



---

**ARTIGO DE REVISÃO**

---

**Glicogenose tipo I***Glycogenosis type I*Cristina V.S. Reis<sup>1</sup>, Francisco J. Penna<sup>2</sup>, Maria Cristina C. Oliveira<sup>3</sup>, Mariza L.V. Roquete<sup>4</sup>**Resumo**

**Objetivo:** Divulgar os conhecimentos atuais acerca da glicogenose tipo I - doença de depósito de glicogênio resultante da deficiência da enzima glicose-6-fosfatase - e dotar o pediatra das informações necessárias para o diagnóstico precoce e a conduta adequada nos casos acometidos por esse distúrbio metabólico.

**Métodos:** Foram selecionados, através da Medline, os artigos de periódicos médicos nacionais e internacionais mais relevantes dos últimos 20 anos, com ênfase especial ao tratamento dietético da glicogenose tipo I.

**Resultados:** O metabolismo do glicogênio e as consequências metabólicas da glicogenose tipo I são discutidos, em especial, a hipoglicemia, o principal distúrbio metabólico da doença. São descritos os quadros clínico e laboratorial e a histopatologia.

O uso do amido de milho cru e da infusão de glicose por sonda são recursos empregados para a manutenção da normoglicemia. O controle da hiperuricemia, da hiperlipidemia e da disfunção plaquetária são outros aspectos do tratamento, assim como o controle das infecções e o uso do G-CSF na glicogenose Ib. O transplante hepático e as suas principais indicações são comentados. Os adenomas hepáticos, que abrigam um potencial para transformação maligna, são resultantes do tratamento incompleto.

**Conclusões:** Embora de ocorrência rara, a glicogenose tipo I é uma causa importante de hepatomegalia volumosa associada à hipoglicemia entre os lactentes. O tratamento dietético dessa afecção tem alterado significativamente o curso clínico e melhorado o prognóstico. Portanto, é indispensável que o pediatra geral se familiarize com o diagnóstico dessa entidade clínica para atuar com rigor no seu controle dietético.

*J. pediatr. (Rio J.). 1999; 75(4): 227-236: doença do armazenamento de glicogênio tipo I, hepatomegalia, hipoglicemia, glicose-6-fosfatase, amido.*

**Abstract**

**Objective:** To present up-to-date knowledge about Glycogen storage disease type I (GSD-type I) - a disease caused by the deposit of glycogen resulting from the deficiency of the enzyme glucose-6-phosphatase - and to provide the pediatricians with the necessary information for a precocious diagnosis and an adequate conduct for those cases where this metabolic disturbance is present.

**Methods:** Through Medline, the most significant articles published during the last 20 years were selected from national and international journals of medicine, with special attention to dietary treatment of glycogen storage disease type I.

**Results:** The metabolism of glycogen and the metabolic consequences of glycogen storage disease type I were discussed, especially hypoglycemia, the principal metabolic disturbance of the disease. The clinical and laboratory findings are described together with the histopathology.

The use of uncooked cornstarch and enteral carbohydrate infusion are the means used for the maintenance of normoglycemia. The control of hyperuricemia, hyperlipidemia and platelet disorders are other aspects of the treatment as well as the prevention of infections and the use of G-CSF for glycogen storage type Ib. Hepatic transplant and its principal indications are commented on. Hepatic adenomae, which always have the potential of malignant transformation, are the results of incomplete treatment.

**Conclusions:** Although it occurs rarely, glycogen storage type I is an important cause of volumous hepatomegaly which is associated with hypoglycemia among the infants. The dietary treatment of this illness has significantly altered the clinical course and has improved the prognosis. Therefore it is indispensable that the general pediatrician should be familiar with the diagnosis of this clinical state so as to act rigorously in favor of the dietary control.

*J. pediatr. (Rio J.). 1999; 75(4): 227-236: glycogen storage disease type I, hepatomegaly, hypoglycemia, glucose-6-phosphatase, starch.*

**Introdução**

São denominadas glicogenoses as afecções decorrentes de erro metabólico hereditário que resulta em anormalidade da concentração e/ou da estrutura do glicogênio em qualquer tecido do organismo.

O glicogênio é um polissacarídeo presente em todas as células animais, sendo particularmente abundante no fígado.

- 
1. Especialista em Gastroenterologia Pediátrica pela UFMG.
  2. Professor Titular, Doutor, do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG.
  3. Nutricionista do Serviço de Dietoterapia do Hospital das Clínicas da U.F.M.G., Nutricionista do Ambulatório de Hepatologia Pediátrica do Serviço de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG.
  4. Professora Assistente, Mestre, do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG.

do e músculos. Sofre despolimerização e fosforilação liberando a glicose necessária para manter os processos celulares e a normoglicemia durante o jejum.

A glicogenose tipo I é caracterizada pela deficiência de glicose-6-fosfatase (G-6-Pase), enzima-chave no metabolismo do glicogênio. Representa cerca de 25% das glicogenoses.

A G-6-Pase é um sistema multicomponente que compreende o sítio ativo na superfície luminal do retículo endoplasmático e três translocases. A deficiência da unidade catalítica é chamada Glicogenose tipo Ia, a deficiência da translocase 1 corresponde ao tipo Ib e da translocase 2, ao tipo Ic. Mais recentemente, a deficiência da translocase 3 e da subunidade catalítica SP também foram demonstradas e receberam a denominação de Glicogenose Id e IaSP, respectivamente.

Em 1929, von Gierke demonstrou aumento da concentração de glicogênio nos tecidos em autópsias de dois jovens que apresentavam epistaxes e outras manifestações hemorrágicas<sup>1</sup>. Gerty & Cori, em 1952, examinando fígados de pacientes com sintomas semelhantes, demonstraram a ausência parcial ou total da enzima G-6-Pase; a entidade foi então denominada doença de von Gierke<sup>2</sup>. Em 1976 e 77, estudos conduzidos por Nordlie et al., através de biópsias de fígado de dois pacientes jovens, mostraram níveis da enzima G-6-Pase normais, mas a sua atividade diminuída<sup>3</sup>.

O metabolismo do glicogênio envolve, no mínimo, oito enzimas. As glicogenoses podem ser classificadas de acordo com o defeito enzimático ou fatores clínicos, ou ainda associando ambos. A classificação (Tabela 1) é baseada no defeito enzimático, levando em consideração os principais tecidos afetados<sup>4</sup>.

A glicose da dieta é conduzida pela veia porta até o fígado e, através de uma hexoquinase, transforma-se em glicose-6-fosfato (G-6-P). A G-6-P é o principal precursor para a síntese do glicogênio e participa do ciclo das pentoses, ciclo do ácido aracdônico e glicólise<sup>5</sup>.

O papel do fígado é proporcionar a liberação de glicose para os vários órgãos. Em situações de estresse ou quando os níveis de glicose diminuem, o fígado libera rapidamente a glicose na corrente sanguínea que a conduz aos vários órgãos, inclusive o cérebro<sup>6</sup>.

O glicogênio é um polissacarídeo de alto peso molecular (2 a 5 milhões) existente na maioria das células dos mamíferos, principalmente no fígado e músculos, para manter constante a concentração de glicose circulante e suprir as necessidades energéticas imediatas dos tecidos<sup>7</sup>. É composto de moléculas de glicose ligadas em cadeias por pontos de ramificação. As cadeias são unidas por ligações 1,4 e os pontos de ramificações por ligações 1,6<sup>4</sup>.

