

Recém-nascido com deficiência de glicerol quinase: um caso clínico

Neonate with glycerol kinase deficiency: A clinical case

Cristina Duarte Pinto Valente Gomes Madureira¹ ✉, Cláudia Teles-Silva², Cláudia Melo², Susana Gama de Sousa¹

¹ Serviço de Pediatria do Centro Hospitalar Médio Ave. Vila Nova de Famalicão, Portugal.

² Centro Pediátrico do Hospital Universitário de São João. Porto, Portugal.

Trabalho publicado como resumo nos anais das XLV Jornadas Nacionais de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Neonatologia, janeiro de 2017, Lisboa, Portugal.

Como citar este artigo (How to cite this article):

Madureira CDPVG, Teles-Silva C, Melo C, de Sousa SG. Recém-nascido com deficiência de glicerol quinase: um caso clínico (*Neonate with glycerol kinase deficiency: A clinical case*). Sci Med. 2018;28(3):ID31385. DOI: 10.15448/1980-6108.2018.3.31385

RESUMO

OBJETIVOS: Relatar o caso de um recém-nascido com deficiência de glicerol quinase, no qual foi identificada uma mutação isolada ainda não descrita no gene GK.

DESCRIÇÃO DO CASO: Um recém-nascido com 10 dias de vida foi trazido ao serviço de urgência por recusa alimentar com 24 horas de evolução. Ao exame físico apresentava perda de 31% do peso de nascimento e sinais de desidratação. Os exames laboratoriais constatarem presença de acidose metabólica com *anion gap* aumentado, creatinina 2,41 mg/dL, ureia 306 mg/dL, hipernatremia (182 mEq/L), hipercalemia (6,8 mEq/L), hiperclorémia (151 mEq/L), transaminase glutâmico-oxalacética 879 U/L, transaminase glutâmico-pirúvica 243 U/L, triglicérides 725 mg/dL. A cromatografia de ácidos orgânicos revelou hiperglicerolemia e glicerolúria compatíveis com deficiência de glicerol quinase. O estudo genético revelou uma mutação ainda não descrita: c.187T>C (p.S63P) em hemizigotia no gene GK.

CONCLUSÕES: A causa mais frequente de desidratação hipernatrêmica no período neonatal é a hipogalactia materna. Nos casos mais graves de desidratação outras etiologias devem ser consideradas, incluindo causas metabólicas como a deficiência de glicerol quinase. Neste caso foi encontrada uma mutação no gene GK ainda não descrita.

DESCRITORES: desidratação; hipernatremia; glicerol quinase; erros inatos do metabolismo; recém-nascido.

ABSTRACT

AIMS: To report the case of a newborn with glycerol kinase deficiency, in which an isolated mutation not yet described in the GK gene was identified.

CASE DESCRIPTION: A neonate with 10 days of age was brought to the emergency department for refusal to feed with 24 hours of evolution. Physical examination showed a loss of 31% of birth weight and signs of dehydration. Laboratory tests revealed a metabolic acidosis with increased anion gap, creatinine 2.41 mg/dL, urea 306 mg/dL, hypernatremia (182 mEq/L), hyperkalemia (6.8 mEq/L), hyperchloremia (151 mEq/L), glutamic-oxalacetic transaminase 879 U/L, glutamic-pyruvic transaminase 243 U/L, triglycerides 725 mg/dL. Chromatography of organic acids revealed hyperglycerolemia and glyceroluria compatible with glycerol kinase deficiency. The genetic study revealed a mutation not yet described: c.187T>C (p.S63P) as hemizygote status in the GK gene.

CONCLUSIONS: The most frequent cause of hypernatremic dehydration in the neonatal period is maternal hypogalactia. In more severe cases of dehydration, other etiologies should be considered, including metabolic causes such as glycerol kinase deficiency. In this case a mutation not yet described in the GK gene was found.

KEYWORDS: dehydration; hypernatremia; glycerol kinase; metabolism, inborn errors; infant, newborn.

