

MABSORÇÃO CONGÊNITA DE GLICOSE E GALACTOSE EM DOIS IRMÃOS

..Elizabeth KAWAKAMI *, Wagner Sérgio SILVESTRINI **,
- Nelson Lourenço MACHADO **, Jam al WEHBA *** e
..... Ulysses FAGUNDES NETO * *

ARQ-A/330

KAWAKAMI, E.; SILVESTRINI, W. S.; MACHADO, N. L.; WEHBA, J. & FAGUNDES NETO, U.
- Mabsorção congênita de glicose e galactose em dois irmãos. Arq. Gastroent., São Paulo,
19(1):38-43, 1982.

RESUMO: Mabsorção congênita de glicose-galactose é uma entidade clínica rara transmitida por um gene autossômico recessivo. O defeito absorptivo encontra-se localizado no sistema de transporte ativo do intestino delgado que é utilizado igualmente pela glicose e pela galactose. Diarreia e parada do crescimento, desde as primeiras semanas de vida, constituem os sintomas mais proeminentes. Descrevemos dois irmãos, filhos de pais consanguíneos, que apresentavam diarreia e parada do crescimento desde o nascimento. Ambas as crianças apresentavam mabsorção de glicose e galactose, mas revelaram completa tolerância à uma fórmula contendo frutose como única fonte de carboidrato. Eles apresentaram curvas glicêmicas planas quando submetidos a teste de tolerância à glicose e galactose; por outro lado, os incrementos dos níveis glicêmicos foram normais após sobrecarga com frutose. Biópsia do intestino delgado realizada em ambos os pacientes evidenciou mucosa do intestino delgado compatível com os padrões de normalidade. Os pacientes, quando submetidos à dieta contendo frutose, como única fonte de carboidratos, apresentaram remissão completa dos sintomas e retomaram seus ritmos normais de crescimento.

UNITERMOS: Glicose, metabolismo, Galactose, metabolismo, Síndromes de mabsorção
Diarreia infantil, etiologia *

Mabsorção congênita de glicose e galactose é uma entidade clínica hereditária, transmitida por gene autossômico recessivo (5, 13, 19), que foi descrita, pela primeira vez e de forma independente, em 1962, por LINDQUIST e MEEUWISSE, na Suécia (13) e LAPLANE e col., na França (11). A partir destas descrições originais, 21 outros casos foram relatados em lactentes e em adultos até o presente momento (10, 12).

A enfermidade caracteriza-se, fundamentalmente, por quadro diarreico grave, com início no período

neonatal, associado a introdução de dieta, contendo glicose e/ou galactose ou, ainda, carboidratos mais complexos, cuja hidrólise resulte em, pelo menos, um desses monossacarídeos e com evolução para cura quando os mesmos são excluídos da dieta.

A fisiopatologia deste processo ainda não está totalmente definida, mas admite-se que o transporte de glicose e galactose, que são similares, sendo ambos absorvidos ativamente, encontra-se alterado, provavelmente devido a um defeito no mecanismo carre-

Médica Pos-Graduanda do Setor de Gastroenterologia do Departamento de Pediatria da Escola Paulista de Medicina- EPM.

** Professor Assistente do Departamento de Pediatria da EPM.

Professor Adjunto do Departamento de Pediatria da EPM. Chefe do Setor de Gastroenterologia.

u * Professor Adjunto do Departamento de Pediatria da EPM.

gador da célula epitelial do intestino delgado (13, 19, 23); além disso, também está prejudicada a absorção destes açúcares através do epitélio renal (1, 15, 17). O aspecto morfológico da mucosa do intestino, assim como a atividade das dissacaridases, estão normais (19).

O propósito deste trabalho é descrever dois pacientes com quadro de má absorção de glicose e galactose, caracterizado em irmãos de uma família de pais consanguíneos. Trata-se da primeira descrição em nosso meio.

RELATO DOS CASOS

Caso nº 1 - D.A.M., sexo feminino, 2 anos e 9 meses de idade, que vem sendo acompanhada desde o nascimento com quadro de diarreia crônica.

