

BMJ Best Practice

Doença de depósito de glicogênio tipo 1

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	6
Classificação	7
Prevenção	8
Prevenção primária	8
Rastreamento	8
Prevenção secundária	8
Diagnóstico	9
Caso clínico	9
Abordagem passo a passo do diagnóstico	9
Fatores de risco	10
Anamnese e exame físico	10
Exames diagnóstico	12
Diagnóstico diferencial	13
Tratamento	16
Abordagem passo a passo do tratamento	16
Visão geral do tratamento	18
Opções de tratamento	19
Novidades	22
Acompanhamento	23
Recomendações	23
Complicações	23
Prognóstico	26
Diretrizes	27
Diretrizes de diagnóstico	27
Diretrizes de tratamento	27
Recursos online	28
Referências	29
Imagens	32
Aviso legal	33

Resumo

- ◇ Distúrbio de quebra do glicogênio e gliconeogênese, geralmente apresenta-se na primeira infância com hipoglicemia, hiperlactacidemia, hipertrigliceridemia e hepatomegalia.
- ◇ Fornecimento de uma fonte contínua de glicose é a base do tratamento, muitas vezes sob a forma de alimentação frequente com amido de milho cru.
- ◇ As sequelas em longo prazo incluem adenomas hepáticos, carcinoma hepatocelular e nefropatia.

Definição

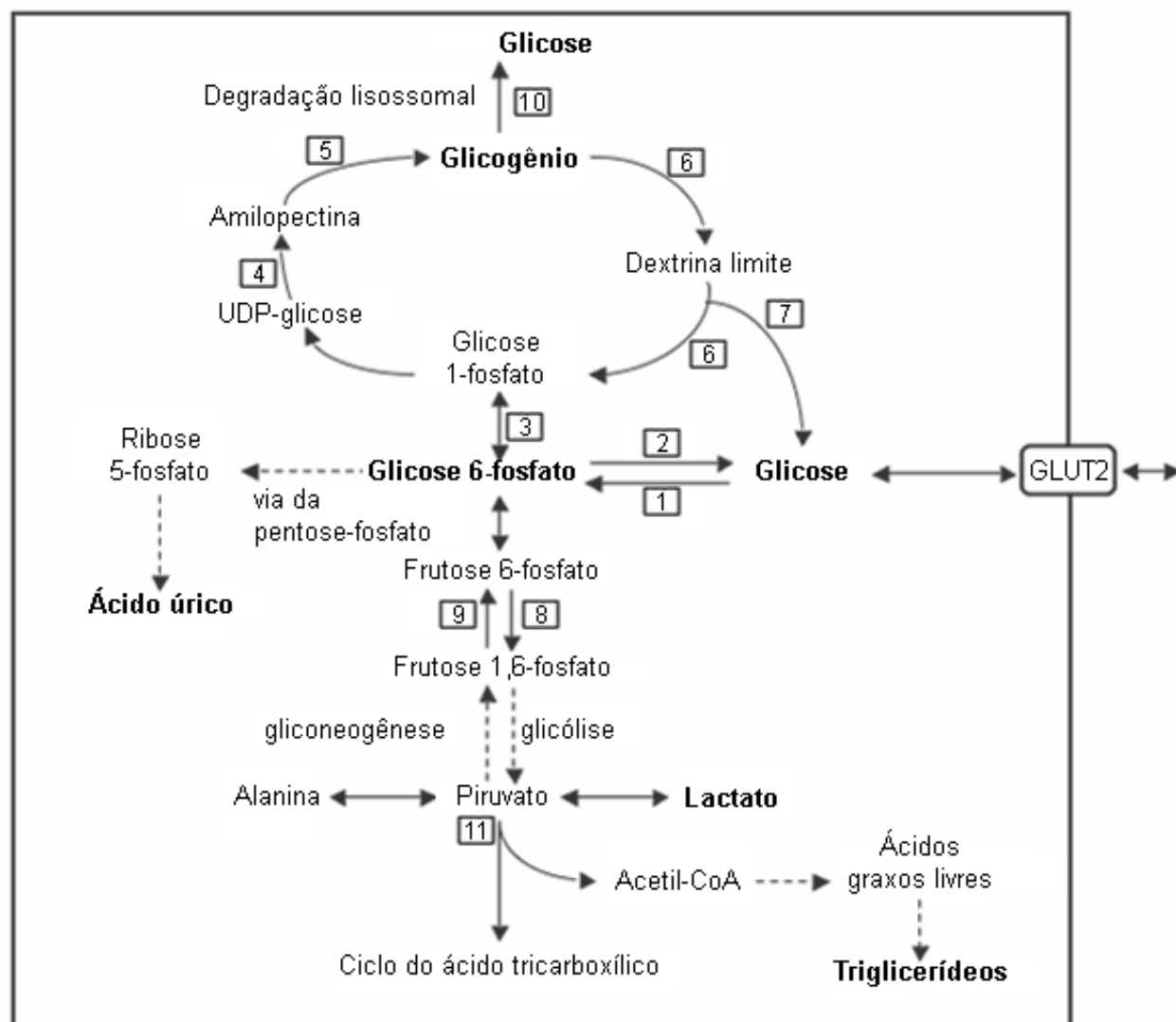
A doença de depósito de glicogênio tipo I (DDG I) é um distúrbio da produção de glicose. Apresenta-se durante o primeiro ano de vida, geralmente com hipoglicemia sintomática quando o intervalo de alimentação de uma criança é aumentado ou a alimentação normal é interrompida por doença aguda. As características clínicas de apresentação tipicamente incluem hepatomegalia, hiperlactacidemia e hipertrigliceridemia. Geralmente, observa-se neutropenia na DDG tipo Ib. Todo o conteúdo aqui exposto se refere à DDG tipo I, que inclui o tipo Ia e tipo Ib, salvo indicação contrária.

Epidemiologia

A prevalência estimada da doença de depósito de glicogênio 1 (DDG 1) é de 1 em 100,000 nascimentos. Afeta os sexos igualmente e é transmitida como um caráter autossômico recessivo. A taxa geral de portadores é de 1 em 150; no entanto, a DDG 1a é mais comum entre pessoas com ascendência judaica asquenaze, na qual cerca de 1 em 68 são portadores. A DDG tipo 1b é significativamente menos frequente, com uma prevalência de aproximadamente 1 em 1,000,000. Nenhum grupo ou população étnico de alto risco foram identificados.[1]

Etiologia

A doença de depósito de glicogênio (DDG I) é causada por mutações no gene G6PC que resultam em falta de atividade normal do complexo de enzimas hepáticas que consiste de transportador de glicose-6-fosfato (G6PT) e glicose-6-fosfatase-alfa, as quais catalisam a etapa final da produção de glicose a partir de glicose-6-fosfato. A glicose-6-fosfatase-alfa está presente nos tecidos gliconeogênicos (fígado, rim, intestino). A glicose-6-fosfatase-beta é expressa nos neutrófilos. A deficiência dessa enzima causa disfunção dos neutrófilos e neutropenia, mas não compartilha o fenótipo do metabolismo de glicose alterado encontrado na DDG I.



