

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia
Molecular

**Morte súbita na infância e erros inatos do
metabolismo: investigação da prevalência das
variantes frequentes de Glicogenoses tipo Ia, Ib e II
em uma amostra de indivíduos hígidos do sul do
Brasil**

Eliana María de Guadalupe Martínez Bazán

Dissertação submetida ao Programa de Pós-
Graduação em Genética e Biologia Molecular da
UFRGS como requisito parcial para a obtenção do
título de Mestre em Genética e Biologia Molecular

Orientadora: Prof.^a. Dra. Ida Vanessa Doederlein Schwartz

Co-orientadora: Prof.^a. Dra. Fernanda Sperb-Ludwig

Porto Alegre, 11 de abril de 2024

O presente trabalho foi desenvolvido no laboratório Basic Research and Advanced Investigations in Neurosciences do centro de Pesquisa Experimental, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O estudo foi financiado pelo Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE), a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), e a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS). O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, sob o registro nº 17-0249

AGRADECIMENTOS

À Profª. Ida Schwartz, pela orientação, o apoio, por me aceitar no seu grupo e ter me acompanhado sempre.

À Dra. Fernanda Sperb-Ludwig, pela orientação e todo o apoio. Obrigada por ter me ajudado e ensinado tanto com muita paciência.

À Dévora Randon, pela amizade, a paciência, a generosidade e por ser uma professora a mais para mim. Obrigada por estar sempre presente.

À UFRGS e ao PPGBM, por garantirem um ensino de excelência. Em Especial ao **Sr. Elmo Cardoso**, por estar sempre à disposição.

À todos os colegas do BRAIN, pelo companheirismo, o apoio e a amizade.

À minha família, em especial aos meus pais, pelo apoio incondicional.

Aos meus amigos, do Brasil e do Paraguai, pelo incentivo que vocês têm me oferecido e por estenderem a mão para me ajudar e apoiar quando preciso.

SUMÁRIO

1.Introdução.....	13
1.1.Morte súbita na infância.....	13-16
1.2.Erros inatos do metabolismo.....	16-19
1.3.Doenças de armazenamento de glicogênio.....	19-20
1.4.Doença de Depósito de Glicogênio Tipo Ia.....	21-25
14.1.Aspectos moleculares.....	21
1.4.2.Fisiopatologia.....	21-22
1.4.3.Manifestações clínicas.....	22-24
1.4.4.Tratamento.....	24-25
1.5.Doença de Depósito de Glicogênio Tipo Ib.....	25-28
1.5.1. Aspectos moleculares.....	25-26
1.5.2.Fisiopatologia.....	26-27
1.5.3.Manifestações clínicas.....	27
1.5.4.Tratamento.....	27-28
1.6.Doença de Depósito de Glicogênio Tipo II.....	28-36
1.6.1.Aspectos moleculares.....	29-31
1.6.2.Fisiopatologia.....	31-32
1.6.3.Manifestações clínicas.....	32-35
1.6.4.Diagnóstico.....	35-36
1.6.5.Tratamento.....	36
2.Justificativa.....	37-39
3.Objetivos.....	40
3.1.Objetivo geral.....	40
3.2.Objetivos específico.....	40
4.Artigo.....	41-59
5.Discussão.....	60-63
6.Conclusões.....	64-65
7.Perspectivas futuras.....	65
8.Referências.....	66-85
9.Apêndices e Anexos.....	86-89
9.1.Anexo I.....	86

9.2.Anexo II.....	87
9.4.Apêndices.....	88-89
9.4.1.Apêndice I.....	88
9.4.2.Apêndice II.....	89

LISTA DE ABREVIATURAS

ABraOM: Arquivo Brasileiro Online de Mutações

A α Glu: α -glucosidase

BM: Biópsia muscular

CNGDF: Continuous nocturnal gastric drip-feeding (alimentação por gotejamento contínuo gástrico noturno)

CFR: Case fatality rates

CK: Creatinina kinase

DBS: Dried blood spots (Sangue impregnado em papel filtro)

DP: Doença de Pompe

DPI: Doença de Pompe de Infantil

DPIT: Doença de Pompe de Início Tardio

ECA: Enzima conversora de angiotensina

EIM: Erros inatos do metabolismo

EMT: Espectrometria de massa em tandem

gnomAD: "The Genome Aggregation Database"

GSD: Glicogenoses

GSDIa: Glicogenose tipo Ia

GSDIb: Glicogenose tipo Ib

GSDII: Glicogenose tipo II

HCA: Carcinoma hepatocellular

HGMD: Human Gene Mutation Database

IOPD: Infantile Onset Pompe Disease

LOPD: Late onset Pompe Disease

LCHADD: Deficiência da desidrogenase de hidroxiacil-coa de cadeia longa

MCADD: Deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia média

PEG: Gastrostomia endoscópica percutânea

PNTN: Programa Nacional de Triagem Neonatal

RE: Retículo endoplasmático

RS: Rio Grande do Sul

SIDS: “Sudden infant death syndrome”

SIEM-EIM Brazil Network: Information Service on Inborn Errors of Metabolism –
Brazil Network

SUDI: “Sudden unexpected death in infancy”

SUS: Sistema Único de Saúde

TMS: Tandem mass spectrometry (Espectrometria de massa em tandem)

TN: Triagem neonatal

TRE: Terapia de reposição enzimática

UCCS: Uncooked corn starch (amido de milho cru)

UNPD: United Nations Population Division (Divisão de população das Nações Unidas).

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Via da glicólise-gluconeogênese mostrando as etapas interrompidas em cada GSD.

Figura 2. Caminhos para o metabolismo de G6P em órgãos gliconeogênicos e neutrófilos. (a) Os órgãos gliconeogênicos, como o fígado, os rins e o intestino, expressam principalmente a G6Pase- α . (b) A homeostase da glicose dos neutrófilos é mantida pela G6PT/G6Pase- β . Em contraste com a G6Pase- α a G6Pase- β é expressa de forma ubíqua, mas funciona de maneira semelhante à G6PT/G6Pase- α .

Figura 3. Representação esquemática da alteração do GAA que causou o armazenamento de glicogênio nos lisossomos das células da DP.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Erros inatos do metabolismo associados à SUDI.

Tabela 2. Tipos de erros inatos do metabolismo segundo estudos.

Tabela 3. Tipos e características dos tipos mais comuns de GSDs.

RESUMO

Introdução: Os distúrbios de armazenamento de glicogênio (GSDs) tipos Ia, Ib e II fazem parte de um grupo de EIMs associados à morte súbita inesperada na infância (SUDI). As variantes patogênicas mais comuns associadas a esses distúrbios são: c.247C>T (GSDIa - gene *G6PC*), c.1042_1043delCT (GSDIb - gene *SLC37A4*), c.2560C>T (GSDII - gene *GAA*). Elas foram selecionados com base nos dados disponíveis sobre sua prevalência relativa no grupo EIM associado ao SUDI. A prevalência aproximada desses distúrbios no mundo está disponível, mas a prevalência específica para o Brasil ainda não foi estabelecida. Os estudos de prevalência refletem o impacto de uma doença em uma população e são de fundamental importância para estabelecer ações focadas à prevenção. Os resultados do estudo mostraram a raridade desses transtornos no Sul do Brasil e enfatizam a necessidade de dados epidemiológicos sobre SUDI e EIMs.

Objetivo Geral: Investigar a prevalência de variantes frequentes de Glicogenoses tipo Ia, Ib e II em uma amostra de indivíduos hígidos do sul do Brasil.

Metodologia: Estudo observacional e transversal de detecção de heterozigotos para as variantes patogênicas mais frequentes nos genes *G6PC* (GSDIa; c.247C>T), *SLC37A4* (GSDIb; c.1042_1043delCT), *GAA* (GSDII; c.2560C>T). O tamanho amostral foi de 1000 indivíduos. Os participantes do estudo foram doadores voluntários de sangue que compareceram ao Banco de Sangue do HCPA. A genotipagem foi realizada por PCR em tempo real. As frequências alélicas e genotípicas foram calculadas considerando que a população está em Equilíbrio de Hardy-Weinberg.

Resultados: As variantes c.247C>T e c.1042_1043delCT foram detectadas em heterozigosidade em um indivíduo cada (frequência de portadores = 1:2000; frequência alélica = 0,0005; prevalência mínima de GSD tipo Ia e Ib = 1:4.000.000). A variante c.2560C>T não foi identificada.

Conclusões: Este foi o primeiro estudo que avaliou a prevalência das variantes patogênicas mais frequentes nos genes implicados nas GSDs Ia, Ib e II em uma população saudável do Sul do Brasil. No entanto, devemos levar em consideração a influência do tamanho da amostra, bem como a heterogeneidade alélica associada aos genes estudados. As conclusões deste estudo aumentam a

compreensão destas doenças à medida que mais dados epidemiológicos são disponibilizados, considerando que as doenças de armazenamento de glicogênio não estão incluídas no Programa Nacional de Triagem Neonatal brasileiro (PNTN) e não há estimativas sobre a sua prevalência no país.

Palavras-chave: erros inatos do metabolismo, glicogenoses, síndrome da morte súbita na infância.

ABSTRACT

Introduction: Glycogen storage disorders (GSDs) types Ia, Ib and II, are part of a group of IEMs associated with sudden unexpected death in infancy (SUDI). The most common pathogenic variants associated with these disorders are: c.247C>T (GSDIa - *G6PC* gene), c.1042_1043delCT (GSDIb - *SLC37A4* gene), c.2560C>T (GSDII - *GAA* gene). They were selected based on available data on their relative prevalence in the SUDI-associated IEM group. The approximate prevalence of these disorders worldwide is available, but the specific prevalence for Brazil has not yet been established. Prevalence studies reflect the impact of a disease on a population and are of fundamental importance for establishing actions focused on prevention. The studies' results showed the rarity of these disorders in southern Brazil and emphasizes the need for epidemiological data on SUDI and IEMs.

General Objective: To investigate the prevalence of frequent variants of glycogenoses types Ia, Ib and II in a sample of healthy individuals from southern Brazil.

Methodology: Observational and cross-sectional study to detect heterozygotes for the most frequent pathogenic variants in the genes *G6PC* (GSDIa; c.247C>T), *SLC37A4* (GSDIb; c.1042_1043delCT), *GAA* (GSDII; c. 2560C>T). The sample size was 1000 individuals. Study participants were voluntary blood donors who attended the HCPA Blood Bank. Genotyping was performed by real-time PCR. Allelic and genotypic frequencies were calculated taking into account that the population is in Hardy-Weinberg Equilibrium.

Results: The c.247C>T and c.1042_1043delCT variants were detected in heterozygosity in one individual each (carrier frequency = 1:2000; allelic frequency = 0.0005; minimum prevalence of GSD types Ia and Ib = 1:4,000. 000). The c.2560C>T variant was not identified.

Conclusions: This was the first study that evaluated the prevalence of the most frequent pathogenic variants in genes implicated in GSDs Ia, Ib and II in a healthy population from Southern Brazil. However, we must take into account the influence of sample size, as well as the allele heterogeneity associated with the genes studied.

The conclusions of this study will increase the understanding of these diseases as more epidemiological data become available, considering that Glycogen Storage Diseases are not included in the Brazilian National Neonatal Screening Program (PNTN) and there are no estimates of their prevalence in the country.

Keywords: Inborn errors of metabolism, Glycogen Storage Diseases, Sudden Infant Death Syndrome

1.INTRODUÇÃO

1.1.Morte súbita inesperada na infância

De acordo com o CDC, Morte Súbita Inesperada na Infância (SUDI) é um termo usado para descrever a morte súbita e inesperada de um bebê com menos de 1 ano de idade, em que a causa não era óbvia antes da investigação. Os casos foram notificados da seguinte forma: síndrome de morte súbita infantil (41%), causa desconhecida (32%), sufocação acidental e estrangulamento na cama (27%) (CDC, 2020).

A causa da morte permanece inexplicada após uma investigação completa, incluindo realização de autópsia completa, revisão das circunstâncias do óbito e da história clínica. Embora a taxa de incidência de casos de SUDI tenha diminuído drasticamente nos últimos anos, a SUDI ainda é uma das principais causas de morte infantil pós-neonatal nos países desenvolvidos, com uma prevalência entre 0,1 e 0,8 mortes por 1.000 nascidos vivos (Hunt & Hauck, 2006; Wilhelm, et al, 2015). A ocorrência de SUDI é descrita por um modelo de risco triplo envolvendo (1) um período crítico de desenvolvimento nos primeiros meses após o nascimento, (2) um bebê vulnerável e (3) fatores de estresse exógenos (Filiano & Kinney, 1994).

Fatores de risco ambientais, como a posição prona para dormir, compartilhar a cama com os pais ou a exposição ao fumo durante a gravidez são fatores de estresse amplamente aceitos para expor um bebê vulnerável ao risco de insuficiência cardiorrespiratória ou outro desequilíbrio homeostático (Kinney & Thatch, 2009). No entanto, os mecanismos fisiopatológicos responsáveis pela SUDI ainda permanecem pouco compreendidos (Courts & Madea, 2010; Opdal & Rognum, 2011). Canalopatias iônicas, como síndrome de Brugada, síndrome do QT longo, síndrome do QT curto ou taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica, são descritas como alterações potencialmente letais (Abriel & Zaklyazminskaya, 2013). As cardiomiopatias são caracterizadas por anormalidades estruturais no coração, como cardiomiopatia hipertrófica, cardiomiopatia dilatada, cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito e ventricular esquerdo não cardiomiopatia compactada (Maron, et al., 2006). Além disso, doenças metabólicas hereditárias não diagnosticadas, como deficiência de acil-CoA desidrogenase de

cadeia média ou deficiência do metabolismo da glicose, podem contribuir para a causa da morte em 1% dos bebês com SUDI (Pryce, et al., 2011; Neubauer, et al., 2017).

Muitos erros inatos do metabolismo (EIMs) que causam deficiência de energia celular e/ou intoxicação estão associados à morte súbita infantil. Com base em estudos retrospectivos, aproximadamente 0,9-6% de todos os casos de SUDI envolvem EIMs (Boles, et al., 1998; Chace, et al., 2001; Green, et al., 2002; Van Rijt, et al., 2016).

A tabela 1 apresenta os 43 EIMs associados à SUDI. Desses 43 EIMs, 26 já haviam se apresentado durante o período neonatal e 15 foram considerados tratáveis e detectáveis com metodologias EMT. Em pelo menos 32 dos EIMs, está disponível tratamento dietético e/ou farmacológico específico para prevenir o quadro clínico. A identificação por programas populacionais de TN por análise EMT de aminoácidos e/ou acilcarnitinas em DBS é possível em 26 dos EIMs (van Rijt, et al., 2016).

Tabela 1. Erros inatos do metabolismo associados à Morte súbita na Infância.

Erro inato do metabolismo	Manifestação neonatal	Diagnóstico neonatal	Tratamento neonatal
Metabolismo de aminoácidos e peptídeos			
Distúrbios do ciclo da ureia			
Deficiência de carbamoilfosfato	+	+	+
Deficiência de ornitina transcarbamilase	+	+	+
Citrulinemia tipo I	+	+	+
Acidúria arginosuccínica	-	+	+
Acidemias orgânicas			
Acidemia glutárica	-	+	+
Acidemia metilmalônica	+	+	+
Acidemia isovalérica	-	+	+
Acidemia metilglutânica tipo II	+	+	+
Acidemia L-2-hidroxiglutárica	-	-	-

Metabolismo da fenilalanina e tirosina			
Tirosinemia tipo I	+	+	+
Metabolismo da glicina e serina			
Hiperglicinemia não cetótica	+	+	+
Transporte de aminoácidos			
Intolerância à proteína lisinúrica	-	-	+
Metabolismo de carboidratos			
Distúrbios da gliconeogênese			
Deficiência da fosfoenolpiruvato carboxiquinase	-	-	-
Doenças de depósito de glicogênio			
Glicogenose tipo Ia	+	-	+
Glicogenose tipo Ib	-	-	+
Glicogenose tipo II	-	+	+

Tabela 1. Erros inatos do metabolismo associados à Morte súbita na Infância (Continuação).

Metabolismo de ácidos graxos e corpos cetônicos			
Transporte da carnitina e do ciclo da carnitina			
Deficiência do transportador da carnitina	+	+	+
Deficiência de carnitina palmitoiltransferase I	+	+	+
Deficiência de carnitina-acilcarnitina translocase	+	+	+
Deficiência de carnitina palmitoiltransferase II	+	+	+
Beta-oxidação mitocondrial de ácidos graxos			
Deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia muito longa	+	+	+
Deficiência de proteína trifuncional mitocondrial	+	+	+
Deficiência de desidrogenase de 3-hidróxi- acil-CoA de cadeia longa	+	+	+
Deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia média	+	+	+
Deficiência de 3-alfa-hidroxi-aci-ICoA	+	+	+

Deficiência de múltiplas acil-CoA desidrogenases	+	+	+
Metabolismo energético			
Cadeia respiratória mitocondrial			
Mutações de ponto no mtDNA	+	-	-
Deficiência de ubiquinona (CoQ10)	-	+	-
Deficiência do complexo I, responsiva à riboflavina	-	-	-
Deficiência do complexo I	-	-	-
Deficiência do complexo IV	+	-	-
Metabolismo de vitaminas e cofatores (não proteicos)			
Metabolismo da biotina			
Deficiência de biotinidase	-	+	+
Deficiência de holocarboxilase sintetase	-	+	+

Fonte: van Rijt et al., 2016. + indica presença; - indica ausência.

