

Artículo original

Ascitis como única manifestación de galactosemia clásica

Dra. Flora Zárate Mondragón, Dra. Delia Padilla Quintanilla,* Dr. Roberto Cervantes Bustamante,* Dr. Norberto Mata Rivera,* L.N. Margarita García Campos**

Resumen

La galactosemia es una alteración congénita del metabolismo de los hidratos de carbono, que se hereda con carácter autosómico recesivo. Existen tres defectos enzimáticos; el más representativo es la deficiencia de la galactosa 1 fosfato uridil transferasa (GALT). Las manifestaciones clínicas de la galactosemia clásica aparecen en los primeros días de vida con la ingestión de leche. Se caracteriza por ictericia, hepatomegalia, vómito, letargia, hipotonía, detención del crecimiento, cataratas, cuadro de hepatitis neonatal indistinguible de otras causas. Si no se suspende el aporte de galactosa, la enfermedad progresa rápidamente y causa cirrosis e insuficiencia hepática secundaria, retraso psicomotor severo y daño renal. El diagnóstico se realiza a través del tamiz metabólico ampliado y la prueba de Beutler. El tratamiento consiste en suspender el aporte de galactosa. En este informe se presenta un paciente con galactosemia clásica que ocurrió de forma atípica pues la única manifestación fue la ascitis cuya presencia no se puede explicar por ninguno de los mecanismos fisiopatológicos conocidos.

Palabras clave: Galactosemia clásica, ascitis, galactosa 1 fosfato uridil transferasa, cirrosis, insuficiencia hepática.

Introducción

La galactosemia es una alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, que se transmite con carácter autosómico recesivo. La primera descripción detallada de esta enfermedad fue hecha por Groppert en 1917, en tres hermanos. Con ello se inició el estudio de las enfermedades metabólicas hereditarias¹. En 1935, Mason y Turner describieron un caso similar².

* Servicio de Gastroenterología y Nutrición
Instituto Nacional de Pediatría.

Correspondencia: Dra. Flora Zárate Mondragón. Servicio de Gastroenterología y Nutrición. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700-C. Col. Insurgentes Cuicuilco. México 04530 D.F. Tel: 56 06 00 02 ext. 188 Fax: 56 06 49 81 (pedir tono) E mail: flora_zarate@hotmail.com

Recibido: diciembre, 2002. Aceptado: marzo, 2003.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

Abstract

Galactosemia is an autosomic recessive disease characterized by alterations in carbohydrate metabolism. There are three enzymatic defects, the most representative of which is galactose 1 P uridil transferase deficiency. The clinical manifestations of the classic type appear the first days after birth when children are fed milk. The classical symptoms are jaundice, hepatomegaly, vomit, flaccidity, lethargy, failure to thrive, cataracts and neonatal hepatitis clinically indistinguishable from other causes. If galactose intake is not discontinued, the disease progresses rapidly and results in cirrhosis and hepatic failure, mental retardation and renal disease. Early diagnosis is done through the complete metabolic screening and the Beutler test. Treatment consists of exclusion of galactose. In this paper we present a clinical case of classic galactosemia. The only sign was ascitis without hepatic damage.

Key words: Classic galactosemia, ascitis, galactose 1P uridil transferase, cirrhosis, hepatic failure.

Existen tres defectos enzimáticos codificados por diferentes cromosomas: En la variedad clásica existe deficiencia de la galactosa 1 fosfato uridil transferasa (GALT); la alteración se encuentra en los brazos cortos del cromosoma 9; en la deficiencia de la galactocinasa (GALK), en el brazo largo del cromosoma 17 y en la deficiencia de la uridil difosfato galactosa 4 epimerasa (GALE), en el cromosoma 1³.

Hay más de 100 mutaciones hereditarias que pueden ser causa de la galactosemia; la más común es la Q188R, responsable de la ausencia de la enzima. En la variedad Duarte N314D existe una disminución parcial³.

En México no se conoce su frecuencia. En Estados Unidos y Gran Bretaña es de 1:62,000 nacidos vivos⁴.

