

Glicogenoses Hepáticas. Casuística da Unidade de Doenças Metabólicas do Serviço de Pediatria do Hospital de Santa Maria

ARMANDO FERNANDES ⁽¹⁾, PAULO OOM DE SOUSA ⁽¹⁾, FILOMENA EUSÉBIO ⁽¹⁾, TERESA TASSO ⁽¹⁾
MARGARIDA LEITE ⁽²⁾, AGUINALDO CABRAL ⁽¹⁾

Serviço de Pediatria do H.G.S.A.

Resumo

Os autores apresentam a revisão retrospectiva de 10 casos de glicogenose hepática seguidos na Unidade de Doenças Metabólicas do Serviço de Pediatria do Hospital de Santa Maria entre os anos de 1981 e 1996.

Analisaram: a idade, o sexo, os antecedentes familiares e pessoais, as manifestações clínicas, os exames complementares, o diagnóstico, a terapêutica e a evolução.

O diagnóstico mais frequente foi o de glicogenose de tipo Ia (6/10), seguido do de glicogenose de tipo VI (2/10).

Nas crianças com glicogenose de tipo Ia, a maioria apresentava manifestações clínico-laboratoriais de atraso de crescimento, hepatomegalia, hipoglicemia, acidemia láctica, hiperuricemia e hiperlipidemia; a maioria teve melhoria clínico-laboratorial com a terapêutica instituída (medidas dietética e alcalinizantes).

Palavras-chave: Criança, glicogenose, hepatomegalia, hipoglicemia, terapêutica nutricional.

Abstract

The authors present a retrospective revision of 10 clinical cases of hepatic glycogenosis followed at the Metabolic Diseases Unit the Pediatrics Department of St. Mary's Hospital between 1981 and 1996.

The following were analyzed: age, gender, personal and family history, clinical presentation, diagnostic tests, diagnosis, treatment and evolution.

The most frequent diagnosis was glycogenosis type IA (6/10), followed by glycogenosis type VI (2/10).

Most of the children with glycogenosis type IA presented clinical and analytical features of growth retardment, hepatomegaly, hypoglycemia, lactic acidemia, hyperuricemia, and hyperlipidemia; the majority showed clinical and laboratory improvement with treatment (dietary measures and alkalyising agents).

Key-words: Child, glycogenosis, hepatomegaly, hypoglycemia, nutritional therapy.

Introdução

As glicogenoses são doenças hereditárias, raras, causadas por defeitos enzimáticos da degradação do glicogénio, resultando no armazenamento de quantidades anormais de glicogénio e/ou glicogénio com uma estrutura alterada ^(1, 2, 3, 4).

A primeira descrição clínica de um doente com glicogenose foi feita por van Creveld ⁽⁴⁾ em 1928. Trata-se de um rapaz de sete anos com hepatomegalia volumosa, hipoglicemia e ácido láctico sérico normal, em que posteriormente se veio a confirmar o diagnóstico de glicogenose de tipo III. No ano seguinte, coube a von Gierke ⁽⁴⁾ a descrição do caso de uma rapariga de sete anos com hepatomegalia, nefromegalia, anemia e epistaxis, gengivite e infecções respiratórias de repetição. Na sequência de infecção respiratória esta doente viria a falecer. Retrospectivamente, este caso deverá ter sido o primeiro caso referido de glicogenose de tipo I. Seguiram-se as descrições dos outros diferentes tipos de glicogenose.

⁽¹⁾ Unidade de Doenças Metabólicas – Serviço de Pediatria – Hospital de Santa Maria

⁽²⁾ Centro de Metabolismos e Genética – Faculdade de Farmácia de Universidade de Lisboa

Entregue para publicação em 13/03/97.

Aceite para publicação em 09/05/97.

Alguns defeitos enzimáticos causam armazenamento do glicogénio a nível hepático porque a enzima deficiente está principalmente localizada no fígado ^(1, 2). Outros defeitos enzimáticos localizam-se especialmente aos músculos; outros são mais generalizados ^(1, 2).

O objectivo deste trabalho visou a caracterização clínica e laboratorial das crianças com glicogenose hepática seguidas na Unidade de Doenças Metabólicas do Serviço de Pediatria do Hospital de Santa Maria.

