

Protocolo de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo de la galactosa

Baldellou A¹; Briones P²; Ruiz M³

¹Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

²Institut de Bioquímica Clínica.
Hospital Clinic y CSIC, Barcelona.

³Hospital Nuestra Señora de la Candelaria.
Santa Cruz de Tenerife.

Palabras clave: galactosemia, dieta exenta de galactosa.

Correspondencia:

Dr. Antonio Baldellou.

Unidad de Enfermedades Metabólicas.

Hospital Miguel Servet. Zaragoza.

e-mail: abaldellou@salud.aragon.es

Introducción

La galactosa es un monosacárido de seis átomos de carbono que forma parte importante de la dieta de la especie humana desde el nacimiento. En forma de lactosa se halla presente en la leche de los mamíferos; en forma de galactosa soluble, o ligada con enlaces tipo β en ciertas legumbres, verduras y frutas; en forma de galactósidos ligada con enlaces tipo α en polisacáridos de origen vegetal; y en forma de galactocerebrósidos y gangliósidos en algunas vísceras de animales.

La fuente más importante de galactosa es la lactosa de la leche, la cual es hidrolizada en el intestino por una β -galactosidasa (lactasa) localizada en el “borde en cepillo” de la mucosa intestinal. Aunque algunos alimentos de uso habitual poseen galactosa ligada mediante enlaces α o enlaces β y el organismo posee β -galactosidasas en el intestino, y α -galactosidasas en muchos tejidos, no está claro el grado de disponibilidad de estas galactosas, y su importancia en la dieta humana desde el punto de vista cuantitativo.

Una vez liberada en el intestino la galactosa es absorbida a través del enterocito, mediante un transportador activo Na-dependiente que es común para la glucosa. Trasladada por el torrente circulatorio es transformada en glucosa, principalmente por el hígado, aunque también el cerebro y los hematíes poseen los enzimas necesarios para su utilización. El 80% de la galactosa ingerida se utiliza como fuente energética en la vía de la glucólisis, y el 20% para la síntesis de glicoproteínas y glicolípidos que resultan fundamentales para la acción de muchas proteínas y hormonas y para la estabilidad de las membranas celulares (1).

En circunstancias normales la conversión de galactosa en glucosa tiene lugar a través de la “vía Leloir”. La α -D- galactosa es fosforilada mediante el enzima *galactokinasa* (GALK) a Galactosa-1-fosfato, la cual por la acción del enzima *galactosa-1-fosfato-uridiltransferasa*

(GALT) y utilizando la UDPGlucosa como sustrato, es transformada en Glucosa-1-fosfato y UDPGalactosa, que a su vez, mediante la acción del enzima *UDP-galactosa 4-epimerasa* (GALE) se mantiene en equilibrio con la UDPGlucosa. De este modo, por cada molécula de galactosa que entra en esta vía metabólica, se produce una de Glu-1-P.

Existen además, tres vías accesorias en el metabolismo de la galactosa. La "vía de la pirofosforilasa" es capaz mediante unas *pirofosforilasas* (*UDPGal pirofosforilasa* y *UDPGlc pirofosforilasa*) de incorporar la galactosa de la Galactosa-1-fosfato a la UDPGalactosa, que a su vez es convertida en UDPGlucosa que produce Glucosa-1-fosfato, con lo que este mecanismo sería capaz de oxidar cerca del 1% de la galactosa en la deficiencia de GALT. Pero además esta vía, permite sintetizar UDPGalactosa (a partir de la Glucosa-1-fosfato que no proceda del metabolismo normal de la galactosa) que puede ser convertida en Galactosa-1-fosfato y ésta, en galactosa, mediante la acción de una *fosfatasa*. De este modo se asegura una síntesis endógena de galactosa, que puede ser utilizada en la síntesis de glucoconjugados, de alrededor de 10-20 mg/k/día en los niños y de 4-5 mg/k/día en los adultos. Las otras dos vías alternativas sólo adquieren importancia cuando se produce un acúmulo de galactosa a causa de un déficit enzimático en la vía clásica. Mediante una *aldosa reductasa* puede ser reducida a galactitol que en parte es excretado en el riñón y en parte se acumula en algunos tejidos donde juega un papel importante en la patogenia de la enfermedad; o puede ser oxidada mediante la *galactosa-deshidrogenasa* a galactonato capaz de ser utilizado para la producción de energía a través de la vía de las pentosas. Fig. 1

No parece existir regulación hormonal del metabolismo de la galactosa, y sus niveles sanguíneos dependen fundamentalmente de la ingesta, de la saturación de los enzimas hepáticos y de la capacidad de excreción renal (1-5).

