

**Terapêutica nutricional/alimentar nas  
doenças hereditárias do metabolismo  
dos hidratos de carbono**

***Nutritional/dietary therapy in inherited  
metabolic disorders of carbohydrate  
metabolism***

**Joana Maria Machado Mesquita Guimarães**

**ORIENTADO POR:** Prof.<sup>a</sup> Doutora Sílvia Pinhão

REVISÃO TEMÁTICA

1.º CICLO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO | UNIDADE CURRICULAR ESTÁGIO

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO DA UNIVERSIDADE DO PORTO

**TC**

**Porto, 2021**





## Resumo

As doenças hereditárias do metabolismo (DHM) são distúrbios caracterizados pela perturbação de vias metabólicas devido ao déficit de enzimas, cofatores ou transportadores. As suas manifestações clínicas são muitas vezes graves, representando uma causa importante de morbidade e mortalidade em idade pediátrica. Contudo, com o desenvolvimento de programas de rastreio e de tratamento, começam a ser também relevantes na idade adulta. A terapêutica nutricional/alimentar é a base do tratamento de várias destas doenças. Esta revisão pretende consolidar a evidência existente sobre a importância do papel da terapêutica nutricional e alimentar no tratamento das DHM dos hidratos de carbono, nomeadamente do metabolismo da frutose, galactose e glicogénio.

A frutosemia essencial é uma doença assintomática, pelo que não é recomendada terapêutica nutricional/alimentar específica. Uma vez que as manifestações clínicas das doenças do metabolismo da galactose e da intolerância hereditária à frutose são resultantes de intoxicação por metabolitos acumulados, é recomendada a restrição alimentar de galactose e lactose nas galactosemias e de frutose, sacarose e sorbitol na frutosemia. Por sua vez, o tratamento das glicogenoses e do déficit de frutose-1,6-bisfosfatase tem como objetivo favorecer a obtenção de energia por vias alternativas e prevenir episódios de hipoglicemia.

Os nutricionistas têm um papel importante e desafiante no acompanhamento de doentes com DHM, devendo fazê-lo regularmente de modo a garantir que atinjam as suas necessidades nutricionais e a prevenção da progressão de possíveis comorbilidades associadas.

**Palavras-Chave:** Doenças Hereditárias do Metabolismo, Nutrição/Alimentação, Frutose, Galactose, Glicogénio

**Abstract**

Inherited metabolic diseases are disorders characterized by the disturbance of metabolic pathways due to the deficit of enzymes, cofactors or transporters. Their clinical manifestations are oftentimes serious, representing a relevant cause of morbidity and mortality in paediatrics. However, with the development of screening programs and treatment, they are also becoming prevalent in adults. Nutritional/dietary therapy is the basis of the treatment of many of these diseases. This review aims to consolidate the existing evidence on the importance of the role of nutritional and dietary therapy in the treatment of inherited metabolic diseases of the carbohydrate metabolism, namely of fructose, galactose and glycogen metabolism.

Essential fructosuria is an asymptomatic disorder, therefore no specific nutritional/dietary therapy is recommended. Since the clinical manifestations of galactose metabolism diseases and hereditary fructose intolerance result from intoxication by accumulated metabolites, dietary restriction of galactose and lactose in galactosemias and fructose, sucrose and sorbitol in the fructosemia is recommended. In turn, the treatment of glycogenosis and fructose-1,6-bisphosphatase deficiency aims to promote energy acquisition through alternative routes and prevent hypoglycaemic episodes.

Nutritionists have a prominent and challenging role in monitoring patients with inherited metabolic diseases, which should be done regularly to ensure that they meet their nutritional needs and prevent the progression of possible associated comorbidities.

**Key-words:** Inherited Metabolic Diseases, Nutrition/Diet, Fructose, Galactose, Glycogen

**Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos**

ADP - adenosina difosfato

AMC - Amido de Milho Cru

ATP - Adenosina Trifosfato

DHA-P - Diidroxiacetona-fosfato

DHM - Doenças Hereditárias do Metabolismo

F-1-P - Frutose-1-fosfato

F-1,6-P<sub>2</sub> - Frutose-1,6-bifosfato

F-6-P - Frutose-6-fosfato

G-1-P/Glc-1-P - Glicose-1-fosfato

G-6-P - Glicose-6-fosfato

GAH - Gliceraldeido

GAH-3-P - Gliceraldeido-3-fosfato

Gal-1-P - Galactose-1-fosfato

GALE - UDP-galactose-4-epimerase

GALK - Galatocínase

GALT - Uridil-tranfêrase da galactose-1-fosfato

HC - Hidratos de Carbono

IHF - Intolerância hereditária à frutose

Mg - magnésio

P<sub>i</sub> - Fósforo inorgânico

PP<sub>i</sub> - Pirofosfato inorgânico

UDP - Uridina Difosfato

UDP-Gal - UDP-galactose

UDP-Glc/UDPG - UDP-glicose

iv

UGP - UDP-glicose/galactose pirofosforilase

UTP - Uridina Trifosfato

VET - Valor Energético Total

**Sumário**

<b>Resumo</b> .....	i
<b>Abstract</b> .....	ii
<b>Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos</b> .....	iii
<b>Sumário</b> .....	v
<b>Introdução</b> .....	1
<b>Objetivo</b> .....	2
<b>Metodologia</b> .....	3
<b>Doenças do metabolismo da frutose</b> .....	3
Frutosúria Essencial .....	4
Intolerância Hereditária à Frutose .....	4
Défice de Frutose-1,6-bifosfatase.....	5
<b>Doenças do metabolismo da galactose</b> .....	6
Galactosemia tipo I ou Galactosemia Clássica .....	7
Galactosemia tipo III .....	9
<b>Doenças do metabolismo do glicogénio</b> .....	10
Glicogenose tipo I ou Doença de Von Gierke .....	11
Glicogenose tipo II ou Doença de Pompe .....	13
Glicogenose tipo III ou Doença de Cori ou Forbes .....	13
Glicogenose tipo V ou Doença de McArdle .....	13
Glicogenose tipo VI ou Doença de Hers .....	14
<b>Análise Crítica e Conclusão</b> .....	14
<b>Referências</b> .....	16