A síntese do glicogênio ocorre a partir da glicose-1-fosfato (Figura 1). A G-6-P está em equilíbrio com a G-1-

**Tabela 1** - Classificação das glicogenoses

Tipo	Nome alternativo	Tecidos	Enzima
0	Glicogenose A	fígado, músculos	glicogênio sintetase
Ia	D. von Gierke	fígado, músculos e intestino	glicose-6-fosfatase
IaSP		idem	subunidade catalítica SP
Ib		idem	translocase 1
Ic		idem	translocase 2
Id		idem	translocase 3
II	D. Pompe	coração, músculos e intestino	glicosidase lisossômica
III	D. Cori	fígado e músculos	amilo-1,6-glicosidase
IV	D. Andersen ou amilopectinose	fígado	amilo-1,4-1,6-glicosidase
V	D. McArdle	músculos	fosforilase
VI	D. Hers	fígado	fosforilase
VII		músculos	fosfofrutoquinase
VIII		fígado e cérebro	fosforilase hepática inativada
IX		fígado e músculos	fosforilase quinase
X		fígado e músculos	fosforilase quinase dependente de AMP cíclico
XI		fígado e rins	desconhecido

P através de uma reação catalizada pela fosfoglicomutase. A seguir, para a síntese do glicogênio, a G-1-P é convertida à uridinadifosfoglicose (UDPG) por uma pirofosforilase. A UDPG fornece unidades glicosil, reação catalizada pela glicogênio sintetase, e estas unidades são incorporadas à molécula de glicogênio através de uma ligação 1,4. A enzima responsável por esta ligação é a amilo-1,4-1,6-transglicosidase ou enzima ramificadora. A molécula de glicogênio torna-se uma estrutura ramificada com alguns de seus ramos voltados para cima para proteger da ação enzimática<sup>5,7</sup>.

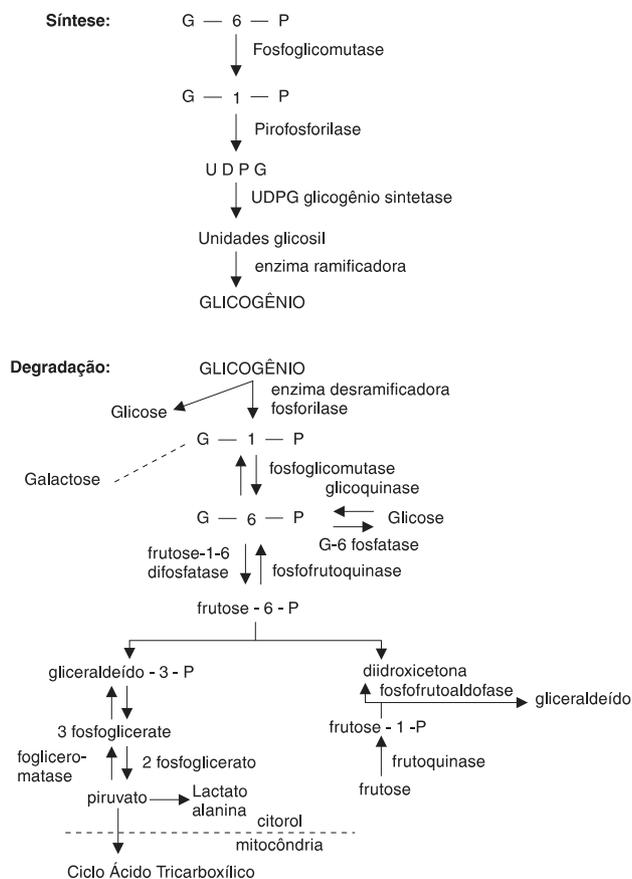
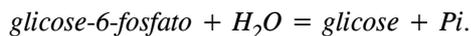


Figura 1 - Síntese e degradação do glicogênio

Os hormônios glucagon, adrenalina, vasopressina e angiotensina II podem ativar a glicogenólise. A degradação do glicogênio ocorre através da ação da fosforilase e amilo-1,6-glicosidase. O sistema fosforilase é composto da fosforilase a (ativa) e b (inativa).

A ativação é iniciada pelo glucagon e adrenalina que influenciam na liberação do AMP-cíclico através de ATP. O controle da síntese de glicogênio depende, em parte, da glicogenólise, devido à inibição da glicogênio sintetase pela fosforilase.

A fosforilase retira moléculas de G-1-P das partes laterais do glicogênio, rompendo as ligações 1,4. A amilo-1,6-glicosidase hidrolisa as ligações 1,6. A degradação do glicogênio resulta em 90% de G-1-P e 8 a 12% de glicose livre. Para que a glicose seja liberada pelo fígado, é necessária a atuação da G-6-Pase que cataliza a seguinte reação<sup>8</sup>:



A G-6-Pase é encontrada em grande quantidade no fígado, rins e mucosa do intestino delgado. Pequena quantidade dessa enzima é detectada nas células beta do pâncreas, adrenais, cérebro, baço, testículos e vesícula biliar<sup>3</sup>.

A G-6-Pase hepática é um sistema complexo que contém no mínimo três proteínas transportadoras em adição à unidade catalítica e o cálcio ligado à proteína regulatória<sup>9-11</sup>. As proteínas transportadoras têm as seguintes funções: T1 - transporta a G-6-P através da membrana do retículo endoplasmático (RE); T2 - proteína que transporta o pirofosfato para o lúmen do RE e, em sentido contrário, o fosfato liberado pela reação de degradação da G-6-P; e T3 - transporta a glicose, liberada pela hidrólise da G-6-P, para fora do RE<sup>10,12</sup>.

**Conseqüências metabólicas**

**Hipoglicemia**

Como conseqüência da hipoglicemia, a insulina diminui, enquanto os níveis de glucagon se elevam. A hipoglicemia bioquímica pode não ser acompanhada de sintomas, devido à utilização do ácido láctico como substrato para o metabolismo cerebral. Em razão disso, torna-se pouco provável que os pacientes tenham lesão cerebral nesses episódios<sup>13</sup>.

Com o aumento da idade, há tendência para a diminuição da hipoglicemia, talvez por redução do consumo energético<sup>14</sup>.

**Acidose Láctica**

O lactato geralmente está aumentado cerca de quatro vezes os valores normais. O ácido láctico, produzido normalmente por processos anaeróbicos nos músculos e hemácias, é removido e metabolizado no fígado vias ciclo do ácido tricarboxílico e piruvato, desviado para a síntese de ácido graxo ou para a gliconeogênese. O acúmulo de ácido láctico na deficiência de G-6-Pase é decorrente de sua não utilização para a gliconeogênese.

É interessante notar que mesmo com o tratamento ideal em que a glicose é mantida em níveis normais, a concentração de lactato não diminui totalmente até o valor habitual (entre 3-5 mmoles/l), possibilitando sua ação como protetor para o sistema nervoso central<sup>13</sup>.

**Hiperuricemia**

A hiperuricemia resulta tanto da diminuição da depuração renal de urato, secundária à competição com o ácido láctico e outros, quanto do aumento da produção do ácido úrico. A síntese do ácido úrico é regulada pela biodisponibilidade do oxigênio, ácidos graxos, fosfato inorgânico e glicose. A degradação do ATP se acelera em resposta à hipoglicemia e ao glucagon, e sua ressíntese requer glicose. Dessa forma, ocorre acúmulo de ADP, que é convertido a xantina, hipoxantina e ácido úrico<sup>5,13</sup>. A gota, os cálculos renais e a nefropatia são as conseqüências da hiperuricemia<sup>6,15-18</sup>.

