



ACHADOS LABORATORIAIS NA DOENÇA DE VON GIERKE

Ramon Vinícius Antunes de França¹, ¹ Elenice Stroparo²

Resumo

A doença de von Gierke é uma patologia do metabolismo que gera um processo defeituoso na glicogenólise (quebra de glicogênio). Esta alteração ocorre na enzima Glicose-6-fosfataase responsável pelo processo final da glicogenólise. Esta enzima retira o fosfato ligado à molécula de glicose, permitindo que a mesma saia do hepatócito. O objetivo desta revisão foi analisar e explicar o porquê e quais alterações esta patologia causa. Os principais distúrbios associados à doença são hipoglicemia, hiperlipidemia, hiperuricemia, hipofosfatemia, acidose láctica, hepatomegalia, e outras complicações renais. A doença não possui cura, porém se diagnosticada cedo e feito tratamento adequado (tratamento feito a partir de restrições alimentares e ingestão de amido) as chances de ter uma vida normal são altas. Com a dietoterapia o paciente apresenta melhora em seu quadro clínico e em sua qualidade de vida. O prognóstico está atrelado à adesão ao tratamento.

Palavras-chave: Doença de Von Gierke, Glicogenose tipo1, Doença do armazenamento do glicogênio e Erros inatos do metabolismo.

Abstract

Von Gierke's disease is a pathology of metabolism that generates a defective process in glycogenolysis (glycogen breakdown). this change occurs in the enzyme glucose-6-phosphataase responsible for the final process of glycogenolysis. this enzyme removes phosphate bound to the glucose molecule, allowing it to exit the hepatocyte. the aim of this review was to analyze and explain why and what changes this pathology causes. the main disorders associated with the disease are hypoglycemia, hyperlipidemia, hyperuricemia, hypophosphatemia, lactic acidosis, hepatomegaly, and other kidney complications. the disease has no cure, but if diagnosed early and done proper treatment (treatment made from dietary restrictions and starch intake) the chances of having a normal life are high. with dietotherapy, the patient presents improvement in his/her clinical picture and in his/her quality of life. prognosis is tied to treatment adhering.

1 Introdução

As glicogenoses são doenças hereditárias metabólicas relacionadas a concentração e/ou estrutura do glicogênio, que nada mais é do que uma molécula de reserva energética (BELLAVENUTO, OLIVEIRA, ALVES. 2019).

Doença de *Von Gierke* ou glicogenose hepática tipo 1 é causada por uma deficiência genética autossômica recessiva que causa ausência ou deficiência da enzima glicose-6-fosfatase (G-6-P) responsável pela redução no processo da glicogenólise, deste modo, remove o fosfato da molécula de glicose permitindo que a mesma deixe o fígado em direção à corrente sanguínea (FILHO, *et al.*, 2011; ALMEIDA, FERNANDES.,2010).

A doença de *Von Gierke* pode ser dividida em 4 subtipos de acordo com a característica da anomalia relacionada ao processo enzimático da G-6-P, estes subtipos vão da glicogenose hepática

1 Acadêmico do curso de Bacharelado em Biomedicina, Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, PR. Ramonzito321@outlook.com

2 Farmacêutica, professora Doutora, Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, PR. elenicestroparo@yahoo.com.br.



tipo 1A à 1D cada uma possuindo sua particularidade que ocasiona um processo defeituoso na liberação da glicose. (CÁRDENAS., 2012; ALMEIDA, *et al.*, 2011).

Indivíduos que possuem esse tipo de patologia sofrem diversas alterações laboratoriais, portanto, este trabalho de revisão visa analisar e explicar o porquê e quais alterações esta patologia causa.

Metodologia

Esse trabalho é uma revisão literária, onde os artigos foram pesquisados em plataformas digitais, tais como SCIELO, NCBI, EUROP, PMC, GOOGLE ACADÊMICO. A revisão foi de agosto a novembro de 2020, com referência há artigos em sua maioria dos últimos 15 anos. As palavras pesquisadas foram Doença de Von Gierke, glicogenose hepática tipo 1A, erros inatos do metabolismo.

3 Discussão

3.1 As Doenças Hereditárias e/ou Genéticas

Segundo Pino-Neto (2008) as doenças genéticas são diferentes das não-genéticas pois são inatas (fazem parte do indivíduo) e geralmente tem prognóstico complexo. As hereditárias da mesma forma, porém são erros genéticos passados ao feto através dos cromossomos no momento da formação dos gametas no processo da meiose.