Esquema simplificado da síntese de glicogênio e degradação no fígado

Criado pelo Dr. Joseph I. Wolfsdorf; usado com permissão

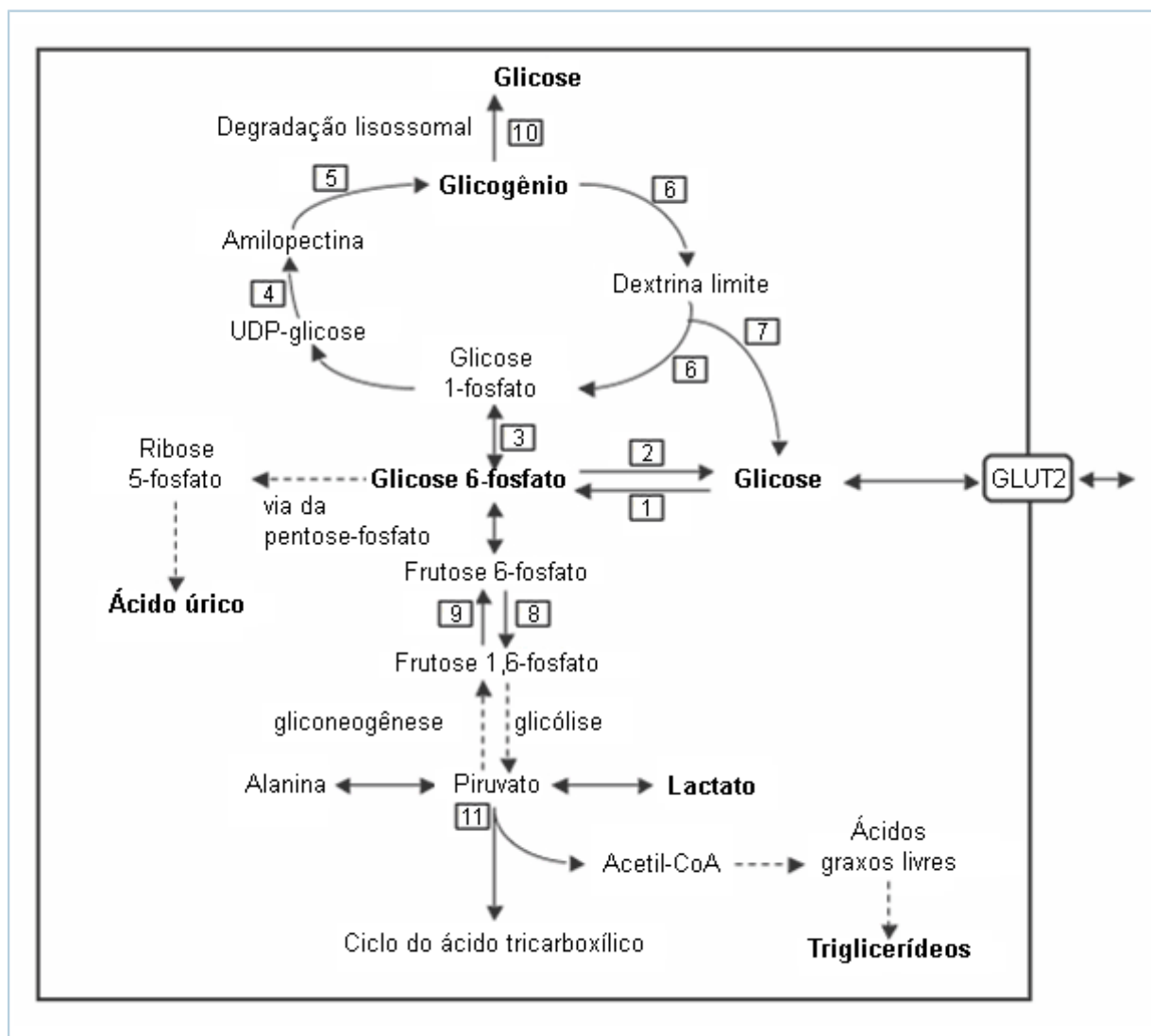
Legenda do esquema: UDP-glicose, uridina difosfato glicose; 1. hexoquinase/glicoquinase; 2. glicose 6-fosfatase; 3. fosfoglicomutase; 4. glicogênio sintase; 5. enzima ramificante; 6. glicogênio fosforilase; 7. enzima desramificante; 8. fosfofrutoquinase; 9. frutose 1,6-bisfosfatase; 10. maltase ácida; 11. piruvato desidrogenase.

Aproximadamente 80% dos pacientes com DDG 1 têm atividade catalítica deficiente desse sistema enzimático, o que causa a DDG 1a. Mais de 80 mutações diferentes foram encontradas no gene (G6PC) que codifica a glicose-6-fosfatase em pacientes com DDG 1a. Essas mutações não foram encontradas em pacientes com DDG 1b, que é causada pela falha do transporte de glicose-6-fosfato para o lúmen do retículo endoplasmático por causa de uma mutação no gene SLC37A4 (G6PT1) que codifica o transportador de glicose-6-fosfato T1 (G6PT). Aproximadamente 80 mutações no SLC37A4 (G6PT1) foram identificadas.[2]

Fisiopatologia

A doença de depósito de glicogênio (DDG) 1 resulta da falta de atividade do complexo de enzimas hepáticas que consiste de transportador de glicose-6-fosfato (G6PT) e glicose-6-fosfatase-alfa, essenciais para a quebra de glicogênio no fígado e rim. A incapacidade de converter glicose-6-fosfato em glicose resulta em hipoglicemia entre as refeições. A glicose-6-fosfato é desviada para vias alternativas que resultam em 3 consequências metabólicas importantes:[2]

- Hiperlactacidemia, que se desenvolve como um subproduto do aumento da glicólise
- Hiperuricemia, que surge por causa do desvio da glicose-6-fosfato para a via da pentose fosfato
- Hipertrigliceridemia, que surge por causa do aumento da produção e da diminuição da depuração de triglicerídeos.



Esquema simplificado da síntese de glicogênio e degradação no fígado

Criado pelo Dr. Joseph I. Wolfsdorf; usado com permissão

Legenda do esquema: UDP-glicose, uridina difosfato glicose; 1. hexoquinase/glicoquinase; 2. glicose 6-fosfatase; 3. fosfoglicomutase; 4. glicogênio sintase; 5. enzima ramificante; 6. glicogênio fosforilase; 7. enzima desramificante; 8. fosfofrutoquinase; 9. frutose 1,6-bisfosfatase; 10. maltase ácida; 11. piruvato desidrogenase.

Classificação

Doença de depósito de glicogênio tipo 1 (DDG 1)

- Atividade catalítica deficiente do sistema da enzima glicose-6-fosfatase (DDG tipo 1a)
- Transporte deficiente de glicose-6-fosfato para o interior do retículo endoplasmático (DDG tipo 1b)

Prevenção primária

Se os defeitos genéticos são hereditários, não há maneira de evitar a doença de depósito de glicogênio tipo 1 (DDG 1). O rastreamento genético deve ser considerado em populações de alto risco (por exemplo, detecção de portadores no pré-natal em parceiros de um portador conhecido de uma mutação da DDG 1 e em algumas populações judaicas, nas quais as taxas de portadores de DDG 1a são elevadas).^[3]

Rastreamento

A doença de depósito de glicogênio tipo 1 (DDG 1) é um distúrbio raro. O rastreamento de rotina geralmente não é realizado. No entanto, o rastreamento genético deve ser considerado em populações de alto risco (por exemplo, detecção de portadores no pré-natal em parceiros de um portador conhecido de uma mutação da DDG 1 e em algumas populações judaicas, nas quais as taxas de portadores de DDG 1 são elevadas).^[3]

Prevenção secundária

A terapia intensiva com glicose pode evitar ou adiar muitas das sequelas da doença metabólica.

Disfunção tubular renal distal é quase universal em adolescentes e adultos, além de ser associada a defeitos de acidificação, hipercalcúria e hipocitratúria.^[21] ^[32] A combinação de concentrações de citrato urinário baixo e cálcio urinário alto predispõe os pacientes a nefrocalcinose e nefrolitíase,^[21] e a suplementação de citrato pode prevenir essas complicações.

Caso clínico

Caso clínico #1

Um lactente do sexo feminino com 5 meses de idade é levado ao pronto-socorro com irritabilidade e respiração rápida. A anamnese revela episódios frequentes de irritação quando o intervalo de alimentação é estendido além de 3 a 4 horas. Ela nunca dormiu a noite toda. Durante sua recente doença a alimentação foi limitada. No exame físico, ela tem rinorreia evidente, eritema faríngeo, taquipneia e murmúrios vesiculares nítidos. O abdome é protuberante e a borda hepática é palpável 10 cm abaixo da margem costal. Exames laboratoriais mostram glicose plasmática de 1.9 mmol/L (35 mg/dL), acidose do anion gap, hiperlactacidemia, hiperuricemia e hipertrigliceridemia, além de uma radiografia torácica que mostra hiperinsuflação leve.