La forma clásica es la más representativa de las tres variedades de galactosemia. Las manifestaciones clínicas se inician con la ingestión de leche generalmente en los primeros días de vida. Se caracteriza por ictericia, hepatomegalia,

vómito, letargia, hipotonía, detención del crecimiento y cataratas. Este cuadro es indistinguible de hepatitis neonatal por otras causas. Si no se suspende el aporte de galactosa, la enfermedad progresa rápidamente, evoluciona a cirrosis e insuficiencia hepática, gran retraso psicomotor y daño renal^{3,5}. En la deficiencia de la GALE existen dos variedades, una se comporta como la deficiencia de GALT y otra sólo con presencia de cataratas sin daño hepático^{3,6}. En la deficiencia de GALK sólo aparecen cataratas^{3,7}.

Se informa el caso de un paciente cuya única manifestación de galactosemia clásica fue la ascitis.

Resumen del caso

Niño de dos meses, producto de la gesta 1, embarazo normal, parto de término en hospital. Padres no consanguíneos. Pesó 3,150 g; talla desconocida; APGAR desconocido. Sin antecedentes familiares o perinatales de importancia. Alimentado con leche humana exclusivamente.

Padecimiento actual: Historia de 15 días de evolución con gran aumento del perímetro abdominal. Fue referido al Servicio de Gastroenterología y Nutrición del INP.

Exploración física: Peso 3,850 g (porcentila 5); talla 54 cm (porcentila 5); perímetro cefálico 37 cm (porcentila 10); temperatura 36.5°C, TA 90/60. Buen estado general, sin ictericia, bien hidratado. Cabeza sin alteraciones. Fondo de ojo normal. Tórax normal. Abdomen globoso a expensas de líquido de ascitis con un perímetro abdominal de 37 cm; a la percusión, hígado de 4 cm que no rebasa borde costal; sin esplenomegalia; hernias inguinales indirectas.

Laboratorio: bilirrubina total 1.9 mg/dL (<1.2 mg/dL); bilirrubina directa 0.79 mg/dL (0-0.4) AST 79 U/L (0-35); ALT 29 U/L (0-54); triglicéridos 111, GGT 18 U/L (4-120); albúmina 4.1. Biometría hemática: hematócrito 8% (28-35); hemoglobina 4 g% (9.4-11.2); leucocitos 9,300/mm³ (6,000-17,500); linfocitos 44%; neutrófilos 48%; plaquetas 179,000/mm³; creatinina 0.17 mg/dL (0.2-0.4); BUN 19 mg/dL (7-22), cloro 106 mEq (99-111); Na 138 mEq (135-148); K 4.1 mEq (3.5-5).

Examen general de orina. Células epiteliales abundantes; proteínas trazas, eritrocitos 1-2 x campo, pH 7.5, densidad 1.004. Paracentesis. Ascitis: glucosa 73, turbio, xantocrómico, células 8 x campo.

Gabinete. Ultrasonido de abdomen: Hígado 7 cm, con aumento en la ecogenicidad; presencia de abundante líquido libre. Cistouretrografía normal. Ultrasonido cerebral sin alteraciones. Tamiz metabólico: Aminoaciduria generaliza-

da, galactosuria, melituria. Prueba de Beutler, positiva para galactosemia clásica.

Biopsia hepática: fibrosis portal y esteatosis.

La evolución clínica del paciente fue satisfactoria gracias a la dieta sin lactosa, con buen peso y talla; con desarrollo neurológico adecuado, sin datos de ascitis, ni hepatomegalia. Pruebas de función hepática normales. En las últimas visitas se observó la presencia de cataratas.

Discusión

El presente caso es de sumo interés puesto que ninguno de los mecanismos fisiopatológicos implicados en la formación de la ascitis, hipertensión porta y cirrosis se hallaban presentes⁸. En la galactosemia se presentan efectos tóxicos de los metabolitos de la galactosa y daño celular por el acúmulo anormal de galactosa 1 fosfato y del galactitol^{3,9}. En este caso la presencia de ascitis no se puede explicar por aumento de la presión hidrostática, disminución de la presión oncótica, incremento del sistema renina angiotensina aldosterona, incremento de la hormona antidiurética o por disminución del flujo linfático, ya que no hubo hipertensión porta y la biopsia hepática no mostró fibrosis severa ni cirrosis.

El estudio histopatológico sólo mostró fibrosis portal y esteatosis, datos que se han descrito en pacientes con galactosemia quienes presentan esteatosis, proliferación colangiolar, transformación pseudoacina, hemosiderosis, fibrosis y dependiendo de la intensidad del daño, cirrosis como evento final¹⁰.