Doentes e Métodos

Foram analisados 10 processos clínicos de crianças com o diagnóstico de glicogenose hepática seguidas na Unidade de Doenças Metabólicas do Serviço de Pediatria do Hospital de Santa Maria entre os anos de 1981 e 1996.

Analisaram-se os seguintes dados: idade, sexo, antecedentes familiares e pessoais, manifestações clínicas, exames complementares de diagnóstico, terapêutica e evolução.

O diagnóstico do tipo de glicogenose foi realizado através dos respectivos doseamentos enzimáticos, excepto numa rapariga em que a família, por questões religiosas, não autorizou a realização de biópsia hepática. Contudo, as suas manifestações clínicas e laboratoriais, a resposta à terapêutica e a evolução é compatível com uma glicogenose de tipo Ia pelo que foi considerada como pertencendo a este grupo.

Todos os dados foram introduzidos numa base de dados especialmente elaborada para o efeito (Microsoft Access®). Devido ao pequeno número de doentes, os dados descritivos são expressos como valores absolutos e/ou proporções.

Resultados

Os resultados obtidos estão reunidos nos quadros que se seguem (Quadro I a X).

QUADRO I – Características da população

	TIPO IA	TIPO III	TIPO VI	TIPO IX
Número	6	1	2	1
Sexo	3	0	1	1
– Masculino	3	1	1	0
– Feminino				
Idade actual (anos) &				
– Mínimo	1,6	–	13,8	–
– Mediana	7,5	4	–	5,5
– Máximo	12,9	–	15,6	–

& = Um rapaz faleceu aos 11 anos vítima de descompensação metabólica aguda

QUADRO II – Antecedentes familiares

	TIPO IA	TIPO III	TIPO VI	TIPO IX
Número	6	1	2	1
Consanguinidade	1	0	0	0
História familiar de glicogenose	0	0	0	0

QUADRO III – Manifestações clínicas iniciais

	TIPO IA	TIPO III	TIPO VI	TIPO IX
Número	6	1	2	1
Início manifestações clínicas	4	0	0	0
< 1 mês	1	1	0	0
1-6 meses	1	0	1	1
6-12 meses	0	0	1	0
≥ 12 meses				
Manifestações clínicas iniciais				
Sugestivas de hipoglicemia	4	0	0	0
Hepatomegalia	2	1	2	1

QUADRO IV – Manifestações clínicas ocorridas pelo menos uma vez durante a evolução da doença

	TIPO IA	TIPO III	TIPO VI	TIPO IX
Número	6	1	2	1
Índice nutricional < 90	2	0	1	1
Estatuta < 93	4	0	1	1
Palidez e/ou sudação	6	0	1	0
Convulsões	4	0	1	0
Fácies de «boneca»	4	1	1	0
Circulação abdominal colateral	3	1	0	0
Hepatomegalia	6	1	2	1
Hipotonia	0	1	0	1

QUADRO V – Alterações bioquímicas apresentadas pelo menos uma vez durante a evolução da doença

	TIPO IA	TIPO III	TIPO VI	TIPO IX
Número	6	1	2	1
Glicemia < 2,8 mmol/l	6	1	2	1
Lacticemia > 2,44 mmol/l	6	1	0	0
Trigliceridemia > 1,7 mmol/l	6	1	2	1
Colesterolemia > 5,2 mmol/l	6	1	1	1
Uricemia < 416 Umol/l	4	0	0	0
α-Fetoproteína > 10 ng/ml	0	0	0	1
Acidose metabólica	6	1	0	0
Avaliação hepática				
– Marcadores destruição hepática ↑	6	1	2	1

QUADRO VI – Imagiologia – Alterações apresentadas pelo menos uma vez durante a evolução da doença

	TIPO IA	TIPO III	TIPO VI	TIPO IX
Número	6	1	2	1
Ecografia hepática				
– Realizadas (n)	6	1	2	1
– Resultado, (n)	HH, (6)	HH, (1)	HH, (2)	HH, (1)
Ecografia renal				
– Realizadas (n)	5	1	2	1
– Resultado, (n)	R, (3)	SAS, (1)	SAS, (2)	SAS, (1)
Ecocardiograma				
– Realizados (n)	6	1	2	1
– Resultado, (n)	SAS, (6)	HVE → OK, (1)	SAS, (2)	HVE → OK, (1)

* HH = Hepatomegalia homogênia; R = Nefromegalia; HVE = Hipertrofia ventricular esquerda; SAS = Sem alterações significativas; n = número de doentes

