

Glicogenose IXa: Um Diagnóstico a Considerar na Hipoglicemia Cetótica

Glycogen Storage Disease Type IXa: A Diagnosis to Consider in Ketotic Hypoglycemia

Sara Gonçalves Pereira¹, Sara Ferreira^{1,2}, Nanci Baptista^{2,3}, Luísa Diogo^{1,2}, Rui Diogo^{1,2}

Autor Correspondente/Corresponding Author

Rui Diogo [ruialdiogo@gmail.com]

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6236-7926>

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Azinhaga de Santa Comba, Celas, 3000-548, Coimbra

DOI: <https://doi.org/10.29315/gm.1101>

RESUMO

A glicogenose IXa (GSD IXa) é uma doença hereditária do metabolismo do glicogénio, causada por variantes patogénicas no gene *PHKA2*, que codifica a subunidade α da fosforilase quinase hepática. Este estudo descreve seis casos clínicos de rapazes com variantes em hemizigotia no gene *PHKA2*. As manifestações clínicas na apresentação incluíram hipoglicemia cetótica recorrente (n= 4), hepatomegalia (n= 3), hipertrigliceridemia (n= 3) e elevação das aminotransferases (n= 2). Em dois casos observou-se fibrose hepática mínima. A suplementação com polímeros de glicose e proteínas, associada à evicção de jejum prolongado, permitiu a melhoria clínica e normalização laboratorial. Os casos ilustram a variabilidade fenotípica da GSD IXa, que faz diagnóstico diferencial com outras causas de hipoglicemia cetótica recorrentes. Os dados reforçam o valor da deteção da hipoglicemia, com determinação simultânea da cetonemia. A corroboração do diagnóstico pelo estudo genético é útil para orientar o tratamento e permitir o aconselhamento familiar.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Depósito de Glicogénio/genética; Fosforilase Quinase/genética; Hipoglicemia/genética;

ABSTRACT

Glycogen storage disease type IXa (GSD IXa) is a congenital disorder of glycogen metabolism caused by pathogenic variants of the *PHKA2* gene, which encodes the α -subunit of liver phosphorylase kinase. This study presents six cases of boys with hemizygous variants in the *PHKA2* gene. At presentation, manifestations included

1. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal 2. Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo, Centro de Desenvolvimento da Criança, Hospital Pediátrico, Unidade Local de Saúde de Coimbra, Coimbra, Portugal. 3. Serviço de Nutrição e Dietética, Hospital Pediátrico, Unidade Local de Saúde de Coimbra, Coimbra, Portugal

Recebido/Received: 2025-07-25 Aceite/Accepted: 2026-03-19. Publicado online/Published: 2026-07-28

© Gazeta Médica 2026. Re-use permitted under CC BY-NC 4.0. No commercial re-use.

© Gazeta Médica 2026. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial

recurrent ketotic hypoglycemia (n= 4), hepatomegaly (n= 3), hypertriglyceridemia (n= 3) and elevated amino-transferases (n= 2), with evidence of mild liver fibrosis in two cases. Supplementation with glucose polymers and proteins, alongside the avoidance of prolonged fasting, led to clinical improvement and normalization of laboratory results. These cases demonstrate the phenotypic variability of GSD IXa, which makes differential diagnosis with other causes of recurrent ketotic hypoglycemia. The data reinforce the value of detecting hypoglycemia with simultaneous determination of ketonemia. Corroboration of the diagnosis through genetic testing is useful for guiding treatment and enabling family counselling.