Criança nasceu de parto normal, em boas condições, com 3.150 g e 46 cm, produto de primeira gestação sem intercorrências, de pais consanguíneos, primos em primeiro grau. No 3.º dia de vida iniciou quadro diarreico em regime alimentar misto (leite materno e fórmula láctea), apresentando evacuações aquosas, 16 a 25 vezes ao dia. Nesta ocasião procurou atendimento médico, tendo sido medicada com antimicrobiano não absorvível (polimixina B), solução hidratante por via oral e suspensão da fórmula láctea. Informava a mãe que a criança mantinha apetite voraz, boa capacidade de sucção e diurese preservada, a despeito do processo diarreico.

No 13.º dia, devido à persistência da diarreia intensa, realizou-se determinação do pH fecal, que resultou ácido, e pesquisa de substâncias redutoras (SR) nas fezes (Clinitest - Ames), positiva +++, caracterizando intolerância à lactose. Suspendeu-se o aleitamento materno, substituindo-o por fórmula de soja, isento de lactose, contendo sacarose. Como pH fecal revelou-se ácido e a pesquisa de SR foi positiva ++, diagnosticou-se intolerância à sacarose. Foi, então, introduzida fórmula isenta de sacarose, contendo glicose. Apesar das alterações dietéticas, o processo diarreico não cedeu e aos 17 dias de idade foi internada, apresentando sinais clínicos de desnutrição; afebril, mantinha-se hidratada e ativa, peso 2.500 g e comprimento de 48 cm, com hipótese diagnóstica de diarreia aguda prolongada e intolerância secundária à glicose. Foi realimentada com fórmula contendo caseinato de cálcio e administrou-se glicose por via intravenosa, ocorrendo cura do quadro diarreico. Após 6 dias, ganhando peso com esta dieta, tentou-se administração de solução hidratante contendo glicose por via oral e, como não se notou aparecimento de quadro diarreico nítido, a paciente recebeu alta com fórmula contendo glicose.

No mesmo dia, no domicílio, após administração de fórmula contendo glicose foi evidenciada diarreia franca, assim como o pH fecal tornou-se ácido e foi detectada presença de SR nas fezes; a paciente foi reinternada e reintroduzida fórmula com caseinato de cálcio. A diarreia cedeu imediatamente e a paciente

glicosúria que, inicialmente, foram atribuídos à administração de glicose intra-venosa à concentração de 8,5%; esta foi, então, diminuída para 7,5% continuando, a criança, no entanto, a apresentar glicosúria.

Realizou-se teste de sobrecarga oral com glicose, que resultou plano, com incremento máximo de 5 mg% aos 30 minutos. Nesta ocasião, suspeitou-se de quadro de má absorção congênita de glicose e galactose. Acrescentou-se frutose ao casec por via oral, a qual foi perfeitamente tolerada.

A paciente recebeu alta no 16.º dia de internação, com a seguinte prescrição alimentar: caseinato de cálcio a 3%, acrescentado de óleo de soja 5% e frutose 5%, além de complexos vitamínicos e sais minerais (peso = 2.850 g, comprimento = 51,7 cm). Desde a alta hospitalar passou a ser acompanhada no Ambulatório de Gastroenterologia, do Departamento de Pediatria da Escola Paulista de Medicina.

Aos 3 meses, mantinha-se assintomática e em nítido processo de recuperação nutricional pondero-estatural (peso = 4.450 g, comprimento = 54 cm). Nesta ocasião, substituiu-se a fórmula com caseinato, introduzindo-se soja e acrescentando-se papa de cereais. A diarreia reapareceu e a paciente passou a evacuar 9 vezes ao dia, fezes semi-líquidas, havendo concomitantemente, deficiente ganho ponderal. Apesar disso, foi mantida com este regime alimentar, porque colocou-se em dúvida a hipótese diagnóstica inicial de má absorção congênita de glicose e galactose, devido a raridade desta enfermidade, e ao fato da paciente apresentar algum ganho ponderal (Fig. 1).