QUADRO VII – Morfologia e doseamentos enzimáticos

	TIPO IA	TIPO III	TIPO VI	TIPO IX
Número	5	1	2	1
Microscopia Óptica				
– «Compatível c/ glicogenose»	5	1	2	1
Glicogénio > 5g / 100g	5	1	2	1
Glicose-6-fosfatase < 2 UI/g	5	0	0	0
Amilo-1-6-glicosidase eritrocitária < 1,1 UI/g	0	1	0	0
Fosforilase hepática < 15 UI/g	0	0	2	0
Fosforilase kinase < 17 UI/g	0	0	0	1

QUADRO VIII – Idade no momento do diagnóstico

	TIPO IA	TIPO III	TIPO VI	TIPO IX
Número	6	1	2	1
Diagnóstico – Idade (meses)				
– Mínimo	5	–	30	–
– Mediana	13	5	–	17
– Máximo	42	–	54	–

QUADRO IX – Terapêutica instituída

	TIPO IA	TIPO III	TIPO VI	TIPO IX
Número	6	1	2	1
Nutricional	6 &	1	2	1
Alcalinizante	4	0	0	0

& Alimentação gástrica contínua nocturna - 3

QUADRO X – Situação actual

	TIPO IA	TIPO III	TIPO VI	TIPO IX
Número	6	1	2	1
Melhoria clínica	4	1	2	1
Melhoria laboratorial	4	1	2	1
Complicações ①				
– Baixa estatura	3	0	0	1
– Índice nutricional < 90	1	0	0	0
– Fracturas patológicas	1	0	0	0
– Múltiplos internamentos	1	0	0	0
Óbito	1	0	0	0

Nenhum doente apresentou: proteinúria ou alteração da função renal
cirrose, adenoma ou carcinoma hepáticos
gota, litíase renal
pancreatite
cardiomiopatia
atraso psicomotor

Discussão

A glicose é a principal fonte de energia das células dos mamíferos, havendo vantagem no seu armazenamento, quando em excesso, para posterior utilização. O glicogénio é a forma de armazenamento da glicose em todas as espécies animais ⁽¹⁻³⁾. Este armazenamento é mais abundante no fígado e no músculo ⁽¹⁻³⁾.

As glicogenoses são doenças hereditárias, raras, causadas por defeitos enzimáticos da degradação do glicogénio, resultando no armazenamento de quantidades anormais de glicogénio e/ou glicogénio com uma estrutura alterada ⁽¹⁻⁴⁾. Algumas deficiências afectam unicamente um órgão, outras podem afectar vários órgãos. Apresentam, geralmente, transmissão autossómica recessiva. A sua incidência, na Europa, varia entre 1/20.000 a 1/25.000 recém-nascidos ^(1,2). Em termos clínicos, podem classificar-se em hepáticas (tipos 0, I, III, IV, VI e IX),

musculares (tipos V, VII) ou generalizadas (tipo II), consoante os tecidos predominantemente afectados ⁽¹⁻³⁾.

O nosso trabalho visou apenas as glicogenoses hepáticas, que correspondem a cerca de 80% de todas as glicogenoses ^(1,2).

A **glicogenose de tipo Ia ou doença de von Gierke** foi o tipo mais frequente no nosso estudo, representando 6/10 dos nossos doentes (Quadro I). É causada pela deficiência de actividade da glucose-6-fosfatase no fígado, rim e mucosa intestinal, resultando na excessiva acumulação de glicogénio nestes órgãos ⁽¹⁻³⁾. A deficiência de actividade da glucose-6-fosfatase no fígado é responsável por uma inadequada conversão de glucose-6-fosfato em glucose, através das vias de glicogenólise e da gluconeogénese, causando rápida instalação de hipoglicémia com o jejum ^(1-3,5). As principais manifestações clínicas são: hipoglicémia, hepatomegalia, atraso de crescimento, acidemia láctica, hiperuricemia e hiperlipidemia ^(1-3,5).

