

DOENÇA DO ARMAZENAMENTO DE GLICOGÊNIO TIPO Ib: RELATO DE CASO

GLYCOGEN STORAGE DISEASE TYPE Ib: Case Report

Angélica Araújo Rangel de Almeida¹, Regina Célia de Souza Campos Fernandes²

¹ Aluna do 6º Ano do Curso de Graduação em Medicina da Faculdade de Medicina de Campos/ RJ.

² Doutora em Doenças Infecciosas e Parasitárias, Médica do Serviço de Pediatria do Hospital Escola Álvaro Alvim, Campos dos Goytacazes/RJ.

RESUMO

Introdução: A Doença do Armazenamento de Glicogênio é uma patologia genética autossômica recessiva, sendo o tipo I com incidência de 1/ 100.000 nascidos vivos. Os sintomas e sinais iniciais surgem geralmente nos primeiros 28 dias de vida. A Glicogenose tipo Ib está associada a lesão hepática, renal e intestinal. O tratamento é basicamente nutricional.

Objetivo: Relatar um caso de doença do armazenamento de glicogênio tipo Ib, enfatizando sua clínica, e a importância de um diagnóstico precoce para um melhor manejo do paciente.

Método: Revisão de prontuário.

Relato de Caso: Lactente de 3 meses com história de irmã portadora de glicogenose Ib, apresentando hepatomegalia e restante do exame físico sem alterações, à exceção de retardo no crescimento. Os exames laboratoriais evidenciaram hipoglicemia, hipertrigliceridemia, hiperlactatemia e acidose metabólica.

Conclusão: É necessário que se tenha alta suspeita diagnóstica e que exames laboratoriais sejam realizados precocemente para confirmação e conduta apropriada diante de um caso suspeito de glicogenose. O diagnóstico definitivo pode ser feito com biópsia hepática e estudo genético. O tratamento é baseado em terapia nutricional.

Descritores: Doença de Von Gierke, Doença do Armazenamento de Glicogênio tipo Ib, glicogenose Ib.

ABSTRACT

Introduction: Glycogen Storage Disease is an autosomal recessive genetic disease, being the incidence of type I with one per 100,000 live births. The initial signs and symptoms usually appear within 28 days of life. The glycogenosis type Ib is associated with liver, kidney and intestine damage. Treatment is primarily nutritional.

Objective: To report a case of glycogen storage disease type Ib, emphasizing his clinic, and the importance of early diagnosis for better patient management.

Method: Revision of medical records.

Case Report: A 3-month-old infant with a history of sister affected by glycogenosis Ib presenting hepatomegaly and remaining physical examination without modification with excepting of growth retardation. Laboratorial examination showed hypoglycemia, hypertriglyceridemia, hyperlactatemia and metabolic acidosis.

Conclusion: It is necessary to have high clinical suspicion and that laboratory tests are performed early for confirmation and management, when a case of glycogenosis is suspected. The definitive diagnosis may be done with liver biopsy and genetic study. The treatment is based on nutritional therapy.

Keywords: Von Gierke Disease, Glycogen Storage Disease Type Ib, glycogenosis Ib.

INTRODUÇÃO

O patologista Edgar von Gierke, identificou pela primeira vez concentração aumentada de glicogênio nos tecidos de autópsias em 1929. Gerty e Cori demonstraram diminuição ou ausência da enzima Glicose-6-fosfatase (G-6-Pase) em 1952, sendo então nomeada Doença de Von Gierke. Em 1976 e 77, estudos feitos por Nordlie e colaboradores, através de biópsias de fígado, caracterizaram níveis normais da enzima G-6-Pase, apesar da glicose não ser liberada^{1,2}.

As glicogenoses são classificadas em doze tipos diferentes, de acordo com a deficiência enzimática específica e tecidos orgânicos com alteração na concentração ou defeito estrutural do glicogênio³. Os tipos I, III e IX correspondem a 80% dos casos de doença do armazenamento de glicogênio hepático⁴. O tipo I, que terá enfoque neste relato de caso, tem incidência de 1/ 100.000 nascidos vivos, embora sua incidência seja de 1/ 20.000-43.000 nascidos vivos entre as glicogenoses⁴.