1.2. Erros inatos do metabolismo

Os erros inatos do metabolismo (EIM) são um grupo de doenças genéticas raras causadas por defeitos em diferentes tipos de proteínas, incluindo enzimas, proteínas estruturais ou transportadores. O bloqueio de uma via metabólica leva a um acúmulo de precursores em detrimento dos produtos dessa via (Fukao & Nakamura, 2019). O sistema nervoso central é comumente afetado por vários desses distúrbios. As classes de EIM são exemplificadas na tabela 2.

Os EIMs foram descritos pela primeira vez no início do século XX pelo médico inglês Archibald E. Garrod, que identificou quatro doenças: alcaptonúria, pentosúria, cistinúria e albinismo (Scriver, 2008). Mais de um século depois, mais de 1.000 EIMs foram descritas, afetando as vias do metabolismo de lipídios, carboidratos e aminoácidos, entre outras (Ferreira et al, 2019). Atualmente, segundo o IEMbase, foram descritas 1904 doenças (IEMbase, 2024). Considerando que muitos países não têm programas de triagem neonatal estabelecidos, é difícil determinar com precisão a prevalência desses distúrbios.

Além disso, a incidência de certos distúrbios varia de acordo com a etnia. Em geral, estima-se que 1 em cada 800-2.500 recém-nascidos possa ser afetado pelos EIMs (Ghosh et al., 2017). É importante enfatizar que estratégias terapêuticas adequadas não estão disponíveis para a maioria dos EIMs, pois sua fisiopatologia ainda está sendo elucidada.

O diagnóstico pré-natal é restrito no Brasil, pois a interrupção da gravidez devido a doenças fetais não é legalmente permitida, exceto em casos de anencefalia. Em relação à TN, apesar de o Ministério da Saúde patrocinar um programa disponível para cada bebê brasileiro gratuitamente, ele é limitado a apenas 6 condições (fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, distúrbios de hemoglobina, fibrose cística, deficiência de biotinidase e hiperplasia adrenal congênita) e, infelizmente, a maioria dos EIMs acaba não sendo detectado no período neonatal. Programas mais abrangentes de TN estão disponíveis para cerca de 25% da população que possuem seguro ou planos de saúde privados (Giugliani et al., 2016).

A Rede EIM Brasil (www.eim.ufrgs.br) foi criada como uma extensão de diagnóstico do SIEM, com base em um laboratório de diagnóstico localizado no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Wajner et al., 2009). Todo serviço que lida com pacientes com doenças metabólicas confirmadas ou suspeitas pode se tornar afiliado à Rede EIM Brasil, se o paciente for atendido no serviço único de saúde (SUS). Esse serviço permitiu que a genética médica, a pediatria, a neurologia infantil, entre outras especialidades clínicas de todo o país investigassem pacientes suspeitos de forma abrangente, com análises sofisticadas de aminoácidos, ácidos orgânicos, acilcarnitinas, ácidos graxos de cadeia muito longa e muitos outros metabólitos. Até 2015, a Rede EIM Brasil realizou 73.440 testes em 19.932 pacientes de todos os 27 estados brasileiros, tendo diagnosticado 698 casos de erros inatos do metabolismo (Gugliani et al., 2016).

Os grupos mais frequentes de condições diagnosticadas foram acidemias orgânicas (19%), distúrbios peroxissomais (17%), distúrbios de aminoácidos (16%), distúrbios do metabolismo energético (13%), distúrbios do metabolismo de carboidratos (8%) e defeitos do ciclo da ureia (6%). Esses diagnósticos incluem

muitas condições tratáveis, enfatizando a importância da estratégia combinada SIEM-EIM Brazil Network (Giugliani et al., 2016).

A prevalência estimada de nascimentos de todos os EIM globalmente foi de 50,9 (95% CI = 43,4-58,4) por 100.000 nascidos vivos. Isso está dentro dos intervalos de confiança das taxas de prevalência de nascimentos agrupadas das oito classes de EIMs incluídas na revisão do Waters. A estimativa dos EIMs em todo o mundo implica 500 casos de EIM para cada 1 milhão de nascidos vivos, sugerindo 70.587 novos casos de EIMs por ano (CI 95% = 61.147-82.281), com base nas projeções do UNPD para nascidos vivos no período de 2015 a 2020 (United Nations, 2017; Waters, et al., 2018). Essa estimativa pode não ser representativa de todas as regiões do mundo, pois não inclui dados de todas as regiões e grupos de renda, nem de todas as possíveis classes de EIMs.

Além disso, os EIMs são altamente suscetíveis à subestimativa devido à falta de diagnóstico (um fator que não podemos levar em conta). Portanto, é provável que os números não representem a realidade. A estimativa de mortes globais atribuíveis à EIMs por todas as causas foi de 3,2 (1,2-5,3) por 100.000 nascidos vivos, com uma meta-estimativa de CFR de 13% (95% CI = 6-21%) (Waters, et al., 2018).

Novamente, é provável que esses números reflitam uma subestimativa, pois todos os estudos utilizados para essas estimativas foram realizados em países desenvolvidos e nenhum foi realizado em países subdesenvolvidos. Também deve ser enfatizado que muitas mortes na primeira infância por EIMs ocorrem sem um diagnóstico preciso, principalmente em países de baixa renda. (Waters et al, 2018).

Tabela 2. Tipos de erros inatos do metabolismo

Tipos	Exemplos
Distúrbios de aminoácidos	Fenilcetonúria, homocistinúria
Acidemias orgânicas	Acidemia propiônica, acidemia metilmalônica
Distúrbios da oxidação dos ácidos graxos	Deficiência de ACADM (acil-CoA desidrogenase de cadeia média)
Doenças de armazenamento lisossomal	Doença de Fabry, Mucopolídeos
Distúrbios do metabolismo de carboidratos	Galactosemia, doença de Pompe
Distúrbios do ciclo da ureia	Citrulinemia
Distúrbios mitocondriais	Síndrome de Leigh

Distúrbios peroxissomais	Síndrome de Zellweger
Outros*	Distúrbios de purinas e pirimidinas, distúrbios por metais pesados, distúrbios hematológicos, distúrbios do metabolismo de lipídios, distúrbios metabólicos da produção da mielina.

Fonte: Waters, et al., 2018.

1.3. Doenças de armazenamento de glicogênio

As doenças de depósito de glicogênio (GSDs) são um grupo de distúrbios metabólicos hereditários, cada um deles causado pela deficiência de uma enzima envolvida na produção ou degradação do glicogênio. Os distúrbios e suas características estão listados na Tabela 3. As GSDs podem ser divididas em 4 categorias: 1) GSDs que afetam predominantemente o fígado e têm influência direta sobre o nível de glicose no sangue (tipos I, VI e VIII); 2) GSDs que afetam predominantemente o músculo e têm influência direta sobre a função muscular (tipos V e VII); 3) GSDs que afetam o fígado e o músculo e têm influência direta sobre o nível de glicose no sangue e a função muscular (tipo III); e 4) GSDs que afetam o fígado, o músculo e outros tecidos e não têm efeito direto sobre a glicose no sangue ou a função muscular (tipos II e IV). A GSD ocorre em aproximadamente 1 a cada 25.000 nascidos vivos. Os tipos I e II são os mais comuns (Marion & Paljevic, 2020).

Tabela 3. Tipos e características dos tipos mais comuns de Glicogenoses.

Tipo	Enzima envolvida	Gene	Herança
Ia	glicose 6-fosfatase	<i>G6PC</i>	autossômica recessiva
Ib	glicose 6-fosfatase translocase	<i>SLC37A3</i>	autossômica recessiva
Ila	alfa-glicosidase ácida	<i>GAA</i>	autossômica recessiva
IIa y IIb	enzima desramificadora de glicogênio	<i>AGL</i>	autossômica recessiva
IV	enzima ramificadora de glicogênio	<i>GBE1</i>	autossômica recessiva
VI	glicogênio fosforilase	<i>PYGL</i>	autossômica recessiva
IXα1, IXα2	fosforilase quinase	<i>PHKA2</i>	ligado ao X recessiva
IXβ	fosforilase quinase	<i>PHKB</i>	autossômica recessiva
IXγ	fosforilase quinase	<i>PHKG2</i>	autossômica recessiva

XI	transportador de glicose-2	GLUT2	autossômica recessiva
----	----------------------------	-------	-----------------------

Adaptado de dos Santos et al. 2017

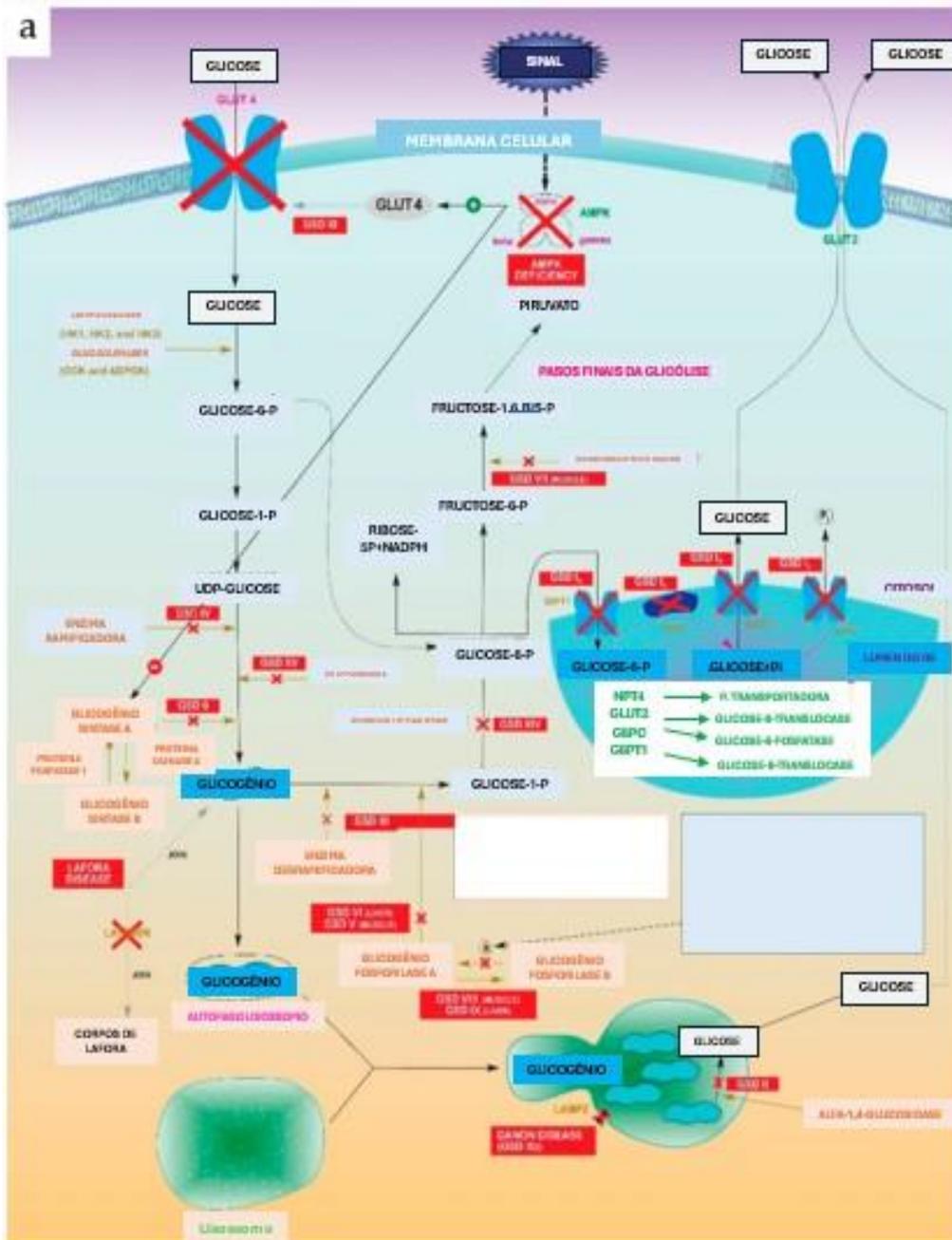


Figura 1. (a) Via glicólise-gliconeogênese mostrando as etapas interrompidas em cada Glicogenose. Adaptado de: Molares-Vila, et al., 2021.

1.4.Doença de Depósito de Glicogênio Tipo Ia

1.4.1.Aspectos moleculares

A doença de depósito de glicogênio tipo Ia (GSDIa), também conhecida como doença de von Gierke, é um erro inato do metabolismo de carboidratos causado por variantes patogênicas bialélicas no gene da glicose-6-fosfatase (*G6PC*, OMIM#613742), localizado no cromossomo 17q21.31, responsável por 80% dos casos de GSDI (Brody, et al., 1995; Froissart, 2011; Monteiro, et al., 2021). Segundo o Human Genome Mutation Database (HGMD) existem 133 mutações no *G6PC*, 98 missense, 8 de splicing, 1 reguladora, 19 deleções, 4 inserções e 3 indels (HGMD, 2024).

É um distúrbio ultra-raro de padrão autossômico recessivo, pan-étnico, que tem uma prevalência geral de 1 em 100.000 nascidos-vivos (Lei, 1993; Hughes, et al., 2005; Harari, 2016). A taxa estimada de portadores na população em geral é de aproximadamente 1:150 (Chou, et al., 2014; Chen & Weinstein, 2016; NORD,2021). As diferenças populacionais na epidemiologia da doença podem ser devidas a diferentes portadores heterozigotos de variantes patogênicas do *G6PC*, como c.247C>T em judeus Ashkenazi, c.379_380dupTA em mexicanos-hispânicos e c.648G >T em indivíduos de ascendência japonesa. A doença pode ser mais prevalente nessas populações devido a um efeito fundador ou processos endogâmicos. A frequência de portadores para a variante c.247C>T entre os judeus Ashkenazi foi relatada como sendo de 1:71, o que prevê uma prevalência cinco vezes maior do que a da população europeia em geral (Bali, et al., 1993; Froissart, et al., 2011; Chen & Weinstein 2016; Weinstein, et al., 2018).

Num estudo brasileiro, a variante patogênica mais frequente encontrada foi c.247C>T, presente em 18,5% de todos os pacientes e 39% dos alelos em pacientes com GSD Ia (Sperb-Ludwig et al., 2019).

1.4.2.Fisiopatologia

A glicose-6- fosfatase (*G6Pase*) é expressa seletivamente no fígado, nos rins e no intestino delgado, onde funciona no retículo endoplasmático para converter

glicose6-fosfato (G6P) em glicose livre, a etapa final comum na gliconeogênese e na glicogenólise (De León, 2008). A perda da função da G6Pase, portanto, prejudica a homeostase dos carboidratos durante o jejum de curto prazo, colocando os indivíduos com GSDIa em risco de eventos hipoglicêmicos graves e com risco de morte ao longo da vida.

1.4.3. Manifestações clínicas

Alguns pacientes com GSDI podem apresentar hipoglicemia e acidose láctica no período neonatal. No entanto, é mais provável que apresentem hepatomegalia e/ou sinais e sintomas de hipoglicemia aos 3 a 6 meses de idade, incluindo convulsões. Os sintomas de hipoglicemia aparecem com intervalos aumentados entre as mamadas. Às vezes, o bebê pode permanecer assintomático e apresentar fígado aumentado e abdômen protuberante. Pacientes não tratados desenvolvem uma aparência semelhante à observada na síndrome de Cushing, como baixa estatura, rosto redondo e bochechas cheias. Eles podem apresentar atraso no desenvolvimento motor. Danos cerebrais resultantes de episódios hipoglicêmicos recorrentes podem levar ao desenvolvimento cognitivo anormal (Kishnani, et al., 2014; Raza, et al., 2017; Parikh & Ahlawat, 2024).

Histologicamente, a deficiência de G6Pase resulta em um acúmulo de mais gordura do que glicogênio no fígado e nos rins, sendo que ambos contribuem para a hepatomegalia e nefromegalia progressivas, respectivamente (Chou, 2010). O amplo espectro de sintomas pode dificultar a identificação de pacientes que não se enquadram no fenótipo clássico, especialmente aqueles com tolerância ao jejum excepcionalmente prolongado (Froissart, et al., 2011). Outras condições com apresentação clínica semelhante à GSDIa incluem GSD III, VI e IX, Diabetes Mellitus e Niemann-Pick tipo B (Bali, 1993; Derks, et al., 2021).

Além dos eventos hipoglicêmicos, a GSDIa está associada a várias perturbações metabólicas secundárias (Chou, 2010). A deficiência de G6Pase significa que o G6P deixa o retículo endoplasmático e se acumula no citoplasma, sendo desviado para vias metabólicas alternativas (Figura 1) (Chen & Weinstein, 2016; Weinstein, et al., 2018). Os adenomas hepatocelulares são uma complicação

bem documentada em indivíduos com GSDIa, ocorrendo em 16-75% dos pacientes e igualmente em ambos os sexos (Froissart, et al., 2011). Os adenomas hepatocelulares geralmente são detectados na segunda ou terceira década de vida (idade média de 14,8 anos) e são normalmente diagnosticados após um ultrassom do fígado, tomografia computadorizada ou ressonância magnética (MRI) (Froissart, et al., 2011; Kishnani, et al., 2014; Derks, et al., 2021).

