

**República de Cuba  
Ministerio de Salud Pública**

***Trabajo de revisión bibliográfica con motivo del  
inicio de nuevos pesquisajes en el país.***

***Alteraciones en el metabolismo de la  
Galactosa.***

**Autores:**

Dra. Ligia M Marcos Plasencia\*

Dra. Úrsula Carrillo Estrada\*\*

Dra. Laritza Martínez Rey\*\*\*

\*Esp de I G de Ped y de II G de Nutrición .Dpto. de Clínica de la Nutrición del INHA

\*\* Esp de Nutrición. Hospital Infantil “Pedro Borrás Astorga”

\*\*\*Esp en Genética Clínica. CNGM

2004

# Resumen:

Se realiza una revisión bibliográfica sobre el tema de Galactosemia y sus distintas formas clínicas para ponerla a servicio de profesionales de la salud que deberán enfrentarse a nuevos diagnósticos de esta enfermedad por haber incluido el pesquisaje de la misma en el programa de diagnósticos neonatales en Cuba. Conjuntamente con esta revisión se implementó un plan de capacitación a los equipos multidisciplinarios provinciales y se les entregó materiales didácticos para el manejo de pacientes con esta enfermedad. Se presenta aquí un compendio de la revisión realizada.

# Introducción

En Cuba se inició el pesquisaje para la Galactosemia en este año 2005 y se ha ido generalizando a todo el país mediante el análisis de una muestra de sangre tomada del talón del neonato al 5to día de nacido. Este análisis se realiza por el método del sistema ultra micro analítico (SUMA).

Existe el antecedente de 5 pacientes diagnosticados y tratados en la consulta del Hospital Pedro Borrás con buenos resultados en su evolución clínica.

Como experiencia previa el país cuenta con varios años de trabajo, desde 1986, en el pesquisaje de la Fenilcetonuria y esto permite tener una estructura y organización ya establecida para la toma de muestra de sangre en papel de filtro y su envío a los centro de diagnóstico que existen en cada una de las provincias del país.

Si embargo se hace necesario una capacitación a los profesionales de los equipos multidisciplinarios provinciales que deben atender a pacientes con errores congénitos del metabolismo y a los médicos de familia, para que reciban los casos diagnosticados cuando llegue al área de salud donde residen.

Por estos motivos se decidió iniciar un plan de capacitación a los médicos y enfermeras de las provincias en todo lo relacionado a la Galactosemia y para ellos se preparo este material. La capacitación incluirá además cursos y talleres regionales así como materiales impresos que se le harán llegar.

De esta forma se contribuye a mejorar la preparación de los profesionales de las provincias y tener las condiciones creadas para cuando aparezcan los nuevos diagnósticos.

## Información previa:

El disacárido lactosa es el principal hidrato de carbono o azúcar de la leche.

Es constituyente de muchos alimentos tanto de origen animal como vegetal.

En el intestino este disacárido se hidroliza y se transforma en los monosacáridos galactosa y glucosa.

La galactosa en forma libre es rara en los alimentos naturales.

Después de su absorción estos azúcares son empleados con fines energéticos y en la síntesis de ciertos componentes celulares como:

- Glucolípidos
- Mucopolisacáridos
- Glucoproteínas

La conversión de la galactosa en **glucosa -1-P** permite que de esta forma entre en el metabolismo productor de energía.

La galactosa es absorbida y convertida en **glucosa-1-P** por la acción de 3 enzimas que se nombran:

- **Galactoquinasa**
- **Galactosa-1-fosfato-uridil-transferasa**
- **Uridin-difosfato-galactosa 4 epimerasa**

La alteración funcional de alguna de ellas bloquea la utilización efectiva de la galactosa.