Outras apresentações

Os sintomas manifestos clínicos da doença de depósito de glicogênio tipo 1 (DDG 1) variam de acordo com a idade do paciente. Embora a hipoglicemia sintomática possa aparecer logo após o nascimento, a maioria dos pacientes é inicialmente assintomática se for alimentada frequentemente com glicose suficiente para evitar a hipoglicemia. Outras características podem incluir hiperpneia decorrente de acidose láctica. A DDG 1 ocasionalmente é diagnosticada quando hepatomegalia e um abdome protuberante são descobertos durante um exame físico de rotina. Crianças sem tratamento podem ter uma aparência cushingoide, retardo do crescimento pândero-estatural e desenvolvimento motor tardio. O desenvolvimento social e cognitivo poderá ser afetado se o lactente sofrer dano cerebral por causa de convulsões hipoglicêmicas recorrentes.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

Em geral, há achados característicos na história e no exame físico do paciente. Quando há suspeita de doença de depósito de glicogênio (DDG) 1, são realizados exames laboratoriais e a confirmação de um diagnóstico geralmente é obtida por análise mutacional.^[4] É necessária uma biópsia hepática na minoria dos pacientes com suspeita de DDG 1 sem uma mutação gênica identificável.

História

Um diagnóstico de DDG 1 é corroborado por uma história que inclui incapacidade de tolerar jejum, que muitas vezes se manifesta quando não é possível dormir a noite toda sem receber alimentação. Episódios de irritabilidade ou letargia que remitem após alimentação também indicam DDG 1 como um diagnóstico possível. A tendência ao sangramento (por exemplo, epistaxe, equimoses ou sangramento prolongado após cirurgia) é causada pela função plaquetária comprometida na DDG 1.

Exame físico

Hepatomegalia com abdome distendido no exame físico é uma característica diferenciadora. Rins aumentados também ocorrem na maioria dos pacientes, mas só podem ser demonstrados pela ultrassonografia abdominal. Outros achados físicos podem incluir hiperpneia decorrente de acidose láctica. Também pode ser observado retardo do crescimento pândero-estatural. Lactentes não tratados

ou tratados de forma inadequada e crianças podem apresentar uma aparência cushingoide, e xantomas eruptivos em superfícies extensoras podem estar presentes em pacientes com hiperlipidemia extrema.

Exames laboratoriais iniciais

Investigações iniciais devem incluir glicose sérica, bicarbonato sérico, ácido láctico sérico, triglicerídeos e testes da função hepática séricos. Durante a primeira infância, a concentração de glicose sanguínea cai tipicamente para <40 mg/dL em 3 a 4 horas após uma alimentação e é acompanhada por hiperlactacidemia e acidose metabólica (sugerida por baixo nível de bicarbonato sérico). O soro pode estar turvo ou leitoso com níveis muito altos de triglicerídeos e moderadamente elevados de colesterol. O ácido úrico sérico é elevado e os níveis de aspartato transaminase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) geralmente também são elevados.

Exames laboratoriais de provocação

Atualmente, os exames de provocação quando há suspeita de DDG 1 são necessários menos frequentemente, graças à disponibilidade de análises de mutação. A indução de hipoglicemia por jejum com monitoração cautelosa sob condições de controle pode produzir distúrbios metabólicos graves e, portanto, só deve ser realizada por um especialista em metabolismo. Se houver suspeita de glicogenose como na DDG 1, a provável natureza da deficiência enzimática pode ser determinada por estudos de jejum ou por um teste de estímulo por glucagon, ambos em conjunto com estudos metabólicos seriados. Por exemplo, pacientes com DDG 1 que se submetem a um teste de estímulo por glucagon mostram pouco ou nenhum aumento na concentração de glicose sanguínea após receberem glucagon, mas o nível de lactato no sangue, tipicamente já elevado de forma acentuada, tende a aumentar ainda mais.

Exames laboratoriais específicos

Análise mutacional é recomendada para confirmar a DDG 1 e também está disponível para todos os outros tipos de DDG. [\[GeneTests\]](#) [\[Glycogen storage disease laboratory at Duke University\]](#) Uma biópsia hepática para medição da atividade de glicose-6-fosfatase pode ser necessária na pequena minoria de pacientes que não tem uma mutação gênica identificável.

Fatores de risco

Fortes

história familiar

- Probabilidade de 1:4 de que o descendente seja afetado se houver um irmão afetado.

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

história familiar de doença de depósito de glicogênio tipo 1 (DDG 1) (comum)

- Considerado um fator de risco importante.

alimentações frequentes (comum)

- É possível que lactentes nunca consigam dormir a noite inteira sem receber alimentação.

hepatomegalia (comum)

- Uma característica diferenciada de DDG 1. Rins aumentados também ocorrem na maioria dos pacientes, mas só podem ser demonstrados pela ultrassonografia abdominal.

abdome distendido (comum)

- Esse sinal é secundário à hepatomegalia.

Outros fatores de diagnóstico**hiperpneia (comum)**

- Episódios de respiração rápida podem ser causados por acidose metabólica.

retardo do crescimento pômdero-estatural (comum)

- Acidose metabólica crônica pode resultar em deficiência do crescimento.

letargia (comum)

- Pode ser resultado de hipoglicemia, acidose metabólica ou ambas.

hipotonia (comum)

- Redução da massa muscular.

tendência ao sangramento (comum)

- Epistaxe, equimoses e sangramento prolongado após cirurgia odontológica (ou outra cirurgia) são causados pela função plaquetária comprometida na DDG 1.

atraso do desenvolvimento (incomum)

- Ocorre apenas se convulsões hipoglicêmicas recorrentes resultarem em dano cerebral.

náuseas e vômitos (incomum)

- Podem ser resultado de hipoglicemia e acidose láctica.

convulsões (incomum)

- Podem ser causadas por hipoglicemia.

aparência cushingoide (incomum)

- Pode estar presente em lactentes não tratados ou tratados inadequadamente e crianças.

xantomas eruptivos (incomum)

- Podem estar presentes em superfícies extensoras em pacientes com hiperlipidemia extrema.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
glicose sérica <ul style="list-style-type: none"> Um baixo nível de glicose é obtido durante jejum ou doença aguda. O nível de glicose deve ser obtido como parte da avaliação inicial. Medições seriadas costumam ser úteis. 	baixa
bicarbonato sérico <ul style="list-style-type: none"> É obtido um baixo nível de bicarbonato durante jejum ou doença aguda. Esse teste é essencial para a caracterização da DDG 1. 	baixa
ácido láctico sérico <ul style="list-style-type: none"> É obtido um alto nível de ácido láctico durante jejum ou doença aguda. Esse teste é essencial para a caracterização da DDG 1. 	elevado
ácido úrico sérico <ul style="list-style-type: none"> É obtido um alto nível de ácido úrico durante jejum ou doença aguda. Esse teste é essencial para a caracterização da DDG 1. 	elevado
triglicerídeos séricos <ul style="list-style-type: none"> São obtidos níveis elevados de triglicerídeos durante jejum ou doença aguda. Esse teste é essencial para a caracterização da DDG 1. 	elevado
função hepática (aspartato transaminase [AST] e alanina aminotransferase [ALT]) <ul style="list-style-type: none"> Os níveis de AST e/ou ALT podem estar elevados no diagnóstico ou em estágios avançados da doença. Esses testes são essenciais para a caracterização da DDG 1. 	elevado

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
teste de estímulo por glucagon <ul style="list-style-type: none"> Além de estudos em jejum, as respostas de glicose e lactato ao glucagon, 4 a 6 horas após uma refeição ou após a administração de glicose oral, constituem um teste funcional valioso para avaliar uma criança com suspeita de doença de depósito de glicogênio (DDG). Amostras de sangue para medição das concentrações de glicose e lactato são colhidas 1 minuto antes e 15, 30, 45 e 60 minutos após a injeção de glucagon. Em uma criança com suspeita de DDG 1, o glucagon causa pouco ou nenhum aumento na concentração de glicose sanguínea. Por outro lado, o nível de lactato sanguíneo, que tipicamente já é bastante elevado, aumenta ainda mais. 	níveis de glicose estáveis, aumento dos níveis de ácido láctico

