade de aprendizado maior do que eu buscava. Seguimos por estradas diferentes, mas os caminhos se cruzam em vários momentos.

Obrigada para minha orientadora Lavínia Schuler Faccini, que aceitou o desafio de iniciar um projeto em uma área diferente do seu grupo de pesquisa. Muito obrigada a Ida Vanessa Doederlein Schwartz, por acreditar e por aceitar que eu, às vezes, escolhesse propostas diferentes das sugeridas.

Desempenhar uma “presença-ausente” só possível com a grande família de amigos que me cercam. Os amigos motoristas (Naida, Letícia), os amigos babás (Laís, Inajara, Taís, Aline), os amigos quebra-galhos, os amigos professores, os amigos médicos, e aqueles amigos que ajudaram por simplesmente existirem. Obrigada a Aline Souza, pelos conselhos científicos, discussões filosóficas e algumas noites de bom vinho (estas últimas foram em número muito menor do que gostaríamos). Obrigada a Clarissa Gonzales por dividir comigo as angústias de ser

mãe de menino e pelos “*almocitos*” de todas as semanas, e obrigada a Juliana Lenhen, por sempre trazer aquela palavra de conforto.

Não posso deixar de agradecer a prontidão de duas grandes pessoas. Obrigada Maria Edite por sua imensa disponibilidade. Obrigada Mãe por estar sempre prontamente aqui nos momentos de sufoco. Sem vocês eu não teria conseguido!!

Obrigada aos meus filhos (Raul e Otávio) que sempre fizeram que o meu desejo de voltar pra casa fosse maior do que a necessidade de ficar. Hoje eu posso dizer: “Acabou *aquele tal* de Mestrado!!!”, mas o trabalho continua.

Um obrigado especial para minha Irmã que mesmo longe sei que torce por mim.

E finalmente não podia deixar de agradecer a uma pessoa que durante vários momentos me incentivou a não começar. E que após dois anos me incentivou a não desistir. Muito obrigada a essa pessoa tão inconstante, mas que é o amor da minha vida: Newton Santos.

EPIGRAFE

*“Nenhum de nós é tão bom
quanto todos nós juntos.”*

Autor desconhecido

RESUMO

A doença de armazenamento do glicogênio tipo I (GSDI) é uma doença genética autossômica recessiva caracterizada por hipoglicemia, hiperlactatemia, hiperlipidemia e hiperuricemia. Na GSDIa, ocorre a deficiência da glicose-6-fosfatase (*G6Pase*) e na GSDIb a deficiência de uma translocase G6P-específica (G6PT). Ambas apresentam manifestações clínicas semelhantes, porém na GSDIb há alterações dos neutrófilos e o aparecimento de doença inflamatória intestinal. O tratamento é essencialmente dietético, sendo preconizado o uso de amido de milho cru a cada 4 horas. Em lactentes, é utilizada dieta contínua noturna por sonda nasogástrica. Além disso, os pacientes devem fazer a exclusão de lactose, sacarose e frutose da dieta. Na ausência de tratamento, os pacientes apresentam baixa estatura, adenomas hepáticos, hiperfiltração glomerular e risco de morte por hipoglicemia grave. Suplementação vitamínica e de minerais, uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), alopurinol e citrato de potássio são utilizados de forma individualizada, dependendo das manifestações clínicas apresentadas.

Objetivos: Caracterizar os aspectos clínicos, laboratoriais e antropométricos de uma amostra de pacientes brasileiros com GSDI, acompanhados em um serviço de referência para Erros Inatos do Metabolismo.

Métodos: Estudo de série de casos de base ambulatorial, com amostragem por conveniência. Foram avaliados dados sobre o método de diagnóstico empregado: clínico, anatomopatológico, dosagem de *glicose-6-fosfatase* hepática e/ou análise molecular. Além disso,

foram coletados dados atuais sobre o tratamento, realizada avaliação antropométrica e avaliados exames laboratoriais e de imagem recentes.

Resultados:

Vinte e um pacientes foram incluídos; destes, 17 tinham GSDIa e 4 GSDIb, com uma mediana de idade de 10 anos (variou 1-25 anos). Todos os pacientes estavam fazendo tratamento com amido de milho cru com intervalos regulares.

A mediana de idade do diagnóstico foi de sete meses (variou de 1-132 meses), sendo que 19/21 realizaram biópsia hepática para confirmação diagnóstica.

Na avaliação antropométrica, o excesso de peso estava presente na maioria dos pacientes (16/21). A baixa estatura foi observada em 4/21 pacientes. Houve correlação entre os escores Z de estatura e de IMC apresentados pelos pacientes ($r=0,561$; $p=0,008$).

Hepatomegalia e nódulos hepáticos estavam presentes, respectivamente, em 9/14 e 3/14 pacientes.

Conclusão:

O diagnóstico de GSDI foi tardio em nossa população, visto que os sintomas podem estar presentes desde o nascimento ou nos primeiros meses de vida. Também podemos observar que a maioria dos pacientes foi submetida à biópsia hepática para confirmação do diagnóstico. O quadro clínico característico associado à análise molecular continua sendo um critério seguro e pouco invasivo para o diagnóstico.

Outro aspecto importante diz respeito ao tratamento. O uso de grande quantidade de amido de milho tem como efeito colateral o excesso de peso. Contudo, o excesso de peso parece estar associado a um aumento do ganho estatural.

(GSDI, GSDIa, GSDIb, dieta glicogenose, tratamento glicogenose)

ABSTRACT

Glycogen storage disease type I (GSDI) is an autosomal recessive genetic disease characterized by hypoglycemia, hyperlactatemia, hyperlipidemia, and hyperuricemia. If left untreated, patients may develop short stature, hepatocellular adenomas, glomerular hyperfiltration, and life-threatening hypoglycemia.

In GSDIa there is deficiency of glucose-6-phosphatase (*G6Pase*), and GSDIb is caused by a defect in G6P translocase (or G6PT). In GSD type Ib, the clinical presentation is quite similar to that of GSDIa, but may occur neutropenia with recurrent infections and an increased incidence of inflammatory bowel disease.

Management of GSDI is essentially dietary, using uncooked cornstarch at regular four hours intervals. In infants frequent meals and continuous nocturnal infusion through a nasogastric or gastrostomy tube are recommended. Besides that, fructose, sucrose, and lactose intake must be excluded. Vitamin and minerals supplementation, angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor, alopurinol and potassium citrate can be used, as well, depending patients`clinical conditions.

Objectives:

To characterize the clinical, laboratory, and anthropometric profile of a sample of Brazilian patients with GSDI cared at an outpatient referral clinic for inborn errors of metabolism.

Methods:

This was a cross-sectional outpatient study based on a convenience sampling strategy. Data on diagnosis methods used (clinical, histopathological, Glucose-6-phosphatase in liver and molecular analysis) were accessed. Besides that, data about treatment conducted, anthropometric parameters, and laboratory and image tests follow-up were analysed.

Results:

Twenty-one patients were included in this study. Seventeen were diagnosed as GSDIa and four GSDIb, with median age of 10 years (range 1–25 years). All were taking uncooked cornstarch therapy. Median age at diagnosis was seven months (range, 1–132 months), and 19 patients underwent liver biopsy for diagnostic confirmation. On anthropometric evaluation, overweight was present in 16/21 patients ($n =$). Short stature was observed in 4/21 patients. A correlation was found between height-for-age and BMI-for-age z scores ($r=0.561$; $p=0.008$). Hepatomegaly, and liver nodules were present 9 /14, and 3 / 14 patients respectively.

Conclusions:

Diagnosis of GSDI was delayed in our sample, since symptoms can be found on the early months of life. Most patients underwent liver biopsy for diagnostic confirmation, even though the combination of a characteristic clinical presentation and molecular methods can provide a less invasive but definitive diagnosis. Another important is that obesity is a side effect of cornstarch therapy. However it appears to be positively associated with growth in these patients.

(GSDI, GSDIa, GSDIb, nutrition glicogen storage disease, tratament glicogen storage disease)

LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1:** Glicogenólise e Gliconeogenese . *Adaptado:* BASSO, 2006 **22**
- FIGURA 2: Transporte de glicose intracelular.** *G6Pase- α* e G6PT estão na membrana do retículo endoplasmático. GLUT2 é o transportador responsável para o transporte da glicose para a célula do fígado, rins e intestino e está na membrana plasmática. *Abreviações:* *G6Pase- α* : *glicose-6-fosfatase- α* , G6PT: transportador de *glicose-6-fosfatase*, GLUT2: facilitador do transporte de glicose transmembrana, P: fosfato, Pi: fosfato inorgânico, UDP: uradina difosfato. *Retirado:* CHOU, 2010. **27**
- FIGURA 3: Estrutura molecular do glicogênio** *Adaptado:* www.eccentrix.com **29**
- FIGURA 4:** Foto de uma menina de 5 anos de idade com GSDIa. “Face de boneca”, abdômen protuberante. Marca ao redor dos lábios de amido de milho. Foto autorizada pela família. Anexo IV **32**
- FIGURA 5:** Vias metabólicas da frutose e inter-relação entre o metabolismo lipídico e glicídico. *Adaptado:* FERREIRA, 2010 **44**

LISTA DE TABELAS

TABELA 1:	Defeito Enzimático e Órgão afetado nas Glicogenoses	23
TABELA 2:	Aspecto Genético-Molecular da GSDI	25
TABELA 3:	Valores de referência laboratorial para controle metabólico	50
TABELA 4:	Orientações resumidas para o acompanhamento de pacientes com Glicogenose tipo I	51
TABELA 5:	Valores de tamanho hepático no percentil 97%, segundo sexo e idade	60
TABELA 6:	Valores laboratoriais adequados para um bom controle metabólico	61

LISTA DE ABREVIATURAS

ADP: Adenosina Difosfato

AMC: Amido Milho Cru

AMPC: Amido de Milho Parcialmente Cozido

ATP: Adenosina Trifosfato

CMV: Citomegalovírus

DCN: Dieta Contínua Noturna

DCNSNG: Dieta Contínua Noturna por Sonda Nasogastrica

DEXA: Densitometria Óssea com Dupla emissão de Raio X

EIM: Erros Inatos do Metabolismo

EEG: Eletroencefalograma

ESGSD I: European Study on Glycogen Storage Disease Type I – Estudo Europeu em
Glicogenose tipo I

GCFSa: Fator Estimulante de Colônia de Granulócitos

GH: *Growth Hormone* - Hormônio do Crescimento

GSD: *Glycogen Storage Disease* Ia – Doença do armazenamento do Glicogênio tipo Ia

GSDIa: *Glycogen Storage Disease* Ia – Doença do armazenamento do Glicogênio tipo Ia

GSDIb: *Glycogen Storage Disease* Ib – Doença do armazenamento do Glicogênio tipo Ib

G6P: Glicose-6-fosfato

G6Pase: Glicose-6-fosfatase

G6PT: Glicose-6-fosfatase - translocase

HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HMG-CoA: 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoenzimaA

IGF: Fator de Crescimento Semelhante à Insulina

IL-8: Interleucina -8

IMC: Índice Massa Corpórea

LDL: *Low Density Lipoprotein* - Lipoproteína de baixa densidade

NADH: Dinucleótido de nicotinamida e adenina

NADP: Fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina

PEATE: Potencial Evocado de Tronco Cerebral

PUCRS: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

QI: Coeficiente de Inteligência

RE: Retículo Endoplasmático

RNM: Ressonância Nuclear Magnética

SGM: Serviço de Genética Médica

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TFG: Taxa de Filtração Glomerular

TX: Transplante

US: Ultrassonografia

25 (OH) D: 25- hidroxí-vitamina D

VLDL: *Very Low Density Lipoprotein* – Lipoproteína de muito baixa densidade

SUMÁRIO

I. Introdução	20
II. Revisão da Literatura	
1. Glicogenoses	21
1.1 Glicogenose I	24
1.1.1 Breve Histórico	24
1.1.2 Epidemiologia	24
1.1.3 Aspectos Genéticos	24
1.1.4 Complexo Enzimático da <i>Glicose-6-fosfatase</i>	26
1.1.5 Fisiopatologia	28
1.1.6 Diagnóstico da GSDI	30
1.1.6.1 Diagnóstico Clínico	30
1.1.6.2 Diagnóstico Enzimático	30
1.1.6.3 Diagnóstico Molecular	30
1.1.7 Quadro Clínico	31
1.1.8 Tratamento	39
1.1.8.1 Dietético	40
1.1.8.2 Suplementação Nutricional	45
1.1.8.3 Tratamento Farmacológico	45
1.1.8.4 Transplante	47
1.1.8.5 Perspectivas Futuras para tratamento	48

1.1.8.6 Terapia Gênica _____	49
1.1.9 Monitorização Recomendada _____	50
III. Justificativa _____	52
IV. Objetivos _____	53
V. Material e Métodos _____	54
1. Delineamento do estudo _____	54
2. Metodologia _____	54
3. População de estudo _____	56
4. Critérios de Inclusão e Exclusão _____	56
5. Variáveis em estudo _____	57
6. Análise estatística _____	62
VI. Considerações Éticas _____	63
VII. Resultados _____	64
VIII. Referências Bibliográficas _____	65
IX. Artigo _____	73
X. Considerações Finais _____	94
X. Anexos	
Anexo I - TCLE paciente _____	96
Anexo II - TCLE responsável _____	100
Anexo III - Ficha Clínica _____	104
Anexo IV - Autorização do Uso de Imagem _____	106

I. INTRODUÇÃO

Muitos distúrbios infantis são causados por mutações em genes que codificam proteínas específicas. Estas mutações podem resultar em alteração da estrutura primária das proteínas ou da quantidade de proteínas sintetizadas. A capacidade funcional da proteína, seja ela uma enzima, um receptor, um veículo de transporte, uma membrana ou um elemento estrutural, pode ser comprometida, relativa ou gravemente. Estes distúrbios bioquímicos hereditários foram coletivamente denominados de Erros Inatos do Metabolismo (EIM), por Garrod, no início do século XX (BEHRAMAN, 2002).

Atualmente são conhecidos cerca de quinhentos EIM. A incidência isolada de cada uma dessas doenças na população é baixa. Entretanto, os EIM, em conjunto, apresentam uma incidência de 1 para cada 500 nascidos vivos (AUDUBRAY,2001). Saudubray & Charpentier, em 1995, classificaram essas doenças em três grandes grupos, de acordo com seu fenótipo, como:

Grupo 1: distúrbio na síntese ou catabolismo de moléculas complexas ou macromoléculas;

Grupo 2: defeito do metabolismo intermediário;

Grupo 3: defeito na produção/utilização de energia.

Nesta dissertação, a abordagem será sobre a doença do armazenamento de glicogênio que pertence ao Grupo 3 acima relacionado.

II. REVISÃO DA LITERATURA

1. GLICOGENOSES

As glicogenoses (GSD) são um grupo de doenças metabólicas causadas por deficiências enzimáticas na síntese ou degradação do glicogênio (WOLFSDORF, WEINSTEIN, 2003). O excesso de glicogênio se acumula em vários tecidos e a presença de quantidades excessivas de glicogênio pode interferir na função tecidual e afetar, direta ou indiretamente, o metabolismo dos carboidratos (MAHLER, 1969).

Claude Bernard, em 1857, foi o primeiro a isolar o glicogênio do fígado e a descrever suas propriedades químicas e fisiológicas. Desde então, vários estudos tem demonstrado o quão complexo é o sistema que regula a produção/degradação/armazenamento de glicogênio no fígado e nos demais tecidos. A partir daí, então, vários tipos de doenças de armazenamento de glicogênio foram reconhecidos e classificados com base nas deficiências enzimáticas específicas, relacionadas ao metabolismo do glicogênio (MAHLER, 1969).

O complexo enzimático responsável pelo metabolismo do glicogênio pode ser visto na Figura 1 e a alteração de qualquer uma das enzimas presentes nesta rota metabólica levará a uma consequência clínica e a um tipo de GSD. Há aproximadamente doze tipos diferentes de GSD, que são classificados com base nas enzimas deficientes e/ou tecidos afetados. O fígado e os músculos são os órgãos mais comumente e seriamente envolvidos. Subtipos vêm sendo descritos, devido a diferentes características clínicas, bioquímicas e genéticas (MOSES, 1990). As diferentes formas de doenças do depósito de glicogênio foram classificadas por tipo numérico, segundo a ordem em que seus defeitos enzimáticos foram sendo identificados (BEHRAMAN, 2002).

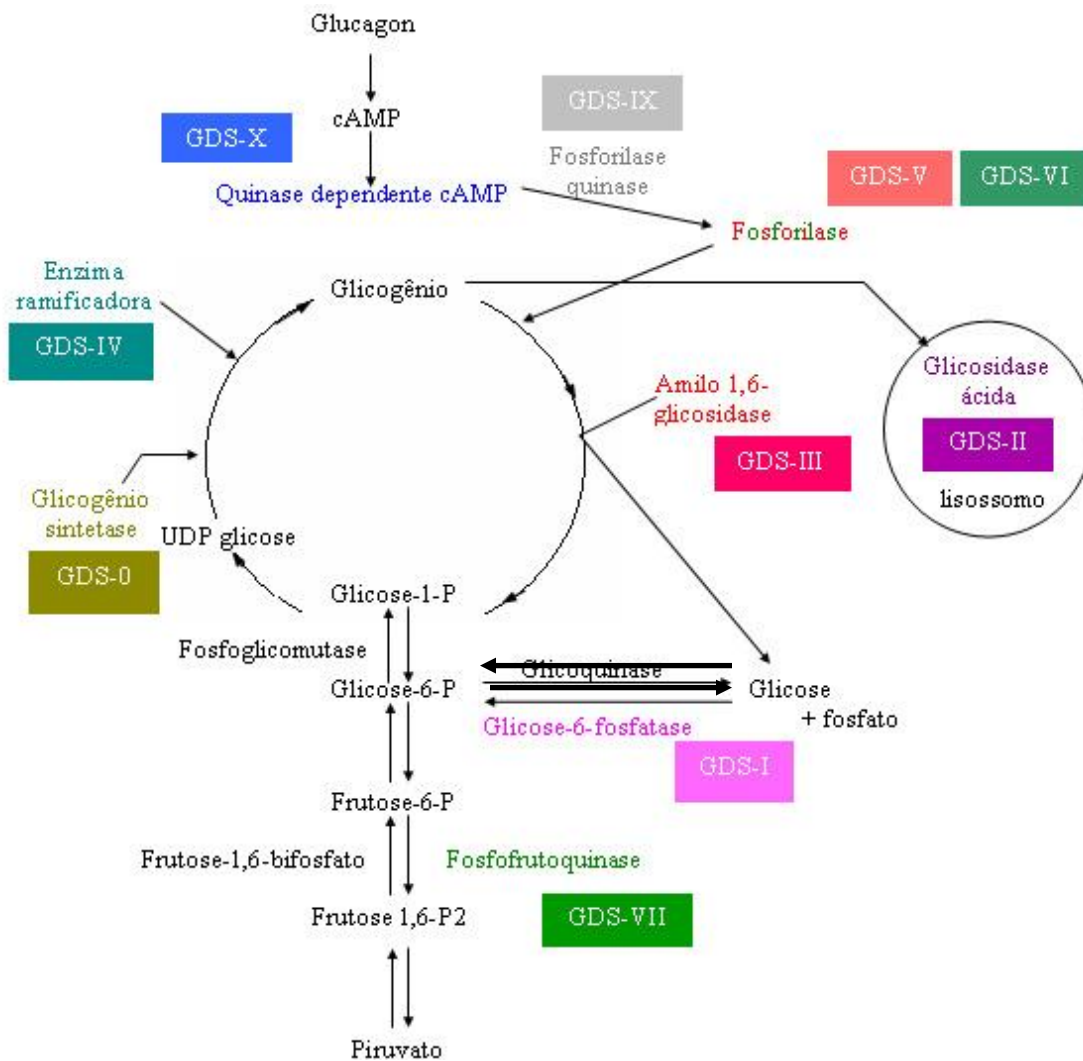


Figura 1: Glicogenólise e Gliconeogênese . *Adaptado:* BASSO, 2006

A incidência global das GSD é estimada em 1:20.000-40.000 casos por nascido vivo. As formas mais comuns de GSD são os tipos I, II, III, e IV, que são responsáveis por mais de 90% de todos os casos. Outras formas, como tipos VI e IX, são tão raros que estatísticas confiáveis não estão disponíveis (SHIN,2006). Os tipos mais comuns com envolvimento hepático são as do

tipo GSD I, III e IX. Na **Tabela 1**, podemos observar o defeito enzimático envolvido e os órgãos mais afetados pela alteração.

