

Galactosemia: una enfermedad neurometabólica

La galactosemia clásica (OMIM 230400) es un error innato del metabolismo de transmisión autosómica recesiva, que se caracteriza por la casi total ausencia de actividad de la galactosa-1-fosfato uridiltransferasa (GALT; EC 2.7.7.12) [1-7]. Esta enzima es la responsable de la transformación de la galactosa-1-fosfato (gal-1-P) en glucosa-1-fosfato. Su déficit provoca una acumulación de galactosa, gal-1-P, galactitol y galactonato, sustancias que en exceso presentan una toxicidad, especialmente hepática, renal, ocular, ovárica y del sistema nervioso central [6]. Es una patología con una incidencia aproximada de 1 por 100.000 nacimientos, aunque varía de manera considerable en algunas poblaciones [4].

La enfermedad se manifiesta en el período neonatal, después de iniciarse la alimentación entérica con leche materna o leche adaptada que contiene lactosa [1,7]. Los síntomas clínicos iniciales son generalmente letargia, hiperbilirrubinemia no conjugada o combinada [8], el rechazo a la alimentación, vómitos y una mala progresión ponderal [1]. Frecuentemente se asocia a un cuadro de encefalopatía con edema cerebral e hipertensión intracraneal. Como consecuencia de la intoxicación puede observarse una evolución hacia la insuficiencia hepática con coagulopatía y eventual progresión hacia cirrosis, tubulopatía proximal con acidosis metabólica hiperclorémica e insuficiencia renal, hemorragia vítrea, cataratas [1-5,7] y anemia hemolítica [8]. El diagnóstico puede estar precedido por una infección grave producida por *Escherichia coli*, que se origina generalmente durante la segunda semana de vida [1] y es secundaria al déficit de la actividad fagocitaria y bactericida de los leucocitos [4]. A largo plazo, además de las complicaciones relacionadas con el neurodesarrollo, también puede producirse un hipogonadismo hipogonadotrófico (secundario a los déficit de galactosilación de los glucolípidos del sistema nervioso y las hormonas gonadotróficas, así como lesión ovárica directa) [1,2, 7,8], la alteración del crecimiento y osteoporosis [4,7,8].

La confirmación del diagnóstico se realiza mediante la comprobación de la baja o ausencia de actividad de la GALT en eritrocitos o en sangre de la tarjeta de Guthrie [1,3,7,8]. Las transfusiones pueden condicionar los falsos negativos durante casi tres meses, dada la localización eritrocitaria de la enzima [8]. La búsqueda de sustancias reductoras en la orina, aunque presente una baja sensibilidad y especificidad [1], se ha utilizado a menudo como una primera forma de abordar al paciente; esta búsqueda resulta negativa al cabo de 12-18 h de producirse la eliminación de la galactosa [4]. Además de la presencia de la galactosa en la orina, también puede aparecer una glicosuria secundaria a la tubulopatía [8]. En la exploración neonatal se puede comprobar el aumento de fenilalanina, metionina y tirosina, secundario a la enfermedad hepática, hecho que puede alertar sobre el diagnóstico [2,8].

Se han identificado más de 180 mutaciones del gen *GALT*, localizado en el brazo corto del

cromosoma 9 (9p13) [1]. La mutación más frecuente es la que se asocia al peor pronóstico: la p.Q188R, en la que se produce la sustitución de una glutamina por una arginina en una región muy conservada del exón 6 del gen, lo que lleva a una fuerte deficiencia de la actividad enzimática de la GALT [1].

El tratamiento de la enfermedad consiste en la eliminación de la galactosa de la dieta, que debe llevarse a cabo si hay sospecha clínica del problema [1,7,8]. La restricción revierte las alteraciones bioquímicas y clínicas iniciales, pero la completa eliminación de la lactosa es difícil, ya que aparece en diferentes alimentos que no son de origen lácteo, como las legumbres, los cereales y la fruta [1,2,6]. La cantidad de gal-1-P eritrocitaria o del galactitol urinario se puede utilizar como indicadora del cumplimiento de la dieta durante las 24 h anteriores [8]. La relación de estos parámetros de laboratorio con el pronóstico se contradice con la evolución clínica de los pacientes con aparente buena adhesión a la dieta [8]. Esta patología, previamente juzgada como de fácil control mediante tan sólo medidas dietéticas, se considera actualmente como neurológicamente progresiva [2]. Un factor determinante de esta evolución sería la existencia de fenómenos de transferencia maternofetal de galactosa [3] y la intoxicación endógena de inicio prenatal con galactosa formada a partir de la galactosa uridilfosfato [2].