Nos nossos doentes as manifestações clínicas iniciais foram a hipoglicemia (4/6) e a hepatomegalia (2/6) (Quadro III). Apesar da hipoglicemia ter sido a manifestação clínica mais precoce ela não foi inicialmente relacionada com esta patologia. Quatro doentes foram referidos à nossa Unidade para esclarecimento de hepatomegalia. O diagnóstico pode ser suspeitado numa base clínica e em valores anormais da glicemia, lactato e lípidos; contudo, o diagnóstico definitivo requer uma biópsia hepática para demonstrar a deficiência de actividade da glucose-6-fosfatase ⁽¹⁻³⁾. Numa rapariga não foi realizada biópsia hepática mas, pelas razões já apontadas, foi considerada como pertencendo ao grupo das glicogenoses de tipo Ia (Quadro VII). A terapêutica visa manter a glicemia > 70 mg/dl (3,9 mM), o lactato entre 18 e 45 mg/dl (2-5 mM), o lactato na urina de 12 horas entre 2,7 e 9 mg/dl (0,3-1,0 mM), a razão lactato/creatinina na urina de 12 horas entre 0,06-0,20 e promover um crescimento normal ^(1-3, 5-7). Assim, a terapêutica consiste em medidas dietéticas, terapêutica farmacológica e, eventualmente, transplantação hepática ⁽¹⁻³⁾. Quanto à dieta salienta-se: necessidade de refeições frequentes durante o dia e noite (variável de criança para criança); o valor calórico deve provir dos hidratos de carbono (60-65%), lípidos (20-30%) e proteínas (10-15%); inclusão precoce de polímeros de glucose (arroz, massas, batata, amido de milho cru, etc.) ^(1-3, 5-7). Além disso, a dieta deverá ser restrita em lactose e isenta em frutose/sacarose (porque não podem ser convertidas em glucose livre) ^(1-3, 5-7). Os hidratos de carbono complexos têm diferentes velocidades de hidrólise e originam diferentes curvas de glicemia pós-prandial (o amido de milho cru mantém a glicemia normal durante cerca de seis horas enquanto que a batata a mantém durante menos de uma hora) ^(1-3, 5-7). O amido cru é pouco utilizado abaixo dos dois anos (porque a amilase salivar e pancreática têm, ao nascer, uma actividade extremamente baixa que vai aumentando gradualmente a partir do primeiro ano de vida) ^(1-3, 5-8). O benefício máximo é atingido entre os dois e os quatro anos de idade ^(1-3, 5-7). Quando possível utiliza-se alimentação gástrica nocturna ^(1-3, 5-7). Esta deverá corresponder a 1/3 a 2/5 das calorias diárias ^(1-3, 5-7). Deve ser administrada durante 12 horas, sendo o ritmo de infusão personalizado para cada criança. Deve iniciar-se não mais do que uma hora após a última refeição e o pequeno almoço deve ser tomado não mais do que 15 minutos após terminar a infusão gástrica nocturna ^(1-3, 5-7). Três doentes necessitaram e tiveram acesso a alimentação gástrica nocturna contínua (Quadro VII). Actualmente, apenas um doente está com este tipo de alimentação. O uso da alimentação gástrica nocturna e do amido cru vieram revolucionar o tratamento da glicogenose de tipo I ⁽²⁾. Salienta-se ainda que estes doentes são susceptíveis a desequilíbrios metabólicos graves quando é perturbado o seu esquema alimentar, o que

pode acontecer na presença de infecções banais, sobretudo quando há vômitos e/ou diarreia ^(1-3, 5). Infelizmente, foi o que sucedeu a um rapaz com 11 anos de idade que faleceu (chegou cadáver ao seu hospital de referência) na sequência de descompensação metabólica aguda (Quadros I e X). A terapêutica farmacológica é constituída fundamentalmente pela administração de bicarbonato (se acidose persistente e/ou hiperuricemia), alopurinol (se hiperuricemia, para manter níveis de ácido úrico sérico < 6,4 mg/dl), suplementos de cálcio e polivitamínicos (devido às restrições dietéticas) ⁽¹⁻³⁾. Quatro doentes necessitaram de suplementação com bicarbonato, todos por acidose persistente. A transplantação hepática corrige as alterações metabólicas mas só deverá ser realizada se as medidas dietéticas falharem ou ocorrer transformação neoplásica ⁽¹⁻³⁾. A transplantação renal poderá ser realizada em doentes com insuficiência renal terminal, contudo não corrige as alterações metabólicas ^(1, 2). Nenhum doente foi submetido a transplantação hepática e/ou renal. Outrora, muitos destes doentes morriam e o prognóstico era reservado nos sobreviventes. Têm sido descritas várias complicações tardias, das quais se salientam: adenoma ou carcinoma hepáticos, litíase renal, proteinúria e insuficiência renal progressiva, gota, xantomas, pancreatite, anemia, osteoporose e fracturas patológicas, quistos ováricos e baixa estatura ⁽¹⁻³⁾. Três doentes apresentavam nefromegalia na ecografia renal (Quadro VI), mas apresentam, até ao momento, função renal normal (taxa de filtração glomerular > 80 ml/min/1,73m²). Um doente sofreu fracturas patológicas após traumatismo mínimo. Três doentes apresentam uma estatura abaixo do percentil 3 quando relacionada com a estatura média dos pais. Se a glicemia foi mantida dentro de valores normais será de esperar: redução da hepatomegalia, lactacidemia, e uricemia, normalização da velocidade de crescimento, e não desenvolvimento de adenomas hepáticos ^(1, 2). Contudo, tal nem sempre se verifica. Houve melhoria clínico-laboratorial em quatro doentes (Quadro IX). A glicogenose de tipo Ia tem transmissão autossómica recessiva, sendo possível o diagnóstico pré-natal através da biópsia hepática fetal geralmente realizada entre as 18 e as 22 semanas de gestação ⁽¹⁻³⁾.

