

Doença de von Gierke – caso clínico

Von Gierke's disease – case report

Edgar Torre, Irene Miranda, Rogério Corga, Carmélia Rodrigues, Diana Guerra

Resumo

A doença de von Gierke (DG) ou glicogenose tipo I é uma doença autossômica recessiva caracterizada pela deficiência da atividade da glicose-6-fosfatase. Acompanha-se de atraso no crescimento, infeções recorrentes, hiperuricemia, dislipidemia, anemia, patologia renal e adenomas hepáticos. O tratamento consiste em assegurar níveis glicémicos fisiológicos. CASO CLÍNICO: Mulher, 24 anos. No segundo ano de vida, na sequência de atraso no crescimento estado-ponderal e hepatomegalia, é-lhe diagnosticada DG. Inicia dieta fracionada à base de carboidratos. Verifica-se atraso cognitivo, dislipidemia aos 8 anos e aos 10 anos hiperuricemia. Na idade adulta é encaminhada para consulta de medicina interna. Detetado hipotireoidismo e nódulos hepáticos, cujo estudo histológico revela adenomas. Aos 21 anos, anemia por menorragias. Aos 22 anos, hipertensão arterial. Na última observação, proteinúria nefrótica. Apresenta-se este caso por se tratar de uma patologia não comumente abordada na Medicina Interna que exige vigilância contínua das disfunções metabólicas, cardiovasculares, hepáticas e renais.

Palavras chave: Doença de von Gierke, hepatomegalia, dislipidemia, hiperuricemia, anemia, adenoma hepático.

Abstract

Von Gierke's (DG) disease, or type I glycogenesis, is an autosomal recessive disorder characterized by an impaired activity of glucose-6-phosphatase enzyme. It is associated with delayed growth, recurrent infections, hyperuricemia, dyslipidemia, anemia, renal dysfunction and hepatic adenomas. Treatment consists of maintaining appropriate physiological glucose levels. CASE REPORT: 24-year old female patient diagnosed with DG in her second year of life as a result of an investigation due to delayed growth and hepatomegaly. A fractionated diet based on carbohydrates was initiated. Cognitive disability has developed, dyslipidemia and hyperuricemia were diagnosed at age of 8 and 10 years of age, respectively. As an adult, she was referred to an Internal Medicine department. It was detected hypothyroidism and hepatic nodules, with the histological study revealing adenomas. At age of 21, she developed anemia as a consequence of menorrhagia. At age of 22, arterial hypertension was noticed. Nephrotic proteinuria was observed in the last examination. The authors present this case because describes a condition rarely seen in an Internal Medicine ward or outpatient clinic that warrants continuous clinical monitoring due to the risk of metabolic, cardiovascular, hepatic and renal complications.

Key words: Von Gierke's disease, hepatomegaly, dyslipidemia, hyperuricemia, anemia, hepatic adenoma

INTRODUÇÃO

A doença de von Gierke ou glicogenose tipo I (DG) é uma doença autossômica recessiva com incidência de 1/100.000 nascimentos. Caracteriza-se por uma deficiência no complexo da glicose-6-fosfatase (G6P), nomeadamente, no fígado, rim e mucosa intestinal, com consequente acumulação de glicogénio e lípidos, hipoglicemia, acidose metabólica e disfunção plaquetária.¹⁻⁸

Engloba dois subtipos: glicogenose tipo Ia, caracterizada por defeito na atividade catalítica da enzima e glicogenose tipo Ib, com deficiência na translocase da

G6P (transportador). Alguns autores referem a existência de glicogenose tipo Ic e Id, que se caracteriza por alterações semelhantes à glicogenose Ib.^{1-5,8}

As principais manifestações da DG surgem normalmente nos primeiros anos de vida: abdómen globoso (por hepatomegalia), convulsões, atraso estado-ponderal e intelectual. Acompanha-se de infeções recorrentes, hipotonia, hiperuricemia e dislipidemia, estando associada a aumento de risco para anemia, insuficiência renal e adenomas hepáticos. O diagnóstico assenta na clínica e alterações analíticas, sendo confirmado por biópsia hepática e/ou teste genético. O tratamento consiste em assegurar níveis glicémicos fisiológicos e na correção das alterações metabólicas associadas.^{1-5,7,8}

CASO CLÍNICO

Mulher de 24 anos seguida em consulta de medicina interna desde os 18 anos de idade. Aos 2 anos, teve

Unidade Local de Saúde do Alto Minho, EPE, Hospital de Santa Luzia – Viana do Castelo.