Tabela 1: Defeito enzimático e órgão afetado nas Glicogenoses

TIPO	DENOMINAÇÃO	ENZIMA	TECIDOS
0	Glicogenose A	<i>glicogênio sintetase</i>	Fígado, músculo
Ia	D. de von Gierke	<i>Glicose-6-fosfatase</i>	Fígado, músculos e intestino
IaSP		Subunidade catalítica	Fígado, músculos e intestino
Ib		<i>Translocase 1</i>	Fígado, músculos e intestino
Ic		<i>Translocase 2</i>	Fígado, músculos e intestino
Id		<i>Translocase 3</i>	Fígado, músculos e intestino
II	D. de Pompe	<i>α-1,4-glicosidade glicosidase lisossômica</i>	Coração, músculos e intestino
III	D. de Cori	<i>Amilo-1,6-glicosidase</i>	Fígado, músculos e coração
IV	D. de Andersen	<i>Amilo-(1,4 - 1,6)-transglicosidase</i>	Fígado
V	D. de McArdle	<i>Fosforilase do glicogênio do músculo</i>	Músculos
VI	D. de Hers	<i>Fosforilase do glicogênio do fígado</i>	Fígado
VII		<i>Fosfofrutoquinase do músculo</i>	Músculos
VIII		<i>Fosforilase hepática inativada</i>	Fígado e cérebro
IX		<i>Fosforilase quinase</i>	Fígado e músculo
X		<i>Fosforilase quinase dependente de AMP- cíclico</i>	Fígado, músculos
XI		Desconhecida	Fígado e rins

Adaptado : TRIOMPHE, 1997 e FAGUNDES, 2006

1.1 Glicogenose tipo I

1.1.1 Breve histórico

A Glicogenose tipo I (GSDI), também chamada *Deficiência da Glicose-6-fosfatase* ou *Doença do Armazenamento de Glicogênio I* ou *Doença de von Gierke* ou *Glicogenose Hepatorenal*, foi primeiramente constatada por Edgar von Gierke, em 1929, quando foi descrito o caso de um menino com hepatomegalia e com hipoglicemia acentuada entre as refeições (FROISSART, 2001; MOSES, 2002). Essa entidade foi então descrita como "*Hepatomegalia Glicogênica*". Em 1952, Cori, subsequentemente, verificou que alguns pacientes não eram deficientes em *glicose-6-fosfatase (G6Pase)*, apesar de um certo número de ensaios funcionais demonstrarem a sua incapacidade de degradar *in vivo* glicose-6-fosfato (G6P), e esta condição foi então chamada GSDIb (MATERN,2002). Para explicar este defeito, Arion *et al* levantaram a hipótese de que, para a hidrólise da G6P, era necessária a participação de várias proteínas localizadas na membrana do retículo endoplasmático (RE), e isto foi denominado de Complexo Enzimático da *glicose-6-fosfatase* (ARION,1980). Assim, qualquer alteração neste complexo dará origem a algum tipo de Glicogenose I.

1.1.2 Epidemiologia

Embora seja difícil estimar com precisão, a incidência de GSDI é de 1:100.000 a 1:400.000 nascimentos na população caucasóide em geral, com tipo 1b sendo muito menos frequente do que o tipo 1a (EKSTEIN, 2004).

1.1.3 Aspectos Genéticos

A GSD I é uma doença com padrão de herança autossômica recessiva (BHATTACHARY, 2007). Numerosos estudos demonstram a presença de heterogeneidade alélica em populações

européias, com algumas mutações ocorrendo com frequência mais elevada, como: R83C, 158delC, Q347X, R170X e delta F327 (FROISSART, 2011 & CHOU, 2010 & RAKE, 2000).

O gene G6PC localiza-se no cromossomo 17q21.31 e alterações neste gene levam a GSDIa (LEI, 1993). A glicose-6-fosfatase é uma proteína constituída por 357 aminoácidos e é expressa no fígado, rins e intestino. Mais de 90 mutações de G6PC são descritas (CHOU, 2010). A prevalência da GSDIa é 1:20.000 na população de judeus Ashkenazi, provavelmente devido à alta frequência da mutação R83C (FROISSART, 2011). A análise de mutações mostra que em caucasianos com GSDIa a R83C e a Q347X são as mutações mais prevalentes, enquanto que a R83C e a 130-X R83 ocorrem com mais frequência em hispânicos, e só nos chineses é observada a R83H (LEI, 1995). As mutações p.347X e pR83C foram observadas em um estudo brasileiro (REIS,2001).

Tabela 2 : Aspectos Genético Moleculares da GSDI

Características	GSDIa	GSDIb
Proteína	<i>G6Pase-α</i>	<i>G6PT</i>
Gene	G6PC	SLC37A4
Mutações Identificadas	91	84
Mutações de sentido trocado/ sem sentido	66	46
Mutações regulatórias	1	1
Mutações tipo inserções ou deleções	19	24
Mutações <i>Splicing</i>	5	13

Adaptado: CHOU, 2010 . **Abreviações:** *G6Pase*: glicose-6-fosfatase, G6PT: transportador de glicose-6-fosfatase e <http://www.hgmd.cf.ac.uk> (abril/2013)

O gene que codifica G6PT é o *SLC37A4*, que está localizado no 11q23.3 (HIRAIWA,1999 & VEIGADACUNHA,1999). A G6PT é uma proteína transmembrana e é co-expressa com o gene G6PC no fígado, nos rins e nos intestinos, e com G6PC3 em neutrófilos

(provavelmente necessário para a função normal de neutrófilos). Mais de 80 mutações para este gene foram descritas (EKSTEIN,2004).

1.1.4 Complexo Enzimático da Glicose-6-fosfatase

O complexo enzimático da *G6Pase* apresenta uma unidade catalítica (*G6Pase*) capaz de hidrolisar vários ésteres de fosfato e uma translocase G6P-específica bidirecional (*G6PT*). Ao contrário da *G6Pase*, a *G6PT* é expressa ubiquamente. A *G6Pase* e a *G6PT* são co-dependentes e a atividade *G6Pase* é necessária para o transporte eficiente de G6P do lúmen ao retículo endoplasmático (FROISSART, 2011 & WADDELL,2008) . O papel da *G6PT* no complexo da *glicose-6-fosfatase* ainda não foi completamente elucidado. Um papel na diferenciação dos neutrófilos foi sugerido, pois estudos em modelos animais demonstraram que a *G6PT* é também uma proteína imunomoduladora importante (IHARA, 2000 & CHEN, 2003).

Alterações no complexo enzimático da *G6Pase* causam GSDIa ou GSDIb, dependendo da enzima deficiente (MAYATEPEK, 2010).

A *G6Pase* foi recentemente renomeada de *G6Pase alfa-hidrolase*, pois outra *G6Pase*, chamada *G6Pase-beta* (ou G6PC3), foi identificada. *G6Pase-beta* é expressa ubiquamente e pode formar um complexo com *G6PT* em órgãos não- gliconeogênicos, o que poderia explicar por que a glicose endógena ainda é produzida em pacientes GSDIa (CHOU,2010). Sabendo que a *G6Pase* é a principal enzima responsável pela liberação de glicose do fígado para a circulação sanguínea, os indivíduos com deficiência desta enzima mostram-se incapazes de manter níveis adequados de glicemia nos períodos de jejum (REIS, 1999 & LEVIN, 2002). Assim, a hipoglicemia em períodos curtos de jejum é uma manifestação clínica frequente em pacientes com GSDI.

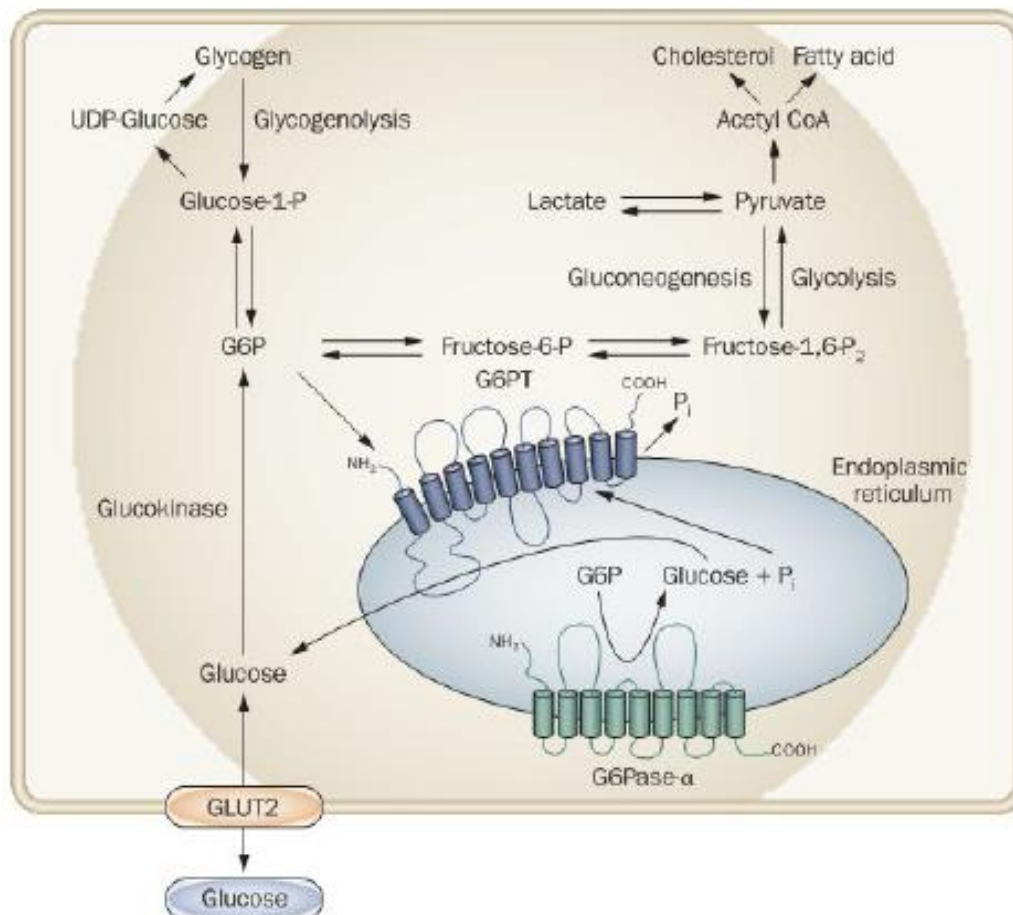


Figura 2: Transporte de glicose intracelular. *G6Pase-α* e *G6PT* estão na membrana do retículo endoplasmático, *GLUT2* é o transportador responsável pelo transporte da glicose para as células do fígado, dos rins e dos intestinos, e está localizado na membrana plasmática. *Abreviações:* *G6Pase-α*: glicose-6-fosfatase- α , *G6PT*: transportador de glicose-6-fosfatase, *GLUT2*: facilitador do transporte de glicose transmembrana, P: fosfato, P_i : fosfato inorgânico, UDP: uradina difosfato. **Retirado de** CHOU, 2010.

As *GSDIa* e *GSDIb* são muito semelhantes, porém, na segunda, há marcada alteração dos neutrófilos. Estudos recentes forneceram provas de que a homeostase dos neutrófilos está ligada à produção endógena de glicose através do complexo *G6PT/G6Pase-beta*. Em pacientes com *GSDIb*, a deficiência na *G6PT* ou na *G6Pase-beta* nos neutrófilos leva, além da incapacidade de produzir glicose endógena, à disfunção de neutrófilos. (KIM, 2008).

1.1.5 Fisiopatologia

Para melhor entendimento das alterações bioquímicas causadas pela deficiência da *G6Pase*, é importante caracterizar o metabolismo da glicose. A concentração de glicose no sangue varia dentro de uma faixa de normalidade de 70-105 mg/ml. A regulação rigorosa dos níveis de glicemia se deve à necessidade cerebral de um suprimento contínuo de glicose. Para manutenção da glicemia, a glicose pode ser obtida de três fontes principais: dieta, degradação do glicogênio e gliconeogênese. A ingestão de glicose e seus precursores pela dieta não é constante, já a gliconeogênese fornece uma síntese sustentada de glicose, mas tem uma mobilização mais lenta. O suprimento de glicose de forma rápida para a circulação é aquele derivado da mobilização dos estoques de glicogênio, como ocorre no tecido muscular durante o exercício físico. O glicogênio muscular não é disponível para manter a glicemia, a glicose obtida a partir desta reação é utilizada exclusivamente *in loco*. Assim, para evitar a hipoglicemia de jejum, a glicogenólise hepática é o mecanismo que recompõe as taxas de glicose de uma forma rápida (CHAMPE, 2006 & NORDLIE, 1990). No período prandial imediato, a produção de glicose endógena é cessada e a glicose exógena é metabolizada em piruvato ou armazenada na forma de glicogênio no fígado e nos músculos. Em condições aeróbicas, o piruvato pode seguir duas rotas: ser convertido em acetil-coenzima A (acetil-CoA), que entra no ciclo do ácido cítrico, para produzir trifosfato de adenosina (ATP), ou pode ser usado para a síntese de ácidos graxos. Já em condições anaeróbicas, o piruvato é convertido em lactato, que é uma importante alternativa de combustível durante os episódios de jejum prolongado. Em períodos críticos de jejum, quando não há glicose disponível, os corpos cetônicos podem ser utilizados como substrato energético pelo cérebro (LEVIN et al, 2002).

As enzimas que controlam o metabolismo do glicogênio são reguladas por uma série complexa de fosforilação e desfosforilação, por mecanismos alostéricos e por influência hormonal e dependem da região onde se encontram (LEVIN, et al 2002). A glicose-6-fosfato resultante da quebra do glicogênio hepático e do muscular tem destinos diferentes. No músculo, a G6P entra na via glicolítica e no fígado o fosfato é removido pela *glicose-6-fosfatase* liberando glicose livre que pode ser usada para manter a glicemia (PAMELA, 2006) . Os músculos não tem receptores de glucagon e de *glicose-6-fosfatase* e por este motivo o glicogênio muscular não pode ser metabolizado para reabastecer a glicose sanguínea. Assim, quando ocorre à deficiência da *glicose-6-fosfatase*, os pacientes com GSDI não apresentam manifestações musculares (LIMA-SILVA et al, 2007).

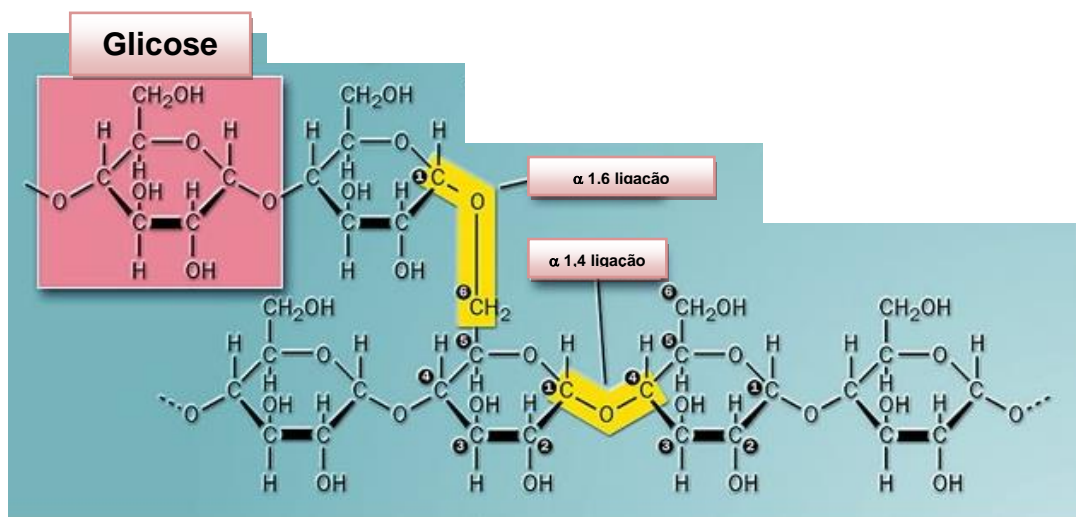


Figura 3: Estrutura bioquímica do glicogênio.

Adaptado: www.eccentrix.com

O glicogênio é um polissacarídeo (molécula complexa e ramificada) constituído por 10 a 18 cadeias longas de resíduos α -D-glicopiranosose (com ligações glicosídeo $\alpha 1 \rightarrow 4$) e por ramificações de ligação glicosídeo $\alpha 1 \rightarrow 6$ (CHAMPE, 2006). As partículas de glicogênio estão

normalmente presentes no citoplasma da célula, mas também ocorrem nos lisossomos, e, em certas condições patológicas, podem ser vistos no núcleo e nas mitocôndrias (MAHLER, 1969).

1.1.6 Diagnóstico da GSDI

1.1.6.1 Diagnóstico Clínico

Normalmente suspeita-se de GSDI com base em um conjunto de características clínicas e bioquímicas. Uma triagem básica consiste em determinar a ocorrência de hipoglicemia, hiperlactatemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e de hiperuricemia em pacientes com suspeita clínica dessa doença (MAIRE et al, 2001).

1.1.6.2 Diagnóstico Enzimático

O diagnóstico enzimático é feito através da biópsia hepática e da medida da atividade enzimática da *G6Pase* (WOLFSDORF, 2003). O espécime de biópsia hepática deve ser suficientemente grande para permitir a análise dos diferentes constituintes do sistema de *G6Pase*. O ideal é dosar a atividade em tecido hepático fresco e congelado. O homogeneizado é preparado sob condições que mantem a integridade da membrana microssomal. A atividade hidrolítica é medida utilizando diversos substratos: manose-6-fosfato (para avaliar a integridade da membrana microssomal), G6P e pirofosfato. Na GSDIa, a deficiência da atividade hidrolítica independe do substrato utilizado e do estado das membranas microssomais. Na GSDIb, a hidrólise G6P é deficiente apenas quando as membranas microssomais estão intactas (BURCHELL, 1993).

1.1.6.3 Diagnóstico Molecular

A *G6Pase* é uma proteína localizada na membrana do retículo endoplasmático. Um grande número de mutações na subunidade catalítica do gene da *G6Pase* tem sido descrito em

pacientes com GSDIa (THE HUMAN GENE MUTATION, 2012) e algumas delas são responsáveis por redução maior na atividade enzimática. A análise molecular baseada no sequenciamento da *G6Pase* é precisa, rápida e não invasiva e detecta a maioria das mutações no tipo GSDIa. Quando o diagnóstico clínico for compatível com GSDI e a pesquisa das mutações for disponível, a biópsia hepática pode ser dispensada, pois não há outros fenótipos conhecidos associados às mutações nos genes *G6PC* e *SLC37A4*. (BALI et al, 2010). Quando a análise da mutação estiver disponível, também podemos ter o diagnóstico pré-natal em pacientes de risco e fazer uma triagem em populações selecionadas (WOLFSDORF, 2003).

Estudos recentes com pacientes com GSDI provaram que a *G6Pase* compreende pelo menos cinco diferentes polipeptídeos (BURCHELL, 1993). Mais de 80 mutações da GSDIb foram identificadas, desde a descoberta do gene *SLC37A4* (ZAPPU, 2010).

1.1.7 Quadro Clínico

As alterações metabólicas na GSDI são decorrentes da ausência da *G6Pase* em determinados órgãos e sistemas. A *G6Pase* é encontrada em grande quantidade no fígado, nos rins e na mucosa do intestino delgado e pequenas quantidades dessa enzima podem ser detectadas nas células beta (β) do pâncreas, adrenais, cérebro, baço, testículos e vesícula biliar (NORDLIE, 1993). As consequências metabólicas mais significativas são: hipoglicemia, acidose láctica, hiperuricemia, hiperlipidemia e hipofosfatemia. Secundário a estas alterações, podemos ter como manifestações clínicas: hepatomegalia, baixa estatura, cálculo renal, adenomas hepáticos e alteração na densidade mineral óssea. Ocasionalmente: xantomas, alterações retinianas, diarreia intermitente, febre recorrente podem ser uma queixa da família (SANJURJO, 2006).

As características fenotípicas de um paciente com GSDI são as bochechas grandes, denominadas de “face de boneca”, obesidade troncular, abdômen distendido, postura lordótica, músculos hipotróficos e estatura abaixo do esperado para idade e sexo.

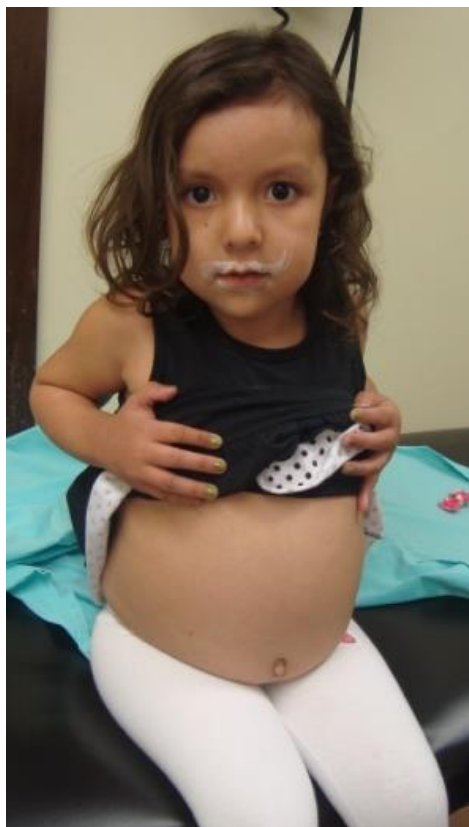


Figura 4: Foto de uma menina de 5 anos de idade com GSDIa. Face de “boneca” e abdômen protuberante. Marca de amido de milho ao redor dos lábios. Foto autorizada pela família. Anexo IV

Hipoglicemia

Os pacientes com GSDI não tem capacidade de converter o glicogênio em glicose nos períodos de jejum. Assim, sintomas de irritabilidade, tremores, apneia, hiperventilação, cianose, convulsões, palidez, sudorese, coma hipoglicêmico, podem ser percebidos na vigência de hipoglicemia e isto levar a suspeita diagnóstica (SANTOS-ANTUNES, 2009). A hipoglicemia bioquímica nem sempre é acompanhada de sintomas, devido à utilização do ácido láctico como substrato para o metabolismo cerebral, o que pode dificultar o diagnóstico (MOSES, 1990). O

córtex cerebral anterior parece ser mais sensível à hipoglicemia do que o córtex posterior (ARBELAEZ et al, 2013). Estudos demonstram que pacientes com GSDI podem apresentar alterações de imagem e de função cerebral, causadas por hipoglicemias recorrentes (MELIS et al, 2004). A RNM desses pacientes mostra um envolvimento, quase exclusivo, dos lobos parietal e occipital posterior, e isto parece ser resultado de uma vulnerabilidade seletiva destas áreas à hipoglicemia. (MELIS et al, 2004). Além disso, alterações nos potenciais evocados auditivos do tronco cerebral (PEATE) tem sido demonstradas durante episódios recorrentes de hipoglicemia (MELIS, 2004).

