



**Pró-Reitoria de Graduação
Curso de Nutrição
Trabalho de Conclusão de Curso**

**GLICOGENOSE IA:
UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Autora: Isabel Silveira Ramirez Lima

Orientadora: Msc. Fabiani Lage Beal

BRASÍLIA - DF

2011

ISABEL SILVEIRA RAMIREZ LIMA

**GLICOGENOSE IA:
UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Artigo apresentado ao curso de graduação em
Nutrição da Universidade Católica de Brasília,
como requisito parcial para obtenção do Título
de Bacharel em Nutrição.

Orientadora: MSc. Fabiani Lage Beal.

BRASÍLIA

2011



Artigo de autoria de Isabel Silveira Ramirez Lima, intitulado “**GLICOGENOSE IA: UMA REVISÃO DE LITERATURA**”, apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Nutrição da Universidade Católica de Brasília, em 13 de Junho de 2011, defendido e assinado pela banca examinadora abaixo assinada:

Prof. MSc. Fabiani Lage Beal

Orientadora

Nutrição-UCB

Prof. Esp. Caroline Olimpio Romeiro de Menezes

Nutrição-UCB

Nutr. Esp. Glicia Fabriza Soares

Nutrição-UCB

Brasília

2011

Dedico esse trabalho a Deus, pois sem Ele nada seria possível.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais por terem me fornecido condições de realizar esse curso, pelo amor e incentivo; à minha tia Jaque e meus primos pelo apoio e suporte; ao meu namorado e sua família pela ajuda e incentivo; à minha orientadora e ao meu chefe pela paciência e carinho e principalmente a Deus, por estar iluminando sempre os meus caminhos e me dando força.

GLICOGENOSE IA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

ISABEL SILVEIRA RAMIREZ LIMA

Resumo:

A glicogenose do tipo Ia é uma doença autossômica recessiva que consiste na deficiência da enzima glicose-6-fosfatase, que faz parte do metabolismo do glicogênio, afetando a gliconeogênese, a glicogenólise e a glicólise. Os sintomas dessa doença costumam aparecer em neonatos, devido a hipoglicemia que ela gera. Suas complicações mais comuns envolvem: retardo no crescimento, doenças renais, lesões hepáticas, disfunção plaquetária, osteopenia, lesões cerebrais, acidose láctica, hiperuricemia e hiperlipidemia. O tratamento é fundamentalmente dietoterápico e a sua não adesão pode levar a danos irreversíveis. Esta revisão de literatura compreende informações desde a primeira demonstração das glicogenoses até estudos mais recentes.

Palavras-chave: glicogenose, doença do armazenamento de glicogênio, glicose-6-fosfatase, von Gierke.

GLYCOGEN STORAGE DISEASE TYPE IA: A LITERATURE REVIEW

ISABEL SILVEIRA RAMIREZ LIMA

Abstract:

Glycogen storage disease type Ia is an autosomal recessive disorder that is the enzyme glucose-6-phosphatase deficiency, which is part of the glycogen metabolism, affecting gluconeogenesis, glycogenolysis and glycolysis. The symptoms usually appear in neonates due the hypoglycemia that it generates. Most common complication involve: growth retard, kidney disease, platelet dysfunction, osteopenia, brain damage, lactic acidosis, hiperuricemia and hiperlipidemia. Treatment is basically dietary therapy and its non-compliance can lead to irreversible damage. This literature review includes information since the first demonstration of glycogenosis until the most recent studies.

Key words: glycogenosis, glycogen storage disease, glucose-6-phosphatase, von Gierke.

REVISÃO DE LITERATURA

FISOPATOLOGIA DAS DOENÇAS DE ARMAZENAMENTO DE GLICOGÊNIO

As doenças de armazenamento de glicogênio (DAG) são um grupo de doenças hereditárias do metabolismo do glicogênio, com concentração anormal e/ou estrutura do glicogênio em diferentes tecidos. Até 2001 existiam 12 tipos diferentes de DAGs, que são classificadas com base na deficiência de enzimas e tecidos afetados, (CHEN, 2001) podendo ser divididas em três grupos principais: os que afetam o fígado, as que afetam os músculos e as que são gerais. As DAGs são nominadas por um número romano que reflete a sequência histórica de sua descoberta, pela deficiência enzimática ou pelo nome do autor que a descreveu pela primeira vez (BIANCHI, 1993). Os tipos mais comuns de envolvimento hepático são: DAG I, III e IX. Abaixo, a figura 1 representa os primeiros 10 tipos e suas respectivas vias afetadas.

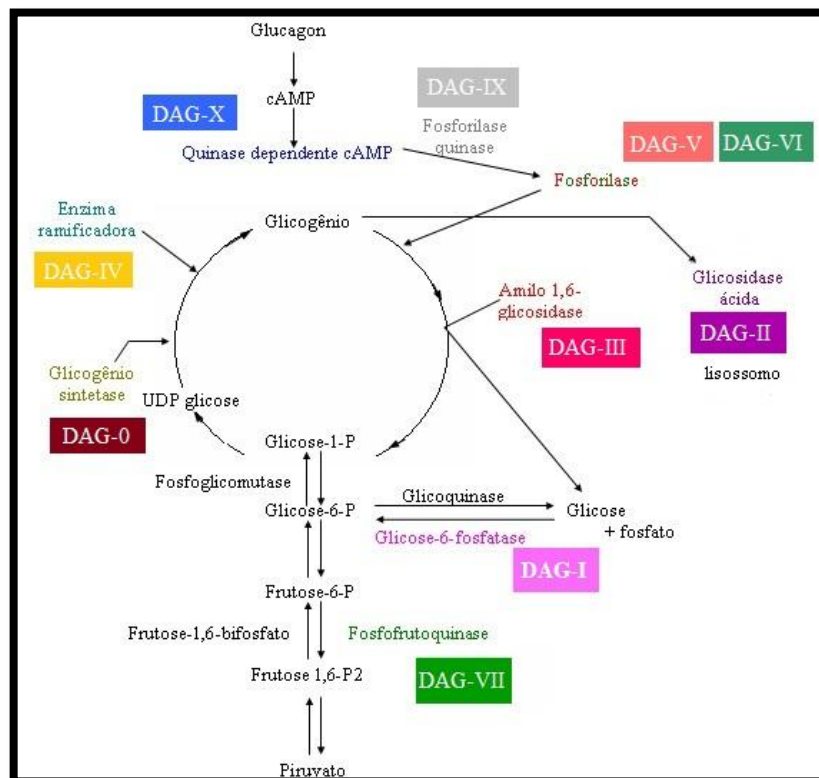


Figura 1 – Principais tipos de glicogenoses
Adaptado de Moses, 1990 e Triomphe, 1997.

A doença do armazenamento de glicogênio do tipo I (DAG-I) é o tipo mais sério entre todas as DAGs hepáticas pelo bloqueio completo da liberação hepática da glicose (MAYATEPEK; HOFFMAN; MEISSNER, 2010). A deficiência da glicose-6-fosfatase (Glc-

6-Pase) causa a DAG-I, também conhecida com Doença de Von Gierke (ÖZEN, 2007). Von Gierke foi o primeiro a descrever as características dessa doença em um paciente, em 1929.