A doença do armazenamento do glicogênio tipo I, também conhecida como Doença de Von Gierke, é uma desordem genética autossômica recessiva, causada por defeito no sistema multicomponente da G-6-Pase, estando dividida em 4 subtipos, sendo o Ia e Ib os mais importantes. O tipo Ia é devido à deficiência da enzima glicose-6-fosfatase. E o tipo Ib, correspondente ao caso relatado caracteriza-se por uma deficiência no transporte do glicogênio-6-fosfato do citoplasma para o lúmen do retículo endoplasmático, ou seja, defeito da glicose-6-translocase¹⁴. Seu gene foi encontrado no braço longo do cromossomo 11 na posição 23 (11q23) recentemente⁴.

Dessa forma, na glicogenose Ib há interferência na hidrólise da glicose-6-fosfato e na conseqüente formação de glicose nos órgãos que possuem o sistema enzimático (fígado, rins e intestino). Os principais achados normalmente surgem nos primeiros 28 dias de vida, com episódios de hipoglicemia e fígado aumentado¹. O quadro clínico pode incluir ainda: atraso no crescimento, acidose metabólica persistente, obesidade troncular com extremidades finas, "face de boneca", diarreia intermitente, hiperuricemia, hiperlactatemia, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, além da desordem plaquetária, neutropenia, infecções recorrentes e insuficiência renal. Posteriormente com a progressão da doença, na segunda e terceira décadas de vida, podem surgir adenomas e neoplasias hepáticas¹.

O diagnóstico recentemente tem sido feito de forma não invasiva com estudo genético através da análise de mutações associadas com dados clínicos e bioquímicos do paciente. Dessa forma, a biópsia hepática seria realizada nos casos de doença do armazenamento de glicogênio tipo Ib inconclusivos e que não pudessem ser submetidos a estudo genético. Também é possível diagnóstico pré-natal através do estudo do DNA de amniócitos⁵.

O tratamento atual basicamente consiste na terapia nutricional, incluindo infusão nasogástrica contínua de glicose ou ingestão frequente de amido de milho cru que é a melhor fonte de carboidrato nestes casos e deve ser iniciada após 8 meses de vida¹. Pode ser necessário o transplante hepático quando a hipoglicemia é refratária à dieta ou quando ocorre suspeita de malignidade dos adenomas hepáticos ou irrissecabilidade tumoral. Embora haja normalização dos parâmetros metabólicos, a neutropenia geralmente continua após o transplante. Se houver

insuficiência renal terminal deve ser feito transplante renal. A terapia com fator estimulador de colônias de granulócitos pode restabelecer funções mielóides, como aumento de neutrófilos, e é considerada promissora para os pacientes com glicogenose Ib, além da promessa para o futuro da infusão de adenovírus contendo glicose-6-fosfato translocase humana que só foi testada em ratos com essa deficiência e que corrigiriam os desequilíbrios metabólicos e disfunções mielóides^{4,5}.

O uso de outros fármacos deve ser considerado, como os inibidores da enzima conversora da angiotensina, para desacelerar a progressão da lesão renal; o alopurinol quando há hiperuricemia; o bicarbonato na acidose metabólica com HCO_3^- abaixo de 18 mEq/L; além de suplementos vitamínicos^{2,5}.

OBJETIVO

Relatar um caso de doença do armazenamento de glicogênio tipo Ib, enfatizando sua clínica, e a importância de um diagnóstico precoce para um melhor manejo do paciente.

MÉTODO

Revisão de prontuário.

RELATO DE CASO

Identificação: T.S.O. , 3 meses, sexo feminino, cor branca, natural e residente em Campos dos Goytacazes, RJ.

Queixa principal: Irmã portadora de doença do armazenamento de glicogênio.

História da doença atual: Mãe trouxe lactente ao serviço de Pediatria para investigação devido ao quadro da irmã, não apresentando nenhuma queixa.

História patológica pregressa: Relata rinite alérgica. Nega alergia medicamentosa. Teste do Pezinho, Orelhinha e Oftalmológico negativos.

História gestacional: G3 P2 A1. Segunda da prole, nascida a termo com 38 semanas, cesariana, sem intercorrências na gestação.