Acidose Metabólica

O lactato, em pacientes com GSDI, geralmente está aumentado cerca de quatro vezes sobre os valores normais. O ácido láctico, produzido normalmente por processos anaeróbicos nos músculos e hemácias, é removido e metabolizado no fígado, via ciclo do ácido tricarbóxico e piruvato, e desviado para a síntese de ácido graxo ou para a gliconeogênese. O acúmulo de ácido láctico na deficiência de *G6Pase* é decorrente de sua não-utilização para a gliconeogênese. Como o cérebro é capaz de metabolizar lactato, isso funciona como um protetor do sistema nervoso central quando há hipoglicemia (TALANTE, 1994).

Hiperuricemia

A hiperuricemia resulta tanto da diminuição da depuração renal de urato, secundária à competição com o ácido láctico, quanto do aumento da produção do ácido úrico (SIMÕES et al, 2001) . A síntese do ácido úrico é regulada pela biodisponibilidade de oxigênio, ácidos graxos, fosfato inorgânico e glicose. A degradação da adenosina trifosfato (ATP) se acelera em resposta à hipoglicemia e ao glucagon. Dessa forma, ocorre acúmulo de adenosina difosfato (ADP), que é

convertido a xantina, hipoxantina e ácido úrico. A gota, os cálculos renais e a nefropatia são as consequências da hiperuricemia (CHOU, 1996)

Hiperlipidemia

A hiperlipidemia se deve ao aumento dos produtos glicolíticos, como NADP, NADH, fosfato, glicerol-3-fosfato e coenzima A, essenciais para a síntese de colesterol e ácidos graxos (REIS, 1999).

A hiperlipidemia é uma combinação de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, onde há aumento das frações de VLDL e LDL colesterol com diminuição da apolipoproteína A1 (BANDSMA, 2002) . Os níveis de triglicédeos podem chegar a 4.000-6.000 mg/dl, enquanto o colesterol pode atingir 300-600 mg/dl. (REIS, 1999). O plasma tem aspecto leitoso pela grande quantidade de triglicédeos (WIERZBICKI, 2001).

Curiosamente, a alteração lipídica não parece estar relacionada à aterosclerose prematura. Isto sugere a existência de mecanismos de proteção em pacientes com GSDI. (BANDSMA, 2008) . Assim, o uso de antidislipidêmicos deve, portanto, ser limitado.

Um estudo avaliou a integridade da parede arterial e do endotélio vascular em adultos com GSDIa e não foram demonstrado sinais de lesões precoces endoteliais. A hipótese para explicar tal achado foi, possivelmente, que o aumento do ácido úrico possa exercer um papel antioxidante (UBELS, 2002). Uma complicação da dislipidemia, principalmente a hipertrigliceridemia, é o maior risco de pancreatite (STEFANUTTI, 2013), que é passível de prevenção com intervenção dietética e controle metabólico adequado (RAKE, 2002 & BANDSMA, 2009 & SUN, 2009).

Alterações Renais

O envolvimento renal na GSDIa já era descrito desde o primeiro relato de caso por *von Gierke* e a doença renal crônica foi descrita no final da década de 1980 por *Chen et al.* Biópsias renais de pacientes com GSDIa revelam fibrose intersticial, atrofia tubular e glomeruloesclerose segmentar e focal, com marcado espessamento da membrana basal (YIU, 2008).

Um considerável número de pacientes, após um período de aumento da taxa de filtração glomerular (TFG), apresenta danos renais com desenvolvimento de microalbuminúria e proteinúria (MOSES, 2002).

O curso natural da alteração renal na GSDI é muito semelhante ao da nefropatia diabética, sendo este achado corroborado por estudos histológicos (MARTENS, 2009). Em pacientes diabéticos, o uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) reduz significativamente a TFG e melhora a microalbuminúria, assim como nos pacientes com GSDI (MOSES, 2002 & MARTENS, 2009). Alguns pesquisadores propõem que o uso de IECA deva ser iniciado o mais precocemente possível, na fase de hiperfiltração glomerular silenciosa, o que evitaria o dano renal (MARTENS, 2009). Contudo, estudos prospectivos são necessários para investigar o momento ideal de iniciar com um IECA, pois se observa que o controle metabólico rigoroso tem um efeito renoprotetor sobre o desenvolvimento de microalbuminúria e proteinúria em pacientes com GSDI (WEINSTEIN, 2001).

A nefromegalia é um achado precoce e é causado pelo acúmulo de glicogênio renal (MARTENS, 2009). A nefrolitíase e a nefropatia por gota são complicações que podem ser evitadas com o tratamento dietético e por meio de um inibidor da xantina oxidase (SCALES, 2010). Outra causa de nefrolitíase é a diminuição da excreção urinária de citrato e um aumento da

excreção de cálcio, e esta condição pode ser tratada com a suplementação de citrato de potássio. (WEINSTEIN, 2001)

Hiperfosfatúria e perda de bicarbonato na urina podem levar à acidose tubular renal e estas alterações muitas vezes se resolvem após o início de tratamento dietético intensivo (MOSES, 2002 & MARTENS, 2009).

Alterações hepáticas

O glicogênio induz à inflamação dos hepatócitos e à esteatose. Esta pode progredir para esteatohepatite, como na doença da degeneração gordurosa do fígado (MCCULLOUGH, 2006 & KIM, 2008 & CAVE, 2007). O acúmulo de lipídios nos hepatócitos estimula a produção de interleucina 8 (IL-8) e esta citocina é conhecida por contribuir para inflamação. Assim, há uma hipótese de que a elevação da IL-8 sérica poderia sinalizar o desenvolvimento de esteatohepatite, que pode evoluir para adenocarcinoma, já bem documentado do ponto de vista experimental. (ALMQVIST, 2004). A esteatose hepática é também causada pelo aumento do fluxo de ácidos graxos livres do tecido adiposo para o fígado e pelo aumento da lipogênese, parecendo haver uma relativa lentificação na conversão do VLDL-LDL (BANDSMA, 2002).

Achados histopatológicos hepáticos, típicos da GSDI, são: hepatócitos edemaciados, esteatose, hiperglicogenação nuclear e padrão de mosaico (TALENTE, 1994).

Os adenomas hepáticos ocorrem em 22% a 75% dos adultos, dependendo da população estudada (LEE, 2002). Estes adenomas podem ser solitários ou múltiplos e, como complicação, podem apresentar hemorragia ou malignização (MIKURIVA, 2012). O adenoma hepático tem como causa de morbidade a anemia refratária por deficiência de ferro, resultante de hemorragia intra-tumoral, e o risco de transformação maligna (MIKURIVA, 2012). O risco do

desenvolvimento de adenomas em pacientes tratados é incerto (DI ROCCO, 2008). Apesar de a histologia dos adenomas da GSDI ser semelhante à de qualquer adenoma, a patogênese da lesão associada à GSDI não está esclarecida. Há algumas hipóteses: desequilíbrio da relação glucagon/insulina; sobrecarga de glicogênio celular; ativação de proto-oncogene (MOSES, 2002). A regressão dos adenomas com a instituição da dieta adequada foi descrita (LEE, 2002). Embora isto ainda não tenha sido rigorosamente demonstrado, na prática clínica não se observa a formação de nódulos hepáticos em pacientes tratados adequadamente.

Em 1969, Zanzeneh *et al.* relataram, pela primeira vez, carcinoma hepático em paciente com GSDI que apresentava adenoma (ZANGENEH, 1969). A etiologia da malignização também não está clara e observa-se que ocorre, geralmente, após o período puberal (LEE, 2002).

Alteração do crescimento e puberdade

O retardo do crescimento é comum na maioria das crianças com GSDIa e a baixa estatura é observada entre os adultos (SMIT, 1993 & MOSES 2002). Em um estudo europeu, com 254 pacientes, 50% deles apresentavam escore Z de estatura abaixo de 2DP (SMIT, 1993). A etiologia desse retardo do crescimento ainda não está clara e não há evidência de deficiência do hormônio do crescimento (GH) (MOSES, 2002). O mau controle metabólico associado ao déficit energético crônico e a hiperlactatemia podem estar associados ao retardo do crescimento nos pacientes com GSDI (MOSES, 2002).

A baixa estatura de pacientes com GSDIb parece estar relacionada, pelo menos parcialmente, com a deficiência de GH, provavelmente devido à auto-imunidade da hipófise. Nestes casos, a secreção deficiente de GH pode ser causada pela reduzida produção endógena de glicose, e /ou pelo acúmulo de glicogênio na hipófise e/ou pela auto-imunidade contra a hipófise. Estudo de 2010 mostrou que auto-anticorpos anti-hipófise estavam presentes em cerca de 40% de

pacientes com GSD1b e que todos os pacientes com auto-imunidade tinham deficiência de GH associada à baixa estatura (MELIS, 2010).

Pacientes com GSDIa e GSDIb apresentam alterações diferentes do sistema hormônio crescimento e fator de crescimento insulina símile (GH-IGF). Em particular, os pacientes com GSDIa tem uma "deficiência funcional", enquanto os pacientes com GSDIb tem um "prejuízo estrutural" na secreção de GH, provavelmente como consequência de alterações na hipófise (MELIS, 2010).

Osteopenia e metabolismo do cálcio

Pacientes com GSDI podem apresentar osteopenia, o que leva a uma tendência maior a fraturas (SCHONAU,2002). Os mecanismos sugeridos para explicar a osteopenia são: a persistente acidose, a perda de cálcio urinário sem a reposição adequada, a dieta restritiva e o hipogonadismo (secundário ao déficit energético) (ABREU, 2004).

Em estudo com adultos com GSDI, osteopenia com fraturas patológicas foi encontrada em cerca de 33% dos pacientes (SCHONAU, 2002).

A massa óssea reduzida também pode ser atribuída a uma diminuição da estimulação mecânica, uma vez que pacientes com glicogenose apresentam alteração do fornecimento energético muscular e praticam pouca atividade física (SCHNAU, 2002).

O tratamento preconiza restrição dietética de sacarose, frutose e lactose, resultando em um consumo reduzido de cálcio, vitamina D e outras vitaminas (BALI, 2010). Não há consenso sobre qual é o nível indicativo de deficiência de vitamina D. Estudos sugerem que 25-35 mg / ml é a concentração mínima de 25 (OH) D necessária para evitar os efeitos adversos na maturação

esquelética (BANUGARIA, 2010). A avaliação do *status* de vitamina D deve ser realizada de forma rotineira.

A densitometria óssea é um exame útil no acompanhamento de pacientes com GSDI e pode ser realizada a cada dois anos, para avaliar o estado de densidade mineral óssea (BANUGARIA, 2010).

1.1.8 Tratamento

O tratamento da GSDI está centrado na dieta e no controle metabólico. É obtido mimetizando a produção endógena de glicose com a oferta de carboidratos via oral ou enteral. O tratamento dietético tem sido avaliado e modificado nos últimos anos (KISHNANI, 1999). Refeições frequentes com lanches de amido parcialmente cozido (AMPC), dieta contínua noturna por sonda nasogástrica (DCNSNG) e administração de amido cru (AMC) tem sido as opções no tratamento da GSDI (RAKE, 2002).

Considerações sobre o Amido

O amido é um polissacarídeo constituído de amilose e amilopectina. A amilose é uma molécula linear com uma pequena quantidade de ramificações, em contraste com a amilopectina, que é uma molécula altamente ramificada (TORAL, 2002). Apesar das diferenças estruturais, todos os tipos de amido são passíveis de degradação pela α -amilase humana, muito embora determinem comportamentos diferentes durante o processo de digestão e absorção. Um fator constitutivo do amido, que influencia a digestibilidade, é a relação entre o conteúdo das frações de amilose e amilopectina. Aqueles que contem grandes quantidades de amilopectina ou que tenham um arranjo de cadeias ramificadas mais complexo dificultam o acesso das enzimas responsáveis por sua degradação e, conseqüentemente, tem menor digestibilidade que os outros.

(COZZOLINO, 2005). A digestibilidade também é influenciada pelo tamanho dos grânulos, das fibras e do processo de cozimento (COZZOLINO, 2005). O amido de milho tem 28% de amilose e 72% de amilopectina (TORAL, 2002). O processo de cozimento altera as características físico-químicas do amido. Assim, para o tratamento da GSDI, o amido de milho cru não deve ser acrescentado à água morna ou quente, ou à limonada, pois tal procedimento acelera a hidrólise do amido, conseqüentemente diminuindo a ação de manter a normoglicemia por um período de tempo mais longo. (REIS, 1999).

1.1.8.1 Tratamento Dietético

Na criança e no adolescente, a estimativa das necessidades energéticas é difícil em relação à multiplicidade de estados metabólicos, e as tabelas de recomendações podem supra-estimar ou subestimar as necessidades energéticas básicas. Por exemplo, a equação de Harris-Benedict, utilizada para calcular o gasto energético basal para adultos, tende a superestimar os valores em crianças menores de 6 anos ou com peso inferior a 25kg (DELGADO, 2000). Em pacientes com GSDI, a oferta energética total é calculada de acordo com a RDA para a idade (MANUAL SBP, 2009). A distribuição calórica da dieta é de 60 a 65% de carboidratos, 20 a 25% de lipídeos e 10 a 15% de proteínas (VISSER, 2002). O colesterol dietético fica restrito a menos de 300mg/dia e os carboidratos devem fornecer 60 a 65% das calorias da dieta, sendo destes 30 a 45% sob a forma de amido de milho cru (WOLFSDORF, 2003) .

Mesmo com o tratamento proposto, antes de 1980, o crescimento e os parâmetros metabólicos dos pacientes com GSDI não evoluíam de forma satisfatória (DAUBLIN, 2002). A introdução de uma dieta contínua noturna (DCN), por sonda nasogástrica, mudou este cenário. A DCN mantinha uma oferta contínua de glicose durante a noite e a glicemia permanecia constante, o que suprimia o aumento da produção de lactato. Na década de 80, o amido de milho cru

começou a ser utilizado e sua eficácia no tratamento de pacientes com GSDI foi demonstrada por CHEN *et al* (CHEN 1984 & WOLFSDORF, 1992) . Os autores utilizaram a dose de 1,75 a 2,5g/kg de peso a cada 4 a 6 horas (CHEN, 1984). Uma metanálise recente (SHAH, 2013) avaliou os efeitos das intervenções dietéticas sobre a manutenção da normoglicemia. Neste estudo, foi realizada uma comparação entre o uso de AMC intermitente, DCN com dextrose, amido de milho modificado e a mistura de amido de milho com dextrose. A conclusão foi que, tanto a curto como a longo prazo, a administração intermitente, dia e noite, de amido de milho cru previne a hipoglicemia, inclusive a hipoglicemia noturna em GSDIa, de forma mais eficaz do que a DCN com dextrose (SHAH, 2013).

Algumas ressalvas devem ser feitas sobre o tratamento dietético de lactentes. Até aproximadamente os oito meses de vida, a utilização de amido de milho cru não está indicada. A amilase pancreática e a glicoamilase intestinal não alcançam os níveis de um adulto antes dos dois anos de idade (SILVA, 2009). Assim, pela incapacidade digestiva do lactente, o amido de milho deve ser utilizado como tratamento para GSDI somente após os oito meses de vida, com aumento progressivo da dose, pois a atividade da amilase é induzida pelo próprio amido (WOLFSDORF, 1992). Portanto, no lactente, a DCN é recomendada e deve ser utilizada por sonda nasogástrica ou gastrostomia, por um período de 8 a 12 horas durante a noite, com o auxílio de bomba de infusão contínua. A dieta por sonda deve ser calculada para suprir 30 a 35% da necessidade calórica total e o restante das calorias deve ser proporcionado pela alimentação frequente durante o dia. O tipo de dieta, a concentração e a taxa ótima de infusão devem ser definidos após monitorização metabólica, realizada em regime de internação hospitalar. É recomendado que a glicose seja infundida na forma de solução de dextrose a 25% ou a 50%. (REIS, 1999). A primeira refeição do dia deve ser oferecida 30 minutos antes da interrupção da

DCN, para afastar a possibilidade de uma queda rápida da glicose, e a última refeição será oferecida dentro de um período de 3 horas antes do início da infusão noturna. A taxa de infusão de glicose é de 7-9mg/kg/min. Os outros alimentos podem ser introduzidos na idade usual (4 - 6 meses), dando ênfase aos carboidratos complexos, como aveia, cevada, arroz, massas e alguns legumes. Os grãos parcialmente cozidos e as massas também são importantes (WOLFSDORF,1992). Em crianças maiores, é recomendado que se use amido de milho cru a cada 4-6 horas durante o dia e a noite. Quando houver necessidade de DCN em crianças mais velhas, taxas menores de infusão de glicose podem ser utilizadas (5-6 mg/kg/min em escolares e 3-4 mg/kg/min em adolescentes) por até 8 a 10 horas (SHAH, 2013).

Dentre as desvantagens da DCN em relação ao amido de milho cru estão os riscos decorrentes dos problemas técnicos relacionados ao uso da bomba de infusão (obstrução, falta de energia, seguida de interrupção do fluxo), além do desgaste emocional para os pais e a criança. (FAGUNDES,2003).

Há uma nítida inter-relação entre o metabolismo da frutose e o da glicose (BARREIRA, 2005). No hepatócito, a frutose é rapidamente fosforilada. A maior parte da frutose é fosforilada no carbono 1 em duas trioses, que podem seguir três caminhos distintos: participarem da via glicolítica, fornecendo piruvato e liberando energia, serem reduzidas até glicerol, necessário para a síntese de triacilgliceróis, fosfolipídios e outros lipídios e, finalmente, serem condensadas até formar a frutose1,6-difosfato e, a partir dessa, formarem glicose ou glicogênio. O glicogênio formado é, então, acumulado quando há deficiência da *G6Pase* (PAMELA, 2006). Na **Figura 6**, estão apresentadas as vias metabólicas da frutose e a inter-relação com o metabolismo lipídico e glicídico. O consumo de frutose também leva à produção de lipídios por meio dos compostos intermediários, como o glicerol e o gliceraldeído, levando ao aumento dos lipídios sanguíneos (FERREIRA, 2010).

A frutose na dieta também aumenta significativamente os níveis de lactato, devido ao incremento na atividade da frutoquinase, que supera a capacidade de ação da fosfo-frutoquinase e desvia o metabolismo para a glicólise em detrimento da gliconeogênese. Assim, ela deve ser muito restrita na dieta de pacientes portadores de GSDI, pois ela contribui para hiperlactatemia.

A lactose é a principal fonte de galactose na dieta. A hidrólise da lactose resulta em glicose e galactose. A conversão de galactose em glicose requer várias etapas cíclicas, até que toda a galactose seja convertida a glicose. Ao final desta via, a glicose é armazenada no fígado sob a forma de glicogênio (LOUIS et al, 2010).

Assim, pacientes com GSDI devem ter dieta restrita em açúcares: sacarose, frutose e lactose, para evitar alterações metabólicas com hiperlactatemia e hiperlipidemia mais o acúmulo de glicogênio hepático.

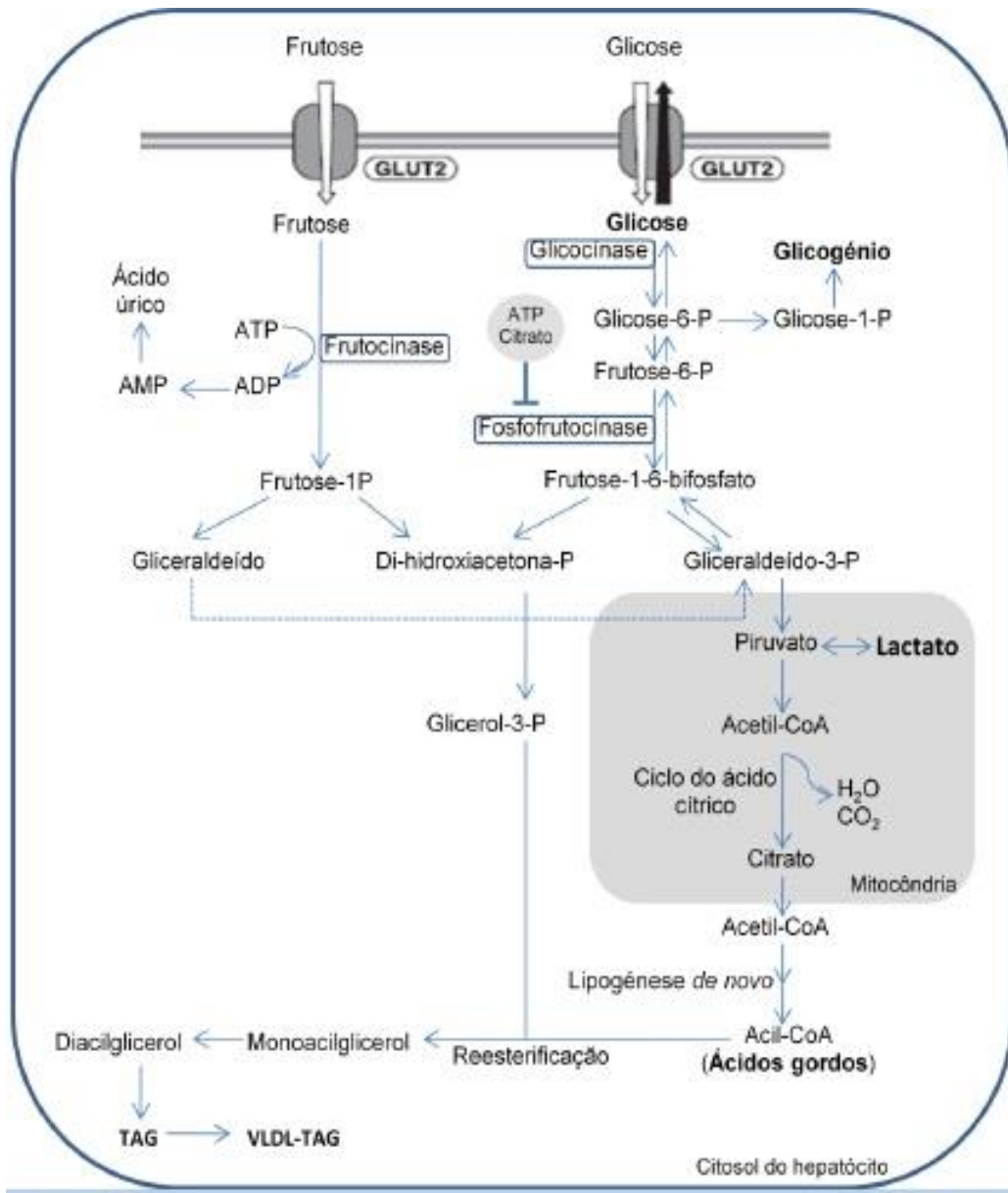


Figura 5: Vias metabólicas da frutose e inter-relação entre o metabolismo lipídico e glicídico.