Bajo el punto de vista de desarrollo psicomotor, la regresión se puede verificar con la edad, y al parecer no tiene relación directa con el retraso en el diagnóstico, el inicio de la restricción de galactosa o el cumplimiento de la dieta [1-4,6]. Algunos autores muestran peores resultados cognitivos en el sexo femenino [1]. El genotipo puede también ser determinante en el futuro desarrollo neurológico. Así, la presencia de la mutación p.Q188R en homocigosis se correlaciona con los peores resultados cognitivos, probablemente por determinar la ausencia de actividad de la GALT [2,3]. Los heterocigotos para esta mutación también pueden tener un mal pronóstico, aunque no existen resultados estadísticamente significativos [3]. Sin embargo, otros estudios no han confirmado esta diferencia entre homocigotos y heterocigotos [1]. Se han descrito déficit específicos del lenguaje, como la dispraxia verbal, que parecen relacionarse característicamente con la galactosemia [1,8]. También pueden manifestarse perturbaciones de las funciones cerebrales superiores, de la sociabilización y déficit neurológicos como la ataxia y el temblor [1,2].

Se identificaron todos los niños diagnosticados de galactosemia clásica o en seguimiento en nuestro hospital entre los años 1989 y 2005.

En este período de estudio, se detectaron diez casos, siete de ellos de sexo femenino y con edades que oscilaban entre 2 y 15 años. El diagnóstico de nueve pacientes se realizó en hospitales y maternidades de la región central de Portugal. En un caso, el diagnóstico se efectuó *a posteriori*, en el curso de la investigación sobre la muerte acaecida a los 12 días de vida a causa de sepsis por *E. coli*. La distribución por años del diagnóstico fue irregular, con un mayor número de casos en 1989 (tres casos).

Los procesos clínicos se revisaron de manera retrospectiva y se analizaron las siguientes variables: historia personal y familiar, edad y síntomas de presentación, evaluación inicial de laboratorio, estudios enzimáticos y genéticos. De manera prospectiva se procedió a las evaluaciones seriadas de la gal-1-P eritrocitaria, la evolución estaturponderal y las evaluaciones psicológicas realizadas en el año 2004 (con edades comprendidas entre 2 y 15 años). Se utilizaron las evaluaciones de desarrollo para la escala de Griffiths [9] –cociente de desarrollo (CD)– y la evaluación cognitiva para la escala de inteligencia de Wechsler para niños, tercera versión (WISC III) [10] –cociente de inteligencia (CI)–, aplicadas de acuerdo con la edad de los pacientes. Los resultados se clasificaron según los datos contrastados para la población portuguesa de la WISC III [10] y el manual del test de Griffiths [9] para las edades superiores o inferiores a 6 años, respectivamente. Para ambos tests, los resultados finales de los cocientes (CD y CI) fueron: muy inferior (≤ 69), inferior (70-79), medio inferior (80-89), medio (90-109), medio superior (110-119), superior (120-129) y muy superior (≥ 130).

Se efectuó el análisis estadístico entre la edad de manifestación de la enfermedad, el retraso en el diagnóstico, la homocigosis para la mutación Q188R, la realización de la exanguinotransfusión, la edad en la fecha de realización de la evaluación psicológica y los resultados de la evaluación psicológica mediante el test exacto de Fisher.

Todos los pacientes del estudio tenían antecedentes perinatales irrelevantes. En los dos niños mayores se identificaron antecedentes familiares de muertes neonatales con una clínica que sugería galactosemia (vómitos, hipotonía y rechazo al alimento con muerte a los 15 días de vida en un caso, y sepsis e hiperbilirrubinemia con muerte al noveno día de vida en el otro).

El inicio de los síntomas se produjo en todos los casos en el período neonatal, con una media de 4,5 días de vida (rango: 1-11 días). En nueve casos fue posible conocer la edad en la fecha del diagnóstico, cuya media fue de 11 días (rango: 8-26 días), con un retraso diagnóstico medio de 7 días (rango: 1-25 días).

