

**DOENÇA DE DEPOSITO DE GLICOGÊNIO: ASPECTOS DIAGNÓSTICOS E
NEUROLÓGICOS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES**

Julio Henrique Muzetti
juliomuzetti@gmail.com

Daniel Almeida do Valle
Mara Lúcia Schmitz Ferreira Santos
Mara Lúcia Cordeiro

Doença de Depósito de Glicogênio : aspectos diagnósticos e neurológicos em crianças e adolescentes

Muzetti, J. H.; Do Valle, D. ; Santos, M. L. S. F. Cordeiro, M. L

Hospital Pequeno Príncipe
Faculdades Pequeno Príncipe
Instituto de Pesquisa Pelé Pequeno Príncipe

INTRODUÇÃO

As Doenças de Depósito de Glicogênio (sigla em inglês GSD: *Glycogen Storage Disease*) são afecções raras hereditárias decorrentes de erro metabólico de enzimas responsáveis pela síntese ou degradação do glicogênio, o acúmulo anormal de glicogênio ocorre em diferentes órgãos, principalmente no fígado e músculos. Atualmente, existem mais de 12 tipos de GSD baseados em diferentes deficiências enzimáticas (AYDEMIR et al., 2016).

A suspeita clínica ocorre em base de um conjunto de características clínicas e bioquímicas. O exame clínico pode apresentar alterações sugestivas das glicogenoses como protuberância abdominal, baixa estatura, hipotonia muscular e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (RAKE et al., 2002). Presença de alterações laboratoriais podem ser evidentes em pacientes com glicogenoses em virtude do tipo de doença apresentada, os achados mais comuns são hipoglicemia, acidose láctica, hiperuricemia, hiperlipidemia, alterações hematológicas como neutropenia e anemia, além de alterações renais decorrentes do acúmulo de glicogênio (BANDSMA et al., 2008).

O principal objetivo dessa pesquisa foi avaliar os aspectos demográficos, clínicos, genéticos, moleculares e acometimento neuronal de pacientes pediátricos diagnosticados com GSD. Espera-se contribuir com a escassa literatura científica da GSD em pediatria.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, observacional, descritivo, realizado no Hospital Infantil Pequeno Príncipe. Foram incluídos crianças e adolescentes com diagnóstico de glicogenose hepática, entre 2 a 17 anos, de ambos os sexos. Para o diagnóstico genético foram considerados os pacientes com mutações patogênicas bialélicas nos genes *G6PC*, *PHKB*, *SLC37A4* ou mutação em heterozigose simples nos genes *PHKA1* e *PHKA2* em pacientes do sexo masculino. Foram excluídos pacientes com doenças neurodegenerativas associadas. Os aspectos cerebrais foram analisados por ressonância magnética de crânio, correlacionando alterações de neuroimagem com clínica, genótipo e controle metabólico alcançado. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, parecer CAAE: 31888620.6.0000.0097.

RESULTADOS PRELIMINARES

- 1) **Dados demográficos:** A amostra estudada foi composta de 12 pacientes, sendo 9 do sexo masculino (75%) e 3 do sexo feminino (25%). A maior parte (60%) dos pacientes estão enquadrados na faixa etária de 0 a 5 anos, seguida pela faixa etária de 10 a 15 anos (25%) e em menor número os pacientes entre 5 a 10 anos (15%).

2) **Dados genéticos:** 6 pacientes apresentaram o subtipo glicogenose Ia (GSD Tipo Ia), 4 casos com GSD IXa, e 1 caso com subtipo Ib e IXb, respectivamente. Conforme ilustra figura 1.

3) **Resultados de neuroimagem:** Dos 12 casos em estudo, 4 casos (33,5%) apresentam alteração em exame de neuroimagem e destes 3 (75%) correspondem a forma de GSD Ia. Alterações diversas foram encontradas nos exames chamando atenção lesões retráteis acometendo os polos occipitais posteriores com perda de volume e tênues alterações de sinais, mais evidentes a direita, sugerindo lesões sequelares, provavelmente relacionadas a hipoglicemia.

