

# Glicogenoses: uma visão geral para o pediatra

As glicogenoses são doenças genéticas de herança autossômica recessiva, secundárias a ausência ou deficiência enzimática envolvidas na síntese ou degradação do glicogênio<sup>1</sup>. Isto resulta em alteração na concentração ou estrutura do glicogênio de diversos tecidos do organismo<sup>2</sup>. São classificadas em doze tipos diferentes, nomeadas de acordo com o defeito enzimático específico e órgãos afetados. Subtipos são descritos, devido a diferentes características clínicas, bioquímicas e genéticas<sup>3</sup>.

A glicogenose tipo I representa cerca de 25% do total das glicogenoses e é caracterizada pela deficiência da enzima glicose-6-fosfatase, responsável pela reação final do processo de glicogenólise e gliconeogênese. Portanto, os indivíduos com esta doença são incapazes de converter a glicose-6-fosfato em glicose livre para a circulação sanguínea<sup>4</sup>. Isto resulta no acúmulo excessivo de glicogênio no fígado, rins e mucosa intestinal.

O quadro clínico entre as glicogenoses às vezes é de difícil diferenciação, mas o tipo I é mais grave e de início mais precoce. A hipoglicemia, convulsão, hepatomegalia, cetose e acidemia láctica podem estar presentes no período neonatal ou após alguns meses de vida. O fígado tem consistência habitual, superfície lisa e pode atingir a fossa ilíaca direita e esquerda.<sup>5</sup>

O pediatra deve ficar atento porque nos momentos de descompensação a acidose metabólica e a hiperlactacidemia podem levar a taquipneia sendo confundida com quadros respiratórios. Neste caso a gasometria arterial ou venosa, glicemia, ausculta pulmonar e hepatomegalia auxiliam no diagnóstico.

A hipoglicemia é associada ao jejum

noturno ou prolongado e a intercorrências infecciosas. Ela deve ser controlada porque episódios severos frequentes, podem causar dano cerebral e essas crianças tem a inteligência normal<sup>6</sup>. Por isso, os cuidadores devem ser orientados que a criança pode fazer hipoglicemia quando deixa de se alimentar ou apresenta vômitos após a refeição, prática atividade física não usual ou quando ficar doente. Nestes casos, devem acessar rapidamente formulas líquidas de polímeros de glicose ou glicose (xarope Karo® ou dextrose) para normalizar a glicemia<sup>7</sup>. Muitos episódios de hipoglicemia são assintomáticos e podem diminuir com o aumento da idade<sup>8</sup>.

Outros achados são: fácies de boneca, epistaxes, diarreia intermitente, retardo estatural que se instala logo e pode ser o quadro clínico dominante e adiposidade que pode ser exagerada e a musculatura diminuída. Mais tardiamente, pode-se encontrar: xantomas, alteração da retina, pancreatite, colelitíase, hipertensão pulmonar devido a produção anômala de aminas vaso ativas como serotonina e doença renal crônica com nefromegalia e hipercalcúria. O adenoma hepático geralmente ocorre durante ou após a puberdade, mas pode se desenvolver em qualquer idade e se transformar em hepatocarcinoma após muitos anos.<sup>9-10</sup>

Para fazer o diagnóstico, associa-se o quadro clínico com testes de tolerância oral a glicose, glicemia e lactato em jejum e após dieta rica em carboidrato. O lactato é muito alto em jejum e diminui após a administração de glicose ou dieta. A biópsia hepática com dosagem da atividade enzimática e a análise molecular fazem o diagnóstico definitivo.<sup>11,12</sup>

Esses pacientes também apresentam

**Célia Regina Moutinho de Miranda Chaves**<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pediatra e Doutora em Clínica Médica/Nutrologia (UFRJ); Chefe do Departamento de Alimentação e Nutrição do Instituto Fernandes Figueira/Fiocruz

hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperuricemia, transaminases discretamente elevadas e risco aumentado de osteoporose.<sup>13</sup>

O artigo de revisão de Nunes F HS, descreve os princípios dietoterapicos da glicogenose tipo I ou Doença de Von Gierke com muita propriedade,mas alguns ponderações devem ser feitas.Porque o tratamento dietético dessa afecção altera significativamente o curso clinico e o prognostico.Por isso, é indispensável que o pediatra geral se familiarize com o diagnostico e tratamento nutricional dessa entidade clinica.O manejo dietético permite o melhor controle da hipoglicemia, metabolismo ósseo,crescimento e hiperlipidemia.

