



INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO FIGUEIRA - IMIP
FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE - FPS

GLICOGENOSE TIPO I: ESTUDO RETROSPECTIVO EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA DO NORDESTE

Projeto de pesquisa submetido ao XIV Congresso Estudantil da Faculdade Pernambucana de Saúde – FPS como finalização do Programa Institucional de Iniciação Científica - PIC no ano de 2022/ 2023 e como requisito parcial à apresentação do Trabalho de Conclusão de Curso.

Aluna candidata ao PIBIC: Mayla Morioka

Orientadora: Paula Ferdinanda Conceição de Mascena Diniz Maia

Co-orientadora: Ana Cecília Menezes de Siqueira

Alunos colaboradores:

Letícia Mayara Melo de Lima

Luzinelson Muniz da Silva Júnior

Fernanda Pinho Guerra

**Recife
2023**

Participantes da pesquisa

Orientadora:

Paula Ferdinanda Conceição de Mascena Diniz Maia

Médica graduada pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Pediatra formada pelo Hospital das Clínicas da UFPE. Mestre em Biologia aplicada à Saúde pelo Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami da Universidade Federal de Pernambuco (LIKA-UFPE). Doutora em Saúde Materno-Infantil pelo Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP). Professora do curso médico da UFPE e da Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS). Coordenadora de tutores do curso médico e coordenadora de tutores do Internato de Pediatria da FPS. Docente colaboradora da pós-graduação da FPS.

Telefone: (81) 99772-1000

E-mail: paula.diniz.maia@gmail.com

Co-orientadora:

Ana Cecília Menezes de Siqueira

Possui graduação em Medicina pela Universidade de Pernambuco (1996). Atualmente é médica gastroenterologista pediátrica do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira . Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em Medicina. Coordenadora médica do Centro de Tratamento de erros Inatos do Metabolismo (CETREIM), no Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira.

Telefone: (81) 99627-1679

E-mail: cetreim@gmail.com

Estudante autor:

Mayla Morioka

Acadêmica do curso de Medicina do 7º período da FPS

Telefone: (11) 98049-7238 E-mail: mmoriokka@gmail.com

Estudantes colaboradores:

Letícia Mayara Melo de Lima

Acadêmica do curso de Medicina do 7º período da FPS

Telefone: (81) 99743-8818 E-mail: leticiamelo1096@hotmail.com

Luzinelson Muniz da Silva Júnior

Acadêmico do curso de Medicina do 10º período da FPS

Telefone: (81) 99976-4706 E-mail: luzinelsonmuniz@gmail.com

Fernanda Pinho Guerra

Acadêmica do curso de Nutrição do 7º período da FPS

Telefone: (81) 99922-0945 E-mail: nandaguerra90@gmail.com

RESUMO

Objetivo: Analisar a resposta ao tratamento e a incidência de complicações em pacientes com Glicogenose tipo I. **Métodos:** Estudo observacional transversal com pacientes acompanhados no CETREIM entre os anos de 2008 e 2023. Os dados foram coletados através de prontuários médicos do ambulatório. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do IMIP (CAAE: 69164723.6.0000.5201). **Resultados:** Sete pacientes (5 do sexo masculino e 2 do sexo feminino) foram incluídos no estudo, sendo dois com GSDIa e cinco com GSDIb. Todos receberam tratamento padrão com amido de milho cru, com média de duração de 5,7 anos. No início da terapia, 42,85% dos pacientes permaneceram com déficit estatural, assim como a prevalência da obesidade e sobrepeso se manteve significativa. Hepatomegalia foi notada em 85,7% na primeira consulta, e posteriormente em todos os casos avaliados na consulta subsequente. Esplenomegalia foi constatada em 71,42% dos casos na segunda consulta. Todos apresentaram distúrbios metabólicos e infecções bacterianas recorrentes. Constatou-se acometimento hepático em seis pacientes, entretanto, apenas um foi recomendado para transplante hepático. Comprometimento renal foi observado em 28,57% dos pacientes. **Conclusão:** A alta prevalência de manifestações associadas à GSD I, mesmo após o tratamento, reforça a importância de medidas preventivas e terapêuticas para a melhora da qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chaves: Medidas Terapêuticas; Erros Inatos do Metabolismo; Doença de Depósito de Glicogênio Tipo I;

ABSTRACT

Objective: To analyze the treatment response and incidence of complications in patients with Glycogen Storage Disease Type I (GSD I). **Methods:** Cross-sectional observational study with patients followed at CETREIM between 2008 and 2023. Data were collected from outpatient medical records. The study was approved by the Research Ethics Committee (CEP) of IMIP (CAAE: 69164723.6.0000.5201). **Results:** Seven patients (5 males and 2 females) were included in the study, two with GSD Ia and five with GSD Ib. All received standard treatment with raw cornstarch, with an average duration of 5.7 years. At the initiation of therapy, 42.85% of patients remained with growth deficit, and the prevalence of obesity and overweight remained significant. Hepatomegaly was noted in 85.7% at the first consultation, and subsequently in all cases evaluated in the following appointment. Splenomegaly was found in 71.42% of cases in the second consultation. All presented metabolic disorders and recurrent bacterial infections. Hepatic involvement was observed in six patients; however, only one was recommended for liver transplantation. Renal involvement was observed in 28.57% of patients. **Conclusion:** The high prevalence of manifestations associated with GSD I, even after treatment, reinforces the importance of preventive and therapeutic measures to improve the quality of life of patients.

Keywords: Treatments; Metabolism Inborn Errors; Glycogen Storage Disease Type I;

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características demográficas dos pacientes	32
Tabela 2. Achados diagnósticos dos pacientes	32
Tabela 3. Parâmetros antropométricos e achados do exame físico antes e após o início do tratamento	33
Tabela 4. Exames laboratoriais antes e após o início do tratamento	33
Tabela 5. Detalhes do tratamento e da resposta terapêutica	34

LISTA DE ABREVIATURAS

FPS	Faculdade Pernambucana de Saúde
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CETREIM	Centro de Tratamento de Erros Inatos do Metabolismo
IMIP	Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira
GSD	Glicogenoses
GSD I	Glicogenose tipo I
G6Pase	Glicose-6-fosfatase
G6PT	Translocase de glicose 6-fosfato
IECA	Inibidores da enzima conversora de angiotensina
OMS	Organização Mundial de Saúde
IMC	Índice de massa corpórea
RCD	Rebordo costal direito
RCE	Rebordo costal esquerdo
USG	Ultrassonografia
TGO/AST	Transaminase oxalacética
TGP/ALT	Transaminase pirúvica
GGT	Gama-glutamil transferase
TC	Tomografia computadorizada