DISCUSSÃO

Nessa pesquisa foi encontrada uma prevalência maior de glicogenoses em crianças do sexo masculino. Esse achado não foi descrito por outros autores, que relatam haver uma prevalência igual entre os sexos (LABRUNE et al.,1997). Essa diferença pode ser devida à alta prevalência de GDS IXa entre os participantes do presente estudo. Isso porque essa glicogenose é uma doença recessiva ligada ao cromossomo X, que está mais relacionada ao sexo masculino (KANUNGO et al.,2018.)

Assim como identificada em outros estudos, a GSD Ia foi a mais prevalente (REIS et al., 1999). Diferentemente do observado na literatura, onde a GSD III é a segunda forma mais frequente, nenhum paciente no presente estudo foi diagnosticado com esse subtipo. A GSD IXa é considerada uma forma rara de GSD, com prevalência estimada de < 1:100.000 e cerca de 50 casos descritos em literatura (KANUNGO et al., 2018.) Contudo, entre os participantes dessa pesquisa, esse subtipo de glicogenose foi a segunda forma mais frequente. Isso pode ser devido ao fato da GSD IXa ser oligossintomática e haver subdiagnóstico desta população em outros centros, necessitando haver novos estudos para esse fato.

As alterações em neuroimagem ocorreram em apenas uma pequena parte da amostra analisada. Isso pode ter ocorrido devido a grande parte dos pacientes do estudo apresentarem idade entre 0 e 5 anos, o que permitiu uma intervenção precoce, gerando melhor controle clínico e evitando sequelas neurológicas decorrentes dos episódios de hipoglicemia.

Apesar da dificuldade em topografar a exata localização da lesão por hipoglicemia, evidências apontam para um envolvimento do lobo frontal, temporal e gânglios de base (RANKINS et al., 2005), locais em que houve maior quantidade de lesões demonstradas pelos exames de neuroimagem.

CONCLUSÃO

Nessa pesquisa foram encontrados dados que podem contribuir para a escassa literatura científica da GSD em crianças e adolescentes.

PALAVRAS – CHAVE: Glicogenoses , Hipoglicemia, Genética

REFERÊNCIAS

- AYDEMIR, Y. et al. Evaluation of central nervous system in patients with glycogen storage disease type 1a. **Turkish Journal of Pediatrics**, v. 58, n. 1, p. 12–18, 2016.
- ALAGILLE D. Inborn errors of metabolism. In: Roy CC, Silverman A, Alagille D. **Pediatric Clinical Gastroenterology**. 4^a ed, Mosby St. Louis, 1995; p 812-76.
- BANDSMA, R. H. J. et al. Increased de novo lipogenesis and delayed conversion of large VLDL into intermediate density lipoprotein particles contribute to hyperlipidemia in glycogen storage disease type 1a. **Pediatric Research**, v. 63, n. 6, p. 702–707, 2008
- KANUNGO, SHIBANI; WELLS, KIMBERLY; TRIBETT TAYLOR; EL-GHARBAWY, ARREEG, **Glycogen metabolism and glycogen storage disorders**, 2018
- LABRUNE P, TRIOCHE P, DUVALTIER I, CHEVALIER P, ODIÈVRE M. Hepatocellular adenomas in glycogen storage disease type I and III: a series of 43 patients and review of the literature. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**. 1997 Mar;24(3):276-9
- MAIRE I, BAUSSAN C, MOATTI N, MATHIEU MONNIER A. **Biochemical diagnosis of hepatic glycogen storage diseases: 20 years French experience**. Clin Biochem 1991;24:169-78
- MELIA D, PARENTI G, DELLA CASA R, et al. Brain damage in glycogen storage diseases type 1. **J. Pediatr** 2004;144:637-42.
- RAKE, J. P. et al. Guidelines for management of glycogen storage disease type I - European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). **European Journal of Pediatrics, Supplement**, v. 161, n. 1, p. 112–119, 2002b.
- RANKINS, D. et al. The impact of acute hypoglycemia on neuropsychological and neurometabolite profiles in children with type 1 diabetes. **Diabetes Care**, v. 28, n. 11, p. 2771–2773, 2005.
- REIS CVS, PENNA FJ, OLIVEIRA MCC, Roquete MLV. Glicogenose tipo I. **J Ped** 1999;75:277-35.
- SHIN, Y. S. Glycogen Storage Disease: Clinical, Biochemical, and Molecular Heterogeneity. **Seminars in Pediatric Neurology**, v. 13, n. 2, p. 115–120, 2006.