Exame	Resultado
análise gênica <ul style="list-style-type: none"> A identificação de mutações da DDG 1 confirma o diagnóstico. Essas mutações são herdadas de forma autossômica recessiva. Vários laboratórios oferecem o sequenciamento do gene. [GeneTests] [Glycogen storage disease laboratory at Duke University] [PreventionGenetics] 	identificação de mutações
biópsia hepática <ul style="list-style-type: none"> A avaliação da atividade enzimática no tecido da biópsia talvez seja necessária em uma pequena minoria de pacientes que não têm uma mutação gênica identificável. Esse teste extremamente especializado é oferecido em alguns centros de ensino superior. 	redução da atividade de glicose-6-fosfatase

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Doença de depósito de glicogênio tipo 3 (DDG 3)	<ul style="list-style-type: none"> As características diferenciadoras da DDG 3 incluem o retardo de crescimento. Cerca de 70% dos pacientes têm fraqueza muscular, mas isso geralmente não é clinicamente significativo na infância. Hipoglicemia é comum, mas após a primeira infância geralmente é menos grave que na DDG 1, pois a gliconeogênese está intacta. Os pacientes podem ser capazes de tolerar períodos maiores de jejum que aqueles com DDG 1. Os lactentes podem permanecer assintomáticos mediante uma programação de refeições frequentes típica e não se sujeitam a ficar tão gravemente doentes com infecções e outros estressores que perturbam a dieta, como ocorre em crianças com DDG 1. 	<ul style="list-style-type: none"> As concentrações de colesterol plasmático, creatina quinase (CK) e beta-hidroxibutirato devem ser medidas no início da infância para permitir distinção da DDG 1. Elevações nos níveis de aspartato transaminase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) geralmente são maiores (podem ser >1000 unidades/L) que na DDG 1. Os rins não são aumentados e a função renal é normal. Atualmente, a análise de mutações é o método preferido usado para estabelecer um diagnóstico específico para essa doença.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Doença de depósito de glicogênio tipo 6 e 9 (DDG 6 e 9)	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes com DDG 6 (deficiência de glicogênio fosforilase) e DDG 9 (deficiência de fosforilase quinase) muitas vezes são clinicamente indistinguíveis. • Tipicamente, a hipoglicemia não é tão grave como na DDG 1 ou DDG 3; hipoglicemia sintomática durante a primeira infância é incomum, a menos que haja um jejum prolongado, que pode estar associada à hipercetose. • A acidose metabólica é rara. • Os sintomas manifestos comuns são a hepatomegalia e o abdome distendido observado durante um exame físico. • O crescimento físico pode ser comprometido durante a infância e o início da puberdade frequentemente é protelado, mas a retomada de crescimento durante a puberdade resulta em altura normal na idade adulta. • Anormalidades clínicas e bioquímicas melhoram gradualmente e a maioria dos pacientes adultos é assintomática. 	<ul style="list-style-type: none"> • No momento da hipoglicemia, os níveis de ácido úrico geralmente são normais, assim como o nível de lactato no sangue (embora os níveis de lactato sejam elevados em pacientes com uma mutação específica na subunidade gama). • Hipercolesterolemia pode ocorrer e cetose ocorre no jejum. Esse distúrbio deve ser considerado no diagnóstico diferencial de "hipoglicemia cetótica". • Após um jejum noturno, o nível de lactato sanguíneo é normal. • Atualmente, a análise de mutação é o método preferido usado para estabelecer um diagnóstico específico para essas doenças. • Um diagnóstico de DDG VI ou IX pode ser estabelecido por ensaios da atividade da fosforilase nos eritrócitos e leucócitos: a atividade de fosforilase do músculo, a histologia muscular e o conteúdo de glicogênio estão normais.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Doença de depósito de glicogênio tipo 11 (DDG 11)	<ul style="list-style-type: none"> • A DDG 11 (síndrome de Fanconi-Bickel) é um distúrbio extremamente raro causado por uma deficiência no facilitador do transporte de glicose (GLUT2) que tem um papel essencial no fígado, pâncreas, intestino e rim. • Os pacientes geralmente se apresentam na primeira infância com sintomas de hipoglicemia quando o intervalo entre as refeições aumenta. • Os sinais e sintomas diferenciadores incluem raquitismo hipofosfatêmico e uma tubulopatia semelhante à de Fanconi, que são características típicas da doença. • Muitos pacientes têm baixa estatura e podem ter diarreia crônica decorrente da má absorção de carboidratos. 	<ul style="list-style-type: none"> • A hipoglicemia cetótica em jejum e a hiperglicemia pós-prandial são características diferenciadoras essenciais, que se desenvolvem por causa do comprometimento da captação hepática de glicose e da secreção desordenada de insulina. • Outros achados laboratoriais incluem glicosúria, proteinúria, fosfatúria, hipergalactosemia, aminoacidúria generalizada e fosfatase alcalina elevada. • A análise de mutação do gene GLUT2 confirma o diagnóstico de doença de depósito de glicogênio (DDG) 11.
Deficiência de frutose 1-6-bifosfatase	<ul style="list-style-type: none"> • A deficiência de frutose 1-6-bisfosfatase é um distúrbio de gliconeogênese extremamente raro que compartilha muitas características clínicas e laboratoriais com a DDG 1. • Alguns lactentes apresentam hipoglicemia recorrente e acidose láctica grave no primeiro mês de vida. • A hipoglicemia ocorre entre os intervalos de alimentação, com jejum prolongado ou doença intercorrente. • Hepatomegalia se desenvolve por causa da infiltração de gordura e não é decorrente do acúmulo de glicogênio. 	<ul style="list-style-type: none"> • As anormalidades bioquímicas são semelhantes às da DDG 1, mas, ao contrário da DDG 1, quando a administração de glucagon é realizada no estado alimentado, a doença desencadeia uma resposta glicêmica rápida. • Teste genético para mutações em FBP1, o gene que codifica a frutose 1-6-bifosfatase, atualmente é o método preferido para confirmar o diagnóstico.

Abordagem passo a passo do tratamento

O tratamento da doença de depósito de glicogênio (DDG) 1 envolve o fornecimento contínuo de uma fonte alimentar de glicose para evitar que a concentração de glicose sanguínea caia abaixo do limite contrarregulador de glicose, ou para cerca de 3.9 a 4.2 mmol/L (70 a 75 mg/dL). Quando a hipoglicemia é evitada pelo fornecimento de uma quantidade apropriada de glicose durante o dia e a noite, as anormalidades bioquímicas melhoram, o tamanho do fígado diminui, a tendência ao sangramento é revertida e o crescimento melhora.[5]

Emergências de hipoglicemia

A hipoglicemia aguda é corrigida pela administração de glicose (via intravenosa ou enteral). Após a correção da hipoglicemia, a infusão de glicose deverá continuar para manter a euglicemia. Fluidos que contêm dextrose a 10% em taxas iguais ou maiores que aquelas de manutenção, geralmente, são suficientes para essas infusões. Diferente das emergências de hipoglicemia em pessoas com diabetes, o glucagon não deve ser usado.

A hipoglicemia aguda deve exigir investigações imediatas sobre outros distúrbios eletrolíticos ou metabólicos possíveis, em especial, a acidose láctica.