As manifestações renais da GSDIa aparecem no início da infância, mas provavelmente não são detectadas sem uma avaliação diagnóstica específica (Kishnani, et al., 2014). O primeiro sinal de disfunção renal é a hiperfiltração glomerular, que comumente se desenvolve na adolescência, seguida de microalbuminúria e, posteriormente, proteinúria (Chou, et al., 2010; Chen & Weinstein, 2016). Indivíduos com GSDIa também podem desenvolver hipocitraturia e hipercalcúria, aumentando o risco de nefrocalcinose e nefrolitíase, que podem ser exacerbadas em caso de hiperuricemia e acidose láctica mal controladas. Os distúrbios gastrointestinais e hematológicos são comuns. Os sintomas gastrointestinais podem incluir inchaço abdominal e diarreia, possivelmente relacionados ao tratamento dietético. A doença inflamatória intestinal é bem caracterizada em indivíduos com GSDIb; no entanto, foi relatada em alguns pacientes com GSDIa (potencialmente associada ao uso crônico de UCCS levando a alterações na microbiota do trato gastrointestinal) e pode ser sub-reconhecida (Kishnani, et al., 2014; Lawrence, et al., 2017). Foi descrito um defeito de coagulação atribuído à disfunção plaquetária adquirida com tempos de sangramento prolongados, diminuição da adesividade plaquetária e agregação anormal. As manifestações de sangramento incluem epistaxe, hematomas, menorragia e sangramento excessivo durante procedimentos cirúrgicos. A anemia é comum, com prevalência variando de 17% a 60% em diferentes faixas etárias. Em geral, a anemia é leve e secundária à deficiência de ferro em crianças, mas pode ser mais grave em adultos principalmente naqueles com HCA. Outras causas de anemia incluem acidose láctica crônica, doença renal crônica e controle metabólico subótimo (Wang, et al., 2012; Kishnani, et al., 2014).

As consequências de longo prazo da GSDIa na ausência de tratamento incluem retardo do crescimento, atraso na puberdade, gota, hipertensão arterial e raramente doença pulmonar, osteoporose ou osteopenia (Jacoby, et al., 2021), síndrome do ovário policístico, HCA, carcinoma hepatocelular (HCC), doença renal crônica e insuficiência renal, neuropatia e atrasos cognitivos e epilepsia devido a eventos hipoglicêmicos repetidos ou graves (Chou, et al., 2010; Kishnani, et al., 2014; NORD, 2021). Deficiências nutricionais (proteína e vitamina B12, ácido fólico e vitamina D) são frequentemente observadas em indivíduos tratados devido às restrições alimentares e à falta de apetite associadas à suplementação diária de UCCS para prevenir a hipoglicemia; portanto, recomenda-se um multivitamínico completo (Kishnani, et al., 2014).

Além da verificação clínica na infância, a introdução do sequenciamento de nova geração identificou adultos com GSDIa que podem apresentar intolerância leve ao jejum ou apresentar CHC, HCA ou pancreatite aguda (Cassiman, et al., 2010; Peeks, et al., 2017; Moest, et al., 2018; Ai, et al., 2020). A maioria dos pacientes com GSDIa é heterozigota composta, o que dificulta tirar conclusões relacionadas ao genótipo-fenótipo; no entanto, é possível fazer observações interessantes e aprender lições importantes com pacientes homozigotos para variantes patogênicas específicas do *G6PC* (Shieh, et al., 2002; Derks, et al., 2021).

Além disso, indivíduos com GSDIa que são homozigotos para a variante patogênica c.562G>C *G6PC* apresentam neutropenia, disfunção neutrofílica e infecções recorrentes características da GSDIb (Weston, et al., 2000). Esse fenótipo não é observado em indivíduos que são heterozigotos compostos para a variante c.562G>C *G6PC* (Bali, et al., 1993; Derks, et al., 2021).

1.4.4.Tratamento

O gerenciamento de indivíduos com GSDIa envolve cuidados individualizados. O principal baseia-se no tratamento dietético prescrito por médicos, e não há terapias farmacológicas aprovadas que abordem ou corrijam a causa subjacente da doença (Kishnani, et al., 2014a, 2019b). Em vez disso, a terapia oral de reposição de glicose na forma de UCCS é usada, além de refeições e lanches regulares, para controlar os níveis de glicose no sangue, e terapias

adjuntas são administradas para controlar as manifestações secundárias da doença (Rake, et al., 2002; Kishnani, et al., 2014). Além de manter a euglicemia, prevenindo assim a hipoglicemia, os objetivos do gerenciamento da doença são evitar o distúrbio metabólico agudo, prevenir complicações agudas e de longo prazo e garantir o desenvolvimento psicomotor normal e a boa qualidade de vida. As diretrizes europeias publicadas em 2002 recomendam que o CNGDF comece na infância e continue até a adolescência (Rake, et al., 2002; Derks, et al., 2021). As diretrizes mais recentes dos EUA também recomendam a alimentação gástrica durante a noite como uma alternativa para acordar o bebê com frequência para monitorar a glicemia e oferecer alimentação. Os pais e/ou crianças mais velhas (a partir dos 4 anos de idade) podem ser treinados para inserir uma sonda nasogástrica, ou uma gastrostomia endoscópica percutânea (PEG) pode ser realizada para inserir um tubo PEG-G para garantir que o tratamento possa ser fornecido em momentos de doença ou recusa de alimentação (Kishnani, et al., 2014).

A terapia com UCCS, juntamente com o controle nutricional rigoroso e o monitoramento de vários parâmetros biomédicos, é o padrão atual de tratamento para GSDIa. Podem ser necessários tratamentos ou intervenções adicionais para tratar ou gerenciar complicações e comorbidades de longo prazo (Rake, et al., 2002; Kishnani, 2014; Derks, et al., 2021).

1.5. Doença de Depósito de Glicogênio Tipo Ib

1.5.1. Aspectos moleculares

A doença de depósito de glicogênio tipo Ib (OMIM#602671) é uma doença hereditária rara causada pela deficiência de G6PT1 (Visser, et al., 2002; Sim, et al., 2020). Até o momento, 121 variantes foram reveladas no gene *SLC37A4*, incluindo 69 missense, 23 deleções, 8 inserções, 18 variantes de splicing, 2 indels e uma reguladora (HGMD, 2024). Estas variantes abrangem inteiramente os domínios transmembranares helicoidais, alças citoplasmáticas e alças luminais de G6PT1 e mostram alguma variabilidade étnica. As variantes p.Gly149Glu e p.Pro191Leu são as mais frequentes entre os pacientes chineses. A variante p.Trp118Arg é

prevalente principalmente entre pacientes japoneses (Kojima et al., 2004; Kido et al., 2013; Xu, et al., 2021). A variante c.1042_1043delCT foi a mais comum num estudo brasileiro do manejo em longo prazo de GSDIb, onde dos 5 pacientes com genótipos conhecidos, 3 apresentaram a variante, 1 deles em heterozigose (Takao, et al., 2021).

1.5.2.Fisiopatologia

Na Figura 2(A), pode-se ver que os órgãos gliconeogênicos, como o fígado, os rins e o intestino, expressam principalmente a G6Pase- α . A homeostase interprandial da glicose é mantida pela G6PT/G6Pase- α que está localizada na membrana do RE a G6PT transporta o G6P do citoplasma para o lúmen do RE e, em seguida, a G6Pase- α hidrolisa o G6P em glicose e fosfato, que são finalmente liberados no citoplasma. Nos órgãos gliconeogênicos, a glicose pode ser gerada a partir da glicogenólise e da gliconeogênese. A G6PT/G6Pase- α desempenha um papel fundamental na etapa final dessas duas vias, regulando a glicose no sangue para uso por órgãos não gliconeogênicos entre as refeições.

Na Figura 2(B), vemos que a homeostase da glicose dos neutrófilos é mantida pela G6PT/G6Pase- β . Em contraste com a G6Pase- α , a G6Pase- β é expressa de forma ubíqua, mas funciona de maneira semelhante à G6PT/G6Pase- α . Nos neutrófilos do tipo selvagem, a glicose é metabolizada em G6P, que pode ser utilizada posteriormente na PPP, glicólise, síntese de glicogênio e ciclo de ER. Mais recentemente, foi descoberto um novo substrato para a G6Pase- β , o 1,5-AG6P. Embora o transportador de 1,5AG na membrana plasmática seja desconhecido, o 1,5-AG é fosforilado em 1,5AG6P por hexoquinases ou ADP-GK no citoplasma. A G6PT pode transportar tanto o G6P quanto o 1,5-AG6P para o lúmen do ER, e a G6Pase- β hidrolisa duas formas fosforiladas em glicose/fosfato e 1,5-AG fosfato, respectivamente. Em neutrófilos do tipo selvagem, o 1,5-AG6P é continuamente convertido em 1,5-AG pelo ciclo do RE, mantendo a concentração fisiológica constante (Sang et al, 2019).

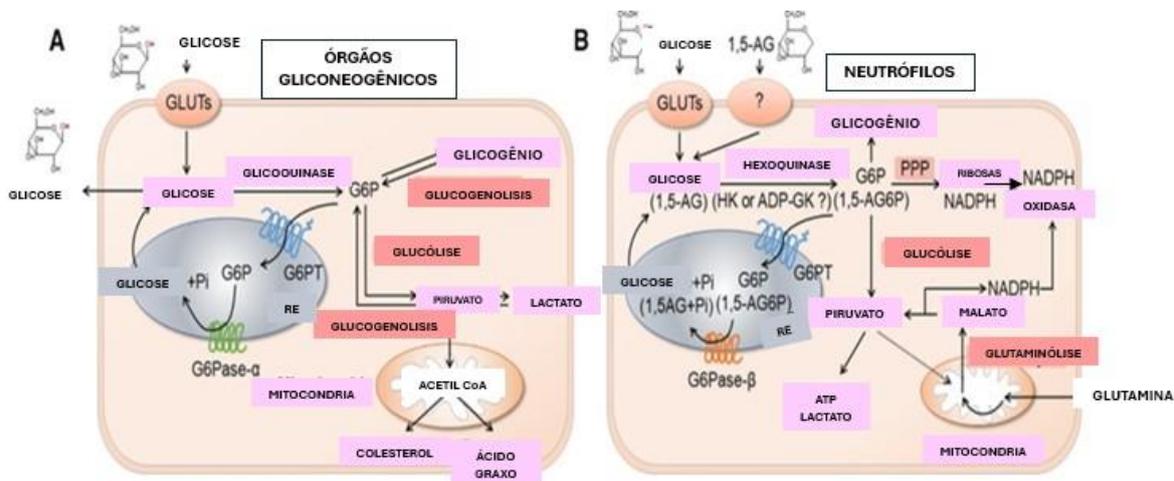


Figura 2. Vias do metabolismo de Glicose-6-fosfato em órgãos gliconeogênicos e neutrófilos. Adaptado de Sang, et al., 2019.

1.5.3. Manifestações clínicas

A GSDIb é caracterizada por homeostase de glicose prejudicada e distúrbios imunológicos, incluindo neutropenia e disfunção de neutrófilos (Chou, et al., 2002a, 2010b). Como resultado dessas deficiências imunológicas, os pacientes com GSDIb sofrem de infecções bacterianas recorrentes. GSDIb é caracterizada por hipoglicemia, acúmulo excessivo de glicogênio, retardo de crescimento, hiperlipidemia, neutropenia e disfunções mielóides (Visser, et al., 2002; Sim, et al., 2020).

1.5.4. Tratamento

O tratamento atual para pacientes com GSDIb envolve terapia dietética com administração oral frequente de amido de milho cru (uma preparação de glicose de liberação lenta) (Correia, 2008). Além disso, a administração do fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) é comumente usada para aumentar a contagem absoluta de neutrófilos e para aliviar a gravidade das infecções bacterianas recorrentes em pacientes com GSDIb e síndrome de neutropenia congênita severa tipo 4 (Schroten, et al., 1991; Visser, et al., 2002; Sim, et al., 2020).

A terapia combinada de dieta e G-CSF melhora significativamente o estado metabólico anormal e a neutropenia dos pacientes com GSDIb (Schroten, et al., 1991; Correia, et al., 2008; Sim, et al., 2020). Além da melhora da neutropenia, vários estudos examinaram se o G-CSF também pode resgatar a função dos neutrófilos com resultados contrastantes (Buckle, et al., 1989; McCawley, et al., 1994); Kim, et al., 2017). Além disso, a toxicidade da terapia com G-CSF também deve ser considerada, pois foi relatado que o tratamento de longo prazo com GCSF pode induzir mielodisplasia ou leucemia mieloide aguda (Donadieu, et al., 2005; Dale, et al., 2019).

Os inibidores do SGLT2, como a empaglifozina, são medicamentos antidiabéticos que inibem a reabsorção renal de glicose, causando glicosúria. A glicosúria diminui a reabsorção de 1,5-anidroglicitol (1,5-AG) renal e, portanto, reduz sua concentração sérica. O tratamento individual de 6 pacientes com GSDIb, de vários estudos, com empaglifozina mostrou resultados muito promissores em relação à DII, estomatite ulcerativa, cicatrização de feridas, e anemia (Fortuna, et al., 2016; Grünert, et al., 2020; Wortmann, et al., 2020; Mikami, et al., 2021; Rossi, et al., 2021; Grünert, et al., 2022).

O transplante de células-tronco está surgindo como uma opção atraente para deficiências genéticas hereditárias (Daley & Scadden, 2008; Lengerke & Daley, 2010; Sim, et al., 2020), e há casos documentados de transplantes bem-sucedidos de células-tronco hematopoiéticas em pacientes com GSDIb (Pierre, et al., 2008; Mehyar, et al., 2018). Embora estudos sobre a eficácia, a segurança e o acesso a células de doadores em longo prazo estejam em andamento, essa seria uma das opções mais promissoras para futuros tratamentos de pacientes com GSDIb.

1.6. Doença de depósito de glicogênio tipo II

A doença de Pompe (OMIM # 232300) ou glicogenose tipo II ou deficiência de maltase ácida é uma doença neuromuscular rara, crônica e de enfraquecimento muscular, muitas vezes fatal (Sun, 2018; Reuser, et al., 2019; Schoser, 2019). A

GSDII foi descrita, pela primeira vez, em 1932 pelo médico holandês Joanne Pompe em uma criança de 7 meses de idade com fraqueza muscular generalizada, que morreu de hipertrofia cardíaca idiopática. A associação dos sintomas da doença com o armazenamento de glicogênio em todos os tecidos foi a primeira observação crucial (Dasouki, et al., 2014). Em 1954, esse distúrbio foi classificado como doença de armazenamento de glicogênio tipo II, mas a correlação entre esse distúrbio, o armazenamento lisossômico e o déficit enzimático foi feita em 1963, quando o bioquímico Hers descobriu a maltase ácida (Lim, et al., 2014). Essa enzima hidrolisa o glicogênio em glicose em pH ácido. No mesmo período, um déficit de maltase ácida e um armazenamento de glicogênio em lisossomos foram observados em pacientes com GSD tipo II; assim, se tornou a primeira doença classificada como LSDs, que é um grupo de 50 distúrbios (Kishnani, et al., 2006; Taverna, et al., 2020).

1.6.1.Aspectos moleculares

A GSD tipo II é um distúrbio autossômico recessivo, causado por variantes patogênicas em ambas as cópias do gene *GAA*. O *GAA* está localizado no braço longo do cromossomo 17 (17q25.2-425.3) e consiste em 20 éxons: o primeiro é não codificante, os outros 19 éxons codificam uma proteína de 952 aminoácidos, com peso molecular de 105 kDa (Raben, et al., 1995; Kuo, et al., 1996; Taverna, et al., 2020). O primeiro éxon contém sequências 5' não traduzidas e é separado do segundo éxon por um grande íntron. O primeiro códon de início, ATG, está localizado 32 nucleotídeos à jusante do início do exon 2 (Martiniuk, et al., 1991; Taverna, et al., 2020).