Adaptado: FERREIRA, 2010

1.1.8.2 Suplementação Nutricional

As suplementações de vitaminas e minerais devem seguir de acordo com o tipo de dieta oferecida e a idade do paciente, baseadas em um recordatório alimentar. A dieta preconizada no tratamento da GSDI leva à restrição de frutas e produtos lácteos. Essas restrições resultam em limitada oferta de vitaminas e minerais, principalmente a vitamina D e o cálcio.

Deficiências nutricionais mais acentuadas podem ser encontradas em pacientes com GSDIb que apresentam múltiplas infecções (KISHNANI, 1999). Em estudo americano de 2010, observou-se que 61,5% dos pacientes com GSDI apresentavam níveis sub ótimos de 25-hidroxitamina D (<30 ng/ml), mesmo recebendo oferta de vitamina D e cálcio, conforme recomendação *WHO standart*. A natureza restritiva da dieta, associada a alterações metabólicas e à má absorção intestinal, foram sugeridas como causadoras de tais achados. Este estudo propõe que pacientes adultos com baixos níveis de 25 (OH) D devem ser tratados com 50.000 UI (4000 UI por dia para crianças) de vitamina D2, uma vez por semana, durante oito semanas, com posterior reavaliação dos níveis de 25 (OH) D (BUNUGARIA, 2010). Neste momento, se o nível estiver normal, o paciente pode iniciar uma dose de manutenção de 1000UI de vitamina D por dia, ou, alternativamente, 50.000 UI de vitamina D cada semana (BUNUGARIA, 2010).

1.1.8.3 Tratamento Farmacológico das Complicações

O tratamento farmacológico da GSDI objetiva principalmente controlar a hiperuricemia, a acidose persistente e a perda urinária de proteína (RAKE, 2002).

Conforme já citado, alguns pacientes necessitam de IECA, protetores renais (citrato e bicarbonato), inibidor da síntese de ácido úrico (alopurinol) e polivitamínicos. O uso de antidislipidêmicos é muito restrito (BANDSMA, 2008), pois com o controle metabólico rigoroso os níveis de triglicédeos e de colesterol tentem a se normalizar (SEVER, 2012).

Particularidades do tratamento da GSDIb

A GSDIb é causada por mutações no transportador da membrana do retículo endoplasmático da *glicose-6-fosfato translocase* (G6PT) . Recentemente, tem sido mostrado que mutações no gene G6PC3 resultam em uma síndrome, associando neutropenia congênita com malformações. A função enzimática da G6PC3 depende do transporte de G6P para o RE mediada pela G6PT. Curiosamente, os pacientes com GSDIb exibem uma disfunção dos neutrófilos semelhante ao observado em pacientes deficientes G6PC3. Esta observação interessante dará início a outros estudos para avaliar distúrbios congênitos de glicosilação (HAVEE, 2011) .

Visser, em 2000, mostrou que 87% dos pacientes com GSDIb apresentam neutropenia no decorrer da vida, sendo intermitente na maioria dos casos (VISSER, 2000). Além de neutropenia, há nesses pacientes, disfunção dos neutrófilos. Esta disfunção torna estes doentes susceptíveis a estomatite aftosa, doença inflamatória intestinal (DII) e infecções bacterianas recorrentes (HAVEE, 2011). O uso de Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos (G-CSF) e sulfassalazina leva à resolução da colite, embora a neutropenia continue, como mostrado em um estudo de 2001. Este mesmo estudo aponta que a média de idade de início de DII é de 12,3 anos (YAMAGUCHI, 2001). Um estudo retrospectivo de 49 pacientes com GSDIb, realizado em 2011, mostrou que, em todos os pacientes tratados com GCSF, o número e a gravidade de infecções diminuíram, assim como a gravidade da DII. A complicação mais grave do tratamento com GCSF é a marcada esplenomegalia (VISSER, 2002).

Wang, em 2012, mostrou que 72% dos pacientes com GSDIb apresentam anemia. A fisiopatologia da anemia da GSDIb parece ser diferente da observada em pacientes com GSDIa. Aqueles pacientes com anemia grave e GSDIa tem adenomas, enquanto os que tem GSDIb

apresentam enterocolite. Este achado foi demonstrado pela correlação entre o aumento da proteína C-reativa e a diminuição dos níveis de hemoglobina (WANG, 2012).

1.1.8.4 Transplante

O transplante de fígado é uma opção terapêutica para os pacientes que, a despeito de tratamento dietético adequado, apresentem complicações graves, como: descompensação metabólica frequente, atraso no crescimento e surgimento de neoplasias (MORIOKA *et al*, 2005; FROSSART *et al* 2011). Embora o transplante de fígado corrija o defeito principal da deficiência enzimática hepática, as manifestações extra-hepáticas de GSDI muitas vezes podem complicar o seguimento pós-transplante (SHIEH, *et al* 2012). A deficiência da *G6Pase* leva ao comprometimento hepático e renal, principalmente. Em um relato de caso recente foi realizado simultaneamente Tx de fígado e de rins (MAREGA *et al*, 2011). O Tx duplo (fígado e rins) pode ser preferível ao Tx hepático sozinho, pois, neste último, a melhora do controle metabólico pós-Tx não evitaria o aparecimento de dano renal (MAREGA *et al*, 2011).

Estudo de 2009 avaliou cinco pacientes com GSDIa submetidos a transplante hepático (Tx). Nesta amostra todos apresentavam algum dano hepático, como múltiplos adenomas com hemorragia focal e / ou necrose e sem evidência histológica de malignidade. Quatro de cinco pacientes tiveram complicações após Tx, incluindo citomegalovírus (CMV) e rejeição ao enxerto. Os níveis de hemoglobina, de triglicérides, de colesterol total, de glicemia e de lactato melhoraram em todos os pacientes após o Tx (REDDY, 2009).

É muito importante ressaltar que o ótimo controle metabólico previne complicações hepáticas, sendo desnecessária a indicação de transplante hepático por este motivo. O paciente com GSDI transplantado é reflexo de um tratamento inadequado.

O transplante de hepatócitos (TH) pode ser uma alternativa em alguns casos de pacientes com EIM. Em GSDI há apenas relatos de casos que utilizaram esta terapia. Em estudo recente

que abrangeu vários EIM, um paciente com GSDIa realizou TH. Houve melhora clínica e ausência de episódios de hipoglicemia pós-TH (RIBES-KONINCKY et al, 2012). Os estudos com TH em GSDI especificamente são limitados.

1.1.8.5 Perspectivas futuras para tratamento

Apesar de o primeiro caso de GSDI ter sido descrito há quase 90 anos, muitas alterações desta patologia e o seu relacionamento com o defeito primário (na *G6Pase* ou no *G6PT*) ainda necessitam ser investigadas. Na década de 70, a taxa de mortalidade para GSDI era extremamente alta (SEVER et al, 2012). A expectativa de vida de pacientes com GSDI melhorou substancialmente com o tratamento dietético e farmacológico, porém o real prognóstico a longo prazo ainda não está claro, devido ao período de tempo relativamente curto em que o tratamento eficaz está sendo utilizado. Em um estudo retrospectivo, com análise de registros hospitalares de 288 pacientes com GSDIa e GSDIb, os resultados indicaram que adenomas hepáticos e doença renal progressiva são as duas principais causas de mortalidade nestes pacientes.(RAKE, 2002). A melhor compreensão da fisiopatologia tem permitido a criação de protocolos de tratamento que tem melhorado significativamente o prognóstico dos pacientes e tem permitido que a maioria deles pudesse viver de forma independente na idade adulta. (SEVER et al, 2012)

A busca de outros carboidratos complexos para serem utilizados no tratamento de pacientes com GSDI deve ser avaliada. Um amido de milho modificado (Glycosade® - Vitaflo) está sendo testado e parece promissor em manter a normoglicemia noturna por um período de tempo maior (CORREA et al, 2008).

Mais estudos são necessários com o objetivo de prevenir as complicações e descobrir quais as terapêuticas mais apropriadas para a melhoria da qualidade de vida e para minimizar as sequelas dos defeitos metabólicos.

1.1.8.6 Terapia Gênica

O uso de vetores virais associados a proteínas específicas é adequado para o tratamento de EIM, devido à ausência de toxicidade e à baixa imunogenicidade demonstradas em estudos pré-clínicos (DOMVRI, 2012).

A hipoglicemia pode ser uma ameaça à vida. As complicações a longo prazo em pacientes com GSDI tem mobilizado pesquisas de novas terapias, como a terapia gênica. A melhora clínico-metabólica dos pacientes com GSDI é observada com o reestabelecimento da expressão da *G6Pase* no fígado, fato este corroborado pelos pacientes que realizaram transplante hepático.

Estudos tem sido conduzidos em modelos animais, utilizando como vetor o adenovírus com gene modificado de *G6Pase*. Apesar de esta terapia melhorar a hipoglicemia e o depósito de glicogênio hepático, tem-se observado uma perda gradual de expressão do transgene ao longo do tempo (CRANE, 2012). A terapia gênica verdadeiramente curativa para GSDIa exigirá novos métodos para estabilizar a transdução de células em tecidos-alvo com vetores de adenovírus (KOEBERL, 2012) .

1.1.9 Monitorização recomendada

O monitoramento adequado de pacientes com GSDI requer o acompanhamento de uma equipe especializada e multidisciplinar. Um acompanhamento regular pode melhorar o controle metabólico e prevenir as complicações. O seguimento clínico recomendado pela literatura foi adaptado e está na **tabela 4 e tabela 5** (RAKE, 2002 & VISSER ET AL, 2002).

Tabela 3: Valores de referencia laboratorial para o controle metabólico

VALORES LABORATORIAIS	
Glicemia	63mg/dL – 72mg/dL
Lactato	< 2 mg/dL
Ácido Úrico	< 7mg/dL
Triglicerídeos	< 530 mg/dL
Alfa 1 antitripsina fecal(GSDIb)	Negativa
IMC (escore Z)	0 até + 2 DP

Tabela 4: Orientações resumidas para o acompanhamento de pacientes com Glicogenose tipo I

SEGUIMENTO PACIENTES		
Avaliação Clínica e Dietética		
Idade	Reavaliar a cada:	
0-3 anos	2 meses	- Clínica: hipoglicemia, crescimento, socialização, hospitalização, diarreia, epistaxe, infecções e atividade física; - Dietética: composição dietética com ajustes dietéticos específicos de vitaminas e micronutrientes;
3-20 anos	3 meses	- Exame físico: peso, comprimento/estatura, tamanho do fígado, tamanho do baço, pressão sanguínea; - Lactato/Creatinina Urinária*
Adultos	6 meses	- Curva de glicemia de 48 horas* - Hemograma (tempode agregação plaquetária)** - Ácido úrico, colesterol, triglicerídeos, gasometria venosa, lactato
Avaliação de complicações		
	6/6 meses ***	- Creatinina, uréia, sódio, potássio, cálcio, fósforo; - TGO, TGP, Gama GT, albumina, TP - EQU : Microalbumiúria, proteinúria, cálcio, citrato e creatinina uinária; Se microalbuminúria, usar IECA e dosar 3/3 meses
> 5 anos	Anual	Clearance de creatinina Ultrassonografia de abdomen: - fígado: tamanho, parênquima, adenomas***** -rim: cálculos, tamanho, calcificações -baço: tamanho
> 10 anos	6/6 meses	-ovário: cistos
> 10 anos	Anual	ECG e Ecocardiograma
> 5 anos	2/2 anos	Densitometria óssea

* Não exequível em nosso meio.

** Se anemia *status* ferro

***Se complicação hepática ou renal já instalada, verificar a necessidade

***** Se adenomas: repetir 3/3 meses e dosar alfafetoproteína e antígeno carcinoembrionico (CEA)

Adaptado: RAKE, 2002 & VISSER ETAL, 2002

III. JUSTIFICATIVA

O Serviço de Genética Médica (SGM) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre é reconhecido como um dos mais completos centros de genética aplicada à medicina da América Latina. Este serviço tem setores de atendimento clínico e de diagnóstico laboratorial nas áreas de citogenética e de erros inatos do metabolismo, possuindo laboratórios de biologia molecular e de cultura de tecidos. O ambulatório de EIM faz parte deste serviço e atende pacientes com várias doenças metabólicas, entre elas as glicogenoses.

Um serviço de excelência em doença rara necessita conhecer a população de pacientes atendidos, analisar os protocolos de tratamento utilizados e tentar adequar o atendimento à necessidade/capacidade local. Como no Brasil há poucos dados sobre diagnóstico, tratamento e comorbidades de pacientes com GSDI, o planejamento dessas ações fica prejudicado.

Frente a esta problemática, surgiu a necessidade de caracterização de uma população de pacientes com GSDI. O estudo dessa população auxiliará na adequação de protocolos internacionais ao seguimento clínico de pacientes brasileiros, uma vez que é possível que existam diferenças fenotípicas interpopulacionais. Além disso, existem várias questões em aberto, na literatura internacional, sobre o curso clínico e tratamento dos pacientes com GSDI, o que enfatiza a necessidade de que sejam feitos estudos adicionais sobre o tema.

IV. OBJETIVOS

1. Geral

Caracterizar os pacientes com GSDI, atendidos no Ambulatório de Tratamento de Erros Inatos do Metabolismo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

2. Específicos

- Identificar o método diagnóstico de GSDI mais prevalente neste ambulatório de referencia;

- Caracterizar a prevalência de baixa estatura para idade e sexo, nos pacientes acompanhados em ambulatório de referência ;

- Caracterizar a prevalência de obesidade nos pacientes acompanhados em ambulatório de referência;

- Analisar o perfil bioquímico dos pacientes, através da consulta de exames laboratoriais (glicemia, lactato, triglicerídeos, colesterol total e frações, ácido úrico);

- Analisar a composição corporal, através de Densitometria Óssea de Corpo Total - DEXA (porcentagem de gordura corporal e densidade mineral óssea).

V . MATERIAL E MÉTODOS

1. Delineamento do Estudo

O delineamento desta pesquisa corresponde a uma série de casos, de base ambulatorial, com análise transversal das variáveis analisadas. A amostragem foi por conveniência. Todos os pacientes foram avaliados pela mesma pesquisadora, após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

2. Metodologia

Os pacientes foram convidados a participar do estudo, após as suas consultas de rotina. Nesta ocasião, foram realizados a anamnese e o exame físico, bem como feita a avaliação antropométrica. Os dados de exames laboratoriais (glicemia, lactato, colesterol, triglicerídeos, ácido úrico) e de imagem foram obtidos através de revisão de prontuário, sendo considerados os resultados mais próximos da data da inclusão, desde que não ultrapassasse 3 (três) meses da data da avaliação antropométrica.

As variáveis analisadas foram: sexo, presença de consanguinidade parental, idade atual, idade quando do diagnóstico, manifestação clínica inicial, alterações laboratoriais presentes quando do diagnóstico e atuais, realização ou não de biópsia hepática para exame anátomo-patológico ou medida de atividade enzimática, realização de análise molecular, coleta de dados clínicos, antropométricos e de imagem atuais.

A idade considerada quando do diagnóstico foi aquela em que os pais relataram o diagnóstico específico de GSDI ou, quando este dado não era recordado, a idade do diagnóstico anotada no prontuário, contendo o resultado de exames e início de tratamento dietético.

Os exames de imagem avaliados foram: ultrassonografia de abdômen e densitometria óssea por dupla emissão de raio X (DEXA) para avaliação da densidade mineral óssea e da composição corporal.

Para avaliação antropométrica, foram aferidos peso (kg) e estatura (cm). Para determinação do peso corporal, foi utilizada uma balança eletrônica com capacidade para 150 kg e sensibilidade de 100 g certificada pelo IMETRO. Os pacientes foram pesados com o mínimo de roupa e descalços. A medida da estatura foi realizada com estadiômetro de parede com escala em milímetros. Em adolescentes, a avaliação do estadiamento puberal foi realizada segundo critérios de Tanner. A classificação antropométrica foi feita a partir de dados calculados pelo *software* WHO e WHO Anthro plus para idade e sexo, utilizando o escore Z de estatura e de IMC (conforme proposto pela Sociedade Brasileira de Pediatria).

Para avaliação ultrassonográfica do tamanho do fígado, foi utilizada a tabela de referência para população pediátrica (DHINGRA et al, 2010). Para fins de uniformização, consideramos como aumentado quando o tamanho do fígado excedia em até 50% do esperado para idade e sexo e muito aumentado aquele superior a 50%. Quando o tamanho hepático não estava descrito, utilizamos o resultado referido pelo ultrassonografista como normal, aumentado ou muito aumentado.

Os critérios utilizados para considerar o controle metabólico adequado foram baseados no Consenso sobre Glicogenose da *ESGSD I*^{*}: glicemia > 63 mg/dL, triglicérides <530mg/dl, ácido úrico < 7mg/dL, 0 >IMC< 2DP e lactato > 2,5 mg/dl. Como não tínhamos disponível a relação lactato/creatinina urinária, utilizamos o valor de lactato > 2,5 mg/dl. Apesar da ausência de adenomas hepáticos e da presença de estatura adequada para a idade (escore Z > -2DP) serem parâmetros reconhecidamente importantes para caracterização de um bom controle metabólico, esses critérios não fazem parte dos critérios propostos pela *ESGSDI*.

3. População em estudo

O estudo envolveu um grupo de pacientes com diagnóstico GSDI. Os pacientes foram identificados a partir da agenda de consultas do Ambulatório de Erros Inatos do Metabolismo (EIM), do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e do Ambulatório de Hepatologia Pediátrica do HCPA. Também participaram deste estudo 2 (dois) pacientes encaminhados pelo Serviço de Gastroenterologia Pediátrica da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). O recrutamento de pacientes externos ao HCPA foi realizado a partir de contato telefônico e se deu na dependência ao interesse do paciente e da sua equipe médica em colaborar com esta pesquisa. O estudo foi realizado no período que compreende de março de 2011 a janeiro de 2013.

4. Critérios de Inclusão/Exclusão

O critério de inclusão foi ter diagnóstico confirmado de GSDI por pelo menos dois dos critérios abaixo relacionados (a confirmação diagnóstica foi revisada, em todos os casos, pelos autores deste estudo) e pela assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. No caso de pacientes menores de idade, os pais ou responsáveis assinaram o termo.

Critérios Diagnóstico:

a) **Diagnóstico Clínico** foi dado àqueles pacientes que estavam em acompanhamento com especialista (Hepatologista ou Geneticista) há mais de 12 meses e que apresentavam manifestações clínicas características de GSDI ao diagnóstico ou no momento da inclusão no estudo (hipoglicemia com hiperlactatemia associada a hipertrigliceridemia, hiperuricemia, hepatomegalia e/ou alteração do crescimento estatura);

b) **História Familiar Positiva** e sugestiva de herança autossômica recessiva, tendo outro membro da família diagnóstico de GSDI, confirmado por método enzimático ou análise de DNA;

c) **Diagnóstico Anatomopatológico:** presença de alterações histológicas no fígado, compatíveis com GSDI, como: hiperglicogenação nuclear, fibrose leve, esteatose com vacúolos lipídicos (VOLMAR, 2003).

d) **Diagnóstico Enzimático:** a atividade da enzima *G6Pase* em tecido hepático fresco e/ou congelado menor que 10%.

e) **Diagnóstico Molecular:** análise molecular, demonstrando presença de mutações patogênicas no gene da G6PC para pacientes com GSDIa ou no gene *SLC37A4* para GSDIb. Naqueles pacientes cujo diagnóstico molecular não foi possível a diferenciação entre GSD Ia e Ib foi feita com base nos achados clínicos. Para a maioria dos pacientes, o diagnóstico molecular não estava disponível.

5. Variáveis em estudo

- SEXO: masculino ou feminino;
- IDADE: quantificada em anos;
- IDADE DO DIAGNÓSTICO: foi considerada aquela idade em que os pais relatavam o diagnóstico específico de GSDI. Quando a informação relatada era imprecisa, foi realizada uma busca no prontuário do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, na tentativa de chegar à idade mais próxima de diagnóstico.
- CONSANGUINIDADE: sim ou não (independente do grau de parentesco);
- SINTOMA INICIAL: ao familiar era realizada uma pergunta aberta sobre qual o sintoma inicial ele considerava mais importante e que o levou à procura diagnóstica.

- CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS: para que o paciente entrasse no estudo era necessário apresentar diagnóstico clínico o qual foi avaliado pela pesquisadora mais, pelo menos, um dos especialistas geneticista ou gastroenterologista pediátrico e mais um dos diagnósticos abaixo:

- *Diagnóstico por história familiar positiva*

- *Diagnóstico Anatomopatológico*

- *Diagnóstico Enzimático*

- *Diagnóstico Molecular*

- ANTROPOMETRIA ATUAL: foram aferidos peso (kg), comprimento (cm) para menores de 3 anos e estatura (cm) para maiores de 3 anos. Para determinação do peso corporal foi utilizada uma balança eletrônica com capacidade para 150 kg e sensibilidade de 100 g. Os pacientes foram pesados como o mínimo de roupa e descalços. Para medir a estatura do paciente, a aferição foi realizada com estadiômetro de parede com escala em milímetros. Os indivíduos ficaram descalços, em posição ereta, com os pés, calcanhares, panturrilhas, glúteos, ombros e cabeça encostados no estadiômetro, e com a cabeça sob o plano horizontal de Frankfurt. Todos os dados antropométricos foram anotados em formulário padrão. Em adolescentes, a avaliação do estadiamento puberal foi realizada segundo critérios de Tanner.