## Definición de la: ***Deficiencia de Galactoquinasa***

Trastorno metabólico, perteneciente al grupo de alteraciones de los hidratos de carbono, de herencia autosómica recesiva, cuya alteración fisiopatológica radica en un déficit en la actividad de la **enzima galactoquinasa** lo que impide la fosforilación de galactosa a **galactosa-1-P** en presencia de ATP y de ión magnesio, así toda la galactosa ingerida es transformada en **galactitol** o es excretada como galactosa.

El gen ha sido localizado en el cromosoma 17q21-22

## Incidencia:

Entre 1 por 40 000 y 1 por 50 000 nacidos vivos

Para los portadores es 1 por cada 100 personas

## Historia:

Fue comunicada por primera vez por Gitzelmann en 1965

## Fisiopatología:

La galactosa ingerida se acumula en sangre es transformada en **galactitol** por la acción de la **enzima andolaza reductasa** (vía alternativa de la galactosa) o es excretada como galactosa por el riñón.(ver anexo)

La acumulación de **galactitol** en el cristalino produce cataratas debido a que provoca una desnaturalización de las proteínas de este y edema.

## Cuadro clínico:

Presencia de cataratas por la acumulación de **galactitol**.

Eliminación de galactosa, galactitol y glucosa por la orina.

No hay afectación de otro órgano, debido a esto, el trastorno puede pasar inadvertido en los primeros días de la vida a menos que el lactante sea investigado en busca de anomalías en el metabolismo de la galactosa.

## Diagnóstico:

Aunque la deficiencia de **galactoquinasa** puede ser sospechada sobre bases clínicas, la confirmación del laboratorio es esencial.

En orina:

- por cromatografía aumento de la excreción de galactosa, galactitol y ácido galactónico (otra vía alternativa)
- Si se emplea el método de la glucosa oxidasa que es específica para la glucosa, pasará por alto la presencia de galactosa.
- Si se emplea prueba inespecífica basado en la reducción del cobre (Benedict, Clinitest) detectará todos los azúcares reductores, pero constituye una prueba simple para aplicar como medida general en los lactantes observados de algunos trastornos, se debe realizar 1 o 2 horas después de una toma de leche
- La comparación de los 2 anteriores puede ser indicativa de la presencia de galactosa

En sangre: aumento de galactosa

Específico: medición de la actividad de la **enzima galactoquinasa** en sangre (glóbulos rojos), hígado o fibroblastos

Prenatal: se demuestra la deficiencia de **galactoquinasa** en células amnióticas cultivadas. Este proceder no se realiza en el país. Es útil para familias con antecedentes de Galactosemia, más sabiendo que incluso los portadores pueden tener riesgo de cataratas que puede evitarse con cierto grado de restricción dietética

## Confirmación:

Específico: medición de la actividad de la **enzima galactoquinasa** en sangre (glóbulos rojos), hígado o fibroblastos

## Tratamiento:

### **Objetivo: Evitar la síntesis de galactitol.**

Es prudente iniciar el tratamiento tan pronto como se sospeche una Galactosemia sobre bases clínicas, en vez de esperar una confirmación por el laboratorio.

Dieta sin lactosa, galactosa y derivados. Estos pacientes toleran pequeñas cantidades de galactosa proveniente de vegetales y leguminosas.

Las cataratas se evitan con el tratamiento precoz, excluyendo la galactosa de la dieta. Si las cataratas son incipientes pueden mejorar si se inicia el tratamiento. Cuando el tratamiento es iniciado tardíamente y las cataratas son densas, no son reversibles.

## Definición de la: **Deficiencia de galactosa-1-fosfato-uridil-transferasa** **(Galactosemia clásica y Variante Duarte)**

Enfermedad metabólica de herencia autosómica recesiva, producida por el déficit de la **enzima galactosa-1-fosfato-uridil-transferasa**, que produce la acumulación de **galactosa-1-P** y **de galactosa** y **galactitol** (Ver anexo). La acumulación de galactitol produce cataratas y de galactosa-1-P produce alteraciones renales, hepáticas y cerebrales.