O espectro mutacional do *GAA* é muito heterogêneo, as variantes genéticas são frequentemente "privadas", encontradas apenas em uma única família ou em uma pequena população (Wan, et al., 2008; Herzog, et al., 2012). Essas variantes podem ser: (I) mutações pontuais, que podem afetar a funcionalidade e a estabilidade da proteína ou o processo de splicing, (II) deleções e inserções pequenas e grandes. Elas causam a transcrição de mRNAs instáveis com consequências sobre: síntese de proteínas, modificações pós-traducionais, tráfico lisossômico e natureza proteolítica do *GAA*. As mutações missense mais

comumente relatadas na GSDII ocorrem em resíduos de aminoácidos não expostos, causando desdobramento estrutural, portanto, a GSD tipo II pode ser considerada uma disfunção de dobramento de proteínas (Thirumal, et al., 2019). O banco de dados de variantes de *GAA* (<http://www.pompevariantdatabase.nl/>), atualizado pela última vez em junho de 2019, relata 562 variantes *GAA*, dentre as quais 422 são associadas à doença e 140 são consideradas variantes de significado incerto (VUS). Além disso, o banco de dados fornece informações sobre a gravidade das variantes (Niño, et al., 2019). Segundo o HGMD, tem 656 variantes do *GAA*, 388 missense, 83 de splicing, 1 reguladora, 122 deleções, 42 inserções, 15 indels e 5 rearranjos complexos (HGMD, 2024)

A variante mais comum na população europeia é a variante intrônica c.-32-13T>G (IVS1- 13T>G). Ela causa um defeito de splicing que leva ao salto do éxon 2, diminuindo os níveis de síntese (10-20%) da enzima normal (Raben, et al., 1995; Musumeci, et al., 2015). Huie et al. descreveram a mutação c.-32-13T>G pela primeira vez em um paciente afetado pela LOPD (Huie, et al., 1994; FernandezHojas, et al., 2002). Essa variante (que está localizada 13 nucleotídeos a montante do sítio acceptor do íntron 1 de *GAA*) é frequentemente associada a uma segunda variante no outro alelo de *GAA*, que geralmente é mais grave. Os indivíduos homocigotos para c.-32-13T>G foram considerados assintomáticos, mas essa hipótese se mostrou incorreta. Os pacientes homocigotos para c.-32-13T>G apresentaram mialgia, fadiga induzida por exercícios e aumento da atividade sérica da creatina quinase (CK), um marcador genérico de dano muscular (Ünver, et al., 2016). A distribuição das variantes de *GAA* difere de acordo com a etnia: em detalhes, p.Glu176ArgfsTer45 (éxon 2) e c.925G>A (éxon 5) são mais frequentes na Holanda, mas também foram encontradas em outras populações (Hirschhorn, et al., 1999). Em pacientes taiwaneses, a mutação mais comum é a c.1935C>A (éxon 14), enquanto a c.2560C>T (éxon 18) é frequente na população afroamericana. A frequência de mutações em homocigose é baixa na população caucasiana e asiática, incluindo coreanos e chineses (Kishnani, et al., 2007; Fukuhara, et al., 2017).

Diversas mutações no gene *GAA* já foram descritas para pacientes com GSDII; incluindo na população brasileira. A variante mais comumente encontrada em nosso estudo foi a c.2560C>T sem sentido, que já havia sido relatada anteriormente como comum entre pacientes brasileiros com DPI (50% vs. 33,33%) (Oba-Shinjo, et al., 2009; Thomazinho, et al., 2019)

Como os sintomas dos pacientes com LOPD são heterogêneos, a diversidade alélica é a base da heterogeneidade clínica da GSDII, e um nível diferente de atividade enzimática de *GAA* residual pode afetar profundamente o fenótipo da doença (Jia, et al., 2000).

1.6.2.Fisiopatologia

A GSD tipo II é causada por uma deficiência parcial ou total da alfa-glicosidase ácida (*GAA*), que induz o armazenamento de glicogênio (Figura 3). O glicogênio é um polímero intracelular de resíduos de glicose ligados por ligações a 1-4 em cadeias lineares e ramificações conectadas com ligações a 1-6 nos pontos de ramificação. A *GAA* é sintetizada como um precursor ligado à membrana, cataliticamente inativo, com um peptídeo sinal amino-terminal. O precursor de *GAA* é sequestrado no retículo endoplasmático (Dasouki & Jawdat, 2014) onde é Nglicosilado em sete locais de glicosilação (der Horst, et al., 1987; Hermans, et al., 1993; Taverna, et al., 2020). A cadeia de açúcar é modificada no complexo de Golgi e transportada para os lisossomos, onde os terminais amino e carboxílico são clivados em um processo gradual. A fosforilação dos resíduos de manose induz o transporte da enzima para lisossomos por meio do receptor de manose-6-fosfato e, nessa organela, a *GAA* hidrolisa a ligação glicosídica a 1-4 no glicogênio em pH ácido (Kornfeld, 1986; Wisselaar, et al., 1993; Taverna, et al., 2020). A *GAA* contém cinco domínios: N1 inclui resíduos de 80 a 136, N2 de 137 a 346, C1 de 727 a 820, C2 de 821 a 952. O sítio catalítico é composto pelos resíduos de 347 a 726 com uma conformação em barril. N2, C1 e C2 têm conformação sanduiche β (McCready, et al., 2007; Kohler, et al., 2018).

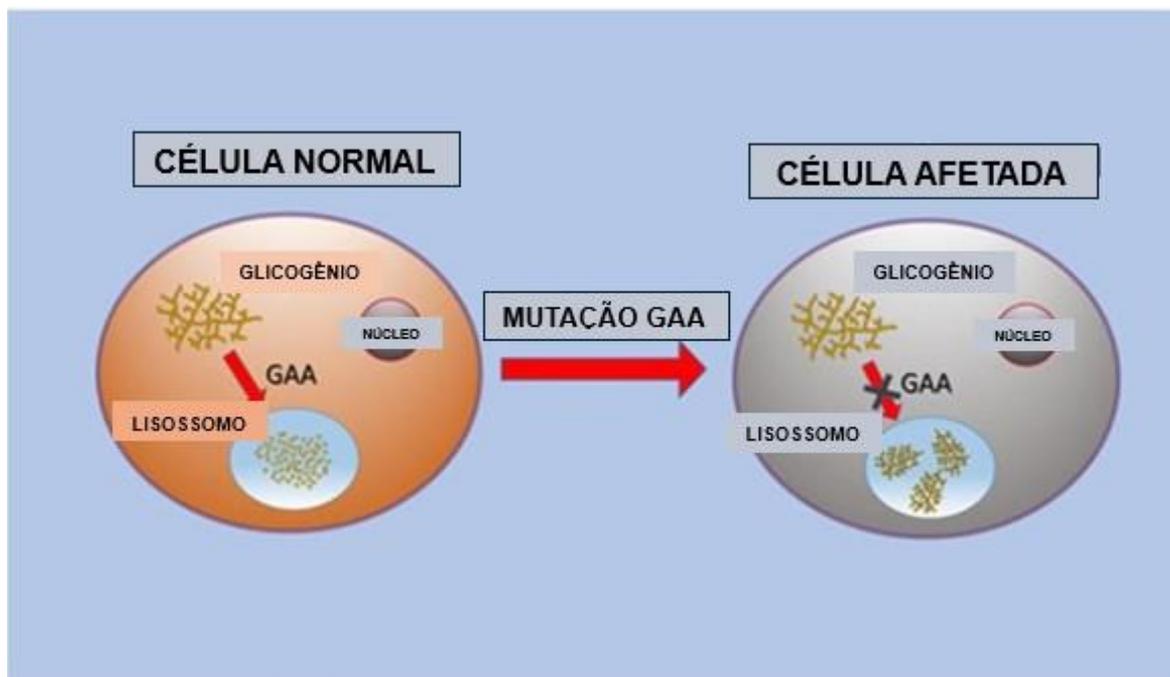


Figura 3. Representação esquemática da alteração de alfa-glicosidase ácida que causa o armazenamento de glicogênio nos lisossomos das células da Glicogenose tipo II. Adaptado de: Taverna, et al., 2020.

1.6.3. Manifestações clínicas

O amplo espectro clínico da GSDII depende da idade de início. A gravidade das manifestações clínicas, o comprometimento dos tecidos e a idade de início estão correlacionados com a natureza das mutações e os níveis de atividade enzimática residual (Lim, et al., 2014). A GSDII é classificada em duas formas: Doença de Pompe de Início Infantil (IOPD ou DPI), considerada como a forma clássica, e uma forma de início tardio ou não clássica (Doença de Pompe de Início Tardio, LOPD ou DPIT), que pode ocorrer na idade jovem ou adulta (Güngör & Reiser, 2013; Preisler, et al., 2013; Toscano, et al., 2019). A IOPD é mais grave do que a LOPD e começa no nascimento ou nos primeiros meses de vida. É caracterizada por cardiomiopatia e fraqueza muscular e pode causar a morte no primeiro ano de vida (van Capelle, 2016). Uma pequena porcentagem de pacientes apresenta sinais clínicos com cardiomiopatia não grave durante o primeiro ano de vida; essa forma de GSDII é chamada de não clássica (DPNC) (van den Hout, et al., 2003; Gupta, et al., 2020).

Os sinais e sintomas da DPI são atraso ou regressão do desenvolvimento motor, alteração do trato intestinal com hepatomegalia e macroglossia, cardiomiopatia hipertrófica e ECG com intervalo PR curto, alta voltagem do complexo QRS, arritmia e insuficiência cardiorrespiratória. As crianças com GSDII que sofrem da síndrome do "bebê flácido" são caracterizadas por hipotonia muscular. Os pacientes com GSDII, quando afetados pela forma grave, precisam de suporte mecânico para respirar (Taverna et al., 2020).

A LOPD difere amplamente dependendo das condições específicas do paciente, resultando em uma fraqueza muscular progressiva que é responsável por dificuldades motoras e insuficiência respiratória ao longo do tempo (Vanherpe, et al., 2020). Os sinais e sintomas da LOPD envolvem: (1) músculos esqueléticos com miopatia esquelética, intolerância ao exercício, fraqueza dos músculos dos membros e dor lombar, (2) sistema respiratório com insuficiência respiratória, apneia do sono, dispneia e infecções respiratórias (Chan, et al., 2017). Sintomas gastrointestinais, como macroglossia e hepatomegalia são raros. Os pacientes com LOPD também podem apresentar lesões no sistema nervoso central com alterações cerebrais. Um estudo de coorte demonstrou que, na GSDII, a prevalência de vasculopatia e dolicoectasia do sistema vertebrobasilar é superior a 50% e os aneurismas são detectáveis em mais de 10% dos pacientes com DP (Musumeci, et al., 2019). Em pacientes com LOPD, os sintomas mais frequentes no momento do diagnóstico são complicações musculoesqueléticas; 58,7% dos pacientes manifestam fraqueza dos músculos proximais dos membros inferiores (Filosto, et al., 2014). A incidência da GSD tipo II difere de acordo com a etnia e a geografia; a DPI é caracterizada por uma progressão rápida, com uma frequência de 1 em 138.000 em populações brancas. A incidência de DP é estimada em 1 em 100.000 a 40.000 nascidos vivos nos mesmos grupos populacionais, mas é maior em populações específicas, como 1 em 15.000 em Taiwan e 1 em 2000 na Guiana Francesa, onde foi realizado um programa nacional de triagem neonatal (PNTN). Provavelmente, nos países em que a GSDII é incluída na TN, a avaliação da incidência de GSDII é mais precisa, nos quais apenas os casos diagnosticados são

relatados, portanto, a frequência da GSDII pode ser subestimada (Ausems, et al., 1999; Chien, et al., 2008; Musumeci, et al., 2016; Elenga, et al., 2018).

Na GSDII, assim como em outros distúrbios genéticos, não é fácil encontrar uma correlação estreita entre o genótipo e o fenótipo. Até 20% das variantes relatadas no banco de dados de variantes de *GAA* são descritas sem uma correlação estrita entre genótipo e fenótipo. Pacientes com GSDII com forma infantil grave são portadores de variantes que alteram todas as formas de *GAA*, causando baixa expressão e atividade enzimática (Pittis, et al., 2008; Peruzzo, et al., 2019). As mesmas variantes podem ser encontradas em pacientes de início infantil e tardio, muitas vezes com incidência diferente. Pittis et al. demonstraram que, em dois grupos diferentes de pacientes italianos, a variante c.525delT foi observada em 13,8% na DPI e em 3,8% na DPIT. Os mesmos autores relataram incidências diferentes de c.2237G>A em bebês e adultos, 3,4% e 10,3%, respectivamente (Pittis, et al., 2008; De Filippi, et al., 2014). Um estudo em uma grande coorte de pacientes com GSDII com um genótipo semelhante relatou que os pacientes com c.-32-13T>G em combinação com outra variante tinham sintomas diferentes, sugerindo a influência de fatores secundários na progressão da doença. Também foi demonstrado que uma deleção do gene que codifica a enzima conversora de angiotensina (ECA) causou um aumento nas fibras musculares do tipo II e foi associada a um início precoce da GSDII, dor muscular, altos níveis de atividade sérica de CK e um pior prognóstico para pacientes com LOPD. Esse estudo demonstra que os polimorfismos da ECA são fatores genéticos capazes de modular o fenótipo clínico dos pacientes com GSDII. Os médicos diagnosticam a GSDII após a exclusão das patologias mais comuns; assim, nota-se um atraso perigoso e muitas vezes fatal no diagnóstico da GSD tipo II. Em recém-nascidos, o diagnóstico precoce é muito importante porque, sem tratamento, a morte ocorre no primeiro ano de vida (De Filippi, et al., 2014).

Uma análise do registro de dados de Pompe mostra um atraso no diagnóstico para todos os pacientes com GSDII. O atraso médio do diagnóstico é de 1,4 meses em recém-nascidos com DPIT com cardiomiopatia e outros sintomas desenvolvidos durante os primeiros 12 meses de vida. Em pacientes com o início

da sintomatologia após os 12 anos de idade, o atraso médio é de 6 anos (Reuser, et al., 2019).

Em pacientes com GSDII com início dos sintomas durante os primeiros 12 meses de vida, sem cardiomiopatia, foi relatado o maior atraso, 12,6 anos. Um atraso semelhante foi observado em pacientes com GSDII com início dos sintomas entre 12 meses e 12 anos. Portanto, a doença deve ser diagnosticada o mais cedo possível (Musumeci, et al., 2016; Toscano, et al., 2019).

1.6.4.Diagnóstico

A análise da atividade de GAA no DBS é uma ferramenta não invasiva, rápida, específica e confiável para o diagnóstico da GSDII. O sequenciamento Sanger é o método mais comum para realizar a análise do gene *GAA* (Chamoles, et al., 2004; Turaça, et al., 2015; Taverna et al, 2020).

A análise de amplificação de sonda dependente de ligação multiplex (MLPA) de *GAA* pode ser usada para investigar a presença de grandes deleções, especialmente quando uma variante considerada patogênica ou VUS em heterozigose foi identificada. Em pacientes com duas variantes patogênicas diferentes, é importante confirmar a heterozigose composta com um estudo de segregação em parentes, a fim de demonstrar que as duas variantes estão em dois alelos diferentes (Schouten, et al., 2002; Musumeci, et al., 2015).

A biópsia muscular (BM) é usada como uma ferramenta de diagnóstico precoce para avaliar doenças musculares. O valor diagnóstico da BM em pacientes com LOPD é bastante limitado, pois diferentes grupos musculares e até mesmo fibras dentro do mesmo grupo muscular apresentam alta variabilidade. A visualização de uma miopatia vacuolar PAS positiva para identificar LOPD pode levar a resultados falso-negativos (Tsuburaya, et al., 2012; Vissing, et al., 2013). No entanto, a identificação histológica de inclusões de lipofuscina positivas para fosfatase ácida foi sugerida como um marcador de diagnóstico para o músculo esquelético da LOPD. O acúmulo de lipofuscina causado pela degradação lisossômica ineficiente pode, por sua vez, exacerbar as anormalidades lisossômicas e autofágicas. Do ponto de vista de um clínico, a BM não é confiável para fins de

diagnóstico, não pode ser considerada uma ferramenta de prognóstico e expõe os pacientes a mais desconforto e risco de anestesia. Considerando os limites da BM, esse procedimento não é comumente usado (Feeney, et al., 2014).

1.6.5.Tratamento

A descoberta da via de captação de enzimas lisossômicas mediada pelo receptor de manose-6-fosfato (M6P) pode levar à correção cruzada, indicando a possibilidade de substituir uma enzima lisossômica por sua suplementação no meio extracelular. Em 2006, a TRE com alfa-glucosidase ácida humana recombinante (rhGAA) foi aprovada para uso clínico em pacientes com GSD tipo II na Europa e nos EUA (Neufeld, 2011; Ronzitti, et al., 2019). O prognóstico da GSD tipo II mudou drasticamente com a autorização de comercialização da TRE baseada na GAA recombinante. A TRE melhora as funções cardíaca e respiratória e contribui para aumentar o tempo de vida dos pacientes com IOPD. Entretanto, ela está frequentemente associada ao desenvolvimento de respostas imunológicas humorais neutralizantes contra o rhGAA, o que diminui a eficácia do tratamento e a sobrevida. A função muscular esquelética também é aprimorada pela TRE. Os ensaios clínicos em LOPD indicam uma melhora da função muscular medida pelo teste de caminhada de 6 minutos, enquanto os estudos de longo prazo mostram que a função respiratória é apenas estabilizada (Ronzitti, et al., 2019).

2.JUSTIFICATIVA

Os EIM são um grupo de mais de 500 distúrbios heterogêneos resultantes de um defeito no funcionamento de uma via metabólica intermediária. Individualmente raros, a sua incidência cumulativa é considerada elevada, mas ainda não foi estimada globalmente. Embora os resultados possam muitas vezes ser bons se reconhecidos precocemente, os EIM apresentam uma elevada taxa de mortalidade se não forem diagnosticados. Como resultado, os EIM podem contribuir significativamente para mortalidade infantil não transmissível (Tebani, et al., 2016).