KEYWORDS: Glycogen Storage Disease/genetics; Hypoglycemia/genetics; Phosphorylase Kinase/genetics

INTRODUÇÃO

A glicogenose tipo IX (GSD IX) é uma doença rara do catabolismo do glicogénio. Com uma prevalência de 1/100 000, é responsável por 25% das doenças do armazenamento de glicogénio.¹ É causada por défice da fosforilase quinase (PhK), ativadora da fosforilase, enzima glicogenolítica que catalisa a clivagem do glicogénio (Fig. 1). A PhK é composta por quatro subunidades codificadas por oito genes distintos.²

Variantes patogénicas no gene *PHKA2*, que codifica a subunidade α da PhK, provocam deficiência da PhK hepática: GSD IXa. De hereditariedade ligada ao cromossoma X, é a glicogenose IX mais prevalente. O fenótipo é heterogéneo, incluindo hepatomegalia, hipoglicémia cetótica, atraso do crescimento, elevação das aminotransferases e hiperlipidemia.¹⁻⁶ Pode cursar com fibrose hepática, embora a progressão para cirrose seja rara.³ As perturbações do neurodesenvolvimento são manifestações menos reportadas.¹

Atualmente, o diagnóstico é feito por estudo genético.² O tratamento consiste na evicção do jejum prolongado, na suplementação com hidratos de carbono complexos e no reforço proteico da dieta. Os polímeros de glicose, como o amido de milho, permitem evitar a hipoglicémia noturna. O reforço proteico destina-se a fornecer substrato para a neoglicogénese, poupando as massas musculares.^{1,5,7}

Neste contexto, descrevemos seis casos clínicos de crianças do sexo masculino com glicogenose IXa.

CASOS CLÍNICOS

CASO 1

Criança do sexo masculino, natural de França, com hepatomegalia notada em consulta de rotina aos 9 meses.

Nesse contexto, foram detetadas hipoglicémias cetóticas assintomáticas, tendo realizado painel multigénico de 29 genes associados a glicogenoses (Apêndice A) que identificou a variante patogénica c.3505C>T p.(-Gln1169*) em hemizigotia no gene *PHKA2*. O estudo utilizou ADN extraído de sangue periférico, com painel de genes sequenciado na plataforma NextSeq500 (Illumina), utilizando o método de captura *SeqCap EZ Choice* (Roche), com cobertura $\geq 99\%$ a 30x e análise bioinformática de variantes exónicas ± 25 nucleótidos. A variante foi interpretada de acordo com as recomendações da American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Seguido em Portugal desde os três anos, tem-se mantido assintomático, sem hipoglicémias e sem hepatomegalia. Teve hipertrigliceridemia máxima 153 mg/dL, que normalizou após revisão dietética, e elevação transitória das aminotransferases em contexto de faringite. Atualmente com oito anos, cumpre suplementação com amido de milho cru 1 g/kg à ceia e aporte proteico de 2,8 g/kg/dia.

CASO 2

Criança do sexo masculino com episódios de hipoglicémia cetótica com o jejum prolongado notados pelos quatro anos. A investigação de causas endócrino-metabólicas foi inconclusiva. O painel multigénico de 46 genes associados a hipoglicémia (Apêndice B) identificou a variante de significado incerto c.1583A>G p.(His528Arg) no gene *PHKA2*, em hemizigotia. O estudo utilizou ADN extraído de sangue periférico, com painel de genes sequenciado na plataforma Illumina (Miseq), utilizando o método de captura *Sure Select XT HS*, com cobertura de 99,71% a 20x e análise bioinformática de variantes exónicas e intrónicas flanqueantes. A variante foi confirmada por sequenciação de Sanger e interpretada de acordo com as recomendações da ACMG. Atualmente com 10 anos, apesar da suplementação