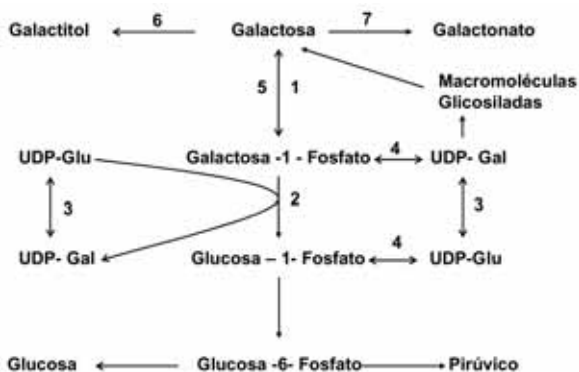


Fig. 1. Resumen del metabolismo de la galactosa.

1 Galcatokinasa (GALK), 2 Galactosa-1-fosfato uridiltransferasa (GALT), 3 UDP-Galactosa 4-epimerasa (GALE), 4 UDP-Clc pirofosforilasa y UDP-Gal pirofosforilasa (considerado el mismo), 5 Fosfatasa, 6 Aldosa reductasas, 7 Galactosa dehidrogenasa.

Etiología

En la especie humana se conocen tres errores congénitos del metabolismo de la galactosa, cada uno de ellos debido a la mutación de un gen de carácter autosómico recesivo. Para los tres han sido identificadas diversas mutaciones alélicas responsables de un fenotipo bioquímico característico, que condiciona a su vez unas manifestaciones clínicas determinadas (6,7). Tabla I.

Su incidencia global está alrededor de 1/50.000 recién nacidos vivos, y la trascendencia de su diagnóstico precoz radica en que el adecuado tratamiento dietético puede salvar la vida y asegurar la casi total integridad funcional de los pacientes (2).

Patogenia

La vulnerabilidad de los tejidos a la disfunción homeostática de la galactosemia parece ser mayor en los primeros momentos de la vida y algunas manifestaciones

Tabla I. Errores Congénitos del Metabolismo de la Galactosa

LOCUS GÉNICO	Déficit Enzimático	Frecuencia estimada	Síndrome clínico característico
17q24	GALK	1/150.000 – 1/1000.000 r.n. 1/ 2.500 en etnia gitana ?	Cataratas Pseudotumor cerebri
9p13	GALT	1/50.000 r.n.	Galactosemia clásica
1p36	GALE	¿?	Gran variedad de fenotipos . forma periférica . forma sistémica

de la enfermedad (cataratas, bajo peso) pueden tener inicio intrauterino. La morbilidad y mortalidad neonatal guardan relación con el momento de la eliminación de la galactosa de la dieta; pero no parece existir buena correlación entre el momento inicio del tratamiento y las manifestaciones tardías, neurológicas, esqueléticas y gonadales de la enfermedad (2,4,8,9,10).

La deficiencia de GALK impide la fosforilación de galactosa a Gal-1-P, lo que supone un acúmulo de galactosa en sangre, y la consiguiente producción de galactonato y galactitol. El primero puede ser utilizado para la producción de energía y parece que no interviene en la patogenia de la enfermedad. El acúmulo de galactitol produce edema de las fibras del cristalino, y una desnaturalización de las proteínas, responsable probablemente del desarrollo de la catarata.

En el déficit GALE existe un fallo en la reacción reversible que transforma la UDPGal en UDPGlu y viceversa. Como consecuencia de ello, se produce un acúmulo de UDPGal e incluso de Gal-1-P, y simultáneamente un déficit en la síntesis endógena de galactosa y en la producción de galactolípidos y galactoproteínas. De acuerdo con estas alteraciones metabólicas y en fun-

ción de los tejidos en los que se expresa el déficit enzimático se produce la gran variabilidad en las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