No caso o erro inato do metabolismo descoberto por *Edgar Von Gierke* foi uma alteração genética encontrada nos genes dos cromossomos 17q21 e 11q23, responsáveis pela codificação da G-6-P e da proteína transportadora da glicose 6 fosfatase (G-6-P-T) respectivamente. Estes genes são mais expressos nos intestinos, rins e fígado, por este motivo o paciente apresentará diversos sinais clínicos da patologia relacionados a estes órgãos, (CÁRDENAS, 2012).

3.2 O metabolismo da Glicose

A glicose é a molécula utilizada pelo corpo humano para obtenção de energia. Esse processo ocorre quando a glicose entra na célula (seja ela insulino dependente ou não) e no citoplasma passa por um processo chamado glicólise onde a mesma é transformada em piruvato, o qual entra no ciclo de krebs e posteriormente depois de vários processos e transformações acontece o processo da fosforilação oxidativa nas mitocôndrias assim gerando energia. Uma quantia dessa glicose não sofre o processo de glicólise, e sim de glicogênese pois é armazenada em forma de glicogênio nos músculos e fígado principalmente para ser utilizada como reserva de energia (GUERRA, *et al.*, 2011).

3.3 A glicogenólise

Conforme Guerra, et al. (2011), a degradação da glicose ocorre pela ação da enzima glicogênio fosforilase, esta enzima remove resíduos da glicose-1-P a partir da quebra das ligações α -(1-4) da molécula de glicogênio, esta glicose-1-P é convertida em glicose-6-fosfato pela enzima fosfoglicomutase e posteriormente, no fígado rins e intestinos, esta glicose-6-fosfatase é convertida pela enzima G-6-Pase. No fígado essa enzima conduz a glicogenólise para a geração de glicose livre, e regulação da glicemia (figura1).

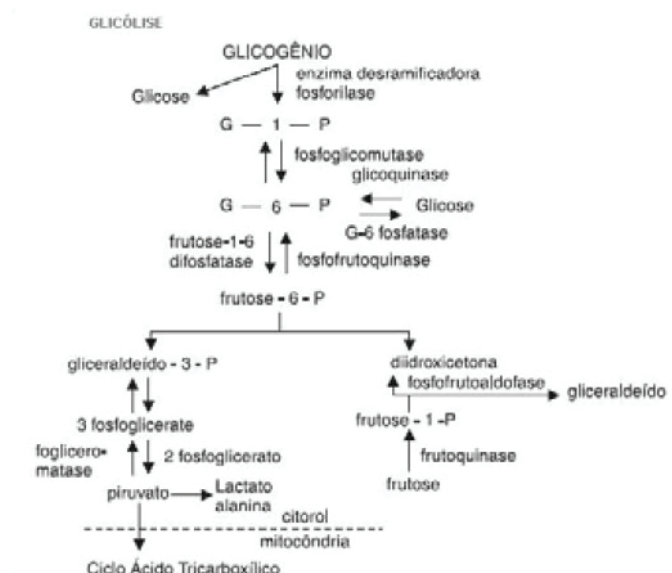


Figura 1: Processo da glicogenólise no organismo
Fonte: Nunes, 2009

3.4 Glicogenose tipo 1

Edgar Von Gierke foi o responsável pela descoberta de um erro inato do metabolismo que causa deficiência no processo de glicogenólise devido à ausência ou defeito da enzima glicose-6-fosfatase (G-6-P), a qual é responsável por tirar o fosfato da molécula de glicose liberando-a para sair do hepatócito para que a glicemia seja regulada (FILHO, et al., 2011).

Segundo Cárdenas (2012), a incidência desta patologia tende a variar de 1 em 100000 a 1 em 200000 nascidos vivos no mundo. As pessoas afetadas geralmente costumam apresentar hepatoesplenomegalia. Na infância, geralmente ocorre atraso para andar e falar necessitando na maioria dos casos de fonoaudiólogos e fisioterapia, além de possuir faces de bonecas e estatura óssea atrasada. Se descoberta com antecedência, maiores danos podem ser evitados, como por exemplo o retardo neurológico, a presença de hipertrigliceridemia, hipercolirestemia, hiperuricemia



e acidemia láctica devido a utilização de outras vias do metabolismo para produzir glicose. Devido ao fato de o paciente possuir um hepatócito de tamanho diferenciado, causado pelo acúmulo de glicogênio, as transaminases se alteram por conta da lesão hepática, além do acúmulo nos rins, causando problemas renais, também há comprometimento de outros órgãos abdominais em razão do desproporcional volume do fígado.