Recebido: 13/07/2018

Aceito: 30/08/2018

Publicado: 26/09/2018

✉ **Correspondência:** cristina_duarte9@hotmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9264-872>

Centro Hospitalar Médio Ave

Rua Cupertino Miranda 150, Vila Nova de Famalicão, Portugal



Este artigo está licenciado sob forma de uma licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional, que permite uso irrestrito, distribuição e reprodução em qualquer meio, desde que a publicação original seja corretamente citada. http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.pt_BR

Abreviatura: DGQ, deficiência de glicerol quinase.

INTRODUÇÃO

A deficiência de glicerol quinase (DGQ) é um erro inato do metabolismo ligado ao cromossoma X. Caracteriza-se clinicamente por hiperglicerolemia e glicerolúria, podendo ser um déficit isolado ou complexo [1-4]. As manifestações clínicas da forma isolada podem variar, desde uma crise metabólica no neonato ou lactente que ameaça a vida a um adulto assintomático apenas com pseudohipertrigliceridemia, resultante da hiperglicerolemia [3-5]. A doença pode ser devida a mutações *nonsense*, deleções, inserções, mutações *missense* e mutações *splicing*, não havendo correlação genótipo-fenótipo [2, 4, 5]. A forma complexa resulta de mutações em genes contíguos do cromossoma Xp21 e pode estar associada à Hipoplasia Adrenal Congênita e/ou Distrofia Muscular de Duchenne. As manifestações clínicas dependem dos *loci* envolvidos [3-5].

A determinação do glicerol na urina e no plasma é rápida e simples, sendo importante para o diagnóstico de DGQ. O glicerol pode ser pesquisado pela cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massa utilizada na análise de ácidos orgânicos [6].

Os autores reportam um caso de um recém-nascido com DGQ, no qual foi identificada uma mutação isolada ainda não descrita no gene GK. O relato deste caso para publicação foi aprovado pela Comissão de Ética e autorizado pelo Conselho de Administração (ata de número 28, de 10 de junho de 2018) do Centro Hospitalar do Médio Ave, Vila Nova de Famalicão, Portugal.

RELATO DO CASO

Um recém-nascido do sexo masculino, com 10 dias de vida, foi trazido ao serviço de urgência por recusa alimentar com 24 horas de evolução. Antecedentes de gestação com cuidado pré-natal, parto eutócico com 40 semanas, peso de nascimento 2560g, adequado para a idade gestacional. Sem intercorrências e sem antecedentes familiares de relevo. Encontrava-se em aleitamento materno exclusivo. Ao exame físico foi constatado aspeto emagrecido, peso de 1760 g (perda de 31% em relação ao peso ao nascimento) e sinais de desidratação (pregas cutâneas marcadas, fontanela anterior deprimida, lábios secos). Pressão arterial não mensurável. Os exames laboratoriais mostraram

acidose metabólica com hiato aniônico aumentado (22 mEq/L), glicemia 50 mg/dL, creatinina 2,41 mg/dL, ureia 306 mg/dL, hipernatremia (182 mEq/L), hipercalemia (6,8 mEq/L), hiperclóremia (151 mEq/L), transaminase glutâmico-oxalacética 879 U/L, transaminase glutâmico-pirúvica 243 U/L, gama-glutamyl transferase 329 U/L, *clearance* creatinina 10,4 mL/min/1,73 m². Hemograma, bilirrubina total e direta, creatina quinase, cálcio, fosforo, lactato, amônia, proteína C reativa, sedimento urinário e exames culturais sem alterações. Perante um quadro de desidratação hipernatrêmica grave, foi realizada infusão venosa com soro fisiológico 10 ml/kg e posteriormente iniciada correção eletrolítica com cloreto de sódio 0,9% e glicose 5% em 72 horas. Após 72 horas de hidratação, houve correção da desidratação hipernatrêmica e da função renal (creatinina 0,55 mg/dL, ureia 34 mg/dL, sódio 144 mEq/L, potássio 6 mEq/L, cloro 120 mEq/L). Levando em conta a desidratação hipernatrêmica grave e a acidose metabólica com hiato aniônico aumentado, foram realizados os seguintes estudos: ecografia transfontanelar, ecografia abdominal e das vias urinárias, função da supra renal e focagem isoeletrica da transferrina, que não mostraram alterações. Os triglicerídeos estavam aumentados (850 mg/dL) e a cromatografia de ácidos orgânicos revelou hiperglicerolemia (103 umol/L, sendo o normal não detectável) e glicerolúria (1075 umol/mmol, sendo o normal: não detectável), compatíveis com DGQ. Foi realizado o estudo genético que revelou uma mutação ainda não descrita – c.187T>C (p.S63P) em hemizigotia no gene GK. O estudo genético dos pais verificou que a mãe é portadora da mesma mutação.