SUMÁRIO

I. INTRODUÇÃO	9
II. MÉTODOS	13
III. RESULTADOS	16
IV. DISCUSSÃO.....	20
IV. CONCLUSÃO.....	27
V. REFERÊNCIAS	29
VI. TABELAS	32

I. INTRODUÇÃO

As glicogenoses (GSD) constituem um grupo de distúrbios genéticos que resultam em alterações do armazenamento de glicogênio nos tecidos. A glicogenose tipo I (GSD I), um dos principais tipos de GSD, é uma doença autossômica recessiva, causada por deficiências enzimáticas na via do metabolismo de glicogênio, resultando no acúmulo deste no fígado e nos rins.¹ A GSD I foi descrita pela primeira vez em 1929 por Edgar Von Gierke e classificada, posteriormente, em dois subtipos principais, GSD Ia e GSD Ib, os quais apresentam deficiências das enzimas glicose-6-fosfatase (G6Pase) e translocase de glicose 6-fosfato (G6PT), respectivamente.^{2,3}

As doenças genéticas raras afetam cerca de 8% da população mundial, estimando-se que 13 milhões de brasileiros sejam afetados.⁴ As GSD são consideradas raras, com uma prevalência global de 1:20.000 nascidos vivos. Estima-se que a incidência da GSD I seja entre 1:100.000 a 1:300.000, sendo a GSD Ia sua forma mais frequente, representando cerca de 25% de todas as GSD.^{5,6} Apenas 20% de todos os casos de GSD I correspondem ao tipo GSD Ib. A epidemiologia da GSD no Brasil ainda não está completamente esclarecida, havendo uma suspeita de subdiagnóstico que pode estar subestimando sua incidência. Um levantamento do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e da Universidade de Campinas sugeriu uma maior frequência de GSD tipos I e III no país. Em relação a GSD I, não foram encontrados dados epidemiológicos brasileiros.⁷

A GSD I apresenta um amplo espectro clínico que inclui hepatomegalia, hipoglicemia, acidemia láctica, hiperlipidemia, hiperuricemia e retardo de crescimento.⁸ Em alguns pacientes, a doença pode se manifestar já no período neonatal, com hipoglicemia e acidose láctica. Contudo, os sintomas clínicos geralmente só são detectados após alguns meses de idade. As primeiras manifestações costumam ser hepatomegalia ou hipoglicemia sintomática que surgem após um curto período de jejum.⁷

As crianças costumam exibir características físicas típicas, como “rostos de boneca” com bochechas cheias, extremidades relativamente finas, baixa estatura e abdome protuberante.^{9,10,11} A falha de crescimento acompanha o desenvolvimento motor atrasado. Além disso, os episódios recorrentes de hipoglicemia podem ocasionar danos cerebrais e prejudicar o desenvolvimento cognitivo normal.² Há semelhanças clínicas entre os tipos Ia e Ib, sendo o GSD Ia mais grave, enquanto o GSD Ib se caracteriza por disfunção neutrofílica, que resulta em infecções bacterianas recorrentes.¹

Nesse sentido, o diagnóstico imediato da GSD I é essencial para seu tratamento adequado. A avaliação clínica e laboratorial costuma ser suficiente para apontar o diagnóstico, podendo ser posteriormente confirmada por testes genéticos moleculares não invasivos ou biópsia hepática.^{8,9} Anteriormente, a biópsia hepática era o padrão-ouro para diagnóstico, mas foi substituída pelos novos métodos genéticos moleculares, que oferecem um diagnóstico preciso, rápido e não invasivo. Portanto, a análise de mutações, realizada através do sequenciamento gênico completo dos genes G6PC (GSD Ia) e SLC37A4 (GSD Ib), é a primeira escolha para o diagnóstico de GSDI.¹

Uma vez diagnosticada, o manejo da GSD I busca prevenir distúrbios metabólicos agudos, complicações agudas e de longo prazo e alterações no desenvolvimento normal da criança.² O tratamento consiste em terapia nutricional, medicamentosa e, nos casos refratários à dieta com internações recorrentes, transplante renal ou hepático.^{9, 10}

A dieta, principal abordagem terapêutica, consiste em amido cru alternado com refeições frequentes e alimentos ricos em carboidratos complexos. Isso visa controlar os níveis de glicose plasmática e prevenir episódios de hipoglicemia, preocupação central da doença.^{10.}

¹² Devido ao metabolismo da frutose e galactose pela glicose-6-fosfatase, deve-se evitar o consumo de lactose, frutose e sacarose, para evitar possíveis quadros de acidose láctica. ¹² Apesar de controlar a hipoglicemia e melhorar a expectativa de vida, a dietoterapia não corrige

a condição subjacente, o que pode levar a complicações a longo prazo, como insuficiência renal progressiva e adenomas hepáticos.¹³

Terapias medicamentosas adjuvantes contribuem para o manejo do paciente com GSD I. Fármacos hipolipemiantes são indicados nos casos de hiperlipidemia, mesmo após o controle metabólico. Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou bloqueadores do receptor de angiotensina possuem indicações nos quadros de disfunção renal na presença de microalbuminúria.^{2, 10} Citrato ou bicarbonato oral podem ser utilizados em pacientes com acidose láctica persistente, a fim de alcalinizar a urina e reduzir o risco de urolitíase e nefrocalcinose.² Nos casos em que o manejo dietético não controla os níveis de ácido úrico, pode-se lançar mão do alopurinol.¹⁰

O transplante hepático promove a correção da maioria dos distúrbios metabólicos, e é indicado para pacientes que apresentam adenomas hepatocelulares irrecutíveis sem resposta à terapia dietética.^{14, 15, 16} Aqueles que possuem insuficiência renal iminente, devem considerar o transplante combinado de fígado e rim.^{13, 16} Nos últimos anos, a terapia gênica se mostrou uma opção terapêutica promissora, apresentando bons resultados em modelos animais.¹⁷

Quando não tratadas adequadamente, a GSD Ia e GSD Ib podem ser potencialmente fatais, devido ao acúmulo excessivo de glicogênio no fígado e rins.¹³ Nestes casos, algumas das complicações a longo prazo incluem retardo de crescimento, deficiência de vitamina D, puberdade atrasada e neutropenia.¹⁰ A baixa ingestão de cálcio e os baixos níveis de 25-hidroxivitamina D podem resultar em redução do conteúdo mineral ósseo, aumentando o risco de osteoporose e fraturas. A neutropenia crônica e a disfunção neutrofílica, comuns em pacientes não tratados com GSD Ib, aumentam o risco de infecções bacterianas recorrentes. Isso inclui condições como gengivite, cárie dentária, abscesso cerebral e úlceras orais e genitais. A doença renal é outra complicação importante, relacionada à disfunção tubular e/ou

glomerular, muitas vezes precedida por hiperfiltração glomerular, microalbuminúria e proteinúria.^{2, 10, 18}

Avanços diagnósticos e terapêuticos têm melhorado o prognóstico da GSDI, prevenindo emergências metabólicas agudas e reduzindo a mortalidade e morbidade dos pacientes afetados. Contudo, apesar do bom controle metabólico, a doença ainda causa sequelas progressivas, levando a complicações a longo prazo.^{10, 17} Infelizmente, a falta de estudos recentes sobre a GSDI no país dificulta a obtenção de informações detalhadas sobre sua incidência e complicações associadas aos métodos terapêuticos. Este estudo reconhece a importância de compreender melhor a epidemiologia dessa doença no contexto de saúde brasileiro e ressalta a necessidade de avaliar a eficácia das condutas terapêuticas em centros de referência, especialmente no que diz respeito à incidência de complicações em pacientes com GSDI.