Alguns EIM, como a fenilcetonúria (PKU), fazem parte dos testes de triagem neonatal em muitos países há mais de 30 anos; no entanto, condições mais raras muitas vezes não fazem parte da triagem de rotina (Seymour, et al., 1997; Wilcken B., et al, 2003). O diagnóstico dessas condições muitas vezes requer um alto índice de suspeita clínica combinado com investigações diagnósticas sofisticadas relativamente novas, como a espectrometria de massa em tandem (Schulze, et al., 2003; Rao, et al., 2009). A dificuldade de diagnóstico é mais acentuada nos países de baixo e médio rendimento (PBMR), onde o acesso a abordagens de diagnóstico avançadas é limitado devido a restrições de recursos.

Até o momento, não há estimativas globais da carga de morbidade ou mortalidade associada aos EIM, com os EIM permanecendo como parte da seção de 'outras' doenças das estimativas do Grupo Interinstitucional de Estimativa de Mortalidade Infantil, Estimativa de Epidemiologia Materna e Infantil ou estudos de Carga Global de Doenças (GBD), e outros esforços similares de modelagem global em grande escala (GBD, 2016; Liu, et al., 2016).

Em relação à TN, apesar de o Ministério da Saúde patrocinar um programa gratuito para cada bebê brasileiro, ele é limitado a apenas 6 condições (fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, distúrbios de hemoglobina, fibrose cística, deficiência de biotinidase e hiperplasia adrenal congênita), e infelizmente a maioria dos EIM acaba por escapar à detecção de recém-nascidos (programas de SBN mais abrangentes estão disponíveis para 25% da população que possui planos de saúde particulares) (Giugliani, et al., 2016).

As mortes relacionadas à SUDI causadas por EIM são subnotificadas no país, e a prevalência precisa delas na população é importante para estabelecer medidas preventivas e intensificar esforços em locais onde são mais prevalentes. Os estudos de prevalência refletem a carga de uma doença numa população, permitindo não apenas a prospecção de aspectos financeiros como investimentos em cuidados de saúde, mas também a qualidade de vida e outros indicadores. Podem justificar também a sua possível inclusão na triagem neonatal básica.

A seleção dos EIM incluídos no presente trabalho foi realizada com base nos dados disponíveis sobre a prevalência relativa deles dentro do grupo dos EIM frequentemente associados à SUDI. No nosso grupo de pesquisa, vários trabalhos têm contribuído com a disponibilização de dados de prevalência de EIMs associados à SUDI. No trabalho de de Bitencourt et al, 199 mortes de crianças menores de 1 ano de idade foram registradas no sistema de informações sobre mortalidade do Ministério da Saúde, com causa correspondente a um dos vários EIMs de interesse. A prevalência de mortes relacionadas a EIM foi 0,67 por 10.000 nascidos vivos, e foram estratificadas por região do Brasil. Randon et al, investigaram a prevalência das variantes patogênicas mais comuns em 3 genes de EIMs associados a SUDI no RS (1 variante da citrulinemia tipo 1, 1 variante da deficiência da desidrogenase de hidroxiacil-coa de cadeia longa (LCHADD), e 2 variantes de acidemia metilmalônica), e encontraram uma prevalência mínima para LCHADD de 1:1,000,000. Também dos Santos et al, investigaram a prevalência de duas variantes patogênicas de um EIM associado à SUDI no RS, deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia média (MCADD) e calcularam a frequência mínima de uma das variantes em 1:400,000 (de Bitencourt, et al., 2019; Randon, et al., 2020; dos Santos, et al., 2022).

As doenças de armazenamento de glicogênio (GSDs) são caracterizadas pelo armazenamento anormal ou catabolismo de glicogênio devido à atividade deficiente de enzimas que catalisam a síntese ou degradação do glicogênio (Burda, et al., 2015). Sua incidência é de aproximadamente 1 em 20.000–43.000 nascidos vivos em todo o mundo. Cerca de 80% dos GSD hepáticos são dos tipos I, III e IX (Kishnani, et al., 2014).

A GSD1 tem uma incidência relatada de 1/100.000 nascidos vivos, com dois subtipos principais: o mais frequente é o 1a, que corresponde a 80% dos casos (Chou, et al., 2008a, 2015b).

A incidência da doença de Pompe foi estimada em aproximadamente 1 por 14.000 a 1 por 250.000 recém-nascidos (Lin, et al., 1987, Martiniuk, et al., 1998, Ausems, et al., 1999, Chen, et al., 1999a, 2009b; Meikle, et al., 1999).

Considerando que essas doenças de armazenamento de glicogênio não estão incluídas no programa nacional de triagem neonatal brasileiro e que não há estimativas sobre sua incidência no país, nosso objetivo foi investigar a presença das variantes patogênicas mais prevalentes associadas à SUDI em uma população saudável no estado do Rio Grande do Sul, sul do Brasil.

Além disso, a população brasileira é uma das mais heterogêneas etnicamente do mundo, como resultado de cinco séculos de miscigenação entre populações indígenas, europeias e africanas. Na região Sul predomina a ancestralidade europeia (Parra, et al., 2003; Moura, et al., 2015). Essa predominância de ascendência europeia pode sugerir que a prevalência das variantes de interesse na população do Rio Grande do Sul seria semelhante à relatada em países europeus.

3.OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

- Investigar a prevalência de variantes frequentes de Glicogenoses tipo Ia, Ib e II em uma amostra de indivíduos hígidos do sul do Brasil.

3.2. Objetivos específicos

- a) Estimar a frequência da variante c.247C>T (p.Arg83Cys) do gene *G6PC* no Rio Grande do Sul.
- b) Estimar a frequência da variante c.1042_1043delCT do gene *SLC37A4* no Rio Grande do Sul.
- c) Estimar a frequência da variante c.2560C>T (p.Arg854Ter) do gene *GAA* no Rio Grande do Sul.
- d) Estimar a prevalência mínima de GSDIa, GSDIb e GSDII.

Considerações finais:

As GSDs deste estudo cumprem com vários critérios de inclusão do PNTN como: história natural da doença bem conhecida; identificação da doença antes do início das manifestações clínicas, cuja possibilidade de tratamento em estágio precoce traz maiores benefícios, comparado ao tratamento após manifestação clínica da doença; existência de um teste adequado para o diagnóstico em estágio precoce, passível de incorporação nas rotinas para diagnóstico de outras doenças já incorporadas em testes de triagem neonatal (Ministério da Saúde, 2023). Atualmente, a TN para DP é realizada em Taiwan, no Japão e em vários estados dos Estados Unidos da América (EUA). Os sistemas da TN atuais medem a atividade da enzima A α Glu em DBS (Sawada, et al., 2020). A terapia de reposição enzimática (TRE) é essencial para o tratamento da DPI (Kishnani, et al., 2007; van der Ploeg, et al., 2010). A TRE deve ser iniciada antes que os sintomas estejam claramente presentes, antes do desenvolvimento de danos irreversíveis, para alcançar resultados ideais (Kishnani, et al., 2009). O início precoce da TRE pode melhorar as taxas de sobrevivência e a qualidade de vida em pacientes com DPI, reduzindo a necessidade de ventilação e levando a uma caminhada independente mais precoce (Chien, et al., 2009).

Portanto, a inclusão da doença de Pompe especificamente poderia ser benéfica para a população, melhorando a qualidade de vida dos afetados, aumentando a expectativa de vida, facilitando a obtenção de dados epidemiológicos através do PNTN.

5.DISCUSSÃO

Pacientes com GSDIa geralmente apresentam sintomas clínicos em meia com 6 meses de idade (variação de 1 dia a 12 anos). Em bebês pequenos, os sintomas iniciais devidos à hipoglicemia são frequentemente inespecíficos, como dificuldades de alimentação, ou apneia, e podem incluir características, como tremores, palidez, sudorese, glicopenia cerebral, fome, irritabilidade, convulsões, sonolência, coma, acidose láctica e consequências sistêmicas secundárias como cianose, que melhoram a curto prazo após as mamadas. Episódios hipoglicêmicos graves, geralmente hipocetóticos, relacionados ao aumento do tempo de jejum ou doenças e enfermidades intercorrentes podem ocasionalmente levar ao coma e à morte súbita do bebê (Rake, et al., 2002; Ozen, 2007; Chen & Weinstein, 2016; Terry, et al., 2021). A GSDIb manifesta um fenótipo metabólico, cuja marca registrada é a hipoglicemia após um jejum curto (Chou et al., 2002; Chou et al., 2010). Enquanto na doença de Pompe, o envolvimento cardíaco ocorre mais comumente, assim como na GSDIII e na GSDIV. O coração está bastante aumentado. O espessamento fibroelástico do endocárdio ocorre em cerca de 20% dos pacientes, sendo que os depósitos de glicogênio também estão presentes no músculo liso vascular e no endotélio (Dincsoy, et al., 1965); (Hers, 1963; Servidei, et al, 1994). A forma infantil da GSD II é generalizada e invariavelmente fatal da infância, caracterizada por cardiomegalia maciça devido ao acúmulo de glicogênio nas células do miocárdio já nas primeiras semanas ou meses de vida, com deficiência de crescimento e hipotonia (Engel, et al, 1963).

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é uma doença do miocárdio caracterizada por miócitos desorganizados no exame histopatológico (Cox, et al., 2007). Isso leva ao espessamento do miocárdio, relaxamento prejudicado (disfunção diastólica) e/ou um grau de obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo por crescimento miocárdico. O maior risco da doença é a morte súbita, devido à combinação de um ou mais dos seguintes: isquemia miocárdica, queda abrupta do débito cardíaco ou arritmia fatal (Lloyd, Vara & Mathur, 2017).

Os EIM mais comuns que causam CMH são as doenças de armazenamento de glicogênio, responsáveis por cerca de metade de todos os casos (Maron &

Roberts, 1979). A mais comum delas é a doença de Pompe (doença de armazenamento de glicogênio tipo II).

As prevalências das GSDs analisadas no presente estudo variam entre 0,25– 3,02/100.000 nascidos vivos para GSDI, e entre 0,085–4,9/100.000 nascidos vivos para GSD Ia de acordo com uma revisão sistemática, que representa 80% das GSDI (Froissart, et al., 2011; Zelei et. al; 2023). A GSDIb por sua vez tem uma incidência estimada de 1:100.000. É estimado que a GSDIb represente cerca de 20% dos casos, mas por se tratar de uma doença rara, a prevalência verdadeira é desconhecida (Chou, et al.,2002a); (Chou, et al.,2019b). Já a prevalência global para a doença de Pompe é descrita como 1: 14.000 a 1: 250.000 nascidos vivos (Lin et al., 1987); (Martiniuk et al., 1998; Ausems et al., 1999; Meikle et al., 1999; Chen et al., 2009; Hannah, et al.,2023)

No Brasil, na base de dados ABraOM, que conta com 1.171 exomas de indivíduos da cidade de São Paulo, a frequência de heterozigotos para a variante estudada na GSDIa, c.247C>T (p.Arg83Cys) do gene *G6PC* foi de 8:1.000 e frequência alélica de 0,0008. No entanto, uma maior frequência foi encontrada na base de dados gnomAD para europeus 1:250 e frequência alélica de 0,0004. O gnomAD conta com 730.947 exomas e 76.215 genomas em seu banco, e a frequência de heterozigotos mundial foi menor do que a observada para o Brasil e Europa - 1:2.000 indivíduos, frequência alélica 0, 0005. Esta também é a variante mais comum em europeus e judeus Ashkenazis com frequência de heterozigotos de 1:71 e 94 % dos alelos analisados (Chou, et al., 2002; Froissart, et al.,2011; Derks, et al., 2021). No presente estudo foi encontrado um indivíduo com a variante em heterozigose, com a frequência de heterozigotos de 1:2.000 indivíduos e 0,0005 de frequência alélica, com uma frequência mínima esperada de 1:4.000.000. O indivíduo com a variante c.247C>T é do sexo feminino, natural da cidade de Porto Alegre, localizada no estado do Rio Grande do Sul, que, como já mencionado, tem predominância de ascendência europeia.

Num estudo brasileiro, de Muzetti et al., com 12 crianças com diagnóstico de GSDs, tipos: Ia (n=5); 1, Ib (n=1); 4, IXa (n=5); e 1, IXb (n=1), catorze variantes diferentes foram detectadas em quatro genes, incluindo 5 em *G6PC* (17q21.31), 2

em *SLC37A4* (11.q23.3), 5 em *PHKA2* (Xp22.13) e 2 em *PHKB* (16q12.1). Das 5 variantes encontradas para GSDIa, c.247C>T e c.1039C>T foram as mais comuns, identificadas em duas famílias cada (Muzetti, et al., 2021). A frequência de mutações *G6PC* observadas na população deste estudo foi semelhante à relatada para Europeus nos EUA, noroeste da Europa e Rio Grande do Sul, Brasil (Lei, et al., 1995; Chevalier-Porst, et al., 1996; Rake, et al., 2000; Reis, et al., 2001; Carlin, et al., 2013; Muzetti, et al., 2021).

Segundo o ABraOM, para a variante c.1042_1043delCT ou (p.Leu348Valfs*53) do gene *SLC37A4* causadora de GSDIb, a frequência de heterozigotos foi de 1:390 e frequência alélica de 0,0025, muito maior que as frequências registradas no gnomAD para Europa (1:3.842 e 0,0002) e para o mundo (1:1.000 e 0,0001). No presente estudo, um indivíduo foi encontrado com a variante em heterozigose, com a frequência de heterozigotos de 1:2.000 indivíduos e 0,0005 de frequência alélica, com uma frequência mínima esperada de 1:4.000.000. O indivíduo com a variante c.1042_1043delCT é do sexo feminino, proveniente da cidade de Santa Maria, localizada no estado do Rio Grande do Sul, que como já mencionado, possui predominância de ascendência europeia. Esta é a variante patogênica mais comum em europeus e em um estudo brasileiro, foi a terceira variante patogênica mais comum entre todas as GSDs hepáticas, e a mais comum para a GSDIb, presente em 18% dos pacientes e 10% dos alelos (Chou et al., 2002a; Chou, et al., 2019b; Sperb-Ludwig, et al., 2019). Numa revisão da literatura recente, a variante c.1042_1043delCT foi a mais comum entre as 134 identificadas, especialmente nas populações da China, Korea do Sul, Brazil, Serbia, Iran e Hungria (Wang et al., 2023).

A GSDII, também conhecida como Doença de Pompe, não possui prevalência determinada para o Brasil, e no presente estudo não foram encontrados indivíduos com a variante investigada c.2560C>T (p.Arg854Ter) presente no gene *GAA*. No banco de dados gnomAD, a frequência de heterozigotos e frequência alélica foram de 1:5.046 e 0,0002 no mundo, e 1:100.000 e 0,00001 na Europa. Segundo um estudo feito com pacientes do Pompe Registry, a maioria dos quais são europeus (71,2%), a variante c.2560C>T é a mais comum globalmente e na

América do Norte e América Latina, mas não na Europa, onde está entre as cinco mais comuns, sendo a mais comum c.-32-13T>G (Arnold, et al., 2019). Um estudo brasileiro com 57 indivíduos de 39 famílias brasileiras revelou uma alta frequência da variante c.32-13T>G, que foi encontrada em quatro (10,3%) das famílias analisadas (Turaça et al., 2015). Como a variante analisada neste estudo não é a mais comum em europeus como as demais variantes do estudo, e as frequências da variante na Europa e no mundo são muito baixas, não surpreende que a variante não tenha sido encontrada na população analisada.

6.CONCLUSÕES

Este foi o primeiro estudo que avaliou a prevalência das variantes patogênicas mais frequentes nos genes implicados nas GSDs Ia, Ib e II em uma população saudável do Sul do Brasil. As variantes selecionadas foram escolhidas com base nos dados disponíveis sobre sua prevalência relativa no grupo de EIM associados à SUDI. A baixa prevalência estimada das variantes na amostra da população estudada indica a raridade dessas doenças no Rio Grande do Sul, associada à baixa prevalência para as variantes escolhidas. No entanto, devemos levar em consideração a influência do tamanho da amostra, bem como a heterogeneidade alélica associada aos genes estudados. As conclusões deste estudo aumentam a compreensão destas doenças à medida que mais dados epidemiológicos são disponibilizados, considerando que as doenças de armazenamento de glicogênio não estão incluídas no Programa Nacional de Triagem Neonatal brasileiro (PNTN) e não há estimativas sobre a sua prevalência no país.

Conclusões de acordo com os objetivos específicos

a) Estimar a frequência da variante c.247C>T (p.Arg83Cys) do gene *G6PC* no Rio Grande do Sul.

Foi possível determinar para a variante c.247C>T uma frequência gênica de 0,0005 e uma frequência de heterozigotos de 1:2000.

b) Estimar a frequência da variante c.1042_1043delCT do gene *SLC37A4* no Rio Grande do Sul.

Foi possível determinar para a variante c.1042_1043delCT uma frequência gênica de 0,0005 e uma frequência de heterozigotos de 1:2000.

c) Estimar a frequência da variante c.2560C>T (p.Arg854Ter) do gene *GAA* no Rio Grande do Sul.

A variante c.2560C>T não foi encontrada no total da população analisada.

d) Estimar a prevalência mínima de GSDIa, GSDIb e GSDII.

A prevalência mínima estimada para GSDIa e GSD Ib foi 1:4,000,000. Não foi possível calcular para a GSDII.