## Introdução

As Doenças Hereditárias do Metabolismo (DHM) são um grupo complexo e heterogêneo de distúrbios hereditários caracterizados pela atividade deficiente de uma via metabólica intermediária devido ao déficit de uma enzima, cofator ou transportador, levando à acumulação tóxica de substratos e ao déficit de produtos finais<sup>(1, 2)</sup>. As suas manifestações clínicas podem ser, então, explicadas pelo déficit de um produto ou enzima essencial, pelos efeitos deletérios dos metabolitos tóxicos em circulação, ou pela ativação anormal de uma via metabólica alternativa<sup>(3)</sup>. A maioria destas doenças são de transmissão autossômica recessiva, sendo geralmente raras, embora possam ser mais comuns em populações geneticamente isoladas ou consanguíneas<sup>(4, 5)</sup>.

Apesar de cada doença ser individualmente rara, a sua incidência cumulativa é substancial, sendo frequentemente reportada uma incidência de 1/2500-5000 nados-vivos<sup>(2, 3)</sup>. As consequências clínicas destes distúrbios são muitas vezes graves e representam uma causa importante de morbidade e mortalidade na prática clínica, especialmente em pediatria<sup>(2)</sup>. De facto, se não forem corretamente diagnosticados e tratados, podem causar atrasos cognitivos, incapacidade física, danos neurológicos e morte. Assim, a deteção precoce e um diagnóstico preciso são muito importantes para um prognóstico favorável<sup>(6)</sup>. Contudo, para muitas destas doenças os sintomas precoces não são específicos<sup>(5)</sup>.

O conceito de “erro inato do metabolismo” foi pela primeira vez introduzido em 1908 por Archibald Garrod para descrever quatro doenças raras: albinismo, alcaptonúria, cistinúria e pentosúria<sup>(7)</sup>. Desde então, este conceito tem evoluído significativamente, incluindo mais de 300 doenças, as quais se podem manifestar em qualquer idade, desde o período neonatal até à vida adulta, com uma porção significativa a manifestar-se logo após o nascimento<sup>(3, 5, 8)</sup>. Os

primeiros programas de rastreio neonatal foram introduzidos no início da década de 60, com o rastreio da fenilcetonúria, tendo-se iniciado o Programa Nacional de Diagnóstico Precoce em Portugal em 1979. O desenvolvimento de tecnologias de espectrometria possibilitou rastrear um maior número de doenças raras, sendo que, desde 2004, são rastreadas vinte e quatro DHM através do programa de rastreio neonatal<sup>(9, 10)</sup>.

A terapêutica nutricional e alimentar é a base do tratamento de várias DHM<sup>(1)</sup>. Esta terapêutica visa manter o equilíbrio bioquímico da via afetada, fornecer nutrientes adequados ao crescimento e desenvolvimento do indivíduo e apoiar o seu desenvolvimento social e emocional. Para tal, a manipulação nutricional normalmente tem como objetivo reduzir a ingestão de percursores tóxicos e/ou fornecer produtos em défice<sup>(3, 4)</sup>.

Com o desenvolvimento de programas de rastreio e do conhecimento da etiologia e terapêutica destas doenças, a esperança média de vida dos indivíduos com DHM aumentou significativamente. Para além disso, alguns indivíduos portadores de variantes genéticas menos sintomáticas são apenas diagnosticados na idade adulta, pelo que é necessária a criação de centros de referência que incluam o acompanhamento de doentes adultos<sup>(11)</sup>.

## **Objetivo**

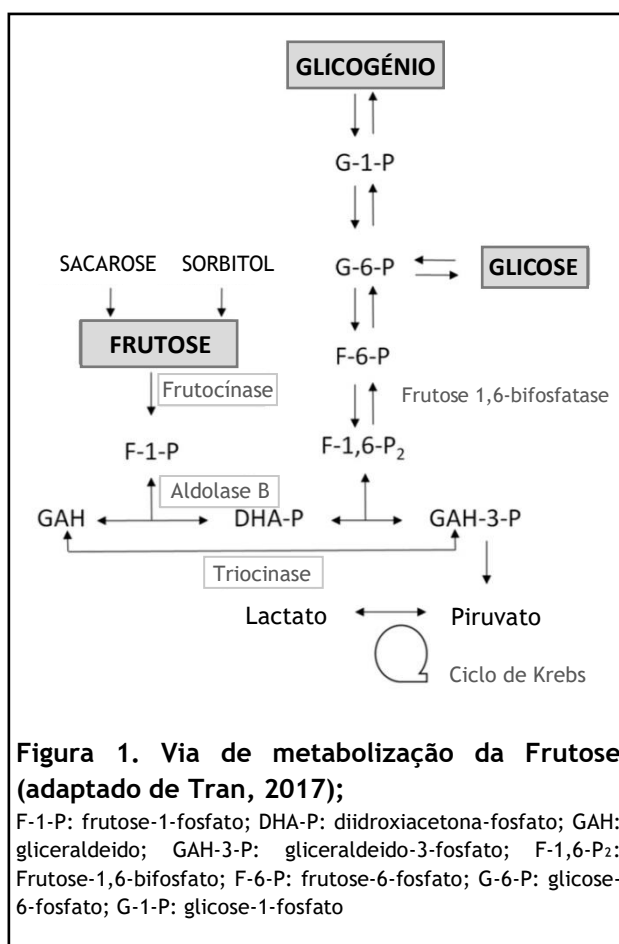
Este trabalho tem como objetivo a revisão da evidência existente sobre a importância do papel da terapêutica nutricional e alimentar no tratamento das DHM dos hidratos de carbono (HC), nomeadamente do metabolismo da frutose, galactose e glicogénio.

