

# ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO: GALACTOSEMIA

**Raúl Alberto Ponton \***

**SUMARIO:** Continuando con la serie de los errores congénitos del metabolismo, se aborda en este trabajo un conjunto de metabolopatías, que se agrupan en forma global con el nombre de galactosemia, si bien cada uno de estos trastornos tiene una fisiopatología, clínica, tratamiento y pronóstico diferente. Como en nuestro país no es obligatoria la realización de una prueba para la detección precoz de la galactosemia, es nuestro deseo contribuir a una mayor difusión del conocimiento de esta enfermedad, que permita tener un mayor interés en el diagnóstico de la misma en la etapa más temprana de la vida y así lograr un tratamiento útil para evitar sus lamentables consecuencias.

**ABSTRACT:** *Inborn Errors of Metabolism: Galactosemy.*

This paper, which is part of a series of articles on inborn errors of metabolism, deals with a number of metabolic conditions jointly regarded as galactosemy. However, each of these conditions exhibits its own physiopathology, treatment and prognosis. Since no metabolic tests have been enforced by local authorities to allow early detection of galactosemy, this paper aims at arousing awareness about this condition and, eventually, to allow diagnosis shortly after birth. Such early diagnosis should allow immediate treatment and prevent its consequences.

## Definición

La galactosemia congénita es uno de los trastornos hereditarios más comunes del metabolismo de los glúcidos, en el cual se produce un aumento de los niveles en la sangre y en otros tejidos del monosacárido galactosa o de sus metabolitos.

La galactosemia está asociada a las siguientes deficiencias enzimáticas:

- 1° Galactocinasa (GALK), que convierte galactosa en galactosa-1-fosfato, no es un trastorno frecuente.
- 2° Uridinadifosfogalactosa-4-epimerasa (GALE), convierte UDPgalactosa en UDPglucosa, también es infrecuente.
- 3° Galactosa-1-fosfato uridiltransferasa (GALT), es responsable de la galactosemia más frecuente y grave. Esta enzima cataliza la conversión de galactosa-1-fosfato en UDPgalactosa y UDPglucosa en glucosa-1-fosfato.

## Galactosemia por déficit de galactocinasa (GALK)

Este trastorno presenta como signos principales galactosemia y galactosuria, pero lo que

---

\* *Raúl Alberto Ponton* es Médico Pediatra, graduado en la Universidad Nacional del Litoral. Se desempeña como profesor titular de la cátedra de Nutrición Infantil y la de Fisiopatología del Niño y Dietoterapia Infantil, de la carrera de Licenciatura en Nutrición, en la Universidad del Centro Educativo Latinoamericano.

lo caracteriza fundamentalmente es la formación de cataratas a muy temprana edad, los enfermos no tienen retraso mental ni aminoaciduria y son por lo demás normales. Cuando la dieta contiene galactosa, como ocurre en el lactante de pocas semanas, en el cual aproximadamente un 20 % de su ingreso energético proviene de la lactosa, tanto para el que se alimenta al pecho como el que recibe una fórmula que contenga lactosa, se empiezan a formar cataratas desde el comienzo de su alimentación. Por lo tanto el mejor tratamiento es la prevención, retirando la galactosa de su dieta. La galactocinasa produce la fosforilación de la galactosa convirtiéndola en galactosa -1-fosfato, al no tener actividad esta enzima, el exceso de galactosa se convierte en el alcohol galactitol, que es el responsable de la formación de cataratas. El trastorno se puede detectar cuando aparece en la orina una sustancia reductora que no sea glucosa, por lo tanto no sirven las tiras reactivas para orina que contienen glucosa oxidasa, además para que aparezca galactosa en la orina el sujeto tiene que estar ingiriendo una dieta que la contenga.

El diagnóstico de certeza se hace determinando la actividad de la galactocinasa en los eritrocitos, que generalmente está por debajo de valores detectables, sin embargo es la enzima hepática la responsable de las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

La herencia es autosómica recesiva, por lo tanto los padres y hermanos heterocigotos pueden tener valores intermedios en la actividad enzimática pero sin manifestaciones de la enfermedad. El locus correspondiente de la enzima galactocinasa (GALK), está situado en el brazo largo del cromosoma 17.