A evolução clínica foi favorável, tendo alta com orientação multidisciplinar (Doenças Metabólicas, Endocrinologia Pediátrica e Genética), com indicação de evitar jejum prolongado e suplementar as refeições com leite de fórmula com baixo teor em gordura.

Atualmente com 18 meses, o paciente apresenta evolução ponderal adequada: peso 10,1 kg (percentis 15-50) e comprimento 77 cm (percentil 5), sem atraso do desenvolvimento psicomotor e sem novos episódios de descompensação metabólica.

DISCUSSÃO

A DGQ é uma doença rara, recessiva, ligada ao cromossoma X, que resulta de mutações no gene GK [6]. Essa enzima catalisa a fosforilação de glicerol em glicerol-3-fosfato, que é usado na síntese de lípidos. Consequentemente, a DGQ leva ao aumento do glicerol na urina (glicerolúria) e no sangue (hiperglicero-

lemia) [6, 7]. O aumento da concentração de glicerol resulta na sobrestimação dos triglicérides plasmáticos, conhecida como pseudohipertrigliceridemia [5].

A severidade da doença é variável. Estão descritas três formas de apresentação clínica [6-10]:

- Forma infantil ou complexa: é a mais comum. Ocorre uma deleção no gene GK, assim como no gene para a Distrofia Muscular de Duchenne e/ou Hipoplasia Adrenal Congênita. Está associada a sintomas graves relacionados a estas doenças e associados a glicerolúria e hiperglicerolemia. Os pacientes com Hipoplasia Adrenal Congênita apresentam-se habitualmente com desidratação, hiponatremia e hipercaliemia.
- Forma juvenil ou sintomática: resulta de mutações pontuais no gene GK; pode causar episódios de vômito, acidose metabólica e alterações neurológicas; as descompensações metabólicas podem ser desencadeadas por jejum, doença ou exercício prolongado. A forma juvenil pode apresentar hipoglicemia e hiperctonemia, não se sabendo bem se por alterações da gliconeogênese e/ou hiperctonemia [5, 11].
- Forma adulta ou assintomática: é uma forma benigna, resultando de mutações pontuais do gene GK. Normalmente é detectada em indivíduos adultos devido à pseudohipertrigliceridemia resistente ao tratamento.

O caso apresentado, apesar do diagnóstico ter sido realizado precocemente, trata-se de uma forma juvenil, de apresentação inicial com acidose metabólica e desidratação hipernatrêmica grave. A DGQ tipo juvenil foi descrita pela primeira vez em 1980 quando dois pacientes apresentaram episódios similares à Síndrome de Reye (vômitos, acidose metabólica, hipoglicemia cetônica e letargia progressiva). Até 2016 foram relatados cerca de 100 casos de DGQ em doentes do sexo masculino e apenas alguns casos do sexo feminino [11].

No recém-nascido, deve-se suspeitar de desidratação quando ocorre uma perda de mais de 10% do peso ao nascer no final da primeira semana de vida. Essa desidratação é habitualmente hipernatrêmica e causada por aleitamento materno ineficaz [11, 12, 14]. As causas mais frequentes de hipernatremia são o déficit de água por perdas aumentadas ou por ingestão inadequada e, excepcionalmente, por ingestão excessiva de sódio em relação à ingestão de água (Quadro 1) [15-19].

Nos casos mais graves de desidratação devem ser consideradas etiologias menos frequentes, como causas metabólicas, principalmente quando associadas

a acidose metabólica com hiato aniônico aumentado. As causas metabólicas a considerar são: acidúrias orgânicas, defeitos da citólise e da neoglicogênese e defeitos do metabolismo energético (defeitos da oxidação mitocondrial dos ácidos graxos e doenças da cadeia respiratória mitocondrial) [20].