Serviço de Medicina I

Recebido para publicação a 23.04.12

Aceite para publicação a 14.01.13

Artigo escrito ao abrigo do novo acordo ortográfico

crise convulsiva em contexto de hipoglicemia, atraso estato-ponderal e hepatomegalia. A biopsia hepática revela ausência de atividade de G6P, concluindo-se pelo diagnóstico de DG. Inicia dieta fracionada à base de hidratos de carbono.

Ao longo da infância e adolescência, verifica-se atraso cognitivo. Aos 8 anos é diagnosticada dislipidemia (colesterol total de 235mg/dl, triglicérides de 424mg/dl) e, aos 10 hiperuricemia (10,1mg/dl).

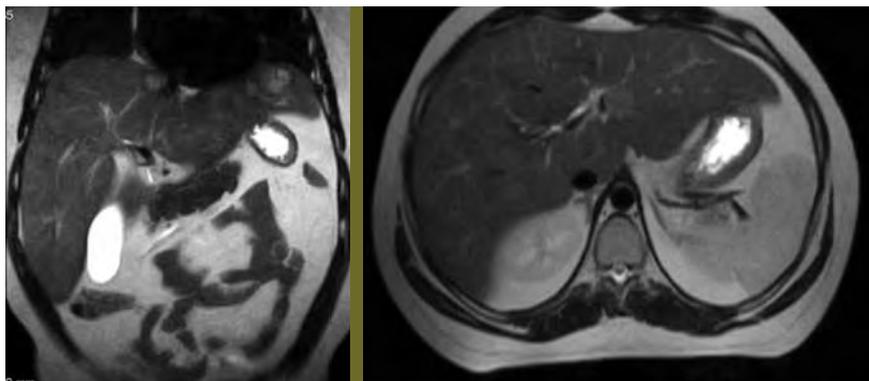
Aos 18 anos a doente é encaminhada para consulta de medicina interna. Apresenta défice cognitivo grave: não é capaz de escrever nome ou fazer contas aritméticas. Não tem hábitos tabágicos ou alcoólicos e está medicada com alopurinol e sinvastatina. Antecedentes familiares: pais sem consanguinidade e irmã de 20 anos, saudáveis. Exame físico: face arredondada, estatura abaixo do percentil 5, índice de massa corporal de 27,3 kg/m², abdómen proeminente e hepatomegalia indolor, de bordo inferior 4cm abaixo da grelha costal e limite superior ao nível do 7º espaço intercostal, de consistência dura, bordo bem definido e superfície nodular.

Analiticamente (*Quadro 1*): sem alterações no hemograma, função renal ou ionograma, elevação das transaminases, 2 a 3 vezes o limite superior do normal, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. Análises compatíveis com hipotireoidismo. Ecografia abdominal: hepatomegalia com infiltração esteatósica e múltiplos nódulos hepáticos, o maior no lobo esquerdo, com 2,5cm, a sugerir hiperplasia nodular focal – achados corroborados por ressonância magnética (RM) – *Fig. 1*. Ecografia renal e tiroidea sem alterações.

Iniciou levotiroxina e otimizou medicação anti-dislipidémica.

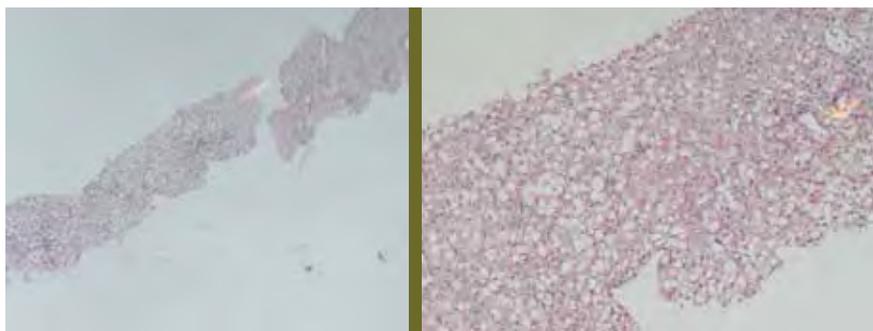
Seguimento clínico, analítico e imagiológico semestral. Sem intercorrências, nomeadamente infeções.