El tratamiento consiste en establecer una dieta sin galactosa después del nacimiento, en cuanto se establezca el diagnóstico, y este tratamiento realizado precozmente, evita la formación de cataratas, el pronóstico es bueno ya que no presenta además otras alteraciones. Se puede sospechar la enfermedad en los hermanos menores del enfermo, lo que permite el diagnóstico precoz.

### **Galactosemia por déficit de uridina difosfogalactosa-4-epimerasa (GALE)**

Esta enzima convierte UDPgalactosa en UDPglucosa y su locus se sitúa en el cromosoma 1.

Existen dos formas clínicas de este trastorno metabólico, según el déficit de la epimerasa sea generalizado o no. En la forma benigna el paciente no presenta manifestaciones clínicas; no hay hepatomegalia, ni cataratas, ni signos neurológicos, detectándose la enfermedad por el *screening* neonatal, al encontrarse niveles sanguíneos elevados de galactosa-1-fosfato en los eritrocitos, siendo normal la actividad de la uridiltransferasa y de la galactocinasa. Estos niños no tienen problemas de crecimiento y desarrollo y su evolución puede ser normal aun sin restricciones en la dieta.

En la forma grave, hay un déficit generalizado en la actividad de la epimerasa, en estos casos la actividad de la enzima se mide en los fibroblastos, además de en los hematíes, leucocitos y linfocitos, dando por lo general valores de actividad inferiores al 10%. El cuadro clínico y su evolución son similares a los de la forma clásica por deficiencia de uridiltransferasa y entonces presentan intolerancia a la galactosa, con hepatomegalia, ictericia, retraso mental, cataratas, proteinuria y la presencia de galactosa en la orina.

La deficiencia de uridina difosfogalactosa es de herencia autosómica recesiva, y la acti-

vidad de la enzima en los padres o hermanos heterocigotos portadores de los sujetos afectados, es del 50%.

La diferencia entre estas 2 formas clínicas de déficit de epimerasa, se puede explicar, por la diferente afectación en la expresión en los distintos tejidos. Debe pensarse en la posibilidad de este defecto en los enfermos con síntomas y signos de la forma clásica, pero con actividad normal de la transferasa.

### **Galactosemia por déficit de galactosa-1-fosfato uridil transferasa**

En esta grave enfermedad, también llamada galactosemia clásica, los síntomas comienzan precozmente, hay un déficit en la actividad de la enzima galactosa-1-fosfato uridiltransferasa, cuya función es catalizar la conversión de galactosa-1-fosfato en glucosa-1-fosfato y UDPglucosa en UDPgalactosa. Estos pacientes manifiestan una anormal tolerancia a la galactosa.

### **Frecuencia**

Es la más frecuente de las galactosemias, siendo aproximadamente de 1 caso cada 70.000 en el Reino Unido, 1 caso cada 60.000 en los EE.UU, de 1 caso cada 30.000 en Irlanda, y en una etnia irlandesa conocida como *The Travelers*, la frecuencia de la mutación genética que origina la enfermedad es unas 60 veces mayor que la del resto de la población irlandesa. La enfermedad es mucho menos frecuente en los negros y asiáticos. Afecta por igual a ambos sexos.