A glicogenose hepática tipo 1 apresenta variações e pode ser subdividida em 4 tipos de acordo com a particularidade de defeito que a enzima possui conduzindo para diferenciadas manifestações clínicas. Segue abaixo o quadro 1 que apresenta o tipo, defeito na enzima e principais alterações clínicas (CÁRDENAS., 2012; ALMEIDA, *et al.*, 2011).

3.5. Subtipos da doença de Von Gierke

Como já descrito, a doença de *Von Gierke* possuem 4 tipos de variações sendo elas:

TOPOS:	ENZIMA DEFEITUOSA:	TECIDOS ATINGIDOS:
1A.	GLICOSE-6-FOSFATASE.	FÍGADO, RINS E INTESTINO.
1B.	TRANSLOCASE 1.	FÍGADO, MÚSCULO E INTESTINO.
1C.	TRANLOCASE 2.	FÍGADO MÚSCULO E INTESTINO.
1D.	TRANSLOCASE 3.	FÍGADO MÚSCULO E INTESTINO.

Fonte: NUNES, 2009. Adaptado.

Geralmente, as crianças que apresentam a patologia manifestam aumento da região abdominal o que chama a atenção dos pais, crescimento o qual se dá devido a hepatoesplenomegalia. Em muitos dos casos o diagnóstico na infância não é conclusivo, enquanto o hepatócito cresce a criança começa a apresentar hipoglicemia devido ao defeito da glicólise, acidose metabólica, aumento de ácido láctico no sangue, hiperuricemia até convulsões (NUNES, 2009).

3.6. Quadro clínico laboratorial

3.6.1. Hipoglicemia

Uma das principais alterações causadas pela patologia tratada no trabalho é a hipoglicemia, devido à ausência do processo de glicogenólise. Uma pessoa normal após um curto período de jejum quando há queda da glicemia o organismo converte este glicogênio reserva em glicose para repor os níveis da glicose no sangue, como nesta patologia este processo não ocorre ele acaba tendo quadros de hipoglicemia a qual causa atraso no desenvolvimento tanto neurológico quanto físico da pessoa (ANTUNES, FONTES. 2009; CÁRDENAS, 2012).



3.6.2. Acidose Lática

Quando há hipoglicemia o fígado pode repor a glicose de duas maneiras, com a glicogenólise ou a gliconeogênese. Este processo de criação de uma nova glicose tem como resultado final a glicose-6-fosfato o qual é quebrado em glicose livre e fosfato inorgânico, em pessoas com glicogênese tipo 1A e 1B nenhum dos dois processos é feito então a glicose-6-fosfato é desviada para outras vias para que haja a produção de energia como por exemplo a respiração celular anaeróbica a qual tem como resultado final a transformação de glicose em ácido láctico para obtenção de energia assim aumentando então a acidez no sangue podendo causar uma acidose metabólica (BENNETT, BURCHELL. 2013).

3.6.3. Hiperlipidemia

O outro caminho que o organismo pode achar para seguir é o da lipogênese, o qual resume-se na quebra de lipídeos para obtenção de energia. Os lipídeos se transformam em Acetil-CoA o qual em excesso causa um aumento de ácidos graxos no sangue e também acúmulo de gordura no fígado (WITTENSTEIN, 2002).

3.6.4. Hipofosfatemia

Devido a incapacidade patológica de separar o fosfato da glicose há queda nos níveis de fosfato intracelular, conseqüentemente o fosfato extracelular é enviado para dentro da célula assim causando uma hipofosfatemia (NUNES, 2009).