Aos 10 meses e meio (peso = 6.810 g, comprimento = 64 cm) avaliou-se a função intestinal através do teste de absorção da D-xilose (22): 1a. hora = 40,3; 2a. hora = 31,2 (VN = 1a. hora = 46,0 ± 13,9 mg%; 2a. hora = 40,7 ± 12,3 mg%) (25) e balanço fecal de gordura pelo método de van de KAMER (26): 1,4 g/24 horas <VN = 2,3 ± 0,89 g/24 horas) (24). A biópsia de intestino delgado revelou vilosidades digitiformes, células epiteliais cilíndricas com núcleo em disposição basal e infiltrado inflamatório da lâmina própria discretamente aumentado, praticamente compatível com a normalidade. Dosagem de Na e Cl no suor (Na = 23 mEq/l e Cl = 16 mEq/l) normal.

Considerando-se que as provas de avaliação da função intestinal resultaram normais, a paciente foi encaminhada ao Serviço de Endocrinologia, para investigação do deficiente ganho pondero-estatural. Na ocasião foi afastada qualquer patologia endocrinológica.

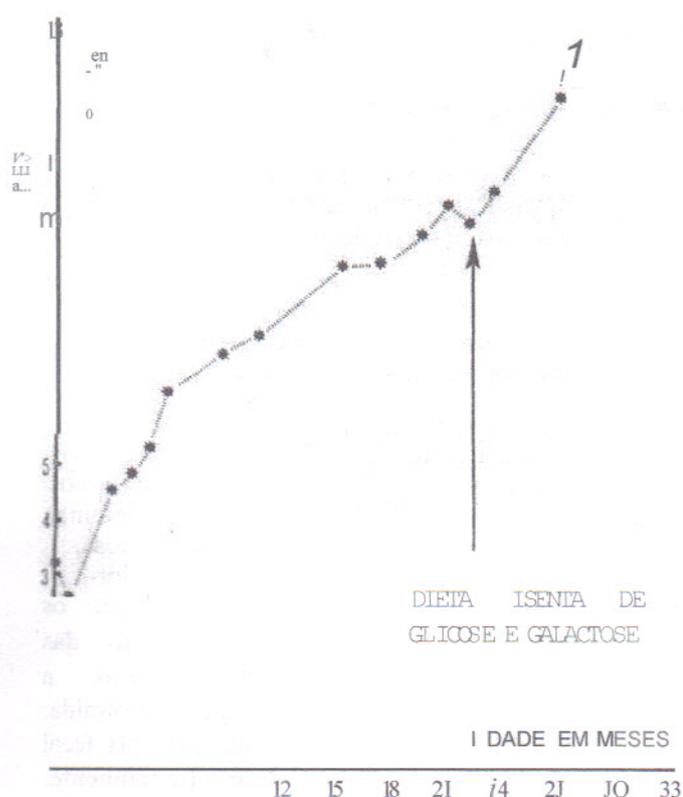


Fig. 1 - Curva de Crescimento pondero-estatural da paciente n.º 1.

Aos 23 meses, a paciente permanecia com queixa de diarreia e apresentava ganho pondero-estatural deficiente (peso = 9.450 g, altura = 76 cm). Durante estes períodos de diarreia, constatou-se a presença de SR nas fezes e pH fecal ácido. Nesta ocasião, reconsiderou-se hipótese inicial de mabsorção congênita de glicose e galactose, apresentando a irmã da paciente, quadro de diarreia crônica de evolução e resposta terapêutica, semelhantes, a qual foi confirmada com a eliminação da glicose e galactose da dieta e introdução de frutose como única fonte de carboidrato. Foi, também, realizado teste de sobrecarga oral de galactose, que resultou plano, com incremento máximo de 5 mg% aos 15 minutos. A paciente apresentou diarreia após a realização deste último procedimento, com pH fecal ácido e presença de SR nas fezes.

Instituiu-se dieta à base de fórmula isenta de glicose e galactose (caseinato de cálcio a 3%, adicionado de óleo de milho 5%), além de complexo vitamínico e sais minerais, e na dieta sólida contendo quantidade mínima permitida de oligo ou polissacarídeos (14). A partir de então, a paciente passou a apresentar ganho ponderal acelerado, tendo alcançado a recuperação nutricional para a variável peso. Atualmente, com 2 anos e 9 meses, pesa 12.900 g e mede 84 cm. Continua recebendo regime alimentar isento de glicose e galactose, mantendo-se totalmente assintomática (Fig. 1).