A **glicogenose de tipo III** é causada pela deficiência de actividade da enzima amilo-1-6-glicosidase (enzima desramificante do glicogénio) ⁽¹⁻³⁾. A maioria dos doentes apresentam envolvimento hepático e muscular (tipo IIIa), contudo alguns doentes (cerca de 15%) apresentam unicamente envolvimento hepático (IIIb) ^(1, 2). Durante a lactância, ambos os tipos, podem ser semelhantes à glicogenose de tipo I, apresentando hipoglicemia, hepatomegalia, hiperlipidemia e atraso de crescimento. Contudo, no tipo III o lactato e ácido úrico séricos são geralmente normais ou ligeiramente aumentados ⁽¹⁻³⁾. As transaminases apresentam valores bastante elevados ⁽¹⁻³⁾.

Estas características verificaram-se também no nosso doente (Quadro V). Os sintomas hepáticos melhoram com a idade e desaparecem, geralmente, após a puberdade⁽¹⁻³⁾. Raramente pode desenvolver-se cirrose hepática e acidose tubular renal^(2, 9). O diagnóstico definitivo requer a realização de biópsia hepática e/ou muscular para doseamento enzimático⁽¹⁻³⁾. Também têm sido utilizados fibroblastos, linfócitos e eritrócitos⁽¹⁻³⁾. A dieta é menos rigorosa, não sendo necessário restringir a ingestão de frutose nem lactose^(1, 2). O reforço proteico pode ser benéfico em doentes com miopatia e má evolução estaturponderal^(1, 2, 10). Após a puberdade, desaparecem os sintomas hepáticos e a hipoglicemia, mas surge por vezes a miopatia (tipo IIIa) ou o envolvimento cardíaco^(1, 2). Transmite-se de forma autossómica recessiva e há possibilidade de diagnóstico pré-natal através da cultura de amniócitos e das vilosidades coriônicas⁽¹⁻³⁾.

A **glicogenose de tipo VI** é causada pela deficiência de actividade da fosforilase hepática. É considerada como o tipo mais frequente sendo responsável por cerca de 36,5% de todas as glicogenoses hepáticas^(1, 2). O mesmo não sucedeu na nossa amostra onde ocorreu apenas em dois doentes. Os doentes afectados apresentam precocemente, na infância, hepatomegalia e atraso de crescimento⁽¹⁻³⁾. A hipoglicemia e a hiperlipidemia nem sempre estão presentes, mas quando ocorrem são geralmente ligeiras⁽¹⁻³⁾. Não existe acidemia láctica nem hiperuricemia⁽¹⁻³⁾. O diagnóstico definitivo requer o doseamento da fosforilase (hepatócitos ou elementos figurados do sangue)⁽¹⁻³⁾. O tratamento visa corrigir a hipoglicemia (dieta polifraccionada, rica em hidratos de carbono), contudo a maioria dos doentes não requer nenhum tratamento específico⁽¹⁻³⁾. Geralmente, o prognóstico é bom, tendo os doentes adultos uma estatura normal e uma hepatomegalia mínima. Todavia, têm sido descritos casos de cirrose e tumor hepáticos⁽¹⁾. A glicogenose de tipo VI tem transmissão autossómica recessiva, estando o seu gene mapeado no cromossoma 14⁽²⁾.