A deficiência da glicose-6-fosfatase (Glc-6-Pase) na DGA-I foi demonstrada pela primeira vez em 1952 por Cori e Cori, e na primeira patologia específica a enzima foi identificada como uma desordem hereditária (CORI; CORI, 1952). Em 1993, o gene que codifica a unidade catalítica do complexo Glc-6-Pase foi identificado no cromossomo 17q21. É uma doença autossômica recessiva, cujas características moleculares e bioquímicas, e as proteínas expressas já foram relatadas na literatura. A tabela 1 caracteriza as principais classes de doenças de armazenamento de glicogênio.

Tabela 1 – Principais tipos de DAGs e suas características

Tipo	Nome	Deficiência enzimática	Consequências estruturais ou clínicas
I	von Gierke	Glc-6-Pase	Hipoglicemia grave pós-absortiva, acidemia láctica, hiperlipidemia
II	Pompe	α -glicosidase do lisossoma	Grânulos de glicogênio nos lisossomas
III	Cori	Enzima desramificadora	Estrutura do glicogênio alterada, hipoglicemia
IV	Andersen	Enzima ramificadora	Estrutura do glicogênio alterada
V	McArdle	Fosforilase muscular	Excesso de depósito de glicogênio no músculo, câibras induzidas por exercícios e fadiga
VI	Hers	Fosforilase hepática	Hipoglicemia, não tão grave quanto à do tipo I

Fonte: Baynes; Dominiczak, 2007.

A incidência geral das doenças de armazenamento de glicogênio é estimada em 1 em 20.000 a 40.000 casos em nascidos vivos (MAYATEPEK; HOFFMAN; MEISSNER, 2010). Segundo a Associação para doenças do armazenamento de glicogênio (The Association for Glycogen Storage Disease), o tipo I da doença de armazenamento de glicogênio corresponde a cerca de 25% de todos os casos diagnosticados de DAG nos Estados Unidos e na Europa, tem uma estimativa de incidência de 1 em 100.000 nascidos vivos.

A síntese e a degradação do glicogênio no fígado seguem caminhos distintos que começam e terminam com a glicose-1-fosfato. O fígado é permeável à glicose, que é convertida primeiro em glicose-6-fosfato (G6P) antes de poder entrar em um dos vários processos metabólicos. A glicose pode ser reversivelmente convertida em glicose-1-fosfato, que é o ponto de partida para a síntese de glicogênio. Alternativamente, G6P pode ser hidrolisada em glicose pela glicose-6-fosfatase (Glc-6-Pase) ou pode ser metabolizada pela via glicolítica a piruvato e lactato ou através da via das pentoses fosfato em ribose-5-fosfato, um precursor da síntese de nucleotídeos. Uma cascata de reações enzimáticas ativa a fosforilação de glicogênio hepático, onde a enzima limitante da glicogenólise remove a glicose das ramificações externas de glicogênio, gerando a glicose-1-fosfato (WOLFS-DORF; HOLM; WEINSTEIN, 1999).

A glicólise é catalisada por enzimas citossólicas solúveis e é a via metabólica central onipresente para o metabolismo da glicose. A glicólise se processa através de uma série de intermediários fosforilados, começando com a síntese de G6P, como mostra a figura 2. Esse processo envolve 10 etapas distintas catalisadas enzimaticamente. (BAYNES; DOMINICZAK, 2007).

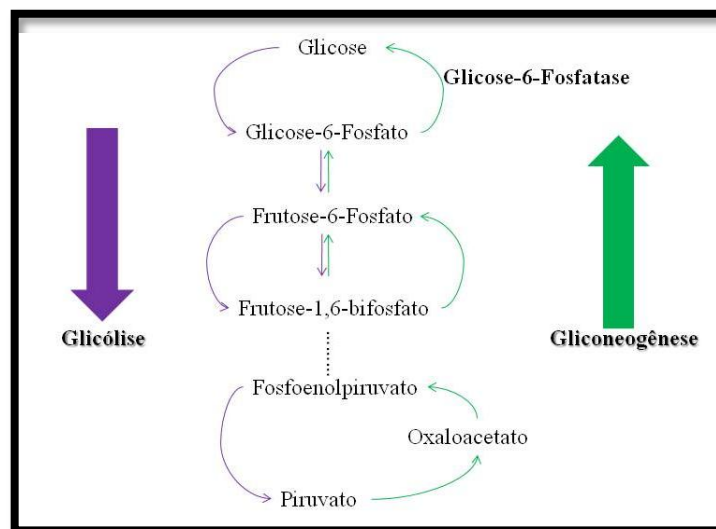


Figura 2 – Glicólise e Gliconeogênese
Adaptado de Lehninger, 2006.

A gliconeogênese, demonstrada na figura 2, é uma resposta mais lenta, atingindo a atividade máxima em um período de horas; ela se torna a fonte primária da glicose sanguínea cerca de 8 horas do estado pós-absortivo. Ela requer tanto uma fonte de energia quanto uma fonte de carbonos para a formação do esqueleto da molécula de glicose. A energia é fornecida principalmente pelo metabolismo de ácidos graxos liberados do tecido adiposo.

Já a glicogenólise é ativada no fígado em resposta à demanda de glicose sanguínea, ou devido a sua utilização durante o estado pós-absortivo ou no preparo para o aumento da utilização da glicose em resposta ao estresse. A etapa reguladora da glicogenólise, limitante da velocidade, é catalisada pela fosforilase, a primeira enzima da via, como mostrado a seguir na figura 3. (BAYNES; DOMINICZAK, 2007).

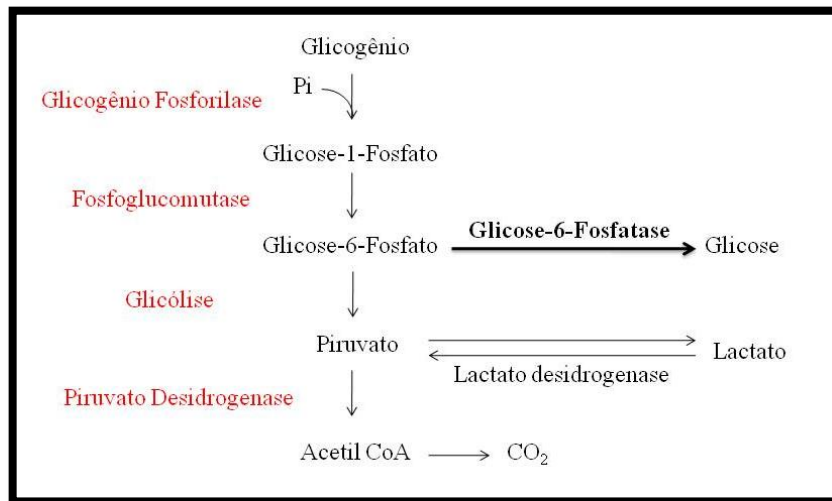


Figura 3 – Glicogenólise
Adaptado de Tischler, 1999.