7.PERSPECTIVAS FUTURAS

A partir dos resultados desse estudo, planejamos desenvolver novos trabalhos que auxiliem a disponibilizar informação epidemiológica dos EIMs associados a SUDI, através de estudos de prevalência. Dessa forma contribuir para:

- Estabelecer medidas preventivas e intensificar esforços em locais onde são mais prevalentes através de programas impulsionados pelo SUS.

- Incluir na triagem neonatal básica as doenças com diagnóstico possível através de EMT, como a GSDII, o que fornecerá informação epidemiológica mais precisa e a oportunidade de iniciar tratamento cedo e melhorar a qualidade de vida dos afetados.

- Colaborar com o Sistema de Informações sobre Mortalidade do Ministério da Saúde, mediante o aumento da disponibilização de dados epidemiológicos mais precisos, resultado da implementação das medidas acima mencionadas.

- Contribuir para melhorar o acesso ao diagnóstico e tratamento das GSDs no Brasil.

8.REFERENCIAS

Abriel H, Zaklyazminskaya EV. Cardiac channelopathies: genetic and molecular mechanisms. *Gene*. 2013 Mar 15;517(1):1-11.

Ai J, He W, Huang X, Wu Y, Lei Y, Yu C, Görgülü K, Diakopoulos KN, Lu N, Zhu Y. A case report of acute pancreatitis with glycogen storage disease type IA in an adult patient and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Oct 16;99(42):e22644.

Aquila I, Sacco MA, Gorniak J, Rouse M, Gualtieri S, Cordasco F, Tarallo AP, Raffaele R, Ricci P. Unexplained and Unexpected Pediatric Deaths: Forensic Review and New Perspectives. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Oct 2;13(19):3111.

Annabi B, Hiraiwa H, Mansfield BC, Lei KJ, Ubagai T, Polymeropoulos MH, Moses SW, Parvari R, HersHKovitz E, Mandel H, Fryman M, Chou JY. The gene for glycogen-storage disease type 1b maps to chromosome 11q23. *Am J Hum Genet*. 1998 Feb;62(2):400-5.

Ausems MG, Verbiest J, Hermans MP, Kroos MA, Beemer FA, Wokke JH, Sandkuijl LA, Reuser AJ, van der Ploeg AT. Frequency of glycogen storage disease type II in The Netherlands: implications for diagnosis and genetic counselling. *Eur J Hum Genet*. 1999 Sep;7(6):713-6.

Bali D.S., Chen Y.T., Austin S., Goldstein J.L. Glycogen Storage Disease Type I. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Mirzaa G., Amemiya A., editors. *GeneReviews(R)* University of Washington; Seattle, WA, USA: 1993.

Ballabio A, Gieselmann V. Lysosomal disorders: from storage to cellular damage. *Biochim Biophys Acta*. 2009 Apr;1793(4):684-96.

Boles RG, Buck EA, Blitzer MG, Platt MS, Cowan TM, Martin SK, Yoon H, Madsen JA, Reyes-Mugica M, Rinaldo P: Retrospective biochemical screening of fatty acid oxidation disorders in postmortem livers of 418 cases of sudden death in the first year of life. *J Pediatr* 1998;132:924-933.

Brody LC, Abel KJ, Castilla LH, Couch FJ, McKinley DR, Yin G, Ho PP, Merajver S, Chandrasekharappa SC, Xu J, et al. Construction of a transcription map surrounding the BRCA1 locus of human chromosome 17. *Genomics*. 1995 Jan 1;25(1):238-47.

Buckle AM, Hogg N. The effect of IFN-gamma and colony-stimulating factors on the expression of neutrophil cell membrane receptors. *J Immunol*. 1989 Oct 1;143(7):2295-301.

Byrne BJ, Geberhiwot T, Barshop BA, Barohn R, Hughes D, Bratkovic D, Desnuelle C, Laforet P, Mengel E, Roberts M, et al. A study on the safety and efficacy of reveglucosidase alfa in patients with late-onset Pompe disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 Aug 24;12(1):144.

Carlin MP, Scherrer DZ, De Tommaso AM, Bertuzzo CS, Steiner CE. Determining mutations in G6PC and SLC37A4 genes in a sample of Brazilian patients with glycogen storage disease types Ia and Ib. *Genet Mol Biol*. 2013 Dec;36(4):502-6.

Cassiman D, Libbrecht L, Verslype C, Meersseman W, Troisi R, Zucman-Rossi J, Van Vlierberghe H. An adult male patient with multiple adenomas and a hepatocellular carcinoma: mild glycogen storage disease type Ia. *J Hepatol*. 2010 Jul;53(1):213-7.

Centers for Disease control and Prevention (CDC)
<https://www.cdc.gov/sids/data.htm> (August 8, 2023)

Chace DH, DiPerna JC, Mitchell BL, Sgroi B, Hofman LF, Naylor EW: Electrospray tandem mass spectrometry for analysis of acylcarnitines in dried postmortem blood specimens collected at autopsy from infants with unexplained cause of death. *Clin Chem* 2001;47:1166-1182.

Chamoles NA, Niizawa G, Blanco M, Gaggioli D, Casentini C. Glycogen storage disease type II: enzymatic screening in dried blood spots on filter paper. *Clin Chim Acta*. 2004 Sep;347(1-2):97-102.

Chan J, Desai AK, Kazi ZB, Corey K, Austin S, Hobson-Webb LD, Case LE, Jones HN, Kishnani PS. The emerging phenotype of late-onset Pompe disease: A systematic literature review. *Mol Genet Metab*. 2017 Mar;120(3):163-172.

Chen Z, Zhong C. Decoding Alzheimer's disease from perturbed cerebral glucose metabolism: implications for diagnostic and therapeutic strategies. *Prog Neurobiol*. 2013 Sep;108:21-43.

Chen, M.A. and Weinstein, D.A. (2016) Glycogen Storage Diseases: Diagnosis, Treatment and Outcome. *Translational Science of Rare Diseases*, 1, 45-72.

Chevalier-Porst F, Bozon D, Bonardot AM, Bruni N, Mithieux G, Mathieu M, Maire I. Mutation analysis in 24 French patients with glycogen storage disease type 1a. *J Med Genet*. 1996 May;33(5):358-60.

Chien YH, Lee NC, Thurberg BL, Chiang SC, Zhang XK, Keutzer J, Huang AC, Wu MH, Huang PH, Tsai FJ, Chen YT, Hwu WL. Pompe disease in infants: improving the prognosis by newborn screening and early treatment. *Pediatrics*. 2009 Dec;124(6):e1116-25.

Chou JY, Matern D, Mansfield BC, Chen YT. Type I glycogen storage diseases: disorders of the glucose-6-phosphatase complex. *Curr Mol Med*. 2002 Mar;2(2):121-43.

Chou JY, Mansfield BC. Mutations in the glucose-6-phosphatase-alpha (G6PC) gene that cause type Ia glycogen storage disease. *Hum Mutat*. 2008 Jul;29(7):921-30.

Chou JY, Jun HS, Mansfield BC. Glycogen storage disease type I and G6Pase- β deficiency: etiology and therapy. *Nat Rev Endocrinol*. 2010 Dec;6(12):676-88.

Chou JY, Jun HS, Mansfield BC. Type I glycogen storage diseases: disorders of the glucose-6-phosphatase/glucose-6-phosphate transporter complexes. *J Inherit Metab Dis*. 2015 May;38(3):511-9.

Chou JY, Cho JH, Kim GY, Mansfield BC. Molecular biology and gene therapy for glycogen storage disease type Ib. *J Inherit Metab Dis*. 2018 Nov;41(6):1007-1014.

Correia CE, Bhattacharya K, Lee PJ, Shuster JJ, Theriaque DW, Shankar MN, Smit GP, Weinstein DA. Use of modified cornstarch therapy to extend fasting in glycogen storage disease types Ia and Ib. *Am J Clin Nutr*. 2008 Nov;88(5):1272-6.

Courts C, Madea B. Micro-RNA - A potential for forensic science? *Forensic Sci Int*. 2010 Dec 15;203(1-3):106-11.

Cox GF. Diagnostic approaches to pediatric cardiomyopathy of metabolic genetic etiologies and their relation to therapy. *Prog Pediatr Cardiol* 2007;24:15–25.

Dale DC, Bolyard AA, Marrero T, Kelley ML, Makaryan V, Tran E, Leung J, Boxer LA, Kishnani PS, Austin S, Wanner C, Ferrecchia IA, Khalaf D, Maze D, Kurtzberg J, Zeidler C, Welte K, Weinstein DA. Neutropenia in glycogen storage disease Ib: outcomes for patients treated with granulocyte colony-stimulating factor. *Curr Opin Hematol*. 2019 Jan;26(1):16-21.

Daley GQ and Scadden DT (2008) Prospects for stem cell-based therapy. *Cell* 132, 544–548.

Dasouki M, Jawdat O, Almadhoun O, Pasnoor M, McVey AL, Abuzinadah A, Herbelin L, Barohn RJ, Dimachkie MM. Pompe disease: literature review and case series. *Neurol Clin*. 2014 Aug;32(3):751-76, ix.

de Bitencourt, F.H., Schwartz, I.V.D. & Vianna, F.S.L. Infant mortality in Brazil attributable to inborn errors of metabolism associated with sudden death: a timeseries study (2002–2014). *BMC Pediatr* 19, 52 (2019).

De Filippi P, Saeidi K, Ravaglia S, Dardis A, Angelini C, Mongini T, Morandi L, Moggio M, Di Muzio A, Filosto M, et al. Genotype-phenotype correlation in Pompe disease, a step forward. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 Aug 8;9:102.

De León D.D., Stanley C.A., Sperling M.A. Hypoglycemia in neonates and infants. In: Sperling M.A., editor. *Pediatric Endocrinology*. 3rd ed. W.B. Saunders; Philadelphia, PA, USA: 2008. pp. 165–197.

Derks TGJ, Rodriguez-Buritica DF, Ahmad A, de Boer F, Couce ML, Grünert SC, Labrune P, López Maldonado N, Fischinger Moura de Souza C, Riba-Wolman R, Rossi A, et al. Glycogen Storage Disease Type Ia: Current Management Options, Burden and Unmet Needs. *Nutrients*. 2021 Oct 27;13(11):3828.

Dieckgraefe BK, Korzenik JR, Husain A, Dieruf L. Association of glycogen storage disease 1b and Crohn disease: results of a North American survey. *Eur J Pediatr*.

2002 Oct;161 Suppl 1:S88-92.

Dincsoy MY, Dincsoy HP, Kessler AD et al. Generalized glycogenosis and associated endocardial fibroelastosis. Report of 3 cases with biochemical studies. *J Pediatr* 1965;67:728–732

Donadieu J, Leblanc T, Bader Meunier B, Barkaoui M, Fenneteau O, Bertrand Y, Maier-Redelsperger M, Micheau M, Stephan JL, Phillippe N, et al; French Severe Chronic Neutropenia Study Group. Analysis of risk factors for myelodysplasias, leukemias and death from infection among patients with congenital neutropenia. Experience of the French Severe Chronic Neutropenia Study Group. *Haematologica*. 2005 Jan;90(1):45-53.

dos Santos ML; Randon DN; de Bitencourt FH; Sperb-Ludwig F; Vianna FSL; Vargas, CR; Sitta A; Schwartz IVD. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: prevalence of ACADM pathogenic variants c.985A>G and c.199T>C in a healthy population in Rio Grande do Sul, Brazil. *Reproductive and Developmental Medicine* 6(2):p 92-97, June 2022.

Elenga N, Verloes A, Mrcic Y, Basurko C, Schaub R, Cuadro-Alvarez E, KomTchameni R, Carles G, Lambert V, Boukhari R, Fahrasmane A, Jolivet A, Nacher M, Benoist JF. Incidence of infantile Pompe disease in the Maroon population of French Guiana. *BMJ Paediatr Open*. 2018 Jan 9;2(1):e000182.

Engel AG, Comez Mr, Seybold ME, et al. The spectrum and diagnosis of acid maltase deficiency. *Neurology* 1973;23:95–106.

Feeney EJ, Austin S, Chien YH, Mandel H, Schoser B, Prater S, Hwu WL, Ralston E, Kishnani PS, Raben N. The value of muscle biopsies in Pompe disease: identifying lipofuscin inclusions in juvenile- and adult-onset patients. *Acta Neuropathol Commun*. 2014 Jan 2;2:2.

Fernandez-Hojas R, Huie ML, Navarro C, Dominguez C, Roig M, Lopez-Coronas D, Teijeira S, Anyane-Yeboah K, Hirschhorn R. Identification of six novel mutations in the acid alpha-glucosidase gene in three Spanish patients with infantile onset glycogen storage disease type II (Pompe disease). *Neuromuscul Disord*. 2002 Feb;12(2):159-66.

Ferreira CR, van Karnebeek CDM. Inborn errors of metabolism. *Handb Clin Neurol*. 2019;162:449-481.

Filiano JJ, Kinney HC. A perspective on neuropathologic findings in victims of the sudden infant death syndrome: the triple-risk model. *Biol Neonate*. 1994;65(34):194-7.

Filosto M, Cotelli MS, Vielmi V, Todeschini A, Rinaldi F, Rota S, Scarpelli M, Padovani A. Late-Onset Glycogen Storage Disease Type 2. *Curr Mol Med*. 2014;14(8):971-978.

Fortuna D, McCloskey LJ, Stickle DF. Model analysis of effect of canagliflozin (Invokana), a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, to alter plasma 1,5-anhydroglucitol. *Clin Chim Acta*. 2016 Jan 15;452:138-41.

Froissart, R., Piraud, M., Boudjemline, A.M. et al. Glucose-6-phosphatase deficiency. *Orphanet J Rare Dis* 6, 27 (2011).

Fukao T, Nakamura K. Advances in inborn errors of metabolism. *J Hum Genet*. 2019 Feb;64(2):65.

Fukuhara Y, Fuji N, Yamazaki N, Hirakiyama A, Kamioka T, Seo JH, Mashima R, Kosuga M, Okuyama T. A molecular analysis of the GAA gene and clinical spectrum in 38 patients with Pompe disease in Japan. *Mol Genet Metab Rep*. 2017 Oct 31;14:3-9.

GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017 Sep 16;390(10100):1151-1210.

Ghosh A, Schlecht H, Heptinstall LE, Bassett JK, Cartwright E, Bhaskar SS, Urquhart J, Broomfield A, Morris AA, Jameson E, et al. Diagnosing childhood-onset inborn errors of metabolism by next-generation sequencing. *Arch Dis Child*. 2017 Nov;102(11):1019-1029.

Giugliani R, Vairo FP, Riegel M, de Souza CF, Schwartz IV, Pena SD. Rare disease landscape in Brazil: report of a successful experience in inborn errors of metabolism. *Orphanet J Rare Dis*. 2016 Jun 10;11(1):76.

Green A, Preece MA, Hardy D: More on the metabolic autopsy. *Clin Chem* 2002;48:964-965.

Grünert SC, Elling R, Maag B, Wortmann SB, Derks TGJ, Hannibal L, Schumann A, Rosenbaum-Fabian S, Spiekerkoetter U. Improved inflammatory bowel disease, wound healing and normal oxidative burst under treatment with empagliflozin in glycogen storage disease type 1b. *Orphanet J Rare Dis*. 2020 Aug 24;15(1):218.

Grünert SC, Derks TGJ, Adrian K, Al-Thihli K, Ballhausen D, Bidiuk J, Bordugo A, Boyer M, Bratkovic D, Brunner-Krainz M, Burlina A, et al. Efficacy and safety of empagliflozin in glycogen storage disease type 1b: Data from an international questionnaire. *Genet Med*. 2022 Aug;24(8):1781-1788.

Güngör D, Reuser AJ. How to describe the clinical spectrum in Pompe disease? *Am J Med Genet A*. 2013 Feb;161A(2):399-400.

Gupta N, Kazi ZB, Nampoothiri S, Jagdeesh S, Kabra M, Puri RD, Muranjan M, Kalaivani M, Rehder C, Bali D, Verma IC, Kishnani PS. Clinical and Molecular Disease Spectrum and Outcomes in Patients with Infantile-Onset Pompe Disease. *J Pediatr*. 2020 Jan;216:44-50.e5.

Hannah, W.B., Derks, T.G.J., Drumm, M.L. et al. Glycogen storage diseases. *Nat Rev Dis Primers* 9, 46 (2023).

Harari S. Why we should care about ultra-rare disease. *Eur Respir Rev*. 2016 Jun;25(140):101-3.

Hers HG, Alpha-glucosidase deficiency in generalized glycogen storage disease (Pompe's disease). *Biochem J* 1963;86:11.

Hiraiwa H, Pan CJ, Lin B, Moses SW, Chou JY. Inactivation of the glucose 6phosphate transporter causes glycogen storage disease type 1b. *J Biol Chem*. 1999 Feb 26;274(9):5532-6.

Hughes DA, Tunnage B, Yeo ST. Drugs for exceptionally rare diseases: do they deserve special status for funding? *QJM*. 2005 Nov;98(11):829-36.

The Human Genome Mutation Database.
<https://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=G6PC> (Accessed on: 19/02/2024).

The Human Genome Mutation Database.
<https://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=SLC37A4> (Accessed on: 19/02/2024).

The Human Genome Mutation Database.
<https://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=GAA> (Accessed on: 19/02/2024).

