

Malabsorción de glucosa-galactosa: a propósito de 4 casos y revisión de la literatura

Ouardia Ibsaine,¹ Karim Ait idir,² Hassina Berrah,² Zakia Arada²

¹ Servicio de Pediatría B. Hospital Universitario Nafissa Hamoud.

² Servicio de Pediatría. Centro Militar de Consultas Especializado.

Hussein Dey, Argel, Argelia.

Acta Gastroenterol Latinoam 2018;48(1):48-51

Recibido: 22/11/2016 / Aceptado: 30/10/2017 / Publicado ON-line: 19/03/2018

Resumen

La malabsorción de glucosa-galactosa (MGG) es una enfermedad genética muy poco frecuente. Se debe a una anomalía en el transportador intestinal específico. Es responsable de una diarrea de debut neonatal. En este artículo presentamos cuatro casos de tres familias diferentes. La sintomatología inicial fue diarrea neonatal, complicada posteriormente con deshidratación y/o malnutrición. Las pruebas de exclusión y reintroducción, así como una nutrición sin glucosa y sin galactosa, han confirmado el diagnóstico. Con dieta basada sobre fórmulas azucaradas con fructosa, la evolución fue favorable.

Palabras claves. Malabsorción de glucosa y de galactosa, diarrea neonatal, pruebas de exclusión y reintroducción, dieta, genética.

Glucose-galactose malabsorption: about 4 cases and review of literature

Summary

The glucose-galactose malabsorption is an exceptional genetic disorder. It is due to an anomaly of an intestinal specific transporter of these two monosaccharides. In this article, we present four cases from three different families. The initial symptomatology was a neonatal diarrhea complicated later of dehydration and / or of malnutrition. The tests of exclusion and reintroduction and success of nutrition without glucose and galactose have confirmed the diagnosis. Under diet based on formulae sweetened with fructose, the evolution was favorable.

Key words. Glucose-galactose malabsorption, neonatal diarrhea, tests of exclusion and reintroduction, diet, genetic.

La MGG representa una causa excepcional de diarrea neonatal.¹ Se manifiesta con diarrea precoz, acuosa, grave al momento de empezar la alimentación con leche materna o artificial, provocando rápidamente un cuadro clínico de deshidratación aguda, que anticipa una malnutrición. Es una diarrea que desaparecerá tras la exclusión de todos los sustratos que contengan glucosa o galactosa, y también bajo una dieta exclusivamente de fructosa.

Correspondencia: Karim Ait idir
Correo electrónico: aitidir22@gmail.com

Casos clínicos

Se trata de 4 lactantes de tres familias diferentes (2 varones, 2 mujeres y, entre ellos, dos hermanos afectados). En todos los casos había consanguinidad. Se constató en la familia 1 dos casos de mortalidad a los 10 y 60 días. Los casos son resumidos en la Tabla 1.

Tabla 1. Presentación de los casos clínicos.

Casos clínicos	Familia 1		Familia 2	Familia 3
	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Sexo (F/M)	F	M	F	M
Consanguinidad	Sí	Sí	Sí	Sí
Antecedente de mortalidad precoz por diarrea	Hermana 10 días Hermano 2 meses		Hermana 2 meses	
Lactancia	Materna	Materna	Materna y artificial	
Debut de los síntomas (días)	3	6	10	5
Fecha del diagnóstico (días)	15	6	45	75
Fecha del inicio de la dieta (días)	30	6	65	90
Deshidratación	Sí	No	Sí	Sí
Malnutrición	Moderada	No	Moderada	Severa

El síntoma inicial fue la diarrea neonatal que ocurrió en los 10 primeros días. Tres de los casos han sido con leche materna exclusivamente. También se ha observado deshidratación en tres casos, seguida de malnutrición por diarrea crónica, excepto en el caso 2 que se benefició de un diagnóstico precoz gracias al antecedente familiar (hermana). En los otros tres casos el diagnóstico fue establecido entre los 12 y 70 días.

Antes del diagnóstico de MGG, fueron inicialmente sospechados otros: diarrea infecciosa, intolerancia a la

lactosa (tres veces), clorhidrorrea congénita y alergia a la leche de vaca (caso 4).

Las pruebas sanguíneas realizadas encontraron una calcemia y un ionograma plasmático (Na, K, Cl) normales, y una acidosis metabólica en dos casos (casos 1 y 4). La determinación de la IgE específica a la leche de vaca fue negativa (caso 4). El ionograma en materia fecal efectuado en tres casos (casos 1, 3 y 4) fue normal, así como el coprocultivo; la cromatografía hecha en los mismos pacientes objetivó la presencia de glucosa y galactosa, así como también una glucosuria en el paciente 3. No se realizó el estudio biológico molecular ni la prueba de sobrecarga de glucosa y galactosa.