Essas crianças dependem de fonte exógena de glicose por isso na época do diagnostico ou quando submetidos a um jejum prolongado como no caso de procedimentos cirúrgicos devem receber infusão endovenosa de glicose a 10%..

A base da terapia nutricional é alimentação sem açúcares de rápida absorção e com alimentos ricos em amido.

A utilização da infusão intragastrica continua durante a noite geralmente é necessária na fase inicial ate a adaptação á dieta podendo ser realizada por sonda ou gastrostomia. Utiliza-se glicose ou polímeros de glicose. A taxa de infusão do carboidrato é empírica com base na necessidade energética e glicemia. Existem algumas dificuldades com este procedimento,os familiares dessas crianças devem treinar a passagem da sonda naso ou orogastrica e o controle do gotejamento com o uso de bomba infusora. Alem disso, não é bem aceita por muitos pacientes, requer monitoração e possui o mesmo efeito do amido cru. Entretanto não há consenso sobre o seu tempo de utilização, um grupo sugere manter o tratamento durante todo o período de crescimento linear, isto é,

até o fim da adolescência<sup>14</sup>. Outros defendem que pode ser interrompida a partir do momento em que o paciente consegue obter controle metabólico e uma taxa de crescimento adequado através do tratamento com amido de milho cru<sup>3</sup>. Outros só indicam na fase inicial até a adaptação a dieta via oral, mas não recomendam para o tratamento domiciliar pelas dificuldades e risco de manuseio. Desta forma a utilização desse procedimento deve ser avaliado caso a caso de acordo com a evolução do paciente.

A dieta deve ser fracionada em 5 a 6 refeições durante o dia, intercalando com o amido cru.O amido cozido comporta-se como um carboidrato de rápida absorção, por isso faz um pico na glicemia seguido por uma rápida queda dentro de 3 a 5 horas. Mas o amido cru se comporta como um carboidrato de absorção lenta, que libera glicose lentamente por hidrolise da amilase pancreática e fornece bastante glicose exógena por muitas horas

Devido a atividade da amilase pancreática ser substrato induzida, o uso de amido de milho cru pode ser recomendado a partir do oitavo mês de vida, <sup>14</sup>. Alem disso é possível a reposição exógena desta enzima antes da ingestão do amido.

Alguns autores mantém o aleitamento materno a cada 3 horas junto com a suplementação de glicose diluída em água<sup>15</sup>.

A introdução de outros alimentos pode ter início com idade entre 4 e 6 meses, dando prioridade a alimentos ricos em amido<sup>16</sup>. O macarrão parcialmente cozido, comporta-se como amido cru.A incorporação de alimentos de baixo índice glicêmico(< 55) torna a dieta mais aceitável e sociável.O fornecimento de uma lista do indice glicêmico e de substituição para alimentos ricos em amido é útil.Por exemplo, uma colher

das de sopa de amido de milho contem 8,3g de carboidrato então 2 colheres das de sopa podem ser trocadas por 1 de cereal ou meia xícara de flocos de milho sem açúcar,, ou cevada, meia xícara de vegetais ricos em amido ou batata frita ou cozida<sup>17</sup>.

A dieta deve seguir a recomendação energética da Dietary reference intakes for energy\ (2002)<sup>18</sup> para indivíduos saudáveis de acordo com o sexo e faixa etária, sendo que 2\3 fornecida nas refeições e 1\3 no amido cru. O valor energético total deve ser constituído de: 60 a 70% de carboidratos complexos e com baixo índice glicemico, 25 a 30% de lipídeos preferencialmente em óleos vegetais com menos de 200mg de colesterol e, 10 a 15% de proteína<sup>19,20</sup>.

A dieta com alto teor de proteína não é aconselhada porque é limitada a habilidade em converter aminoácidos em glicose livre e também pelo dano renal<sup>17</sup>.Alimentos e medicações com galactose e frutose (leite, frutas, e açúcar) devem ser evitados ou limitados e utilizado formulas infantis sem lactose.

A Suplementação de Vitaminas e sais minerais principalmente de cálcio podem ser necessários devido a limitada ingestão de leite e frutas.