El déficit GALT impide la adecuada oxidación de la galactosa previa transformación en glucosa ya que bloquea la transformación de Gal-1-P en Glu-1-P; y la síntesis de UDPGal. Como consecuencia de ello, se produce un aumento de Gal-1-P eritrocitaria y de la galactosa plasmática con la consiguiente galactosuria. La galactosa en exceso en el plasma es convertida en galactonato, y en galactitol. El primero puede ser en parte oxidado y en parte eliminado por la orina. El galactitol no puede ser metabolizado, y en parte es eliminado por la orina, pero el resto tiene seguramente efectos tóxicos importantes para el organismo. En esta deficiencia enzimática se mantiene a través de la vía de la pirofosforilasa, una producción endógena significativa de galactosa (que tiene gran trascendencia en los mecanismos patogénicos de la enfermedad) y de UDPGal necesaria para la síntesis de macromoléculas glicosiladas. Seguramente la concurrencia simultánea de niveles elevados de galactosa-1-fosfato y de galactitol, el déficit de UDPGal y la consiguiente alteración de la síntesis de compuestos galactosilados, junto a trastornos de la apoptosis celular, son los principales responsables del daño neurológico, hepático, renal, esquelético y gonadal de los pacientes.

Diagnóstico

I. Diagnóstico de Sospecha

En ausencia de un examen sistemático neonatal, el diagnóstico de un error congénito del metabolismo de la galactosa debe sospecharse en todo paciente que presenta manifestaciones clínicas y bioquímicas compatibles con la existencia de la enfermedad (6,7). Su número e intensidad dependerá del enzima implicado, de la mutación génica responsable, y de la actividad residual de cada paciente; pero en todos los casos darán lugar a un síndrome metabólico de “intoxicación” del

organismo por acúmulo de los productos no metabolizados y que resultan especialmente tóxicos para el cristalino, el hígado y el riñón (2,3,4,5,11).

En la deficiencia de galactoquinasa la única manifestación de enfermedad en los individuos homocigotos es la catarata bilateral a causa de la desnaturalización de las proteínas y de la tumefacción osmótica que produce en sus fibras. Existe un aumento de galactosa y galactitol en plasma y la galactosuria concomitante.

Por el contrario, en la deficiencia de UDP galactosa 4-epimerasa de leucocitos y eritrocitos, los pacientes son asintomáticos con ingesta dietética normal; y los afectados del déficit enzimático sistémico presentan clínica muy parecida a la galactosemia clásica sin una buena respuesta al tratamiento dietético. En las dos formas clínicas existe un aumento de galactosa-1-fosfato, y de UDPGalactosa en sangre (3,8).

Los individuos afectados de una deficiencia de GALT presentan la clínica de "galactosemia clásica". Manifestaciones tóxicas generales, en forma de rechazo del alimento vómitos, falta de medro y depresión neurológica; que aparecen tras un intervalo libre después del nacimiento, y sólo después de la ingesta de galactosa procedente de la leche de la madre o de una fórmula con lactosa. Catarata nuclear "en gota de aceite" que puede tener un inicio intrauterino, en casos excepcionales. Fracaso hepático grave, con ictericia, hepatoesplenomegalia, ascitis y diátesis hemorrágica. Tubulopatía proximal con acidosis, glucosuria, aminoaciduria y albuminuria. Déficit inmunitario con tendencia a sepsis por *E. Coli*.

Uno de los aspectos menos conocidos de la galactosemia es el motivo por el cual manifestaciones tardías de la enfermedad pueden presentarse a pesar del tratamiento dietético adecuado. Afectación del Sistema Nervioso Central en forma de declive progresivo del IQ, dispraxia verbal, temblores cerebelosos y movimientos extrapiramidales. Disfunción ovárica con hipogonadismo hipergonadotrópico. Retraso del crecimiento prepuberal. Osteoporosis (12-19).

Tabla II. Diagnóstico de Sospecha de la Galactosemia

I. Clínica de Sospecha

- A. Síntomas Tóxicos**
- Vómitos
- Rechazo del alimento
- Falta de medro
- Depresión neurológica
- B. Afectación oftalmológica**
- Cataratas
- C. Fracaso hepático grave**
- Ictericia
- Hepato-esplenomegalia
- Ascitis
- Diátesis hemorrágica
- D. Tubulopatía proximal**
- E. Déficit inmunitario**
- Sepsis *E. Coli*

II. Bioquímica Inespecífica

- A. Disfunción hepática**
- Hiperbilirrubinemia
- Hipoalbuminemia
- Déficit complejo protrombina
- Aumento GOT, GPT, GGT, LDH
- Aumento de ácidos biliares plasmáticos
- Hipoglucemia
- B. Tubulopatía proximal renal**
- Acidosis hiperclorémica
- Glucosuria
- Aminoaciduria
- Albuminuria

III. Bioquímica Específica

- A. Galctosuria**
- B. Aumento de galactosa en plasma**
- C. Aumento Gal-1-P eritrocitos**
- D. Galactitol en plasma y orina**

**Tabla III. Galactosemia por déficit GALT.
Manifestaciones clínicas tardía**

ALTERACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Disminución del DQ/IQ.

