

O ARMAZENAMENTO DO GLICOGÊNIO NA DOENÇA DE VON GIERKE



Caso clínico

A paciente era uma menina de 12 anos de idade que apresentava abdome volumoso. Ela apresentava história de episódios frequentes de fraqueza, sudorese e palidez que desapareciam com a alimentação. Seu desenvolvimento físico tinha sido retardado: sentou com 1 ano de idade, andou sem ajuda somente aos 2 anos e tinha desempenho pouco satisfatório na escola. O exame físico revelou pressão sanguínea de 110/88mmHg, peso de 22,4kg e altura de 1,28m (ambos os valores abaixo do normal para a idade). A paciente apresentava pulmões e coração normais. O fígado à palpação era muito aumentado, chegando até à pelve. Sua aparência era de um órgão firme e liso. O baço e os rins não eram palpáveis. O restante do exame físico apresentou-se dentro dos limites normais, exceto pela massa muscular que se encontrava pouco desenvolvida. Os resultados de laboratório de uma amostra de sangue colhida em jejum estão citados no **Quadro 7.1**.

Quadro 7.1. Resultado dos exames da paciente.

	Paciente	Valores normais
Glicose (mmol/L)	2,8	3,9-5,6
Lactato (mmol/L)	6,6	0,56-2,0
Piruvato (mmol/L)	0,43	0,05-0,10
Ácidos graxos livres (mmol/L)	1,6	0,3-0,8
Triglicerídios (g/L)	3,15	1,50
Corpos cetônicos totais	400	30
pH	7,25	7,35-7,44

Quadro 7.2. Dosagem de enzimas no fragmento de fígado. Unidades de enzimas por g de fígado.

Enzima	Paciente	Valores normais
Glicose-6-fosfatase	22	214 ± 45
G6P-desidrogenase	0,07	0,005 ± 0,13
Fosfoglicomutase	27	25 ± 4
Fosforilase	24	22 ± 3
Frutose-1,6-difosfatase	8,4	10 ± 6

Um fragmento de fígado foi retirado através de incisão abdominal. Esse estava firme, de cor camurça, mas não cirrótico. À microscopia as células apresentavam-se dilatadas e abauladas. As áreas próximas do sistema porta estavam comprimidas e enrugadas. Não havia nenhuma reação inflamatória. A coloração histoquímica para carboidratos revelou grandes quantidades de material corado no parênquima celular que eram removidas pela digestão com a amilase salivar. O conteúdo de glicogênio era de 11g/100g de fígado e o conteúdo lipídico de 20,2g/100g de fígado (os valores normais são menores que 8% e 5%, respectivamente). A estrutura do glicogênio hepático era normal. Os resultados dos ensaios enzimáticos, realizados com o material da biópsia, estão apresentados no **Quadro 7.2**.

Fundamentação bioquímica

Esse caso clínico foi descrito em Montgomery et al., 1990. Trata-se de uma das **doenças hereditárias** que afetam o metabolismo do **glicogênio hepático**. A enzima envolvida é a **glicose-6-fosfatase**, que libera glicose na corrente sanguínea, a partir da glicose-6-fosfato proveniente tanto do glicogênio como da gliconeogênese. Com essa enzima deficiente, o fígado deixa de participar da regulação da concentração da glicose sanguínea, passando a acumular grandes quantidades de glicogênio hepático. O casal de bioquímicos Carl e Gerty Cori foi o primeiro a demonstrar que a deficiência dessa enzima (*G6-fosfatase*) era a responsável por uma doença hereditária (**doença de von Gierke**) (Cori e Cori, 1946, 1952). Pela importância médica dessa descoberta, ganharam o Prêmio Nobel de Medicina de 1947.