## Metodologia

Realizou-se entre abril e junho 2021, uma revisão da literatura existente a partir das bases de dados científicas *PubMed* e *Science Direct* e do motor de busca *Google Scholar*, usando como palavras-chaves: *inherited metabolic disorders/diseases, inborn errors of metabolism, fructose metabolism, galactose metabolism, glycogenosis* e *nutritional/dietary therapy*. Foram selecionados artigos em inglês e português, publicados entre 2000-2021, dando prioridade aos mais recentes e de revisão e foram também incluídos artigos pertinentes da sua bibliografia. Reuniram-se 61 artigos e 11 foram excluídos por não corresponderem aos critérios inicialmente definidos.

## Doenças do metabolismo da frutose

A frutose é um monossacarídeo derivado quase exclusivamente da alimentação, podendo ser encontrado no mel, na fruta e nos hortícolas. A sacarose e o sorbitol são também fontes de frutose, sendo que a sacarose é constituída por glicose e frutose e o sorbitol é convertido a frutose no fígado pela desidrogenase do sorbitol<sup>(12)</sup>. A metabolização da frutose exógena ocorre maioritariamente a nível hepático pela ação das enzimas frutocínase, aldolase B e cínase das trioses, como está representado na Figura 1<sup>(12)</sup>.



São atualmente conhecidas três DHM da frutose, que tanto podem ser assintomáticas, como podem provocar sintomas clínicos relevantes, podendo ser controladas com nutrição/alimentação adequada<sup>(13)</sup>.

### Frutosúria Essencial

Descrita pela primeira vez em 1876 por Zimmer e por Czapek, a frutosúria essencial é uma doença rara causada pelo déficit hereditário da enzima frutocínase. Como resultado, verifica-se um aumento de frutose no sangue e na urina (frutosúria), uma vez que é parcialmente excretada na forma não metabolizada. A restante frutose é metabolizada por vias metabólicas alternativas. O prognóstico da frutosúria essencial é, portanto, excelente e, pelos motivos anteriormente explicados, não há indicação para uso de terapêutica nutricional ou alimentar específica<sup>(12, 13)</sup>.

### Intolerância Hereditária à Frutose

A IHF é uma doença autossômica recessiva causada pelo déficit da enzima aldolase B. Apesar de ser uma doença rara e, se corretamente diagnosticada e tratada, não causar manifestações clínicas relevantes, sem intervenção precoce pode ser fatal<sup>(14)</sup>.

A aldolase B é responsável pela clivagem de F-1-P a nível hepático, intestinal e renal (túbulo renal proximal). A maioria das manifestações da IHF são possivelmente atribuíveis à toxicidade da F-1-P não degradada que se acumula a nível celular. Esta acumulação vai induzir hipoglicemia e sobre utilização e diminuição da regeneração de adenosina trifosfato (ATP) pela captação de fósforo inorgânico ( $P_i$ ). Esta depleção resulta em hiperuricemia e hipermagnesemia e pode levar à inibição da síntese proteica e formação de lesões ultraestruturais, causando disfunção hepática e renal<sup>(12, 13)</sup>. É também possível verificar um aumento da frutose plasmática nestes doentes<sup>(14)</sup>.

Geralmente, as crianças com IHF são saudáveis até ao momento em que ingerem frutose, sacarose e/ou sorbitol, não apresentando qualquer sintoma durante o aleitamento exclusivo. Com a introdução de frutas e hortícolas, começam-se a manifestar sintomas como diarreia, dor abdominal, hepatomegalia, hipoglicemia, icterícia, vômitos, entre outros. Em termos analíticos, poderá ser encontrada evidência de falência hepática e renal<sup>(12, 13)</sup>. É de notar que, com o avançar da idade, a tolerância à frutose pode aumentar ligeiramente e muitos indivíduos com IHF desenvolvem uma aversão natural a produtos alimentares com frutose, levando a que, em alguns casos, a doença seja apenas diagnosticada na idade adulta<sup>(13, 15, 16)</sup>.

O tratamento da IHF consiste na eliminação da frutose, sacarose e sorbitol da alimentação, sendo que sob esta dieta os sintomas clínicos e alterações do estudo analítico são corrigidos<sup>(13)</sup>. Para além disso, o uso de fármacos exige muito cuidado, uma vez que estes podem conter sacarose ou sorbitol como excipiente<sup>(17)</sup>. A longo prazo, o prognóstico é favorável, contudo, devido à restrição de fruta e hortícolas, poderá ser necessária suplementação com vitamina C e folatos<sup>(13, 15)</sup>.

#### Défice de Frutose-1,6-bifosfatase

O défice de frutose-1,6-bifosfatase é também uma doença autossómica recessiva que prejudica a formação endógena de glicose por qualquer um dos seus precursores, incluindo frutose proveniente da alimentação, resultando em hipoglicemia em jejum, cetose e acidose<sup>(13)</sup>. Desta forma, esta doença pode ser classificada como uma doença do metabolismo da frutose ou da gliconeogénese<sup>(18)</sup>. O défice desta enzima pode ser fatal, especialmente em recém-nascidos, que, devido a reservas de glicogénio limitadas, dependem da gliconeogénese nas primeiras semanas de vida. Consequentemente, cerca de 50% dos indivíduos

afetados manifestam sintomas nos primeiros dias de vida, com hiperventilação severa devido a acidose láctica massiva e hipoglicemia<sup>(13)</sup>.

Manifestações na infância incluem acidose láctica, hipoglicemia e episódios de coma, dispneia, hipotonia muscular, hepatomegalia moderada, irritabilidade, sonolência e taquicardia. Estes episódios são despoletados por estímulos catabólicos como febre, diarreia e jejum<sup>(12, 13)</sup>. Com o avançar da idade, a ocorrência destes distúrbios metabólicos parece diminuir, exceto se a doente engravidar, o que representa um fator de risco para descompensação metabólica, uma vez que as necessidades de glicose estão aumentadas<sup>(12)</sup>.