Fornecimento de glicose

Vários métodos podem ser utilizados para proporcionar uma fonte contínua de glicose a uma taxa suficiente para satisfazer as necessidades de glicose e manter a euglicemia nos intervalos entre as refeições. São administrados através do trato gastrointestinal por infusão intragástrica (sonda nasogástrica ou tubo de gastrostomia) ou pelo uso de alimentos com baixo índice glicêmico. Entre esses alimentos, o amido de milho cru tem as propriedades mais adequadas descritas até o momento (veja abaixo). Uma estimativa da quantidade mínima de glicose necessária pode ser obtida usando a fórmula para cálculo da taxa de produção de glicose basal que utiliza o peso corporal ideal do paciente. A quantidade precisa de glicose suplementar ou amido de milho cru e a posologia devem ser determinados empiricamente com base nos resultados do monitoramento clínico e bioquímico.[6] [7]

Os lactentes devem ser alimentados cada 2 a 3 horas com uma fórmula destituída de lactose ou sacarose. A fórmula deve conter um polímero de glicose (sólidos de xarope de milho ou maltodextrinas) que depois da digestão produzirá uma quantidade de glicose igual à taxa de produção de glicose calculada. Se a alimentação noturna for um problema, deve-se administrar uma alimentação contínua durante a noite com a mesma fórmula através de tubo de gastrostomia ou sonda nasogástrica com taxa controlada por uma bomba de infusão.[6] [7]

Fornecimento de amido de milho cru

Amido de milho cru administrado por via oral atua como um reservatório intestinal de glicose que é lentamente absorvida para a circulação. Em muitos centros, o amido de milho cru substituiu as alimentações frequentes de glicose ou de polímeros de glicose durante o dia e a infusão intragástrica contínua de glicose durante a noite. Foi usado com sucesso em lactentes de apenas 8 meses de idade.[6] [7] [8]

O amido de milho cru é administrado como uma pasta utilizando água ou fluido adoçado artificialmente, ou na fórmula para lactentes, administrado em intervalos de 3 a 5 horas durante o dia, e em intervalos de 4 a 6 horas durante a noite. A quantidade administrada é determinada multiplicando-se o intervalo de

tempo entre as alimentações pela exigência de glicose por hora para um peso corporal ideal. O horário e as quantidades ideais de alimentação intermitente com amido de milho cru para pacientes de diferentes idades são determinados empiricamente pelo monitoramento metabólico para garantir que os objetivos bioquímicos sejam alcançados.

Uma liberação prolongada de preparação de amido de milho está disponível, que geralmente expande a duração do jejum noturno em 2 a 5 horas, para que alguns adultos possam manter um controle metabólico ideal por até 10 horas.[9] Com essa preparação, a duração média do controle metabólico ideal é de 8 horas. Liberação prolongada de amido de milho é recomendada apenas para uso noturno, pois sua taxa de digestão pode ser muito baixa para atingir as necessidades metabólicas adequadas durante o dia. Não é recomendado para crianças com menos de 5 anos de idade.[10]

Gordura alimentar

A gordura alimentar deve ser restrita a cerca de 20% do consumo total de energia, igualmente distribuída entre gorduras monoinsaturadas, poli-insaturadas e saturadas. O colesterol alimentar é restrito a <300 mg/dia. Os carboidratos geralmente fornecem cerca de 60% a 65% das calorias diárias. Do total de calorias diárias, 30% a 45% são receitadas (a quantidade e o horário) na forma de amido de milho cru. A maioria dos carboidratos restantes da dieta deve ser idealmente de amidos com baixo índice glicêmico.

Com os requisitos de glicose receitados, a ingestão calórica total é determinada em grande parte pelo apetite do paciente, desde que a taxa de ganho de peso não seja excessiva. O nutricionista deve assegurar que o paciente consuma uma quantidade adequada de proteínas, gorduras, minerais e vitaminas para dar suporte ao crescimento ideal. Quando a glicose adequada é receitada para manter a euglicemia, produtos lácteos e frutas (apesar de seu respectivo teor de galactose e frutose) podem ser usados com moderação para fornecer nutrientes essenciais, minerais e vitaminas.[7]

Hiperuricemia

A hiperuricemia (a referência varia em crianças e adolescentes: sexo masculino 214 a 327 micromoles/L [3.6 a 5.5 mg/dL]; sexo feminino 214 a 238 micromoles/L [3.6 a 4.0 mg/dL]) geralmente remite quando glicose exógena adequada é fornecida. Se a hiperuricemia (>416 a 476 micromoles/L [>7 a 8 mg/dL]) persistir, o alopurinol, um inibidor da xantina oxidase, reduzirá o ácido úrico sérico para níveis normais.

Hiperlipidemia

Quando a glicose exógena adequada é fornecida, a hiperlipidemia deve melhorar. Agentes hipolipemiantes (por exemplo, fenofibrato) são indicados quando persiste a hipertrigliceridemia grave, apesar da terapia ideal de glicose representar um risco significativo de pancreatite aguda.[11] Quando triglicerídeos plasmáticos excederem 11.3 milimoles/L (1000 mg/dL), será necessário o tratamento hipolipemiante. O tratamento com fenofibrato também deve ser considerado quando a terapia de glicose ideal não causar melhora e os valores de triglicerídeos permanecerem na faixa de 5.7 a 11.3 mmol/L (500 a 1000 mg/dL).

Transplante de fígado

O transplante de fígado deve ser considerado quando há disfunção hepática grave ou vários adenomas considerados de risco elevado de transformação maligna. Os benefícios do transplante devem ser cuidadosamente ponderados em relação aos riscos da cirurgia e à imunossupressão.[12] [13]

Suplementação de vitamina E

A suplementação de vitamina E aumenta a contagem de neutrófilos e melhora sua função, e está associada com frequência e intensidade diminuídas de infecções em pacientes com DDG tipo 1b.^[14]

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Em curso		(resumo)
todos os pacientes		
	1a	fornecimento contínuo de glicose e gorduras alimentares
■ com hipoglicemia aguda	mais	infusão de glicose de emergência
■ lactentes	mais	alimentação artificial
■ com hiperuricemia não resolvida	mais	inibidor da xantina oxidase
■ com hiperlipidemia não resolvida	mais	medicamentos modificadores de lipídios
■ com disfunção hepática ou adenomas múltiplos	mais	transplante de fígado eletivo
■ com DDG tipo 1b	mais	suplementação de vitamina E

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Em curso

todos os pacientes

todos os pacientes

1a

fornecimento contínuo de glicose e gorduras alimentares

» O amido de milho cru administrado por via oral é a base da terapia desde a primeira infância até a idade adulta. O amido de milho cru é administrado em lactentes assim que possam tolerá-lo, substituindo as alimentações frequentes com glicose ou polímeros de glicose durante o dia e a infusão contínua intragástrica de glicose durante a noite.

» O amido de milho cru é administrado como uma pasta com água ou bebida adoçada artificialmente, ou na fórmula infantil, em intervalos de 3 a 5 horas durante o dia, e em intervalos de 4 a 6 horas durante a noite. A quantidade necessária varia entre os pacientes individualmente, embora, aproximadamente, 0.5 g/kg/hora deva ser administrada a lactentes. Uma aproximação inicial é calculada multiplicando-se o intervalo de tempo entre as alimentações pela exigência de glicose por hora para o peso corporal ideal. Uma estimativa da necessidade mínima de glicose pode ser obtida calculando-se a taxa de produção de glicose basal de cada paciente usando o peso corporal ideal. As taxas médias de produção de glicose basal em jejum para lactentes, crianças pequenas, crianças e adolescentes são cerca de 7, 6, 5 e 3 mg/kg/minuto, respectivamente.

» Uma colher de sopa (8 g) de amido de milho cru contém 7.3 g de carboidrato. O horário e as quantidades ideais de alimentação intermitente com amido de milho cru para pacientes de diferentes idades são determinados empiricamente pelo monitoramento metabólico para garantir que os objetivos bioquímicos sejam alcançados.[6] [7]

» Dosagem padrão de liberação prolongada de preparação de amido de milho em 120 g ao deitar para criança em fase pré-puberal, 135 g a 150 g para adolescente púbere, e 135 g para adulto. Como a resposta pode variar, a terapia deve ser iniciada com monitoração bioquímica cuidadosa.

Em curso

■ com hipoglicemia aguda

mais

» A gordura alimentar deve ser restrita a cerca de 20% do consumo total de energia, igualmente distribuída entre gorduras monoinsaturadas, poli-insaturadas e saturadas, e a ingestão de colesterol restrita a <300 mg/dia.

infusão de glicose de emergência

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A hipoglicemia aguda é corrigida pela administração de glicose (via intravenosa ou enteral). Após a correção da hipoglicemia, a infusão de glicose deverá continuar para manter a euglicemia. Fluidos que contêm dextrose a 10% em taxas iguais ou maiores que aquelas de manutenção, geralmente, são suficientes para essas infusões. Glucagon não deve ser usado.