Armazenamento do glicogênio hepático e manutenção da concentração de glicose sanguínea

O **glicogênio** é um polissacarídeo de reserva (um polímero de glicose) presente em vários tecidos animais: fígado, músculos, rins e intestino. No fígado, ele de-

semprenha uma tarefa muito especial, funcionando como armazém de glicose para todo o organismo. Cerca de 90g de glicogênio (em um indivíduo de 70kg) está distribuído intracelularmente nos hepatócitos, em partículas de 21nm de diâmetro, contendo até 55.000 moléculas de glicose por partícula. Duzentos e cinquenta gramas de glicogênio estão distribuídos nos demais órgãos, especialmente nos músculos esqueléticos. Mas nesses casos servem apenas para cada um dos órgãos em questão. Essa molécula de glicogênio, de peso molecular flexível, apresenta uma estrutura altamente ramificada que se inicia a partir de uma proteína, a **glicogenina** (PM = 37.000). A ela são adicionadas 8 moléculas de glicose formando ligações glicosídicas $\alpha_{1\rightarrow4}$ entre si. Ao oligossacarídeo iniciador são adicionadas duas ramificações, começando com uma ligação $\alpha_{1\rightarrow6}$ e continuando com 12 a 14 moléculas de glicose (em ligações $\alpha_{1\rightarrow4}$). A cada uma dessas ramificações adicionam-se outras duas e assim por diante. No total são 12 camadas (das quais apenas quatro estão representadas na **Fig. 7.1**) formando uma estrutura tridimensional que, graças à estrutura $\alpha_{1\rightarrow4}$, assemelha-se a uma grande árvore (Nelson e Cox, 2008; Murray et al., 2009).

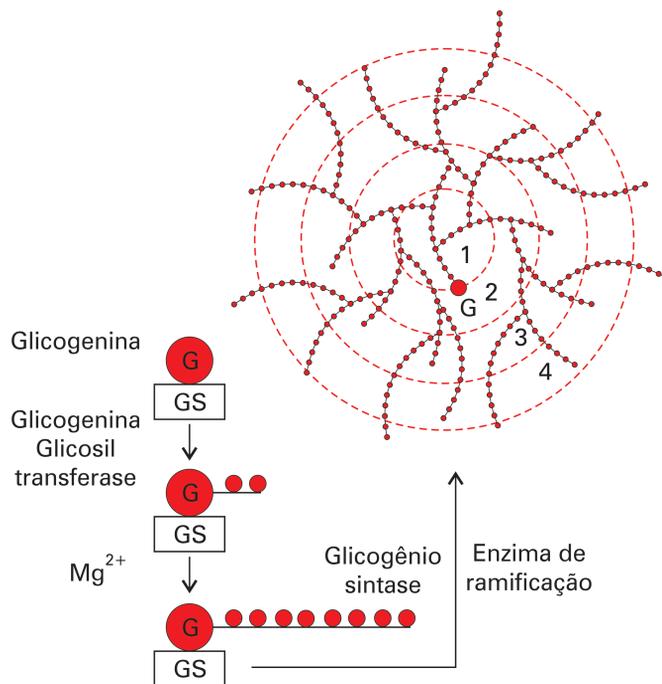


Figura 7.1. Esquema da estrutura da partícula de glicogênio. G representa a molécula da glicogenina; GS, a *glicogênio sintase*; os círculos pequenos, as moléculas de glicose.

Na superfície dessas partículas ficam aderidas várias enzimas envolvidas tanto na **síntese** quanto na **degradação do glicogênio** (Fig. 7.2). Essas enzimas pertencem a duas vias distintas que começam e terminam com a **glicose-1-fosfato**. De um lado a G1P reage com a uridina trifosfato para formar uridina difosfato (UDP)-glicose. Em seguida, a *glicogênio sintase* catalisa a reação da UDP-glicose com a glicogenina (Figs. 7.1 e 7.2) formando as ligações glicosídicas $\alpha_{1\rightarrow4}$, que alongam a cadeia do glicogênio. Depois, a *enzima de ramificação* forma ligações $\alpha_{1\rightarrow6}$ que tornam o glicogênio um polímero ramificado. Do outro lado, uma cascata de reações enzimáticas ativa a *fosforilase* hepática que remove glicose a partir dos ramos externos do glicogênio formando G1P.