Os dados antropométricos foram computados em planilha de *software* específico (Microsoft Excel 2007).

A classificação antropométrica foi feita a partir de dados calculados pelo *software* WHO e WHO Anthro plus para idade e sexo, utilizando o escore Z de estatura e o escore Z de Índice de Massa Corporal (IMC)

- EXAMES DE IMAGEM:

- Ultrassonografia abdominal: foi utilizada para a avaliação a última ultrassonografia hepática realizada pelo paciente, sendo que esta não podia ultrapassar três meses da data da avaliação antropométrica. Exames com data superior a três meses foram desconsiderados. Para classificação em tamanho hepático normal, aumentado ou muito aumentado foi utilizada a tabela abaixo. Se o tamanho do fígado não estava mensurado, foi utilizada como resultado a descrição referida pelo ultrassonografista como normal, aumentado ou muito aumentado. Para uniformização dos dados, foram considerados como tendo tamanho hepático normal aqueles pacientes em que o tamanho do lobo direito do fígado não excedia a 10% do percentil 97, descrito na tabela do estudo acima. Foram considerados como hepatomegalia aqueles em que o tamanho do fígado excedia em até 50% do valor descrito na tabela no p 97 e muito aumentado aqueles maiores de 50%. Também foi avaliado o número de nódulos hepáticos, que foram categorizados como não tendo nódulos, apenas 1 nódulo, de 1-3 nódulos e mais de 3 nódulos. Para os pacientes adultos, foi considerado no sexo masculino como 12 cm o tamanho hepático normal e no sexo feminino, 10 cm.

- TRATAMENTO REALIZADO: no momento da avaliação antropométrica, foi registrado o tratamento com base no relato dos pacientes e/ou cuidadores. Questões a serem respondidas se referiam a: dieta contínua noturna, a regularidade de uso do amido de milho cru, a quantidade de AMC recebida em gramas/kg de peso/dose e o uso de medicamentos adjuvantes (Enalapril, Alopurinol) e suplementos (vitamina D, cálcio e polivitamínicos).

- PERFIL METABÓLICO: as informações de exames bioquímicos foram coletadas do prontuário do paciente, com a data mais próxima da consulta de avaliação, sendo que intervalo entre a consulta e data do exame maior que 1 (um) mês era desconsiderado. Para os dois

pacientes da PUC-RS, foram solicitados os exames realizados em seu serviço de origem, respeitada a data de realização e os valores de normalidade. As dosagens laboratoriais avaliadas foram: glicemia, triglicérides, colesterol, ácido úrico e lactato. Os valores de referência utilizados estão na **tabela 6** e não diferem entre os serviços participantes.

- **COMPOSIÇÃO CORPORAL e DENSIDADE MINERAL ÓSSEA:** foi realizada avaliação da composição corporal dos pacientes, através da Densitometria Óssea com Dupla Emissão de RaioX.

Tabela 5: Valores de tamanho hepático, pela ultrassonografia, no percentil 97% , segundo sexo e idade.

Idade	Tamanho fígado	Tamanho fígado
	sexo feminino	sexo masculino
6-12 meses	9,6	9,5
1-2 anos	11,1	10,2
2-4 anos	11,3	11,9
4-6 anos	13,3	14,7
6-8 anos	13,3	12,3
8-10 anos	14	14,1
10-12 anos	15,2	15,5

Adaptado: DHINGRA, 2010, Tamanho do fígado no p97%, em centímetros (cm)

Tabela 6: Valores laboratoriais adequados para um bom controle metabólico

Valores Laboratoriais	
Glicemia	60-99mg/dL
Lactato	0,5-2,2 mmol/L
Ácido úrico	2,4-7 mg/dL
Triglicerídeos	< 10 anos: ≤ 100 mg/dL; 10-19 anos: ≤130 mg/dL; Adultos ≤ 150 mg/dL;
Colesterol	< 129 mg/dL
AST	<37mg/dL
ALT	<41 mg/dL;

A interpretação das medidas de densidade mineral óssea em crianças vai além do cálculo de escore Z. Nos adultos, as dimensões ósseas são estáveis; já nas crianças e adolescentes, o tamanho ósseo, geometria e conteúdo mineral estão em constante mudança. O ritmo de acúmulo mineral é mais estreitamente ligado à maturação puberal e esquelética do que à idade cronológica, e estes processos variam conforme o gênero e a etnia. Vários métodos foram propostos a fim de ajustar a massa óssea ao tamanho do osso ou massa corporal magra, mas nenhum modelo de correção foi estabelecido como padrão ouro para prever fraturas na infância. Em nosso estudo usamos o proposto pela Sociedade Internacional de Densitometria Clínica. Onde o termo "baixa densidade óssea para a idade cronológica" pode ser utilizado se o escore Z

for inferior a -2,0. O termo "Osteoporose" deve ser evitado e os achados clínicos adicionais, tais como história de fraturas de baixo impacto devem estar presentes.

Muitos fatores, como hereditariedade, sexo, raça, hábitos dietéticos, atividade física, influências hormonais, composição corporal de massa magra e gorda, doenças intercorrentes e uso crônico de medicamentos influenciam o ganho de massa óssea e levam a dificultar a interpretação dos resultados da densitometria óssea. Além disso, uma baixa massa óssea em um DEXA pediátrico pode resultar de ganhos inadequados de mineralização óssea, de perda óssea ou de uma combinação dos dois. Por estas razões, os resultados encontrados no DEXA são úteis para seguimento clínico individual. A presença de densitometria óssea com baixa mineralização em pacientes com GSDI serve como alerta para uma maior procura a fatores predisponentes (deficiência de cálcio e vitamina D e mau controle metabólico) e não para tratamento farmacológico com alendronato.

6. Análise Estatística

As informações foram digitadas em planilha eletrônica, utilizando o programa EXCEL. A análise estatística foi realizada através do pacote estatístico SPSS[®] para Windows[®]. As análises foram apresentadas sob a forma de percentual, média, mediana e desvio padrão em tabelas. A definição dos testes estatísticos para as variáveis contínuas foi realizada de acordo com sua distribuição – para variáveis contínuas com distribuição normal foi utilizado o teste *t* de *Student* e foi considerado como significativo um valor $p < 0,05$. O coeficiente de correlação de Pearson foi utilizado para avaliar a correlação entre os valores de escore Z de estatura e Z de IMC.

VI. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este projeto foi executado pela autora em conjunto com uma equipe multidisciplinar, que realiza o acompanhamento de pacientes com diagnóstico de GSDI, no Ambulatório de Genética de EIM do HCPA. O estudo contou com a participação de pacientes de diversas regiões do Estado do Rio Grande do Sul e de alguns pacientes de outros Estados, que foram encaminhados em algum momento para o serviço de Genética do HCPA, por se tratar de um serviço de referência nacional. Quando necessário, no caso dos pacientes acompanhados na PUCRS, foi realizado contato direto com o médico assistente. Este questionou os familiares a respeito do interesse em participar do estudo. No caso afirmativo, foi realizado contato telefônico, quando foram explicados aos familiares os métodos e objetivos da pesquisa, e marcado um horário para realizar a avaliação antropométrica no Ambulatório de EIM do HCPA. Nesta segunda oportunidade, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE no anexo1) foi assinado.

Qualquer procedimento deste estudo só teve início após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE no anexo1).

O projeto de pesquisa que envolve esta dissertação foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa de Pós-Graduação do HCPA e está registrado sob o número 11-0062.

VII – RESULTADOS

Os resultados e a discussão da dissertação : **Glicogenose Tipo I: Caracterização Clínico - Laboratorial de Pacientes Atendidos em um Ambulatório de Referência em Erros Inatos do Metabolismo** será apresentado sob a forma de artigo que se encontra na página 72.

VIII . REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABREU, C.; et al. Bone mineral density and markers of bone turnover in patients with glycogen storage disease types I, III and IX. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, v.27, p.1-9, 2004.

ALMQVIST J.; et al. Homology modeling of the human microsomal glucose 6-phosphate transporter explains the mutations that cause the glycogen storage disease type Ib. *Biochemistry*. v.43, p. (29):9289-97, jul,2004.

ARBELAEZ, A. M.; et al. Comparison of regional cerebral blood flow responses to hypoglycemia using pulsed arterial spin labeling and positron emission tomography. *Public Library of Science*, v.8 (3):e60085, mar, 2013.

ARION W.J. ; et al. Evidence for the participation of independent translocation for phosphate and glucose 6-phosphate in the microsomal glucose-6-phosphatase system. Interactions of the system with orthophosphate, inorganic pyrophosphate, and carbamyl phosphate. *The Journal of Biological Chemistry*, v. 255 (21), p.10396-406, nov, 1980.

AUDUBRAY J.M, Charpentier C. Clinical phenotypes: diagnosis/algorithms. In: Scriver, CR; Beaudet, AL; Sly, W S; Valle, D. *The Metabolic - Molecular Bases of Inherited Disease*. McGraw-Hill, p. 1327- 1403, 2001,

BALI, D.S.B.; CHEN, Y.T.,; GOLDSTEIN, J.L.; Glycogen Storage Disease Type I , *GeneReviews*TM [Internet]. December, 2010.

BANDSMA, R.H; et al. Increased de novo lipogenesis and delayed conversion of large VLDL into intermediate density lipoprotein particles contribute to hyperlipidemia in glycogen storage disease type 1a. *Pediatric Research – Nature*, 63 (6):702-7; jun, 2008

BANDSMA, R.H.; Adiponectin levels correlate with the severity of hypertriglyceridaemia in glycogen storage disease Ia. *Journal of Inherited Metabolic Disease* , v. 32 Suppl 1. p. S27-31, dec, 2009.

BANDSMA, R.H.; SMIT, G.P.; KUIPERS, F.; Disturbed lipid metabolism in glycogen storage disease type 1. *European Journal Pediatrics*, v. 161 Suppl 1 p. S65-9, oct, 2002.

BANUGARIA, S.G.; et al. Hypovitaminosis D in glycogen storage disease type I. *Molecular Genetics and Metabolism*, v. 99(4), p.434-7. apri, 2010.

BARREIROS, R.C.; BOSSOLAN, G., TRINDADE, C.E.P. Frutose em humanos: efeitos metabólicos utilização clínica e erros inatos associados. *Revista Nutrição Campinas*, v.18 (3), p. 377-389, maio/jun, 2005.

BASSO, L.S.; Speridião, P. G. L; Neto, U.F. Terapia nutricional nas glicogenoses, *The Electronic Journal of Pediatrics Gastroenterology Nutrition and Liver Disease*, sep, 2006.

BEHRAMAN, R.; KLIEGMAN, R.; RAEL, J.; Nelson Text Book of Pediatrics, editor Guanabara Koghan, Rio de Janeiro, 16 edição, cap 81, p. 340, 2002,

BHATTACHARYA, K.; et al. A novel starch for the treatment of glycogen storage diseases. *Journal of Inherited Metabolic Disease* v. 30(3), p.350-7, jun, 2007.

BORGES, J.L.C.; BRANDÃO, C.M.A. Low Bone Mass in Children and Adolescents. *Arquivos Brasileiro Endocrinologia Metabologia*, v. 50 (4), ag., 2006.

BURCHELL, A.; WADDELL, I.D. The molecular basis of the genetic deficiencies of five of the components of the glucose-6-phosphatase system: improved diagnosis. *European Journal Pediatric*, v. 152 (Suppl 1), p. S18-21, 1993;

CAVE, M.; et al. Nonalcoholic fatty liver disease: predisposing factors and the role of nutrition. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, v. 18(3), p.184-95, mar, 2007.

CHAMPE P.C.; HARVEY, R.A; FERRIER, D.R. *Bioquímica Ilustrada*, 3 edição, editora Artmed, 531 paginas, cap. 11, 2006.

CHEN, L.Y; et al. Impaired glucose homeostasis, neutrophil trafficking and function in mice lacking the glucose-6-phosphate transporter. *Human Molecular Genetics*, v. 12(19), p. 2547-58, oct, 2003.

CHOU, J.Y.; JUN, H.S.; MANSFIELD, B.C.; Glycogen storage disease type I and *G6Pase-β* deficiency: etiology and therapy *Nature clinical practice. Endocrinology & Metabolism*, v.6 (12), p. 676-88, dec, 2010.

CHOU, J.Y.; MANSFIELD, B.C. Mutations in the glucose-6-phosphatase-alpha (G6PC) gene that cause type Ia glycogen storage disease. *Human mutation*, v. 29 (7), p. 921-30, jul, 2008.

COZZOLINO, S.M.F.; HENRIQUES,G.S.; *Boidisponibilidade de Nutrientes*. Editora Manole, Barueri- SP, cap 5, p. 878, 2005.

CRANE, B. et al. Administration of a helper-dependent adenovirus vector with long-term efficacy in dogs with glycogen storage disease type Ia. *Gene Therapy*, v. 19(4), p.443-52, apr, 2012.

DANIELLE, H. J. et al. Renal Function in Glycogen Storage Disease Type I, Natural Course, and Renopreservative Effects of ACE Inhibition. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, v.4, p. 1741–1746, 2009.

DAUBLIN, G.; SCHWAHN, B. , WENDEL, U. Type I glycogen storage disease: favourable outcome on a strict management regimen avoiding increased lactate production during childhood and adolescence. *The European Journal of Pediatrics*, v. 1, p. S40-5, oct, 2002.

DA SILVA, R.M.; SIQUEIRA, M.V. Hepatimetria: correlação entre o método clínico e ultrasonográfico. *Arquivos Catarinenses de Medicina*, v. 38, p.98-104, 2009.

DELGADO, A.F.; FALCÃO, M.C.; CARRAZZA, F.R. Basis of nutritional support in pediatrics. *Jornal de Pediatria*, v.76, p. S330-8, nov, 2000.

DHINGRA, B.; et al. Normal values of liver and spleen size by ultrasonography in Indian children. *Indian Pediatrics*, v.47(6), p. 487-92, sep 3, 2010.

DI ROCCO, M.; et al. Hepatocellular adenoma and metabolic balance in patients with type Ia glycogen storage disease. *Molecular Genetics and Metabolism*, v. 93(4), p. 398-402, apr, 2008.

DOMVRI, K. et al. Gene therapy in liver diseases: state-of-the-art and future perspectives. *Current gene therapy*, v. 12 (6), p. 463-83, dec, 2012.

EKTEIN, J. et al. Mutation frequencies for glycogen storage disease Ia in the Ashkenazi Jewish population. *American Journal of Medical Genetics*, v. 129A(2), p.162-4, aug, 2004.

FAIVRE, L. et al. Long-term outcome of liver transplantation in patients with glycogen storage disease type Ia. *The Journal of Inherited Metabolic Disease*, v. 22(6), p.723-32, aug., 1999.

FERREIRA, S.S. Frutose e a Síndrome Metabólica. Monografia apresentada a Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação, Universidade do Porto, 2010

FROISSART, R. et al. Glucose-6-phosphatase deficiency. *Orphanet Journal of Rare Diseases* v. 6, p. 27, 2011.

HIRAIWA, H.; et al. Inactivation of the glucose 6-phosphate transporter causes glycogen storage disease type 1b. *Journal of Biological Chemistry*, v. 274(9), p. 5532-6, feb, 1999.

HOU, J-W.; WANG, T-R.; TUNNESSEN, W.W. Glycogen storage disease type Ia (von Gierke disease) complicated by gouty arthritis and xanthomatosis. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine* , Picture of the month, v. 150(2), p.219-20, feb, 1996.

IHARA, K. et al. Quantitative analysis of glucose-6-phosphate translocase gene expression in various human tissues and haematopoietic progenitor cells. *Journal of Inherited Metabolic Disease* *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2000 Sep;23(6):583-92.

KIM, S.Y. et al. Neutrophil stress and apoptosis underlie myeloid dysfunction in glycogen storage disease type Ib. *Blood*. v. 111(12), p.5704-11, jun 2008.

KIM, S.Y. et al. Necrotic foci, elevated chemokines and infiltrating neutrophils in the liver of glycogen storage disease type Ia. *Journal of Hepatology*, v. 48(3), p.479-85, mar, 2008.

KISHNANI, P. S.; BONEY, A.; CHEN, Y.T. Nutritional deficiencies in a patient with glycogen storage disease type Ib. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, v. 22(7), p. 795-801, oct, 1999.

KOEBERL, D.D. In search of proof-of-concept: gene therapy for glycogen storage disease type Ia. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, v. 35(4), p.671-8, jul, 2012.

LEE, P.J. Glycogen storage disease type I: pathophysiology of liver adenomas. *Pediatric Society The European Journal of Pediatrics*, v.161 Suppl 1, p.S46-9, oct, 2002.

LEI, K.J, et al. Genetic basis of glycogen storage disease type 1a: prevalent mutations at the glucose-6-phosphatase locus. *The American Journal Human Genetics*, v.57 (4), p.766-71, oct, 1995.

LEI, K.J.; Mutations in the glucose-6-phosphatase gene that cause glycogen storage disease type 1a. *Science*, v. 262 (5133), p. 580-3, oct, 1993

LEVIN, R.J.; et al. *Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença*, 9 edição, volume I, cap: 3 editora Manole, p. 61, 66, Barueri –SP-2002,

LOUIS J E, Galactosemia, *Genereviews GeneReviews™* [Internet], out, 2010.

LIMA-SILVA, A. E. et al. Metabolismo do glicogênio muscular durante o exercício físico: mecanismos de regulação, *Revista de Nutrição*, v. 20 (4), 2007.

MAHESHWARI, A. et al. Outcomes of liver transplantation for glycogen storage disease: a matched-control study and a review of literature. *Clinical transplantation*, v. 26 (3), p. 432-6, jun, 2012.

MAHLER, R.; Glycogen storage diseases. *Journal of Clinical Pathology*, v.2, p 32-41, 1969.

MAIRE, I. Biochemical diagnosis of hepatic glycogen storage diseases: 20 years French experience. *Clinical Biochemistry*, v. 24 (2), p. 169-178, apr 1991.

MANUAL PESANDO E MEDINDO EM UNIDADE DE SAÚDE, do Centro Colaborador em Alimentação e Nutrição . Região Sudeste/ENSP/FIOCURZ.

MANUAL SBP- Sociedade Brasileira de Pediatria p. Vários colaboradores. Avaliação nutricional da criança e do adolescente – Manual de Orientação / Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento de Nutrologia. – São Paulo: Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento de Nutrologia, 112, capítulo III.4, III.5, pag 42-52, 2009.

MAREGA, A. et al. Preemptive liver-kidney transplantation in von Gierke disease: a case report, *Transplantation Proceeding*, v. 43 (4), p. 1196-97, may, 2011.

MARTERN, D.; et al. Glycogen storage disease type I: diagnosis and phenotype/genotype correlation. *European Journal of Pediatrics*, v. 161 (1), p.S10-19, jul, 2002.

MARTENSD, H.; et al. Renal function in glycogen storage disease type I, natural course, and renopreservative effects of ACE inhibition. *Clinical Journal American Society of Nephrology*, v. 4(11), p. 1741-6, nov, 2009

MAYATEPEK, E.; HOFFMANN, B.; MEISSNER, T.; Inborn errors of carbohydrate metabolism. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, v. 24(5), p. 607-18, oct, 2010.

MCCULLOUGH, A.J.; Pathophysiology of nonalcoholic esteatohepatitis. *Journal Clinical Gastroenterology*, v. 40, p. s17-29, mar, 2006.

MELIS, D.; et al. Brain damage in glycogen storage disease type I. *Journal Pediatrics*, v. 144(5), p. 637-42, may, 2004. May;

MELIS, D.; et al. The Growth Hormone-Insulin-like Growth Factor Axis in Glycogen Storage Disease Type 1: Evidence of Different Growth Patterns and Insulin-like Growth Factor Levels in Patients with Glycogen Storage Disease Type 1a and 1b. *Journal of Pediatrics*, v. 156(4), p. 663-70, apr, 2010;

MIKURIVA, Y.; et al. Hepatocellular carcinoma and focal nodular hyperplasia of the liver in a glycogen storage disease patient, *World Journal of Hepatology*, 2012 27;4(6):191-5

MOSES S.W: Historical highlights and unsolved problems in glycogen storage disease type 1. *European Journal of Pediatrics* 2002, 161:2-s9.

MOSES S.W: Pathophysiology and Dietary Treatment of the Glycogen Storage Diseases. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 1990, 11:155-74.

NORDLIE R.C, Sukalski K.A, Johnson W.T: Human microsomal glucose-6-phosphatase system *European journal of pediatrics*, 1993;152 Suppl 1:S2-6.

RAKE J.P, Visser G, Labrune P, Leonard J.V, Ullrich K, Smit G.P: Glycogen storage disease type I: diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). *Pediatric Society The European Journal of Pediatricstr.* 2002 Oct;161 Suppl 1:S20-34. Epub 2002 Aug 22.

RAKE J.P, Visser G, Labrune P, Leonard J.V, Ullrich K, Smit G. P. A: Guidelines for management of glycogen storage disease type I – European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). *Pediatric Society The European Journal of Pediatricstr* 2002, 161: S112–S119.

RAKE J.P, ten Berge A.M, Visser G, Verlind E, Niezen-Koning K.E, Buys C.H, Smit G.P, Scheffer H: Glycogen storage disease type Ia: recent experience with mutation analysis, a summary of mutations reported in the literature and a newly developed diagnostic flow chart. *Pediatric Society The European Journal of Pediatricstr.* 2000 May;159(5):322-30.

REDDY SK, Austin SL, Spencer-Manzon M, Koeberl DD, Clary BM, Desai DM, Smith AD, Kishnani PS. Liver transplantation for glycogen storage disease type Ia, *Journal of Hepatology*, 2009 Sep;51(3):483-90.