■ lactentes

mais

alimentação artificial

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A alimentação deve ser administrada a cada 2 a 3 horas com uma fórmula desprovida de lactose ou sacarose. A fórmula deve conter um polímero de glicose (sólidos de xarope de milho ou maltodextrinas) que produzirá, após a digestão, uma quantidade de glicose suficiente para manter a euglicemia (tipicamente, no mínimo 6 a 8 mg/kg/minuto). Se a alimentação noturna for um problema, deve-se administrar uma alimentação contínua durante a noite com a mesma fórmula através de tubo de gastrostomia ou sonda nasogástrica usando uma bomba de infusão.[6] [7]

■ com hiperuricemia não resolvida

mais

inibidor da xantina oxidase

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **alopurinol**: 5-10 mg/kg/dia por via oral administrados em 2-3 doses fracionadas

» Embora a hiperuricemia clinicamente significativa (>416 a 476 mmol/L [>7 a 8 mg/dL]) geralmente remita quando a glicose exógena adequada é fornecida, se a hiperuricemia persistir, deverá ser administrado um inibidor da xantina oxidase (alopurinol). Este diminui o ácido úrico sérico para os níveis normais.

■ com hiperlipidemia não resolvida

mais

medicamentos modificadores de lipídios

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Em curso

■ com disfunção hepática ou adenomas múltiplos

mais

Opções primárias

» **fenofibrato**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» A hiperlipidemia deve melhorar pelo fornecimento de glicose exógena adequada. Agentes modificadores de lipídios (por exemplo, fenofibrato) são utilizados em casos de persistência de hipertrigliceridemia grave, caso contrário, há risco significativo de pancreatite aguda.[11]

transplante de fígado eletivo

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» O transplante de fígado deve ser considerado se há disfunção hepática grave ou vários adenomas considerados de risco elevado de transformação maligna. Os benefícios do transplante devem ser cuidadosamente ponderados em relação aos riscos da cirurgia e à imunossupressão.[12] [13]

■ com DDG tipo 1b

mais

suplementação de vitamina E

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **alfatocoferol**: pacientes pré-púberes: 600 mg por via oral uma vez ao dia; adultos: 900 mg por via oral uma vez ao dia
1 mg de alfa-tocoferol é equivalente a 1.49 unidade internacional (UI) da forma natural (d-alfa-tocoferol) ou 2.22 UI da forma sintética (dl-alfa-tocoferol).

» A suplementação de vitamina E (alfa-tocoferol) aumenta a contagem de neutrófilos e melhora sua função, além de estar associada a menores frequência e intensidade de infecções.[14]

Novidades

Terapia gênica

A terapia gênica foi eficaz em modelos murinos e caninos da doença de depósito de glicogênio (DDG) 1a.^{[15] [16]} Atualmente, a terapia gênica não está disponível para seres humanos.

Recomendações

Monitoramento

O monitoramento da doença de depósito de glicogênio (DDG) 1 envolve a avaliação periódica do crescimento, do desenvolvimento físico e dos parâmetros metabólicos. Isso inclui o monitoramento de eletrólitos, ácido láctico, lipídios, ácido úrico, aminotransferases, função renal, níveis de vitamina D, função tireoidiana e hemogramas completos. As famílias são orientadas a monitorar a glicose sanguínea com frequência para manter a euglicemia. A ultrassonografia hepática deverá ser obtida anualmente a partir dos 5 anos de idade, com estudos obtidos de modo mais frequente se as lesões forem numerosas ou aumentarem.

Instruções ao paciente

Os pais/pacientes devem ser orientados a respeito da preparação do amido de milho e das restrições alimentares. O amido de milho cru é administrado como uma pasta utilizando água ou fluido adoçado artificialmente, ou na fórmula para lactentes, em intervalos de 3 a 5 horas durante o dia, e em intervalos de 4 a 6 horas durante a noite. Os pacientes devem ser aconselhados a consumir uma quantidade adequada de proteínas e gorduras, com restrição de gordura alimentar de aproximadamente 20% do consumo total de energia, igualmente distribuída entre gorduras monoinsaturadas, poli-insaturadas e saturadas. O colesterol alimentar deve ser restrito a <300 mg/dia. Produtos lácteos e frutas podem ser usados com moderação para fornecer nutrientes essenciais, minerais e vitaminas.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
tendência ao sangramento	variável	alta
<p>Pode se manifestar como epistaxe recorrente, equimoses ou exsudação após cirurgia odontológica ou outros tratamentos cirúrgicos e é causada pelo comprometimento da função plaquetária. Foram observadas adesão plaquetária reduzida, agregação plaquetária anormal e liberação de adenosina difosfato prejudicada em resposta ao colágeno e à epinefrina (adrenalina). Esses defeitos de plaquetas são secundários às anormalidades metabólicas sistêmicas da doença e são corrigidos melhorando o estado metabólico dos pacientes.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
nefropatia	variável	alta
<p>A nefromegalia é uma característica típica. A disfunção tubular proximal (glicosúria, fosfatúria, perda de potássio e aminoacidúria generalizada) é reversível quando o controle bioquímico da doença melhora.[20] Alguns pacientes também têm hipocitraturia e hipercalcúria, que predis põem à nefrocalcinose e cálculos renais.[21]</p> <p>A albuminúria pode ser observada em adolescentes. Adultos jovens podem ter lesão renal mais grave com proteinúria, hipertensão e redução da clearance de creatinina por causa de glomeruloesclerose segmentar focal e fibrose intersticial, o que acabará causando doença renal em estágio terminal. Uma terapia instituída em ou antes de 1 ano de idade que mantenha controle metabólico ideal poderá atrasar, impedir ou retardar a progressão da doença renal.[22] O tratamento com inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) diminui a taxa de filtração glomerular (TFG) em pacientes com hiperfiltração glomerular.[23]</p>		
adenomas hepáticos	variável	alta
<p>O desenvolvimento de adenomas hepáticos é uma complicação comum que ocorre na maioria dos pacientes adultos, geralmente aparecendo na segunda e terceira década de vida (lesões antes da puberdade são incomuns). Os adenomas podem sofrer degeneração maligna ou hemorragia.</p> <p>A ultrassonografia é o método de preferência de rastreamento de adenomas hepáticos. A ressonância nuclear magnética (RNM) oferece maior definição quando há suspeita de malignidade por causa de uma mudança na aparência de uma pequena lesão, bem circunscrita para uma lesão maior e mal demarcada. Os níveis de alfa-fetoproteína sérica são normais em pacientes com adenomas, mas estavam elevados em alguns casos de carcinoma hepatocelular.[24] [25]</p> <p>Uma anemia resistente a ferro incessante ocorre em associação a grandes adenomas hepáticos, que expressam a hepcidina, um peptídeo que inibe a absorção intestinal de ferro e a reciclagem de ferro pelos macrófagos. A ressecção de adenomas hepáticos resulta na rápida correção da anemia.[26]</p>		
osteopenia ou osteoporose	variável	alta
<p>Estudos radiográficos mostraram osteopenia e estudos anatomopatológicos demonstraram osteoporose pura, sem evidência de anormalidades no metabolismo de cálcio, fosfato, paratireoide ou vitamina D. O conteúdo mineral ósseo é reduzido em comparação com crianças normais da mesma idade. Distúrbios endócrinos e metabólicos, incluindo acidose láctica, níveis de cortisol elevados, resistência ao hormônio do crescimento e desenvolvimento puberal tardio podem ser responsáveis por essas observações de diminuição da mineralização óssea.</p> <p>A adesão rigorosa a um regime alimentar ideal pode garantir o crescimento normal e o desenvolvimento musculoesquelético. Isso inclui a ingestão adequada de cálcio e vitamina D.[27]</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
neutropenia	variável	alta
<p>A maioria dos pacientes com DDG 1b tem neutropenia constante ou cíclica, cuja gravidade varia de leve até agranulocitose completa e está associada a infecções bacterianas recorrentes. A neutropenia é independente da terapia com glicose e é uma consequência da maturação mieloide alterada acompanhada por defeitos funcionais dos neutrófilos e monócitos circulantes.[28]</p> <p>Os pacientes frequentemente desenvolvem uma doença inflamatória intestinal semelhante à doença de Crohn, que responde ao tratamento com fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF).[29] As crianças com DDG 1b são propensas a complicações orais, incluindo ulceração da mucosa recorrente, gengivite e doença periodontal rapidamente progressiva.</p>		
comprometimento do crescimento	variável	média
<p>Embora a hipoglicemia se torne menos grave com o aumento da idade, a terapia inadequada causa comprometimento acentuado do crescimento e início da puberdade tardio. No entanto, os pacientes crescem e se desenvolvem normalmente quando a terapia contínua com glicose é iniciada precocemente e o controle metabólico é mantido em longo prazo.</p>		
irregularidades menstruais e hirsutismo	variável	baixa
<p>Irregularidades menstruais e hirsutismo são incomuns e podem refletir o controle metabólico deficiente dos pacientes, em vez de serem uma complicação da própria doença. No entanto, estudos que utilizaram ultrassonografia em todos os tipos de doenças de depósito de glicogênio (DDGs) hepáticas demonstram uma elevada prevalência de ovários morfologicamente policísticos (mesmo em crianças pré-púberes). A significância clínica disso ainda não está esclarecida. Gestações normais foram relatadas em mulheres com doença de depósito de glicogênio (DDG) Ia.[18] Até recentemente, a sobrevivência da DDG 1b não era suficientemente longa para permitir a gestação.[19] No entanto, com tratamento aprimorado, as mulheres jovens estão atingindo a idade reprodutiva e, assim, os primeiros relatos de gravidez estão aparecendo nesse subtipo. A gravidez apresenta riscos metabólicos especiais para a mãe e o feto exigindo o manejo de especialistas durante a gravidez e o parto.</p>		
hipertensão pulmonar	variável	baixa
<p>A hipertensão pulmonar tem sido descrita se apresentando na segunda ou terceira década de vida e causando a morte prematura por insuficiência cardíaca.</p>		
hipotireoidismo	variável	baixa
<p>Os pacientes com doença DDG 1b têm uma maior prevalência de autoimunidade da tireoide e hipotireoidismo primário.[30] O rastreamento é recomendado.</p>		
disfunção vascular	variável	baixa
<p>A disfunção arterial (aumento da espessura da íntima-média e reatividade anormal da artéria radial) tem sido observada em adultos jovens com DDG 1 e pode ser atribuída à dislipidemia.[31]</p>		