A arquitetura espacial do glicogênio e a proximidade dessas enzimas com a partícula facilitam o acesso enzimático para uma rápida ação fisiológica (tanto de repor as moléculas de glicose no glicogênio hepático quanto, ao contrário, a

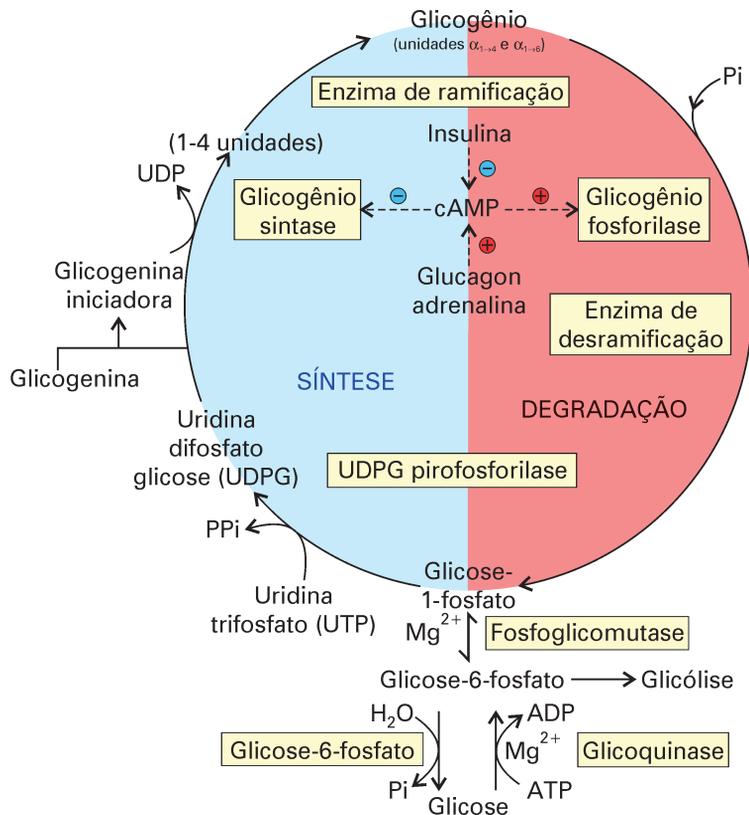


Figura 7.2. Esquema da síntese e degradação do glicogênio hepático. ⊕ estimulação; ⊖ inibição. A insulina diminui os níveis de cAMP caso eles tenham sido aumentados pelo glucagon ou adrenalina.

de liberar glicose que acabará sendo exportada para as outras células do organismo). Durante jejum prolongado, o fígado é capaz de manter (apenas com a glicose proveniente do glicogênio) os níveis sanguíneos de glicose por até 12-18 horas. Após esse período, a glicose precisa ser sintetizada de novo, por meio da **gliconeogênese hepática**, para depois ser liberada ao organismo.

No processo de liberação da glicose pelos hepatócitos, alguns detalhes da sua mecânica são importantes para a perfeita compreensão desse texto (**Fig. 7.3**). A **glicose-6-fosfato** (proveniente da degradação do glicogênio, passando pela G1P, ou pela via da gliconeogênese, ver caso clínico: “A gliconeogênese na hipoglicemia neonatal”) existente no citoplasma celular inicialmente penetra o retículo endoplasmático através de um transportador específico. Depois, dentro do retículo ela sofre a ação da *G6-fosfatase*, produzindo glicose e fosfato. Cada um desses produtos sai do retículo através de um transportador específico e a glicose (agora citoplasmática) será finalmente transportada para fora da célula através do transportador de glicose do fígado (GLUT2). De todos os tecidos que possuem glicogênio, apenas o fígado contém o **sistema da glicose-6-fosfatase** e pode participar da regulação da concentração de glicose sanguínea. Os demais órgãos, não possuindo esse sistema, só podem utilizar a glicose armazenada no glicogênio para a própria economia doméstica das suas células.