Peso ao nascer: 2.515g, comprimento: 46cm.

História vacinal: Em dia.

História alimentar: Aleitamento materno exclusivo.

História do desenvolvimento: Sorriso social aos 2 meses de vida. Com 3 meses, senta com apoio e quando colocada de bruços, levanta a cabeça .

História familiar: Mãe, 32 anos, do lar, hipertensa, nega tabagismo e etilismo. Pai, 39 anos, hipertenso, motorista, nega tabagismo e etilismo. Irmã, 2 anos, portadora de Glicogenose Ib, confirmada com biópsia hepática.

História social: Casa de alvenaria com 5 cômodos, morando 4 pessoas, sendo 2 adultos e 2 menores. Tem água encanada e fossa. Sem animais domésticos.

Exame físico: Lactente com 4.650g, 53cm de estatura, em bom estado geral, ativa e reativa, normocorada, hidratada, acianótica, anictérica, eupnéica, apirética, fontanela anterior normotensa, boa perfusão capilar. Aparelho cardiovascular: ritmo cardíaco regular em 2 tempos; bulhas normofonéticas, sem sopro; frequência cardíaca: 120 batimentos por minutos. Aparelho respiratório: murmúrio vesicular audível bilateralmente sem ruídos adventícios; frequência respiratória: 40 incursões por minuto. Abdome: globoso, flácido,

fígado aumentado a 5cm do rebordo costal direito e apêndice xifóide; peristáltico. Membros inferiores: sem edema. Pulsos femorais normais. Ortolani negativo.

Exames: Hemograma sem alteração; Glicemia: 30mg/dl; Colesterol total: 153mg/dl; Triglicerídeos: 782mg/dl; Ácido úrico: 5,7mg/dl; TGO: 73U/L; TGP: 62U/L; Fosfatase Alcalina: 135U/L; ?-GT: 261U/L; Ácido láctico: 7,5 mmol/L; Eletrólitos normais; Gasometria venosa: pH: 7,23, Base excess: -12,6, Acidose Metabólica. Ultrassonografia abdominal demonstrou fígado de dimensões aumentadas, textura sonográfica aumentada difusamente e contornos normais.

Lactente com 5 meses retornou para consulta. Mãe relatou que menor teve diminuição do débito urinário e na última consulta com nutrólogo, há 1 mês, foi iniciada alimentação complementar com iogurte natural e papas salgadas. Exame físico: Menor com 5.120g, 58cm de estatura, fígado mantendo-se a 5 cm do rebordo costal direito e restante do exame físico sem alteração. Solicitados EAS e urocultura que foram normais.

Com 6 meses e meio, retornou ao ambulatório com lactente apresentando deficiência ponderoestrutural, hepatomegalia volumosa além de discreta esplenomegalia, com peso de 5.400g e restante do exame físico normal.

Com 7 meses e meio, mãe relata que foi à consulta de revisão com nutrólogo e devido à gasometria arterial (pH: 7,24; pCO₂: 28,8; HCO₃: 12,4; BE:-14,3.) foi instituído bicarbonato de sódio e recomendada a redução da oferta de leite materno. Menor mantendo taquipnéia devido à alcalose respiratória compensadora de acidose metabólica e apresentando "face de boneca".

DISCUSSÃO

Conforme relatado acima, o diagnóstico estabelecido no presente caso foi de Doença do Armazenamento do glicogênio Tipo Ib, baseando-se no fato da paciente ter apresentado hepatomegalia, e história familiar positiva com irmã apresentando a doença confirmada por biópsia hepática. Vale ressaltar que esta patologia é de herança genética autossômica recessiva^{3,4,1,5}. Dessa forma, não houve discordância no fechamento do diagnóstico mesmo sem o estudo genético ou biópsia hepática da lactente. Entretanto, a menor encontra-se na faixa etária posterior de maior incidência de sintomas iniciais da doença, que em sua grande maioria ocorrem nos primeiros 28 dias de vida³, sendo investigada, neste caso, aos 3 meses. O achado na evolução de deficiência ponderoestatural e "face de boneca" também contribuiu para o diagnóstico.