El diagnóstico de MGG fue mantenido en tres casos ante la remisión de la diarrea tras un reposo digestivo y una nutrición parenteral, y confirmado en todos los pacientes gracias a las manipulaciones dietéticas: desaparición de la sintomatología bajo dieta azucarada con fructosa y la reaparición de la diarrea al suministrar alimentos con glucosa o galactosa, como la leche estándar o sin lactosa o hidrolizados de proteínas o sopa de zanahoria (Tabla 2).

Tabla 2. Manipulaciones dietéticas en los 4 casos.

Dieta utilizada	Número de observaciones	Resultados
Hidrolizados de proteínas	1	Fracaso
Perfusión	3	Éxito
Leche sin lactosa	3	Fracaso
Sopa de zanahoria	1	Fracaso
Fórmulas con fructosa	4	Éxito

La dieta con fructosa se empezó sin retraso únicamente en el caso 2; sin embargo, en otros casos se inició entre los 15 y 20 días. El crecimiento pondoestatural fue satisfactorio en tres casos, excepto en el 1 que presentó malnutrición moderada a los 8 meses. No obstante, se produjeron episodios de deshidratación y de diarrea relacionados con una falta o error alimentario en la preparación a base de fructosa (administración de leche normal). Una tolerancia relativa o importante ha sido obtenida entre 1 y 5 años de evolución.

Discusión

La malabsorción congénita a la glucosa y a la galactosa es un trastorno excepcional. Desde su primera descripción en el año 1962 por Laplane en Francia,² y Lindquist y Meeuwisse en Suecia,³ solo 300 observaciones han sido publicadas.³ En un estudio francés realizado en la región oeste (Bretagne, Centre, Pays-de-Loire et Poitou-Charentes) se constataron únicamente 7 casos entre 1984 y 2010, con una prevalencia estimada de 1/461.⁴ Es una patología genética de herencia autosómica recesiva. La consanguinidad es la regla general, que se encontró en todos nuestros casos (dos de ellos pertenecen a la misma familia). Assiri la mencionó en su estudio publicado sobre 5 casos árabes.⁵

La glucosa y la galactosa son sustratos energéticos de la célula y para su ingreso requieren una proteína transportadora en la membrana celular, la SGT1, de baja capacidad y de alta afinidad, que se encuentra esencialmente en el sistema gastrointestinal. Este transportador es específico para la absorción de glucosa y galactosa en las células epiteliales del ribete en cepillo.

En las condiciones fisiológicas, se efectúa un transporte acoplado, en el que se ingresan simultáneamente al enterocito sodio y glucosa o galactosa. La malabsorción resulta de una anomalía ubicada en el borde en cepillo de los enterocitos del intestino delgado, en particular el íleon. Se trata de un defecto del transportador, que es ineficaz, no funcional e incapaz de realizar el transporte de las hexosas concernidas;^{6,7} esto resultó de muchas mutaciones identificadas que afectaron el gen SLC5A124 localizado en el cromosoma 22.⁸ Por otra parte, hay que señalar que la fructosa se transporta con otros transportadores GLUT5 y GLUT2 de la luz intestinal hasta que llegue al enterocito, lo que permite proponer una dieta a base de fructosa como alternativa terapéutica en caso de MGG. También, SGT1 y SGT2 son responsables del transporte de la glucosa a nivel renal, precisamente tubular; así en el caso de un defecto, se puede producir una glucosuria intermitente o permanente.⁹ En nuestros casos presentados, solo había glucosuria en el caso 3.

La acumulación de la glucosa y galactosa no absorbidas provoca diarrea osmótica. Estos monosacáridos van a someterse a un proceso de fermentación por bacterias cólicas con producción de ácidos volátiles y ácido láctico, iniciando así una liberación de hidrógeno y gas carbónico con disminución del pH fecal.¹⁰ Se trata de una diarrea de fermentación que aparece inmediatamente tras la ingesta de la leche materna o de cualquier preparación que contenga lactosa, sacarosa o dextrina maltosa. Así, los pacien-

tes con este trastorno genético manifiestan diarrea grave con heces ácidas, explosivas, acuosas, y que provoca deshidratación aguda en el período neonatal, o malnutrición más tarde (como fue observado en 3 de nuestros casos), retrasando así el diagnóstico. Este tipo de diarrea cesa al excluir todas las fuentes de estos dos monosacáridos. La mucosa yeyunal y la actividad de las oligosacaridasas en el borde en cepillo son normales.

El diagnóstico se basa esencialmente en las manipulaciones dietéticas por pruebas de absorción oral con determinación de H₂ espirado. Sin embargo, la existencia de un antecedente familiar lo facilita más.¹⁰

Algunos trastornos metabólicos e hidroeléctricos, aunque son raros, pueden acompañar la MGG. Así, un 25% de los casos han sido descritos asociados con hipernatremia con/sin gangrena,¹¹ como lo notó Assiri (3 niños sobre 5 con hipernatremia, un caso de gangrena).⁵ También, una hipercalcemia con nefrocalcinosis ha sido descrita, pero es extremadamente rara.⁵⁻¹² Estas complicaciones no han sido mencionadas en nuestra serie.