Hunt CE, Hauck FR. Sudden infant death syndrome. *CMAJ*. 2006 Jun 20;174(13):1861-9.

IEMbase. Inborn Errors of Metabolism Knowledgebase. (Accessed on: 13/02/2024).
Available online: <http://www.iembase.org/>

Jacoby JT, Bento Dos Santos B, Nalin T, Colonetti K, Farret Refosco L, F M de Souza C, Spritzer PM, Poloni S, Hack-Mendes R, Schwartz IVD. Bone Mineral Density in Patients with Hepatic Glycogen Storage Diseases. *Nutrients*. 2021 Aug 27;13(9):2987.

Jun HS, Weinstein DA, Lee YM, Mansfield BC, Chou JY. Molecular mechanisms of neutrophil dysfunction in glycogen storage disease type Ib. *Blood*. 2014 May 1;123(18):2843-53.

Kido J, Nakamura K, Matsumoto S, Mitsubuchi H, Ohura T, Shigematsu Y, Yorifuji T, Kasahara M, Horikawa R, Endo F. Current status of hepatic glycogen storage disease in Japan: clinical manifestations, treatments and long-term outcomes. *J Hum Genet*. 2013 May;58(5):285-92.

Kinney HC, Thach BT. The sudden infant death syndrome. *N Engl J Med*. 2009 Aug 20;361(8):795-805.

Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H, Nicolino M, Yong F, Corzo D; Infantile-Onset Pompe Disease Natural History Study Group. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr*. 2006 May;148(5):671-676.

Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel H, Hwu WL, Leslie N, Levine J, Spencer C, McDonald M, et al., Recombinant human acid [alpha]-glucosidase:

major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology*. 2007 Jan 9;68(2):99-109.

Kishnani PS, Corzo D, Leslie ND, Gruskin D, Van der Ploeg A, Clancy JP, Parini R, Morin G, Beck M, Bauer MS, Jokic M, Tsai CE, Tsai BW, Morgan C, O'Meara T, Richards S, Tsao EC, Mandel H. Early treatment with alglucosidase alpha prolongs long-term survival of infants with Pompe disease. *Pediatr Res*. 2009 Sep;66(3):329-35.

Kishnani PS, Amartino HM, Lindberg C, Miller TM, Wilson A, Keutzer J. Methods of diagnosis of patients with Pompe disease: Data from the Pompe Registry. *Mol Genet Metab*. 2014 Sep-Oct;113(1-2):84-91.

Kishnani PS, Sun B, Koeberl DD. Gene therapy for glycogen storage diseases. *Hum Mol Genet*. 2019 Oct 1;28(R1):R31-R41.

Kojima K, Kure S, Kamada F, Hao K, Ichinohe A, Sato K, Aoki Y, Yoichi S, Kubota M, Horikawa R, et al. Genetic testing of glycogen storage disease type Ib in Japan: five novel G6PT1 mutations and a rapid detection method for a prevalent mutation W118R. *Mol Genet Metab*. 2004 Apr;81(4):343-6.

Kohler L, Puertollano R, Raben N. Pompe Disease: From Basic Science to Therapy. *Neurotherapeutics*. 2018 Oct;15(4):928-942.

Krous HF, Beckwith JB, Byard RW, Rognum TO, Bajanowski T, Corey T, Cutz E, Hanzlick R, Keens TG, Mitchell EA. Sudden infant death syndrome and unclassified sudden infant deaths: a definitional and diagnostic approach. *Pediatrics*. 2004 Jul;114(1):234-8.

Koeberl DD, Kishnani PS, Bali D, Chen YT. Emerging therapies for glycogen storage disease type I. *Trends Endocrinol Metab*. 2009 Jul;20(5):252-8.

Kuo WL, Hirschhorn R, Huie ML, Hirschhorn K. Localization and ordering of acid alpha-glucosidase (GAA) and thymidine kinase (TK1) by fluorescence in situ hybridization. *Hum Genet*. 1996 Mar;97(3):404-6.

Lawrence NT, Chengsupanimit T, Brown LM, Derks TG, Smit GP, Weinstein DA. Inflammatory Bowel Disease in Glycogen Storage Disease Type Ia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017 Feb;64(2):e52-e54.

Lei KJ, Chen YT, Chen H, Wong LJ, Liu JL, McConkie-Rosell A, Van Hove JL, Ou HC, Yeh NJ, Pan LY, et al. Genetic basis of glycogen storage disease type 1a: prevalent mutations at the glucose-6-phosphatase locus. *Am J Hum Genet.* 1995 Oct;57(4):766-71.

Lengerke C, Daley GQ. Autologous blood cell therapies from pluripotent stem cells. *Blood Rev.* 2010 Jan;24(1):27-37.

Lim JA, Li L, Raben N. Pompe disease: from pathophysiology to therapy and back again. *Front Aging Neurosci.* 2014 Jul 23;6:177.

Lin CY, Hwang B, Hsiao KJ, Jin YR. Pompe's disease in Chinese and prenatal diagnosis by determination of alpha-glucosidase activity. *J Inherit Metab Dis.* 1987;10(1):11-7.

Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, Lawn JE, Cousens S, Mathers C, Black RE. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet.* 2016 Dec 17;388(10063):3027-3035. doi: 10.1016/S01406736(16)31593-8. Epub 2016 Nov 11. Erratum in: *Lancet.* 2017 May 13;389(10082):1884.

Lloyd DF, Vara R, Mathur S. Cardiac manifestations of inherited metabolic disease in children. *Pediatr Int.* 2017 May;59(5):525-529.

Marion RW, Paljevic E. The Glycogen Storage Disorders. *Pediatr Rev.* 2020 Jan;41(1):41-44. Erratum in: *Pediatr Rev.* 2020 Feb;41(2):99.

Maron BJ, Roberts WC. Quantitative analysis of cardiac muscle cell disorganization in the ventricular septum of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 1979 Apr;59(4):689-706.

Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE, Young JB; American Heart Association; Council on Clinical Cardiology,

Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; Council on Epidemiology and Prevention. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American

Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006 Apr 11;113(14):1807-16.

Martiniuk F, Chen A, Mack A, Arvanitopoulos E, Chen Y, Rom WN, Codd WJ, Hanna B, Alcabes P, Raben N, Plotz P. Carrier frequency for glycogen storage disease type II in New York and estimates of affected individuals born with the disease. *Am J Med Genet*. 1998 Aug 27;79(1):69-72.

McCawley LJ, Korchak HM, Douglas SD, Campbell DE, Thornton PS, Stanley CA, Baker L, Kilpatrick L. In vitro and in vivo effects of granulocyte colony-stimulating factor on neutrophils in glycogen storage disease type 1B: granulocyte colony-stimulating factor therapy corrects the neutropenia and the defects in respiratory burst activity and Ca²⁺ mobilization. *Pediatr Res*. 1994 Jan;35(1):84-90.

McCready ME, Carson NL, Chakraborty P, Clarke JT, Callahan JW, Skomorowski MA, Chan AK, Bamforth F, Casey R, Rugar CA, Geraghty MT. Development of a clinical assay for detection of GAA mutations and characterization of the GAA mutation spectrum in a Canadian cohort of individuals with glycogen storage disease, type II. *Mol Genet Metab*. 2007 Dec;92(4):325-35.

Mehyar LS, Abu-Arja R, Rangarajan HG, Pai V, Bartholomew DW, Rose MJ, Bajwa RPS. Matched unrelated donor transplantation in glycogen storage disease type 1b patient corrects severe neutropenia and recurrent infections. *Bone Marrow Transplant*. 2018 Aug;53(8):1076-1078.

Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*. 1999 Jan 20;281(3):249-54.

Melis D, Pivonello R, Parenti G, Della Casa R, Salerno M, Lombardi G, Sebastio G, Colao A, Andria G. Increased prevalence of thyroid autoimmunity and hypothyroidism in patients with glycogen storage disease type I. *J Pediatr*. 2007 Mar;150(3):300-5, 305.e1.

Mikami M, Arai A, Mizumoto H. Empagliflozin ameliorated neutropenia in a girl with glycogen storage disease Ib. *Pediatr Int*. 2021 Nov;63(11):1394-1396.

Ministerio da Saúde. Programa Nacional da Triagem Neonatal. <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/sangue/pnntn>. (November 27, 2023)

Moest W, van der Deure W, Koster T, Spee-Dropková M, Swart-Busscher L, de Haas RJ, Derks TGJ. Glycogen storage disease type Ia: Adult presentation with microcytic anemia and liver adenomas. *Hepatology*. 2018 Aug;68(2):780-782.

Molares-Vila A, Corbalán-Rivas A, Carnero-Gregorio M, González-Cespón JL, Rodríguez-Cerdeira C. Biomarkers in Glycogen Storage Diseases: An Update. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 22;22(9):4381.

Monteiro VCL, de Oliveira BM, Dos Santos BB, Sperb-Ludwig F, Refosco LF, Nalin T, Derks TGJ, Moura de Souza CF, Schwartz IVD. A triple-blinded crossover study to evaluate the short-term safety of sweet manioc starch for the treatment of glycogen storage disease type Ia. *Orphanet J Rare Dis*. 2021 Jun 3;16(1):254.

Moura RR, Coelho, AVC, Balbino VQ, Crovella S, Brandão LAC (2015) Meta analysis of Brazilian genetic admixture and comparison with other Latin America countries. *Am J Hum Biol* 27(5):674-680.

Musumeci O, Thieme A, Claeys KG, Wenninger S, Kley RA, Kuhn M, Lukacs Z, Deschauer M, Gaeta M, Toscano A, Gläser D, Schoser B. Homozygosity for the common GAA gene splice site mutation c.-32-13T>G in Pompe disease is associated with the classical adult phenotypical spectrum. *Neuromuscul Disord*. 2015 Sep;25(9):719-24.

Musumeci O, Marino S, Granata F, Morabito R, Bonanno L, Brizzi T, Lo Buono V, Corallo F, Longo M, Toscano A. Central nervous system involvement in late-onset

Pompe disease: clues from neuroimaging and neuropsychological analysis. *Eur J Neurol.* 2019 Mar;26(3):442-e35..

Muzetti JH, do Valle DA, Santos MLSF, Telles BA, Cordeiro ML. Neurological Characteristics of Pediatric Glycogen Storage Disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 May 21;12:685272.

National Organization for Rare Disorders (NORD) Glycogen Storage Disease Type I. [(accessed on 13 August 2021)]. Available online: <https://rarediseases.org/rarediseases/glycogen-storage-disease-type-i/>

Neubauer J, Lecca MR, Russo G, Bartsch C, Medeiros-Domingo A, Berger W, Haas C. Post-mortem whole-exome analysis in a large sudden infant death syndrome cohort with a focus on cardiovascular and metabolic genetic diseases. *Eur J Hum Genet.* 2017 Apr;25(4):404-409.

Neufeld EF. From serendipity to therapy. *Annu Rev Biochem.* 2011;80:1-15.

Niño MY, In 't Groen SLM, Bergsma AJ, van der Beek NAME, Kroos M, HoogeveenWesterveld M, van der Ploeg AT, Pijnappel WWMP. Extension of the Pompe mutation database by linking disease-associated variants to clinical severity. *Hum Mutat.* 2019 Nov;40(11):1954-1967.

Oba-Shinjo SM, da Silva R, Andrade FG, Palmer RE, Pomponio RJ, Ciociola KM, S Carvalho M, Gutierrez PS, Porta G, Marrone CD, et al. Pompe disease in a Brazilian series: clinical and molecular analyses with identification of nine new mutations. *J Neurol.* 2009 Nov;256(11):1881-90.

Opdal SH, Rognum TO. Gene variants predisposing to SIDS: current knowledge. *Forensic Sci Med Pathol.* 2011 Mar;7(1):26-36.

Ozen H. Glycogen storage diseases: new perspectives. *World J Gastroenterol.* 2007 May 14;13(18):2541-53.

Parenti G, Andria G, Ballabio A. Lysosomal storage diseases: from pathophysiology to therapy. *Annu Rev Med.* 2015;66:471-86.

Parikh NS, Ahlawat R. Glycogen Storage Disease Type I. 2023 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–.

Parra FC, Amado RC, Lambertucci JR, Rocha J, Antunes CM, Pena SDJ (2003) Color and genomic ancestry in Brazilians. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:177-82.

Peeks F, Steunenberg TAH, de Boer F, Rubio-Gozalbo ME, Williams M, Burghard R, Rajas F, Oosterveer MH, Weinstein DA, Derks TGJ. Clinical and biochemical heterogeneity between patients with glycogen storage disease type IA: the added value of CUSUM for metabolic control. *J Inher Metab Dis*. 2017 Sep;40(5):695702.

Pierre G, Chakupurakal G, McKiernan P, Hendriksz C, Lawson S and Chakrapani A (2008) Bone marrow transplantation in glycogen storage disease type 1b. *J Pediatr* 152, 286–288.

Pittis MG, Donnarumma M, Montalvo AL, Dominissini S, Kroos M, Rosano C, Stroppiano M, Bianco MG, Donati MA, Parenti G, D'Amico A, Ciana G, Di Rocco M, Reuser A, Bembi B, Filocamo M. Molecular and functional characterization of eight novel GAA mutations in Italian infants with Pompe disease. *Hum Mutat*. 2008 Jun;29(6):E27-36.

Platt FM, Boland B, van der Spoel AC. The cell biology of disease: lysosomal storage disorders: the cellular impact of lysosomal dysfunction. *J Cell Biol*. 2012 Nov 26;199(5):723-34.

Preisler N, Lukacs Z, Vinge L, Madsen KL, Husu E, Hansen RS, Duno M, Andersen H, Laub M, Vissing J. Late-onset Pompe disease is prevalent in unclassified limb-girdle muscular dystrophies. *Mol Genet Metab*. 2013 Nov;110(3):287-9.

Pryce JW, Weber MA, Heales S, Malone M, Sebire NJ. Tandem mass spectrometry findings at autopsy for detection of metabolic disease in infant deaths: postmortem changes and confounding factors. *J Clin Pathol*. 2011 Nov;64(11):1005-9.

Raben N, Nichols RC, Boerkoel C, Plotz P. Genetic defects in patients with glycogenosis type II (acid maltase deficiency). *Muscle Nerve Suppl*. 1995;3:S70-4.

Rake JP, ten Berge AM, Visser G, Verlind E, Niezen-Koning KE, Buys CH, Smit GP, Scheffer H. Glycogen storage disease type Ia: recent experience with mutation analysis, a summary of mutations reported in the literature and a newly developed diagnostic flow chart. *Eur J Pediatr*. 2000 May;159(5):322-30.

Rake JP, Visser G, Labrune P, Leonard JV, Ullrich K, Smit GP. Glycogen storage disease type I: diagnosis, Type I (ESGSD I). *Eur J Pediatr*. 2002 Oct;161 Suppl 1:S20-34.

Randon DN, Sperb-Ludwig F, Vianna FSL, Becker APP, Vargas CR, Sitta A, Sant'Ana AN, Schwartz IVD, Bitencourt FH. Prevalence of the most common pathogenic variants in three genes for inborn errors of metabolism associated with sudden unexpected death in infancy: a population-based study in south Brazil. *Genet Mol Biol*. 2020 Jul 24;43(3):20190298.

Rao AN, Kavitha J, Koch M, Suresh Kumar V. Inborn errors of metabolism: Review and data from a tertiary care center. *Indian J Clin Biochem*. 2009 Jul;24(3):215-22.

Raza M, Arif F, Giyanwani PR, Azizullah S, Kumari S. Dietary Therapy for Von Gierke's Disease: A Case Report. *Cureus*. 2017 Aug 8;9(8):e1548.

Reuser AJJ, van der Ploeg AT, Chien YH, Llerena J Jr, Abbott MA, Clemens PR, Kimonis VE, Leslie N, Maruti SS, Sanson BJ, et al. On Behalf Of The Pompe Registry Sites. GAA variants and phenotypes among 1,079 patients with Pompe disease: Data from the Pompe Registry. *Hum Mutat*. 2019 Nov;40(11):2146-2164.

Ronzitti G, Collaud F, Laforet P, Mingozzi F. Progress and challenges of gene therapy for Pompe disease. *Ann Transl Med*. 2019 Jul;7(13):287.

Rossi A, Miele E, Fecarotta S, Veiga-da-Cunha M, Martinelli M, Mollica C, D'Armiento M, Mozzillo E, Strisciuglio P, Derks TGJ, et al. Crohn disease-like enterocolitis remission after empagliflozin treatment in a child with glycogen storage disease type Ib: a case report. *Ital J Pediatr*. 2021 Jul 2;47(1):149.

Santos BB dos, Nalin T, Grokoski KC, Perry IDS, Refosco LF, Vairo FP, et al.. Nutritional Status and Body Composition in Patients With Hepatic Glycogen Storage Diseases Treated With Uncooked Cornstarch—A Controlled Study. *J inborn errors metab screen [Internet]*. 2017;5:e170012.

Sawada T, Kido J, Nakamura K. Newborn Screening for Pompe Disease. *Int J Neonatal Screen*. 2020 Apr 5;6(2):31.

Schroten H, Roesler J, Breidenbach T, Wendel U, Elsner J, Schweitzer S, Zeidler C, Burdach S, Lohmann-Matthes ML, Wahn V, et al. Granulocyte and granulocytemacrophage colony-stimulating factors for treatment of neutropenia in glycogen storage disease type Ib. *J Pediatr*. 1991 Nov;119(5):748-54.