Los estudios de elección para el diagnóstico de este error congénito del metabolismo de los hidratos de carbono son el tamiz ampliado y la prueba de Beutler. Esta mide la actividad de la GALT en la superficie del eritrocito, lo que permite diagnosticar galactosemia clásica^{3,10-15}.

La presencia de galactosuria es fuertemente sospechosa de galactosemia, por lo cual el clinitest para evaluar un paciente con síndrome colestásico es de suma importancia. Esta prueba es fácil de realizar. La presencia de ascitis más los datos del tamiz metabólico en este paciente orientaron fuertemente hacia la posibilidad de galactosemia, que se confirmó con la prueba de Beutler.

En la actualidad se puede realizar el diagnóstico prenatal de galactosemia mediante la detección de galactitol en el líquido amniótico a partir de las diez semanas de gestación o determinando la deficiencia de GALT con el análisis del DNA de las vellosidades coriónicas³.

Múltiples informes señalan que aun llevando una dieta totalmente libre de galactosa, estos niños pueden presentar alteraciones neurológicas a largo plazo, manifestadas sobre todo en el lenguaje y el aprendizaje; en las niñas, disfunción ovárica. Para explicar estas manifestaciones se han propuesto cuatro teorías: 1ª Daño fetal in útero. 2ª Instalación tardía del tratamiento. 3ª Manejo incorrecto de la dieta. 4ª Autointoxicación por galactosa endógena ¹⁶.

Conclusión

En todo lactante menor con ascitis de origen indeterminado se debe realizar un tamiz metabólico ampliado y una prueba de Beutler, ante la posibilidad que exista galactosemia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Groppert F. Galaktosuria nach Milchzuchergabe bei angeborenem, familiaerem chronischem Leberleiden. *Klin Wschr* 1917;54:473-7
- Mason HH, Turner ME. Chronic galactosemia. Report of case with studies on carbohydrates. *Am J Dis Child* 1935;50:359-74
- Holton JB, Walter JH, Tyfield LA. Galactosemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherent Disease*. 7ª Ed. New York. McGraw-Hill, 2001;pp1553-85
- Levy HL, Hammersen G. Newborn screening for galactosemia and other galactose metabolic defects. *J Pediatr* 1978;92:871-7
- Ramírez-Mayans J, Cervantes-Bustamante R, Mata-Rivera N, Méndez-Nieto C, Vela-Amieva M, Pérez-Andrade ME, Velásquez JA. Galactosemia como causa de colestasis neonatal prolongada. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1994;51:795-9
- Garibaldi LR, Canine S, Superti-Furga M, et al. Galactosemia caused by generalized urine diphosphate galactose 4 epimerase deficiency. *J Pediatrics* 1983;103:927-30
- Gitzelmann R. Hereditary galactokinase deficiency, a newly recognized cause of juvenile cataracts. *Pediatrics* 1967;1:14-23
- Jeffrey HT, David H, Perlmutter . Trastornos metabólicos del hígado. En: Wyllie R, Hyams J. *Gastroenterología Pediátrica*. 2ª ed. McGraw-Hill Interamericana Méxicio. 2001;pp647-64
- Stanley CH. Genetic disorders of carbohydrates metabolism. En: Walker WA. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 3ª Ed. USA, Mosby 1996;pp1129-36
- Ghishan FK. Inborn error of carbohydrate metabolism. En: Suchy FJ. *Liver Disease in Children*. 2ª Ed. Boston 1994;pp720-46
- Vela M, Cicerón I, Pérez M, Ortiz J, Ibarra I, Olivares Z, Morales R, et al. Interpretación del tamiz metabólico. Análisis de los carbohidratos (IV de IV partes). *Acta Pediatr Mex* 2002;23:147-9
- Hill H, Preck ZT. Detection of inborn error of metabolism. Galactosemia. *Science* 1973;11:36-9
- Newborn screening fact sheets. American Academy of Pediatrics. Committee on Genetics. *Pediatrics* 1996;98:473
- Beutler E, Baluda MC. A simple spot screening test for galactosemia. *J Lab Clin Med* 1966;68:137
- Beutler E. Galactosemia: Screening and diagnosis. *Clin Biochem* 1991;24:293
- Gitzelmann R, Hansen RG. Galactose biogenesis and disposal in galactosemics. *Biochem Biophys Acta* 1974;372:374-8
- Koch R, Acosta P, Ragsdale N. Nutrition in the treatment of galactosemia. *J Am Diet Assoc* 1963;43:216