REIS C.V.S, Penna F.J, Oliveira M.C.C, Roquete M.L.V: Glycogenosis type I. *J. pediatr. (Rio J.)* 1999; 75(4): 227-236

REIS F C, Caldas H.C, Norato D.Y.J, Schwartz I.V.D, Giugliani R, Burin M.G, Sartorato E.L: Glycogen storage disease type Ia: molecular study in Brazilian patients. *Journal of Human Genetics* March 2001, Volume 46, Issue 3, pp 146-149

RIBES-KONINCKX C, Ibars EP, Calzado Agrasot MÁ, Bonora-Centelles A, Miquel BP, Vila Carbó JJ, Aliaga ED, Pallardó JM, Gómez-Lechón MJ, Castell JV, Clinical outcome of hepatocyte transplantation in four pediatric patients with inherited metabolic diseases, *Cell Transplantation*, 2012; 21(10):2267-82

SANJURJO Pablo, Antonio Baldellou: Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias, 2 edición, cap 21, pag 262-269

SANTOS – ANTUNES, Fontes R : Glicogenose Tipo I – Disfunção do Complexo Glicose-6-fosfatase. *Arq Med* v.23 n.3 Porto jun. 2009

SAUDUBRAY JM, Charpentier C. Clinical phenotypes: diagnosis / algorithms. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS e Valle The metabolic and molecular bases of inherited disease. 7a ed, New York, McGraw-Hill, 1995

SCALES C. D, Jr., Aravind S. Chandrashekar, Marnie R. Robinson, David A. Cantor, Jennifer Sullivan, George E. Haleblan, Victor A. Leitao Roger L. Sur, Kristy M. Borawski, Dwight Koeberl, Priya S. Kishnani and Glenn M. Preminger : Stone Forming Risk Factors in Patients With Type Ia Glycogen Storage Disease, *The journal of urology*, 2009, vol. 183, 1022-1025, march 2010.

SCHONAU E, Schwahn B, Rauch F: The muscle-bone relationship: methods and management - perspectives in glycogen storage disease. *The European Journal of Pediatrics*, 2002 Oct;161 Suppl 1:S50-2.

SEVER S, Weinstein DA, Wolfsdorf JI, Gedik R, Schaefer EJ: Glycogen storage disease type Ia: linkage of glucose, glycogen, lactic acid, triglyceride, and uric acid metabolism. *J Clin Lipidol*. 2012 Nov;6 (6):596-600.

SHAH K.K, O'Dell S.D: Effect of dietary interventions in the maintenance of normoglycaemia in glycogen storage disease type 1a: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Human Nutrition Dietetics* 2013.

SHIN Y.S: Glycogen storage disease: clinical, biochemical, and molecular heterogeneity. *Semin Pediatric Neurology*, 2006 Jun;13 (2):115-20.

SILVA L.R : Diagnóstico em Pediatria. 1ª ed, Cap 40, Editota Guanabara Koogan , 2009, página 1180

SMIT G.P, Smit GP, Kuipers F: The long-term outcome of patients with glycogen storage disease type 1a. *The European Journal of Pediatrics*, v. 152, Suppl 1, 1993, p. 52-55.

SIMÕES A, Domingos F, Fortes A, Martins M.P, Domingos: Type 1 glycogen storage disease and recurrent calcium nephrolithiasis, *Nephrology Dialysis Transplantation*, (2001)16 (6): 1277-1279.

STEFANUTTI C, Labbadia G, Morozzi C: Severe hypertriglyceridemia-related acute pancreatitis, Therapeutic apheresis and dialysis, 2013 Apr;17(2):130-7

SUN B, Li S, Yang L, Damodaran T, Desai D, Diehl A.M, Alzate O, Koeberl D.D: Activation of glycolysis and apoptosis in glycogen storage disease type Ia. *Mol Genet Metab*. 2009 Aug;97(4):267-71.

TALENTE G.M, Coleman R.A, Alter C, Baker L, Brown B.I, Cannon R.A, Chen Y.T, Crigler J.F Jr, Ferreira P, Haworth J.C, Herman G.E, Issenman R.M, Keating J.P, Linde R, Roe T.F, Senior B, Wolfsdorf J.I: Glycogen storage disease in adults. *Ann Intern Med*. 1994 Feb 1;120(3):218-26.

THE HUMAN GENE MUTATION DATABASE at the Institute of Medical Genetics in Cardiff
Copyright © Cardiff University 2012. <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>

TORAL F.L.B, Furlan A.C, Scapinello C, Peralta R .M, Figueiredo D.F: Digestibilidade de Duas Fontes de Amido e Atividade Enzimática em Coelho de 35 e 45 Dias de Idade. *R. Bras. Zootec*. vol.31 no.3 suppl.0 Viçosa May/June 2002.

TRIOMPHE, TJ: Glycogen storage disease: a basic understanding and guide to nursing care. *J Pediatr Nurs*. 1997 Aug;12(4):238-49.

UBELS F.L, Rake J.P, Slaets J.P, Smit G.P, Smit A.J: Is glycogen storage disease 1a associated with atherosclerosis? *The European Journal of Pediatrics*, 2002 Oct;161 Suppl 1:S62-4. Epub 2002 Jul 2.

VEIGA DA CUNHA M, Gerin I, Chen Y.T, Lee P.J, Leonard J.V, Maire I, Wendel. U, Vikkula M, Van Schaftingen E: The putative glucose 6-phosphate translocase gene is mutated in essentially all cases of glycogen storage disease type I non-a. *European Journal of Human Genetics*, 1999 Sep;7(6):717-23.

VISSER G, Rake J.P, Fernandes J, Labrune P, Leonard J.V, Moses S, Ullrich K, Smit G.P.A: 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.

VISSER G, Rake JP, Labrune P, Leonard JV, Moses S, Ullrich K, Wendel U, Groenier KH, Smit GP: Granulocyte colony-stimulating factor in glycogen storage disease type 1b. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type 1. *The European Journal of Pediatrics*, 2002 Oct;161 Suppl 1:S83-7.

VOLMAR KE, MD; Burchette J L, Creager A. J, Hepatic Adenomatosis in Glycogen Storage

Disease Type Ia -Report of a Case With Unusual Histology, Archives of Pathology & Laboratory Medicine, Vol 127, 2003

WADDELL B, 1993; Waddell H. B 1989 de(REIS et al. 1999 Arq. Ciênc. Saúde Unipar, Umuarama, v. 12, n. 2, p. 157-164,maio/ago.2008.

WANG DQ, Carreras CT, Fiske LM, Austin S, Boree D, Kishnani PS, Weinstein DA: Characterization and pathogenesis of anemia in glycogen storage disease type Ia and Ib. Genet Med. 2012 Sep; 14(9):795-9

WEINSTEIN D.A, Somers MJ and Wolfsdorf JI: Decreased urinary citrate excretion in type Ia glycogen storage disease. J Pediatr 2001; 138: 378.

WEINSTEIN D.A, Wolfsdorf J.I: Effect of continuous glucose therapy with uncooked cornstarch on the long-term clinical course of type Ia glycogen storage disease. The European Journal of Pediatrics Pediatric SocietyThe European Journal of Pediatricstr 2002, 161: S35-S39.

WIERZBICKI A.S, Watt G.F, Lynas J, Winder A.F, Wray R: Very low-density lipoprotein apolipoprotein B-100 turnover in glycogen storage disease type Ia (von Gierke disease). Journal of Inherited Metabolic Disease 2001 Oct;24(5):527-34.

WOLFSDORF J.I, Weinstein D.A: Glycogen Storage Diseases. Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders 2003, 4:95-102.

YIU W.H, Pan C.J, Ruef R.A, Peng W.T, Starost M.F, Mansfield B.C, Chou J.Y: Angiotensin mediates renal fibrosis in the nephropathy of glycogen storage disease type Ia. Kidney Int. 2008 Mar;73(6):716-23.

YAMAGUCHI T, Ihara K, Matsumoto T, Tsutsumi Y, Nomura A, Ohga S, Hara T: Inflammatory bowel disease-like colitis in glycogen storage disease type Ib. Inflamm Bowel Dis. 2001 May;7 (2):128-32.

ZANGENEH F, Limbeck G.A, Brown B.I, Emch J.R, Arcasoy M.M, Goldenberg V.E, Kelley V.C: Hepatorenal glycogenosis (type I glycogenosis) and carcinoma of the liver. J Pediatr. 1969 Jan; 74 (1):73-83.

ZAPPU A, Lilliu F, Podda RA, Loudianos G, Molecular analysis of glycogen storage disease type Ib in Sardinian population: evidence for a founder effect, Genetic testing and molecular biomarkers, 2010 Jun;14(3):399-403.

ZEFERINO A.M.B, Barros Filho A.A, Bettiol H, Barbieri M.A : Acompanhamento do Crescimento-Monitoring growth. Jornal de Pediatria (Rio J) 2003;79(Supl.1):S23-S32

IX ARTIGO:**Glicogenose tipo I: caracterização clínico - laboratorial de pacientes atendidos em um ambulatório de referência em erros inatos do metabolismo**

SANTOS, B. L.¹, SOUZA, C FM²; SCHÜLER-FACCINI, L.³; REFOSCO, L.F⁴,
EPIFANIO M⁵.; NALIN, T.⁶, SCHWARTZ, I.V.D⁷

- 1- Mestranda do Programa de Pós-Graduação da Saúde da Criança e do Adolescente. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Brasil.
- 2- Doutora. Serviço de Genética Médica. Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Brasil.
- 3- MD, PhD. Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular. Departamento de Genética. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Serviço de Genética Médica. Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Brasil.
- 4- Nutricionista. Serviço de Pediatria e Serviço de Nutrição do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Brasil.
- 5- Doutor. Nutrólogo e Gastroenterologista Pediátrico. Professor Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). Serviço de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital São Lucas. Brasil.
- 6-Nutricionista. Aluna de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Brasil.
- 7 - Doutora. Professora Adjunta. Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Departamento de Genética. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Brasil.

Resumo

A doença de armazenamento do glicogênio tipo I (GSDI) é caracterizada por hipoglicemia, hiperlactatemia, hiperlipidemia e hiperuricemia. Na ausência de tratamento, os pacientes apresentam baixa estatura, adenomas hepáticos, hiperfiltração glomerular e risco de morte por hipoglicemia grave. **Objetivos:** Caracterizar os aspectos clínicos, laboratoriais e antropométricos de uma amostra de pacientes brasileiros com GSDI, acompanhados em um serviço de referência para erros inatos do metabolismo. **Método:** Estudo transversal, de base ambulatorial, com amostragem por conveniência. Dados sobre o diagnóstico, tratamento, antropometria e monitorização foram avaliados. **Resultados:** Vinte e um pacientes foram incluídos (GSD Ia= 17; GSDIb= 4; mediana de idade=10 anos, amplitude= 1-25 anos), todos em tratamento com amido de milho. A mediana de idade do diagnóstico foi de 7 meses (amplitude= 1-132 meses), sendo que 19/21 realizaram biópsia hepática para confirmação diagnóstica. Excesso de peso, baixa estatura, hepatomegalia e nódulos hepáticos estavam presentes, respectivamente, em 16/21, 4/21, 9/14 e 3/14 pacientes. Houve correlação entre os escores Z de estatura e Z de IMC atuais ($r=0,561$; $p=0,008$). **Conclusão:** O diagnóstico de GSDI foi tardio em nosso estudo. A maioria dos pacientes foi submetida à biópsia hepática para confirmação do diagnóstico, embora o quadro clínico característico associado à análise molecular constitua-se em critério seguro e pouco invasivo para o diagnóstico. A obesidade é um efeito colateral do tratamento com amido de milho, e que parece estar associado a um aumento do ganho estatural desses pacientes.

Glicogenose tipo I: caracterização clínico-laboratorial de pacientes atendidos em um ambulatório de referência em erros inatos do metabolismo

Introdução

A doença de armazenamento do glicogênio tipo I (GSDI; doença de *von Gierke*) é causada pela deficiência da *glicose-6-fosfatase (G6Pase)*, responsável pela hidrólise de glicose-6-fosfato (G6P) em glicose e fosfato inorgânico (Pi), um dos processos fundamentais para manutenção da homeostase da glicose. Dois subtipos principais são reconhecidos: a GSD tipo Ia (GSDIa), que resulta de um defeito da unidade catalítica da *G6Pase* alfa (Ou G6PC), e a GSD tipo Ib (GSDIb), causada por um defeito da *translocase* da glicose-6-fosfato (ou G6PT)¹. A GSDI apresenta herança autossômica recessiva e tem uma incidência estimada em 1/100.000 nascimentos, constituindo-se em um dos tipos mais frequentes de GSD hepática².

Os pacientes com GSDIa apresentam-se com hepatomegalia, face característica “de boneca”, baixa estatura e fadiga crônica. Os achados laboratoriais que, em conjunto, são bastante sugestivos desta enfermidade, incluem: hipoglicemia ao jejum curto (4-6 horas), hiperlactacidemia, hipertrigliceridemia, e hiperuricemia. Os testes funcionais para diagnóstico diferencial de hipoglicemia demonstram ausência de resposta ao glucagon com agravamento da hiperlactacidemia², enquanto os estudos anatomo-patológicos evidenciam a presença de acúmulo de glicogênio hepático. Na GSDIb, os aspectos clínicos são muito semelhantes aos da GSDIa, porém pode ocorrer neutropenia e risco de infecções de repetição, principalmente de trato gastrointestinal, com aumento da incidência de doença inflamatória intestinal³. As manifestações clínicas e anátomo-patológicas são bastante sugestivas do diagnóstico de GSDI e consideradas suficientes para o início do tratamento específico. Os exames considerados como padrão-ouro incluem a medida da G6PC ou G6PT em tecido hepático e/ou a demonstração da presença de

mutações patogênicas nos genes que codificam tais enzimas⁴. O acesso a tais exames, entretanto, é limitado, uma vez que não são disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde e que poucos centros nacionais ou internacionais os disponibilizam, na maioria das vezes, como projetos de pesquisas.

O tratamento dos pacientes com GSDI é essencialmente dietético⁵. Ele consiste em refeições frequentes preferencialmente com a ingestão de carboidratos de absorção lenta, como o amido de milho cru em intervalos regulares. Além disso, é necessária a restrição de frutose, sacarose e lactose. Em lactentes, são preconizadas refeições frequentes e alimentação noturna contínua, através de sonda nasogástrica ou gastrostomia, utilizando uma dieta que forneça 6-8 mg de glicose / kg / min. A eficácia do tratamento é avaliada pela monitorização do crescimento, por parâmetros bioquímicos e por ultrassonografia (US) de abdômen para avaliação da presença de nódulos hepáticos e tamanho do fígado. O tratamento dietético adequado reduz o risco de complicações a longo prazo, como baixa estatura, osteoporose, alteração na densidade mineral óssea, doença renal com hipertensão, proteinúria, cálculos renais, nefrocalcinose, adenomas hepáticos com potencial de transformação maligna, pancreatite secundária à hipertrigliceridemia e risco de óbito por hipoglicemia.^{5,6}

O objetivo deste estudo foi o de caracterizar os aspectos clínicos, laboratoriais e antropométricos de uma amostra de pacientes brasileiros com GSDI, provenientes de um ambulatório de referência em erros inatos do metabolismo. A hipótese principal é a de que o diagnóstico destes pacientes é feito de forma tardia no Brasil, tanto por falta de acesso aos exames diagnósticos quanto por desconhecimento dos profissionais de saúde acerca da doença, dessa forma dificultando o acesso precoce ao tratamento específico e ao aconselhamento genético.

Metodologia

Trata-se de uma série de casos, de base ambulatorial, com análise transversal das variáveis analisadas. A amostragem foi por conveniência. Todos os pacientes foram avaliados pela mesma pesquisadora, após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e este foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital.

O estudo foi realizado entre março de 2011 e janeiro de 2013. Como critério de inclusão, era necessário ter diagnóstico confirmado de GSDI por pelo menos dois dos critérios abaixo relacionados (a confirmação diagnóstica foi revisada, em todos os casos): a) **Diagnóstico Clínico**: foi dado àqueles pacientes que estavam em acompanhamento com especialista (Hepatologista ou Geneticista) por mais de 12 meses e que apresentavam manifestações clínicas características de GSDI ao diagnóstico ou no momento da inclusão no estudo (hipoglicemia com hiperlactatemia associada à hipertrigliceridemia, hiperuricemia, hepatomegalia e/ou alteração do crescimento estatural); b) **História Familiar Positiva** e sugestiva de herança autossômica recessiva, tendo o outro membro da família diagnóstico de GSDI, confirmado por método enzimático ou análise de DNA; c) **Diagnóstico Anatomopatológico**: presença de alterações histológicas do fígado compatíveis com GSD, como: hiperglicogenação nuclear, fibrose leve, esteatose com vacúolos lipídicos⁶; d) **Diagnóstico Enzimático**: a atividade da enzima *G6Pase* em tecido hepático fresco e/ou congelado inferior a 10%; e) **Diagnóstico Molecular**: análise molecular, demonstrando presença de mutações patogênicas no gene da G6PC para pacientes com GSDIa ou no gene *SLC37A* para GSDIb². A diferenciação entre GSD Ia e Ib foi feita principalmente com base nos achados clínicos, uma vez que o diagnóstico molecular não estava disponível para a maioria dos pacientes.

Os pacientes foram convidados a participar do estudo após as suas consultas de rotina. Caso concordassem em participar, eram realizados a anamnese e o exame físico, bem como a avaliação antropométrica. Os dados de exames laboratoriais (glicemia, lactato, colesterol, triglicerídeos, ácido úrico) e de imagem foram obtidos através de revisão de prontuário, sendo considerados os resultados mais próximos da data da inclusão, desde que não ultrapassasse três meses da data da avaliação antropométrica. As variáveis analisadas foram: sexo, consanguinidade parental, idade atual, idade ao diagnóstico (considerada aquela idade em que os pais relatam o diagnóstico específico de GSDI ou, quando este dado não era recordado, a idade do diagnóstico anotado no prontuário com o resultado de exames e início de tratamento dietético). Foram também avaliados dados ao diagnóstico, como manifestação clínica inicial, segundo relato dos pais, alterações laboratoriais presentes, realização ou não de biópsia hepática para exame anátomo-patológico ou medida de atividade enzimática e realização ou não de análise molecular. Os dados atuais avaliados foram: história clínica, avaliação antropométrica, avaliação laboratorial, análise da densidade mineral óssea, avaliação da composição corporal (por densitometria óssea por dupla emissão de raio X - DEXA) e avaliação do tamanho hepático por ultrassonografia de abdômen .

Para avaliação antropométrica foram aferidos peso (kg) e estatura (cm). Para determinação do peso corporal foi utilizada uma balança eletrônica com capacidade para 150 kg e sensibilidade de 100 g, certificada pelo *Inmetro*^{*1}

Os pacientes foram pesados sem roupa e descalços. A medida da estatura foi realizada com estadiômetro de parede com escala em milímetros. Em adolescentes, a avaliação do estadiamento puberal foi realizada segundo critérios de Tanner. A classificação antropométrica

*Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia

foi feita a partir de dados calculados pelo *software* WHO e WHO Anthro plus para idade e sexo, utilizando o escore Z de estatura e escore Z de IMC (conforme proposto pela Sociedade Brasileira de Pediatria)⁷.

Para avaliar se tamanho do fígado medido pelo ultrassonografista era normal, foi utilizada a tabela de referência para população pediátrica.⁸ Para fins de uniformização, consideramos como tamanho aumentado aqueles que excediam em até 50% e muito aumentado aqueles maiores de 50% do esperado para idade e sexo. Quando o tamanho do fígado não estava descrito, utilizamos o resultado referido pelo ultrassonografista como normal, aumentado ou muito aumentado.

Os critérios utilizados para considerar o controle metabólico adequado foram baseados na *ESGSD I*⁴ : glicemia > 63 mg/dL, triglicérides <530mg/dl, ácido úrico < 7mg/dL, 0 >IMC< 2DP e lactato > 2,5 mg/dl. Como não temos a possibilidade de analisar a relação lactato/creatinina urinária, utilizamos o valor lactato > 2,5 mg/dl⁹. A ausência de adenomas hepáticos e estatura adequada para idade (escore Z>-2DP) são parâmetros importantes para caracterização de um bom controle metabólico, mas não entram nos critérios propostos pela *ESGSDI*.

A análise estatística foi realizada através do pacote estatístico SPSS[®] para Windows[®]. As análises foram apresentadas sob a forma de percentual, média, mediana e desvio padrão em tabelas. A definição dos testes estatísticos para as variáveis contínuas foi realizada de acordo com sua distribuição – para variáveis contínuas com distribuição normal foi utilizado o teste *t* de *Student* e foi considerado como significativo um valor $p < 0,05$. O coeficiente de correlação de Pearson foi utilizado para avaliar a correlação entre os valores de escore Z de estatura e Z de IMC.

Resultados

Vinte e um pacientes foram incluídos no estudo, sendo 17 com GSD Ia e 4 com GSDIb. A tabela 1 caracteriza a amostra estudada no momento do diagnóstico.

A tabela 2 mostra os achados antropométricos e laboratoriais atuais, bem como dados sobre a ingestão do amido na avaliação realizada. Dezesesseis pacientes apresentaram excesso de peso (6/21 obesidade grave com escore z IMC $>+3$; 6/21 obesidade; 4/21 sobrepeso). A média de escore Z de IMC foi de 2,19 (1,5-2,8). A média de escore Z de estatura foi de -1,16 (-1,76 a -0,58), sendo que 4/21 pacientes apresentaram baixa estatura e um deles muito baixa estatura (escore z estatura <-3). A Figura 1 ilustra a correlação estatisticamente significativa e positiva entre os escores Z de estatura e escore Z de IMC.

A análise da composição corporal foi obtida em 10 pacientes (GSDIa= 8; GSDIb= 2) (Tabela 2). Além disso, quatorze pacientes realizaram US para avaliação do tamanho do fígado e destes 5/14 apresentaram tamanho de fígado normal e apenas um destes, mesmo não tendo hepatomegalia, apresentava nódulo hepático. Dos outros oito pacientes, que tinham hepatomegalia, 2/8 tinham mais de três nódulos hepáticos.