Prognóstico

Com terapia nutricional adequada, a hipoglicemia recorrente pode ser evitada, melhorando sequelas metabólicas e permitindo que os pacientes sobrevivam até a idade adulta. No entanto, as complicações continuam o problema principal.^[17] Os adenomas hepáticos se desenvolvem na maioria dos pacientes por volta dos 30 anos de idade. Essas lesões podem apresentar hemorragia ou evoluir para carcinoma hepatocelular. Nefropatia e osteoporose são outros problemas comuns em pacientes adolescentes e adultos.

Gestações normais foram relatadas em mulheres com doença de depósito de glicogênio (DDG) 1a.^[18] Até recentemente, a sobrevivência da DDG 1b não era suficientemente longa para permitir a gestação.^[19] No entanto, com tratamento aprimorado, as mulheres jovens estão atingindo a idade reprodutiva e, assim, os primeiros relatos de gravidez estão aparecendo nesse subtipo. A gravidez apresenta riscos metabólicos especiais para a mãe e o feto exigindo o manejo de especialistas durante a gravidez e o parto.

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Guidelines for management of glycogen storage disease type I

Publicado por: European Study on Glycogen Storage Disease Type I

Última publicação em:
2002

América do Norte

Diagnosis and management of glycogen storage disease type I

Publicado por: American College of Medical Genetics and Genomics

Última publicação em:
2014

Diretrizes de tratamento

Europa

Guidelines for management of glycogen storage disease type I

Publicado por: European Study on Glycogen Storage Disease Type I

Última publicação em:
2002

América do Norte

Diagnosis and management of glycogen storage disease type I

Publicado por: American College of Medical Genetics and Genomics

Última publicação em:
2014

Recursos online

1. [GeneTests](#) (*external link*)
2. [Glycogen storage disease laboratory at Duke University](#) (*external link*)
3. [PreventionGenetics](#) (*external link*)

Artigos principais

- Chou JY, Jun HS, Mansfield BC. Glycogen storage disease type 1 and G6Pase-beta deficiency: etiology and therapy. *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6:676-688.
- Rake JP, Visser G, Labrune P, et al. Guidelines for management of glycogen storage disease type I. European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). *Eur J Pediatr*. 2002;161:s112-s119.
- Wolfsdorf JL, Crigler JF. Effect of continuous glucose therapy begun in infancy on the long-term clinical course of patients with type I glycogen storage disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999;29:136-143.
- Wolfsdorf JL, Keller RJ, Landy H, et al. Glucose therapy for glycogenosis type 1 in infants: comparison of intermittent uncooked cornstarch and continuous overnight glucose feedings. *J Pediatr*. 1990;117:384-391.
- Wolfsdorf JL, Ehrlich S, Landy HS, et al. Optimal daytime feeding regimen to prevent postprandial hypoglycemia in type 1 glycogen storage disease. *Am J Clin Nutr*. 1992;56:587-592.
- Shah KK, O'Dell SD. Effect of dietary interventions in the maintenance of normoglycaemia in glycogen storage disease type 1a: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Nutr Diet*. 2013;26:329-339.

Referências

1. Chen YT. Glycogen storage diseases. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, Vol. 1, 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill 2001;1521-1555.
2. Chou JY, Jun HS, Mansfield BC. Glycogen storage disease type 1 and G6Pase-beta deficiency: etiology and therapy. *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6:676-688.
3. Rake JP, Visser G, Labrune P, et al. Guidelines for management of glycogen storage disease type I. European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). *Eur J Pediatr*. 2002;161:s112-s119.
4. American College of Medical Genetics and Genomics. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. 2014. <https://www.acmg.net/> (last accessed 24 October 2016). [Texto completo](#)
5. Wolfsdorf JL, Crigler JF. Effect of continuous glucose therapy begun in infancy on the long-term clinical course of patients with type I glycogen storage disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999;29:136-143.
6. Wolfsdorf JL, Keller RJ, Landy H, et al. Glucose therapy for glycogenosis type 1 in infants: comparison of intermittent uncooked cornstarch and continuous overnight glucose feedings. *J Pediatr*. 1990;117:384-391.

7. Wolfsdorf, JI, Ehrlich S, Landy HS, et al. Optimal daytime feeding regimen to prevent postprandial hypoglycemia in type 1 glycogen storage disease. *Am J Clin Nutr.* 1992;56:587-592.
8. Shah KK, O'Dell SD. Effect of dietary interventions in the maintenance of normoglycaemia in glycogen storage disease type 1a: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Nutr Diet.* 2013;26:329-339.
9. Correia CE, Bhattacharya K, Lee PJ, et al. Use of modified cornstarch therapy to extend fasting in glycogen storage disease types Ia and Ib. *Am J Clin Nutr.* 2008;88:1272-1276. [Texto completo](#)
10. Ross KM, Brown LM, Corrado MM, et al. Safety and efficacy of chronic extended release cornstarch therapy for glycogen storage disease type I. *JIMD Rep.* 2016;26:85-90. [Texto completo](#)
11. Bandsma RH, Smit GP, Kuipers F. Disrupted lipid metabolism in glycogen storage disease type 1. *Eur J Pediatr.* 2002;161:S65-S69.
12. Davis MK, Weinstein DA. Liver transplantation in children with glycogen storage disease: controversies and evaluation of the risk/benefit of this procedure. *Pediatr Transplant.* 2008;12:137-145.
13. Iyer SG, Chen CL, Wang CC, et al. Long-term results of living donor liver transplantation for glycogen storage disorders in children. *Liver Transpl.* 2007;13:848-852. [Texto completo](#)
14. Melis D, Minopoli G, Balivo F, et al. Vitamin E improves clinical outcome of patients affected by glycogen storage disease type Ib. *JIMD Rep.* 2016;25:39-45. [Texto completo](#)
15. Ghosh A, Allamarvdasht M, Pan CJ, et al. Long-term correction of murine glycogen storage disease type Ia by recombinant adeno-associated virus-1-mediated gene transfer. *Gene Ther.* 2006;13:321-329.
16. Weinstein DA, Correia CE, Conlon T, et al. Adeno-associated virus-mediated correction of a canine model of glycogen storage disease type 1a. *Hum Gene Ther.* 2010;21:903-910.
17. Weinstein DA, Wolfsdorf JI. Effect of continuous glucose therapy with uncooked cornstarch on the long-term clinical course of type Ia glycogen storage disease. *Eur J Pediatr.* 2002;161:S35-S39.
18. Martens DH, Rake JP, Schwarz M, et al. Pregnancies in glycogen storage disease type Ia. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198:646.e1-e7.
19. Dagli AI, Lee PJ, Correia CE, et al. Pregnancy in glycogen storage disease type Ib: gestational care and report of first successful deliveries. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33:s151-s157. [Texto completo](#)
20. Chen YT, Coleman RA, Scheinman JI, et al. Renal disease in type 1 glycogen storage disease. *N Engl J Med.* 1988;318:7-11.
21. Weinstein DA, Somers MJG, Wolfsdorf JI. Decreased urinary citrate excretion in type 1a glycogen storage disease. *J Pediatr.* 2001;138:378-382.
22. Wolfsdorf JI, Laffel LMB, Crigler JF. Metabolic control and renal dysfunction in type I glycogen storage disease. *J Inherit Metab Dis.* 1997;20:559-568.