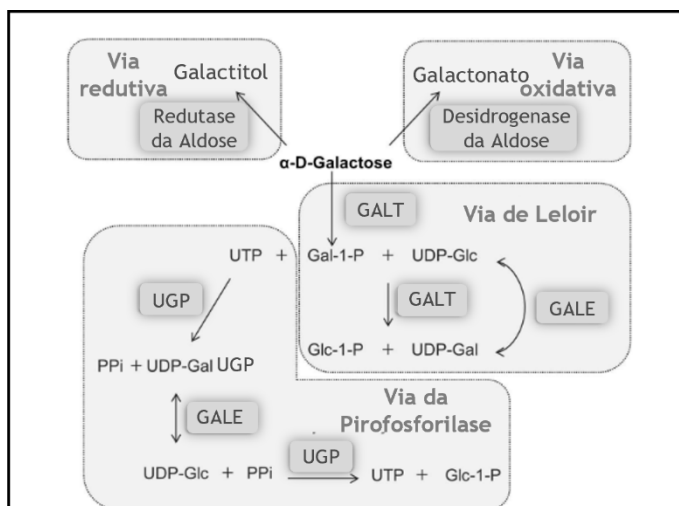
O tratamento agudo desta doença consiste na administração de glicose e de bicarbonato para controlo da acidose. Por sua vez, o tratamento a longo prazo inclui evitar períodos de jejum com recurso a refeições frequentes e ao uso de HC de absorção lenta como amido de milho cru (AMC)<sup>(13)</sup>. Contudo, devido à falta de evidência sobre a sua eficácia, o uso de AMC não é uma prática comum a todos os centros de referência para tratamento de DHM. Quando é utilizado, normalmente é prescrita, por toma, uma quantidade semelhante por peso corporal independentemente da idade e da tolerância a jejum dos indivíduos (~1g/kg)<sup>(19)</sup>. Apenas em crianças é recomendada restrição de frutose, sacarose e sorbitol e de gordura (15-20% do valor energético total (VET)). No entanto, é preciso ter em conta que, devido a uma alimentação que tem por objetivo evitar catabolismo, muitos dos doentes tendem a ter uma ingestão energética diária excessiva, estando em risco de obesidade<sup>(13)</sup>.

### **Doenças do metabolismo da galactose**

A galactose é um monossacarídeo fundamental para o organismo humano, exercendo um papel metabólico e estrutural e, sendo também particularmente importante para o desenvolvimento precoce<sup>(20, 21)</sup> A sua principal fonte alimentar

é a lactose presente no leite e produtos lácteos, que, pela ação da lactase, é hidrolisada no lúmen intestinal em glicose e galactose<sup>(20)</sup>. Contudo, a galactose não é um nutriente essencial (síntese endógena pela produção e degradação de vários glicoconjugados). Em adultos a produção endógena pode ser superior a 1g/dia, mas a taxa de produção é superior em crianças e bebês<sup>(22)</sup>.

A utilização de galactose como substrato energético implica a sua conversão em glicose a nível hepático pela via de Leloir<sup>(13, 21)</sup>. Existem também vias alternativas de metabolização, que não são normalmente significativas quando a via de Leloir está ativa<sup>(20, 23)</sup>. O metabolismo da galactose encontra-se



**Figura 2. Vias de metabolização da galactose (adaptado de Coelho *et al*, 2017)**

Gal-1-P: galactose-1-fosfato; UDP-Glc: uridina difosfato-glicose; UTP: uridina trifosfato; Glc-1-P: glicose-1-fosfato; UDP-gal: UDP-galactose; GALK: galactocínase; GALT: Uridil-tranfêrase da Gal-1-P; GALE: UDP-galactose-4-epimerase; PPI: pirofosfato inorgânico; UGP: UDP-glicose/galactose pirofosforilase

esquematisado na Figura 2.

São reconhecidos três tipos de DHM da galactose, sendo a mais comum e mais grave do ponto de vista clínico a galactosemia clássica<sup>(24)</sup>.

### Galactosemia tipo I ou Galactosemia Clássica

A galactosemia clássica é uma doença autossômica recessiva derivada do défice de GALT. Como resultado, após ingestão de galactose/lactose verifica-se a acumulação de galactose, Gal-1-P, galactitol e galactonato. A acumulação destes produtos tóxicos resulta em variadas manifestações clínicas, podendo levar a cataratas, défices alimentares e problemas de crescimento, danos hepatocelulares, icterícia, sépsis por *E. coli* e morte em recém-nascidos não

tratados<sup>(25-27)</sup>. A remoção imediata de galactose da alimentação resulta na recuperação total da crise neonatal, sendo, portanto, necessário parar de imediato o aleitamento materno, uma vez que é fonte de lactose<sup>(28)</sup>. Assim, a iniciação de uma fórmula à base de soja nos primeiros dias de vida pode mitigar estas complicações<sup>(25)</sup>. No entanto, esta recomendação não se aplica a bebês prematuros, sendo preferível o uso de fórmulas elementares<sup>(22)</sup>.

Em 1935, Mason e Turner chegaram à conclusão que a remoção de galactose da alimentação eliminava a apresentação clínica aguda da galactosemia clássica<sup>(20)</sup>. Nas diretrizes clínicas internacionais propostas por Welling *et al*, é recomendada a restrição completa de lactose e galactose proveniente de laticínios, contudo, é permitida a ingestão de frutas, hortícolas, leguminosas, produtos de soja não fermentados, caseinatos de sódio e cálcio e queijos envelhecidos com <25mg de galactose/100g<sup>(29)</sup>. Uma das dificuldades da atuação do nutricionista nesta doença é a falta de tabelas de composição de alimentos que permitam verificar na prática o conteúdo de galactose de cada alimento específico.

A adesão alimentar pode ser avaliada pelos níveis de Gal-1-P eritrocitária ou de galactitol na urina. No entanto, devido à produção endógena de galactose, a normalização destes compostos muitas vezes não é possível e, mesmo com a gestão ideal, a terapêutica alimentar é insuficiente em prevenir complicações a longo prazo, incluindo cataratas, défices cognitivos, distúrbios de fala, tremores e, em mais de 80% das doentes do sexo feminino, insuficiência ovárica. A etiologia destas complicações e o papel da adesão à dieta na sua prevenção não são claros<sup>(20, 26, 30)</sup>.