II. MÉTODOS

Trata-se de estudo observacional do tipo corte transversal, realizado no ambulatório do Centro de Tratamento de Erros Inatos do Metabolismo (CETREIM), no Instituto de Medicina Professor Fernando Figueira (IMIP), na cidade do Recife, em Pernambuco. O CETREIM é considerado um centro de referência responsável por tratar pacientes com doenças genéticas raras do metabolismo, incluindo a GSDI.

O estudo foi desenvolvido no período compreendido entre os meses de setembro de 2022 a setembro de 2023, com uma população que incluiu todos os pacientes diagnosticados com GSD I Tipo A e Tipo B tratados no CETREIM, no período de 2008 a 2023. Os critérios de inclusão utilizados foram pacientes diagnosticados com GSDI e pacientes tratados no CETREIM. Os critérios de exclusão, por sua vez, foram pacientes com outras doenças metabólicas.

As seguintes variáveis foram analisadas: Características demográficas (data de nascimento, sexo, idade à admissão, consanguinidade parental e tipo de GSD), achados diagnósticos (USG abdominal, biópsia hepática e teste genético molecular), parâmetros antropométricos e achados do exame físico (déficit estatural, classificação do Índice de Massa Corporal, hepatoesplenomegalia ao exame físico), exames laboratoriais, resposta terapêutica e incidências de complicações durante e após o tratamento.

Para as variáveis antropométricas e achado de hepatoesplenomegalia no exame físico foram considerados os seguintes parâmetros: Déficit de estatura - considerado como inferior a 2 desvios-padrão, conforme estabelecido pela Organização Mundial de Saúde (OMS); índice de Massa Corporal (IMC) - calculado dividindo-se o peso (kg) pela altura ao quadrado (m^2) e classificado como eutrofia, sobrepeso e obesidade de acordo com os critérios da OMS; hepatoesplenomegalia ao exame físico foi identificada por meio da avaliação clínica,

considerando a extensão do fígado e do baço abaixo do rebordo costal direito (RCD) e esquerdo (RCE), respectivamente.

Cada paciente teve seus exames laboratoriais de dois períodos analisados e apresentados. O primeiro correspondeu à sua primeira consulta no CETREIM, e o segundo à última avaliação durante o acompanhamento e aplicação das medidas terapêuticas. A última avaliação laboratorial de todos os pacientes ocorreu no ano atual deste estudo. A seguir, estão descritos os valores de referência utilizados para a análise de exames laboratoriais:

Leucócitos	3 a 6 anos: 5.000-15.000/uL; 6 a 12 anos: 5.000 – 13.000/uL; Acima de 18 anos: 4.000 - 10.000/uL
Glicemia de jejum	70-99 mg/dL
Colesterol total	< 190 mg/dL
HDL Colesterol	> 40 mg/dL
LDL Colesterol	Desejável: < 110 mg/dL; Limítrofe: 110-129 mg/dL; Elevado: > 129 mg/dL
Triglicerídeos	Com jejum: < 150 mg/dL; Sem jejum: < 175 mg/dL
Ureia	Até 1 ano: 9-40 mg/dL; Acima de 1 ano: 11-38 mg/dL; Adultos: 35-43 mg/dL
Ácido úrico	Até 1 ano: 1,3-6,2 mg/dL; 1 a 12 anos: 1,4-6,6 mg/dL; 12 a 18 anos: Feminino: 3,0-5,9 mg/dL, Masculino: 2,4-7,2 mg/dL; Acima de 18 anos: Feminino: 1,5-6,0 mg/dL, Masculino: 2,5-7,0 mg/dL
Creatinina	1 mês a 9 anos: 0,2-0,8 mg/dL; 9 a 18 anos: 0,2-1,1 mg/dL; Acima de 18 anos: Feminino: 0,5-1,1 mg/dL, Masculino: 0,7-1,3 mg/dL
Transaminase Oxalacética (TGO/AST)	Homens: 15-40 U/L; Mulheres: 13-35 U/L
Transaminase Pirúvica (TGP/ALT)	Homens: 10-40 U/L; Mulheres: 7-35 U/L
Gama-glutamil Transferase (GGT)	Homens: 15-63 U/L; Mulheres: 11-50 U/L

A resposta terapêutica foi avaliada monitorando complicações pós-tratamento, como distúrbios metabólicos, déficit pômdero-estatural, doenças renais e hepáticas, bem como infecções bacterianas recorrentes. Os distúrbios metabólicos abrangeram o aumento da circunferência abdominal, elevação do colesterol total, elevação dos níveis de triglicérides e quadros de hiperglicemia. A avaliação das condições renais e hepáticas incluiu dados clínicos, exames laboratoriais e de imagem, especialmente a ultrassonografia. No caso das infecções bacterianas recorrentes, foram considerados os registros médicos ao longo do período de acompanhamento dos pacientes.

A coleta de dados ocorreu através da análise de prontuários médicos dos pacientes elegíveis de acordo com os critérios de inclusão e de exclusão. Inicialmente, para facilitar a coleta, os dados foram preenchidos em um formulário previamente estabelecido. Posteriormente, foram organizados em uma única planilha e analisados de maneira descritiva.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do IMIP (CAAE 69164723.6.0000.5201).

III. RESULTADOS

A pesquisa incluiu 7 pacientes com diagnóstico de GSDI, tratados e em acompanhamento no CETREIM.

A Tabela 1 apresenta as características demográficas dos sete pacientes, incluindo sexo, idade à admissão, consanguinidade e tipo de glicogenose. Dos pacientes, 71,42% são do sexo masculino e 28,57% são do sexo feminino. A idade à admissão variou de 2 meses e 12 dias a 19 anos, com 57,1% sendo admitidos antes de completar 1 ano, a maioria destes antes dos 5 meses de idade. A consanguinidade foi observada em 57,1% dos casos. Cinco pacientes foram diagnosticados com GSD Ib e dois com GSD Ia.