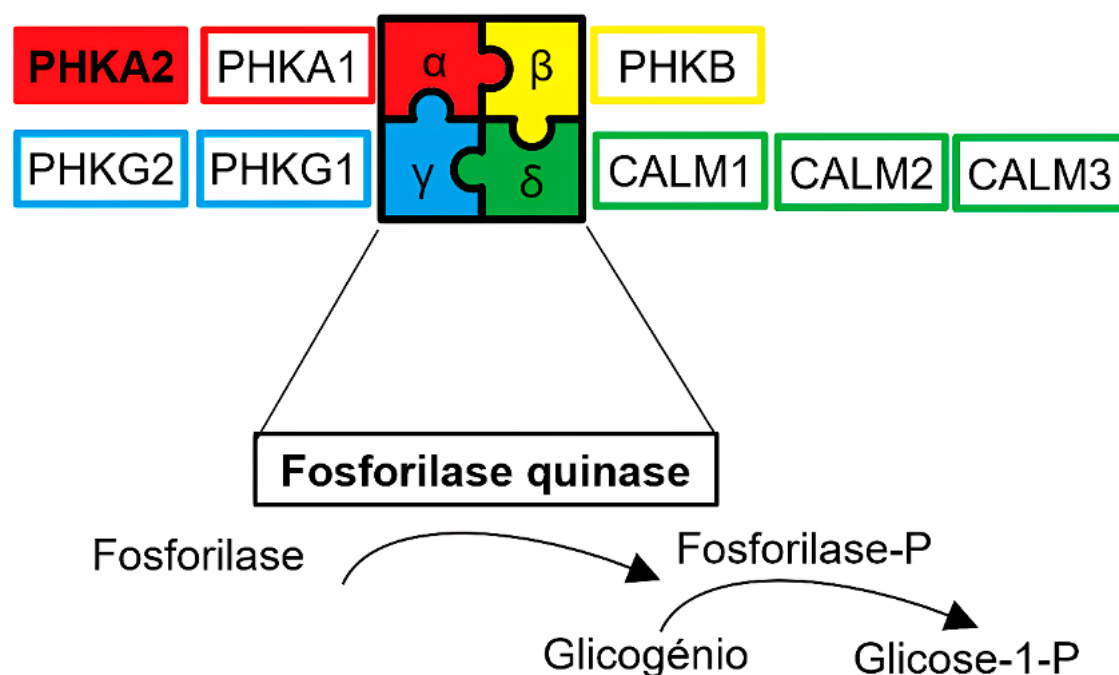


FIGURA 1. Atividade da fosforilase quinase (PhK) e genes que codificam as suas subunidades (imagem original). Na glicogenólise, a PhK ativa a fosforilase, enzima que catalisa a clivagem sequencial das unidades terminais das cadeias de glicogênio, libertando glicose-1-fosfato. A glicogenose IX é causada pelo déficit da PhK, enzima constituída por quatro subunidades: subunidade α , codificada pelos genes *PHKA1* no músculo e *PHKA2* no fígado; subunidade β , codificada pelo gene *PHKB* (expressa no fígado e no músculo); subunidade γ , codificada pelos genes *PHKG1* no músculo e *PHKG2* no fígado; e δ codificada pelos genes *CALM1*, *CALM2* e *CALM3*, de expressão ubíqua.¹ Estão atualmente descritas variantes patogénicas nos genes *PHKA1*, *PHKA2*, *PHKB* e *PHKG2* associadas a glicogenose IX.²

com amido de milho de libertação prolongada à ceia (1,1 g/kg/dia) e do reforço proteico (2,2 g/kg/dia), mantém hipoglicémias esporádicas com o jejum noturno de 10h, que resolvem após a alimentação. As ecografias abdominais e ecocardiogramas são normais; tem critérios eletrocardiográficos de hipertrofia ventricular esquerda.

CASOS 3 E 4

Irmãos do sexo masculino, atualmente com sete e cinco anos, com episódios recorrentes de hipoglicemia cetótica em jejum desde os três anos e os 10 meses, respetivamente. Realizaram painel multigénico de 46 genes associados a hipoglicémia (Apêndice B) que identificou em ambos a variante provavelmente patogénica c.721A>G p.(Ile241Val) no gene *PHKA2*, em hemizigotia. O estudo utilizou ADN extraído de sangue periférico, com painel de genes sequenciado na plataforma Illumina (Miseq), utilizando o método de captura *Sure Select XT*HS, com cobertura de 99,76% a 20x e análise bioinformática de variantes exónicas e intrónicas flanqueantes. A variante foi confirmada por sequenciação de Sanger e interpretada de acordo com as recomendações da ACMG. Ao longo do segui-

to verificou-se uma elevação ligeira e intermitente das aminotransferases em ambos, com ecografias abdominais normais. O irmão mais novo teve hipertrigliceridemia máxima 122 mg/dL que resolveu após o início do tratamento dietético. Apesar da suplementação com maltodextrinas e amido de milho de libertação prolongada (1,5 g/kg/dia) e do reforço proteico (2,4 g/kg/dia), mantém hipoglicémias sintomáticas frequentes em situações de doença, de fácil resolução após a alimentação.