Vários investigadores têm sugerido que a terapêutica alimentar pode ser liberalizada à medida que o indivíduo envelhece, assumindo que com a idade o



doente ganha tolerância à galactose. Esta liberalização pode, de facto, contribuir para a melhoria da qualidade de vida dos doentes tanto em termos nutricionais/alimentares, como psicológicos/sociais<sup>(22, 31-33)</sup>.

### Galactosemia tipo II

A galactosemia tipo II é causada pelo défice de GALK. Como consequência, verifica-se acumulação de galactose, que não é convertida a Gal-1-P, e galactitol<sup>(21)</sup>. O galactitol acumula-se nas células e tecidos, produzindo um efeito hiperosmótico, que provoca formação de cataratas por inchaço osmótico das fibras do cristalino e hipertensão intracraniana idiopática<sup>(23)</sup>. Têm sido reportadas outras complicações em associação com a doença, mas não está claro se são resultantes do défice desta enzima<sup>(34)</sup>. O início precoce de uma alimentação restrita em galactose pode prevenir a formação de cataratas ou, pelo menos, resolvê-las parcialmente. Seguindo a terapêutica adequada, estes doentes têm um prognóstico excelente, chegando sem complicações clínicas à idade adulta<sup>(23)</sup>.

### Galactosemia tipo III

A galactosemia tipo III é causada pelo défice da enzima GALE e é a forma mais rara e menos estudada de galactosemia. As manifestações clínicas variam muito, dependendo da combinação entre genótipo e ambiente<sup>(24)</sup>.

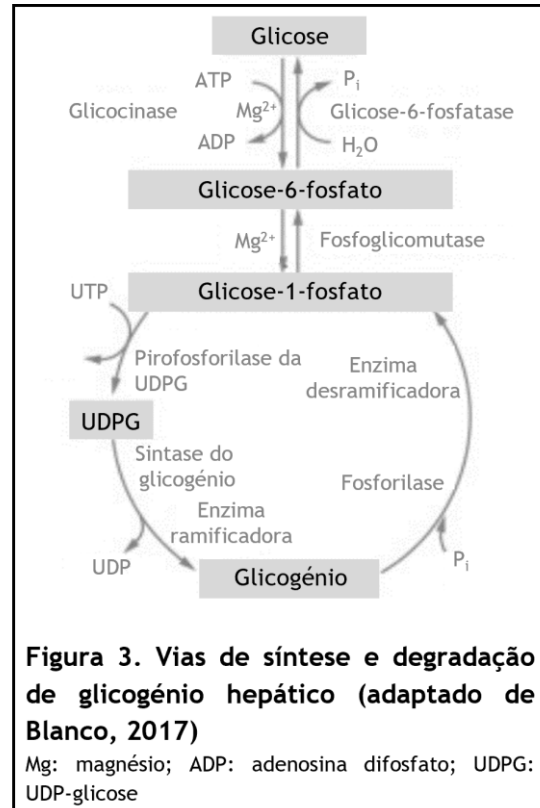
Esta doença é caracterizada como contínua em três formas: generalizada, intermédia e periférica. Os indivíduos com as formas periférica e intermédia são assintomáticos. A forma generalizada é a mais severa, com sintomas clínicos semelhantes aos da galactosemia clássica, exceto insuficiência ovárica nas mulheres, sendo, portanto, necessária restrição imediata de galactose na alimentação<sup>(20)</sup>.

Uma vez que a UDP-Gal é um precursor chave na síntese de glicoproteínas e glicolípidos e a sua síntese a partir de glicose convertida a UDP-Glc não está

disponível uma vez que a isomerização desta por ação da GALE não é possível, é necessário encontrar um equilíbrio entre a restrição de galactose e fornecer quantidade suficiente para formação de UDP-Gal<sup>(24)</sup>.

### Doenças do metabolismo do glicogénio

O glicogénio é a principal forma de armazenamento de glicose, sendo um polímero constituído por resíduos de glicose unidos por ligações glicosídicas  $\alpha$ -1,4 e pontos de ramificação com ligações  $\alpha$ -1,6, que lhe conferem estrutura globular. Assim, o glicogénio é muito abundante no fígado, servindo de reserva de glicose para uso energético de todo o organismo. A Figura 3 sumariza as vias hepáticas de síntese e degradação de glicogénio. O músculo esquelético



também contém grandes quantidades de glicogénio para as suas necessidades imediatas de energia<sup>(25, 35)</sup>. As glicogenoses são um grupo de DHM do glicogénio caracterizadas por defeitos enzimáticos que afetam a síntese e degradação do glicogénio<sup>(36)</sup>. São conhecidas mais de doze tipos de glicogenoses, classificadas de acordo com a enzima em défice e o tecido afetado<sup>(37)</sup>. Uma vez que o glicogénio é maioritariamente armazenado no fígado e músculo, as glicogenoses podem afetar o fígado, o músculo ou ambos. A principal manifestação das glicogenoses hepáticas é hipoglicemia, enquanto câimbras musculares e fraqueza são características predominantes das glicogenoses musculares<sup>(36)</sup>.

### Glicogenose tipo I ou Doença de Von Gierke

A glicogenose tipo I é resultante de défices no sistema glicose-6-fosfatase, que tem um papel chave na homeostase da glicose, sendo necessária para a hidrolisação de G-6-P em glicose e  $P_i$ <sup>(38)</sup>. Como consequência, verifica-se acumulação de glicogénio no fígado, rins e mucosa intestinal e produção hepática de glicose inadequada, afetando tanto a glicogenose como a gliconeogénese. Assim, esta doença acarreta manifestações clínicas como hipoglicemia em jejum com valores de ácido láctico elevados, hiperlipidemia e hiperuricemia<sup>(36)</sup>. É reconhecida a existência de dois subtipos de glicogenose tipo I: o subtipo Ia, que corresponde a 80% dos casos de glicogenose tipo I e é causado pelo défice da enzima glicose-6-fosfatase, e o subtipo Ib, devido ao défice da translocase da glicose-6-fosfatase<sup>(38)</sup>. A existência de mais dois subtipos - Ic e Id - também foi sugerida<sup>(37)</sup>. A glicogenose tipo I está associada a complicações a longo prazo como adenomas e carcinomas hepáticos, anemia, baixa densidade óssea, doença renal crónica e litíase renal. Para além destas complicações, a glicogenose tipo Ib também é caracterizada por incidência de neutropenia e doença inflamatória intestinal<sup>(39)</sup>.