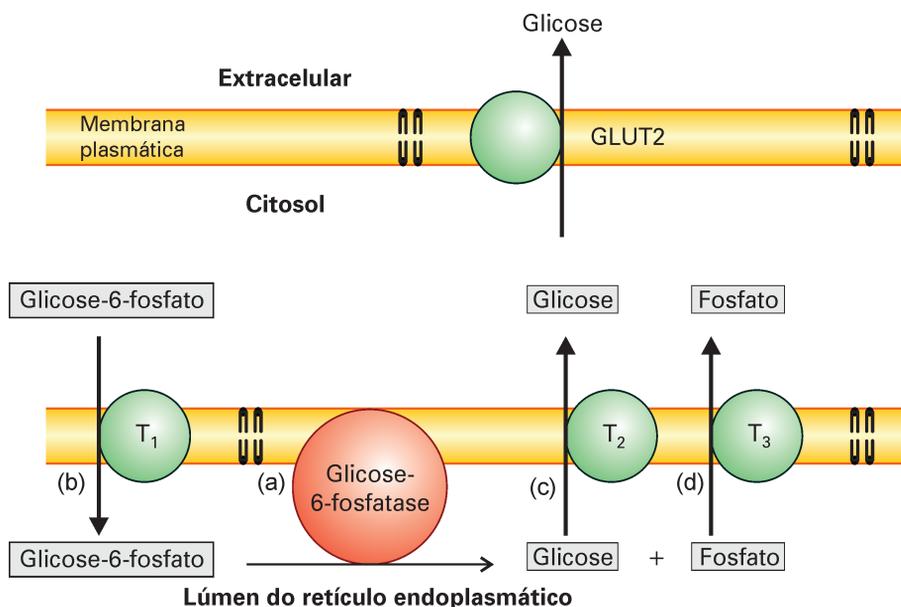


Figura 7.3. Modelo esquemático do sistema da *glicose-6-fosfatase*.

Quadro 7.3. Doenças de armazenamento do glicogênio.

Tipo (nome)	Enzima afetada	Consequências
I (von Gierke)	<i>Glicose-6-fosfatase</i>	Fígado aumentado, incapacidade de regular a glicemia
II (Pompe)	$\alpha_{1\rightarrow4}$ <i>glicosidase</i>	Forma infantil: morte antes de 2 anos de idade Formas juvenil e adulta: miopatia
III (Cori)	<i>Enzima de desramificação</i>	Glicogênio de ramificações curtas, fígado aumentado nas crianças, menos grave que a do tipo I
IV (Andersen)	<i>Enzima de ramificação</i>	Glicogênio de ramificações longas, fígado e baço aumentados
V (McArdle)	<i>Fosforilase muscular</i>	Câimbras induzidas pelo exercício
VI (Hers)	<i>Fosforilase do fígado</i>	Semelhante à do tipo I, mas menos grave
VII (Tarui)	<i>Fosfofrutoquinase</i>	Semelhante à do tipo V
VIII ou IX	<i>Fosforilase quinase</i>	Fígado aumentado
XI (Fanconi-Bickel)	Transportador GLUT2	Fígado aumentado

As doenças de armazenamento do glicogênio descritas resumidamente no **Quadro 7.3** são ao todo 12 enfermidades herdáveis, provocadas por defeitos em cada uma das enzimas que regulam a síntese e a degradação do glicogênio (Chen, 2001; Wolsdorf e Weinsten, 2003).

Fisiopatologia da doença de von Gierke

Duas doenças principais são conhecidas envolvendo o sistema da *G6-fosfatase*. Na primeira delas (**Tipo Ia**, na **Fig. 7.3**), o defeito está na própria molécula da *G6-fosfatase* que não consegue produzir glicose (Chou e Mansfield, 2008). Ela é responsável por quase 80% dos casos conhecidos da **doença de von Gierke**. Na segunda (**Tipo Ib**), o defeito está no *transportador* da G6-fosfato para dentro do retículo (Pan et al., 2009). Outras duas condições menos frequentes (**Tipo Ic** e **Tipo Id**) também podem ocorrer. Em qualquer uma delas, o fígado deixa de fornecer glicose para o sangue e o organismo passa a depender apenas da **alimentação** para receber esse importante nutriente através da absorção intestinal. Nessa eventualidade, ao se esgotar a fase pós-prandial, instala-se **hipoglicemia**