El gen se ha localizado en el cromosoma 9p13. Se ha descrito la mutación Q188R para la forma clásica y la mutación N319D para la Variante Duarte.

## Incidencia:

Es de 1 por 60 000 nacidos vivos, aunque varía en los diferentes grupos humanos.

Entre 0.8 y 1.25 % de la población es heterocigota para el alelo de la Galactosemia clásica

Los portadores de la variante Duarte son relativamente corrientes en la población, con una incidencia de 12 al 13 %

## Historia:

Fue comunicada por primera vez por Von Reuss en 1908

## Fisiopatología:

La toxicidad de la galactosa-1-P produce alteración en glicoconjugados y una disminución de galactolípidos, por una disminución de los niveles de uridil difosfato-galactosa.

La disminución de la galactolización contribuye a la disminución de la enzima foliculo estimulante funcional.

## Cuadro clínico:

### **Forma clásica:** con defecto enzimático total

Se ve en recién nacidos con aspecto normal y con buen peso al nacer, pero cuando comienza la lactancia pierden peso. Entre el 3er y el 4to día de vida aparece rechazo al alimento, vómitos frecuentes, en ocasiones diarreas, íctero, letargia, hipotonía, hepatomegalia, edema, ascitis y desnutrición. Susceptibilidad a las infecciones. Las cataratas aparecen en días o semanas.

En un lactante con sepsis debe siempre considerarse este diagnóstico, pues las sepsis son causa frecuente de muerte en la Galactosemia. Es elevada la mortalidad.

La ictericia puede persistir por cierto número de semanas. Puede haber ligera hemólisis e hipoprotrombinemia.

El daño hepático puede ser debido a la **galactosamina-1-P**. Las pruebas hepáticas son frecuentemente normales pero la bilirrubina indirecta asciende por encima de 20 mg/100 ml

Luego aparece daño renal y sepsis, además de la insuficiencia hepática que provoca la muerte. Por la gravedad se debe suspender la leche tan pronto como sea sospechada la enfermedad. En los pacientes no tratados supervivientes aparece retraso físico y mental.

Otros signos pueden ser orinas oscuras por pigmentos biliares, palidez, cianosis, fenómenos hemorrágicos, distensión abdominal, esplenomegalia, abombamiento de la fontanela y convulsiones.

### **Variante Duarte:** con defecto enzimático parcial

La actividad de la **enzima galactosa-1-fosfato-uridil-transferasa** eritrocitaria es la mitad de la actividad en individuos normales, por tanto, encontrar un individuo con la actividad de su enzima a la mitad de lo normal no identifica que sea heterocigoto (portador de Galactosemia), pues puede tratarse de una Variante Duarte (enfermo pero con una forma ligera). Para distinguir una Variante Duarte de un Portador es necesario realizar además de la actividad enzimática, una electroforesis en gel de almidón.

Es habitualmente asintomática, solo se detecta por screening neonatal

Deben ser seguidos, y si administrándole leche, después de unas semanas presentan aminoaciduria normal y no aparece **galactosa 1-P** en glóbulos rojos, el niño no se trata.

### **Complicaciones con el transcurso de los años:**

Aparecen a pesar de que la dieta sea impuesta precozmente.

- Disminución del coeficiente intelectual con la edad
- Dispraxia (problemas del lenguaje)
- Alteraciones del pensamiento abstracto y de percepción visual
- Aparición de ataxia en la adolescencia
- Retardo del crecimiento
- Disfunción ovárica
- Amenorrea primaria o secundaria por hipogonadismo hipogonadotrófico (aproximadamente en el 80% de las niñas)

Explicación de estas complicaciones:

- Daño precoz sobre el cerebro (prenatal o postnatal inmediato) que pasa desapercibido en los primeros años de vida, haciéndose evidente cuando el niño es mayor y se le aplican pruebas más específicas. No está claro si el feto homocigoto intraútero puede sufrir afectaciones por el acúmulo de metabolitos de la galactosa. En vista de la duda se aconseja restringir la ingestión de galactosa en la mujer embarazada con riesgo, aunque la placenta produce galactitol en forma endógena.
- La enfermedad ovárica refleja una delección temprana de oocitos
- Hay déficit de uridil difosfato de galactosa en eritrocitos, que participa en el metabolismo energético.
- Depleción de metabolitos como el mioinositol, con disminución de fosfatidilinositol en nervios periféricos
- Disminución de nucleótidos unidos a azúcares, especialmente UDP-galactosa, con una disminución en la síntesis de glicoproteínas y galactolípidos.
- La galactosa-1-P inhibe la actividad de la uridildifosfato de galactosa-galactosiltransferasa y esto disminuye la galactosilación de las proteínas.

## Diagnóstico:

En orina:

- Presencia de sustancias reductoras
- presencia de galactosa en una cromatografía de azúcares
- proteinuria (albúmina) y aminoaciduria generalizada
- En algunos casos se ha descrito acidosis tubular renal que puede llevar a la acidosis metabólica

En sangre:

- Screening neonatal: midiendo **galactosa:**  
**Galactosa (en plasma) ----- Vn: menos de 3 mg/dl**

**Si Galactosa < 20 mg/dl (< 1.1 mM)**

Chequeo general clínico (presencia de vómitos, ganancia de peso, tamaño del hígado) y de alimentación. Realizar análisis de sangre 60 min. después de la toma de leche para repetir galactosa y realizar función hepática y creatinina. No-tratamiento.

**Si Galactosa entre 20 y 50 mg/dl (entre 1.1 y 2.8 mM)**

Realizar todas las investigaciones de la Galactosemia que incluye Galactosa, Galactosa 1 P, estudio enzimático, análisis de la orina referido anteriormente. Cuando la clínica sea normal no poner tratamiento y revalorar al paciente cuando estén los resultados de estos análisis.

**Si Galactosa > 50 mg/dl (> 2.8 mM)**

**Ingreso hospitalario urgente. Realizar todas las pruebas anteriores y función hepática y renal (coagulación, ultrasonido). Comenzar con dieta libre de lactosa inmediatamente**

- midiendo **galactosa 1 P** en glóbulos rojos ( se usa para el seguimiento dietético)  
Los valores en un individuo normal son de 0 a 0.3 mg/dl = 11 μM
  - midiendo actividad de **galactosa 1-fosfato-uridil transferasa** en glóbulos rojos  
Si se ha realizado transfusión de sangre se debe esperar 3 a 4 meses antes de medir la enzima. El examen puede hacerse en sangre seca en papel de filtro
    - El examen puede hacerse en sangre seca en papel de filtro
    - No deben hacerse pruebas de sobre carga de galactosa
- Prenatal: determinación de la enzima en células amnióticas. En Cuba no se realiza hasta el momento. En otros países tiene valor la amniocentesis en decisiones sobre restricción dietética de la madre embarazada de un feto galactosémico y no se estimula la interrupción del embarazo. Esto es debido a que la Galactosemia es tratable.

## Confirmación:

- midiendo actividad de **galactosa 1-fosfato-uridil transferasa** en glóbulos rojos

## Tratamiento:

### 1. Sintomático:

Para el vómito, diarrea, deshidratación y acidosis

El tratamiento a las infecciones no tiene respuesta hasta que no se instaure la dieta.

Predominan los gérmenes gram negativos.

La ictericia no requiere tratamiento específico de fototerapia ni exsanguíneo, solo excepcionalmente.

Para la ascitis, si es muy marcada, se pone albúmina para contrarrestar la hipoproteinemia y diurético para movilizar parte del líquido. Puede ser necesaria una paracentesis abdominal.

Para la hipoprotombinemia se puede emplear la vitamina K

### 2. Específico

Antes de iniciar tratamiento en imprescindible tomar muestra de sangre y orina.