Schoser B. Pompe disease: what are we missing? *Ann Transl Med*. 2019 Jul;7(13):292.

Schulze A, Lindner M, Kohlmüller D, Olgemöller K, Mayatepek E, Hoffmann GF. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: results, outcome, and implications. *Pediatrics*. 2003 Jun;111(6 Pt 1):1399-406.

Scriver CR. Garrod's Croonian Lectures (1908) and the charter 'Inborn Errors of Metabolism': albinism, alkaptonuria, cystinuria, and pentosuria at age 100 in 2008. *J Inher Metab Dis*. 2008 Oct;31(5):580-98.

Servidei S, Bertini E, DiMauro S. Hereditary metabolic cardiomyopathies. *Adv Pediatr* 1994;41:1–32.

Seymour CA, Thomason MJ, Chalmers RA, Addison GM, Bain MD, Cockburn F, Littlejohns P, Lord J, Wilcox AH. Newborn screening for inborn errors of metabolism: a systematic review. *Health Technol Assess*. 1997;1(11):i-iv, 1-95.

Shieh JJ, Terzioglu M, Hiraiwa H, Marsh J, Pan CJ, Chen LY, Chou JY. The molecular basis of glycogen storage disease type 1a: structure and function analysis of mutations in glucose-6-phosphatase. *J Biol Chem*. 2002 Feb 15;277(7):5047-53.

Sim SW, Weinstein DA, Lee YM, Jun HS. Glycogen storage disease type Ib: role of glucose-6-phosphate transporter in cell metabolism and function. *FEBS Lett*. 2020 Jan;594(1):3-18.

Skakic A, Djordjevic M, Sarajlija A, Klaassen K, Tomic N, Kecman B, Ugrin M, Spasovski V, Pavlovic S, Stojiljkovic M. Genetic characterization of GSD I in Serbian population revealed unexpectedly high incidence of GSD Ib and 3 novel SLC37A4 variants. *Clin Genet*. 2018 Feb;93(2):350-355.

Souza AM de, Resende SS, Sousa TN de, Brito CFA de. A systematic scoping review of the genetic ancestry of the Brazilian population. *Genet Mol Biol* [Internet]. 2019 Jul;42(3):495–508.

Sperb-Ludwig F, Pinheiro FC, Bettio Soares M, Nalin T, Ribeiro EM, Steiner CE, Ribeiro Valadares E, Porta G, Fishinger Moura de Souza C, Schwartz IVD. Glycogen storage diseases: Twenty-seven new variants in a cohort of 125 patients. *Mol Genet Genomic Med*. 2019 Nov;7(11):e877.

Sun A. Lysosomal storage disease overview. *Ann Transl Med*. 2018 Dec;6(24):476.

Takao MMV, Sandy NS, Riccetto AGL, Tommaso AMA. LONG TERM MANAGEMENT OF GLYCOGEN STORAGE DISEASE TYPE 1B: A BRAZILIAN TERTIARY CENTER EXPERIENCE. *Arq Gastroenterol*. 2021 Jan-Mar;58(1):87-92.

Taverna S, Cammarata G, Colomba P, Sciarrino S, Zizzo C, Francofonte D, Zora M, Scalia S, Brando C, Curto AL, Marsana EM, Olivieri R, Vitale S, Duro G. Pompe disease: pathogenesis, molecular genetics and diagnosis. *Aging (Albany NY)*. 2020 Aug 3;12(15):15856-15874.

Tebani A, Abily-Donval L, Afonso C, Marret S, Bekri S. Clinical Metabolomics: The New Metabolic Window for Inborn Errors of Metabolism Investigations in the PostGenomic Era. *Int J Mol Sci*. 2016 Jul 20;17(7):1167.

Thomazinho, P., Pelissari, E., Duarte, R., De Souza, C., Borges, H., Horta, M., Giuliani, L., Martins, A., Stewart, L., Horovitz, D. et al. (2019) Clinical and Technological Dependence Characteristics on a Series of Brazilian Cases with Infantile Onset Pompe Disease in Enzyme Replacement Therapy. *Open Journal of Clinical Diagnostics*, 9, 16-32.

Thirumal Kumar D, Umer Niazullah M, Tasneem S, Judith E, Susmita B, George Priya Doss C, Selvarajan E, Zayed H. A computational method to characterize the missense mutations in the catalytic domain of GAA protein causing Pompe disease. *J Cell Biochem*. 2019 Mar;120(3):3491-3505.

Toscano A, Rodolico C, Musumeci O. Multisystem late onset Pompe disease (LOPD): an update on clinical aspects. *Ann Transl Med*. 2019 Jul;7(13):284.

Tsuburaya RS, Monma K, Oya Y, Nakayama T, Fukuda T, Sugie H, Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I. Acid phosphatase-positive globular inclusions is a good diagnostic marker for two patients with adult-onset Pompe disease lacking disease specific pathology. *Neuromuscul Disord*. 2012 May;22(5):389-93.

Turaça LT, de Faria DO, Kyosen SO, Teixeira VD, Motta FL, Pessoa JG, Rodrigues E Silva M, de Almeida SS, D'Almeida V, Munoz Rojas MV, Martins AM, Pesquero JB. Novel GAA mutations in patients with Pompe disease. *Gene*. 2015 Apr 25;561(1):124-31.

United Nations. *World Population Prospects 2017 Revision 2017*.

Ünver O, Hacifazlıoğlu NE, Karatoprak E, Güneş AS, Sağer G, Kutlubay B, Sözen G, Saltık S, Yılmaz K, Kara B, Türkdoğan D. The frequency of late-onset Pompe disease in pediatric patients with limb-girdle muscle weakness and nonspecific hyperCKemia: A multicenter study. *Neuromuscul Disord*. 2016 Nov;26(11):796-800.

van Capelle CI, van der Meijden JC, van den Hout JM, Jaeken J, Baethmann M, Voit T, Kroos MA, Derks TG, Rubio-Gozalbo ME, Willemsen MA, Lachmann RH, Mengel E, Michelakakis H, de Jongste JC, Reuser AJ, van der Ploeg AT. Childhood Pompe disease: clinical spectrum and genotype in 31 patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2016 May 18;11(1):65.

van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ, Herson S, Kishnani PS, Laforet P, Lake SL, Lange DJ, Leshner RT, Mayhew JE, Morgan C, Nozaki K, Park DJ, Pestronk A, Rosenbloom B, Skrinar A, van Capelle CI, van der Beek NA, Wasserstein M, Zivkovic SA. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med*. 2010 Apr 15;362(15):1396-406.

Vanherpe P, Fieuws S, D'Hondt A, Bleyenheuft C, Demaerel P, De Bleecker J, Van den Bergh P, Baets J, Remiche G, Verhoeven K, Delstanche S, Toussaint M, Buyse B, Van Damme P, Depuydt CE, Claeys KG. Late-onset Pompe disease (LOPD) in Belgium: clinical characteristics and outcome measures. *Orphanet J Rare Dis*. 2020 Apr 5;15(1):83.

van Rijt WJ, Koolhaas GD, Bekhof J, Heiner Fokkema MR, de Koning TJ, Visser G, Schielen PC, van Spronsen FJ, Derks TG. Inborn Errors of Metabolism That Cause Sudden Infant Death: A Systematic Review with Implications for Population Neonatal Screening Programmes. *Neonatology*. 2016;109(4):297-302.

Vissing J, Lukacs Z, Straub V. Diagnosis of Pompe disease: muscle biopsy vs bloodbased assays. *JAMA Neurol*. 2013 Jul;70(7):923-7.

Wajner M, Coelho Dde M, Ingrassia R, de Oliveira AB, Busanello EN, Raymond K, Flores Pires R, de Souza CF, Giugliani R, Vargas CR. Selective screening for organic acidemias by urine organic acid GC-MS analysis in Brazil: fifteen-year experience. *Clin Chim Acta*. 2009;400(1-2):77–81.

Wang Z, Zhao R, Jia X, Li X, Ma L, Fu H. Three novel SLC37A4 variants in glycogen storage disease type 1b and a literature review. *Journal of International Medical Research*. 2023;51(12).

Waters D, Adeloye D, Woolham D, Wastnedge E, Patel S, Rudan I. Global birth prevalence and mortality from inborn errors of metabolism: a systematic analysis of the evidence. *J Glob Health*. 2018 Dec;8(2):021102.

Weinstein DA, Wolfsdorf JI. Effect of continuous glucose therapy with uncooked cornstarch on the long-term clinical course of type 1a glycogen storage disease. *Eur J Pediatr*. 2002 Oct;161 Suppl 1:S35-9.

Weinstein DA, Steuerwald U, De Souza CFM, Derks TGJ. Inborn Errors of Metabolism with Hypoglycemia: Glycogen Storage Diseases and Inherited Disorders of Gluconeogenesis. *Pediatr Clin North Am*. 2018 Apr;65(2):247-265.

Weston BW, Lin JL, Muenzer J, Cameron HS, Arnold RR, Seydewitz HH, Mayatepek E, Van Schaftingen E, Veiga-da-Cunha M, Matern D, Chen YT. Glucose6-phosphatase mutation G188R confers an atypical glycogen storage disease type 1b phenotype. *Pediatr Res*. 2000 Sep;48(3):329-34.

Wilhelm M, Bolliger SA, Bartsch C, Fokstuen S, Gräni C, Martos V, Medeiros Domingo A, Osculati A, Rieubland C, Sabatasso S, et al. Sudden cardiac death in

forensic medicine – Swiss recommendations for a multidisciplinary approach. *Swiss Med Wkly*. 2015 Jun 22;145:w14129.

Wilcken B, Wiley V, Hammond J, Carpenter K. Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *N Engl J Med*. 2003 Jun 5;348(23):2304-12.

Wortmann SB, Van Hove JLK, Derks TGJ, Chevalier N, Knight V, Koller A, Oussoren E, Mayr JA, van Spronsen FJ, Lagler FB, et al. Treating neutropenia and neutrophil dysfunction in glycogen storage disease type 1b with an SGLT2 inhibitor. *Blood*. 2020 Aug 27;136(9):1033-1043.

Xu Q, Tang H, Duan L, Zuo X, Shi X, Li Y, Zhao H, Zhang H. A novel SLC37A4 missense mutation in GSD-1b without hepatomegaly causes enhanced leukocytes endoplasmic reticulum stress and apoptosis. *Mol Genet Genomic Med*. 2021 Jan;9(1):e1568.

Yamaguchi T, Ihara K, Matsumoto T, Tsutsumi Y, Nomura A, Ohga S, Hara T. Inflammatory bowel disease-like colitis in glycogen storage disease type 1b. *Inflamm Bowel Dis*. 2001 May;7(2):128-32.

Yiu WH, Pan CJ, Allamarvdasht M, Kim SY, Chou JY. Glucose-6-phosphate transporter gene therapy corrects metabolic and myeloid abnormalities in glycogen storage disease type 1b mice. *Gene Ther*. 2007 Feb;14(3):219-26.

Zelei T, Kovács S, Finn P, Nagy D, Sikirica V, Carlson KB, Vokó Z. Systematic literature review of the epidemiology of glycogen storage disease type 1a. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2023 Aug 25;36(9):809-817.

9.APÊNDICES E/OU ANEXOS

9.1.ANEXO I: Ficha de coleta de dados

FICHA DE COLETA DE DADOS

Título do Projeto: Identificação de heterozigotos para a Erros Intatos do Metabolismo associados à morte súbita: investigação da prevalência de mutações em doadores de sangue voluntários no Hospital de Clínicas de Porto Alegre

1. **Nome:**

2. **Sexo** () Feminino () Masculino

3. **Data de nascimento:**

4. **Local de nascimento:**

5. **Ancestralidade europeia**

. Européia. Qual? () Alemã

() Italiana

() Portuguesa

() Outra _____

Outra ancestralidade:

6. **Consanguinidade na família**

() Não sabe () NÃO () SIM

7. **Histórico familiar de morte súbita**

() Não sabe () NÃO () SIM

8. **Algum problema de saúde**

() NÃO () SIM. Qual? _____

9. **Contato**

Telefone residencial:

Celular:

Email:

Rubrica do pesquisador _____

9.2.ANEXO II: Carta de aprovação do projeto

A Comissão Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre analisou o projeto:

Projeto: 170249

Data da Versão do Projeto: 11/05/2017

Pesquisadores:

IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ

FERNANDA SPERB LUDWIG

FERNANDA SALES LUIZ VIANNA

Título: Identificação de heterozigotos para a Erros Intatos do Metabolismo associados à morte súbita: investigação da prevalência de mutações em doadores de sangue voluntários no Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos, metodológicos, logísticos e financeiros para ser realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Esta aprovação está baseada nos pareceres dos respectivos Comitês de Ética e do Serviço de Gestão em Pesquisa.

- Os pesquisadores vinculados ao projeto não participaram de qualquer etapa do processo de avaliação de seus projetos.

- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG)


Prof. José Roberto Goldim
Coordenador CEP/HCPA

Porto Alegre, 23 de maio de 2017.

9.4.APÊNDICES: Produção científica correspondente ao período de mestrado em áreas afins.

9.4.1. Prevalence of pathogenic variants associated to sudden death in infancy in Glycogen Storage Diseases type IA, IB and II in Rio Grande do Sul.

Martínez Bazán, E.M.G., dos Santos M.L., Randon D.N., Schwartz I.V.D.

34º CBGM, 9º CBTEIM, 7º CBSBEGG, agosto 2023

Modalidade de apresentação: Pôster

XXXIV Congresso Brasileiro de **GENÉTICA MÉDICA**
Sociedade Brasileira de Genética Médica e Genômica

IX Congresso Brasileiro da **SBTEIM**
Sociedade Brasileira de Triagem Neonatal e Erros Inatos do Metabolismo

VII Congresso Brasileiro de **ENFERMAGEM EM GENÉTICA E GENÔMICA**
13 a 16 AGOSTO | São Paulo - SP
Centro de Convenções Shopping Frei Caneca

CERTIFICADO

Certificamos que

ELIANA MARÍA DE GUADALUPE MARTÍNEZ BAZÁN, DÉVORA NATALIA RANDON, MARIANA LOPES DOS SANTOS, IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ

Participou(aram) do 34º CBGM, 9º CBTEIM, 7º CBSBEGG, realizado no período de 13 a 16 de agosto de 2023, em São Paulo - SP.

Na qualidade de AUTORES do trabalho aprovado para Pôster: **PREVALENCE OF PATHOGENIC VARIANTS ASSOCIATED TO SUDDEN DEATH IN INFANCY IN GLICOGEN STORAGE DISEASES TYPE IA, IB AND II IN RIO GRANDE DO SUL.**

São Paulo, 16 de agosto de 2023.

Código de Autenticação: 8XWJPT

Tâmia Maria Félix
Tâmia Maria Félix
Presidente do SBGM

Tania Bachega
Tania Bachega
Presidente da SBTEIM e do IX Congresso Brasileiro da SBTEIM

Erika Maria Monteiro Santos
Erika Maria Monteiro Santos
Presidente do SBEGG e do VII Congresso Brasileiro de Enfermagem em Genética e Genômica

Rodrigo Fock
Rodrigo Fock
Presidente do XXXIV Congresso Brasileiro de Genética Médica

SBGM
Sociedade Brasileira de Genética Médica e Genômica

SBTEIM
Sociedade Brasileira de Triagem Neonatal e Erros Inatos do Metabolismo

SBEGG
Sociedade Brasileira de Enfermagem em Genética e Genômica

9.4.2. Prevalence of pathogenic variants associated to sudden death in infancy in Glycogen Storage Diseases type IA, IB and II in Rio Grande do Sul.

Martínez Bazán, E.M.G., dos Santos M.L., Randon D.N., Sperb-Ludwig, F, Schwartz I.V.D.

43 Semana Científica do HCPA, setembro 2023

Modalidade de apresentação: Pôster

2do pôster mais votado da 43ª Semana Científica do HCPA

The image is a certificate of presentation for a poster. At the top left, there is a large, colorful graphic of the number '43' followed by the text 'Semana CIENTÍFICA do HCPA'. To the right of this, there is a small box with the text '11 a 15 SET 2023'. The main body of the certificate contains the following text: 'Certificamos que o trabalho **Prevalence of pathogenic variants associated to sudden death in infancy in Glycogen Storage Diseases type Ia, Ib and II in Rio Grande do Sul.** dos autores **Eliana María de Guadalupe Martínez Bazán, Dévora Natalia Randon, Mariana Lopes dos Santos, Fernanda Sperb-Ludwig, Ida Vanessa Doederlein Schwartz,** foi apresentado na modalidade E-pôster, durante a **43ª Semana Científica do HCPA,** realizada no período de 11 a 15 de setembro de 2023.' Below the text, there are two signatures. The first signature is of Prof.ª Nadine Oliveira Clausell, Diretora-Presidente do Hospital de Clínicas. The second signature is of Prof.ª Patrícia Ashton-Prolla, Diretora de Pesquisa. At the bottom of the certificate, there are three logos: the logo of Hospital de Clínicas, the logo of Dipe (Diretoria de Pesquisa), and the logo of UFRGS (Universidade Federal do Rio Grande do Sul).