La ictericia fue el síntoma que se observó con más frecuencia (ocho casos), seguido de vómitos (seis casos), mala progresión ponderal y rechazo alimentario (cuatro casos), síntomas neurológicos (tres casos), fiebre (un caso) e hipoglucemia (un caso). En cinco niños (nacidos antes de 2000) se efectuó la exanguinotransfusión mediante hiperbilirrubinemia indirecta. En dos casos se detectó una infección por *E. coli*, de resolución fatal en uno de ellos.

La evaluación inicial de laboratorio, conocida en nueve niños, reveló un aumento de las enzimas de la citolisis hepática e hiperbilirrubinemia en todas, con una media de 486 $\mu\text{mol/L}$ (rango: 165-770 $\mu\text{mol/L}$).

La cantidad inicial de la actividad enzimática de la GALT fue nula en seis de los nueve niños conocidos. El resto presentaba actividades enzimáticas de 1,08, 1,5 y 4,8 $\mu\text{mol/L UDP-}$

glucosa consumida/h/g Hb (normal: 16,7-37,4 $\mu\text{mol/L}$ UDP-glucosa consumida/h/g Hb).

En siete casos se realizó un estudio molecular. La mutación p.Q188R se identificó en 10 de los 14 alelos, en homocigosis en cuatro casos y en heterocigosis con la mutación R148Q en un caso; fue imposible identificar la mutación en el segundo alelo del otro caso. En un caso no se identificó ninguna mutación.

En todos los casos se inició la administración de leche sin lactosa tras el diagnóstico. A lo largo del seguimiento, se evaluó el cumplimiento de la dieta a través de la determinación bianual de la Gal-1-P eritrocitaria y cuestionarios alimentarios. La media de los valores obtenidos en todos los casos se encontraba en el intervalo considerado aceptable para pacientes con dieta restrictiva (50-150 $\mu\text{mol/L}$) y variaba entre 46,1 y 115,9 $\mu\text{mol/L}$.

De los cinco pacientes de más edad, cuatro casos presentaron retraso puberal y osteoporosis, y dos tenían bajo peso.

La evaluación psicológica puso de manifiesto una clara división entre los pacientes: los cinco pacientes de más edad, con edades comprendidas entre 8 y 15 años, presentaron peores resultados en la evaluación cognitiva (WISC III), con un CI que variaba entre 40 y 85 (media: 58). En dos casos, la escala de realización presentó valores superiores en relación a la escala verbal. Los cuatro pacientes más jóvenes, con edades comprendidas entre 2 y 4 años, evaluados mediante la escala de Griffiths, obtuvieron una media de CD de 105 (rango: 96-108). El valor medio de la evaluación de la audición y el habla fue de 110 (rango: 107-118).

La aplicación del test exacto de Fisher no mostró una correlación entre la edad de presentación, el retraso en el diagnóstico, la homocigosis para la mutación Q188R, la realización de la exanguinotransfusión y los resultados de la evaluación psicológica. La relación entre la edad superior a 8 años y unos peores resultados en la evaluación psicológica fue estadísticamente significativa ($p = 0,008$).

En los dos casos con catarata neonatal, uno de cada subgrupo, ésta revirtió parcialmente con el tratamiento.

La zona centro presenta una elevada incidencia de casos de galactosemia clásica en comparación con otras regiones del país, hecho para el cual aún no tenemos explicación. La manifestación clínica de nuestros casos se produjo de manera típica en el período neonatal. Tan sólo el caso diagnosticado más reciente-

mente no sobrevivió a la sepsis producida por *E. coli*. En el resto de los casos, la introducción de la leche sin lactosa permitió la reversión de las alteraciones bioquímicas, así como la normalización clínica, con la excepción de las cataratas, ya descrita en otras series [1,2]. La ausencia de relación entre la gal-1-P eritrocitaria y la evolución podrá aclarar la importancia de otros metabolitos en la patogénesis de las complicaciones de la galactosemia [3].

La mutación más frecuente fue la p.Q188R y la actividad de la GALT fue muy baja o casi nula, como ocurrió también en otros estudios.

A semejanza de lo descrito en la bibliografía [1,6], las principales complicaciones en nuestra serie también fueron el retraso puberal y la osteoporosis, que aparecieron en cuatro casos.