Durante o sono, há uma mudança gradual da glicogenólise para a gliconeogênese, pois o glicogênio é hidrolisado para liberar a glicose, já que é um período de jejum. A gliconeogênese é essencial para a sobrevivência durante o jejum ou a fome, quando os depósitos de glicogênio são depletados até se tornarem desprezíveis (CECIL, 2005; BAYNES; DOMINICZAK, 2007).

A Glc-6-Pase é encontrada, em grande quantidade, no fígado, rins e mucosa do intestino delgado. Pequena quantidade é detectada nas células beta do pâncreas, adrenais, cérebro, baço, testículo e vesícula biliar (NORDLIE; SUKALSKI; JOHNSON, 1993).

Até 1999 foram encontradas 26 mutações no gene da Glc-6-Pase em pacientes com DAG-Ia (WOLFSdorf; HOLM; WEINSTEIN, 1999).

O sistema enzimático G-6-Pase compreende várias subunidades; dentre elas há a subunidade catalítica que catalisa a reação terminal da glicogenólise e gliconeogênese, ou seja, a conversão de G6P à glicose. A G-6-Pase está localizada na membrana do retículo endoplasmático abrangendo nove domínios transmembrânicos, e o sítio catalítico está situado dentro do lúmen do retículo endoplasmático, assim, seu substrato, G6P, precisa atravessar a

membrana do RE e necessita de um transportador (WOLFSDORF; HOLM; WEINSTEIN, 1999).

ASPECTOS CLÍNICOS E METABÓLICOS

Os sintomas iniciais da Doença de von Gierke ocorrem logo em seguida ao nascimento devido à hipoglicemia e episódios não responsivos à administração de glucagon. Os sintomas principais são tremores, irritabilidade, hiperventilação, cianose, apnéia, convulsão, palidez, suor, edema, disfunção cerebral, coma e até morte. Esses sintomas ocorrem com mais intensidade pela manhã ou em jejum prolongado (ÖZEN, 2007). Durante a infância, a concentração de glicose sérica pode cair para menos de 40 mg/dL entre 3 a 4 horas após uma refeição (WOLFSDORF; HOLM; WEINSTEIN, 1999).

Essas condições podem passar despercebidas até a criança estar com vários meses de vida, quando ela já apresentar hepatomegalia, visceromegalia e abdômen com ascite que vão ser percebidos em um exame físico de rotina. Pacientes podem apresentar hiperpnéia pela acidose láctica e uma febre baixa sem infecção aparente (WOLFSDORF; HOLM; WEINSTEIN, 1999).

No exame físico, observa-se certo grau de obesidade no tronco e depósito de gordura localizado nas bochechas contrastando com as extremidades, hepatomegalia, atraso no crescimento e xantomas em crianças maiores. Os rins estão aumentados, mas a função renal, geralmente, está preservada (ROY; SILVERMAN; ALAGILLE, 1993). Os xantomas podem aparecer nas juntas das extremidades e nas nádegas (WOLFSDORF; HOLM; WEINSTEIN, 1999).

Crianças mais velhas podem apresentar face de lua cheia, letargia freqüente, excitação antes de dormir, tremores, fome incontrolável, retardo de crescimento, abdômen distendido e extremidades delgadas quando comparadas com o corpo inteiro (ÖZEN, 2007).

Na presença de doenças infecciosas os sintomas de hipoglicemia são mais freqüentes devido à hiporexia. Na metade da infância, os pacientes afetados podem apresentar anemia e raquitismo (ÖZEN, 2007). Pacientes com DAG-I também podem sofrer com diarréia intermitente, que parece se agravar com a idade, porém a causa desta diarréia é ainda desconhecida (VISSER *et al.*, 2002).

As características laboratoriais mais frequentemente encontradas são: hipoglicemia, acidose láctica, hiperuricemia e hiperlipidemia. Hipoglicemia e acidemia láctica podem ocorrer após períodos curtos de jejum. No passado, muitos pacientes com glicogenose tipo Ia não reconhecidos e não tratados morriam, precocemente, na infância por hipoglicemia grave e acidose metabólica (CHEN, 2001).

Também é especulado que a disfunção plaquetária em pacientes com DAG-Ia é causada pela hipoglicemia crônica que leva a diminuição da captação da glicose nas plaquetas e, finalmente, deficiência de ATP (adenosina trifosfato) intracelular. Além de um aumento de fatores de proteção antioxidante recentemente detectada neste grupo de pacientes, isto pode ser devido a mudanças nos fatores de coagulação (ÖZEN, 2007).

A epistaxe bem como hemorragias podem ocorrer durante procedimentos cirúrgicos devido ao distúrbio da agregação plaquetária. Os mecanismos responsáveis pela trombostenia (anormalidade da forma e funções das plaquetas) são desconhecidos, porém o controle metabólico da doença corrige essas alterações (MOSES, 1990; CHEN, 2001).

Embora os níveis de triglicerídeos, VLDL (do inglês "*very low density lipoprotein*", lipoproteína de densidade muito baixa) e LDL (do inglês "*low density lipoprotein*", lipoproteína de baixa densidade) sejam aumentados em pacientes com DAG-Ia, a disfunção vascular endotelial e aterosclerose são raras. Foi definido que o aumento dos níveis de apo-E séricos podem ter um papel importante no contrabalanceamento do aumento do risco da aterosclerose associado com o perfil lipídico desses pacientes (TRIOCHE *et al.*, 2000). Entretanto, há relatos de aterosclerose e eventos tromboembólicos e estes podem se tornar mais prevalentes com o envelhecimento de pacientes com DAGs graves (GOULART *et al.*, 2010).

Hipertrigliceridemia (>1000 mg/dL) é associada com aumento do risco de pancreatite aguda (WOLFSDORF; HOLM; WEINSTEIN, 1999). Embora os níveis de triglicerídeos e de colesterol diminuam na maioria dos pacientes, eles não se normalizam (SALTIK *et al.*, 2000a). Essa situação pode apresentar um papel importante nas complicações vasculares, sendo então uma das explicações para a tendência a sangramentos em pacientes com DAG tipo I (ÖZEN, 2007).

A deficiência de ácidos graxos essenciais em pacientes com DAG I foi descrita por Levy *et al.* em 1993, onde passaram a suplementar os pacientes com óleo de peixe (10 g/1,73

m²/dia) e demonstraram uma redução do triglicérides plasmáticos totais, do colesterol total e do LDL, com um aumento concomitante do HDL (do inglês “high density lipoprotein”, lipoproteína de alta densidade). Estes ácidos graxos podem reduzir a agregação plaquetária e prolongar o tempo de sangramento, podendo agravar em longo prazo a tendência de aumento do sangramento de pacientes com DAG I. No entanto, não há relatos dessas complicações sobre a suplementação de ácidos graxos essenciais.

O primeiro achado patológico é glomeruloesclerose segmental focal. Doenças renais podem progredir para doenças renais crônicas em pacientes adultos (ÖZEN, 2007). Um camundongo com deficiência na Glc-6-Pase apresentou um acúmulo de glicogênio nas células epiteliais dos túbulos contorcidos proximais, atrofia glomerular, fibrose intersticial, dilatação tubular e atrofia (LEI et al., 1996). O aumento do fluxo sanguíneo renal e, portanto um aumento da taxa de filtração glomerular pode ser por um mecanismo compensatório pelo déficit de energia intracelular (LEE; LEONARD, 1995). Lin em 2005 afirma que a primeira manifestação desse envolvimento renal é hiperfiltração glomerular, mas que esse mecanismo ainda não é claro.