### **Historia**

Si bien en el año 1908, von Ruess presentó el caso de un lactante alimentado al pecho que excretaba azúcar en la orina y que además tenía hepatomegalia, la primera mención detallada de la galactosemia fue dada por F. Groppert en el año 1917 en un niño con retardo mental, que presentaba hepatomegalia, ictericia, fallo en el crecimiento, con excreción anormal de azúcar y proteínas por orina; en este paciente cuando se sustituyó la lactosa de la dieta, algunos de los síntomas se normalizaron, con tolerancia normal a la glucosa, maltosa, sacarosa y fructosa. Al estudiar la familia encontró un hermano anterior que tenía ictericia y hepatomegalia y que además presentó una grave hemorragia luego de una circuncisión ritual, que murió seis semanas después; la muerte fue atribuida a una nefritis y en la necropsia presentaba un hígado con un tumor enorme, se pensó que la causa era sífilis a pesar de las reacciones de Wassermann negativas. Otro hermano nacido prematuro era icterico y murió luego de cuatro semanas, Groppert sostuvo que estos pacientes tenían una enfermedad familiar del hígado y que la lactosa tenía que ser reemplazada por otro azúcar (p. e: sacarosa, glucosa o maltosa).

Mason H. H. y Turner M. E. describieron un caso en 1935.

Los estudios de Luis Federico Leloir sobre los nucleótido-azúcares en la década del 50, que le valieron el premio Nóbel en 1970, establecieron la vía metabólica de la galactosa, fundamental en el conocimiento de la enfermedad.

En 1963, Robert Guthrie y Kenneth Paigen desarrollaron un método de *screening* para la detección precoz de la enfermedad.

Beutler E, Baluda M. C., Sturgeon P. y Day R. afirmaron en 1965 que algunos individuos con niveles intermedios de la enzima, no eran heterocigotos para la forma habitual de la galactosemia, sino homocigotos para una variante de la forma clásica que ellos llamaron variante Duarte. Los heterocigotos para esta variante tienen alrededor del 75% de la actividad normal de la transferasa. Estas variantes fueron detectadas en el curso de un programa de *screening*. Estos pacientes que presentan la variedad Duarte, son habitualmente sanos, solamente presentan una disminución de la actividad de la galactosa-1-fosfato uridiltransferasa, aproximadamente del 50% en los homocigotos.

Un caso estudiado por Kelly S., Desjardins L. y Khera S.A., mostró ictericia y hepatomegalia y la biopsia hepática reveló infiltración grasa, fibrosis periportal y cirrosis.

## **Clínica**

Normalmente la galactosa-1-fosfato producida por la fosforilación de la galactosa, mediada por la galactocinasa, es metabolizada a glucosa-1-fosfato a través de la enzima Galactosa-1-fosfato uridiltransferasa (GALT). La enzima GALT se une en cantidades equimolares a la uridina difosfato (UDP) glucosa para formar como intermediario GALT enzima-UDPglucosa, la glucosa -1-fosfato es liberada entonces, quedando GALT-uridina monofosfato, luego galactosa-1-fosfato se une al complejo GALT-uridina monofosfato para formar GALT-UDPgalactosa, luego UDPgalactosa es liberada y GALT queda disponible para iniciar una nueva reacción.

Al faltar GALT, no se puede metabolizar la galactosa-1-fosfato, que entonces se acumula en los distintos tejidos, principalmente hígado, riñón y cerebro, como el feto afectado no posee la enzima o es inactiva, cuando la madre es heterocigota para este defecto, metaboliza con dificultad la galactosa-1-fosfato, por lo que la enfermedad puede comenzar antes de nacer.

Los recién nacidos, lactantes o niños pueden presentar todos o algunos de los siguientes signos: dificultad para alimentarse, vómitos, letargia, irritabilidad, hipoglucemia, convulsiones, ictericia, hepatomegalia, esplenomegalia, ascitis, falta de aumento de peso, cataratas, aminoaciduria y retraso mental.

Los síntomas comienzan típicamente alrededor del tercer día de vida, y el diagnóstico se realiza habitualmente dentro de las dos primeras semanas de vida, a través del *screening* neonatal.

Si el diagnóstico no se hace precozmente, las lesiones hepática y cerebral se agravan cada día y se vuelven irreversibles.

La ingesta de galactosa aumenta los niveles de galactosa-1-fosfato en los tejidos y ésta actúa como inhibidor competitivo de la enzima fosfoglucomutasa, que cataliza la conversión de glucosa-1-fosfato en glucosa-6-fosfato que es la vía de conversión del glucógeno en glucosa, produciendo por lo tanto hipoglucemia.