3.6.5. Hiperuricemia

Um dos outros desvios que o organismo faz com a glicose para regular a glicemia é a via das pentoses o que aumenta a produção de produtos purínicos e conseqüentemente o número de ácido úrico, além de a depuração renal estar diminuída devido a esforço renal para manter sempre que possível o pH sanguíneo no valor ideal (NUNES, 2009; ANTUNES, FONTES, 2009)

3.7. Complicações Hepáticas

A hepatomegalia está associada ao acúmulo de glicogênio hepático e também a gordura no fígado causada pela hiperlipidemia, em alguns casos há a presença de adenomas hepáticos que podem se tornar de caráter maligno. Todos esses processos hepáticos levam a elevação das transaminases AST (aspartato aminotransferase) e ALT (alanina aminotransferase) no sangue. Além de o volume hepático acabar causando o dano de comprimir os demais órgãos que estão por perto (SANTOS., *et all*, 2014; DAGA, MORI., 2012).



3.8. *Complicações Renais*

Além do fígado o rim também é um dos órgãos que mais sofrem com esta patologia. Geralmente o paciente sofre de doença renal progressiva. O paciente depois de um período de hipertrofia renal silenciosa. Começa apresentar exames característicos de dano renal, como proteinúria hipertensão e também podem apresentar hipercalemiúria devido ao dano renal e a acidificação do mesmo (ANTUNES, FONTES., 2009).

3.9. *Tratamento e Prognóstico*

O tratamento para esta patologia é exclusivamente nutricional. Evitando o consumo de açúcar como galactose e frutose para que não haja armazenamento hepático. Porém o nível de glicemia destes pacientes deve ser mantido, então é feita uma ingestão de amido de milho cru a cada 3 horas. Este carboidrato apresenta uma melhor manutenção do açúcar sem muitos danos. No começo da idade esta ingestão é feita por via de sonda nasogástrica, pois pacientes de pouca idade (crianças) apresentam resistência ao tomar o amido, também pois ele precisa ser ingerido no horário da noite, e como estas crianças já apresentam distúrbios de crescimento não é recomendável que tenha de acordá-las toda noite. Se o tratamento não apresenta melhoras uma opção pode ser um transplante hepático. Quando este tratamento é feito de forma correta o paciente tende a ter um bom prognóstico, e pode levar uma vida normal (ALMEIDA, FERNANDES. 2010).

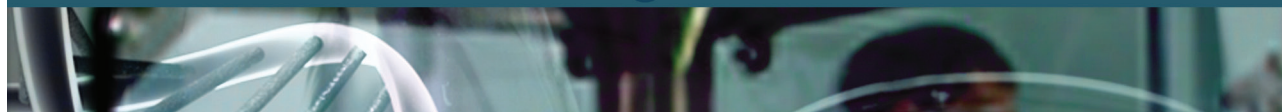
Conclusão

Conclui-se então, que a doença de Von Gierke é uma doença metabólica muito séria que se não descoberta e feito tratamento o quanto antes, pode causar a morte. O diagnóstico da mesma geralmente é difícil pois os sintomas começam a aparecer de forma tardia.

O tratamento é simples, ingestão de amido cru, para preservar o equilíbrio da glicose evitando estados de hipoglicemia e além disso impedir outras alterações metabólicas. Entretanto, esta terapêutica deve ser realizada a cada 3 horas dependendo da indicação médica, como geralmente são crianças as vezes há negação em ingerir.

A estratégia dietética deve ser realizada e reformulada para fornecer também nutrientes essenciais. A dietoterapia apresenta-se como um apropriado recurso para manejo da doença; para cada idade há uma determinada maneira de tratamento.

Com a dietoterapia o paciente apresenta melhora em seu quadro clínico e em sua qualidade de vida. O prognóstico está atrelado à adesão ao tratamento.