Na tabela 2, são descritos os achados diagnósticos dos exames de ultrassonografia (USG) de abdome total, biópsia hepática e testes moleculares. Resultados de USG de dois pacientes e da biópsia de cinco não estavam disponíveis e não foram incluídos na tabela. A hepatomegalia foi observada em quatro pacientes (57,14%), enquanto alterações na ecogenicidade do parênquima foram vistas em três casos (42,86%). A biópsia hepática revelou características como hepatócitos distendidos, áreas de esteatose macrovesicular e glicogenação nuclear focal. Todos os pacientes tiveram testes genéticos moleculares que confirmaram mutações específicas. Desses, 71,42% apresentaram mutações homozigotas no gene SLC37A4, associadas à GSD Ib, enquanto 28,57% tinham mutações heterozigotas e homozigotas no gene G6PC, associadas à GSD Ia.

A Tabela 3 apresenta a comparação dos parâmetros antropométricos e resultados do exame físico antes e após o início do tratamento. Na admissão, déficit estatural foi observado em 71,42% dos pacientes, reduzindo para 42,85% após o tratamento. Em relação ao IMC, 42,85% foram classificados como eutróficos, 28,57% com sobrepeso e 28,57% com obesidade. Após o tratamento, a porcentagem de eutróficos caiu para 28,57%, enquanto obesidade aumentou para 42,85% e sobrepeso permaneceu inalterado.

Na admissão, a hepatomegalia foi prevalente, com apenas um paciente sem aumento do fígado à palpação. O restante (85,7%) apresentou graus variados de extensão hepática, com uma média de 7,5 cm de extensão em relação ao RCD. Após o tratamento, a maioria manteve o padrão de aumento hepático, exceto um paciente que desenvolveu hepatomegalia. Para um paciente, não foram disponibilizados dados relativos a esta condição neste período. Em relação à extensão esplênica, nenhum participante apresentou aumento na admissão. No entanto, na última consulta, cinco (71,42%) desenvolveram esplenomegalia significativa.

A Tabela 4 exibe os valores dos exames laboratoriais antes e após o início das medidas terapêuticas. Os exames abrangem glicemia, transaminase oxalacética (TGO/AST), transaminase pirúvica (TGP/ALT), gama-glutamil transferase (GGT), ácido úrico, ureia, creatinina, leucócitos, colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol, triglicerídeos e lactato. Alguns resultados não estavam disponíveis e, portanto, não foram incluídos na tabela. Na admissão, quatro pacientes (57,14%) apresentaram hipoglicemia significativa, com uma média de 48,5 mg/dL. Na última consulta, após o tratamento, a glicemia foi avaliada em cinco pacientes, com quatro (57,14%) apresentando valores normais e um com hiperglicemia, resultando em uma média geral de 88,6 mg/dL.

Na admissão, todos os cinco participantes avaliados apresentaram níveis elevados de TGO, mas apenas dois (28,57%) também possuíam elevação de TGP. Após o tratamento, toda a amostra foi avaliada. Apenas um paciente manteve níveis elevados de TGO, enquanto os demais ficaram dentro da faixa de referência.

Quanto ao GGT, três participantes (42,85%) foram analisados, os quais apresentavam elevação, com uma média de 266 mg/dL. Na última consulta, todos os pacientes foram submetidos a uma nova avaliação e apenas um obteve valor acima do limite de referência, com uma média total de 40,43 mg/dL.

Os níveis de ácido úrico, por sua vez, foram avaliados em cinco pacientes, sendo elevado em apenas um deles, resultando em uma média total de 5,62 mg/dL. Após a terapia, somente quatro pacientes tiveram a dosagem de ácido úrico verificada, todos com resultados dentro da faixa normal, com uma média de 5,52 mg/dL.

Na primeira consulta, apenas quatro participantes tiveram seus níveis de ureia avaliados, com uma média de 27,25 mg/dL. Desses, apenas um apresentou um leve aumento. Na última consulta, todos os seis pacientes submetidos ao exame obtiveram resultados dentro da faixa normal, com uma média de 18,2 mg/dL. Quanto à creatinina, todos os pacientes que tiveram os níveis avaliados, tanto antes quanto após o tratamento, apresentaram valores dentro da normalidade, com médias de 0,52 mg/dL e 0,43 mg/dL, respectivamente.

Em relação aos leucócitos, os participantes avaliados na admissão não apresentaram alterações. Após o tratamento, todos realizaram o exame, e em três (42,85%) participantes foram observadas reduções nos níveis de leucócitos, resultando em uma média de 5.385 u/L.

Na primeira consulta, o colesterol foi analisado em cinco pacientes. Apenas um apresentou níveis normais, um estava no limite e três (42,85%) tinham níveis elevados, com uma média de 239,6 mg/dL. Após o tratamento, houve melhora significativa: três pacientes (42,85%) atingiram níveis normais e dois ficaram no limite, resultando em uma média reduzida para 142,43 mg/dL.

Os níveis de HDL permaneceram baixos antes e após a terapia, com médias de 25,25 mg/dL e 32,86 mg/dL, respectivamente. Quanto ao LDL, na primeira consulta, um paciente apresentou valor levemente elevado, resultando em uma média de 95,6 mg/dL. Na última consulta, envolvendo todos os pacientes, o LDL permaneceu elevado em um paciente, resultando em uma média de 109,26 mg/dL.

Em relação aos triglicerídeos, cinco pacientes foram analisados à admissão, todos apresentando valores elevados, com uma média de 862,4 mg/dL. Após as medidas terapêuticas,

todos os pacientes foram avaliados, dos quais cinco (71,42%) apresentaram valores elevados, resultando em uma média total de 228,43 mg/dL.

Na tabela 5 são encontrados os dados relacionados ao tratamento, incluindo tipo, duração e resposta. Esta última foi avaliada com base na identificação de distúrbios metabólicos, déficit de crescimento e ganho de peso, presença de doenças renais e hepáticas e infecções bacterianas recorrentes. Todos os pacientes foram submetidos ao tratamento com amido cru em intervalos regulares como parte do protocolo terapêutico.

A média de duração do tratamento foi de 5,7 anos. Apesar do manejo adequado, todos os pacientes ainda apresentavam distúrbios metabólicos, notadamente elevação do colesterol total e triglicerídeos. Quanto ao déficit pondero-estatural, três (42,85%) ainda o mantinham na última consulta.