23. Martens DH, Rake JP, Navis G, et al. Renal function in glycogen storage disease type I, natural course, and renopreservative effects of ACE inhibition. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:1741-1746.
24. Franco LM, Krishnamurthy V, Bali D, et al. Hepatocellular carcinoma in glycogen storage disease type Ia: a case series. *J Inherit Metab Dis*. 2005;28:153-162.
25. Labrune P, Trioche P, Duvaltier I, et al. 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;243:276-279.
26. Weinstein DA, Roy CN, Fleming MD, et al. Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease. *Blood*. 2002;100:3776-3781. [Texto completo](#)
27. Schwahn B, Rauch F, Wendel U, et al. Low bone mass in glycogen storage disease type 1 is associated with reduced muscle force and poor metabolic control. *J Pediatr*. 2002;141:350-356.
28. Visser G, Rake JP, Fernandes J, et al. Neutropenia, neutrophil dysfunction, and inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib: results of the European study on Glycogen Storage Disease type I. *J Pediatr*. 2000;137:187-191.
29. Calderwood S, Kilpatrick L, Douglas SD, et al. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor therapy for patients with neutropenia and/or neutrophil dysfunction secondary to glycogen storage disease type 1b. *Blood*. 2001;97:376-382.
30. Melis D, Pivonello R, Parenti G, et al. Increased prevalence of thyroid autoimmunity and hypothyroidism in patients with glycogen storage disease type 1. *J Pediatr*. 2007;150:300-305.
31. Bernier AV, Correia CE, Haller MJ, et al. Vascular dysfunction in glycogen storage disease type I. *J Pediatr*. 2009;154:588-591.
32. Restaino I, Kaplan BS, Stanley C, et al. Nephrolithiasis, hypocitraturia, and a distal renal tubular acidification defect in type 1 glycogen storage disease. *J Pediatr*. 1993;122:392-396.

Imagens

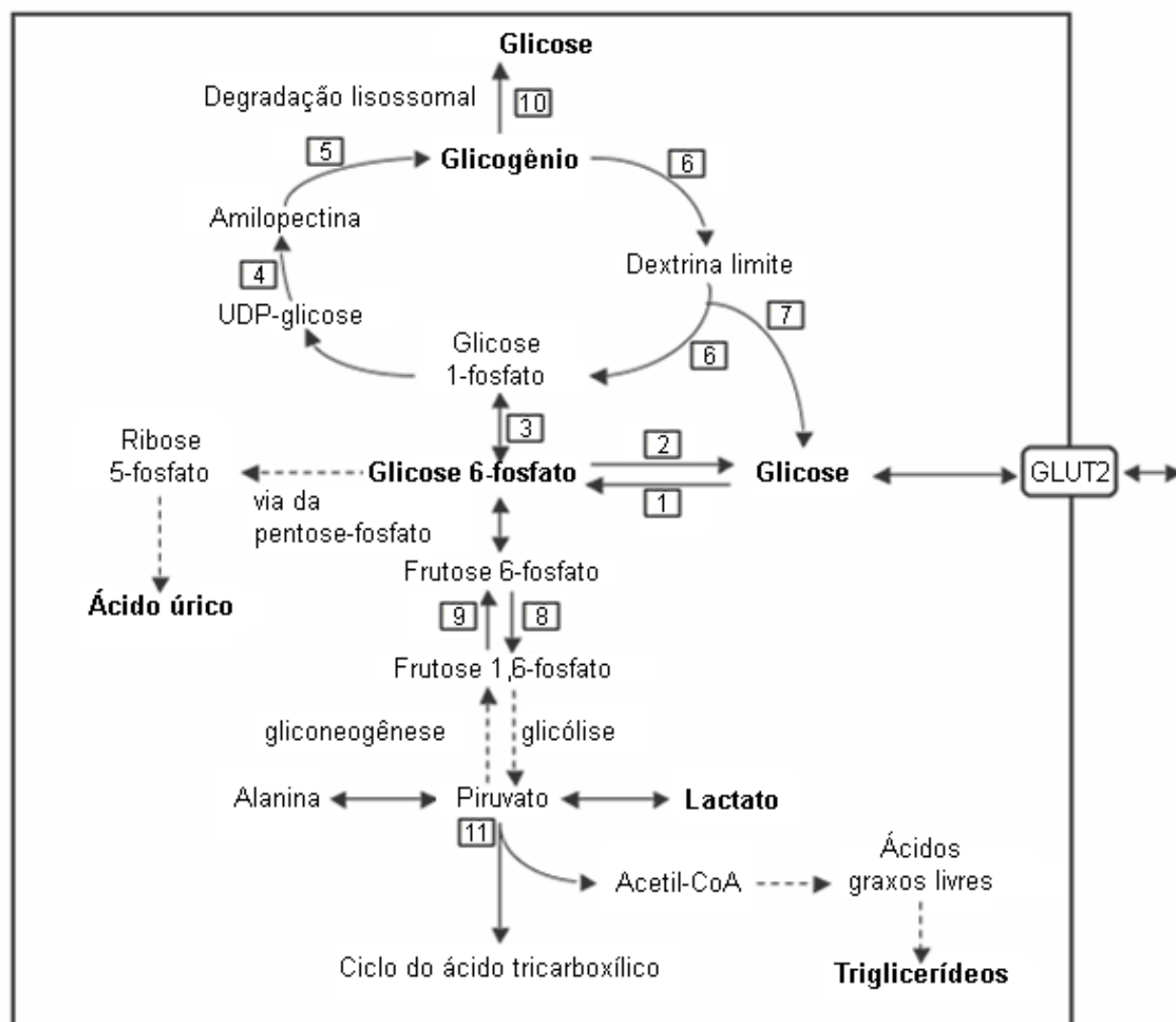


Figura 1: Esquema simplificado da síntese de glicogênio e degradação no fígado

Criado pelo Dr. Joseph I. Wolfsdorf; usado com permissão

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Mar 28, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Joseph I. Wolfsdorf, MB, BCh, DCH, FCP, FAAP

Professor of Pediatrics

Harvard Medical School, Division of Endocrinology, Boston Children's Hospital, Boston, MA

DIVULGAÇÕES: JIW is an author of a number of references cited in this monograph. He is also a section editor of Pediatric Endocrinology for UpToDate, for which he receives royalties.

Michael A. Dedekian, MD

Assistant Professor of Pediatrics

Tufts University School of Medicine, Barbara Bush Children's Hospital, Portland, ME

DIVULGAÇÕES: MAD declares that he has no competing interests.

// Colegas revisores:

Philip Lee, MBBS

Consultant and Honorary Reader in Inherited Metabolic Disease

Charles Dent Metabolic Unit, National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Queen Square, London, UK

DIVULGAÇÕES: PL declares that he has no competing interests.

David A. Weinstein, MD, MMSc

Director

Glycogen Storage Disease Program, University of Florida College of Medicine, Gainesville, FL

DIVULGAÇÕES: DAW declares that he has no competing interests.