Caso n.º 2 - L.Y.M., sexo feminino, de 2 anos e 1 mês, com diarreia crônica desde o nascimento. Produto de segunda gestação de pais consanguíneos primos em 1.º grau, nascida de parto cesariana devido a

sofrimento fetal, com 37 semanas e gestação, com 2.270 g e 44 cm.

No quinto dia de vida, recebendo aleitamento materno exclusivo, iniciou quadro diarreico e no 9.º dia procurou atendimento médico. A criança se apresentava desnutrida, mantendo-se hidratada (peso = 1.730 g); modificou-se o regime alimentar introduzindo-se fórmula de soja, suspendendo-se o aleitamento materno.

Aos 12 dias de idade, como a diarreia persistisse, a paciente foi internada em mau estado geral, desidratada, hipotérmica e desnutrida (peso = 1.630 g). Durante a internação, introduziu-se dieta isenta de sacarose, contendo glicose, sem sucesso terapêutico e, posteriormente, fórmula contendo hidrolisado proteico, mas, ainda assim, persistiu o quadro diarreico. Com a introdução de fórmula isenta de açúcar, contendo caseinato de cálcio, a diarreia cessou. Na tentativa de se testar a tolerância oral, acrescentou-se glicose sob a forma de solução hidratante, juntamente com o caseinato, reaparecendo a diarreia. A seguir, administrou-se farinha de soja, acrescentada de óleo, e no 18.º dia de internação, como a diarreia não houvesse cedido e a paciente se apresentasse com desnutrição grave, iniciou-se alimentação parenteral. Após 6 dias em alimentação parenteral, ganhando peso, foi realimentada com fórmula contendo caseinato de cálcio 3%, frutose 5% e óleo vegetal 5%; com este regime dietético permaneceu assintomática e após 20 dias de internação recebeu alta hospitalar (idade = 1 mês e meio, peso = 1.800 g). Constatou-se, durante a internação, vários episódios de glicosúria, mas a determinação da glicemia concomitante resultou normal.

Desde a alta hospitalar, vem sendo acompanhada no Ambulatório de Gastroenterologia, do Departamento de Pediatria da Escola Paulista de Medicina. Aos 5 meses (peso = 4.650 g, altura = 55,5 cm), mantida com este regime alimentar, encontrava-se em franca recuperação nutricional.

Aos 6 meses de idade, realizaram-se teste de sobrecarga com glicose, que resultou em curva plana, com incremento máximo de 15 mg% aos 30 minutos; teste de sobrecarga com galactose, que resultou em curva plana, com incremento máximo de 10 mg% aos 30 minutos, apresentando diarreia após a realização destes dois procedimentos, com presença de SR nas fezes e pH fecal ácido; teste de sobrecarga com frutose (jejum = 49,6; 15' = 68,8; 30' = 79,6; 60' = 51,3 mg%) normal. Avaliou-se a função intestinal através do teste de absorção da D-xilose: 1a. hora = 42,3; 2a. hora = 32,5 mg% (VN = 1a. hora = 46,0 ± 13; 9.º mg (22); 2a. hora = 47,7 ± 12,3 mg% (25), curva de absorção de triglicérides (7, 20): jejum = 80,0; 2a. hora = 130; 4a. hora = 150 mg%, incremento de 60 mg% (VN = incremento de 96,54

intestino delgado revelou vilosidades normais e infiltrado inflamatório da lâmina própria discretamente aumentado, praticamente compatível com a normalidade.

Paciente vem apresentando evolução satisfatória encontrando-se assintomática, mantida em regime alimentar isento de glicose e/ou galactose e dieta sólida com quantidade mínima aconselhada de cereais (15). Atualmente, com 2 anos e 1 mês de idade, apresenta-se entre as curvas 1 e 2 considerando-se o gráfico de crescimento pondero-estatural (peso = 10.750 g, altura = 85,5 cm) das crianças brasileiras (16) (Fig. 2).