A paciente também apresentou alterações laboratoriais compatíveis com a doença: hipoglicemia, hipertrigliceridemia, hiperuricemia, neutropenia, acidose metabólica, hiperlactatemia. Existe a possibilidade de ocorrência de uma neutropenia menor ou igual a 1.000cel/ml, correlacionada com a presença de doença inflamatória intestinal, infecções piogênicas, gengivostomatite recorrente, o que não ocorreu no caso acima^{1,2,4}. Além disso, poderiam estar presentes alterações plaquetárias com tendência a sangramentos, porém não foi solicitado o tempo de sangramento nem a contagem de plaquetas e não houve alterações clínicas que sugerissem distúrbios plaquetários.

É importante ressaltar que a hepatomegalia volumosa é devido à deposição acentuada de lipídios e acúmulo de glicogênio no fígado. Vale lembrar que nos momentos de hipoglicemia, há uma

lipólise e esterificação dos ácidos graxos livres consequentemente causando hiperlipidemia, principalmente hipertrigliceridemia e esteatose hepática pela sua captação exacerbada^{1,2}.

Devido à hipoglicemia, pode ocorrer também: irritabilidade, sudorese, cianose, apnéia, déficit do crescimento, "face de boneca", convulsões e hiperlactatemia, resultando em acidose metabólica grave e hiperventilação por alcalose respiratória compensatória². Nestes casos está indicado o uso de bicarbonato de sódio, como ocorreu no caso relatado. Porém, dentre os sintomas descritos, não houve relato de convulsão, cianose e apnéia. É importante esclarecer que a indicação para administração de bicarbonato se dá quando seu valor é menor que 18mEq/L. Sendo assim, a conduta realizada foi correta, já que o valor do bicarbonato era de 12,4mEq/L.

Além disso, é importante um acompanhamento nutricional rigoroso, como foi feito pela pediatra encaminhando a paciente para um nutrólogo, porém não foi instituído o amido de milho cru que é a melhor fonte de carboidrato nestes casos, devido seu uso ser recomendado após oito meses de vida, por causar intolerância¹. É recomendado também que a dieta seja isenta de frutose e galactose, ou seja, sem leite, frutas e sacarose, como foi feito parcialmente com o leite materno. Estes substratos não podem ser metabolizados na deficiência de glicose-6-fosfatase e contribuem para uma bioquímica anormal com aumento do lactato e consequente acidose metabólica, sem melhoria da glicemia efetivamente.

Vale lembrar que pode ser feito o teste de tolerância ao Glucagon que contribui para o diagnóstico diferencial com a Glicogenose Tipo III, já que nesta há resposta ao teste pós-prandial e no tipo Ib não há resposta ao teste em jejum e nem ao pós-prandial¹.

CONCLUSÃO

Embora não tenha sido realizado estudo genético nem biópsia hepática para diagnóstico de certeza. O presente relato ilustra as alterações clínicas e laboratoriais, além da história familiar, compatível com a doença do armazenamento de glicogênio tipo Ib.

REFERÊNCIAS

1. Reis CVS, Penna FJ, Oliveira MCC, Roquete MLV. Glicogenose Tipo I. J Ped 1999; 75(4): 227-236.
2. Vidigal PG, Silva APGB. Uma compilação sobre glicogenose tipo I. Arq Ciênc Saúde Unipar 2008; 12(2): 157-164.
3. Basso LS, Speridião PGL, Neto UF. Terapia nutricional nas glicogenoses. The Electronic Journal of Pediatric Gastroenterology, Nutrition and Liver Disease. Disponível em: <http://e-gastroped.com.br/sep06/glicogenoses.htm>. Acesso em: 6 de setembro de 2008.
4. Özen H. Glycogen storage diseases: New perspectives. World Journal of Gastroenterology 2007; 13(18): 2541-2553.
5. Antunes JS, Fontes R. Glicogenose Tipo I: Disfunção do Complexo Glicose-6-fosfatase. Arq Med 2009; 23(3): 109-117.
6. Guyton AC, Hall JE. Tratado de Fisiologia Médica. 10a ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan; 2002.
7. Kliegman RM. Nelson Tratado de Pediatria. 18a Ed. Rio de Janeiro, RJ: Elsevier; 2009.