A disfunção nos túbulos proximais é reversível, quando o controle bioquímico da doença melhora, junto com a glicosúria, a fosfatúria e a aminoacidúria generalizada que acompanham essa disfunção, além da hipocalemia (WOLFSDORF; HOLM; WEINSTEIN, 1999).

Desordens renais podem progredir com microalbuminúria, proteinúria, hipertensão e doenças renais em estágio final. Hipercalcúria e hipocitratúria causam nefrocalcinose e/ou urolitíase (LIN et al., 2005). As outras manifestações são: hipertensão e hematúria (ÖZEN, 2007). Com o avançar da idade a prevalência de um envolvimento renal é aumentada (CHEN; CORNBATH; SIDBURY, 1984). Crianças tratadas geralmente não apresentam nenhum dano na função renal, exceto pela hiperfiltração glomerular (WOLFSDORF; HOLM; WEINSTEIN, 1999).

A glicose-6-fosfatase normalmente é expressa próxima as células epiteliais tubulares renais. A nefromegalia na DAG-I foi descrita por von Gierke na primeira descrição patológica da glicogenose hepatorenal e é facilmente demonstrada por uma ultrasonografia (WOLFSDORF; HOLM; WEINSTEIN, 1999). Em pacientes afetados em qualquer idade os rins podem ficar hipertrofiados em exames de ultrasonografia (PABUCCUOGLU; AYDOGDU; BAS, 2002). Pode haver hipercalcúria (SALTIK *et al.*, 2000a).

Achados histopatológicos do fígado incluem padrão de mosaico com coloração pálida, hepatócitos hiperplasiados, esteatose e hiperglicogenação nuclear. Embora não seja tão incidente como nos casos de DAG tipo III, IV e VI, alguns pacientes com DAG-I podem apresentar fibrose. (SALTIK *et al.*, 2000b; GOGUS *et al.*, 2002). Os níveis de transaminase geralmente são levemente aumentados (SALTIK *et al.*, 2000a). Os níveis de fosfatase alcalina e gama-glutamilttransferase elevados são comuns (CABRERA-ABREU *et al.*, 2004).

Em crianças, o retardo no crescimento é um achado notável na maioria dos pacientes e baixa estatura é comum entre os pacientes adultos (ÖZEN, 2007).

Na adolescência, o crescimento diminui comprometendo a estatura na idade adulta. A puberdade está normalmente atrasada. As meninas têm, com freqüência, ovários policísticos (LEE; LEONARD, 1995). Irregularidades na menstruação e hirsutismo são incomuns em todos os tipos de doenças hepáticas do armazenamento de glicogênio (WOLFSDORF; HOLM; WEINSTEIN, 1999).

Gota, pela hiperuricemia, anemia, osteopenia e/ou fraturas são comuns. Osteoporose pode ocorrer devido à desnutrição, aos efeitos do ácido láctico e ao hipogonadismo (CABRERA-ABREU *et al.*, 2004).

Estudos radiográficos demonstraram osteopenia e estudos patológicos revelaram osteoporose sem evidência de anormalidades do cálcio, fosfato, paratireóide ou no metabolismo da vitamina D em crianças com DAG-I. O conteúdo mineral ósseo decresce em pacientes com DAG-I quando comparado com uma criança normal da mesma idade. Distúrbios endócrinos e metabólicos, incluindo acidose láctica, níveis de cortisol elevados, resistência ao hormônio do crescimento e atraso no desenvolvimento puberal podem contribuir para a diminuição da mineralização óssea (WOLFSDORF; HOLM; WEINSTEIN, 1999).

Em qualquer idade é possível desenvolver um adenoma hepático que pode se tornar maligno em um longo período de tempo, aproximadamente 30 anos (ÖZEN, 2007). Com a maior sobrevivência dos pacientes e o maior acesso a técnicas de imagens mais sensíveis os adenomas hepáticos agora são reconhecidos como comuns nas complicações que ocorrem com pacientes adultos (TALENTE *et al.*, 1994). Os níveis da alfafetoproteína podem permanecer normais e ocorrer a transformação para maligno ou podem ser altos sem que ocorra a transformação maligna (FRANCO *et al.*, 2005).

A partir do desenvolvimento da lesão hepática a prevalência relatada de adenoma hepático varia entre 22 e 75% e aparecem mais durante ou após a puberdade. Adenoma hepático e carcinoma hepatocelular (CHC) podem ser vistos em crianças com menos de um ano de idade. Uma razão alta de glucagon/insulina, acúmulo de glicogênio em células e ativação da protooncogene/oncogene ou mutação pode ser proposta como patogênese (ÖZEN, 2007).

Chen em 2001 descreveu o CHC como uma complicação rara em DAG Ia, mas, recentemente, com pacientes mais velhos o risco elevado de carcinoma hepatocelular em DAG Ia tornou-se evidente.

Em um estudo em 2005 foi relatado uma série de oito pacientes com DAG Ia em que o CHC foi diagnosticado (FRANCO *et al.*, 2005). Apenas dois pacientes apresentaram sorologia positiva para hepatite (um para a hepatite B e outro para a C), nenhum outro fator de risco para CHC foi identificado nos seis restantes. A idade média dos pacientes no momento do diagnóstico de carcinoma hepatocelular foi de 28 anos (18-45 anos). Apenas um paciente já havia documentado adenoma hepático. A alfafetoproteína estava apenas ligeiramente elevada em 2 de 8 pacientes no momento do diagnóstico de carcinoma hepatocelular, o que gera certo estranhamento e confirma a necessidade de biomarcadores adicionais para discriminar indivíduos com DAG I que tenham risco para carcinoma hepatocelular (KOEBERL; KISHNANI; CHEN, 2007).

Os pacientes com glicogenose tipo I não evoluem com cirrose ou insuficiência hepática. A hemorragia aguda e a transformação maligna são complicações dos adenomas. A presença de sintomas agudos pode indicar hemorragia do tumor. O aumento dos nódulos, pequenos e não capsulados, na tomografia computadorizada e na ultra-sonografia, com bordas de limites imprecisos e com tecido hepático preservado ao redor, sugere transformação maligna dos adenomas (CONTI; KEMEY, 1992).

Foi descrita uma associação entre a melhora do controle metabólico e a normalização do sistema endócrino com a diminuição de lesões hepáticas e até desaparecimento em um número pequeno de casos (PARKER *et al.*, 1981).

Wolfsdorf e colaboradores em 1999 relataram que a terapia de glicose contínua desde a primeira infância não preveniu o desenvolvimento de lesões hepáticas focais nos pacientes por eles avaliados.