**Hipofosfatemia**

A hipofosfatemia geralmente é vista durante os episódios hipoglicêmicos. A G-6-P não pode ser convertida em

glicose e, conseqüentemente, o fosfato também não é liberado da molécula de G-6-P, resultando em depleção de fosfato intracelular. A hipofosfatemia ocorre por um desvio compensatório do fósforo extracelular para o interior da célula<sup>6</sup>.

### Hiperlipidemia

Os níveis de triglicérides podem chegar a 4.000-6.000 mg/dl, enquanto o colesterol pode atingir 400-600 mg/dl. O perfil lipídico mostra LDL elevado, HDL reduzido, apolipoproteína CIII, B e E elevadas, AI e AII diminuídas<sup>19</sup>.

A hiperlipidemia se deve ao aumento dos produtos glicolíticos como o NADP, NADH, fosfato, glicerol-3-fosfato e coenzima A, essenciais para a síntese de colesterol e ácidos graxos. A hepatomegalia acentuada na glicogenose se deve mais à deposição de gordura no fígado do que ao acúmulo de glicogênio nos hepatócitos<sup>4,6</sup>.

O perfil lipídico sugere que os pacientes deveriam apresentar alto risco para doença coronariana. No entanto, não há relatos de doença isquêmica precoce em pacientes com glicogenose tipo I<sup>19</sup>.

O potencial aterogênico dos triglicérides é um assunto controverso, enquanto que o colesterol geralmente é aceito como um fator de risco significativo para doença coronariana; a disfunção endotelial acontece precocemente no desenvolvimento de aterosclerose. Entretanto, estudos da função endotelial em seis indivíduos com glicogenose Ia foram normais, a despeito dos níveis de colesterol e triglicérides<sup>19</sup>.

As alterações no metabolismo de carboidratos de pacientes com *diabetes mellitus* freqüentemente são acompanhadas de aumento de triglicérides, com risco elevado para doença coronariana. Apesar do aumento significativo do nível de triglicérides na glicogenose tipo I, os pacientes têm o mesmo risco para aterosclerose que os indivíduos normais<sup>19,20</sup>. A detoxicação dos radicais livres parece ser o principal fator de proteção para a integridade da membrana celular. A G-6-P, acumulada dentro da célula, pode ser transferida para o ciclo das pentoses, o que conduz a um aumento na produção de NADPH<sub>2</sub> e ativação do sistema de detoxicação de radicais livres. No ciclo das pentoses, a G-6-P é metabolizada pela glicose - 6 - fosfato desidrogenase (G6PD), que converte a G-6-P para 6-fosfogluconato. O produto final do ciclo é frutose-6-fosfato, gliceraldeído e dois moles de NADPH<sub>2</sub>, que serve como doador de hidrogênio para a enzima glutathione redutase. A glutathione redutase converte H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a H<sub>2</sub>O nas hemácias e outras células. O oxigênio é transformado em radical livre por ação de oxidases.

Assim, a detoxicação de cada molécula de peróxido de hidrogênio requer uma molécula de NADH<sub>2</sub>, fornecido pela G-6-P (Figura 2).

Outro possível fator que contribui para a prevenção do desenvolvimento precoce de aterosclerose está relaciona-

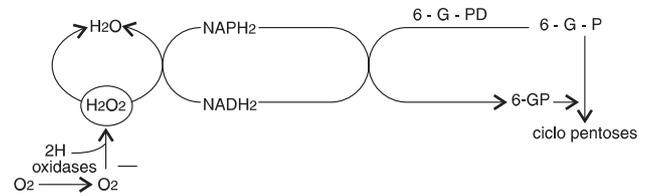


Figura 2 - Detoxicação do peróxido de hidrogênio

do à diminuição da adesão plaquetária e, em conseqüência, um tempo de sangramento prolongado<sup>20</sup>.

Os estudos indicam que o manejo da dieta associa-se com a queda dos níveis de triglicérides, mas estes não chegam a alcançar valores normais. A associação de clofibrato e niacina teve sucesso no controle da trigliceridemia em pacientes que não responderam à dieta<sup>21</sup>.

### Disfunção plaquetária

Os mecanismos que provocam alteração na agregação e adesividade plaquetária não são conhecidos. Como conseqüência, os pacientes têm sangramentos nasais freqüentes e tendência para hemorragias durante procedimentos cirúrgicos. O controle metabólico da doença corrige essas alterações<sup>13</sup>.

### Complicações renais

Um problema importante na glicogenose I é a doença renal progressiva. Parece que um considerável número de pacientes, após um período de hiperfiltração renal silenciosa, desenvolve danos renais com proteinúria, hipertensão e disfunção renal subsequente. Na biópsia renal encontra-se glomerulosclerose focal, com a intensidade da fibrose proporcional ao grau de insuficiência renal<sup>22-24</sup>.

A nefropatia por gota e a nefrocalcinose podem estar presentes. A hipercalcúria, provavelmente, é um fenômeno secundário a alterações da acidificação renal<sup>25</sup>.

Os estudos confirmam que a disfunção renal ocorre predominantemente a partir da segunda década de vida. A proteinúria constitui a apresentação clínica típica. O aumento da excreção de beta 2-microglobulina é um indicador sensível de lesão túbulo-intersticial<sup>26</sup>.

O tratamento dietético da glicogenose acompanha-se da melhora das alterações renais. A rápida resposta ao tratamento pode explicar a razão pela qual a disfunção renal não é encontrada mais freqüentemente.

### Adenomas e neoplasias hepáticas

Os adenomas hepáticos se desenvolvem em cerca de 50 a 70% dos pacientes com glicogenose tipo I a partir da segunda e terceira décadas de vida. As complicações que podem acontecer nos adenomas são hemorragia aguda e transformação maligna. A presença de sintomas agudos

pode indicar hemorragia dentro do tumor<sup>27,28</sup>. Os tumores são múltiplos, pequenos e não capsulados.

O primeiro relato de carcinoma hepático em pacientes com glicogenose foi em 1969, por Zanzeneh et al., que documentaram a transformação de um adenoma hepático em carcinoma em um período de 18 meses<sup>29</sup>. Posteriormente, vários pesquisadores relataram transformações malignas em adenomas nos seus pacientes<sup>30-32</sup>.

O aumento dos nódulos na tomografia computadorizada e na ultra-sonografia (US), com bordas de limites imprecisos e tecido hepático preservado ao redor, sugerem transformação maligna dos adenomas. Uma biópsia dirigida deve ser realizada se for detectado o crescimento do tumor<sup>33</sup>.

O adenoma hepático na glicogenose predomina no sexo masculino na proporção de 2:1, enquanto os adenomas de outras origens predominam no sexo feminino. A histologia é semelhante a de outros adenomas<sup>34</sup>.

A patogênese não está bem esclarecida. Algumas hipóteses incluem desequilíbrio da relação glucagon/insulina; sobrecarga de glicogênio celular; ativação proto-oncogene<sup>34</sup>.

Os estudos mostram que a alfa-fetoproteína não prediz malignidade. Testes ideais para *screening* carecem de mais estudos. O US ou a cintilografia a cada 6 ou 12 meses, a partir dos 20 anos de idade, têm sido recomendados por diversos autores para a monitoração dos adenomas<sup>33</sup>.