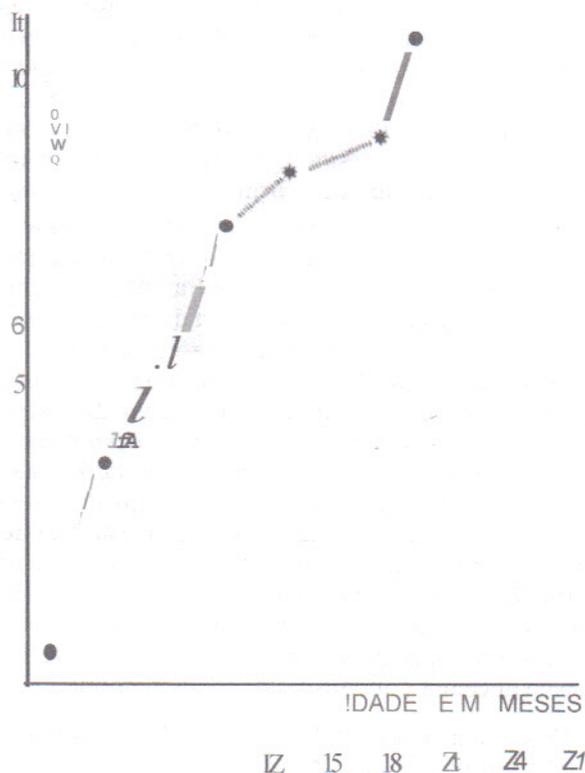


Fig. 2 - Curva de crescimento pondero-estatural do paciente, n.º 2.

DISCUSSÃO

Os carboidratos ingeridos na dieta são digeridos a monossacarídeos dentro do lumen do intestino delgado e absorvidos por um sistema de transporte mediado por bomba de sódio (glicose e galactose) (3) ou por difusão passiva (frutose) (8).

Mabsorção congênita de glicose e galactose decorre de uma falha na absorção desses monossacarídeos, transportados ativamente no intestino delgado e túbulos renais, levando a quadro de diarreia por mecanismo osmótico e a glicosúria. O transporte ativo de glicose em membranas de outras células, entretanto, não se encontra prejudicado (18).

Estudos cinéticos e auto-radiológicos (5, 23) *in vitro* com mucosa jejunal de pacientes com mabsorção congênita de glicose e galactose, demonstraram uma falha na captação destes monossacarídeos, sugerindo

que o defeito esteja localizado no mecanismo de transporte através das células da mucosa jejunal. Transporte de frutose, aminoácidos e sódio são normais (4, 19).

Um modo de herança autossômica recessiva foi sugerida pelo achado desta enfermidade em irmãos, por LINDQUIST e MEEUWISSE (13). Estudos cinéticos com transporte de glicose em mucosa jejunal de pais (provavelmente heterozigotos), revelou uma diminuição no número de locus de glicose, sugerindo o modo de transmissão como autossômico recessivo (5).

Nos casos presentemente descritos, inicialmente tentou-se afastar quadro de origem infecciosa em virtude da alta prevalência de contaminação intra-hospitalar em nosso meio, apesar de que os sintomas clínicos não eram sugestivos de etiologia infecciosa. Intolerância proteína do leite de vaca e posteriormente à proteína da fórmula de soja, foram os diagnósticos que se seguiram, mas a despeito das medidas terapêuticas tomadas neste sentido, a paciente evoluiu para quadro de diarreia protraída, com intolerância aos açúcares, detectada pelo pH fecal ácido e a presença de SR nas fezes. Inicialmente, após a caracterização da intolerância à lactose, introduziu-se dieta contendo sacarose, e na vigência desta dieta, constatou-se, também, intolerância a este açúcar e, mesmo com a fórmula contendo monossacarídeo, manteve-se o quadro diarreico com mabsorção de glicose.