Lesão cerebral pode ser causada pela severa hipoglicemia recorrente, podendo ocorrer em pacientes com DAG-I (MELIS *et al.*, 2004). Tanto o resultado do teste de capacidade de desempenho quanto o potencial de anormalidade auditivo são significativamente correlacionados com a frequência de internações por hipoglicemia, enquanto anormalidades na eletroencefalografia são correlacionadas com o cumprimento da dieta. Mulheres com DAG-Ia podem ter gravidezes e partos sem nenhum problema. (RYAN; HAVEL; LAROS, 1994).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico das glicogenoses é realizado por meio do quadro clínico e exames subsidiários como a biópsia hepática e estudo genético. A alteração histológica típica é representada por hepatócitos pálidos e com aumento de volume. Numerosos vacúolos contendo gordura são vistos no citoplasma e rechaçam as organelas para a periferia, conferindo à célula um aspecto de célula vegetal com dupla membrana. A microscopia eletrônica confirma o depósito de glicogênio (ALAGILLE; ROY; SILVERMAN, 1995).

O meio mais simples de determinar a natureza provável da deficiência enzimática na criança com suspeita de glicogenose é a obtenção de amostras de sangue para a medição dos metabólitos (glicose, lactato, ácidos graxos livres, cetonas e ácido úrico) até 6 horas (ou até que a concentração plasmática da glicose caia para 40 mg/dL) após uma sobrecarga oral de glicose (1,75 g/kg). A resposta da glicose plasmática e do lactato ao glucagon (30 µg/kg, no máximo 1 mg, dada em dose única por via intramuscular ou intravenosa), 4-6 horas após uma refeição ou após a administração de glicose oral, também são importantes os testes funcionais para avaliar uma criança com suspeita de doença de armazenamento de glicogênio. Na DAG-I, o glucagon faz com que ocorra pouco ou nenhum aumento na concentração de glicose no sangue, enquanto o nível de lactato sérico, geralmente já aumentado, aumenta mais (DUNGER; LEONARD, 1982).

A diferenciação entre os tipos de Glicogenose I deve ser feita pela análise da atividade da Glc-6-Pase tanto em microsossomos intactos como em microsossomos completamente fragmentados (NARISAWA; IGARASHI; TADA, 1987).

Embora os pacientes com DAG-Ia devam receber um diagnóstico precoce e preciso e terapias efetivas antes de um ano de vida, a combinação do tratamento dietoterápico

tradicional com terapia intensiva podem ter potencial terapêutico nas complicações de pacientes adultos (ARAOKA *et al.*, 2010).

DAG-Ia é confirmada pela análise mutacional. Dependendo da prevalência da neutropenia, uma análise mutacional é iniciada na Glc-6-Pase. Se não for conclusiva, uma biópsia no fígado é necessária para mensurar o conteúdo de glicogênio e a atividade da enzima no tecido do fígado (MAYATEPEK; HOFFMAN; MEISSNER, 2010). Portanto, o desenvolvimento de um método de diagnóstico invasivo rápido e minimalista continua sendo um desafio (ÖZEN, 2007). O diagnóstico pré-natal pode ser feito por biópsia de vilo corial quando a mutação em caso índice é conhecida (QU *et al.*, 1996).

Os guias atuais recomendam aferição de 3 em 3 meses de ultrasonografia de abdômen com alfafetoproteína e antígeno carcinoembrionário. A tomografia computadorizada de abdômen ou ressonância magnética é aconselhável quando as lesões hepáticas são grandes, mal definidas ou estão em crescimento (ÖZEN, 2007).

TRATAMENTO

O manejo da glicogenose tipo I está centrado na dietoterapia. No passado, a tentativa de manutenção da normoglicemia era realizada por meio de ingestão de hidratos de carbono com frequência, o que no entanto não evitava a acidose, a hiperlipidemia e o déficit estatural. Algumas drogas (glucagon, corticoesteróides, andrógenos, anabólicos esteróides, diazóxido e clofibrato), bem como a anastomose porto - cava, foram tentativas terapêuticas mal sucedidas (CORBEEL *et al.*, 2000).

A introdução do amido de milho cru na alimentação dos pacientes com DAG-Ia, melhorou no manejo da doença (CHEN; CORNBLATH; SIDBURY, 1984; CHEN *et al.* 1993; WEINSTEIN; WOLFSDORF, 2002).

A manutenção da normoglicemia, por meio da ingestão do amido cru ou de infusão de glicose no período noturno ou a associação das duas terapias melhora o metabolismo das anormalidades e o curso clínico da doença. Com a prevenção da hipoglicemia, ocorre a melhora do crescimento, também, há uma diminuição dos níveis séricos de lactato, colesterol e triglicérides; entretanto o tratamento incompleto resulta em sérias conseqüências metabólicas (CHEN, 2001).

O uso de amido de milho cru em pacientes adultos com DAG-I é simples e efetivo no tratamento em longo prazo. Administração de amido de milho cru atinge um nível de glicemia satisfatório com duração média de 4,25 horas (intervalo de 2,5 – 6 horas) (LEE; DIXON; LEONARD, 1996). Uma boa administração da dieta minimiza anormalidades metabólicas da doença e diminui o risco de complicações em longo prazo (RAKE *et al.*, 2002).

Pelo controle da hipoglicemia a gravidade do comprometimento renal pode regredir. Embora existam estudos sugerindo que a absorção intestinal da glicose pode ser prejudicada *in vitro* e *in vivo* em DAG-Ia e DAG-Ib, em um estudo recente foi demonstrado que a digestão do amido e absorção não são prejudicadas na DAG-Ia. No entanto, a utilização geral de amido de milho cru parece ser menor em DAG-Ia que é provavelmente secundária ao metabolismo intermediário perturbado. Lactose, frutose e sacarose devem ser restritas, mas é permitido o consumo de frutas, vegetais e pequenas quantidades de produtos lácteos, pois deve-se atingir as quantidades suficientes de nutrientes essenciais, vitaminas e minerais (ÖZEN, 2007). Uma restrição intensa de galactose e frutose pode excluir a criança de alimentos saudáveis, o que provavelmente levará a um déficit de micronutrientes e abrangerá também o consumo de “comidas de festas”, o que poderá levar a um isolamento social (BHATTACHARYA, 2010). Se houver anemia, a causa deve ser avaliada e o tratamento adequado deve ser iniciado (ÖZEN, 2007).

A quantidade de lipídeo da dieta deve ser restrita a aproximadamente 20% do total de calorias consumidas, distribuídos igualmente entre monoinsaturados, poliinsaturados e saturados. O consumo de colesterol deve ser menor que 300 mg/dia e o consumo de carboidratos geralmente deve ser entre 60 e 65% das calorias diárias, a maior parte desses carboidratos deve ser em forma de amido. Do total de caloria diária, 30 a 45% são prescritas (tanto a quantidade e a frequência) em forma de amido de milho cru. Com a quantidade de glicose necessária prescrita, a ingestão calórica total vai ser determinada, principalmente pelo apetite da criança, enquanto o ganho de peso não for excessivo, tendo em conta o fato de que a dieta deve assegurar uma ingestão adequada de gordura, proteína, minerais e vitaminas para dar suporte para o crescimento adequado (WOLFSDORF; HOLM; WEINSTEIN, 1999).