A análise por USG abdominal revelou alterações renais em dois participantes (28,57%). Um deles apresentou indícios sugestivos de nefrolitíase bilateral, enquanto o outro exibiu ectasia no sistema pielocalicial do rim esquerdo e pionefrose. Em relação ao fígado, os achados ultrassonográficos indicaram a presença de esteatose hepática em diferentes graus de gravidade. Seis pacientes apresentaram algum grau de acometimento hepático, sendo que apenas um desenvolveu adenomas hepáticos. É relevante destacar que todos os pacientes apresentaram recorrência de infecções bacterianas.

IV. DISCUSSÃO

Devido à escassez de casos, estudos detalhados sobre o curso natural de doenças raras são desafiadores. A falta de dados confiáveis dificulta a compreensão dessas condições, bem como a análise apropriada das respostas aos seus tratamentos. Assim, este estudo visou analisar a resposta terapêutica e a ocorrência de complicações na GSDI, bem como o perfil epidemiológico dos pacientes acompanhados no CETREIM, buscando contribuir para uma compreensão mais abrangente da doença.

Conforme a literatura, cerca de 80% dos casos de GSDI são classificados como tipo Ia, enquanto apenas 20% são categorizados como tipo Ib.⁷ No entanto, o diagnóstico de GSD Ia foi constatado em apenas 28,57% dos pacientes do CETREIM, enquanto a GSD Ib foi diagnosticada em 71,42%. Esses resultados diferem das proporções relatadas em estudos prévios, sugerindo uma possível variação na distribuição dos tipos de GSD na amostra pesquisada.

Ademais, a análise demográfica dos pacientes estudados corrobora a hipótese de que o diagnóstico de GSDI é mais prevalente em filhos de pais consanguíneos, em concordância com o padrão de herança autossômica recessiva da doença.¹ De fato, esse diagnóstico foi confirmado em um pouco mais da metade dos casos investigados, indicando uma clara associação entre a consanguinidade dos pais e a incidência da doença.

A maioria dos pacientes incluída neste estudo foi inicialmente encaminhada ao CETREIM após hospitalização devido à sepse de foco indeterminado, quadro convulsivo ou síndrome respiratória aguda grave secundária a pneumonia ou bronquiolite viral. Os sintomas clínicos evidenciados incluem febre, episódios de vômitos e desconforto respiratório importante. Outros pacientes foram referenciados por ambulatórios de especialidades em decorrência de achados físicos e laboratoriais específicos, como hepatomegalia não dolorosa.

Mesmo que inicialmente assintomáticos, se não tratados a longo prazo, pacientes com GSDI podem evoluir com características físicas reconhecíveis, como baixa estatura, rosto arredondado e bochechas cheias.^{9,10,11} Um caso deste estudo ilustra tal condição: um paciente de 19 anos encaminhado pela endocrinologia devido à hipertrigliceridemia há 6 anos, associada ao aumento de ácido úrico, insuficiência cardíaca e pancreática. Na admissão, exibia déficit de crescimento e dismorfia facial, incluindo manchas café com leite, retrognatia e acúmulo excessivo de gordura nas bochechas e no pescoço.

O déficit estatural é uma manifestação direta das alterações metabólicas subjacentes à GSDI. Como resultado, os pacientes não apresentam uma estatura dentro dos parâmetros considerados normais para a faixa etária.^{2, 11} Esta pesquisa destacou o déficit estatural como um achado prevalente entre os pacientes, tendo sido identificado em cinco dos sete casos analisados. Mesmo após o início do tratamento, a estatura continuou abaixo da média esperada, conforme observado em três pacientes.

Assim como a estatura, a composição corporal também é afetada por fatores metabólicos, sendo constatada uma tendência ao sobrepeso e obesidade em alguns casos.^{2, 11} Neste estudo, dois pacientes apresentavam obesidade à admissão, enquanto outros dois estavam classificados com sobrepeso. Contudo, após o início do tratamento, a proporção de pacientes com obesidade aumentou. Essa observação contribui para a hipótese de que a obesidade também pode ser consequência do tratamento dietético com amido de milho.

Além do exame físico, é importante notar que determinadas alterações laboratoriais são frequentemente observadas em pacientes não tratados, refletindo os distúrbios metabólicos consequentes ao desenvolvimento desta condição. As mais comuns incluem hipoglicemia (após 3 ou 4 horas de jejum) e elevação dos níveis de ácido láctico, colesterol, ácidos graxos, triglicerídeos, fosfolipídeos e ácido úrico, bem como discreto aumento de aminotransferases.^{5.}

⁶ A análise laboratorial dos pacientes incluídos nesta pesquisa também revelou alterações significativas nas taxas de glicose, TGO, GGT, ácido úrico, ureia e colesterol total.

A hipoglicemia se apresenta comumente na emergência por tremores, convulsões, cianose e apneia. Quando não tratada, pode contribuir para um atraso no crescimento.^{2, 5} Dos casos analisados, dois pacientes foram admitidos ao hospital devido a episódios convulsivos secundários à hipoglicemia, destacando-a como um fator importante para o diagnóstico e que pode levar a complicações significativas.

Doença renal crônica de origem desconhecida é uma complicação frequente em pacientes com GSD Ia, que manifestam alterações como fibrose intersticial, atrofia tubular e glomeruloesclerose segmentar.^{10, 18} A avaliação laboratorial dos níveis de ureia e ácido úrico antes e após o tratamento não apresentou alterações significativas nos pacientes deste estudo. No entanto, dois pacientes demonstraram acometimento renal ao USG. Um deles desenvolveu nefrolitíase bilateral dois anos após a admissão, enquanto o outro exibiu ectasia no sistema pielocalicial do rim esquerdo, associada à pionefrose.

O aumento significativo nos níveis de triglicerídeos e colesterol é uma característica marcante da GSDI, especialmente GSD Ia. Essa elevação é atribuída ao aumento dos produtos metabólicos essenciais para a síntese de colesterol e ácidos graxos.^{2, 5, 6} A elevação destas taxas na amostra estudada corrobora com esses achados, reforçando a importância do manejo adequado do perfil lipídico na abordagem terapêutica. Contudo, apesar do tratamento contribuir para a redução dos níveis de triglicerídeos, estes nem sempre alcançam os valores considerados normais, como evidenciado em cinco pacientes que mantiveram seus níveis elevados após o início e evolução da terapia.

Alterações nos níveis de TGO, TGP e GGT são indicadores sensíveis de disfunção hepática, fornecendo informações importantes sobre o estado do fígado à admissão e durante o acompanhamento. Na GSDI, é comum observar elevação das taxas de TGO e TGP devido ao

comprometimento hepático pela acumulação de glicogênio. Os níveis de GGT, embora possam inicialmente estar elevados, tendem a normalizar após a instituição do tratamento.^{10, 13, 14} A pesquisa revelou variações nos níveis dessas enzimas antes e após as medidas terapêuticas. Entre os pacientes avaliados na admissão, a maioria apresentou taxas elevadas, especialmente TGO e GGT, as quais se normalizaram após a terapia adequada, indicando uma melhora na função hepática.