La galactosa-1-fosfato es hepatotóxica y produce lesión cerebral por acción directa o por la hipoglucemia. Parte del exceso de galactosa remanente se transforma en galactitol y produce cataratas como en el déficit de galactocinasa (GALK).

Los estudios anatomopatológicos con microscopía óptica y electrónica del hígado, reve-

lan sucesivamente: infiltración grasa, formación de pseudoacinos y finalmente cirrosis macronodular con hipertensión portal. Esta evolución lleva a un cuadro de insuficiencia hepática con sangrado por coagulopatía, en algunos niños se han producido hemorragias del humor vítreo. Igualmente se puede detectar ascitis desde la más temprana infancia, incluso en los primeros días de vida.

La galactosemia tiene una alta mortalidad en el recién nacido, sobre todo por la insuficiencia hepática y también por ser una frecuente causa de sepsis neonatal, especialmente debida a E. Coli. Siempre debe ser tenida en cuenta la galactosemia en los diagnósticos diferenciales de la sepsis del recién nacido.

Otros problemas comunes son los retrasos en el aprendizaje y principalmente en el habla (dispraxia verbal).

Suele ser común en los adultos el hipogonadismo hipergonadotrópico, especialmente la insuficiencia ovárica primaria en la mujer, aunque algunas mujeres pueden embarazarse.

Algunos trabajos señalan a las dietas ricas en galactosa y al déficit de actividad de la galactosa-1-fosfato uridiltransferasa como factores de riesgo en el cáncer de ovario.

La galactosemia es más frecuentemente diagnosticada por *screening* neonatal, sin embargo en nuestro país no es obligatorio el *screening* neonatal para la galactosemia.

A menudo los padres concurren al médico porque el niño presenta dificultades para alimentarse, más frecuentemente vómitos y algunos manifiestan poca ganancia de peso.

En la orina se puede detectar la presencia de una sustancia reductora que no es glucosa, cuando el niño toma leche materna, de vaca o cualquier fórmula que contenga lactosa. Las pruebas con tiras reactivas que contengan glucosa oxidasa (Glucostix), no reaccionan con la galactosa y no sirven para detectar galactosemia, pero si son útiles las que reaccionan con óxido de cobre (Clinitest).

Una vez que se ha detectado el posible caso de galactosemia, hay que dosar la actividad de la galactosa-1-fosfato uridil transferasa en una preparación de hematíes hemolizados, donde también existen concentraciones elevadas de galactosa-1-fosfato.

Una electroforesis de los hemolizados puede detectar variantes como la forma Duarte u otras mutaciones.

Otro signo de laboratorio es la hiperbilirrubinemia, que generalmente es a predominio no conjugada, pero tardíamente puede elevarse la conjugada también.

La orina frecuentemente presenta proteinuria y más tardíamente aminoaciduria generalizada. Cuando se elimina la galactosa de la dieta se resuelve rápidamente este problema.

Entre los diagnósticos diferenciales se deben considerar:

- Las otras formas de galactosemia mencionadas anteriormente, por déficit de GALK o de GALE.
- Desórdenes de la cadena respiratoria (normalmente asociadas con hiperlactacidemia).
- Deficiencia de alfa-1-antitripsina.
- Sepsis.
- Tirosinemia tipo 1.
- Síndrome de Fanconi.
- Intolerancia a la fructosa (deficiencia de aldolasa de fructosa-1-fosfato).
- Colestasis intrahepática familiar (enfermedad de Byler).
- Enfermedad de Niemann-Pick tipo C.
- Degeneración hepato-lenticular (enfermedad de Wilson).

## Herencia

La herencia del déficit de galactosa-1-fosfato uridil transferasa es autosómica recesiva y el gen de la enzima se encuentra ubicado en el brazo corto del cromosoma 9. Los padres portadores habitualmente se enteran de esta condición luego del nacimiento de un hijo afectado y algunos no quieren tener más hijos. El riesgo de tener otros hijos afectados es del 25%. No está demostrado que la restricción de la galactosa a la madre portadora heterocigota mejore el pronóstico de su hijo afectado homocigota por nacer.