Nagaska e colaboradores em 2007 e Das e colaboradores em 2010 defenderam o aumento do uso de triglicérides de cadeia média (TCM) na composição da dieta (NAGASKA *et al.*, 2007; DAS *et al.*, 2010). Esses autores afirmam que os ácidos graxos de cadeia média são metabolizados com acetil Co-A, ao contrário dos ácidos graxos de cadeia

longa cujo transporte para dentro da mitocôndria é através da carnitina palmitoil transferase I (CPT I), que por sua vez é inibida pelo malonil Co-A. A acetil Co-A gerada inibe a glicólise da mesma forma que aumenta a produção de corpos cetônicos. Entretanto, existem muitos estudos apontando várias conseqüências negativas, mas a possibilidade de usar TCM para gerar cetonas pode ser possível em alguns casos com fenótipos mais leves e outros por adaptação metabólica, porém este mecanismo é incerto. Todavia, este fenômeno não é universal e sua introdução deve ser cautelosa (BHATTACHARYA, 2010).

Sem o tratamento efetivo podem ocorrer complicações de médio a longo prazos, como adenomas hepáticos, disfunção renal e urolitíase, osteoporose e gota. A hiperlipidemia pode causar xantomas, pancreatites e colelitíase, como já explicado anteriormente (ÖZEN, 2007).

O transplante de fígado corrige todas as anomalias bioquímicas relacionadas ao fígado, mas seu efeito na reversão ou prevenção em doenças renais continua incerto. Transplantes renais corrigem apenas anomalias renais (ÖZEN, 2007).

O transplante de hepatócito continua a ser uma intervenção terapêutica em potencial para a DAG Ia. Muraca e colaboradores em um relato de caso em 2002 descreveram que após o paciente ter sido infundido com hepatócitos de um doador, o paciente apresentou uma aparente resolução dos episódios de hipoglicemia, mesmo após parar o tratamento com corticosteróides que poderia elevar a glicose no sangue, independentemente do enxerto de hepatócitos normais; porém, a hipoglicemia retornou em seguida, quando os hepatócitos do doador foram aparentemente rejeitados pelo sistema imunológico do paciente (MURACA; BURLINA, 2005).

Foi postulado que a presença da Glc-6-Pase hidrolase e uma fosfatase independente fazem com que adultos fiquem menos suscetíveis a hipoglicemia (SHIEH *et al.*, 2003; GHOSH *et al.*, 2005). Portanto, recomendações baseadas em estudos com crianças podem representar um excesso de tratamento em adultos, também é provável que o uso intenso de produtos com alto índice glicêmico (IG) em adultos gere uma resistência a insulina com o passar dos anos, levando a uma proteção parcial à hipoglicemia, mas aumentando as chances de incidência de outras morbidades. É provável que novos amidos com índice glicêmicos menores reduzam a tendência a hiperinsulinimismo (BHATTACHARYA *et al.*, 2007; CORREIA *et al.*, 2008). A qualidade de carboidratos não é considerada em estudos de isótopos estáveis, uma vez que é mais difícil de enriquecer carboidratos complexos com isótopo em relação à glicose. Estudos com amido de milho enriquecido são confusos pela

grande quantidade endógena de carbono enriquecido após a terapia de longa duração com amido de milho nesses indivíduos (BODAMER *et al.*, 2002).

Terapia curativa para DAG Ia exigirá expressão da Glc-6-Pase no fígado e a terapia gênica pode oferecer uma alternativa ao transplante de fígado, que supera os obstáculos pela pequena quantidade de doadores de órgãos e um risco significativo de rejeição do enxerto. O nível de expressão necessária para a terapia gênica bem-sucedida pode ser estimada, pois a presença de 8% da atividade normal G6Pase impediu a hipoglicemia em pacientes avaliados com hepatomegalia (KELLER, 1998). Sendo assim, 10% da atividade normal Glc-6-Pase representa um limiar terapêutico para alcançar a eficácia em DAG Ia. No entanto, a correção dos valores bioquímicos pode ser necessária para reduzir o risco de carcinoma hepatocelular (KOEBERL; KISHNANI; CHEN, 2007).

Foi descoberto que as características iniciais da DAG Ia em recém nascidos humanos são mais leves que as alterações clínicas de início neonatal em cães (KISHNANI *et al.*, 2001; PERLMAN; AKER; SLONIM, 1979). Três filhotes de maltês com DAG Ia morreram entre 5 e 8 semanas de idade, com pouco crescimento e alimentação, e havia hepatomegalia e nefromegalia (BRIX *et al.*, 1995). O modelo canino tem baixa atividade residual da Glc-6-Pase semelhante à maioria dos seres humanos com DAG Ia, assim uma introdução da Glc-6-Pase terá menor probabilidade de estimular uma resposta imune (KISHNANI *et al.*, 1997; TRIPATHY *et al.*, 1996). DAG Ia em cães tem todas as características principais que em seres humanos e, portanto, o modelo canino é o preferido para desenvolvimento pré-clínico de terapia gênica em DAG Ia. A administração de AAV2, vetor de codificação canina, corrige a hipercolesterolemia e prolonga a sobrevida, comparado com cães afetados com DAG Ia sem tratamento, (BEATY *et al.*, 2002), apesar da persistência da hipoglicemia intermitente. Além disso, os dados preliminares demonstraram correção prolongada da hipoglicemia durante o jejum com um AAV2 / 8 vetor em um cão afetado (KOEBERL; KISHNANI; CHEN, 2007).

PROGNÓSTICO

A dietoterapia melhora a expectativa de vida em pacientes com DAG-I. O prognóstico e a ocorrência de complicações dependem do controle metabólico de longo prazo no que diz respeito à hipoglicemia severa ou a acidose láctica. Os pacientes com DAG-I podem ser completamente normais neurologicamente sob tratamento dietético adequado. No entanto, como consequência de recorrentes hipoglicemias graves podem ter deficiência mental. Já é possível ter crescimento e desenvolvimento puberal normal. Outras complicações específicas

à DAG Ia incluem a osteoporose e fraturas patológicas. Hiperuricemia pode levar à gota sintomática. A pancreatite é uma complicação da hipertrigliceridemia. Em alguns casos, o hipotireoidismo é encontrado. As complicações renais são: nefrocalcinose, hipercalciúria e proteinúria. Foi observado em 70% dos pacientes com DAG Ia após os 15 anos: disfunção renal, especialmente com proteinúria, e com 25 anos a incidência de proteinúria foi de 100% (RAKE *et al.*, 2002). A insuficiência renal pode se desenvolver com base em uma glomeruloesclerose focal. Hipertensão arterial pulmonar grave de etiologia desconhecida só foi relatada em pequeno número de pacientes (MAYATEPEK; HOFFMAN; MEISSNER, 2010).

CONCLUSÃO

A glicogenose é um distúrbio de fundo genético que afeta completamente a vida dos pacientes e de seus cuidadores, onde a qualidade de vida pode ser melhorada com uma nutrição bem feita. No Brasil, dados epidemiológicos sobre a incidência desta doença são inexistentes e estudos sobre tratamentos e atualizações são escassos. Entretanto, os Estados Unidos da América tem inúmeros estudos e pesquisas publicados fazendo com que as informações sejam mais acessíveis aos pacientes, o que leva a um melhor prognóstico da doença.