que induzirá a síntese de diversos hormônios (glucagon, adrenalina e cortisona) que estimularão a gliconeogênese. Um estímulo inútil, pois a glicose-6-fosfato, eventualmente sintetizada no fígado através dessa via, *não* conseguirá transformar-se em glicose sanguínea pela falta da *fosfatase* ou dos *transportadores* acima mencionados. Entretanto, os hormônios acionados pela hipoglicemia agirão também na liberação de ácidos graxos do tecido adiposo (que irão funcionar como importante fonte energética para os tecidos). Com a oxidação desses ácidos graxos no fígado acumulam-se também **corpos cetônicos** que, além de serem bons nutrientes para vários tecidos, infelizmente irão induzir também **acidose metabólica**.

Os pacientes com a doença de von Gierke acumulam grandes quantidades de glicose-6-fosfato e dessa forma várias vias serão acionadas a partir desse substrato (Fig. 7.4). A **primeira** delas será a **glicogênese**, a síntese do glicogênio hepático. No caso da paciente descrita, acumularam-se grandes quantidades de glicogênio hepático, que tornaram o fígado tão volumoso que ele se estendia até a pelve da criança.

A **segunda via** a ficar com um tráfico muito aumentado é a **via glicolítica**, levando à produção de grandes quantidades de piruvato, que aumenta a quantidade de **ácido láctico** produzindo baixa do pH sanguíneo, caracterizando uma

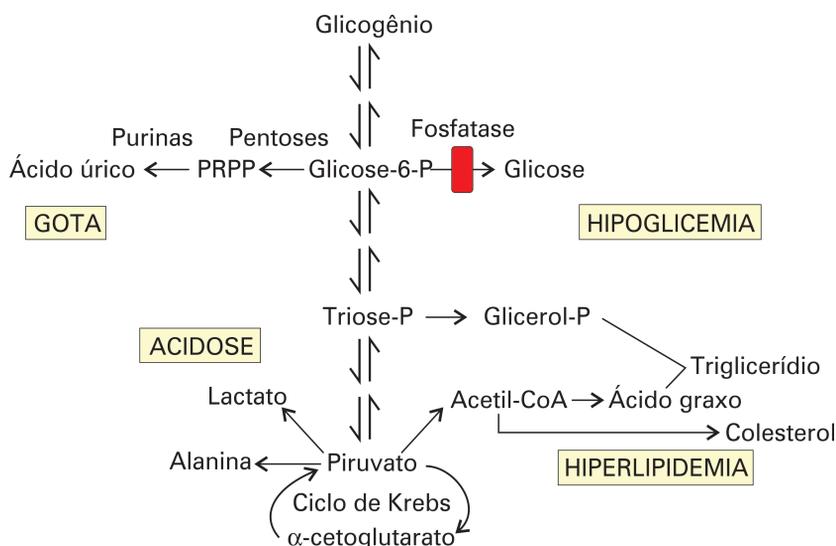


Figura 7.4. Consequências metabólicas da doença de von Gierke.

acidose metabólica (que acrescida da acidose produzida pelos corpos cetônicos, constituirá o segundo sintoma mais sério da doença). O acúmulo de piruvato, por outro lado, leva tanto ao aumento da formação de alanina (e consequentemente à **hiperalaninemia**) quanto ao de acetil-CoA (aumentando a síntese de ácidos graxos, triglicerídios e colesterol), acumulando, dessa forma, grandes quantidades de lipídios no fígado e no sangue (**hiperlipidemia**).

A **última via** a ter seu tráfego aumentado é o **shunt das pentoses**, que acaba acumulando níveis elevados de ribose 5-fosfato e, depois, 5'-fosforribosilpirofosfato (PRPP), substrato imediato da via da **biossíntese das purinas**. Com o aumento na síntese *de novo* das bases púricas, aumenta também (em decorrência) sua degradação, acumulando ácido úrico e causando a **gota**.