## Apresentação clínica

### *Glicogenose Ia*

Como os pacientes com glicogenose não são capazes de liberar a glicose do fígado, a hipoglicemia seguindo pequenos períodos de jejum e a hepatomegalia são os sinais mais comuns dessa afecção. No entanto, o quadro clínico pode variar consideravelmente. Classicamente, a doença é descrita no período neonatal. Os lactentes apresentam abdome protuberante e hipoglicemia com poucas horas de jejum ou após infecções. Os sintomas decorrentes da hipoglicemia incluem a palidez, fome excessiva, sudorese e crises convulsivas. Ao exame físico nota-se obesidade troncular contrastando com as extremidades finas, facies de boneca e hepatomegalia. O fígado tem consistência habitual, superfície lisa, não doloroso e pode atingir a fossa ilíaca direita e o flanco esquerdo. O retardo estatural instala-se rapidamente e pode ser dominante na apresentação clínica<sup>3,5,7,15,16,35</sup>. Existe tendência para adiposidade exagerada, e a musculatura é pouco desenvolvida.

Nas crianças maiores podem ser encontrados xantomas, principalmente nos joelhos, cotovelos e nádegas. Quando os xantomas estão presentes no septo nasal, podem contribuir para epistaxes. O atraso de idade óssea e a osteoporose associada a fraturas também podem ser evidenciados, em consequência da acidemia persistente e do balanço negativo de cálcio.

O baço usualmente não está aumentado. Apesar do aumento do tamanho dos rins, a função renal em geral não está alterada. Entretanto, a partir da segunda década de vida, os pacientes poderão desenvolver nefropatia progressiva.

A acidose metabólica persistente pode produzir sintomas como fraqueza, cefaléia, taquipnéia e mal-estar. O ácido láctico, por outro lado, pode ser usado como fonte de energia e, dessa forma, o paciente não tem sintomas hipoglicêmicos freqüentes.

A glicogenose tipo I não provoca cirrose ou insuficiência hepática. Por outro lado, a maioria dos pacientes acima de 15 anos de idade desenvolvem adenomas hepáticos.

### *Glicogenose Ib*

As glicogenoses Ia e Ib são clinicamente muito semelhantes, exceto por alguns sinais característicos. A glicogenose Ib é complicada adicionalmente por infecções piogênicas, gengivoestomatite recorrente e doença inflamatória intestinal relacionadas à neutropenia e disfunção de neutrófilos, não observadas no tipo Ia.

*Gengivoestomatite recidivante*: caracteriza-se por iniciar com lesões maculares, evoluindo para úlceras superficiais, dolorosas à alimentação. A biópsia da lesão mostra apenas um infiltrado inflamatório inespecífico, e os estudos bacteriológicos, virológicos e micológicos são negativos<sup>8</sup>.

*Infecções recorrentes*: em uma série de 21 pacientes Ambruso et al. verificaram predisposição para infecção de gravidade variável em 15 pacientes. Em ordem decrescente de freqüência, os principais sítios de infecção foram otite, pneumonia, infecções cutâneas (particularmente perianal), infecções do trato urinário, raramente sepse e osteomielite<sup>36</sup>. As infecções são predominantemente por estafilococos e alguns gram-negativos (*E. coli* e *Pseudomonas aeruginosa*). Cerca de 80% das infecções são múltiplas e iniciam-se no primeiro ano de vida<sup>37</sup>. A freqüência das infecções usualmente não está relacionada com a gravidade da neutropenia<sup>38</sup>.

Vários estudos comprovaram a baixa contagem e as anormalidades da função dos neutrófilos<sup>36,37</sup>. As alterações dos neutrófilos incluem mobilidade e aderência reduzidas, defeitos na atividade bactericida e fagocitose, redução na produção de ânion superóxido e da atividade do *shunt* da hexose-monofosfato (HMP)<sup>39</sup>. Apesar dos diversos trabalhos demonstrarem essas alterações, a patogênese permanece desconhecida<sup>36</sup>.

O defeito primário parece ser a redução da disponibilidade de G-6-P, cuja produção depende de transporte de glicose para dentro da célula. A alteração no transporte de glicose para o interior dos polimorfonucleares provavelmente acontece por uma redução do número ou atividade dos transportadores e pode ser responsável pelos danos funcionais dos neutrófilos<sup>40</sup>. Estudos adicionais são necessários para comprovar a relação entre as células fagocitárias anormais e os defeitos hepáticos conhecidos na glicogenose tipo Ib<sup>41</sup>.

À punção da medula óssea encontra-se hiperplasia da séria mielóide e atraso na maturação de precursores dos neutrófilos, responsável pela neutropenia<sup>8</sup>.

*Doença inflamatória intestinal:* a doença inflamatória intestinal indistinguível da doença de Crohn parece estar relacionada à disfunção de neutrófilos presente na glicogenose Ib<sup>42-45</sup>. Doença inflamatória semelhante à doença de Crohn foi identificada na neutropenia congênita, neutropenia cíclica e outros estados neutropênicos como a leucemia, caracterizadas por deficiência na produção de agentes oxidantes microbicidas para a lise das células fagocitadas<sup>42-44</sup>.

Com base nesses achados, os autores recomendam que os pacientes com glicogenose Ib devam ser investigados para doença inflamatória intestinal.

#### *Outras manifestações*

A periodontite é uma complicação relativamente comum da glicogenose Ib<sup>37</sup>. A doença periodontal em crianças pode ocorrer como manifestação isolada ou fazer parte de doenças sistêmicas como a síndrome de Papillon-Lefèvre, hipofosfatase e neutropenia cíclica. Já foi demonstrada a associação de periodontite com desordens quantitativas e qualitativas dos neutrófilos, tal como acontece na glicogenose Ib<sup>46</sup>.

Estudos de Burchell et al. com 39 vítimas de Síndrome da Morte Súbita do Lactente mostraram que 10 dessas crianças tinham glicogenose Ib<sup>47</sup>. Foram também descritas lesões oculares associadas às glicogenoses Ia e Ib<sup>48</sup>.

#### **Diagnóstico laboratorial**

O diagnóstico das glicogenoses é de grande importância visto que a abordagem terapêutica é simples e eficiente. As alterações laboratoriais mais frequentes são:

- hipoglicemia após 3 ou 4 horas de jejum;
- aumento de ácido láctico, colesterol, ácidos graxos, triglicérides, fosfolípidos e ácido úrico;
- aumento discreto de aminotransferases.

Tradicionalmente, os testes de tolerância ao glucagon, galactose, frutose e glicose foram usados no diagnóstico das glicogenoses. Na glicogenose tipo I a glicemia não responde à administração de glucagon. Como os pacientes são incapazes de converter a galactose e a frutose em glicose, a administração desses açúcares é seguida de aumento do lactato e, conseqüente, de acidose metabólica, sem resposta glicêmica. Com a administração de glicose, o nível de lactato se normaliza. É interessante lembrar que o teste de tolerância com o glucagon pode ser útil para distinguir as glicogenoses do tipo I e III. Na glicogenose tipo I, não há resposta ao glucagon tanto em jejum quanto após a alimentação. No entanto, na glicogenose tipo III ocorre resposta glicêmica ao glucagon quando o teste é realizado após dieta. Os testes devem ser interrompidos logo que o paciente apresente sintomas<sup>6-8</sup>.