Uma análise retrospectiva das histórias clínicas das duas crianças permite esclarecer uma nítida correlação entre a retirada dos açúcares agressores e o desaparecimento da diarreia. Diante da raridade desta afecção, somado ao fato da alta incidência de processos diarreicos de origem infecciosa em nosso meio, a suspeita diagnóstica de mabsorção congênita de glicose e galactose, ainda que lembrada em determinado momento, foi postergada por muito tempo. Este erro diagnóstico trouxe evidente repercussão negativa sobre o ritmo de crescimento de ambas as crianças, e que somente foi corrigido quando se introduziu definitivamente a dieta isenta de glicose e galactose.

Aspecto morfológico praticamente normal da mucosa do intestino delgado, e também das provas de avaliação da função intestinal não demonstrando qualquer alteração, somado aos testes de sobrecarga de glicose e galactose, que resultaram curvas planas e o surgimento de diarreia após a realização dos mesmos com a presença de SR nas fezes e pH fecal ácido, e curva de absorção normal com o teste de sobrecarga de frutose, confirmaram definitivamente a mabsorção congênita de glicose e galactose em nossos pacientes.

Constatou-se ganho ponderal, se bem que não satisfatório, durante os períodos em que se administrou dieta contendo glicose, e mesmo estando gravemente

prejudicado o transporte transepitelial deste açúcar, é provável que alguma quantidade de glicose estivesse sendo absorvida. HUGHES e SENIOR (10), através de estudo de perfusão intestinal, demonstraram deficiente absorção de glicose e galactose (8%), enquanto que em indivíduos normais a absorção atinge 58 % e 64%, respectivamente para glicose e galactose (9). Por outro lado, em estudo de perfusão com sacarose não demonstrou absorção de glicose enquanto que a absorção de frutose foi normal (10), sugerindo que o mecanismo de transporte compensatório descrito por CRANE e col. (2) não ocorre (6).

Em conclusão, é importante salientar que a mabsorção congênita de glicose e galactose, embora seja uma enfermidade de ocorrência extremamente rara, deve ser sempre descartada em crianças que apresentam quadro diarreico prolongado, acompanhado de intolerância aos açúcares, com instalação no período neonatal e cuja etiologia não seja de fácil esclarecimento.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. ANDERSON, C. M.; KERRY, K. R. & TOWNLEY, R. R. W. - All inborn defect of intestinal absorption of certain monosaccharides. *Arch. Dis. Child.*, 40: 1, 1965.
2. CRANE, R. K.; MALATHI, P.; CASPARY, W. F. & RAIVAS-WAMY, K. - A new transport system as the basis for the kinetic advantage contributed to absorption by brush border digestive enzymes. *Gastroenterology*, 58: 1036, 1970.
3. CSAKY, T. Z. & HO, P. M. - The effect of potassium on the intestinal transport of glucose. *J. Gen. Physiol.*, 50: 113, 1966.
4. EGGERMONT, E. & LOEB, H. - Glucose-galactose intolerance. *Lancet*, 2: 343, 1966.
5. EL-SAS, L. J.; HILIMAN, R. E.; PATTERSON, J. H. & ROSENBERG, L. E. - Renal and intestinal hexose transport in familial glucose-galactose malabsorption. *J. Clin. Invest.*, 49: 576, 1970.
6. FAIRCHOUGH, P. D.; CLARK, M. L.; DAWSON, A. M.; SILLI, D. B. A.; INULLA, P. J. & HARRIES, J. T. - Absorption of glucose and maltose in congenital glucose-galactose malabsorption. *Pediatr. Res.*, 12: 1112, 1978.
7. FALLSTRÖM, S. P.; NYGREN, C. O. & OLEGARD, R. - Plasma triglyceride increase after oral fat load in malabsorption during early childhood. *Acta Paediatr. Scand.*, 66: 111, 1977.
8. GRAY, G. M. - Intestinal digestion and maldigestion of dietary carbohydrates. *Annu. Rev. Med.*, 22: 391, 1971.
9. HOLDSWORTH, C. D. & DAWSON, A. M. - The absorption of monosaccharides in man. *Clin. Sci.*, 27: 371, 1964.
10. HUGHES, W. S. & SENIOR, T. R. - The glucose-galactose malabsorption syndrome in a 23 year old woman. *Gastroenterology*, 68: 142, 1975.
11. LAPLANE, R.; POLONOVSKY, C.; ETIENNE, M.; DEBRAY, P.; LODS, J. C. & PISSARRO, B. - L'intolérance au sucre, a transfert intestinal actif. Ses rapports avec l'intolérance à la lactose et le syndrome coeliaque. *Arch. Fr. Pédiatr.*, 19: 895, 1962.
12. LEBENTHAL, E.; GARFI, R. & MATHOTH, Y. - Glucose-galactose malabsorption in an Oriental-Jewish family. *J. Pediatr.*, 78: 844, 1971.
13. LINDQUIST, B. & MEEUWISSE, G. W. - Chronic diarrhea caused by monosaccharide malabsorption. *Acta Paediatr. Scand.*, 51: 614, 1962.
14. LINDQUIST, B. & MEEUWISSE, G. W. - Diets in disaccharides deficiency and defective monosaccharide absorption. *J. Am. Diet. Assoc.*, 8: 307, 1965.
15. LIU, H. Y.; ANDERSON, C. J.; TSAO, M. U.; MOORE, B. P. & GIDAY, Z. - Tm glucose in a case of congenital intestinal and renal malabsorption of monosaccharides. *Pediatr. J. Q.*, 1: 366, 1967.
16. MARQUES, R. M.; BERQUÉ, E.; YUNES, J. & MARCONDES, E. - Crescimento de crianças brasileiras: peso e altura em relação com a idade e o sexo e a influência de fatores socioeconômicos. Washington, OPAS, 1975. (OPAS/OMS Publ. Cient. n.º 309).