Os pacientes com DGQ do tipo infantil e juvenil devem evitar jejum prolongado, fazer uma dieta com baixo teor de gordura e alto teor de carboidratos. As exacerbações metabólicas devem ser antecipadas e tratadas. Os adultos com DGQ não necessitam de qualquer tratamento [9]. Nos familiares com pseudohipertrigliceridemia, o diagnóstico de DGQ tem implicações nas atitudes terapêuticas, não estando indicados os medicamentos antidislipídêmicos habitualmente utilizados [10].

A identificação da mutação c.187T>C (p.S63P) na forma hemizigota no gene GK, no contexto clínico apresentado, confirmou o diagnóstico de DGQ. A identificação precoce dessa doença permite prever descompensações metabólicas, identificar possíveis comorbidades e estabelecer um aconselhamento genético adequado.

Quadro 1. Causas de desidratação hipernatrêmica [15-19]

Déficit de água
Perdas renais
– Diabetes insípido central
– Diabetes insípido nefrogênico
Perdas pela pele (sudorese excessiva, febre, queimaduras)
Ingestão inadequada de água (aleitamento materno exclusivo insuficiente)
Perdas insensíveis (recém-nascidos prematuros, fototerapia)
Déficit de água e sódio
Perdas gastrointestinais (vômitos, diarreia)
Perda cutânea (queimaduras)
Perdas renais
– Diurese osmótica (glicose, glicerol, manitol, ureia)
– Diabetes mellitus
– Doença renal crônica
– Necrose tubular aguda
Diurese pós-obstrutiva
Aumento do sódio
Administração de soluções orais ou intravenosas incorretas
Alimentos com altas concentrações de sódio (má preparação dos leites adaptados)
Hiperaldosteronismo primário

NOTAS

Agradecimentos

As autoras agradecem à Dra. Esmeralda Martins (Doenças Metabólicas, Centro Materno Infantil do Norte) à Dra. Carla Valongo e à Professora Dra. Laura Vilarinho (Centro de Genética Humana, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, INSA) por sua contribuição neste artigo.

Apoio financeiro

Este estudo não recebeu apoio financeiro de fontes externas.

Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflitos de interesses relevantes ao conteúdo deste relato.

Contribuições dos autores

Todos os autores fizeram contribuições substanciais para concepção, ou delineamento, ou aquisição, ou análise ou

interpretação de dados; e redação do trabalho ou revisão crítica; e aprovação final da versão para publicação.

Disponibilidade dos dados e responsabilidade pelos resultados

Todos os autores declaram ter tido total acesso aos dados obtidos e assumem completa responsabilidade pela integridade destes dados.