CASOS 5 E 6

Gémeos dizigóticos do sexo masculino, ex-prematuros de 32 semanas por síndrome de HELLP (hemólise, elevação das enzimas hepáticas e trombocitopenia). Suspeita de hipotiroidismo congénito no rastreio neonatal, não confirmado. Realizaram estudo analítico aos 11 meses: hiperaminotransferasemia (AST 428/163 U/L, ALT 380/154 U/L), hipercolesterolemia (colesterol total 229/230 U/L) e hipertrigliceridemia (539/669 U/L), sem sintomas ou hipoglicémia. A ecografia hepática com elastografia revelou hepatomegalia (127/125 mm de eixo longitudinal aos 4 anos) com hiper-refletividade difusa do parênquima e fibrose mínima (F1).

Verificou-se excreção moderada de corpos cetônicos (ácidos 3-hidroxi-butírico e acetoacético) no perfil de ácidos orgânicos urinários do 1º gêmeo. A sequência do exoma completo detetou a variante patogénica c.1210C>T p.(Gln404*) em hemizigotia no gene *PHKA2*, em ambos. O ADN genómico extraído de sangue periférico foi analisado por sequenciação de nova geração (Illumina), após captura das regiões-alvo do exoma completo com sondas de oligonucleótidos (Human All Exon V6, Agilent Technologies). A profundidade média de sequenciação foi de 171x. A variante foi confirmada por sequenciação de Sanger e interpretada de acordo com as recomendações da ACMG. O reforço alimentar com maltodextrinas e amido de milho de libertação prolongada (2,4 g/kg/dia), proteínas (4,6 g/kg/dia) e a evicção do jejum prolongado permitiram a normalização laboratorial. Atualmente com 7 anos, mantêm-se assintomáticos, com hepatomegalia ligeira e hiper-refletividade difusa. Os ecocardiogramas seriados revelam uma ligeira trabeculação do ventrículo esquerdo.

DISCUSSÃO

Foram apresentadas as características clínicas e laboratoriais de seis rapazes com variantes em hemizigotia no gene *PHKA2*, que confirmaram o diagnóstico molecular de GSD IXa em cinco deles (Tabela 1). No Caso 2, o diagnóstico genético foi inconclusivo (variante de significado incerto), mas mantém hipoglicémias cetóticas para além dos sete anos, idade habitual da remissão da hipoglicémia cetótica idiopática,^{8,9} pelo que foi incluído nesta série.

As manifestações iniciais foram hepatomegalia, hipoglicémia cetótica e elevação das aminotransferases, condizentes com a literatura.^{5,6,10,11} Ao longo do seguimento, dois gémeos apresentaram hepatomegalia, com fibrose hepática mínima, concordante com dados prévios que indicam progressão lenta, subclínica, da doença hepática, em alguns casos.^{3,6}

Quatro rapazes tiveram episódios de hipoglicémia cetótica recorrentes, geralmente desencadeados por jejum prolongado e/ou infeções. Este quadro clínico é típico da GSD IXa, em que a deficiência da PhK hepática prejudica a resposta glicémica ao jejum, mantendo a cetogénese e a beta oxidação dos ácidos gordos como mecanismos compensatórios.¹

Laboratorialmente, verificou-se elevação das aminotransferases em cinco dos seis rapazes, refletindo

a disfunção hepatocelular pela acumulação de glicogénio. Dois apresentaram hipercolesterolemia e três hipertrigliceridemia, atribuídas à produção hepática inadequada de glicose e lipólise compensatória.^{4,5,10,11} Adicionalmente, como as hormonas de contrarregulação estimulam a proteólise, está recomendado o reforço proteico (2-3 g/kg/dia) como fonte alternativa de glicose via neoglicogénese, de modo a poupar as massas musculares dos doentes.^{1,2,12}