Dispraxia verbal.

Ataxia cerebelosa, temblor, movimientos extrapiramidales.

DEFICIENCIA OVÁRICA

Hipogonadismo hipergonadotrópico.

RETRASO DEL CRECIMIENTO

OSTEOPOROSIS

La identificación de galactosa en orina; junto a niveles aumentados de galactosa en plasma, de galactitol en sangre y orina, y de Galactosa-1-P eritrocitaria, son específicos de un bloqueo en cualquiera de las vías metabólicas del catabolismo de la galactosa, que mientras no se demuestre lo contrario está producido por un déficit enzimático congénito.

La galactosuria debe identificarse con la reacción de Clinitest® para cuerpos reductores; y es importante recordar que su presencia exige la ingesta de galactosa en las horas previas a su determinación, ya que una dieta sin galactosa de sólo 8 - 12 horas de duración puede hacerla desaparecer de la orina.

Sin embargo, hay que tener presente que pequeñas cantidades de galactosa en orina pueden presentarse en pacientes con enfermedades hepáticas, y que puede existir una glucosuria inespecífica como consecuencia del daño tubular en las galactosemias.

II. Diagnóstico de certeza

A. Enzimático

La comprobación de la deficiencia enzimática puede practicarse en hematíes, fibroblastos cultivados o en biopsia hepática. En la práctica los

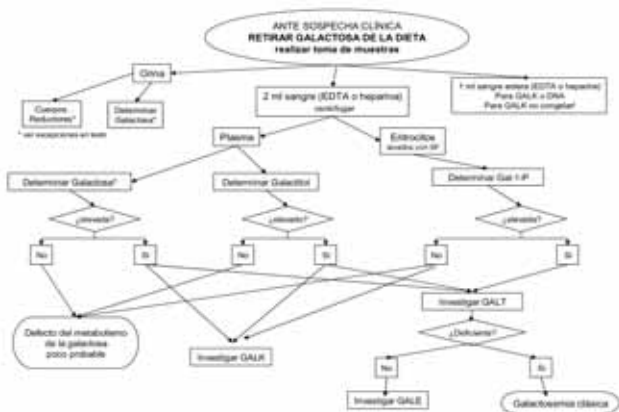


Fig. 2. Algoritmo para el diagnóstico de la galactosemia.

más cómodo es en hematíes procedentes de una muestra de sangre heparinizada, ya que su envío al laboratorio especializado puede realizarse a la temperatura ambiente empleando un tiempo máximo de 24 horas para su transporte; guardando las debidas precauciones.

Si se han practicado transfusiones sanguíneas, las determinaciones deben postponerse de 3 a 4 meses. En todos los casos es imprescindible enviar sangre de un individuo control (indicando su edad), que debe haber sido extraída y manipulada en paralelo a la del paciente.

Las actividades de galactocinasa y galactosa-1-fosfato uridil transferasa son muy estables (hasta 15 días) en sangre conservada a 4° C. Pero la determinación de la actividad galactocinasa requiere sangre libre de hemólisis, ya que el enzima se inestabiliza totalmente cuando los hematíes se rompen.

Para la actividad galactosa-1-fosfato uridil transferasa puede enviarse sangre total o bien eritrocitos congelados a menos 20° C, previo lavado con suero fisiológico. En ellos, la actividad es estable

durante varios meses. El plasma separado y congelado inmediatamente es de utilidad para la valoración de galactosa y de galactitol.

La actividad de UDP-galactosa 4-epimerasa es muy inestable incluso en eritrocitos congelados. Pueden enviarse sangre total o eritrocitos congelados, pero la actividad debe analizarse en los 3 - 4 días siguientes a la extracción.

Para los tres enzimas es posible el diagnóstico de portadores, ya que los individuos heterocigotos tienen una actividad enzimática intermedia.

B. Molecular

Para los estudios mutacionales se precisan 2 - 5 ml de sangre con EDTA, pero la búsqueda selectiva de una mutación concreta (por ejemplo la frecuente Q188R para el gen GALT) puede realizarse a partir de sangre seca sin heparina impregnada en papel de filtro.