Os objetivos terapêuticos nesta doença são a manutenção de valores glicémicos  $>70\text{mg/dl}$ , correção de distúrbios metabólicos como hiperlipidemia, hiperuricemia e valores elevados de ácido láctico e, na idade pediátrica, apoiar o crescimento e desenvolvimento<sup>(25)</sup>. Assim, a terapêutica nutricional passa por alimentar os doentes com alimentos ricos em amidos, com baixa concentração de galactose e frutose e pela prevenção de hipoglicemia durante a noite<sup>(36)</sup>. Para tal, pode-se optar por uma alimentação contínua, por sonda, durante o período noturno, sendo que a taxa de infusão de glicose deve ser superior em bebés ( $8\text{-}10\text{mg/kg/min}$ ), diminuindo com a idade até  $4\text{-}5\text{mg/kg/min}$  para adultos. Para

além disso, é necessário fornecer uma refeição com fórmula ou AMC meia hora antes de descontinuar a alimentação noturna, ou imediatamente após, de modo a prevenir hipoglicemia<sup>(25)</sup>. Contudo, esta prática requer monitorização, é dispendiosa e não é bem aceite por muitos doentes<sup>(36)</sup>.

O uso de AMC é uma alternativa de terapêutica, com dosagem ideal entre 1,75-2,5g/kg de peso referência a cada seis horas para crianças e antes de deitar para adultos. Este deve ser administrado com água tépida ou leite magro na proporção de 1:2 após as refeições de modo a não afetar negativamente o apetite<sup>(25, 36)</sup>. No entanto, as crianças até aos nove meses não têm maturação pancreática suficiente para serem capazes de tolerar AMC e a atividade da amilase pancreática apenas atinge os mesmo níveis que em adultos quando as crianças têm 2 a 4 anos<sup>(25, 36)</sup>.

Em alternativa ao AMC tradicional, é em alguns doentes utilizado *glycosade*, um amido de milho modificado com alto teor de amilopectina, que tem uma taxa de absorção menor, podendo aumentar o período de sono dos doentes. Este produto está aprovado para uso noturno em doentes com glicogenose com mais de 5 anos, contudo, pode não ser bem tolerado por indivíduos com glicogenose tipo Ib, podendo provocar dores abdominais, diarreia e flatulência<sup>(40)</sup>.

As recomendações apontam para que, em indivíduos com doença de Von Gierke, 60-70% do VET seja proveniente de HC, 10-15% de proteína e o restante de lípidos. Para além disso, um terço do VET deve ser fornecido durante a noite, no sentido de evitar períodos de jejum<sup>(25)</sup>. Nestes doentes, é preciso ter em atenção a distribuição correta de macronutrientes, uma vez que a elevada ingestão de HC pode comprometer a ingestão de outros macro e micronutrientes ou levar a uma ingestão energética diária excessiva, podendo levar a obesidade<sup>(41)</sup>.

### Glicogenose tipo II ou Doença de Pompe

A glicogenose tipo II é causada pelo déficit da enzima  $\alpha$ -1,4-glicosidase e são consideradas quatro formas desta doença: clássica, infantil, juvenil e adulta. A adoção de uma dieta hiperproteica (25-30% VET) e hipoglicídica (30-35% VET) e rica em L-alanina é recomendada nestes doentes<sup>(36, 42)</sup>. No entanto, apesar de estabilizar temporariamente a progressão da doença, não irá alterar o seu curso<sup>(42, 43)</sup>.

### Glicogenose tipo III ou Doença de Cori ou Forbes

A glicogenose tipo III é provocada pelo déficit da enzima desramificadora do glicogénio, resultando na acumulação de glicogénio anormal. São conhecidos dois subtipos desta doença: tipo IIIa, que envolve o fígado e músculo, e IIIb, que envolve apenas o fígado<sup>(44)</sup>. A manifestação inicial desta doença é semelhante à glicogenose tipo I, com exceção das concentrações elevadas de ácido láctico e ácido úrico que não se verificam<sup>(25)</sup>. No tipo IIIa, a cardiomiopatia pode levar a morbidade considerável<sup>(44)</sup>. A terapêutica nutricional desta doença tem como objetivo manter a normoglicemia, sendo, por isso, semelhante à da glicogenose tipo I, contudo, menos restrita. Para doentes com miopatia, é também recomendada uma dieta hiperproteica (25% VET)<sup>(37, 45)</sup>.

### Glicogenose tipo V ou Doença de McArdle

A glicogenose tipo V é caracterizada pelo déficit da fosforilase muscular do glicogénio. As manifestações clínicas geralmente iniciam-se na infância com intolerância a exercício físico e câimbras musculares. Mioglobínúria transitória devido a rabdomiólise pode ocorrer após exercício físico, podendo causar falência renal aguda<sup>(37)</sup>.

No geral, não existe tratamento específico para esta doença<sup>(36)</sup>. Contudo, Bush *et al* relataram um caso que parece sugerir que a dieta cetogénica pode

contribuir para melhorar a atividade muscular a curto e longo prazo e outros estudos apoiam a hipótese de que ingerir sacarose antes de exercitar aumenta a disponibilidade de glicose, aumentando, assim, a tolerância a exercício físico nestes doentes<sup>(36, 46-49)</sup>.

### Glicogenose tipo VI ou Doença de Hers

A glicogenose tipo VI é causada pelo déficit hepático de fosforilase do glicogénio e pode provocar, em crianças, atraso no crescimento, hepatomegalia e hipoglicemia leve. Geralmente, verifica-se remissão dos sintomas à medida que as crianças crescem<sup>(37)</sup>. A maioria dos doentes não necessitam de intervenção nutricional específica, contudo existe evidência que sugere que uma dieta hiperproteica (2-3g/kg/dia ou ~20-25% VET) pode atrasar progressão da doença e uma dieta com 45-50% VET proveniente de HC e uso de AMC (~1g/kg) é eficaz na prevenção da hipoglicemia<sup>(36, 50)</sup>.