O ajuste dietético com introdução de polímeros de glicose, aumento do aporte proteico e evicção do jejum prolongado permitiu a melhoria clínica e a normalização laboratorial em todos os doentes. O prognóstico da GSD IXa é habitualmente favorável, com melhoria dos sintomas ao longo dos anos, principalmente na adolescência, com o tratamento dietético adequado.^{2,10} No entanto, devido ao risco de fibrose hepática progressiva e cirrose, é necessário seguimento a longo prazo também na idade adulta.^{1-3, 10, 11}

Destaca-se a variabilidade de apresentação da GSD IXa e a importância da suspeita do diagnóstico e da vigilância clínica e laboratorial regulares destes doentes. O diagnóstico genético é essencial não apenas para o aconselhamento familiar, mas também para a personalização do acompanhamento clínico e nutricional destes doentes.

DECLARAÇÃO DE CONTRIBUIÇÃO /CONTRIBUTORSHIP STATEMENT

SP, SF, RD - Recolha de dados dos doentes, pesquisa bibliográfica e redação do manuscrito.

NB - Redação do manuscrito e peritagem dos aspetos nutricionais dos casos clínicos.

LD - Contribuição na redação do manuscrito, com a sua experiência nos aspetos metabólicos dos casos clínicos e revisão crítica.

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada

SP, SF, RD - Data collection, bibliographic research, and manuscript writing.

NB - Manuscript writing and expertise on the nutritional aspects of the clinical cases.

LD - Contribution to the manuscript writing, with their experience on the metabolic aspects of the clinical cases, and critical review.

All authors approved the final version to be published

TABELA 1. Caracterização clínica, laboratorial, genética e terapêutica das seis crianças do sexo masculino com GSD IXa.

		Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6
APRESENTAÇÃO CLÍNICA							
Idade de apresentação		9 meses	4 anos	3 anos	10 meses	11 meses	11 meses
Somatometria na apresentação	Estatura (z-score)	-1,83 SD	-1,67 SD	+0,06 SD	-1,47 SD	-2,85 SD	-3,37 SD
	Peso (z-score)	+0,05 SD	-1,29 SD	-0,03 SD	-1,46 SD	-1,7 SD	-2,1 SD
	IMC (z-score)	+1,86 SD	-0,27 SD	-0,15 SD	-0,82 SD	+0,26 SD	+ 0,22 SD
Manifestação inicial		Hepatomegalia	Hipoglicémias cetóticas	Hipoglicémias cetóticas	Hipoglicémias cetóticas	Hepatomegalia	Hepatomegalia
Hipoglicémias cetóticas		Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não
Idade primeira hipoglicemia		9 meses	4 anos	3 anos	10 meses	-	-
Número de hipoglicémias		ND	10	12	23	0	0
Hepatomegalia		Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim
EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO							
Glicemia mínima (mg/dL) (v.r. 50-100)		ND	33	22	27	54	58
Cetonemia máxima (mmol/L) (v.r. <0,3)		ND	5,9	2,7	4,2	1,4	0,6
Cetonúria (tira teste) (v.r. 0)		ND	+++	+	ND	+++	ND
Aminotransferases	ALT (U/L) (v.r. 9-25)	281	26	60	51	428	163
	AST (U/L) (v.r. 21-44)	117	14	89	49	380	154
Perfil lipídico	Colesterol total (mg/dL) (v.r. <170)	131	183	131	161	229	230
	Colesterol LDL (mg/dL) (v.r. <110)	86	103	86	123	185	ND
	Colesterol HDL (mg/dL) (v.r. >45)	36	65	42	46	13	ND
	Triglicerídeos (mg/dL) (v.r. <75)	153	56	31	122	539	669
Ecografia hepática		Normal	Normal	Normal	Normal	Hepatomegalia Fibrose F1	Hepatomegalia Fibrose F1
Ecocardiograma		Normal	Normal	Normal	ND	Trabeculação VE ligeira	Trabeculação VE ligeira
eletrocardiograma		Normal	Hipertrofia VE	Normal	ND	Normal	Normal
Variante PHKA2 em hemizigotia		c.3505C>T	c.1583A>G	c.721A>G	c.721A>G	c.1210C>T	c.1210C>T
EVOLUÇÃO E TRATAMENTO ATUAL							
Idade atual		8 anos	10 anos	7 anos	5 anos	7 anos	7 anos
Somatometria atual	Estatura (z-score)	-2,09 SD	-1,45 SD	+0,44 SD	-0,92 SD	-2,06 SD	-2,16 SD
	Peso (z-score)	-0,95 SD	-0,94 SD	+1,83 SD	+0,97 SD	-2,28 SD	-2,18 SD
	IMC (z-score)	+0,61 SD	-0,08 SD	+2,16 SD	+2,24 SD	-1,29 SD	-1,03 SD
Neurodesenvolvimento		Perturbação sons da fala	Perturbação sons da fala	Normal	Perturbação linguagem	Perturbação sons da fala	Perturbação sons da fala
Valor energético total (kcal/kg/dia)		78	57	52	67	94	94
Hidratos de carbono (% VET)		58	57	59	60	57	57
Aporte proteico (g/kg/dia)		2,8	2,2	2,4	2,4	4,6	4,6
Polímeros de glicose (g/kg/dia)		1	1,1	1,5	1,5	2,5	2,5