Nível elevado de ácido láctico também é um achado laboratorial prevalente na GSDI, decorrente do comprometimento da gliconeogênese.^{5, 6} Lamentavelmente, não foi possível acessar os valores de ácido láctico nos participantes deste estudo. Contudo, destaca-se a relevância desse marcador para a avaliação e monitoramento do estado metabólico dos pacientes.

Além das análises laboratoriais, exames complementares como a ultrassonografia (USG) abdominal total e a biópsia hepática podem fornecer indícios diagnósticos. A avaliação ultrassonográfica, dependendo do grau de acometimento hepático, pode revelar hepatomegalia e modificações no padrão de ecogenicidade. A presença de adenoma hepático pode ser detectada tanto na USG quanto na tomografia computadorizada (TC), geralmente associada a complicações de longo prazo. Outros achados podem incluir espessamento da vesícula biliar, esplenomegalia e alterações renais e pancreáticas.^{8, 13, 18}

Conforme demonstrado no estudo, hepatomegalia e sinais de esteatose hepática foram comumente observados na USG, achados típicos de doenças de depósito. A presença de espaços portais com discreta fibrose também foi detectada em alguns pacientes. Embora não seja uma característica da doença, a presença de fibrose pode indicar uma resposta adaptativa do fígado às alterações metabólicas. Apenas 1 paciente apresentou imagens nodulares no parênquima hepático, indicando uma possível massa ou lesão hepática.

Os testes genéticos moleculares representam a principal abordagem para confirmar o diagnóstico, sendo conduzidos em todos os pacientes estudados. É sabido que alterações no gene G6PC, situado no cromossomo 17q21.31, resultam na GSD Ia.^{8, 9, 10} Neste estudo, duas pacientes foram identificadas com mutações neste gene, o que corroborou o diagnóstico da GSD Ia. Por outro lado, o gene SLC37A4, localizado no 11q23.3, está associado ao tipo Ib. Cinco dos sete pacientes exibiram mutações homozigóticas neste gene.

O tratamento da GSD I se concentra na dieta e no controle metabólico. A oferta total de nutrientes é calculada com base nas Recomendações Diárias Adequadas (RDA) para a idade, com uma distribuição calórica de 60 a 65% de carboidratos, 20 a 25% de lipídios e 10 a 15% de proteínas. Dentro da porção de carboidratos, de 30 a 45% devem ser provenientes de amido cru. Todos os pacientes devem restringir o consumo de açúcares como sacarose, frutose e lactose para evitar complicações metabólicas, tais como hiperlactatemia e hiperlipidemia, decorrentes do acúmulo de glicogênio hepático.^{10, 12}

Todos os pacientes estudados foram submetidos à dieta de amido de milho, alguns casos com a inclusão de soja. A adesão ao regime alimentar é um papel crucial no manejo da GSDI para evitar a descompensação do quadro metabólico e, portanto, é necessário um acompanhamento próximo e constante dos familiares e cuidadores para garantir a eficácia do tratamento. As dificuldades para o cumprimento adequado das recomendações dietéticas nos pacientes analisados incluíram esquecimento das doses prescritas, inapetência alimentar para ingestão via oral e dificuldade quanto ao cronograma para dieta noturna.

Nos casos em que há dificuldades significativas na ingestão oral de alimentos ou quando é necessário um aporte nutricional mais preciso e controlado, a gastrostomia pode ser indicada. Por exemplo, em lactentes com menos de 8 meses de vida, nos quais a capacidade enzimática ainda não é suficiente para processar amido cru.^{10, 12} Nesta pesquisa, a gastrostomia foi implementada em três pacientes, visando assegurar a administração nutricional adequada.

Apesar dos benefícios proporcionados por esta medida, também foram observadas complicações como infecção, formação de abscesso subcutâneo e vazamento de conteúdo gastrointestinal. A decisão de optar pela gastrostomia deve ser cuidadosamente ponderada em conjunto pela equipe médica, pacientes e seus familiares, levando em consideração os benefícios e possíveis riscos.

A suplementação de vitaminas e minerais também deve ser ofertada, de acordo com o tipo de dieta e idade do paciente. Isso porque a natureza restritiva do tratamento dietético, somada a má absorção intestinal, resulta em menor oferta de vitaminas e minerais nos pacientes com GSDI.^{10, 12, 13} A suplementação de vitaminas C e D foi incluída no plano de tratamento de todos os pacientes incluídos neste estudo. O sulfato ferroso também foi suplementado, visando prevenir a anemia, uma complicação importante da doença.

Em casos de complicações mais graves, o transplante de fígado pode ser uma opção terapêutica. Contudo, manifestações extra-hepáticas podem trazer complicações para o quadro pós-transplante.^{14, 15, 16} Até o momento, nenhum dos pacientes incluídos passou por um transplante hepático. No entanto, um realizou a triagem para este procedimento após 3 anos da admissão inicial. As TCs mais recentes evidenciaram significativa hepatomegalia e adenomas hepáticos em aumento, associados à presença de cistos em ambos os rins e baço. Neste caso, a recomendação para o transplante hepático ocorreu pelo crescimento progressivo dos adenomas, bem como pela possibilidade de transformação maligna e inviabilidade de ressecção.

Durante quadros de descompensação metabólica, é necessário implementar medidas de suporte para assegurar a estabilidade do paciente.^{10, 13} Neste estudo, a hipoglicemia e a acidose metabólica foram as principais manifestações encontradas durante quadros de descompensação após o início da terapia. As medidas de suporte consistiram em garantir o aporte nutricional adequado, incluindo glicose via oral. Ademais, procedeu-se à correção de desequilíbrios eletrolíticos, tais como sódio e potássio, bem como à reversão da acidose metabólica, quando

presente. Tão logo possível, reintroduziu-se a alimentação oral, incluindo o amido de milho cru a cada 4 horas.

Uma complicação relevante, especialmente em pacientes com GSD Ib, é a neutropenia de caráter intermitente, comumente associada à disfunção de neutrófilos. Esta condição torna os pacientes mais susceptíveis a infecções bacterianas recorrentes, o que foi observado em todos os participantes deste estudo.^{2, 10, 18} Entre as principais complicações secundárias a essas infecções, após o início do tratamento, destacaram-se a periodontite, processo inflamatório no óstio da gastrostomia, adenite bacteriana, abscessos em língua, dermatite de contato, blefarite e celulite em face. O uso de Filgastrim mostrou-se benéfico na prevenção e no tratamento destas manifestações infecciosas.