A determinação da atividade da enzima G-6-Pase em amostra de tecido hepático obtido por biópsia confirma o diagnóstico<sup>4,5,7,12,49</sup>. Atualmente temos disponível a determinação da atividade da enzima glicose-6-fosfatase em tecido hepático fresco e após congelação, realizada na Faculdade de Farmácia e Bioquímica da Universidade Federal de Minas Gerais. Na glicogenose tipo Ia a atividade enzimática está ausente no tecido hepático fresco e congelado, enquanto no tipo Ib, a atividade da G-6-Pase é normal no tecido congelado, em virtude da ruptura do retículo endoplasmático durante a congelação e no processamento com solução hipotônica.

No futuro, estudos de DNA serão preferidos para o diagnóstico das glicogenoses tipo I, possibilitando inclusive o diagnóstico pré-natal<sup>9</sup>.

#### **Achados histológicos**

Exceto na glicogenose tipo IV, as características histológicas das glicogenoses hepáticas são muito semelhantes<sup>6</sup>. Na glicogenose tipo I, as células hepáticas encontram-se tumefeitas devido ao acúmulo de glicogênio. Os hepatócitos são pálidos e possuem grandes vacúolos de gordura no citoplasma; a membrana citoplasmática encontra-se espessada, com aspecto de uma célula vegetal (*plant-like-cell*). O parênquima tem aspecto de mosaico devido ao aumento dos hepatócitos. A concentração de glicogênio varia de 5 a 7 g/100g fígado e a atividade da G-6-Pase está diminuída ou ausente<sup>4,7</sup>.

#### **Tratamento**

##### *Glicogenose Ia*

##### *Dieta*

A abordagem dietética na glicogenose tipo I pode ser dividida historicamente em três fases, que refletem a experiência e o conhecimento progressivos da doença. Na primeira metade do século foi proposto o emprego de refeições frequentes com alimentos contendo glicose de hora em hora. Muitos pacientes não sobreviviam ou, na adolescência, tinham importante déficit de crescimento<sup>13,15</sup>.

O maior avanço se deu há 14 anos com a infusão nasogástrica noturna (ING) de dieta elementar introduzida por Green et al.<sup>50</sup>. Cerca de sete anos depois Chen et al. relataram seus estudos com uso de carboidrato cru, tal como o amido de milho, que prolonga a normoglicemia no período pós-prandial<sup>51</sup>. Observou-se melhora clínica e metabólica considerável. Posteriormente, Green et al. combinaram as vantagens do fornecimento contínuo de glicose e nutrientes à noite com refeições frequentes durante o dia<sup>50</sup>.

Os objetivos do tratamento dietético são a correção da hipoglicemia e, conseqüentemente, melhoria nos níveis de lactato, ácido úrico, triglicérides e colesterol sanguíneo;

promover taxas de crescimento próximas do normal; fornecer outros nutrientes além dos carboidratos - lipídeos, proteínas, vitaminas e minerais - sem administrar excesso de calorias.

Os nutrientes devem ser fornecidos de acordo com a RDA para a idade<sup>52</sup>. A distribuição calórica da dieta é de 60 a 70% de carboidratos, 20 a 25% de lipídeos e 10 a 15% de proteínas<sup>52,53</sup>. O colesterol dietético fica restrito a menos de 200 mg/dia<sup>21</sup>.

Por não poderem ser metabolizados na deficiência de glicose-6-fosfatase e por contribuir para uma bioquímica anormal, é recomendado que a dieta seja isenta de frutose e galactose (restrição de leite, frutas e sacarose). Entretanto, não há concordância universal sobre a restrição desses monossacarídeos<sup>52,54</sup>.

Pacientes com glicogenose tipo I dependem completamente de fontes exógenas de glicose, que devem ser administradas com frequência ou continuamente, por infusão gástrica.

A criança deve consumir pequenas refeições ricas em amido, a cada 3 horas, durante o dia<sup>53,54</sup>. Paralelamente, é fornecido amido de milho cru diluído em água<sup>51,55-58</sup>. Chen et al. utilizaram a dose de 1,75 a 2,5 g/kg de peso a cada 4 a 6 horas<sup>51</sup>.

Wolfsdorf et al. demonstraram um bom resultado na glicemia por um período de até 6 horas com o uso do amido na dose de 1g/kg a cada 4 horas durante o dia e a intervalos de 5 horas durante a noite (p. ex. 21 e 2 horas)<sup>57-59</sup>.

É importante ressaltar que o amido de milho cru não deve ser acrescentado à água morna ou quente, ou à limonada, pois tal procedimento acelera sua hidrólise<sup>51</sup>.

Smit et al. demonstraram que flocos de cevada na dose de 1,5 g/kg de peso também funcionam como um carboidrato lento, porém é menos palatável que o amido de milho<sup>60</sup>.

O macarrão parcialmente cozido é um carboidrato semilento e pode ser uma alternativa para prolongar o intervalo entre as refeições e, portanto, reduzir a frequência de refeições durante o dia<sup>60</sup>.

O amido de milho cru, por unanimidade, é a melhor opção como fonte de carboidrato para pacientes com glicogenose tipo I. Isso foi demonstrado também através da comparação dos resultados obtidos com o uso de dextrose e amido de milho associado à dextrose na proporção de 3:1<sup>57,61</sup>. Além disso, o amido de milho cru mantém a glicemia em um valor mais ou menos constante por um período de até 240 minutos<sup>57</sup>. Devido a isso, o uso do amido de milho cru deve ser iniciado tão logo quanto possível.

A amilase pancreática e a glicoamilase intestinal são as duas enzimas primariamente responsáveis pela hidrólise do amido no organismo. Na idade de 1 mês as crianças apresentam níveis de glicoamilase e de dissacaridase comparáveis aos de adultos jovens, enquanto que a atividade da amilase pancreática necessária para a digestão do amido de milho cru é desprezível no período neonatal. Os

níveis de amilase pancreática não alcançam os níveis de um adulto antes dos 2 anos de idade, mas sua atividade pode ser induzida pelo uso do amido<sup>58</sup>. Apesar dessa indução, o uso do amido de milho cru como terapia para a correção ou manutenção da glicemia é recomendado somente depois do 8º mês de vida devido à intolerância apresentada por uma criança com essa idade, em um estudo limitado<sup>58</sup>.

Até que a criança atinja os 8 meses de idade a infusão intragástrica de glicose deve ser a terapia de escolha para corrigir ou prevenir a hipoglicemia noturna<sup>58</sup>. A infusão noturna de glicose é feita por sonda nasogástrica ou gastrostomia, por um período de 8 a 12 horas durante a noite, com o auxílio de uma bomba de infusão contínua. A fórmula para alimentação por sonda deve ser calculada para suprir um terço (1/3) ou aproximadamente 35%, ou dois quintos (2/5) da necessidade calórica total; o restante das calorias é proporcionado pela alimentação freqüente durante o dia<sup>4,54</sup>. O tipo de fórmula, a concentração e a taxa ótima de infusão devem ser definidas durante a hospitalização da criança. Medidas da taxa de produção de glicose sugerem que seja iniciada uma infusão de glicose a 7 mg/kg/min e depois ajustada para 4 a 6 mg/kg/min<sup>54</sup>. É recomendado que a glicose seja infundida na forma de solução de dextrose a 25% ou 50%<sup>56</sup>.