Legenda: ALT – alanina-aminotransferase; AST – aspartato-aminotransferase; IMC – índice de massa corporal; ND – não disponível; SD – desvio padrão; VE – ventrículo esquerdo; VET – valor energético total; v.r. – valor de referência.

DECLARAÇÃO DE CONTRIBUIÇÃO /CONTRIBUTORSHIP STATEMENT

SP, SF, RD - Recolha de dados dos doentes, pesquisa bibliográfica e redação do manuscrito.

NB - Redação do manuscrito e peritagem dos aspetos nutricionais dos casos clínicos.

LD: Contribuição na redação do manuscrito, com a sua experiência nos aspetos metabólicos dos casos clínicos e revisão crítica.

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada

SP, SF, RD - Data collection, bibliographic research, and manuscript writing.

NB - Manuscript writing and expertise on the nutritional aspects of the clinical cases.

LD: Contribution to the manuscript writing, with their experience on the metabolic aspects of the clinical cases, and critical review.

All authors approved the final version to be published

DECLARAÇÃO DE CONTRIBUIÇÃO /CONTRIBUTORSHIP STATEMENT

SP, SF, RD - Recolha de dados dos doentes, pesquisa bibliográfica e redação do

manuscrito.

NB - Redação do manuscrito e peritagem dos aspetos nutricionais dos casos clínicos.

LD: Contribuição na redação do manuscrito, com a sua experiência nos aspetos

metabólicos dos casos clínicos e revisão crítica.

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada

SP, SF, RD - Data collection, bibliographic research, and manuscript writing.

NB - Manuscript writing and expertise on the nutritional aspects of the clinical cases.

LD: Contribution to the manuscript writing, with their experience on the metabolic aspects of the clinical cases, and critical review.

All authors approved the final version to be published

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

CONSENTIMENTO: Consentimento do doente para publicação obtido.

PROVENIÊNCIA E REVISÃO POR PARES: Não comissionado; revisão externa por pares.

ETHICAL DISCLOSURES

CONFLICTS OF INTEREST: The authors have no conflicts of interest to declare.

FINANCING SUPPORT: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

CONFIDENTIALITY OF DATA: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

PATIENT CONSENT: Consent for publication was obtained.

PROVENANCE AND PEER REVIEW: Not commissioned; externally peer-reviewed.