Diagnóstico

O diagnóstico da doença de von Gierke pode ser suspeitado com a história clínica da paciente e com a constatação da hipoglicemia, da acidose e dos altos níveis de lipídios sanguíneos. A confirmação dessa suspeita, entretanto, só será feita por meio de biópsia do fígado, onde serão documentados os acúmulos de glicogênio e lipídio no órgão e principalmente os baixos valores enzimáticos da *glicose-6-fosfatase*.

Tratamento

Quando pouco se conhecia da fisiopatologia da doença, esses pacientes eram tratados principalmente em clínicas pediátricas quando se cuidavam dos sintomas agudos da doença: a *hipoglicemia* e a *acidose* e eventualmente até se realizavam cirurgias complicadas que estavam na moda na época, como o curto-circuito porta-cava (Folkman et al., 1972), onde se fazia a anastomose da veia porta com a cava para se evitar o acúmulo de glicogênio hepático (como se esta fosse a pior consequência da doença). Hoje, esses pacientes vivem mais e têm uma vida quase normal com a ingestão de dietas especiais, visando manter uma oferta de glicose mais constante ao organismo. Essas dietas devem ser cuidadosamente calculadas para que a oferta de glicose corrija os principais desvios metabólicos da doença sem causar efeitos colaterais indesejáveis (Schwenk e Hymond, 1986). São usados: alimentação por sonda gástrica durante o período noturno e/ou alimentos derivados de milho não cozido (que de maneira lenta e contínua acaba fornecendo glicose ao organismo) (Koeberl et al., 2009.)

Questões

- 1 Qual é a estrutura normal do glicogênio hepático?
- 2 Explique as razões para os episódios hipoglicêmicos nos jejuns.
- 3 Quais seriam as razões para: (a) o aumento dos ácidos graxos livres; (b) a cetonemia (aumento dos corpos cetônicos circulantes); e (c) a acidose metabólica?
- 4 Qual seria o resultado de uma alimentação permanente com glicose por via intravenosa? Explique.
- 5 Qual a natureza da acidose?

Bibliografia

- Chen YT. Glycogen storage diseases. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed., New York: McGraw-Hill Inc; 2001. p. 1521-1551.
- Chou JY, Mansfield BC. Mutations in the glucose-6-phosphatase- α (G6PC) gene that cause type Ia glycogen storage disease. *Hum Mutat* 2008;29(7): 921-930.
- Cori GT, Cori CF. Glucose-6-phosphatase of the liver in glycogen storage diseases. *J Biol Chem* 1952; 199:661-667.
- Cori GT, Cori CF. Carbohydrate metabolism. *Annu Rev Biochem* 1946;15:193-218.
- Folkman J, Philippart A, Tze WJ, Crigler J. Portacaval shunt for glycogen storage disease: value of prolonged intravenous hyperalimentation before surgery. *Surgery* 1972;72:306-314.
- Koeberl DD, Kishnani OS, Bali D, Chen YT. Emerging therapies for glycogen storage disease type I. *Trends Endocrinol Metab* 2009;20(5):252-258.
- Montgomery R, Conway TW, Spector MD. *Biochemistry: a case – oriented approach*. St Louis: Mosby Co; 1990.
- Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell VW, Weil PA. *Harper's illustrated biochemistry*. 28th ed. New York: McGraw-Hill-Lange; 2009.
- Nelson DL, Cox MM. *Lehninger's principles of biochemistry*. 5th ed. New York: Freeman; 2008. p. 598-599.
- Pan CJ, Chen SY, Lee, Chou JY. Structure-function study of the glucose-6-phosphate transporter, an eukaryotic antiporter deficient in glycogen storage disease type Ib. *Mol Genet Metab* 2009;96(1):32-37.
- Schwenk W, Hymond MW. Optimal rate of enteral glucose administration in children with glycogen storage disease type I. *N Engl J Med* 1986;314:682-685.
- Wolfsdorf JL, Weinstein DA. Glycogen storage diseases. *Rev Endocr Metab Dis* 2003;4:95-102.