Acompanhamento destes pacientes deve-se monitorizar periodicamente o crescimento, a ingestão energética e os parâmetros bioquímicos.A cada 3 meses : prova de função hepática, glicemia (deve ser mantida acima de 76mg/dl), triglicérides( abaixo de 290mg/dl), colesterol, microalbuminuria, acido úrico, uréia e creatinina. A cada 6 meses ultrasonografia abdominal e anualmente alfa feto proteína.<sup>21</sup>

A hiperuricemia e a dislipidemia não resolvem somente com a dieta por isso, para o tratamento da hiperuricemia recomenda-se Aluperinol 10mg por kg por dia em 3 doses; para Hiperlipidemia:Clofibrato, sinvastatina,

niacina e Óleo de peixe<sup>22</sup>.

O transplante renal no caso de evolução para a insuficiência renal crônica.

O transplante hepático é recomenda-

do para crianças com importante déficit estatural ou que não responderam ao tratamento dietético bem conduzido, necessitando de internações frequentes,

com grande prejuízo de sua qualidade de vida<sup>6</sup> ou quando existe adenoma hepático devido a possibilidade da transformação maligno.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Castillo CD, Lagrutta FS. Manejo nutricional de la glucogenosis. *Rev Chil Pediatr* 1990; 61 (3):149-153.
2. Kannourakis G. Glycogen Storage Disease. *Semin Hematol* 2002; 39:103-106.
3. Moses SW. Pathophysiology and Dietary Treatment of the Glycogen Storage Diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 11:155-74.
4. Fagundes EDT, Ferreira AR, Roquete MLV. Glicogenoses. In: Ferreira CT, Carvalho E, Silva LR. *Gastroenterologia e Hepatologia em Pediatria: Diagnóstico e Tratamento*. Brasil: Rio de Janeiro, 2003: 645-657.
5. Maire I, Baussan C, Moatti N, Mathieu M, Lemonnier A. Biochemical diagnosis of hepatic glycogen storage diseases: 20 years French experience. *Clin Biochem* 1991;24:169-78
6. Melia D, Parenti G, Della Casa R, et al. Brain damage in glycogen storage diseases type I. *J Pediatr* 2004;144:637-42.
7. Folk CC, Greene HL. Dietary management of type I glycogen storage disease. *J Am Diet Assoc* 1984;84:293-301.
8. Smit GPA. The long-term outcome of patients with glycogen storage disease type Ia. *Eur J Pediatr* 1993;152:S52-S55.
9. Wolfsdorf JI, Weinstein Da. Glycogen storage disease. *Rev Endocr Metab Disord* 2003;4:95-102
10. Humbert M, Labrune P, Sibton O, et al. Pulmonary arterial hypertension and type glycogen storage disease: serotonin hypotension. *Eur Resp J* 2002;20:59-65
11. Triomphe TJ. Glycogen storage disease: a basic understanding and guide to nursing care. *J Pediatr Nurs* 1997; 12 (4): 238-49.
12. Parscau L, Guibaud P, Maire I. Les glyco-génoses de type 1b et 1c. *Pédiatrie* 1988;43:661-5.
13. Bandsma RH, Smit GP, Kuiper F. Disturbed lipid metabolism in glycogen storage diseases TYPE I. *Eur J Pediatr* 2002;161:S65-9.
14. Giovannini M, Biasucci G, Luotti D et al. Nutrition in children affected by inherited metabolic diseases. *Ann Ist Super Sanità* 1995; 31 (4): 489-502.
15. Wolfsdorf JI, Keller RJ, Landy H, Crigler JF. Glucose therapy for glycogenosis type I in infants: comparison of intermittent uncooked cornstarch and continuous overnight glucose feedings. *J Pediatr* 1990;117:384-91.
16. Goldberg T, Slonim AE. Nutrition therapy for hepatic glycogen storage diseases. *J Am Diet Assoc* 1993;93:1423-30.
17. Heller S, Worona L, Consuelo A. Nutritional therapy for glycogen storage diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008; 1:15-21
18. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids (2002/2005). Disponível em: <http://www.nap.edu>. Acesso em: 22/10/2008
19. Wolfsdorf JI, Weinstein DA. Glycogen Storage Diseases. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders* 2003; 4:95-102
20. Daeschel IE, Janick LS, Kramish MJ, Coleman RA. Diet and growth of children with glycogen storage disease types I and III. *Research* 1983; 83:135-41.
21. Conti JA, Kemeny N. Type Ia glycogenosis associated with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1992;69:1320-22
22. Greene HL, Swift LL, Knapp HR. Hyperlipidaemia and fatty acid composition in patients treated for type Ia glycogen storage disease. *J Pediatr* 1991;119:398-403.