A primeira refeição do dia deve ser oferecida ao bebê 30 minutos antes da interrupção da ING para afastar a possibilidade de uma queda rápida na glicose sanguínea. A última refeição do dia é oferecida dentro de um período de 3 horas antes do início da infusão noturna<sup>54</sup>. Durante o dia, fórmulas infantis contendo glicose ou polímeros de glicose (maltose-dextrina) são fornecidas a cada 3 horas<sup>52,58</sup>.

Os outros alimentos começam a ser introduzidos na idade usual (4 a 6 meses), dando-se ênfase aos carboidratos complexos como aveia, cevada, arroz, massas e alguns legumes. Esses carboidratos se mostraram mais eficientes na manutenção da normoglicemia do que batatas e pães. Grãos parcialmente cozidos e massas, que demoram mais a ser digeridos, são particularmente úteis<sup>52</sup>.

Wolfsdorf et al. sugerem que a criança possa ser amamentada ao seio a cada 3 ou 4 horas, além de receber uma suplementação de glicose diluída em água<sup>58</sup>.

Tanto a ING quanto o amido de milho cru demonstraram bons resultados na manutenção da normoglicemia e, conseqüentemente, da taxa de crescimento<sup>56,58</sup>. Entretanto, a ING apresenta 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.

Pais, babás e professores das crianças com glicogenose tipo I devem ter pronto acesso a fontes de glicose ou polímeros de glicose para a correção imediata de episódios de hipoglicemia. Esses eventos indesejáveis são mais comuns quando a criança deixa de fazer uma refeição, apresenta vômitos após a refeição, faz uma atividade física

fora do usual ou quando adocece. Nesse caso, a administração sob a forma líquida de polímeros de glicose (polycose) ou glicose (xarope karo ou dextrose) eleva a glicemia até valores dentro da faixa de normalidade<sup>54</sup>.

As frutas, leite e derivados são permitidos em quantidades limitadas, à medida que a criança cresce e dependendo do bom controle metabólico. Golberg et al. sugerem que essa liberação possa ser feita, levando-se em consideração o controle metabólico, entre 5 e 14 anos de idade. Após a puberdade a alimentação pode ser normal, porém isenta de sacarose<sup>52</sup>.

Após o início de um regime rigoroso, os pacientes têm uma redução marcante nos níveis de ácido úrico e lipídeos sanguíneos. Porém os níveis de triglicérides e colesterol permanecem acima da normalidade, mesmo após vários anos de tratamento<sup>21</sup>.

### *Transplante Hepático*

Houve grande progresso no tratamento dos pacientes com glicogenose nas duas últimas décadas. A infusão nasogástrica noturna, isolada ou associada às refeições freqüentes com amido cru, tem se mostrado eficiente e benéfica, contribuindo para a prevenção ou regressão dos adenomas hepáticos<sup>27,28,33,62</sup>. Outro recurso terapêutico - o transplante ortotópico de fígado - foi utilizado pela primeira vez na glicogenose em 1983<sup>63</sup>. O transplante pode ser considerado naqueles pacientes que não responderam a um manejo dietético bem conduzido, necessitando de internações freqüentes, com grande prejuízo de sua qualidade de vida, ou nas crianças com déficit estatural importante. O transplante hepático tem sido utilizado com sucesso nos casos de adenomas com aumento progressivo do tamanho, quando é impossível afastar a possibilidade de transformação maligna, e naqueles casos em que a ressecção cirúrgica dos tumores adenomatosos esteja inviabilizada<sup>28</sup>.

### *Hiperuricemia*

O tratamento dietético diminui os níveis de ácido úrico. O alopurinol pode ser usado nos pacientes com glicogenose e hiperuricemia importante. A dose para crianças é 10mg/kg/dia, dividida em duas tomadas. Deve-se aumentar a ingesta líquida para manter a diurese acima de 2 litros/dia. Na insuficiência renal, é necessário o reajuste da dose<sup>54</sup>.

### *Hiperlipidemia*

A hiperlipidemia responde parcialmente ao tratamento dietético. O óleo de peixe tem sido utilizado para o controle das anormalidades lipídicas. Há relatos de que o óleo preserva a retina, atua como antiinflamatório e inibe o desenvolvimento e crescimento de tumores. A digestão inadequada e má-absorção do óleo de peixe, assim como a supressão da formação de VLDL estão implicados no mecanismo de ação<sup>64</sup>.

### *Disfunção plaquetária*

A infusão de 1-deamino-8-D-arginina vasopressina (DDAVP) pode ser útil no tratamento de episódios hemorrágicos ou antes de procedimentos cirúrgicos em portadores de glicogenose Ia. Administrado em dose única de 0,3 mg/kg, diluído em 50ml de solução salina por via endovenosa, normaliza o tempo de sangramento e corrige os níveis de fator VIII, alterações presentes na glicogenose tipo I<sup>65</sup>.

### *Glicogenose Ib*

#### *Dieta*

O tratamento da glicogenose Ib comporta dois aspectos: manter uma glicemia estável e tratar as infecções recidivantes. A manutenção da glicemia é obtida através da utilização da alimentação enteral noturna e de carboidratos de absorção lenta, como na glicogenose tipo Ia<sup>8</sup>.

#### *Prevenção e tratamento das infecções*

As alterações dos neutrófilos independem do controle metabólico<sup>8,37,38</sup>. Esta constatação estimulou os pesquisadores a buscarem outras opções para o controle das infecções na glicogenose Ib.

Apesar do aumento do número de leucócitos após realização de *shunt* portocava, este procedimento não corrige a neutropenia da glicogenose tipo Ib<sup>66</sup>. Na glicogenose Ib existe pouca experiência acerca do uso do *shunt* portocava.

O uso profilático contínuo de sulfametoxazol-trimetoprim e o tratamento com antimicrobianos durante os episódios de infecção aguda foi a primeira abordagem para as infecções recorrentes e a doença inflamatória intestinal. Na prática, a efetividade dessa estratégia terapêutica é limitada<sup>37</sup>.

A granulocitose é um efeito colateral freqüente da terapia com lítio para doenças psiquiátricas. Na glicogenose tipo Ib, o lítio mostrou um efeito positivo na produção de fator estimulante de colônia de granulócitos, um modulador essencial da maturação de granulócitos<sup>57,67</sup>. No entanto, o tratamento com lítio é limitado em virtude dos seus efeitos colaterais potenciais e da necessidade de monitoração freqüente da sua concentração sérica, que tende a variar consideravelmente<sup>68</sup>. Portanto, o carbonato de lítio não tem sido recomendado para a profilaxia de infecções na glicogenose Ib.

O aumento da contagem de neutrófilos, temporária ou permanente, por fatores hematopoiéticos estimulantes de colônias de granulócitos representa uma abordagem mais promissora<sup>37</sup>. Diversos trabalhos foram conduzidos utilizando o GM-CSF (fator recombinante humano estimulante de colônia de granulócitos-macrófagos) e G-CSF (fator estimulante de colônias de granulócitos) com bons resultados<sup>37,38,44,45,68</sup>. A dose utilizada de GM-CSF foi de 7 mg/kg de peso/dia, administrado por via subcutânea<sup>37</sup>. O G-CSF foi administrado na dose de 3 mg/kg de peso/dia, também por via subcutânea. O tratamento por tempo

prolongado usualmente é bem tolerado. A administração do GM-CSF foi interrompida em alguns trabalhos devido a efeitos colaterais locais (hiperemia)<sup>37,60</sup>.