Algún día en el futuro, se podrá evitar la enfermedad por procedimientos de transferencia genética, por el momento se puede testear si ambos padres son portadores para esta enfermedad metabólica y hacer el correspondiente consejo genético.

Hay más de cien mutaciones hereditarias que pueden causar galactosemia, la más común de estas mutaciones Q188R causa la pérdida total de la capacidad de metabolizar la galactosa.

La mutación Q188R implica la sustitución de la arginina por glutamina en la posición 188 de la molécula de GALT humana (hGALT). Poco se sabe del mecanismo por el cual esta sustitución es perjudicial para la actividad de la enzima, pero por superposición aminoácida en la posición 188 de la arginina por glutamina, en la estructura cristalina tridimensional de la GALT de *E. Coli*, esta situación de la glutamina próxima a la hoja beta de la enzima, se ha visto que impide la liberación de la glucosa-1-fosfato de la UDPglucosa.

Algunas investigaciones recientes se inclinarían por la posibilidad de que la mutación Q188R de la galactosemia clásica, afecte tanto a su función catalítica como a su bioestabilidad.

Otras mutaciones disminuyen la actividad de la enzima, por ejemplo la mutación Duarte N314D, en la cual una molécula de aspartato es sustituida por asparagina en la posición 314, en esta mutación la actividad de la enzima disminuye un 75% en los heterocigotas y de un 50% en los homocigotas, esta mutación es más frecuente en la raza negra que en otros grupos étnicos.

Existen algunos individuos que tienen la mutación N314, con actividad normal de la enzima, esta variante se llama Los Ángeles.

Los individuos que son alelos para la mutación Q188R y N314D (G/D), tienen una actividad enzimática entre 5 y 20% de la normal.

Las mutaciones más frecuentemente encontradas en diferentes etnias en todo el mundo son la Q188R, K285N, S135L y N314D.

## Pronóstico

Si la galactosemia clásica no se trata como corresponde, es un proceso que compromete la vida.

En la actualidad, en la mayoría de los países desarrollados, se realizan *screening* para la galactosemia en los recién nacidos y los niños afectados pueden ser tratados antes de estar muy enfermos.

Si la dieta se cumple como corresponde, el pronóstico suele ser bueno, hay que retirar la galactosa cuanto antes, si se quiere evitar una sepsis neonatal, cirrosis hepática grave, hipoglucemias recidivantes, retraso mental y cataratas.

No obstante, aun pacientes con tratamiento médico y dietético adecuado, pueden presentar algunas complicaciones a largo plazo, más frecuentemente cataratas y trastornos neurológicos, especialmente problemas del lenguaje y ataxia.

## **Tratamiento**

La base del tratamiento de la galactosemia, consiste en la abstinencia absoluta de todos los alimentos que contengan galactosa y lactosa, y a pesar de que muchos adultos con galactosemia toleran mejor la galactosa, la mayoría de las autoridades mundiales en el tema opinan que la restricción debe ser de por vida.

La total eliminación de la galactosa es muy difícil, porque son muchos los alimentos que la contienen, como los lácteos y algunas frutas y vegetales; además algunos alimentos contienen aditivos derivados de la leche por lo que se requiere una estricta información sobre la composición de los alimentos, para lo cual se puede consultar a las distintas asociaciones de padres de niños galactosémicos.

Para los niños severamente enfermos hospitalizados durante las primeras semanas de vida, los cuidados más importantes son el control de la sepsis y de la insuficiencia hepática.

La terapia nutricional y dietética, requiere a la vez de la educación del paciente y de los padres, y hay que incluir a los niños tan pronto como se pueda en el manejo dietético.

Se debe derivar a los especialistas en Fonoaudiología para optimizar el aprendizaje y el tratamiento del lenguaje.

Las niñas deben ser controladas por endocrinólogos y/o ginecólogos para tratamiento de la insuficiencia ovárica.