Aos 21 anos diagnosticada anemia ferropénica (Hb: 11,5g/dl), por menorragias. Boa resposta a sulfato ferroso e progestativo. Nesta altura, RM abdominal com colangiografia: múltiplos nódulos hepáticos, o maior



Ressonância magnética nuclear abdominal: hepatomegalia com múltiplos nódulos hepáticos os maiores com ~2cm de diâmetro.

FIG. 1



Biopsia hepática: 2 cilindros hepáticos com hepatócitos hidrópicos, sem evidência de malignidade, com sinusoides mal definidos e ausência de espaços porta. Achados compatíveis com adenoma hepático.

FIG. 2

com 3cm no lobo esquerdo; microcálculos vesiculares. Biopsia de nódulo hepático revela adenoma – *Fig. 2*. Orientada para consulta de cirurgia (grupo do fígado), que decidiu vigilância.

Aos 22 anos hipertensão arterial, controlada com beta-bloqueador.

Aos 24 anos apresenta proteinúria nefrótica (4387,7mg/dl nas 24h). Função renal e ecografia renal sem alterações. Medicada com inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA).

Sistematizando: doente com diagnóstico prévio de DG, dislipidemia e hiperuricemia, em que foram diagnosticados ao fim de 6 anos de seguimento na consulta: hipotireoidismo, esteatohepatite não alcoólica, adenomas hepáticos, anemia ferropénica, litíase vesicular, hipertensão arterial e proteinúria nefrótica.

DISCUSSÃO

A DG pode manifestar-se desde a nascença até à idade adulta, sendo que 80% dos doentes têm sinais e sintomas antes de completar o primeiro ano de vida.

A apresentação clínica é semelhante nos dois subtipos da DG e resulta dos episódios de hipoglicemia severa, acidose láctica, acumulação de glicogénio e gordura sobretudo no fígado e rim.¹⁻⁵

Os doentes têm geralmente atraso estatural e cognitivo, fâcies arredondada (*doll-like*), abdómen proeminente devido à hepatomegalia, membros com extremidades finas, hipotonia e xantomias. São frequentes convulsões secundárias a hipoglicemia. A DG Ib é complicada adicionalmente em 80% dos casos por infeções recorrentes piogénicas, respiratórias, urinárias, peridontais e doença inflamatória intestinal relacionadas com neutropenia e disfunção de neutrófilos, geralmente não observadas no tipo Ia.^{1-5,8}

O diagnóstico baseia-se na clínica, alterações analíticas (concentração de glicose, lactato, ácido úrico, lípidos), biopsia hepática e teste genético.

A determinação da atividade da G6P em tecido hepático, obtido por biópsia, confirma o diagnóstico. Na DG Ia a atividade enzimática é <10% do normal no tecido fresco e congelado. No tipo Ib, a atividade da G6P é normal no tecido congelado e diminuída no tecido fresco.

Os testes genéticos são recentes e podem confirmar o diagnóstico sobretudo na impossibilidade da realização de biópsia hepática. Mutações no gene G6PC estão presentes em cerca de 80% dos casos DG (sobretudo tipo Ia); a mutação no gene SLC37A4 é frequentemente detetada no tipo Ib.^{1,2,5,7,8} No caso descrito desconhece-se se a ausência da atividade da G6P foi determinada em tecido hepático congelado ou fresco, mas dado a doente não ter infeções recorrentes, provavelmente trata-se de DG Ia.