La buena respuesta a una dieta con fructosa sin fuentes de glucosa y de galactosa constituye la piedra angular del tratamiento, permitiendo una desaparición completa de la sintomatología y un crecimiento normal. Se utiliza preparación dietética para lactantes especialmente adaptada: la galactomina 19 azucarada exclusivamente con fructosa.^{1,2} Cabe señalar también que ciertos medicamentos están prohibidos, tales como las sales de rehidratación oral y otros antibióticos (la amoxicilina), por su contenido en glucosa.

En nuestro país, la no disponibilidad de dietas específicas (Galactomin19) ocasiona un retraso enorme en el tratamiento de los pacientes con MGG, como fue anotado en 3 de los 4 enfermos. Dado que no disponemos de dietéticos experimentados en nuestro servicio, hemos recurrido a los expertos del servicio de Gastroenterología Pediátrica Jeanne de Flandre (Francia), a fin de establecer un programa de diversificación adaptado para cada uno de nuestros pacientes. Generalmente la evolución es favorable con la adquisición de una tolerancia a la leche, el azúcar o el almidón. Esto puede explicarse por una parte debido a la adaptación de la flora intestinal, y por otra, a la persistencia de una actividad residual del transportador.⁷

Conclusión

La MGG es una enfermedad excepcional, provoca diarrea severa y precoz a debut neonatal. La dieta con fructosa contribuye a la desaparición de la sintomatología

y mantiene un crecimiento casi normal del niño afectado. A pesar de su escasez, la MGG debe ser conocida porque el diagnóstico es fácil y es de buen pronóstico.

Sostén financiero. *Ninguno.*

Referencias

1. Wright EM, Martin MG, Turk E. Intestinal absorption in health and disease-sugars. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 943-956.
2. Laplane R, Polonovski C, Etienne M, Debray P, Lods J-C, Pissarro B. L'Intolérance aux sucres a transfert intestinal actif: ses rapports avec l'intolérance au lactose et le syndrome cœliaque. *Archives Française de Pédiatrie* 1962; 19: 895-944.
3. Lindquist B, Meeuwisse GW. Chronic diarrhea caused by monosaccharide malabsorption. *Acta Paediatrica* 1963; 51: 674-685.
4. Chedane-Girault CC, Dabadie A, Maurage C, Piloquet H, Chailoux E, Colin E, Pelatan C, Giniès JL. Diarrhée néonatale par malabsorption du glucose et du galactose: à propos de 7 observations. *Archives de Pédiatrie* 2012; 19: 1289-1292.
5. Assiri A, Saeed A, Alnimri A, Sarfaraz A, Elshazalay S, Jameel S. Five Arab children with glucose-galactose malabsorption. *Paediatrics and International Child Health* 2013; 33: 108-110.
6. Wright EM, Turk E, Martin MG. Molecular basis for glucose galactose malabsorption. *Cell Biochemistry and Biophysics* 2002; 36: 115-121.
7. Lam JT, Martín MG, Turk E, Hirayama BA, Bosshard NU, Steinmann B, Wright EM. Missense mutations in SGLT1 cause glucose-galactose malabsorption by trafficking defects. *Biochemistry and Biophysics Acta* 1999; 1453: 297-303.
8. Martin MG, Turk E, Lostao MP, Kerner C, Wright EM. Defects in Na⁺/glucose cotransporter (SGLT1) trafficking and function cause glucose-galactose malabsorption. *Nat Genet* 1996; 12: 216-220.
9. Wright EM, Martin GM, Turk E, Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. *Familial glucose-galactose malabsorption and hereditary renal glycosuria. The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 8th edn. McGraw-Hill, New York 2001; 190: 4891-4908.
10. Abad-Sinden A, Borowitz S, Meyers R, Sutuphen J. Nutrition management of congenital glucose-galactose malabsorption: a case study. *J Am Diet Assoc* 1997; 97: 1417-1421.
11. Steiner R, Nitzan M, Lanchu TC. Hypernatremic dehydration as a sign leading to the diagnosis of glucose-galactose malabsorption in breastfed neonates. *Helv Paediatr Acta* 1984; 39: 275-277.
12. Soylyu OB, Ecevit Ç, Altınöz S, Öztürk AA, Temizkan AK, Maeda M, Kasahara M. Nephrocalcinosis in glucose-galactose malabsorption: nephrocalcinosis and proximal tubular dysfunction in a young infant with a novel mutation of SGLT1. *Eur J of Pediatr* 2008; 167: 1395-1398.