Discussão

A caracterização da história natural das doenças raras, e mesmo da eficácia das suas intervenções terapêuticas, é dificultada pelo pequeno tamanho das amostras estudadas¹⁰. O número reduzido de pacientes é resultado não somente da própria raridade dessas doenças, mas também da falta do seu diagnóstico, principalmente dos casos com manifestações clínicas mais atenuadas. A realização de estudos como o nosso, pioneiro em caracterizar uma população de pacientes com GSDI no Brasil, é, portanto, de suma importância, uma vez que os mesmos são indispensáveis para a realização de metanálise e de conclusões mais robustas.

Confirmando a hipótese inicial, verificou-se que o diagnóstico de GSDI foi tardio na amostra avaliada. Segundo a literatura, os pacientes com GSDI tornam-se sintomáticos, em média, aos 3 meses de idade². A variável “idade do início dos sintomas” não foi avaliada neste estudo, uma vez que consideramos que a mesma é sujeita a vários tipos de vieses, principalmente o de memória. Estudos relatam que, quanto mais precoce o diagnóstico e o início do tratamento, menores são as chances de complicações da doença⁹. O diagnóstico clínico mais precoce na nossa amostra foi dado com um mês de vida de uma paciente (paciente 5) que apresentava sintomas desde o nascimento e que já possuía uma irmã (paciente 6) com diagnóstico confirmado de GSDIa. O diagnóstico mais tardio foi aos 132 meses (paciente 14): este paciente apresentava hipoglicemia subclínica e estava há 3 anos em investigação por baixa estatura, caracterizando-se em uma forma mais atenuada da doença. Apesar de a hipoglicemia ser um dos principais sintomas que levam à suspeita de GSDI, ela pode passar despercebida devido à utilização do ácido láctico, como substrato para o metabolismo cerebral¹¹. Assim, apesar da hipoglicemia sintomática ser um relato frequente, a ausência desta não afasta o diagnóstico de GSDI¹⁴. Shieh et al, em 2012, publicaram um relato de caso, demonstrando atraso no diagnóstico de GSDI e sugeriram que formas “mais leves” de GSDI podem acontecer. Neste mesmo artigo, foi recomendado que adolescentes com hiperuricemia e hiperlipidemia inexplicáveis devem ser investigados para GSDI, mesmo na ausência de hipoglicemia¹².

Em relação aos métodos diagnósticos utilizados, a grande maioria dos pacientes da nossa amostra foi submetida à biópsia hepática. Considerando a ascensão da genética como disciplina indispensável à medicina, este achado talvez possa ser considerado inadmissível. O gene envolvido na GSDIa é pequeno (12.5 kb e 5 exons) e, portanto, de fácil análise, ainda mais considerando a existência de mutações comuns em nossa população, como a p.347X e a pR83C, conforme descrito no artigo de *Reis et al*, 2001¹³ (em nossa amostra, tais mutações foram

encontradas, respectivamente, em 4 e 3/10 GSDIa, dados *not shown*). Embora associada também a riscos, a coleta de sangue para análise genética é um procedimento menos invasivo (e de menor custo) que a realização de biópsia hepática para análise histológica ou enzimática. A análise histológica isolada do tecido hepático, sem a medida da atividade da enzima, não é suficiente para determinar o tipo de glicogenose. Esta análise é capaz de demonstrar o depósito hepático de glicogênio e gordura, bem como de auxiliar no diagnóstico diferencial de outras hepatopatias. Por outro lado, a análise enzimática é disponível em poucos centros, e há outras questões logísticas associadas, como o transporte do tecido hepático (preferencialmente amostra fresca e congelada) ao laboratório de referência.

Os nossos dados sugerem que exista tendência de pacientes com maior escore Z para estatura apresentarem um maior escore Z para IMC ($P < 0,007$). Apesar de esta tendência estar sendo influenciada pelos valores extremados, sugere-se que uma terapia dietética intensiva resulta em melhor crescimento à custa de um acentuado ganho ponderal e isso também foi descrito por *Weinstein*, 2002⁵. O manejo da obesidade em indivíduos com GSDI é, certamente, um dos temas que merecem maior atenção dos pesquisadores da área.

O retardo do crescimento em crianças com GSDI é um achado importante¹⁴ e a baixa estatura é comum entre adultos. Na nossa amostra, pudemos observar que os pacientes que apresentam controle metabólico inadequado, seguindo os critérios da **ESGSDI**, são os que apresentam piores escores Z de estatura. A fisiopatologia da baixa estatura na GSDI ainda não foi esclarecida, mas estudos, a partir de 2008, demonstraram evidências de que um bom controle metabólico pode favorecer o crescimento¹⁴. Alterações hormonais, variações do pH sanguíneo (acidose metabólica) e hiperlactatemia podem contribuir para o déficit de crescimento. Utilizando os critérios da **ESGSDI**, consideramos, que metade dos pacientes incluídos em nosso estudo apresentava bom controle metabólico. Valores de escore Z de IMC $> 2DP$ sugerem

obesidade e isto pode, em parte, ser responsável pelo crescimento mais próximo do adequado nesta população (18/21 apresentam escore Z estatura $>-2DP$).

O objetivo do tratamento dietético da GSDI é mimetizar a produção endógena de glicose. A oferta de glicose exógena, na tentativa de manter a normoglicemia, tem sido avaliada e modificada nos últimos anos. Refeições frequentes com lanches de amido parcialmente cozido (APC), dieta contínua noturna por sonda nasogástrica (DCNSNG) e administração de amido cru (AMC) são algumas das estratégias utilizadas. Nenhum dos pacientes desta série de casos recebia dieta contínua noturna. O tratamento utilizado era amido de milho cru 5-6X/24horas, mesmo durante a noite. Uma metanálise de 2012 comparou os estudos que usavam AMC (diurno e noturno) com estudos que utilizavam DCNSNG. Esta metanálise mostrou melhora em curto e em longo prazo do controle metabólico com o uso de AMC¹⁵. Assim, a DCNSNG deve ser reservada para casos selecionados, pois os inconvenientes de estar conectado a uma máquina e o risco de hipoglicemia grave, caso haja interrupção abrupta da dieta (falta de energia ou problemas com a bomba de infusão) não superam as vantagens do controle metabólico, obtido com o uso de AMC intermitente durante a noite. Um amido de milho modificado (Glycosade® , produzido pela Vitaflo – Nestle Health Nutrition e aprovado pelo FDA em 2012) pode ser uma alternativa para um período de sono maior sem interrupções¹⁶.

A hepatomegalia observada em pacientes com GSDI pode ser resultado de depósito de glicogênio e de esteatose hepática, causada pelo aumento do fluxo de ácidos graxos livres do tecido adiposo para o fígado¹⁷. A avaliação US rotineira do fígado é um exame não invasivo que avalia o sucesso terapêutico em longo prazo. Como foram colhidos dados de prontuário, variações quanto ao operador podem ocorrer. A histologia dos adenomas na GSDI é semelhante à de outros adenomas, e há hipóteses que tentam explicar o aparecimento destas alterações, como:

desequilíbrio da relação glucagon/ insulina; sobrecarga de glicogênio celular e ativação de proto-oncogene¹⁸. Os três pacientes que apresentaram adenomas hepáticos, nesta série de casos, tinham 16, 17 e 25 anos (pacientes 5,6 e 10 respectivamente). Os pacientes 5 e 6 apresentavam controle metabólico inadequado com aumento do ácido úrico e hipoglicemia, apesar de ambos terem triglicérides baixos e lactato bem próximo ao normal. Já o paciente 10 era o paciente mais velho de nossa amostra e tinha um controle metabólico também inadequado. Adenomas hepáticos podem ocorrer em 22% -75% dos adultos com GSDIa¹⁸ e há um risco de aproximadamente de 10% de malignização¹⁸. Como a maioria dos pacientes de nosso estudo tem menos de 20 anos de idade, é esperada uma baixa incidência de adenomas nesta população, a despeito do controle metabólico. Em nossa série, ainda não temos relatos da presença de hepatocarcinomas.

Dos 9 (nove) pacientes que realizaram densitometria óssea, apenas um (paciente 1), apresentava “baixa massa óssea para a idade cronológica”, segundo as Posições Oficiais de 2008 da Sociedade Brasileira de Densitometria Óssea¹⁹. Os mecanismos sugeridos para explicar a baixa densidade mineral óssea de pacientes com GSDI são: acidose persistente, perda de cálcio urinário sem reposição adequada²⁰, redução da matriz óssea (hipoglicemia leva à diminuição da glicosilação da matriz protéica óssea) e alteração nos níveis de hormônio do crescimento (GH)²⁵. Além disso, muitos pacientes com GSDI tem crescimento puberal anormal¹⁴ e os esteróides sexuais desempenham um papel importante na formação dos ossos, especialmente durante a puberdade²⁰. Alguns cuidados devem ser levados em consideração, quando analisamos a densidade mineral óssea de crianças e adolescentes, como, por exemplo, maturação óssea, sexo e estadiamento puberal. Os pacientes estudados nesta série de casos apresentaram, em geral, uma boa mineralização óssea, a despeito de sua condição de GSDI.

Conclusão

A medicação para tratamento da GSDI está disponível em supermercados e, apesar de ser um EIM raro, este não pode ser negligenciado por Pediatras. O uso do nutracêutico (alimento/medicamento), no caso da GSDI, tem como efeito colateral ganho de peso excessivo, em decorrência de uma oferta aumentada de carboidrato. Não há estudos avaliando a eficácia de exercícios físicos para tratamento do excesso de peso nestes pacientes, porém a atividade física não está contra-indicada. Assim, uma prescrição dietética adequada, contemplando os períodos pré e pós-exercícios, associada a um bom controle metabólico, pode ser uma estratégia para o combate ao excesso de peso.

O conhecimento desta enfermidade pelos Pediatras auxiliará na busca de uma etiologia diagnóstica em casos de hipoglicemia, hepatomegalia, dislipidemia, baixa estatura, que podem estar sendo manejadas inadequadamente. O diagnóstico precoce, centrado nas características clínicas e laboratoriais, é possível, fácil e barato, mesmo em locais de acesso limitado a serviço especializado. Entretanto, vale destacar que um investimento em centros especializados para o diagnóstico molecular é necessário, pois isto praticamente exclui a necessidade de biópsia hepática. A instituição inicial do tratamento é exequível em qualquer serviço e não necessita de terapias complexas. O tratamento precoce reduz o risco de óbito, principalmente, por hipoglicemia grave, e os pacientes tratados adequadamente podem ter uma vida intelectual e social adequada e sem limitações, exceto pelo cuidado dietético.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao FIPE-HCPA, à equipe multidisciplinar do ambulatório de Erros Inatos do Metabolismo do Serviço de Genética Médica-HCPA, ao Serviço de Gastroenterologia/Hepatologia do HCPA e da PUC e à bolsista do SIEM Ana Carolina Monteiro. E não podemos deixar de agradecer ao Dr. Terry Derks, pela oportunidade de convívio e

aprendizado, e ao Dr. David Weinstein pelos ensinamentos que contribuíram, direta ou indiretamente, para a realização deste trabalho, o qual pode ser o ponto inicial para um grupo de estudos multicêntricos.

Bibliografia

1. Koeberl D.D, Kishnani P.S, Bali D, Chen Y.T: Emerging therapies for glycogen storage disease type1. Trends Endocrinol Metab. Volume 20, Issue 5, July 2009, 252-258.
2. Froissart R, Piraud M, Boudjemline A.M, Vianey-Saban C, Petit F, Buron A.H, Eberschweiler P.T, Gajdos V, Labrune P: Glucose-6-phosphatase deficiency. Orphanet J Rare Dis 2011, 6:27.
3. Yamaguchi T, Ihara K, Matsumoto T, Tsutsumi Y, Nomura A, Ohga S, Hara T: Inflammatory bowel disease-like colitis in glycogen storage disease type 1b. Inflamm Bowel Dis. 2001 May;7(2):128-32.
4. Rake J.P,Visser G,Labrune P, Leonard J.V, Ullrich K, Smit G. P. A: Guidelines for management of glycogen storage disease type I – European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). Pediatric SocietyThe European Journal of Pediatricstr 2002, 161: S112–S119.
5. Weinstein D.A, Wolfsdorf J.I: Effect of continuous glucose therapy with uncooked cornstarch on the long-term clinical course of type 1a glycogen storage disease. Pediatric Society The European Journal of Pediatrics 2002, 161: S35-S39.
6. Göğüş S, Koçak N, Ciliv G, Karabulut E, Akçören Z, Kale G, Çağlar M: Histologic features of the liver in type Ia glycogen storage disease: comparative study between different age groups and consecutive biopsies. Pediatr Dev Pathol. 2002 May-Jun;5(3):299-304.
7. Departamento de Nutrologia da Sociedade Brasileira de Pediatria, Avaliação nutricional da criança e do adolescente: manual de orientação, Sociedade Brasileira de Pediatria, Primeira edição, São Paulo, 2009, 112 p

8. Dhingra B, Sharma S, Mishra D, Kumari R, Pandey R.M, Aggarwal S: Normal values of liver and spleen size by ultrasonography in Indian children. *Indian Pediatr.* 2010 Jun;47(6):487-92. Epub 2009 Sep 3.
9. Deeksha S Bali, PhD, Yuan-Tsong Chen, MD, PhD, and Jennifer L Goldstein, PhD, MS, CGC, Glycogen Storage Disease Type I Includes: Glycogen Storage Disease Type Ia, Glycogen Storage Disease Type Ib, *GeneReviews™* [Internet], 2006 Apr 19 [updated 2010 Dec 23].
10. Terry G.J, Derksa B, Danielle H, Martensa B, Christiaan P, Sentnera B, Margreet van Rijn A, Foekje de Boera G, Peter A, Smita B, Francjan J. van Spronsena.B: Dietary treatment of glycogen storage disease type Ia: Uncooked cornstarch and/or continuous nocturnal gastric drip-feeding? *Molecular Genetics and Metabolism*, 2013 *in press*
11. Jeng-Jer Shieh et al (falta colocar ano da referencia) . Shieh J.J, Pan C.J, Mansfield B.C, Chou J.Y: A glucose-6-phosphate hydrolase, widely expressed outside the liver, can explain age-dependent resolution of hypoglycaemia in glycogen storage disease type Ia. *J Biol Chem* 2003, 278:47098-47103
12. Shieh J.J , Lu Y.H, Huang S. W, Huang Y. H, Sun C.H, Chiou H.J, Liu C, Lo M.Y , Lin C.Y i, Niu D.M: Misdiagnosis as steatohepatitis in a family with mild glycogen storage disease type Ia. *Gene* 509. 2012, 154–157.
- 13 Reis F de C, Caldas H.C, Norato D.Y.J, Schwartz I.V.D, Giugliani R, Burin M.G, Sartorato E.L: Glycogen storage disease type Ia: molecular study in Brazilian patients. *Journal of Human Genetics* March 2001, Volume 46, Issue 3, pp 146-149
- 14 Melis D, Pivonello R, Parenti G, Della Casa R, Salerno M. C, Balivo F, Piccolo P, Somma C, Colao A, Andria G: The Growth Hormone-Insulin-like Growth Factor Axis in Glycogen Storage Disease Type 1: Evidence of Different Growth Patterns and Insulin-like Growth Factor Levels in Patients with Glycogen Storage Disease Type 1a and 1b. *J Pediatr* 2010;156:663-70.

15. Shah K.K, O'Dell S.D: Effect of dietary interventions in the maintenance of normoglycaemia in glycogen storage disease type 1a: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Nutr Diet* 2013.
16. Correia C.E, Bhattacharya K, Lee P.J, Shuster J.J, Theriaque D.W, Shankar M.N, Smit G.P.A, Weinstein D.A: Use of modified cornstarch therapy to extend fasting in glycogen storage disease types Ia and Ib1–3. *Am J Clin Nutr* 2008, 88:1272– 6.
17. Moses S.W: Historical highlights and unsolved problems in glycogen storage disease type 1. *Pediatric SocietyThe European Journal of Pediatricstr* 2002, 161:2-s9.
18. Lee P.J: Glycogen storage disease type I: pathophysiology of liver adenomas. *Pediatric SocietyThe European Journal of Pediatricstr* 2002, 161: S46–S49.
19. Brandão C.M, Camargos B.M, Zerbini C.A, Plapler PG, Mendonça LM, Albergaria B.H, Pinheiro M.M, Prado M.D, Eis S.R: 2008 official positions of the Brazilian Society for Clinical Densitometry—SBDens. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009 Feb;53(1):107-12.
20. Abreu C, Crabtree N.J Elias E, Fraser W, Cramb R, Alger S: Bone mineral density and markers of bone turnover in patients with glycogen storage disease types I,II, III and IX. *J. Inherit. Metab. Dis.* 27 2004, 1-9

TABELA 1 DO ARTIGO

<i>Paciente</i>	<i>Sexo</i>	<i>Tipo de GSD</i>	<i>Consanguinidade</i>	<i>Idade ao Diagnóstico (meses)</i>	<i>Manifestação Clínica Inicial</i>	<i>Métodos Diagnósticos de GSD</i>	<i>Lactato** mmol/L</i>	<i>Triglicerídeos** mg/dL</i>	<i>Colesterol** mg/dL</i>	<i>Glicemia** mg/dL</i>	<i>Ác. Úrico** mg/dL</i>	<i>AST/ALT**</i>
1	F	Ia	+	12	?	Enzimático	?	?	?	?	?	?
2	F	Ia	+	7	Acidose metabólica	Enzimático+Molecular	4,75	1101	262	<60	3,4	971/182
3	F	Ia	+	24	Hepatomegalia	Enzimático+ Molecular	12,5	714	214	<60	7,5	?
4	M	Ia	-	9	Hipoglicemia	AP	?	?	?	?	?	?
5*	F	Ia	+	1	Hipoglicemia	Historia Familiar	7,81	719	?	31	?	?
6*	F	Ia	+	6	Hipoglicemia	Enzimático	7	2013	226	57	3	142/102
7	M	Ia	-	5	Hepatomegalia	Enzimático	?	?	?	?	?	?
8	M	Ia	+	4	Convulsão	Enzimático + Molecular	?	216	161	0	6,7	48/23
9	M	Ia	-	7	Hepatomegalia	Enzimático	?	?	?	?	?	?
10	M	Ia	-	36	Hipoglicemia	Enzimático	?	1695	285	48	6,3	34
11	M	Ia	-	4	Hepatomegalia	Molecular	?	?	?	?	?	?
12	F	Ia	-	48	Hepatomegalia	Enzimático	?	?	?	?	?	?
13	M	Ia	+	3	Hipoglicemia	Enzimático	?	?	?	?	?	?
14	M	Ia	+	132	Baixa Estatura	Enzimático	8,2	941	317	61	10	56/69
15	M	Ia	-	7	Hepatomegalia	Enzimático + Molecular	?	940	388	32	7,3	157/130
16	F	Ia	-	84	Hepatomegalia	AP	?	?	?	?	?	?
17	F	Ia	-	15	Hepatomegalia	AP	?	?	?	?	?	?
18	M	Ib	+	6	Hipoglicemia	Enzimático	?	?	?	?	?	?
19	F	Ib	-	4	Infecções de Repetição	AP	?	?	?	?	?	?
20	M	Ib	-	6	Hipoglicemia	Enzimático	?	?	?	?	?	?
21	F	Ib	-	6	Hipoglicemia	Molecular	?	?	?	?	?	?

Tabela1: Todos os pacientes apresentam alterações clínicas ao diagnóstico ou estavam em acompanhamento por Gastropediatra ou Geneticista no momento do estudo e tinham: AP: anatomopatológico demonstrando acúmulo de glicogênio hepático e/ou avaliação enzimática: atividade da G6Pase <10% em tecido hepático e/ou diagnóstico molecular: detecção de mutações patogênicas no gene da G6Pase.. *Os pacientes 5 e 6 são da mesma família, sendo o 6 o irmão mais velho; **: valores ao diagnóstico; +: presente; -: ausente GSD: glicogenose; Dados não disponíveis: ? **Valores de Referência:** lactato:0,5-2,2 mmol/L; Triglicerídeos: em <10 anos <ou = 100 mg/dL; 10-19 anos: <=130 mg/dL; adultos <=150 mg/dL; Colesterol Total:< 129 mg/dL; Glicemia: 60-99mg/dL; Ácido úrico: 2,4-7 mg/dL; AST <37mg/dL; ALT: <41 mg/dL;

TABELA 2 ARTIGO

Paciente	Idade (anos)	Amido* (g/kg/dose)	Peso (kg)	Estatura (cm)	escore Z estatura	IMC	escore Z IMC	Estadiamento Puberal	Lactato mmol/L	Triglicédeos mg/dL	Colesterol mg/dL	Glicemia mg/dL	Ácido Úrico mg/dL	Densitometria Óssea	
														escore Z	%gordura
1	13	2,5	32,4	130,5	-4,1	19,02	-0,13	Pré-Pubere	4,5	555	?	100	4,6	-3,1	33,2
2	5	2,1	18,9	100,5	-2,06	18,71	1,91	Pré-Pubere	1,6	83	101	101	4	-1,4	46,1
3	4	2,5	17,8	102,8	-1,18	16,84	0,99	Pré-Pubere	3,1	192	?	96	4,3	?	?
4	6	1	30,2	111,5	-0,95	24,29	4,64	Pré-Pubere	5,5	1071	242	151	5,2	-0,4	45
5	16	1,3	64,7	154	-2,46	27,28	1,88	Pubere	2,5	276	214	52	7,6	?	?
6	17	0,6	77	150,9	-1,73	33,82	2,72	Pubere	2,3	211	179	65	7,6	?	?
7	9	0,5	74,3	146,5	2,47	34,62	5,66	Pré-Pubere	0,3	?	115	65	2,7	?	?
8	17	1	70	161,5	-1,84	26,84	1,6	Pubere	1	242	156	87	6,4	-1	41,3
9	21	1,3	66,9	168,5	-1,1	23,56	0,46	Adulto	1,4	192	240	?	5,4	-1,4	22,2
10	25	1	60,3	170,5	-0,82	20,70	-0,52	Adulto	6,2	809	264	92	?	?	?
11	20	1,4	72	170	-0,89	24,91	0,86	Adulto	2,2	488	262	48	6,6	0,9	27,8
12	10	1,35	44,3	138	-0,17	23,26	2,13	Pré-Pubere	?	?	?	?	?	?	?
13	6	1,9	25,9	113,2	-1,44	20,21	2,56	Pré-Pubere	?	218	187	98	?	-1,3	33,9
14	16	0,8	99,3	164,5	-1,21	36,70	3,26	Pubere	1,5	404	273	94	9	?	?
15	7	1,6	36,5	130	0,73	21,60	2,74	Pré-Pubere	1,6	192	?	85	3,9	?	?
16	10	0,8	51,9	140	0,21	26,50	2,73	Pré-Pubere	1,8	218	233	69	7,1	?	?
17	4	1	22,5	102,5	-1,14	21,42	3,19	Pré-Pubere	9,8	321	237	25	7,6	?	31,7
18	12	1,1	56,7	136,5	-1,92	30,43	3,02	Pré-Pubere	2,8	371	?	86	10,1	-0,6	46,2
19	11	1,6	34,4	130	-2,4	20,30	1,09	Pré-Pubere	0,8	159	129	86	7,1	?	?
20	7	0,9	28,7	118,5	-0,98	20,44	2,47	Pré-Pubere	0,5	123	107	93	3,6	0,6	30,6
21	1	**	11,9	75	-1,29	21,16	3,08	Pré-Pubere	5,3	715	196	93	6,6	?	?