Os sintomas iniciais da DAG Ia estão bem definidos e explicados na literatura. Estudos mais recentes têm conseguido demonstrar os sintomas tardios da doença, suas conseqüências e variações, o que pode trazer uma melhor qualidade de vida aos pacientes.

Torna-se necessária a intensificação das pesquisas, principalmente no Brasil, sobre a doença, prognóstico, tratamento, principalmente no que concerne o caso dos novos amidos como terapia nutricional coadjuvante ao tratamento da DAG Ia com intuito de melhorar a sobrevida dos pacientes.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho consta em uma revisão de literatura da doença do armazenamento de glicogênio do tipo Ia, no qual se fez uma atualização das características da doença baseada em estudos recentes. Foram selecionados tanto os primeiros artigos científicos publicados sobre a doença quanto os artigos mais recentes. Os periódicos pesquisados foram principalmente americanos e europeus, como *Journal of Inherited Metabolic Disease*, *European Journal of Pediatrics* e *The American Journal of clinical Nutrition*.

As pesquisas bibliográficas foram feitas pela busca das seguintes palavras-chave: “glicogenose”, “doença do armazenamento de glicogênio”, “glicose-6-fosfatase” e “von Gierke”. Foram pesquisados os seguintes termos em inglês: “glycogenosis”, “glycogen storage disease”, “glucose-6-phosphatase” e “von Gierke”.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALAGILLE, D.; ROY C.C.; SILVERMAN, A. Inborn errors of metabolism. **Pediatric Clinical Gastroenterology**. Mosby St. Louis, 4. ed., p. 812-76; 1995.

ARAOKA, T. et al. Early diagnosis and treatment may prevent the development of complications in an adult patient with glycogen storage disease type Ia. **Internal Medicine**. vol. 49, is. 16, p. 1787-92, 2010.

BANIN, M. R. **Características clínicas, antropométricas e laboratoriais de pacientes com glicogenose**. Campinas; 2007. Dissertação (Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente) – Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2007.

BAYNES, J. W.; DOMINICZAK, M. H. **Bioquímica Médica**. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. 165-180p.

BEATY, R. M. et al. Delivery of glucose-6-phosphatase in a canine model for glycogen storage disease, type Ia, with adeno-associated virus (AAV) vectors. **Gene Therapy**. vol. 9, p. 1015–1022, 2002.

BIANCHI, L. Glycogen storage disease I and tumors hepatocelular. **European Journal of Pediatrics**. vol. 152, p. 63-70, 1993.

BHATTACHARYA, K. et al. A novel starch for the treatment of glycogen storage diseases. **Journal of Inherited Metabolic Disease**. vol. 30, is. 3, p. 350–357, 2007.

BHATTACHARYA, K. Dietary dilemmas in the management of glycogen storage disease type I. **Journal of Inherited Metabolic Disease**. 2010.

BRIX, A. E. et al. Glycogen storage disease type Ia in two littermate Maltese puppies. **Veterinary Pathology**. vol. 32, p. 460–465, 1995.

BODAMER, O. A. et al. Utilization of cornstarch in glycogen storage disease type Ia. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**. vol. 14, is. 11, p. 1251–1256, 2002.

CABRERA-ABREU, J. 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**. vol. 27, p. 1-9, 2004.

CECIL, R. L. **Tratado de medicina interna**. 22. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.

CHEN, Y. T.; CORNBLATH, M.; SIDBURY, J. B. Cornstarch therapy in type I glycogen-storage disease. **The New England Journal of Medicine**. vol. 310, is. 3, p. 171–175, 1984.

CHEN, Y. T. et al. Type I glycogen storage disease: nine years of management with cornstarch. **European Journal of Pediatrics**. vol. 152, suppl. 1, p. 56–59, 1993.

CHEN, Y. T. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. **The metabolic and molecular bases of inherited disease**. 8. ed. New York: McGraw-Hill, 2001. p. 1521-1551.

CONTI, J. A.; KEMEY, N. Type Ia glycogenosis associated with hepatocellular carcinoma. **Cancer**. vol. 69, is. 1, p. 320-22, 1992.

CORI, G. T.; CORI, C. F. Glucose-6-phosphatase of the liver in glycogen storage disease. **The Journal of Biological Chemistry**. vol. 199, p. 661-667, 1952.

CORREIA, C. et al. Use of modified cornstarch therapy to extend fasting in glycogen storage disease types Ia and Ib. **The American Journal of Clinical Nutrition**. vol. 88, is. 5, p. 1272-1276, nov. 2008.

DAS, A. M. et al. Glycogen storage disease type 1: impact of medium-chain triglycerides on metabolic control and growth. **Annals of Nutrition and Metabolism**. vol. 56, is. 3, p. 225–232, 2010.

DUNGER, D. B.; LEONARD, J. V. Value of the glucagon test in screening for hepatic glycogen storage disease. **Archives of Disease in Childhood**. vol. 57, p. 384-389, 1982.

FRANCO, L. M. et al. Hepatocellular carcinoma in glycogen storage disease type Ia: a case series. **Journal of Inherited Metabolic Disease**. vol. 28, p. 153-162, 2005.

GHOSH, A. et al. Brain contains a functional glucose-6-phosphatase complex capable of endogenous glucose production. **The Journal of Biological Chemistry**. vol. 280, is. 12, p. 11114–11119, 2005.

GOGUS, S. et al. Histologic features of the liver in type Ia glycogen storage disease: comparative study between different age groups and consecutive biopsies. **Pediatric and Developmental Pathology**. vol. 5, p. 299-304, 2002.

GOULART, J. M. et al. Ischemic stroke in an adult with glycogen storage disease type I. **Journal of Clinical Neuroscience**. vol. 17, is. 11, p. 1467–1469, 2010.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Fisiologia humana e mecanismos das doenças**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 1998.

HUTTON, R. A.; MACNAB, A. J.; RIVERS, R. P. Defect of platelet function associated with chronic hypoglycaemia. **Archives of Disease in Childhood**. vol. 51, p. 49-55, 1976.

KELLER, K. M. A new mutation of the glucose-6-phosphatase gene in a 4-year-old girl with oligosymptomatic glycogen storage disease type 1a. **Journal of Pediatrics**. vol. 132, p. 360–361, 1998.

KISHNANI, P. S. et al. Isolation and nucleotide sequence of canine glucose-6-phosphatase mRNA: identification of mutation in puppies with glycogen storage disease type Ia. **Biochemical and Molecular Medicine**. vol. 61, is. 2, p. 168–177, 1997.

KISHNANI, P. S. et al. Canine model and genomic structural organization of glycogen storage disease type Ia (GSD Ia). **Veterinary Pathology**. vol. 38, p. 83–91, 2001.

KOEBERL, D. D.; KISHNANI, P. S.; CHEN, Y. T. Glycogen storage disease types I and II: treatment updates. **Journal of Inherited Metabolic Disease**. vol. 30, is. 2, p. 159-164, ap. 2007.