Referências

- ALMEIDA, A. A. R. D; FERNANDES, R. C. D. S. C. *Glycogen storage Disease Type 1B: Case report. Revista Científica da FMC*, Rio de Janeiro, RJ, Brasil, v. 5, n. 2, p. 19-21, 2010.
- APARICIO, A. M. *et al.* Fifteen Years of Follow-up of a Liver Transplant Recipient With Glycogen Storage Disease Type Ia (Von Gierke Disease). *Elsevier Inc*, New York, NY, p. 3668-3669, 2013.
- BENNETT, K; BURCHELL, A. *Von Gierke Disease. Elsevier Inc, Plymouth, Inglaterra; Dundee, Escócia*, p. 2120-2122, 2013.
- BELLAVENUTO, J. M. A; OLIVEIRA, J. D. D. D; ALVEZ, Renato Jorge. *Glycogen Storage Disease Type 1 (Von Gierke disease): Report of two Cases with Severe Dyslipidemia. Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Paulo*, São Paulo, SP- Brasil, v. 114, n. 4, p. 23-26, abr./2019
- CÁRDENAS, J. A. D. *ENFERMEDAD DE VON GIERKE: NUEVAS TENDENCIAS EN EL MANEJO. Universidad Militar Nueva Granada, Nueva Granada*, v. 20, n. 1, p. 60-64, jun./2012.
- DAGA, Bipin Valchandji; SHAH, Vaibhav R; MORE, Rahul B. CT scan diagnosis of hepatic adenoma in a case of von Gierke disease. *Indian Journal of Radiology and Imaging, Solapur, Maharashtra, India*, v. 22, n. 1, p. 54-57, fev./2012.
- DOMBROWSKI, D. P. L. A. K. *Focal neuronal dysfunction resulting in subclinical status epilepticus in von gierke's disease. International Journal of Neuroscience, Durham, Carolina do Norte, USA*, 1-4, mai./2014.
- FILHO, P. J. S; KANAAN, Salim; SILVA, M. A. G. *Evaluation of hepatic glycogen correlated with serum glucose in castrated rats under tibolone treatment. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, Rio de Janeiro, Brasil, v. 47, n. 5, p. 561-568, out./2011.
- GUERRA, R. A. T. *et al. Ciências Biológicas : Bioquímica Metabólica . 2. ed. João Pessoa, Paraíba PB, Brasil: Editora universitária UFPB*, 2011. p. 61-120.
- HUSNY, A. S. E; CALDATO, M. C. F. *Inborn errors of metabolism: literature review. Revista Paraense de Medicina*, Pará, v. 20, n. 2, p. 41-45, mai./2006.
- MAREGA, A. *et al. Preemptive Liver–Kidney Transplantation in Von Gierke Disease: A Case Report. Elsevier Inc, New York, NY*, p. 1196-1197, 2011.
- NUNES, F. H. S. Doença de Von Gierke: estudo de revisão. *Revista de Pediatria SOPERJ, Minas Gerais*, v. 10, n. 1, p. 21-27, jun./2009.
- PINA-NETO, J. M. D. *Genetic counseling. Jornal de Pediatria*, Rio de Janeiro, v. 84, n. 4, p. 20-26, jun./2008.
- RAZA, M. *et al. Dietary Therapy for Von Gierke's Disease: A Case Report. Cureus Journal of Medical Science, Karachi, Paquistão*, v. 9, n. 8, p. 1-3, ago./2017.
- SANTOS-ANTUNES, João; FONTES, Rui. Disfunção do Complexo Glicose-6-fosfatase. *Serviço de Bioquímica, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto*, Porto, Portugal, v. 23, n. 3, p. 109-117, set./2009.
- TAMHANKAR, Parag M; BOGGULA, Vijayraju; PHADKE, K. M. G. A. S. R. *Profile of Patients With Von Gierke Disease From India. Research Brief, India*, p. 228-230, mar./2012.
- Wittenstein, B., Klein, M., Finckh, B. *et al. Armadilhas radicais na doença de armazenamento de glicogênio 1a. Eur J Pediatr*, p. 70-74. 2002.
- XIAO, H. *et al. Gastric cancer following a liver transplantation for glycogen storage disease type Ia (von Gierke disease): A case report. ONCOLOGY LETTERS, P.R. China.*, p. 2803-2805, set./2014.



Agradecimentos

Agradeço a minha orientadora Elenice Stroparo, pelo auxílio, suporte, e a cada palavra de incentivo durante todo o trabalho, mesmo no pouco tempo que lhe coube.

Agradeço a professora Luciana Nowacki, por sempre estar disponível, mesmo fora do horário de aula sempre respondendo e tirando as diversas dúvidas.

Agradeço aos meus amigos e colegas de trabalho que me ouviram lamentar que não conseguiria e mesmo assim ficaram ao meu lado, me dando apoio e sempre se prontificando a ajudar.

Agradeço a minha avó e mãe que me apoiaram e ajudaram até quando não podiam.

Sem todas estas pessoas eu não estaria aqui vislumbrando um pedaço do meu sonho se realizar.