A redução dos neutrófilos parece estar associada a doenças inflamatórias intestinais, uma característica presente na GSDI que impacta consideravelmente a qualidade de vida dos pacientes.^{2, 18} Neste estudo, a maioria dos participantes apresentou sintomas gastrointestinais significativos, como diarreia persistente, dor abdominal e episódios de vômito. Também foram observadas fístulas perianais e lesões inflamatórias em diversas regiões, incluindo íleo, duodeno, estômago e reto. Como parte das medidas de monitoramento, foram realizadas dosagens de calprotectina fecal. Em um dos pacientes, dois anos após a admissão, foi registrada uma concentração significativamente elevada de 589 mcg/g.

V. CONCLUSÃO

Este trabalho oferece uma análise abrangente e detalhada da GSDI, abordando aspectos como epidemiologia, diagnóstico e, sobretudo, destacando informações relevantes para o manejo terapêutico dessa condição. Os achados epidemiológicos observados, como a prevalência dos subtipos e a presença de consanguinidade, reforçam a relevância do estudo desta doença em populações específicas e a relevância do histórico familiar na avaliação diagnóstica.

A avaliação clínica se mostrou fundamental na suspeita diagnóstica da GSDI. Manifestações como hepatomegalia, déficit de crescimento e características faciais típicas podem contribuir para suspeitas iniciais da doença. No entanto, para uma confirmação diagnóstica, o teste genético molecular se mostra imprescindível. Adicionalmente, a avaliação dos parâmetros laboratoriais e de imagem é de grande relevância para o acompanhamento das complicações que podem surgir após o início do tratamento.

A implementação de medidas específicas, incluindo restrição dietética e suplementação de nutrientes essenciais, destaca a importância da adesão rigorosa ao tratamento, enquanto a consideração da gastrostomia como uma opção terapêutica sublinha a necessidade de uma abordagem personalizada para cada paciente.

A incidência das complicações associadas à GSDI, como os distúrbios hepáticos e renais, a neutropenia e as doenças inflamatórias intestinais, são discutidas de forma abrangente, enfatizando a necessidade de medidas preventivas e terapêuticas direcionadas. Além dos desafios que essas manifestações apresentam ao tratamento, estas também exercem um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes afetados.

Em resumo, o presente estudo oferece uma contribuição significativa para a compreensão e manejo da GSD I. Com base nestas informações, é possível não apenas

proporcionar um cuidado mais abrangente e eficaz, mas também promover uma significativa melhora no bem-estar desses pacientes, permitindo-lhes enfrentar os desafios associados à esta condição.

VI. REFERÊNCIAS

1. Beyzaei Z, Geramizadeh B. Molecular diagnosis of glycogen storage disease type I: a review. *Excli J* [Internet]. 2019 Jan 30;18:30-46. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6449677/>
2. Parikh NS, Ahlawat R. Glycogen Storage Disease Type I. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing [Internet]. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534196/>
3. Carlos CS, Oliveira VF, Saraiva LGF, Dornelas PG, Corrêa JAS, Costa AMM da et al. Glicogenoses: uma revisão geral. *Biosci J* [Internet]. 2014 Sept;30(5):1598-1605. Disponível em: <https://seer.ufu.br/index.php/biosciencejournal/article/view/24006/15017>
4. Souza IP, Androlage JS, Bellato R, Barsaglini RA. Doenças genéticas raras com abordagem qualitativa: revisão integrativa da literatura nacional e internacional. *Ciência & Saúde Coletiva* [Internet]. 2019 Out;24(10):3683-3700. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/txT5fzNpfTwSC33Pp6kJPQs/>
5. Bindi V, Eiroa H, Crespo C, Martinez M, Bay L. Clinical, Biochemical and Molecular Characterization of a Cohort of Glycogen Storage Disease Type I Patients in a High Complexity Hospital in Argetina. *J. inborn erros metab* [Internet]. 2021;9:e202002. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jiems/a/zSnBGJQpNdMfHvcjm3TvfZC>
6. Chou JY, Matern D, Mansfield BC, Chen Y-T. Type I Glycogen Storage Diseases: Disorders of the Glucose-6-Phosphatase Complex. *Current Molecular Medicine* [Internet]. 2002;2:121-143. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11949931/>

7. Nalin T. Glicogenoses hepáticas: estudo do uso de diferentes amidos e caracterização do perfil de parâmetros do metabolismo do ferro. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2015. Disponível em:
<https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/131944/000980912.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
8. Kishnani PS, Austin LS, Abdenur JE, Weinstein DA, Wolfsdorf JI, Watson MS. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. Genet Med [Internet]. 2014 Nov;16(11):e1. Disponível em: [https://www.gimjournal.org/article/S1098-3600\(21\)02651-4/fulltext](https://www.gimjournal.org/article/S1098-3600(21)02651-4/fulltext)
9. Froissart R, Piraud M, Boudjemline AM, Vianey-Saban C, Petit F, Hubert-Buron A et al. Glucose-6-phosphatase deficiency. Orphanet Journal of Rare Diseases [Internet]. 2021;6:27. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3118311/pdf/1750-1172-6-27.pdf>
10. Bali DS, El-Gharbaway A, Austin S, Pendyal S, Kishnani PS, Adam MP et al. Glycogen Storage Disease Type I. Seattle (WA), Gene Reviews [Internet]. 2006 Apr 19 [updated 2021 Oct 14]. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301489/>
11. Jorge NB, Tommaso AMA, Hessel G. ANTHROPOMETRIC AND DIETARY ASSESSMENT OF PATIENTS WITH GLYCOGENOSIS TYPE I. Rev Paul Pediatr [Internet]. 2021;39:e2020046. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7875543>
12. Oliveira GSJ. Glicogenose tipo 1: terapia nutricional. Universidade Federal da Bahia. Salvador, 2012. Disponível em:

[https://repositorio.ufba.br/bitstream/ri/8032/1/Gervanilson%20da%20Silva%20de%20Jesus%20Oliveira%20\(2012.1\).pdf](https://repositorio.ufba.br/bitstream/ri/8032/1/Gervanilson%20da%20Silva%20de%20Jesus%20Oliveira%20(2012.1).pdf)

13. Chou JY, Jun HS, Mansfield BC. Glycogen storage disease type I and G6Pase- β deficiency: etiology and therapy. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2010 Dec;6(12):676-688. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4178929/>
14. Nunes, FHS. Doença de Von Gierke: estudo de revisão. *Soperj* [Internet]. 2009 May;10(1). Disponível em:
http://revistadepediatriasoperj.org.br/detalhe_artigo.asp?id=584
15. Squires JE. When Considering Liver Transplant for Children with Glycogen Storage Disease 1b. *Liver Transpl* [Internet]. 2020 Jan;26(1):12-13. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31758625/>
16. Derks TGJ, Rodriguez-Buritica DF, Ahmad A, Boer F, Couce ML, Grünert SC et al. Glycogen Storage Disease Type Ia: Current Management Options, Burden and Unmet Needs. *Nutrients* [Internet]. 2021 Oct 27;13(11):3828. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34836082/>
17. Kishnani PS, Sun B, Koeberl DD. Gene therapy for glucogen storage diseases. *Hum Mol Genet* [Internet]. 2019 Oct 1;28(R1):R31-R41. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6796997/>
18. Burda P, Hochuli M. Hepatic glycogen storage disorders: what have we learned in recente years? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* [Internet]. 2015 Jul;18(4):415-21. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26001652/>

VII. TABELAS

Tabela 1. Características demográficas dos pacientes.