### **Análise Crítica e Conclusão**

As DHM são doenças de natureza genética que podem acarretar problemas clínicos graves, especialmente em recém-nascidos e crianças afetadas. Este tipo de doenças leva à perturbação do correto funcionamento de vias metabólicas, havendo um grande número a afetar vias de metabolização de HC. Nestes casos, os sintomas mais comuns são acidose, hepatomegalia, hiperuricemia, hipoglicemia, icterícia e náuseas e vômitos. A terapêutica nutricional e alimentar tem um papel muito importante no tratamento e manutenção destas doenças e na prevenção da progressão de comorbilidades associadas, devendo ser imediatamente iniciada após suspeita de doença, antes mesmo do indivíduo ser diagnosticado.

As manifestações clínicas das doenças do metabolismo da frutose e da galactose é resultante da intoxicação pelos metabolitos acumulados. Assim, a

manipulação nutricional tem como objetivo reduzir a ingestão alimentar dos precursores tóxicos, passando pela limitação do consumo de frutose, sacarose e sorbitol nas frutosemias e de galactose e lactose nas galactosemias.

No caso das glicogenoses e déficit de frutose-1,6-bifosfatase, uma vez que os sintomas são, pelo menos em parte, causados pelo déficit de produção ou incapacidade de utilização de energia por uma via metabólica, o tratamento tem por base favorecer a obtenção de energia por vias alternativas.

Tendo em conta o papel da nutrição/alimentação no tratamento destas doenças, a inclusão de nutricionistas em equipas multidisciplinares para o tratamento de DHM é de grande relevância. Estes devem fazer um acompanhamento regular do doente e ir adaptando a estratégia nutricional à evolução clínica e necessidades, tendo sempre como objetivo a promoção de um crescimento e desenvolvimento saudável. Para além disso, devem estar atentos aos dados analíticos dos doentes de modo a prevenir a progressão de comorbilidades.

É também importante ter em atenção que várias das terapêuticas propostas para cada doença têm associados défices de macro e micronutrientes por restrição de grupos alimentares específicos, podendo ser necessária suplementação direcionada. Para além disso, algumas das estratégias são desagradáveis e difíceis de cumprir, podendo haver alguma resistência por parte dos doentes, especialmente na adolescência. Assim, o tratamento nutricional/alimentar das DHM representa um enorme desafio para os nutricionistas, que além de terem de seguir as recomendações específicas para a doença, têm de se adaptar à realidade individual para promoverem a adesão ao tratamento a longo prazo e contribuírem para melhorar a qualidade de vida de cada um dos indivíduos afetados.

## Referências

1. Gambello MJ, Li H. Current strategies for the treatment of inborn errors of metabolism. *Journal of Genetics and Genomics*. 2018; 45(2):61-70.
2. Sanderson S, Green A, Preece MA, Burton H. The incidence of inherited metabolic disorders in the West Midlands, UK. *Archives of Disease in Childhood*. 2006; 91(11):896-99.
3. Ginocchio VM, Brunetti-Pierri N. Progress toward improved therapies for inborn errors of metabolism. *Human Molecular Genetics*. 2016; 25(R1):R27-R35.
4. Mahan LK, Escott-Stump S. *Krause's food, nutrition, & diet therapy*. Saunders Philadelphia; 2004.
5. Morris AAM, Leonard JV. Acute presentations of inherited metabolic disorders: investigation and initial management. *Paediatrics and Child Health*. 2015; 25(3):97-102.
6. Pandor A, Eastham J, Beverley C, Chilcott J, Paisley S. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: a systematic review. NIHR Health Technology Assessment programme: Executive Summaries. 2004
7. Rosenberg L. Legacies of Garrod's brilliance. One hundred years—and counting. *Journal of inherited metabolic disease*. 2008; 31(5):574-79.
8. Leonard JV, Morris AAM. Diagnosis and early management of inborn errors of metabolism presenting around the time of birth. *Acta Paediatrica*. 2007; 95(1):6-14.
9. Lopes L, Sousa C, Fonseca H, Carvalho I, Marcão A, Rocha H, et al. Programa Nacional de Diagnóstico Precoce em Portugal-Casuística de 2011. 16<sup>a</sup> Reunião Anual da Sociedade Portuguesa de Genética Humana, 22-24 Novembro 2012. 2012
10. Rastreio Neonatal: novas tecnologias e novas patologias. VI Congresso de Análises Clínicas e de Saúde Pública Escola Superior de Saúde Dr Lopes Dias Instituto Politécnico de Castelo Branco, 7-9 março 2014; 2014. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP.
11. Metabólicas SPdD. Panorama das doenças hereditárias do metabolismo em Portugal e o papel da Sociedade Portuguesa de Doenças Metabólicas (SPDM). 2020.
12. Tran C. Inborn Errors of Fructose Metabolism. What Can We Learn from Them? *Nutrients*. 2017; 9(4):356.
13. Mayatepek E, Hoffmann B, Meissner T. Inborn errors of carbohydrate metabolism. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2010; 24(5):607-18.
14. Bouteldja N, Timson DJ. The biochemical basis of hereditary fructose intolerance. *J Inherit Metab Dis*. 2010; 33(2):105-12.
15. Douillard C, Mention K, Dobbelaere D, Wemeau J-L, Saudubray J-M, Vantyghem M-C. Hypoglycaemia related to inherited metabolic diseases in adults. *Orphanet journal of rare diseases*. 2012; 7(1):1-11.
16. Yasawy MI, Folsch UR, Schmidt WE, Schwend M. Adult hereditary fructose intolerance. *World J Gastroenterol*. 2009; 15(19):2412-3.
17. Mestre A, Dias F, Tapadinhas F, Ferreira A, Sequeira S. Clinical presentation of hereditary fructose intolerance prior to Complementary Feeding - what excipients can do. *acta pediátrica portuguesa*. 2015; 46:277-80.
18. Smith W. Disorders of Fructose Metabolism. In: *Pediatric and Adult Nutrition in Chronic Diseases, Developmental Disabilities, and Hereditary Metabolic Disorders*. 3 ed. New York: Oxford University Press; 2017.