O tratamento consiste em assegurar níveis glicémicos fisiológicos, através de dieta fracionada à base de hidratos de carbono complexos, incluindo amido de milho não cozinhado. Outra opção é a infusão contínua de glicose durante a noite, por sonda nasogástrica ou gastrostomia. A dieta deverá ser isenta de frutose

QUADRO I

Estudo analítico efectuado. Hb: hemograma, Ht: hematócrito, VGM: volume globular médio, MCHC: concentração de hemoglobina globular média, AST: aspartato aminotransferase. ALT: alanina aminotransferase. GGT: gama glutamil transpeptidase. LDL: lipoproteína de baixa densidade. HDL: Lipoproteína de alta densidade. TSH: hormona estimulante da tiroide. T3: triiodotironina. T4: tiroxina

Estudo analítico	Resultado	Valores de referência
Hb(g/dL)/Ht (%)	13,5/39,5	11,8-15,8 / 36,0-46,0
VGM (fL)/MCHC (g/dL)	88,0/34,5	80,4- 96,4 / 31,7-35,7
Leucócitos (10 ⁹ /L)	10000	4000 – 10 000
Plaquetas (10 ⁹ /L)	387	150 - 400
Ureia/Creatinina (mg/dL)	15/0,57	17-43 / 0,8–1,3
Sódio/Potássio (mmol/L)	140/4,4	136-145 / 3,5-5,1
Glicose (mg/dL)	76	70 – 110
Cálcio/Fosforo (mg/dL)	10.2/3,4	8,6-10,3 / 2,5 -3,9
AST/ALT(Ul/L)	74/100	8-35 / 10-45
GGT/FA (Ul/L)	218/94	<55 / 30 – 120
Bilirrubina Total (mg/dL)	0,55	0,3-12
Desidrogenase láctica (Ul/L)	447	125 – 220
Proteínas totais (mg/dL)	7,5	6,4-8,6
Ácido úrico (mg/dL)	4,2	2,6-6,0
Colesterol total/LDL/HDL (mg/dl)	254/180/59	<200 / <100 / >65
Triglicéridos (mg/dL)	586	39-124
TSH/T3/T4 (uUl/ml)	7,15/3,0/< 0,4	0,35-4,94 / 1,71-3,71 / 0,7-1,48
Eletroforese proteica	Sem alterações	
Sedimento urinário	Sem alterações	

e galactose (restrição de leite, frutas e sacarose).^{1,4,5,7,8}

O tratamento compreende ainda a abordagem das complicações metabólicas inerentes à DG.

Das mais precoces salienta-se a dislipidemia, em que os níveis de triglicéridos e colesterol total podem chegar a valores de 6000 mg/dl e 600 mg/dl, respetivamente. Embora haja potencial risco de doenças cardiovasculares, os doentes parecem não ter aterosclerose precoce. Este fato poderá ser explicado pelo aumento de desintoxicação dos radicais livres, aumento do urato plasmático, fator anti-oxidante, e pela disfunção plaquetária. É, no entanto, aconselhável que os doentes sejam medicados com estatinas e/ou fibratos. Associada a dislipidemia, podem surgir episódios de pancreatite. Outra consequência

metabólica precocemente identificada é a hiperuricemia, que pode causar crises de gota, cálculos renais e nefropatia, geralmente não antes da puberdade.^{1,2,5,6}

No caso da doente descrita a dislipidemia foi diagnosticada aos 8 anos, iniciando nessa altura estatina. A hiperuricemia surgiu aos 10, medicada com alopurinol. Não teve eventos cardiovasculares, pancreatite ou outras complicações metabólicas até à data.

Na DG verifica-se atraso na puberdade, explicado em parte por distúrbio no eixo de hormona de crescimento, com insensibilidade a esta hormona.^{1,5,9}

É também frequente o aparecimento de osteoporose com osteopenia significativa mesmo antes da puberdade, com fraturas frequentes. Tal fato não foi verificado na doente apresentada.^{1,4,5,9}

Relativamente ao desenvolvimento podem surgir defeitos neurocognitivos, com diminuição no coeficiente de inteligência, alterações na RM cerebral ou no eletroencefalograma.^{4,5}

Um dos órgãos frequentemente afetado pela deposição de glicogénio é o rim, manifestando-se por insuficiência renal, proteinúria, hipertensão, litíase, nefrocalcinose. O tratamento consiste em IECA e nos doentes que evoluem para doença renal terminal, diálise ou transplante. No caso apresentado verificou-se hipertensão arterial e proteinúria nefrótica, aos 22 e 24 anos respetivamente, estando medicada com ramipril e bisoprolol. Não apresentava insuficiência renal.