A **glicogenose de tipo IX** é causada pela deficiência de actividade da fosforilase quinase, existindo, pelo menos, sob a forma de três tipos distintos (IXa, IXb, IXc) que diferem quanto ao padrão de hereditariedade e à distribuição tecidual⁽³⁾. Os tipos IXa e IXc têm transmissão autossómica recessiva enquanto que o IXb tem uma transmissão ligada ao cromossoma x, estando o seu gene mapeado na região Xp22 do cromossoma x^(1-3, 11, 12). O tipo IXc atinge o fígado e o músculo esquelético enquanto que os tipos IXa e IXb apenas atingem o fígado⁽¹⁻³⁾. A hepatomegalia é geralmente volumosa nos primeiros meses de vida, mas regride com o avançar da idade⁽¹⁻³⁾. A hipoglicemia e a hiperlipidemia raramente estão

presentes e, quando ocorrem, são geralmente ligeiras⁽¹⁻³⁾. As transaminases encontram-se ligeiramente aumentadas⁽¹⁻³⁾. Não existe acidemia láctica nem hiperuricemia⁽¹⁻³⁾. O diagnóstico definitivo requer o doseamento da fosforilase quinase hepática⁽¹⁻³⁾. Geralmente não há necessidade de qualquer terapêutica específica e o prognóstico é favorável⁽¹⁻³⁾. Estes dados condizem com os apresentados pelo nosso doente.

A história das glicogenoses ainda não terminou. Novos desenvolvimentos surgiram nas últimas duas décadas, nomeadamente do ponto de vista clínico, bioquímico, genético e terapêutico, o que levará, certamente, a uma melhoria do prognóstico.

BIBLIOGRAFIA

1. Chen YT, Burchell A. Glycogen Storage Diseases. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 7th ed. New York: Mc Graw Hill, 1995: 935-65.
2. Fernandes J, Chen YT. The Glycogen Storage Diseases. In: Fernandes J, Saudubray JM, van de Berghe G, eds. *Inborn Metabolic Diseases – Diagnosis and Treatment*. 2nd New York: Springer, 1996: 71-85.
3. Kliegman RM. Defects in Metabolism of Carbohydrates. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, eds. *Nelson – Textbook of Pediatrics*. 15th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996: 385-97.
4. Editorial. The history of the glycogen storage diseases. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 423-4.
5. Hayde M, Widhalm K. Effects of cornstarch treatment in very young children with type I glycogen storage disease. *Eur J Pediatr* 1990; 149: 630-3.
6. Chen Y-T, Bazzarre CH, Lee MM, Sidbury JB, Coleman RA. Type I glycogen storage disease: nine years of management with cornstarch. *Eur J Pediatr* 1993; 152: S56-9.
7. Gitzelman R, Spycher MA. Oral cornstarch therapy: is persorption harmless? *Eur J Pediatr* 1993; 152: 592-4.
8. Sousa CS, Levy ML, Gomes AF. Estudo dos enzimas duodenais no lactante. Separata da Imprensa Médica; Lisboa 1951.
9. Cohen J, Friedman M. Renal tubular acidosis associated with type III glycogenosis. *Acta Paediatr Scand* 1979; 68: 779-82.
10. Slonim AE, Coleman RA, Moses SW. Myopathy and growth failure in debrancher enzyme deficiency: improvement with high-protein nocturnal enteral therapy. *J Pediatr* 1984; 105: 906-11.
11. Willems PJ, Grever WJN, Berger R, Fernandes J. The natural history of liver glycogenosis due phosphorilase kinase deficiency: a longitudinal study of 41 patients? *Eur J Pediatr* 1990; 149: 268-71.
12. Maire I, Baussan C, Moatti N, Mathieu M, Lemonnier A. Biochemical diagnosis of hepatic glycogen storage diseases: 20 years French experience. *Clin Biochem* 1991; 24: 169-78.

Correspondência: Armando Fernandes
Serviço de Pediatria – Hospital de Santa Maria
Av. Prof. Egas Moniz
1600 Lisboa

Quinta da Corvina, Lote 36, 1.º Direito
2825 Trafaria
Tel.: 01-294 01 95
e-mail: amrf@mail.telepac.pt