Paciente	Sexo	Data de nascimento	Idade à admissão	Consanguinidade	Tipo de GSD
CKSA	M	20/06/19	4m12d	Não	Ib
IKOS	M	29/04/21	2m12d	Sim	Ib
IRF	F	25/01/2013	3m9d	Sim	Ib
EPBA	M	20/10/2000	19a	Sim	Ia
CATO	M	28/11/2005	8a5m	Sim	Ia
MLMO	F	07/04/2018	1a5m	Não	Ib
EMN	M	30/03/2013	9m28d	Não	Ib

Tabela 2. Achados diagnósticos dos pacientes.

Paciente	USG abdominal	Biópsia hepática	Teste genético molecular
CKSA	- Hepatomegalia - Ectasia do sistema pielocalicial do rim esquerdo com presença de conteúdo hipocóico em seu interior	N/D*	Gene SLC37A4 em homozigose
IKOS	- Hepatomegalia - Aumento difuso da ecogenicidade parenquimatosa	N/D*	Gene SLC37A4 em homozigose
IRF	N/D*	- Espaços portais com discreta fibrose - Hepatócitos distendidos com áreas de esteatose macrovesicular, glicogenação nuclear focal, citoplasmas pálidos e membranas celulares evidentes	Gene SLC37A4 em homozigose
EPBA	- Ausência de hepatomegalia - Imagens nodulares hipocóicas - Focos hiperecogênicos de calcificações	N/D*	Gene G6PC em heterozigose
CATO	N/D*	- Espaços portais com discreta fibrose - Hepatócitos volumosos, com citoplasmas pálidos, núcleos pequenos e membranas celulares evidentes	Gene G6PC em homozigose
MLMO	- Hepatomegalia - Aumento difuso da ecogenicidade parenquimatosa - Vesícula biliar atrófica	N/D*	Gene SLC37A4 em homozigose
EMN	- Hepatomegalia - Aumento difuso da ecogenicidade parenquimatosa	N/D*	Gene SLC37A4 em homozigose

*N/D: não disponível.

Tabela 3. Parâmetros antropométricos e achados do exame físico antes e após o início do tratamento.

Paciente	Déficit Estatural*		Classificação do Índice de Massa Corporal**		Hepatomegalia ao exame físico ***		Esplenomegalia ao exame físico	
	Antes	Após	Antes	Após	Antes	Após	Antes	Após
CKSA	Não	Não	Eutrófico	Eutrófico	Moderada	Moderada	Ausente	Ausente
IKOS	Não	Não	Obesidade	Obesidade	Acentuada	N/D****	Ausente	Presente
IRF	Sim	Não	Eutrófico	Sobrepeso	Acentuada	Acentuada	Ausente	Presente
EPBA	Sim	Sim	Eutrófico	Eutrófico	Ausente	Leve	Ausente	Ausente
CATO	Sim	Não	Obesidade	Obesidade	Acentuada	Leve	Ausente	Presente
MLMO	Sim	Sim	Sobrepeso	Sobrepeso	Acentuada	Acentuada	Ausente	Presente
EMN	Sim	Sim	Sobrepeso	Obesidade	Acentuada	Acentuada	Ausente	Presente

*O déficit estatural foi considerado como $A/I < - 2 DP$.

**O Índice de Massa Corporal (IMC) foi calculado pela relação entre o peso dividido pelo quadrado da altura do indivíduo.

*** Hepatomegalia leve: fígado palpável a 1-2 cm abaixo do RCD; Hepatomegalia moderada: fígado palpável a 2-4 cm abaixo do RCD; Hepatomegalia grave: fígado palpável a mais de 4 cm abaixo do RCD.

****N/D: não disponível.

Tabela 4. Exames laboratoriais antes e após o início do tratamento.

Antes do tratamento

Paciente	Gli	TGO	TGP	GGT	Ác. Úr	Ur	Cr	Leuco	CT	HDL	LDL	TG
CKSA		69	32	359		13	0,47	11.800				
IKOS	50	88	70	121	4,5			9.500	94	26	45	474
IRF		42	23	318	3,5	21	0,39	11.100				
EPBA	66				6,7	52	0,7	13.500	192	18	104	563
CATO	30	52	38			23			318	17		810
MLMO					5,5				269	40	138	1034
EMN	48,3	124	65		7,9				325			1431

Após o início e evolução do tratamento

Paciente	Gli	TGO	TGP	GGT	Ác. Úr	Ur	Cr	Leuco	CT	HDL	LDL	TG
CKSA	109	18	10	36	N/D	12	0,2	4.700	138	39	124	147
IKOS	N/D	28	24	70	4,7	N/D	N/D	5.400	170	24	135	243

IRF	91	25	14	22	4,5	16	0,4	3.000	137	36	79,8	106
EPBA	82	15	12	63	N/D	23	0,73	9.900	177	41	116	230
CATO	72	14	14	22	5,9	21,2	0,6	6.000	174	39	105	178
MLMO	N/D	31	34	20	N/D	11	0,2	5.300	172	18	126	515
EMN	89	59	34	40	7	26	0,45	3.400	129	33	79	180

Tabela 5. Detalhes do tratamento e da resposta terapêutica.

Paciente	Tratamento		Avaliação da resposta terapêutica / Complicações após o início do tratamento				
	Tipo	Duração (anos)	Distúrbios metabólicos	Déficit pômdero-estatural	Doença renal	Doença hepática	Infecção bacteriana recorrente
CKSA	Amido cru	4	Sim	Não	Sim	Não	Sim
IKOS	Amido cru	2	Sim	Não	Não	Sim	Sim
IRF	Amido cru	10	Sim	Não	Não	Sim	Sim
EPBA	Amido cru	2	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
CATO	Amido cru	9	Sim?	Não	Não	Sim	Sim
MLMO	Amido cru	4	Sim	Sim	Não	Sim	Sim
EMN	Amido cru	9	Sim	Sim	Não	Sim	Sim