19. Pinto A, Alfadhel M, Akroyd R, Atik Altınok Y, Bernabei SM, Bernstein L, et al. International practices in the dietary management of fructose 1-6 biphosphatase deficiency. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2018; 13(1)
20. Coelho AI, Rubio-Gozalbo ME, Vicente JB, Rivera I. Sweet and sour: an update on classic galactosemia. *Journal of inherited metabolic disease*. 2017; 40(3):325-42.
21. Demirbas D, Coelho AI, Rubio-Gozalbo ME, Berry GT. Hereditary galactosemia. *Metabolism*. 2018; 83:188-96.
22. Van Calcar SC, Bernstein LE, Rohr FJ, Scaman CH, Yannicelli S, Berry GT. A re-evaluation of life-long severe galactose restriction for the nutrition management of classic galactosemia. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2014; 112(3):191-97.
23. Ramani PK, Arya K. Galactokinase Deficiency. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
24. Timson DJ. The molecular basis of galactosemia – Past, present and future. *Gene*. 2016; 589(2):133-41.
25. Bernstein LE, Rohr F, Helm JR. Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases. Cham: Springer International Publishing. 2015
26. Boyer SW, Barclay LJ, Burrage LC. Inherited metabolic disorders: Aspects of chronic nutrition management. *Nutrition in Clinical Practice*. 2015; 30(4):502-10.
27. Waisbren SE, Potter NL, Gordon CM, Green RC, Greenstein P, Gubbels CS, et al. The adult galactosemic phenotype. *Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism*. 2012; 35(2):279-86.
28. Bosch AM. Classic galactosemia: dietary dilemmas. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2011; 34(2):257-60.
29. Welling L, Bernstein LE, Berry GT, Burlina AB, Eyskens F, Gautschi M, et al. International clinical guideline for the management of classical galactosemia: diagnosis, treatment, and follow-up. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2017; 40(2):171-76.
30. Van Calcar SC, Bernstein LE, Rohr FJ, Yannicelli S, Berry GT, Scaman CH. Galactose Content of Legumes, Caseinates, and Some Hard Cheeses: Implications for Diet Treatment of Classic Galactosemia. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2014; 62(6):1397-402.
31. Bosch AM. Classical galactosaemia revisited. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2006; 29(4):516-25.
32. Coss KP, Byrne JC, Coman DJ, Adamczyk B, Abrahams JL, Saldova R, et al. IgG N-glycans as potential biomarkers for determining galactose tolerance in Classical Galactosaemia. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2012; 105(2):212-20.
33. Schadewaldt P. Age dependence of endogenous galactose formation in Q188R homozygous galactosemic patients. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2004; 81(1):31-44.
34. Bosch A, Bakker H, Van Gennip A, Van Kempen J, Wanders R, Wijburg F. Clinical features of galactokinase deficiency: a review of the literature. *Journal of inherited metabolic disease*. 2003; 25(8):629-34.
35. Blanco A, Blanco G. Chapter 14 - Carbohydrate Metabolism. In: Blanco A, Blanco G, editores. *Medical Biochemistry*. Academic Press; 2017. p. 283-323.

36. Heller S, Worona L, Consuelo A. Nutritional therapy for glycogen storage diseases. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2008; 47:S15-S21.
37. Özen H. Glycogen storage diseases: new perspectives. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2007; 13(18):2541.
38. 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*. 2011; 6(1):1-12.
39. Hochuli M, Christ E, Meienberg F, Lehmann R, Krützfeldt J, Baumgartner MR. Alternative nighttime nutrition regimens in glycogen storage disease type I: a controlled crossover study. *Journal of inherited metabolic disease*. 2015; 38(6):1093-98.
40. Ross KM, Ferrecchia IA, Dahlberg KR, Dambaska M, Ryan PT, Weinstein DA. Dietary Management of the Glycogen Storage Diseases: Evolution of Treatment and Ongoing Controversies. *Adv Nutr*. 2020; 11(2):439-46.
41. Bhattacharya K. Dietary dilemmas in the management of glycogen storage disease type I. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2011; 34(3):621-29.
42. Pushpa S, Deena E. Pompe's Disease. *IP Journal of Paediatrics and Nursing Science*. 2019; 2(2):33-35.
43. Ravaglia S, Pichiecchio A, Rossi M, De Filippi P, Minelli A, Moglia A, et al. Dietary treatment in adult-onset type II glycogenosis. *Journal of inherited metabolic disease*. 2006; 29(4):590-90.
44. Mayorandan S, Meyer U, Hartmann H, Das AM. Glycogen storage disease type III: modified Atkins diet improves myopathy. *Orphanet journal of rare diseases*. 2014; 9(1):1-6.
45. Lucchiari S, Santoro D, Pagliarani S, Comi GP. Clinical, biochemical and genetic features of glycogen debranching enzyme deficiency. *Acta Myol*. 2007; 26(1):72-4.
46. Andersen ST, Haller RG, Vissing J. Effect of Oral Sucrose Shortly Before Exercise on Work Capacity in McArdle Disease. *Archives of Neurology*. 2008; 65(6)
47. Busch V, Gempel K, Hack A, Müller K, Vorgerd M, Lochmüller H, et al. Treatment of glycogenosis type V with ketogenic diet. *Annals of neurology*. 2005; 58(2):341-41.
48. Godfrey R, Quinlivan R. Skeletal muscle disorders of glycogenolysis and glycolysis. *Nature Reviews Neurology*. 2016; 12(7):393-402.
49. Vissing J, Haller RG. The Effect of Oral Sucrose on Exercise Tolerance in Patients with McArdle's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2003; 349(26):2503-09.
50. Kishnani PS, Goldstein J, Austin SL, Arn P, Bachrach B, Bali DS, et al. Diagnosis and management of glycogen storage diseases type VI and IX: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine*. 2019; 21(4):772-89.