REFERÊNCIAS

1. Sjarif DR, Hellerud C, van Amstel JK, Kleijer WJ, Sperl W, Lacombe D, Sass JO, Bumer FA, Duran M, Poll-The BT. Glycerol kinase deficiency: residual activity explained by reduced transcription and enzyme conformation. *Eur J Hum Genet.* 2004;12(6):424-32. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201172>
2. Dipple KM, Zhang YH, Huang BL, McCabe LL, Dallongeville J, Inokuchi T, Kimura M, Marx HJ, Roederer GO, Shih V, Yamauchi S, Yoshida I, McCabe ER. Glycerol kinase deficiency: evidence for complexity in a single gene disorder. *Hum Genet.* 2001;109(1):55-62. <https://doi.org/10.1007/s004390100545>
3. Sehgal A, Stack J. Complex glycerol kinase deficiency: an x-linked disorder associated with adrenal hypoplasia congenital. *Indian J Pediatr.* 2005;72(1):67-9. <https://doi.org/10.1007/BF02760584>
4. Zhang YH, Huang BL, Jialal I, Northrup H, McCabe ER, Dipple KM. Asymptomatic isolated human glycerol human kinase deficiency associated with splice-site mutations and nonsense-mediated decay of mutante RNA. *Pediatr Res.* 2006;59(4):590-2. <https://doi.org/10.1203/01.pdr.0000203092.83074.eb>
5. Sjarif DR, Ploos van Amstel JK, Duran M, Beemer FA, Poll-The BT. Isolated and contiguous glycerol kinase gene disorder: a review. *J Inherit Metab Dis.* 2000;23(6):529-47. <https://doi.org/10.1023/A:1005660826652>
6. Sevim U, Fatma D, Ihsan E, Gulay C, Nevin B. Neonate with contiguous deletion syndrome in XP21. *J Pediatr Endocr Met.* 2011;24(11-12):1095-8. <https://doi.org/10.1515/JPEM.2011.350>
7. Sargenta CA, Kiddb A, Mooreb S, Deanb J, Besleyc GTN, Alffaraa NA. Five cases of isolated glycerol kinase deficiency, including two families: failure to find genotype:phenotype correlation. *J Med Genet.* 2000;37(6):434-41. <https://doi.org/10.1136/jmg.37.6.434>
8. Stanczak CM, Chen Z, Zhang YH, Nelson SF, McCabe ERB. Deletion mapping in Xp21 for patients with complex glycerol kinase deficiency using SNP mapping arrays. *Hum Mutat.* 2007;28(3):235-42. <https://doi.org/10.1002/humu.20424>
9. Weiss RE, Refetoff S, editors. *Genetic Diagnosis of Endocrine Disorders*. 2nd ed. London, San Diego, New York, Oxford: Elsevier; 2016.
10. Arrobas-Velilla T, García RM, Geriue JAG, Díaz C, Mengibar MCC, Diego AO, Fabiani-Romero F. Pseudo-hypertriglyceridaemia or hyperglycerolemia? *Clin Invest Arterioscl.* 2013;25(3):123-6. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2013.05.005>
11. Wamelink M, Valayannopoulos V, Garavaglia B. Disorders of Glycolysis and the Pentose Phosphate Pathway. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter JH editors. *Inborn Metabolic Diseases – Diagnosis and Treatment*. 6th ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2016. p 155-6. https://doi.org/10.1007/978-3-662-49771-5_7
12. Das JC. Hypernatremic dehydration in newborn infants: a review. *Ultras Med J.* 2015;1(2):22-2. <https://doi.org/10.5455/umj.201506181158472>
13. Sousa V, CarruscaI C, Santos M. Desidratação hipernatrémica no recém-nascido. *Nascer e Crescer.* 2016;25(1):22-6.
14. Moritz ML, Manole MD, Bogen DL, Ayus JC. Breastfeeding-associated hypernatremia: are we missing the diagnosis? *Pediatrics.* 2005;116(3):e343-e7. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-2647>
15. Domínguez RRB, Roncero AI, Cid JLH, Ramírez CS. Hipernatremia grave: supervivência sin secuelas neurológicas. *An Pediatr.* 2003;58(4):376-80. [https://doi.org/10.1016/S1695-4033\(03\)78072-2](https://doi.org/10.1016/S1695-4033(03)78072-2)
16. Somers MJ, Traum AZ. Hypernatremia in children. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. [Internet]. [cited May 2018]. Available from: <http://www.uptodate.com>
17. Gruskin AB, Baluarte HJ, Prebis JW, Polinsky MS, Morgenstern BZ, Perlman SA. Serum sodium abnormalities in children. *Pediatr Clin N Am.* 1982;29(4):907-32. [https://doi.org/10.1016/S0031-3955\(16\)34220-1](https://doi.org/10.1016/S0031-3955(16)34220-1)
18. Mak TWL, Wong LM, Wong SN, Tse K, Lai JPS. Glycerol kinase deficiency presenting with hypodipsia, osmotic diuresis and severe hypernatraemia. *J Inherit Metab Dis.* 2005;28(6):1159-61. <https://doi.org/10.1007/s10545-005-0101-2>
19. Kanfer A, Kourilsky O, Peraldi MN. *Néphrologie et troubles hydroélectrolytiques*. 3th ed. Paris: Masson; 2014.
20. Saudubray JM, Garcia-Cazorla A. Clinical Approach to Inborn Errors of Metabolism in Pediatrics In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter JH editors. *Inborn Metabolic Diseases - Diagnosis and Treatment*. 6th ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2016. p. 3-70. https://doi.org/10.1007/978-3-662-49771-5_1 