Outro órgão comumente afetado é o fígado. É frequente a esteatose hepática. Na 2ª ou 3ª décadas de vida surgem adenomas em 25 a 75% dos casos. Os adenomas hepáticos estão associados a complicações como hemorragia intrahepática ou transformação maligna, e pode ser necessária terapêutica específica, nomeadamente, injeção percutânea de etanol, ablação por radiofrequência ou transplante hepático.^{1-5,8}

No caso exposto a esteatose e os nódulos hepáticos foram detetados aos 18 anos, sendo os adenomas confirmados aos 21. A doente encontra-se sob vigilância semestral.

Na idade reprodutiva é comum o aparecimento de ovários poliquísticos e anemia por menorragias. Esta última complicação verificou-se na nossa doente, que necessitou de tratamento hormonal, no caso, apenas progestativo, visto apresentar adenomas hepáticos.

Outras complicações têm sido descritas em idades mais avançadas: doença inflamatória intestinal, semelhante à doença de Crohn (úlceras intestinais, abscessos e/ou infeções perianais) e hipertensão pulmonar.^{1,2,4-6}

Acresce-se que na doente apresentada foi diagnosticado hipotireoidismo. Apesar da escassa literatura parece haver associação entre hipotireoidismo e DG, embora não seja conhecida a fisiopatologia.^{1,10}

Quanto ao prognóstico, sem tratamento metabólico adequado, os doentes morrem na infância ou adolescência por hipoglicemia e acidose. Quando o diagnóstico é precoce, com a prevenção e o tratamento das complicações, a maioria das crianças são saudáveis e prevê-se um bom prognóstico na idade adulta. Contudo, mesmo nos indivíduos tratados precocemente, surgem adenomas e proteinúria na idade adulta. Por outro lado, a falta de tratamento eficaz antes de 1970 não permite aferir sobre a sobrevida a longo prazo.¹⁻⁵

No caso descrito a doença tem evoluído de acordo com a história natural da DG. Inicialmente a doente apresentou-se com convulsões, hepatomegalia e atraso de crescimento. Foram diagnosticados sucessivamente dislipidemia, hiperuricemia, hipotireoidismo, esteatohepatite não alcoólica, adenomas hepáticos, anemia ferropénica, hipertensão arterial e proteinúria nefrótica. Os autores apresentam este caso por se tratar de uma patologia rara, abordada pela medicina interna quando os doentes atingem a idade adulta. A DG implica uma vigilância contínua das disfunções metabólicas, cardiovasculares, hepáticas e renais que surgem na sua evolução. ■

Bibliografia

1. Bali D, Chen Y., Goldstein J. Glycogen Storage Disease Type I. *Gene Reviews* 2010.
2. Antunes J, Fontes F Disfunção do complexo glicose-6-fostase. *Arquivos de Medicina* 2009; 23: 109-117.
3. Reis C, Penna F, Oliveira M et al. Glycogenesis type I. *Jornal de Pediatria* 1999; 75: 227-236.
4. Froissart R, Piraud M., Boudjeline A et al. Glucose-6-phosphatase deficiency. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2011; 6: 27.
5. Moses S.; Historical highlights and unsolved problems in glycogen storage disease type. *European Journal of Pediatrics* 2002, 161: S2-9.
6. Melis D., Pivonello R, Della R et al. Increased prevalence of thyroid autoimmunity and hypothyroidism in patients with glycogen storage disease type I. *European Journal of Pediatrics* 2007, 150: 300-305.
7. UpToDate, versão 19.2
8. Minarich L, Kirpich A, Fiske L, Weinstein D. Bone mineral density in glycogen storage disease type Ia and Ib. *Genetics in Medicine* 2012.
9. Correia C, Bhattacharya K, Lee P et al. Use of modified cornstarch therapy to extend fasting in glycogen storage disease types Ia and Ib. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2008; 88:1272- 1276.
10. Koerberl D, Kishnani P, Chen Y. Glycogen storage disease types I and II: treatment updates. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2007; 30:159-164