La evaluación psicológica reveló la existencia de dos grupos con diferentes resultados: el grupo de niños mayores, con un CI clasificable como muy inferior en cuatro de ellos (< 69) o medio inferior en uno de ellos (CI = 85). Este niño, además de ser el menor del grupo, es también el que presenta una mayor actividad enzimática. El grupo de niños menores presentó un CD dentro de los parámetros de la normalidad en todos los casos (> 90). En el grupo de los cinco niños mayores, las áreas verbales registraron valores superiores a las áreas de realización en dos casos, y en cuatro ambos valores eran muy inferiores a los normales. La relación entre edad superior a 8 años y unos peores resultados en la evaluación psicológica fue estadísticamente significativa y coincidía con la postura actual de que la galactosemia se comporta como una enfermedad lentamente degenerativa del sistema nervioso central. La intoxicación de inicio *in utero* y la síntesis endógena de galactosa (autointoxicación), así como la repercusión en la síntesis de los glucolípidos cerebrales y el metabolismo energético del sistema nervioso, parecen desempeñar un papel importante en este contexto [1,2,4]. La realización de estudios longitudinales podrá contribuir a aclarar estas hipótesis.

En resumen, la galactosemia, una enfermedad en otros tiempos considerada de fácil abordaje y con tratamiento eficaz, se ha manifestado como una enfermedad neurometabólica. La edad parece ser un factor determinante en las alteraciones cognitivas y del desarrollo. La anticipación a los problemas del neurodesarrollo y la intervención precoz en esta área deberán desempeñar un papel crucial en el seguimiento de los pacientes, con el fin de mitigar las limi-

taciones del resto de la intervención médica y favorecer una mejor integración social y la realización personal de estos niños.

A.P. Campos^a, C. Vaz^a, F. Duque^a,
M. Leite^b, L. Vilarinho^c, L. Diogo^a, P. Garcia^a

Aceptado tras revisión externa: 03.01.07.

^a Unidad de Enfermedades Metabólicas. Hospital Pediátrico de Coimbra. Coimbra. ^b Centro de Patogénesis Molecular. Facultad de Farmacia. Universidad de Lisboa. Lisboa. ^c Instituto de Genética Médica Dr. Jacinto de Magalhães. Porto, Portugal.

Correspondencia: Dr. António Pedro Campos. Consulta de Metabólicas. CDC-Hospital Pediátrico de Coimbra. Avda. Prof. Bissaya Barreto. 3000 Coimbra, Portugal. E-mail: quedascampos@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Reidl K, Leslie N, Gilbert D. An updated review of the long term neurological effects of galactosemia. *J Pediatric Neurology* 2005; 33: 153-61.
2. Martins E, Teixeira J, Cardoso ML, Lima MR, Briones-Godino P, Barbot C. Galactosemia: genotipo y fenotipo de siete pacientes. *Rev Neurol* 2004; 38: 1132-5.
3. Shield J, Wadsworth E, MacDonald A, Stephenson A, Tyfield L, Holton JB, et al. The relationship of genotype to cognitive outcome in galactosemia. *Arch Dis Child* 2000; 83: 248-50.
4. Vázquez-López M, Martínez-Regueira S, So-moza-Rubio C, González-Gómez F, López-Conde M, Morales-Redondo R. Hipotonía y letargia: manifestaciones iniciales de un nuevo caso de galactosemia. *Rev Neurol* 2004; 39: 240-2.
5. Anadadiotis G, Berry G. Galactose 1 phosphate uridyltransferase deficiencia (galactosemia). URL: <http://www.emedicine.com/ped/topics/818.htm>. [20.06.2006].
6. Gitzelmann R. Disorders of galactose metabolism. In Fernandes J, Saudubray JM, Van der Berghe G, eds. *Inborn metabolic diseases*. Berlin: Springer; 2000. p. 102-9.
7. Bosch AM. Classical galactosaemia revisited. *J Inher Metab Dis* 2006; 29: 516-25.
8. Walter J, Collins J, Leonard J. Recommendations for the management of galactosemia. *Arch Dis Child* 1999; 80: 93-6.
9. Griffiths R. The abilities of young children. Henley on Thames: The Test Agency; 1984.
10. Wechsler D. WISC III: escala de inteligência Wechsler para crianças-III. Lisboa: Cegoc; 2003.