Os fatores hematopoiéticos estimulantes de colônias de granulócitos também se mostraram úteis no tratamento da doença inflamatória intestinal, presente nos pacientes com glicogenose Ib. A melhora tão evidente dos sinais e sintomas da doença intestinal, com a correção da neutropenia, corrobora a hipótese de que as anormalidades dos neutrófilos sejam responsáveis por estas alterações inflamatórias.

#### *Transplante Hepático*

Na glicogenose Ib, o transplante hepático é útil para o controle metabólico, como na glicogenose Ia, mas não corrige a neutropenia<sup>38</sup>.

#### **Prognóstico**

Na década de 70 os pacientes com glicogenose eram internados com frequência devido a hipoglicemia, febre e acidose. A mortalidade era elevada, e os danos neurológicos permanentes eram inevitáveis. Os sobreviventes apresentavam grande atraso no desenvolvimento mental e no crescimento<sup>13,14</sup>. O tratamento atual tem alterado significativamente o curso clínico, e houve dramática melhora do prognóstico nos pacientes com glicogenose tipo I, com expectativa de vida ultrapassando a terceira década.

O tratamento incompleto resulta em sérias consequências metabólicas. A hiperuricemia, que pode resultar em gota na segunda e terceira décadas de vida, tem sido controlada com sucesso, em muitos pacientes, com o alopurinol<sup>14</sup>.

Os adenomas hepáticos podem ter progressão para hepatomas malignos, mas completa resolução tem sido documentada como resultado do tratamento. Infelizmente, alguns casos não respondem à terapia nutricional<sup>27,28,33,34</sup>.

No adulto, as anormalidades bioquímicas tendem a se atenuar, principalmente a hipoglicemia. Ao contrário, a hiperlipidemia tende a se manter, embora não tenha sido observado maior risco de aterosclerose<sup>14</sup>.

As alterações renais mostram boa resposta ao tratamento dietético bem conduzido.

#### **Referências bibliográficas**

- Gierke V. Glykogenspeicherkrankheiten Leber und Nieren. *Beitr Pathol Anat* 1929;82:497-513.
- Gerty GT, Cori CF. Glucose-6-phosphate of the liver in glycogen storage disease. *J Biol Chem* 1952;199:661-667.
- Nordlie RC, Sukalski KA, Johnson, WT. Human microsomal glucose-6-phosphate system. *Eur J Pediatr* 1993; 152:S2-S6.
- Calçado AC. Glicogenoses hepáticas. In: Penna FJ, Mota JAC, Roquete MLV, Ottoni CMC, eds. *Doenças do fígado e das vias biliares na infância*. Parte 1. Rio de Janeiro: MEDSI; 1996. p.149-88.
- Alagille D. Storage Disease. In: Roy CC, Silverman A, Alagille D. *Pediatric Clinical Gastroenterology*. 4<sup>a</sup> ed. St. Louis: CV Mosby; 1995. p.837-48.
- Ghishan FK, Ballew M. Inborn errors of carbohydrate metabolism. In: Suchy FJ. *Liver disease in children*. 1<sup>a</sup> ed. St. Louis: CV Mosby; 1994. p.731-38.
- Poenaru L, Baussan C. Glycogénoses. *Encycl Med Chir Pédiatrie* 1991; 4059 L10. p.11.
- Parscau L, Guibaud P, Maire I. Les glycogénoses de type 1b et 1c. *Pédiatrie* 1988;43:661-5.
- Burchell A, Waddell ID. The molecular basis of the genetic deficiencies of five of the components of the glucose-6-phosphatase system: improved diagnosis. *Eur J Pediatr* 1993; 152: S18-S21.
- Waddell JD, Burchell A. Identification, purification and genetic deficiencies of the glucose-6-phosphatase system transport proteins. *Eur J Pediatr* 1993;152:S14-S17.
- Shin Y. Biochemical aspects of glycogen storage disease type I: summary of the discussions. *Eur J Pediatr* 1993; 152: S85-S86.
- Waddell ID, Hume R, Burchell A. A direct method for the diagnosis of human hepatic type 1b and type 1c glycogen-storage disease. *Clin Sci* 1989;76:573-9.
- Moses SW. Pathophysiology and dietary treatment of the glycogen storage diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 11:155-74.
- Smit GPA. The long-term outcome of patients with glycogen storage disease type Ia. *Eur J Pediatr* 1993;152:S52-S55.
- Sidbury JB, Chen Y-T, Roe CR. The role of raw starches in the treatment of type I glycogenosis. *Arch Intern Med* 1986; 146:370-74.
- 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.
- Cohen JL, Vinik A, Faller J, Fox IH. Hyperuricemia in glycogen storage disease type I. *J Clin Invest* 1985;75: 251-57.
- Hou J-W, Wang T-R, Tunnessen WW. Glycogen storage disease type Ia (Von Gierke Disease) complicated by gouty arthritis and xanthomatosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;150:219-20.
- Lee PJ, Celermajer DS, Robinson J, McCarthy SN, Betteridge DJ, Leonard JV. Hyperlipidaemia does not impair vascular endothelial function in glycogen storage disease type Ia. *Atherosclerosis* 1994;110:95-100.
- Schmitz G, Hohage H, Ullrich K. Glucose-6-phosphate: a key compound in glycogenosis I and favism leading to hyper- or hypolipidaemia. *Eur J Pediatr* 1993;152:S77-S84.
- 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.
- Reitsma-Bierens WCC. Renal complications in glycogen storage disease type I. *Eur J Pediatr* 1993;152:S60-S62.
- Chen Y-T, Coleman RA, Scheinman JI, Kolbeck PC, Sidbury JB. Renal disease in type I glycogen storage disease. *N Engl J Med* 1988;318:7-11.
- Verani R, Bernstein J. Renal glomerular and tubular abnormalities in glycogen storage disease type I. *Arch Pathol Lab Med* 1988;112:271-74.
- Restaino I, Kaplan BS, Stanley C, Baker L. Nephrolithiasis, hypocitraturia, and a distal renal tubular acidification defect in type I glycogen storage disease. *J Pediatr* 1993;122:392-96.
- Chen Y-T, Scheinman JI, Coleman RA, Roe CR. Amelioration of proximal renal tubular dysfunction in type I glycogen storage disease with dietary therapy. *N Engl J Med* 1990;323:590-93.
- Fink AS, Appelman HD, Thompson NW. Hemorrhage into a hepatic adenoma and type Ia glycogen storage disease: a case report and review of the literature. *Surgery* 1985; 97:117-24.
- Coire CI, Qizilbash AH, Castelli MF. Hepatic adenomata in type Ia storage disease. *Arch Pathol Lab Med* 1987; 111:166-69.