REFERÊNCIAS

1. Kishnani PS, Goldstein J, Austin SL, Arn P, Bachrach B, Bali DS, et al. Diagnosis and management of glycogen storage diseases type VI and IX: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 2019;21:772-89. doi:10.1038/s41436-018-0364-2
2. Herbert M, Goldstein JL, Rehder C, Austin S, Kishnani PS, Bali DS. Phosphorylase Kinase Deficiency. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle: University of Washington, Seattle;2018. [accessed Jan 2025] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55061/>
3. Tsilianidis LA, Fiske LM, Siegel S, Lumpkin C, Hoyt K, Waserstein M, et al. Aggressive therapy improves cirrhosis in glycogen storage disease type IX. *Mol Genet Metab*. 2013;109:179-82. doi:10.1016/j.ymgme.2013.03.009
4. Bali DS, Goldstein JL, Fredrickson K, Austin S, Pendyal S, Rehder C, et al. Clinical and Molecular Variability in Patients with PHKA2 Variants and Liver Phosphorylase b Kinase Deficiency. *JIMD Rep*. 2017;37:63-72. doi:10.1007/8904_2017_8
5. Chen MA, Weinstein DA. Glycogen storage diseases: Diagnosis, treatment and outcome. *Translational Sci Rare Dis*. 2016;1:45-72. doi:10.3233/trd-160006
6. Roscher A, Patel J, Hewson S, Nagy L, Feigenbaum A, Kronick J, et al. The natural history of glycogen storage disease types VI and IX: Long-term outcome from the largest metabolic center in Canada. *Mol Genet Metab*. 2014;113:171-6. doi:10.1016/j.ymgme.2014.09.005
7. Ross KM, Ferrecchia IA, Dahlberg KR, Damska M, Ryan PT, Weinstein DA. Dietary Management of the Glycogen Storage

Diseases: Evolution of Treatment and Ongoing Controversies. *Adv Nutr.* 2020;11:439-46. doi: 10.1093/advances/nmz092

8. Drachmann D, Hoffmann E, Carrigg A, Davis-Yates B, Weaver V, Thornton P, et al. Towards enhanced understanding of idiopathic ketotic hypoglycemia: a literature review and introduction of the patient organization, Ketotic Hypoglycemia International. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16:173. doi: 10.1186/s13023-021-01797-2
9. Brown LM, Corrado MM, van der Ende RM, Derks TG, Chen MA, Siegel S, et al. Evaluation of glycogen storage disease as a cause of ketotic hypoglycemia in children. *J Inher Metab Dis.* 2015;38:489-93. doi: 10.1007/s10545-014-9744-1
10. Benner A, Alhaidan Y, Lines MA, Brusgaard K, De Leon DD, Sparkes R, et al. PHKA2 variants expand the phenotype of phosphorylase B kinase deficiency to include patients with ketotic hypoglycemia only. *Am J Med Genet A.* 2021;185:2959-75. doi: 10.1002/ajmg.a.62383
11. Geramizadeh B, Ezgu F, Beyzaei Z. Glycogen storage disorder types IX: the mutation spectrum and ethnic distribution. *Orphanet J Rare Dis.* 2024;19:475. doi: 10.1186/s13023-024-03488-0
12. Kalkan Uçar S, Elek A, Yazıcı H, Atik Altınok Y, Yüksel Yanbolu A, Erdem F, et al. Nutritional management and genotyping of clinical nutrition in patients with glycogen storage diseases type VI and IX. *Eur J Clin Nutr.* 2025;79:723-30. doi: 10.1038/s41430-025-01614-0

APÊNDICE A

Lista dos 29 genes incluídos no painel de glicogenoses (NGS):

AGL, ALDOA, ENO3, EPM2A, G6PC, GAA, GBE1, GYG1, GYG2, GYS1, GYS2, LAMP2, LDHA, NHLRC1, PFKM, PGAM2, PGK1, PGM1, PHKA1, PHKA2, PHKB, PHKG2, PRKAG2, PRKAG3, PYGL, PYGM, RBCK1, SLC2A2, SLC37A4

APÊNDICE B

Lista dos 46 genes incluídos no painel de hipoglicemia (NGS):

ACADM, ACDS, ACADSB, ACADVL, ACSF3, AGL, ALDOB, CP-T1A, CPT2, ETFA, ETFB, ETFDH, FBP1, G6PC, GALE, GALK1, GALT, GCK, GK, GLUD1, GYS2, HADH, HADHA, HADHB, HK1, HMGCL, HMGCS2, HSD17B10, KCNJ11, MLYCD, MPI, OXCT1, PC, PCK1, PCK2, PGM1, PHKA2, PHKB, PHKG2, PMM2, PYGL,