El tratamiento es dietético y al iniciar el tratamiento los síntomas desaparecen rápidamente, se corrige el íctero, la función renal y hepática, evitando la cirrosis hepática.

Pequeñas cantidades de galactosa aumentan la **galactosa 1 P** en los glóbulos rojos.

El objetivo del tratamiento es evitar el acúmulo de los metabolitos de la galactosa en los tejidos.

Este tratamiento es relativamente simple ya que la galactosa no es un nutriente esencial, ya que puede provenir de la UDPG.

La dieta es para toda la vida, pues los riesgos de daños son los mismos siempre independientes de la edad, incluso para la formación de cataratas y daño renal.

Niveles deseables y esperados en sangre en un individuo con tratamiento:

**Galactosa 1 P (en glóbulos) -----de 2 a 4 mg/dl (no debe pasar de 5)**

Los valores en un individuo normal son de 0 a 0.3 mg/dl = 11 μM

Si valores superiores a 0.5 mg/dl -----reducción de la lactosa en la dieta

Si valores superiores a 2 mg/dl -----libre de lactosa la dieta

**Galactosa (en plasma) -----menos de 20 mg/dl**

**VN: menos de 3 mg/dl**

El tratamiento consiste en:

- Dieta libre de lactosa y galactosa, evitando la leche y productos lácteos.
- Se usa leche de soya u otra leche libre de galactosa  
Ejemplo: **Pregomin** de Milupa Nutricia  
**Prolacsín** del IIIA
- Se prohíbe: todo tipo de leche animal y sus derivados, medicamentos que contengan como excipiente la galactosa y alimentos que no se conozca su composición, las vísceras por contener galactosa libre.
- Las leguminosas contienen galactosa en forma de oligosacáridos, estos azúcares complejos son digeridos en galactosa libre, por lo que su ingestión si es en cantidades limitadas suele no producir problema.
- Los cereales, frutas y vegetales contienen galactosa en forma de galactolípidos y galactoproteínas que bacterias colónicas son capaces de hidrolizar y liberar galactosa.
- Las recomendaciones de energía, proteínas, grasa y total de carbohidratos son acorde al sexo, edad y peso del niño
- Dar aporte adecuado de vitaminas, minerales entre ellos suplemento de calcio suficiente
- A medida que el niño se hace mayor, la dieta puede ser mas variada
- **Ingestión recomendada de galactosa (mg/ día):**
  - lactantes -----50 a 200
  - preescolares----150 a 200
  - escolares-----200 a 300
  - adolescentes----250 a 400
  - adultos-----300 a 500

**Esta galactosa está contenida en alimentos de origen vegetal que tienen pequeñas cantidades de galactosa formando parte de los oligosacátidos que lo forman (ver tabla de composición de alimentos del CERES en lo referente al contenido de Galactosa en mg por cada 100 gramos del alimento)**

Para el seguimiento del paciente: es importante el estado clínico, la historia dietética y la valoración de las actitudes de los padres

- Determinación de la concentración de **galactosa 1 P** eritrocitaria, muy útil para observar la respuesta inicial al tratamiento. En los niños mayores, cada paciente tiende a estabilizarse a un nivel particular
- La concentración de **galactosa 1 P** eritrocitaria aumenta tras una sola ingestión de galactosa de cualquier cuantía, pero retorna a la línea básica individual en un plazo de 24 horas. Tal violación aislada puede pasar por alto pero la prueba resulta valiosa para detectar una desviación sistemática de la dieta prescrita.
- La medición del galactitolio urinario no es útil para el control dietético.
- La estricta restricción dietética en el 1er año de vida resulta esencial.
- La leche debe ser restringida durante toda la vida

Resultados del tratamiento:

- El paciente se vuelve más vivaz, toma bien los alimentos y aumenta de peso
- La ictericia desaparece en unos pocos días el hígado disminuye de tamaño
- El paciente gravemente enfermo responde bien a los antibióticos a las otras medidas de sostén
- A largo plazo, la restricción de galactosa proporciona un buen estado general.
- Los galactosémicos tratados pueden tener algún retardo en el crecimiento
- Los factores que influyen en el crecimiento son:
  - genéticos
  - nutricionales
  - momento de iniciación del tratamiento
  - grado de restricción dietética
  - momento de la relajación dietética
- En el lactante el desarrollo de cataratas resulta detenido por el tratamiento dietético, y por lo general se aprecia mejoría. Si ya se ha opacificado el cristalino antes de iniciar el tratamiento (diagnóstico tardío) cabe esperar muy escasa mejoría
- Se podrá alcanzar una inteligencia normal bajo. Los niños bajo tratamiento requieren asistencia especial en la escuela, pues además tienden a tener algunos problemas psicológicos como timidez, hipersensibilidad, retraimiento, dependencia de los padres.

## Definición de la: **Deficiencia de uridín difosfato galactosa 4 epimerasa**

El déficit de **uridín difosfato galactosa 4 epimerasa** provoca acumulación de **galactosa 1P** o **de uridín difosfato de galactosa**. (Ver anexo)

El gen se ha localizado en 1pter1p21.

Se ha descrito una forma con déficit subtotal que recuerda el cuadro de la Galactosemia clásica.

### **Fisiopatología:**

Disminuye el UDP de galactosa y esto lleva a una disminución de la síntesis de glicoproteínas y de galactolípidos.

### **Cuadro clínico:**

La mayoría de los casos no tienen síntomas, son niños sanos

Se ha descrito una forma grave con vómitos, íctero, hepatomegalia, cataratas, hiperaminoaciduria y galactosuria. Hay retardo del desarrollo psicomotor

## Diagnóstico:

**En orina:** presencia de **galactosa** en una cromatografía de azúcares y de hiperaminoaciduria

**En sangre:** Se detecta con el test neonatal con aumento de **galactosa 1P** y la actividad de la galactosa 1 fosfato uridil transferasa es normal.

## Tratamiento:

Los casos con la forma variante no requieren tratamiento

Los casos con la forma clásica son incapaces de sintetizar glucosa a partir de galactosa. La ingesta de galactosa no cubre las necesidades biosintéticas con disminución de la síntesis de galactolípidos y galactoproteínas. En este caso no hay buenos parámetros para recomendar la ingesta de galactosa

## Bibliografía:

1. Carrillo EU, Barrios GB, Valdés M. Galactosemia. Diagnóstico precoz mediante estudio enzimático. Rev Cubana Pediatr 2003; 75(3):
2. Gutiérrez GE, Barrios GB, Carrillo EE. Galactosemia: diagnóstico de 5 casos con deficiencia de transferasa. Rev Cubana Pediatr 2001; 73(2):75-80
3. ColomboCM, CornejoEV, RaimannEB: Errores innatos en el metabolismo del niño. Comité de publicaciones científicas. Vicerrectora de asuntos académicos. Universidad de Chile. 1999.
4. Zschocker/Hoffmann: Vademecum Metabolicum. Manual of Metabolic Pediatrics. Milupa. 1 ed. Stuttgart: Schattauer, 1999.
5. Porrata C y col. Recomendaciones nutricionales y guías de alimentación para la población cubana. Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos. Editorial Pueblo y Educación. 1996
6. Nelson W. Tratado de Pediatría. La Habana: Edición Revolucionaria; 1988.t1.
7. Cruz Hdez M. Tratado de pediatría. 5ed. Barcelona: ESPAXS; 1983. t1.
8. Nelson JK, Moxness KE, Lenson MD, Gastineall CE. Dietética y Nutrición: Manual de la clínica Mayo. 7ed. Madrid: Harcourt Brace; 1997.
9. Rojas Hidalgo, E. Dietética: Principios y aplicaciones.3ed. Madrid: CEA; 1989

## Ruta metabólica de la Galactosa