29. Zanzeneh F, Limbeek GA, Brown BI et al. Hepatorenal glycogenosis (type I glycogenosis) and carcinoma of the liver. *J Pediatr* 1984;74:773-83 apud Coire CJ, Qizilbash HA, Castelli MF. Hepatic adenomata in type Ia storage disease. *Arch Pathol Lab Med.* 1987;111:166-69.
30. Grossman H, Ram PC, Coleman RA et al. Hepatic ultrasonography in type I glycogen storage disease (von Gierke disease): detection of hepatic adenoma and carcinoma. *Radiology* 1981;141:753-56.
31. Howell RR, Stevenson RE, Ben-Menachem Y, Philylyk RL, Berry DH. Hepatic adenomata with type I glycogen storage disease. *JAMA* 1976;236:1481-84.
32. Miller JH, Gates GF, Landing BH, Kogut MD, Roe TF. Scintigraphic abnormalities in glycogen storage disease. *J Nucl Med* 1978;19:354-58.
33. Conti JA, Kemeny N. Type Ia glycogenosis associated with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1992;69:1320-22.
34. Bianchi L. Glycogen storage disease I and tumours hepatocellular. *Eur J Pediatr* 1993;152:S63-S70.
35. Kliegman RM. Defects in metabolism of carbohydrates. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, Nelson WE, ed. *Textbook of Pediatrics*. 15<sup>a</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1996. p.391-6.
36. Ambruso DR, McCabe ERB, Anderson D et al. Infectious and bleeding complications in patients glycogenosis Ib. *AJDC* 1985;139:691-7.
37. Wendel U, Schrotten H, Burdach S, Wahn V. Glycogen storage disease type Ib: infectious complications and measures for prevention. *Eur J Pediatr* 1993;152:S49-S51.
38. Lachaux A, Boillot O, Stamm D et al. Treatment with lenograstim (glycosylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor) and orthotopic liver transplantation for glycogen storage disease type Ib. *J Pediatr* 1993; 123:1005-8.
39. Koven NL, Clark, MM, Cody CS, Stanley CA, Baker L, Douglas SD. Impaired chemotaxis and neutrophil (polymorphonuclear leukocyte) function in glycogenosis type Ib. *Pediatr Res* 1986;20:438-42.
40. Bashan N, Hagai Y, Potashnik R, Moses SW. Impaired carbohydrate metabolism of polymorphonuclear leucocytes in glycogen storage disease Ib. *J Clin Invest* 1988;81:1317-22.
41. Kilpatrick L, Garty B-Z, Lundquist KF et al. Impaired metabolic function and signaling defects in phagocytic cells in glycogen storage disease type Ib. *J Clin Invest* 1990; 86:196-202.
42. Couper R, Kapelushnik J, Griffiths AM. Neutrophil dysfunction in glycogen storage disease Ib: association with Crohn's-like colitis. *Gastroenterology* 1991;100:549-54.
43. Roe TF, Thomas DW, Gilsanz V, Issaacs H, Atkinson JB. Inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib. *J Pediatr* 1986;109:55-59.
44. Shanahan F, Bernstein CN. Odd forms of inflammatory disease: what can they tell us? *Gastroenterology* 1993; 104:327-29.
45. Roe TF, Coates TD, Thomas DW, Miller JH, Gilsanz V. Brief report: treatment of chronic inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib with colony-stimulating factors. *N Engl J Med* 1992;326:1666-69.
46. Hara T, Mizuno Y, Okubo K, Ueda K. Glycogenosis type Ib and periodontitis. *J Pediatr* 1987;111: 952.
47. Addison GM, Besley GTN, Leonard JV. Sudden infant death and glycogen storage disease. *Lancet* 1989; Dec 9:1389.
48. Abe T, Tamai M. Ocular changes glycogen storage disease type I. *Ophthalmologica* 1995;209:92-95.
49. Sokal EM, Lopez-Silvarrey A, Buts JP, Otte JB. Orthotopic liver transplantation for type I glycogenosis unresponsive to medical therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 16:465-67.
50. Greene HL, Slonim AE, O'Neill JA, Burr IM. Continuous nocturnal intragastric feeding for the management of type I glycogen storage disease. *N Engl J Med* 1976;294:423-25.
51. Chen Y-T, Cornblath M, Sidbury JB. Cornstarch therapy in type I glycogen storage disease. *N Engl J Med* 1984; 310:171-75.
52. Goldberg T, Slonim AE. Nutrition therapy for hepatic glycogen storage diseases. *J Am Diet Assoc* 1993;93:1423-30.
53. Fernandes J, Alaupovic P, Wit JM. Gastric drip feeding in patients with glycogen storage disease type I: its effects on growth and plasma lipids and apolipoproteins. *Pediatr Res* 1989;25:327-31.
54. Folk CC, Greene HL. Dietary management of type I glycogen storage disease. *J Am Diet Assoc* 1984;84:293-301.
55. Williams JC. Nutritional goals in glycogen storage disease. *N Engl J Med* 1986;314:709-10.
56. Wolfsdorf JI, Rudlin CR, Crigler, JF. Physical growth and development of children with type 1 glycogen-storage disease: comparison of the effects of long-term use of dextrose and uncooked cornstarch. *Am J Clin Nutr* 1990;52:1051-57.
57. Wolfsdorf JI, Plotkin RA, Laffel LMB, Crigler JF. Continuous glucose for treatment of patients with type 1 glycogen-storage disease: comparison of the effects of dextrose and uncooked cornstarch on biochemical variables. *Am J Clin Nutr* 1990; 52:1043-50.
58. Wolfsdorf JI, Keller RJ, Landy H, Crigler JF. Glucose therapy for glycogenosis type 1 in infants: comparison of intermittent uncooked cornstarch and continuous overnight glucose feedings. *J Pediatr* 1990;117:384-91.
59. Wolfsdorf JI, Ehrlich S, Landy HS et al. Optimal daytime feeding regimen to prevent post-prandial hypoglycemia in type I glycogen storage disease. *Am J Clin Nutr* 1992; 56:587-92.
60. Smit GPA, Ververs MT, Belderok B, Van Rijn M, Berger R, Fernandes J. Complex carbohydrates in the dietary management of patients with glycogenosis caused by glucose-6-phosphatase deficiency. *Am J Clin Nutr* 1988; 48:95-97.
61. Chen YT, Leinhas J, Coleman RA. Prolongation of normoglycemia in patients with type I glycogen storage disease. *J Pediatr* 1987;111:567-70.
62. Ito E, Sato Y, Kawauchi K et al. Type Ia glycogen storage disease with hepatoblastoma in siblings. *Cancer* 1987; 59: 1776-80.
63. Malatack JJ, Iwatsuki S, Gartner JC et al. Liver transplantation for type I glycogen storage disease. *Lancet* 1983; 14:1073.
64. Levy E, Thibault L, Turgeon J et al. Beneficial effects of fish-oil supplements on lipids, lipoproteins, and lipoprotein lipase in patients with glycogen storage disease type I. *Am J Clin Nutr* 1993;57:922-29.
65. Marti GE, Rick ME, Sidbury J, Gralnick HR. DDAVP infusion in five patients with type Ia glycogen storage disease and associated correction of prolonged bleeding times. *Blood* 1986;68:180-4.
66. Ambruso DR, McCabe ERB. Portocaval shunt as treatment for glycogenosis Ib. *Am J Dis Child* 1986;140:324.
67. Mahoney DH, Ambruso DR, McCabe ERB, Anderson DC, Leonard JV, Dunger DB. Lack of effect of lithium carbonate in patients with glycogenosis type Ib. *AJDC* 1987;141: 985-6.
68. Koletzko B, Wendel U, Bremer HJ. Lithium for treatment of neutropenia in glycogen storage disease type Ib. *J Pediatr* 1986;109:902-4.
69. Schrotten H, Roesler J, Breidenbach T et al. Granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors for treatment of neutropenia in glycogen storage disease type Ib. *J Pediatr* 1991;119:748-54.

Endereço para correspondência

Dra. Cristina V.S. Reis

Rua dos Otoni, 818 - Bairro São Lucas  
Belo Horizonte, MG - CEP 30150-270