Para el tratamiento nutricional y dietético, se requiere remitir al paciente a un nutricionista especialista en problemas metabólicos.

Se requiere consultar a un oftalmólogo para detectar la presencia de cataratas, que a veces solo es posible, a través del examen con la lámpara de hendidura.

También es conveniente la consulta con un genetista bioquímico que sea especialista en enfermedades metabólicas, para el diagnóstico, monitoreo y cuidado clínico de los pacientes con galactosemia.

En resumen es necesario un equipo interdisciplinario para tratar esta enfermedad.

## **BIBLIOGRAFÍA**

ANADIOTIS, G., BERRY, G. T.: "Galactose-1-phosphate Uridyltransferase Deficiency" en *Galactosaemia*. July,2003. [www.emedicine.com/ped/topic 818 htm](http://www.emedicine.com/ped/topic 818 htm).

BEUTLER, E., BALUDE. M. C., STURGEON. P., DAY, R.: "A new genetic abnormality resulting in galactosa-1- phosphate uridyl transferase (GALT) deficiency" en *Lancet* (1995), pp. 353-354.

ELSAS, L. J., 2<sup>nd</sup>, LANGLEY, S., PAULK, E. M. et al. "A molecular approach to galactosaemia" en *Eur. J. Pediatr.* 1995, 154 (7 Suppl. 2): S 21-7 (Medline).

- GARDEN, A. S.; DAVIDSON D. C.: "Recommendations for the management of galactosaemia" en *Arch. Dis. Child.* 2000, Mar, 82(3), nº 266 (Medline).
- GIBSON, J. B.: "Gonadal function in galactosemics and in galactose-intoxicated animals" en *Eur. J. Pediatr.* 1995, 154 (7 Suppl. 2): S 14-20 (Medline).
- GROPPERT, F.: "Galaktosurie nach Milchgabe bei angeborenen, familiaeren chronischen Leberleiden" en *Klin.Wschr.* 1917. 54, pp. 473-477.
- HOLTON, J.B., LEONARD, J.V.: "Clouds still gathering over galactosaemia" en *Lancet*, 1994, Nov.5, 344 (8932); 1242-3 (Medline).
- HUG, G. citado en WALDO, N.: *Tratado de Pediatría*. México, Interamericana-Mc-Graw-Hill, 1992.
- KELLY, S.; DESJARDINS, L.; KHERA S. A. "A Duarte variant with clinical signs" en *J. Med. Genet.* 1972. Vol. 9, p.129-131.
- MASON, H.H. – TURNER, M.E.: "Chronic galactosaemia, report of case with studies on carbohydrates" en *Am. J. Dis. Child.* 1935, Vol. 50, p. 359-374.
- "Parents of Galactosemic Children" [www.galactosemia.org](http://www.galactosemia.org), 885 Del Sol St; Sparks, NV 89436.
- ROJAS, E. - LUCHTENBERG, G. - PINTOS, G. -.SALSS, H.: "GALACTOSEMIA: Presentación de caso clínico, revisión y actualización" en *Revista Hospital Materno Infantil Ramón Sarda*. 2000, Vol. 19, nº 1, enero.
- SCHWEITZER, S., SHIN, Y., JAKOBS, C., BRODEHL, J.: "Long-term outcome in 134 patients with galactosaemia" en *Eur. J. Pediatr.* 1993 Jan; 152 ( 1 ): 36-43 Medline.
- SEGAL, S. "Komrower Lecture. Galactosaemia today: the enigma and the challenge" *J. Inherit Metab. Dis.* 1998, Aug. 21( 5 ), p. 455- 471 (Medline).
- SEGAL, S.: "Galactosaemia unsolved" en *Eur. J. Pediatr* 1995, Vol. 154 (7 Suppl 2), p. 97-102. Medline.
- WAGGONER, D.D. - BUIST, N.R. - DONNELL, G. N.: "Long-term prognosis in galactosaemia: results of a survey of 350 cases" en *J. Inherit Metab. Dis.* 1990, Vol. 13 (6), p. 802-818.Medline.