LEE, P. J.; LEONARD, J. V. The hepatic glycogen storage diseases-problems beyond childhood. **Journal of Inherited Metabolic Disease**. vol. 18, p. 462-472, 1995.

LEE, P. J.; DIXON, M. A.; LEONARD, J. V. Uncooked cornstarch--efficacy in type I glycogenosis. **Archives of Disease in Childhood**. vol. 74, p. 546-547, 1996.

LEHNINGER, A. L.; NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios da bioquímica**. 4. ed. São Paulo: Sarvier, 2006.

LEI, K. J. et al. Glucose-6-phosphatase dependent substrate transport in the glycogen storage disease type-Ia mouse. **Nature Genetics**. vol. 13, p. 203-209, 1996.

LEVY, E. et al. Beneficial effects of fishoil supplements on lipids, lipoproteins, and lipoprotein lipase in patients with glycogen storage disease type I. **The American Journal of Clinical Nutrition**. vol. 57, is. 6, p. 922–929, 1993.

LIN, C. C. et al. Renal sonographic findings of type I glycogen storage disease in infancy and early childhood. **Pediatric Radiology**. vol. 35, p. 786-791, 2005.

MAYATEPEK, E.; HOFFMAN, B.; MEISSNER, T. Inborn errors of carbohydrate metabolism. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**. vol. 24, p. 607-618, 2010.

MELIS, D. et al. Brain damage in glycogen storage disease type I. **Journal of Pediatrics**. vol. 144, p. 637-642, 2004.

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

MURACA, M.; BURLINA, A. B. Liver and liver cell transplantation for glycogen storage disease type IA. **Acta Gastro-Enterologica Belgica**. vol. 68, p. 469–472, 2005.

MURACA, M. et al. Hepatocyte transplantation as a treatment for glycogen storage disease type 1a. **The Lancet**. vol. 359, p. 317–318, 2002.

NAGASKA, H. et al. Improvements of hypertriglyceridemia and hyperlacticemia in Japanese children with glycogen storage disease type Ia by medium-chain triglyceride milk. **European Journal of Pediatrics**. vol. 166, is. 10, p. 1009–1016, 2007.

NARISAWA, K.; IGARASHI, Y.; TADA, K. Glycogen storage disease type Ib: Genetic disorder involving the transport system of intracellular membrane. **Enzyme**. vol. 38, p. 177-183, 1987.

NORDLIE, R. C.; SUKALSKI, K. A.; JOHNSON, W. T. Human microsomal glucose-6-phosphate system. **European Journal of Pediatrics**. vol. 152, p. 2-6, 1993.

ÖZEN, H. Glycogen storage diseases: new perspectives. **World Journal of Gastroenterology**. vol. 13, is. 18, p. 2541-2553, may 2007.

AGSDUS. Presidente: Andrew O'Toole. Type I glycogen storage disease. Desenvolvido pela Association for Glycogen Storage Disease. Disponível em:
<<http://www.agsdus.org/html/typeivongierke.htm>>. Acesso em: 23 mar. 2011.

PABUCCUOGLU, A.; AYDOGDU, S.; BAS, M. Serum biotinidase activity in children with chronic liver disease and its clinical significance. **Journal of Pediatric Gastroenterology Nutrition**. vol. 34, p. 59-62, 2002.

PARKER, P. et al. Regression of hepatic adenomas in type Ia glycogen storage disease with dietary therapy. **Gastroenterology**. vol. 81, is. 3, p. 534-536, 1981.

PERLMAN, M.; AKER, M.; SLONIM, A. E. Successful treatment of severe type I glycogen storage disease with neonatal presentation by nocturnal intragastric feeding. **Journal of Pediatrics**. vol. 94, p. 772-774, 1979.

QU, Y. et al. Molecular prenatal diagnosis of glycogen storage disease type Ia. **Journal of Prenatal Diagnosis**. vol. 16, p. 333-336, 1996.

RAKE, J. P. et al. Glycogen storage disease type I: diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European study on glycogen storage disease type I (ESGSD I). **European Journal of Pediatrics**. vol. 161, suppl. 1, p. 20-34, 2002.

RYAN, I. P.; HAVEL, R. J.; LAROS, R. K. J. Three consecutive pregnancies in a patient with glycogen storage disease type IA (von Gierke's disease). **American Journal of Obstetrics & Gynecology**. vol. 170, p. 1687-1691, 1994.

ROY, C. C.; SILVERMAN, A.; ALAGILLE, D. Inborn errors of metabolism. **Pediatric Clinical Gastroenterology**. 4. ed., p. 812-75, 1993.

SALTIK, I. N. et al. Glycogen storage disease type Ia: frequency and clinical course in Turkish children. **Indian Journal of Pediatrics**. vol. 67, p. 497-501, 2000a.

SALTIK, I. N. et al. High biotinidase activity in type Ia glycogen storage disease. **The American Journal of Gastroenterology**. vol. 95, p. 2144, 2000b.

SHIEH, J. J. et al. A glucose-6-phosphate hydrolase, widely expressed outside the liver, can explain age-dependent resolution of hypoglycemia in glycogen storage disease type Ia. **The Journal of Biological Chemistry**. vol. 278, is. 47, p. 47098-47103, 2003.

TALENTE, G. M. et al. Glycogen storage disease in adults. **Annals of Internal Medicine.** vol. 120, p. 218-226, 1994.

TISCHLER, M. **How to Study Metabolism.** New York: Fordham University, 1999.

TRIOMPHE, T. J. Glycogen storage disease: a basic understanding and guide to nursing care. **Journal of Pediatric Nursing.** vol. 12, is. 4. p. 238-249, 1997.

TRIOCHE, P. et al. Apolipoprotein E polymorphism and serum concentrations in patients with glycogen storage disease type Ia. **Journal of Inherited Metabolic Disease.** vol. 23, p. 107-112, 2000.

TRIPATHY, S. K. et al. Immune responses to transgene-encoded proteins limit the stability of gene expression after injection of replication-defective adenovirus vectors. **Nature Medicine.** vol. 2, p. 545–550, 1996.

VISSER, G. et al. Intestinal function in glycogen storage disease type I. **Journal of Inherited Metabolic Disease.** vol. 25, p. 261-267, 2002.

WEINSTEIN, D.; WOLFSDORF, J. Effect of continuous glucose therapy with uncooked cornstarch on the long-term clinical course of type 1a glycogen storage disease. **European Journal of Pediatrics.** vol. 161, p. 35–39, 2002.

WOLFSDORF, J. I.; HOLM, I. A.; WEINSTEIN, D. A. Glycogen Storage Diseases: Phenotypic, Genetic, and Biochemical Characteristics, and Therapy. **Endocrinology Metabolism Clinical of North America.** vol. 28, n. 4, p. 801-823, dec. 1999.

ANEXO 01**LISTA DE ABREVIACOES**

Co-A	Coenzima A
g	Gram
g/kg	Gram por quilograma
μ g/kg	Micrograma por quilograma
mg/dia	Miligrama por dia
m ² /dia	Metro quadrado por dia
mg/dL	Miligrama por decilitro

LISTA DE SÍMBOLOS

>	Maior que
%	Por cento