Tabela2: Todos os pacientes recebiam amido de milho 4-6x/ao dia e nenhum recebia dieta contínua noturna, ** pacientes que usavam amido de forma irregular . O escore Z de estatura e de escore Z de IMC forma calculados pelo Who Anthro e Who Anthro plus. A densitometria óssea foi realizada pelo *Lunar iDXA- GE healthcare* e calculado o escore Z de densidade mineral óssea e a composição corporal expressa nesta tabela em % de gordura corporal. O escore z de densidade mineral óssea não foi avaliado para o paciente 17, pois o mesmo tinha idade inferior a 5 anos. ?: dados não disponíveis.

Valores de Referência: lactato:0,5-2,2 mmol/L; Triglicerídeos: em <10 anos <ou = 100 mg/dL; 10-19 anos: <=130 mg/dL; adultos <=150 mg/dL; Colesterol Total:< 129 mg/dL; Glicemia: 60-99mg/dL; Ácido úrico: 2,4-7 mg/dL

FIGURA ARTIGO

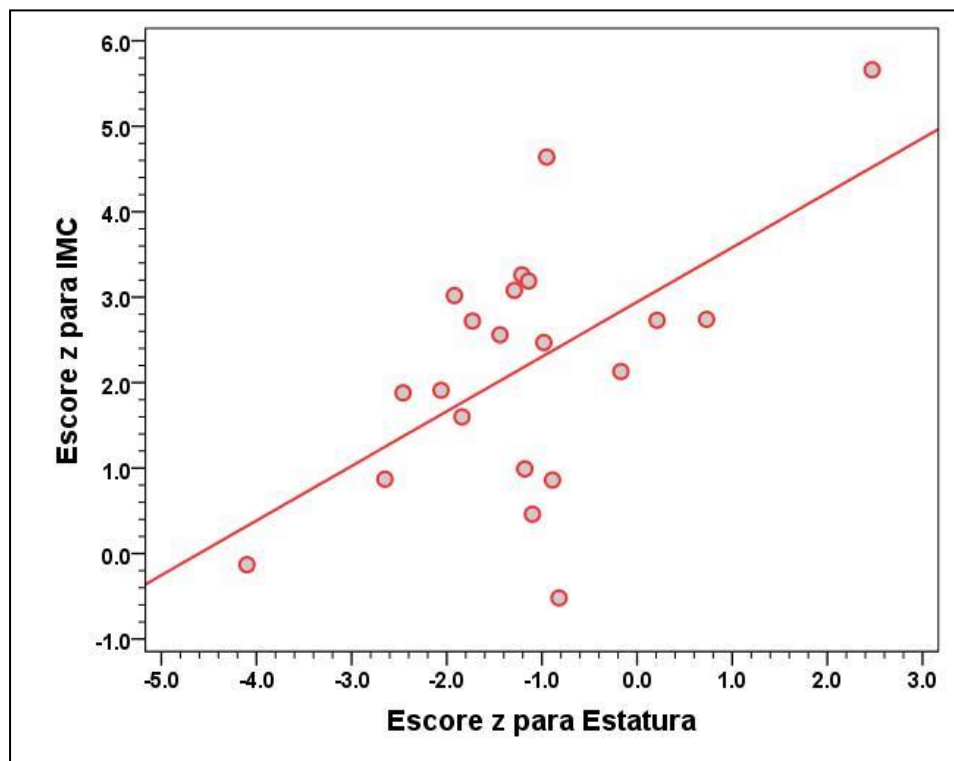


Figura 1: Correlação entre escore Z de IMC e escore Z de estatura ($r= 0,561$; $p= 0,008$)

X. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A melhora na qualidade de vida e nos aspectos higiênico- sanitários da população fez com que as causas de morbidade e de mortalidade por doenças infecto-contagiosas, na infância, estejam diminuindo. Ao mesmo tempo, há um avanço dos métodos para identificar alterações gênicas. Nesse panorama, surge a necessidade de o pediatra-geral estar familiarizado com doenças genéticas, como os erros inatos do metabolismo. A caracterização de uma população brasileira de pacientes com GSDI é pioneira e as informações sobre o diagnóstico, avaliação antropométrica e avaliação metabólica poderão servir para informar aos generalistas sobre a ocorrência de uma enfermidade genética com tratamento barato e de fácil acesso.

Algumas informações são relevantes, também, para especialistas (Geneticistas e Gastroenterologistas Pediátricos) que fazem o acompanhamento de pacientes com GSDI, pois são úteis para planejar as estratégias terapêuticas e de *follow up* mais adequadas.

Neste estudo, foi possível observar que, apesar de os pacientes estarem em acompanhamento em serviço de referência, a maioria destes não teve análise molecular e necessitou de um procedimento invasivo para o diagnóstico. Este dado aponta para a necessidade de investimentos em análise molecular pelo serviço de Genética do HCPA, o qual é referência nacional em EIM.

Na avaliação antropométrica, foi observado que a maioria dos pacientes não apresentava baixa estatura. Assim, mesmo com o diagnóstico tardio, os indivíduos avaliados não demonstraram resultados aquém daqueles apresentados em estudos americanos e europeus. O perfil nutricional destes pacientes apontou para um excesso de peso em quase a totalidade deles, embora tendo uma correlação positiva com a estatura. O DEXA corroborou este achado,

mostrando aumento de massa gorda. Mais estudos serão necessários para buscar alternativas de tratamento que possam minimizar o aumento de massa gorda em pacientes com GSDI.

Nenhum paciente usa dieta com infusão contínua noturna, o que difere dos pacientes europeus, que utilizam com maior frequência este tipo de tratamento. Ainda não há consenso sobre qual a melhor forma de tratamento (DCN X AMC) para evitar ou retardar o aparecimento de complicações, pois estudos multicêntricos e de longo prazo são necessários.

Uma das dificuldades encontradas na execução deste trabalho foi a falta de uniformização de informações no prontuário dos pacientes, fazendo com que alguns dados importantes fossem perdidos, principalmente os relacionados ao diagnóstico. Mesmo assim, a caracterização desta população foi importante para dar início a um futuro estudo de coorte.

Como perspectiva futura, há planejamento para que se desenvolvam outros estudos nesta área, sendo alguns destes multicêntricos. Está em fase inicial um estudo, em colaboração com Universidade de Groningen (Holanda), sob supervisão do Dr TerryDerks, sobre os diferentes tipos de amido e, outro, acerca do papel das citocinas inflamatórias na GSDIa e GSDIb.

A caracterização desta população contribuiu para a formação de uma equipe de *experts* em Glicogenose Tipo I no HCPA. Os dados obtidos possibilitaram o intercâmbio de informações entre grupos de especialistas nacionais, europeus e americanos. Além disso, trouxe também benefícios diretos aos pacientes, pois mobilizou a organização do **I Encontro de Pacientes com Glicogenose**, com a participação de convidados nacionais e internacionais, como o Dr. David Weinstein – *University of Flórida*.

ANEXO I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – PACIENTE

Projeto: AVALIAÇÃO DO PERFIL ALIMENTAR, ANTROPOMÉTRICO E BIOQUÍMICO DE PACIENTES COM GLICOGENOSE TIPO 1a

Pesquisador responsável: Ida Vanessa Schwartz

Prezado: (nome do paciente)

A Glicogenose Tipo 1 é uma doença hereditária, causada por falta de uma enzima do fígado. Esta enzima (*glicose-6-fosfatase*) transforma o açúcar do fígado em açúcar no sangue. Quando não temos essa enzima em situações de jejum, não conseguimos manter o açúcar do sangue normal.

O açúcar baixo no sangue traz como sintomas: tremores, suor frio, cansaço fácil, sonolência e até convulsão (ataque). Assim, o tratamento é a alimentação frequente e com alimentos que mantêm os níveis de açúcar no sangue elevados por mais tempo, como é o caso do amido de milho (Maisena) cru.

Além do açúcar baixo no sangue, que pode com o tempo não ser percebido, o não cumprimento das orientações dietéticas pode levar a outros problemas, como aumento do fígado, com ou sem tumores, pedra nos rins, perda de proteína pelos rins, atraso no crescimento e na puberdade (baixa estatura). Assim, o tratamento é essencial para prevenir ou impedir o avanço de tais complicações, além promover o crescimento e desenvolvimento adequados.

Algumas vitaminas podem ser necessárias, pois o consumo de leite e frutas é proibido. Alguns medicamentos podem também ser prescritos para tratar ou prevenir complicações em determinados órgãos, mas não para cura da patologia.

OBJETIVOS

Este estudo será realizado em pacientes com Glicogenose Tipo 1a e tem como objetivos:

- 1) analisar sua alimentação e seu crescimento;
- 2) analisar seu controle laboratorial.

Caso você decida participar desta pesquisa, o seu prontuário será consultado, a fim de que sejam obtidas informações clínicas e laboratoriais sobre seu estado de saúde, seu crescimento e sobre os resultados de exames já realizados. Informações sobre a história pregressa poderão ser obtidas com o médico responsável pelo caso. Durante uma de suas consultas ambulatoriais, também serão realizadas medidas de peso, altura, dobra cutânea e circunferências corporais, bem como serão feitas perguntas sobre sua alimentação. O tempo estimado para estas avaliações é de aproximadamente uma hora. Não será realizado nenhum exame adicional, além dos já realizados para acompanhamento.

BENEFÍCIOS DA PESQUISA

Com esta pesquisa, poderemos avaliar o perfil nutricional e clínico dos pacientes com Glicogenose do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e, a partir daí, planejar estratégias nutricionais específicas para esta população.

Por se tratar de uma doença rara, as orientações nutricionais publicadas são internacionais e algumas adequações podem ser necessárias para a realidade brasileira.

DESCONFORTO

O desconforto é causado pelo uso do plicômetro (instrumento semelhante a uma pinça), utilizado para medir a distância entre um ponto e outro das dobras cutâneas no momento do exame. Esse desconforto será minimizado pela realização do exame por profissional treinado. As

coletas de sangue para exames serão as mesmas realizadas rotineiramente, não havendo então coletas adicionais.

DESPESAS

Não haverá nenhuma despesa ao seu acompanhamento/tratamento habitual.

DÚVIDAS

Em caso de dúvidas em relação à pesquisa, você deve contatar com a Dra. Ida Vanessa Schwartz, pelo tel. (51) 33598011, no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre ou com o Comitê de Ética em Pesquisa (51) 3359-7640 , ou, ainda, diretamente com a Dra. Berenice Lempek dos Santos, pelo tel. (51) 93265781.

RECUSA OU DESCONTINUIDADE NA PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO

A participação é voluntária. Se você desistir de participar do estudo, isso não afetará seu tratamento no HCPA. A participação pode ser interrompida a qualquer momento e não haverá qualquer tipo de prejuízo ao atendimento normal.

CONFIDENCIALIDADE DAS INFORMAÇÕES

As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação. Caso alguma informação sobre esse estudo seja de seu interesse, faremos o possível para informá-lo (a)

Declaro que li as informações contidas nesse documento e fui devidamente informado (a) pela pesquisadora **Berenice Lempek dos Santos** sobre os procedimentos que serão utilizados, os riscos, os desconfortos, os benefícios e a confidencialidade da pesquisa, concordando, ainda, em participar da pesquisa. Foi-me garantido que posso retirar o consentimento a qualquer momento,

sem que isso venha a me trazer qualquer tipo de prejuízo. Declaro, ainda, que recebi uma cópia desse Termo de Consentimento.

Paciente: (nome do paciente)

Assinatura Paciente _____

Expliquei ao (nome do paciente) os objetivos e procedimentos para esta pesquisa, bem como entreguei cópia deste Termo de Consentimento para o (a) mesmo (a).

Pesquisador: BERENICE LEMPEK DOS SANTOS

Assinatura Pesquisador _____

ANEXO II

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – PAIS OU RESPONSÁVEIS

Projeto: AVALIAÇÃO DO PERFIL ALIMENTAR, ANTROPOMÉTRICO E BIOQUÍMICO DE PACIENTES COM GLICOGENOSE TIPO 1a

Pesquisador responsável: Ida Vanessa Schwartz

Prezado Responsável pelo menor: (nome do paciente)

A Glicogenose Tipo 1 é uma doença hereditária, causada por falta de uma enzima do fígado. Esta enzima (*glicose-6-fosfatase*) transforma o açúcar do fígado em açúcar no sangue. Quando não temos essa enzima em situações de jejum, não conseguimos manter o açúcar do sangue normal.

O açúcar baixo no sangue traz como sintomas: tremores, suor frio, cansaço fácil, sonolência e até convulsão (ataque). Assim, o tratamento é a alimentação frequente e com alimentos que mantêm os níveis de açúcar no sangue elevados por mais tempo, como é o caso do amido de milho (Maisena) cru.

Além do açúcar baixo no sangue, que pode com o tempo não ser percebido, o não cumprimento das orientações dietéticas pode levar a outros problemas, como aumento do fígado, com ou sem tumores, pedras nos rins, perda de proteína pelos rins, atraso no crescimento e na puberdade (baixa estatura). Assim, o tratamento é essencial para prevenir ou impedir o avanço de tais complicações, além promover o crescimento e desenvolvimento adequados.

Algumas vitaminas podem ser necessárias, pois o consumo de leite e frutas é muitíssimo restrito. Alguns medicamentos podem também ser prescritos para tratar ou prevenir complicações em determinados órgãos, mas não para cura da patologia.

OBJETIVOS

Este estudo será realizado em pacientes com glicogenose Tipo I e tem como objetivos:

- 3) analisar sua alimentação e seu crescimento;
- 4) analisar seu controle laboratorial.

Caso você decida que o menor (nome do paciente menor de idade) pode participar desta pesquisa, o prontuário dele será consultado a fim de que sejam obtidas informações clínicas e laboratoriais sobre o estado de saúde, o crescimento e os resultados de exames já realizados. Informações sobre a história pregressa poderão ser obtidas com o médico responsável pelo caso. Durante uma de suas consultas ambulatoriais, também serão realizadas medidas de peso, altura, dobra cutânea e circunferências corporais, bem como serão feitas perguntas sobre alimentação; O tempo estimado para estas avaliações é de aproximadamente uma hora. Não será realizado nenhum exame adicional, além dos já realizados para acompanhamento.

BENEFICIOS DA PESQUISA

Com esta pesquisa, poderemos avaliar o perfil nutricional e clínico dos pacientes com Glicogenose do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e, a partir daí, planejar estratégias nutricionais específicas para esta população.

Por se tratar de uma doença rara, as orientações nutricionais são internacionais e algumas adequações podem ser necessárias para a realidade brasileira.

DESCONFORTO

O desconforto é causado pelo uso do plicômetro (instrumento semelhante a uma pinça), utilizado para medir a distância entre um ponto e outro das dobras cutâneas no momento do exame. Esse desconforto será minimizado pela realização do exame por profissional treinado. As

coletas de sangue para exames serão as mesmas realizadas rotineiramente, não havendo então coletas adicionais.

DESPESAS

Não haverá nenhuma despesa ao seu acompanhamento / tratamento habitual.

DÚVIDAS

Em caso de dúvidas em relação à pesquisa, você deve contatar com a Dra. Ida Vanessa Schwartz, pelo tel. (51) 33598011, no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre ou com o Comitê de Ética em Pesquisa- (51) 3359-7640, ou, ainda, diretamente com a Dra. Berenice Lempek dos Santos, pelo tel. (51) 93265781.

RECUSA OU DESCONTINUIDADE DA PARTICIPAÇÃO DO ESTUDO

A participação é voluntária. Se você decidir que a (nome do paciente menor de idade) não deve participar do estudo, isso não afetará o tratamento no HCPA. A participação pode ser interrompida a qualquer momento e não haverá qualquer tipo de prejuízo ao atendimento normal.

CONFIDENCIALIDADE DAS INFORMAÇÕES

As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre a participação do menor. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação. Caso alguma informação sobre esse estudo seja de seu interesse, faremos o possível para informá-lo (a).

Eu, (nome do responsável) Responsável pelo (nome do paciente menor de idade), declaro que li as informações contidas nesse documento e fui devidamente informado (a) pela pesquisadora **Berenice Lempek dos Santos** sobre os procedimentos que serão utilizados, os riscos, os desconfortos, os benefícios e a confidencialidade da pesquisa, concordando, ainda, que

o menor acima nomeado participe da pesquisa. Foi-me garantido que posso retirar o consentimento a qualquer momento, sem que isso venha a trazer qualquer tipo de prejuízo. Declaro, ainda, que recebi uma cópia desse Termo de Consentimento.

Data: ___/___/___

Responsável : _____

Assinatura do Responsável: _____

Expliquei a (nome do responsável) por (nome do menor de idade) os objetivos e procedimentos para esta pesquisa, bem como entreguei cópia deste Termo de Consentimento para o (a) mesmo (a).

Data: ___/___/___

Pesquisador: _____

Assinatura do Pesquisador: _____

ANEXO III**FICHA DA AVALIAÇÃO CLÍNICA****Revisão Protuário**

Nome: _____ Número registro HCPA: _____

Endereço: _____

Telefones: _____

Emails: _____

Data de nascimento: / / ____ Sexo: () M () F

Idade ao diagnóstico: _____ Idade início do tratamento: _____

Classificação: _____

Mãe: _____

DN: _____

_____/_____/____

Profissão/Escolaridade -anos de estudo: _____

Estatura: _____

Pai : _____

DN: _____

_____/_____/____

Profissão/Escolaridade – anos de estudo: _____

Estatura: _____

Consanguíneos: () sim () não

Irmãos/Cuidador: _____

Início dos primeiros sintomas/Qual: _____

Diagnóstico: _____

Fez biopsia () SIM () NÃO

Fez quantificação da enzima *G6Pase* () SIM () NÃO

Diagnóstico molecular: () SIM () NÃO

Acompanhamento: _____

() Gastro () Endócrino () Geneticista () Nefrologista () Hematologista () Nutricionista

Morador de área: () Rural ou () Urbana Renda: _____

Tem balança para pesar Maisena () SIM () NÃO

Tem glicosímetro () SIM () NÃO

Controle HGT: _____

() 1-3 X ao dia () 4-6 X ao dia () 1-3 X ao mês () 4-6 X ao mês () só quando está doente

() só para ajuste metabólico

Gastrostomia: () sim () não Usa diariamente () sim () não

Usa para situações de risco () sim () não

Internação Hospitalar: _____

Qual o tipo de substituto ao leite: (marcas)

Ades () Soymilke () SupraSoy () Nan Soy/Aptamil Soja/Nursoy ()

Alimentos Diet: () Sim () não Qual: _____

Adoçantes: () sim () não Qual: _____





Medicamentos:

- Inibidores da Eca Citrato Bicarbonato
 Suplementação de ferro Suplementação de vitamina B suplementação de cálcio
 outras:

Esquema Tratamento atual:

Amido de milho:

ANEXO IV – Autorização do uso de imagem – cópia

			
TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA USO DE IMAGEM			
<p>Concordo com a utilização da imagem, obtida durante o I Encontro de Pacientes com Glicogenose Hepática, realizado em 20 de outubro de 2012 de <u>Ingrid Rosa</u>, incluindo rosto, sem a divulgação de nome ou de qualquer forma de identificação, para fins científicos. As imagens ficarão sob tutela do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo período Máximo de cinco anos. O Serviço de Genética Médica esta disponível através do telefone (51) 3359.8011, para qualquer esclarecimento.</p>			
<u>Ingrid C. Edwards</u> Nome do pacientes Data: 20/11/2012	_____ Assinatura do pacientes Data: 20/11/2012		
<u>Mariana T. Rosa</u> Nome do responsável Data: 20/11/2012	<u>Mariana T. Rosa</u> Assinatura do responsável Data: 20/11/2012		
_____ Nome do profissional que obteve a autorização Data: 20/11/2012	_____ Assinatura do profissional Data: 20/11/2012		
www.hcpa.ufrgs.br www.geneticahcpa.ufrgs.br	Rua Rio Bonfins 256 - 91535-912 - Porto Alegre, RS - Brasil Tel: (51) 3359.8011 - Fax: (51) 3359.8012		