17. MEEUWISSE, C. W. - Glucose-galactose malabsorption. Studies on renal glucosuria. *Int. J. Inher. Dis.*, 1: 13, 1970.
18. MEEUWISSE, C. W. - Glucose-galactose malabsorption. A study on the transfer of glucose across the red cell membrane. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 25: 145, 1970.
19. MEEUWISSE, C. W. & DAHLQVIST, A. - Glucose-galactose malabsorption. A study with biopsy of the small intestinal mucosa. *Acta Paediatr. Scand.*, 57: 273, 1968.
20. OLEOARD, R. - Essential fatty acids in the postnatal period. In: OLEGARD, R. - *Metabolism of blood lipids in newborn infants*. Gotab, Giteborg, 1974.
21. PARISE, S. H. G.; KAWAKAMI, E.; FAUNDES NETO, U.; WEHBA, J. & MACHADO, N. L. - Teste de absorcao de triglicerides como prova de avnuacao da Cuncuo Intestinal. [Apresentado no V Reuniao da Sociedade Latino-Americana de Gastroenterologia e Nutricao, Rio de Janeiro, 1981].
22. ROE, J. H. & RICE, E. W. - A photometric method for the determination of free pentoses in animal tissues. *J. Biol. Chem.*, 173: 507, 1948.
23. SCHNEIDER, A. J.; KINTER, W. B. & STIRLING, C. E. - Glucose-galactose malabsorption. Report of a case with autoradiographic studies of a mucosal biopsy. *N. Engl. J. Med.*, 274: 305, 1966.
24. SHMERLINO, D. H.; FORRER, A. & PRADER, A. - Fecal fat and nitrogen in health, malabsorption or maldigestion. *Pediatr.*, 46: 690, 1970.
25. SILVESTRINI, W. S.; KAWAKAMI, E.; STUMP, M. V.; WEHBA, J.; MACHADO, N. L. & FAGUNDES NETO, U. - Valor do D-xilose em como teste de absorcao intestinal. [Apresentado no XXI Congresso Brasileiro de Pediatria, Brasilia, 1971].
26. SHAMER, J. H.; ten BOKKEL HUIJINIEN, H. & WEYERS, H. A. - Rapid method for the determination of fat in feces. *J. Biol. Chem.*, 177: 347, 1949.

Recebido para publicação em 8/1/1982.

Aprovado para publicação em 28/1/1982.