III. Diagnóstico prenatal

El diagnóstico prenatal de homocigotos es posible mediante cuantificación de galactitol en líquido amniótico; valorando la actividad enzimática en vellosidades coriónicas o amniocitos cultivados; o por análisis mutacional en aquellos casos en los que se conoce el genotipo del caso índice.

IV. Diagnóstico sistemático del recién nacido

La investigación de la presencia de un error congénito del metabolismo de la galactosa no ha sido universalmente incluida en los programas de "screening" neonatal de muchos países debido fundamentalmente a los problemas técnicos, y al hecho de que siempre que se instaure el tratamiento antes del segundo mes de vida, no parece existir correlación entre el inicio del tratamiento y la aparición de complicaciones tardías de la enfermedad (4). Sin embargo, puesto que el diagnóstico y el tratamiento precoz están en relación directa

con la prevención de la morbilidad y mortalidad de la enfermedad durante la época neonatal, cada vez está más extendida la investigación sistemática neonatal de la galactosemia y la implantación progresiva del "screening ampliado" mediante espectrometría de masas en tandem, que permite la medición, de galactosa total (galactosa y galactosa-1-fosfato) y de la de la actividad GALT seguramente facilitará la implantación universal de este diagnóstico (20).

Tratamiento

A. Deficiencia de GALT

La galactosa de la dieta debe ser eliminada ante la menor sospecha, incluso antes de confirmar el diagnóstico; y el tratamiento debe mantenerse de por vida. Probablemente la ingesta diaria no debería contener nunca más de 125 mg de galactosa (frente a los 6.500 mg que por término medio tiene una dieta de un adulto normal); y una dieta estricta contiene aproximadamente unos 40 mg; pero puesto que no se conoce exactamente la cantidad de galactosa que puede ingerirse sin que resulte tóxica para el hígado, el riñón o el sistema nervioso central, debe procurarse que los pacientes de riesgo reciban en todo momento la menor cantidad posible de galactosa (3,4,5,21).

La principal fuente de galactosa de la dieta es la lactosa procedente casi exclusivamente de la leche de mamíferos y de los derivados lácteos, pero también debe considerarse la presencia de lactosa en los excipientes medicamentosos, en los alimentos manufacturados y en una gran variedad de productos comerciales.

En el recién nacido y lactante debe suprimirse la lactancia materna y utilizar una leche exenta de lactosa. Lo ideal, es administrar una fórmula sin lactosa cuyas proteínas procedan de la soja, ya que las fórmulas sin lactosa, pero con hidrolizados de proteínas

vacunas pueden seguir conteniendo lactosa en la caseína y en la seroalbúmina. A partir del año de vida se puede pasar de una fórmula infantil de soja a un preparado líquido de soja, algunos de los cuales vienen enriquecidos en calcio. Sin embargo, no son una buena fuente de vitaminas y minerales, por lo que si el niño no tiene un buen apetito es mejor continuar con una fórmula de soja.

Con la introducción de la alimentación complementaria es algo más complicado mantener una dieta absolutamente libre de galactosa, debido a las dificultades existentes para conocer el contenido real de galactosa libre o ligada de los alimentos, y al desconocimiento que se posee acerca de la capacidad de utilización por parte del organismo de la galactosa ligada en enlaces α o β (22,-25).

Existe galactosa ligada con enlaces tipo β en ciertas legumbres, verduras y frutas; ligada con enlaces tipo α (en forma de galactósidos) en algunos polisacáridos de origen vegetal y en forma de galactocerebrósidos y gangliósidos la galactosa es componente de algunas vísceras de animales (cerebro, riñón, hígado, páncreas o bazo).

Tabla IV. Contenido aproximado en galactosa soluble de algunos alimentos (mg/100 gr de alimento)

Menos de 5 mg

Albaricoque, aguacate, melón, uva, pomelo, naranja, fresas, mango, olivas verdes.

Espárrago, remolacha de azúcar, repollo, coliflor, apio, pepino, berenjena, col rizada, patata, rábano, espinaca, calabacín, lechuga y maíz.

Entre 5 y 10 mg

Manzana, melocotón, plátano, pera.

Judías, brócoli, zanahoria, cebolla, nabo, patata.

Entre 10 y 20 mg

Kiwi, sandía, dátil, piña.

Col de Bruselas, calabaza, sandía, batata.

Tabla IV. Contenido aproximado en galactosa soluble de algunos alimentos (mg/100 gr de alimento)

Entre 20 y 30 mg

Papaya, caqui, arándano.
Tomate.

Entre 30 y 50 mg

Soja, alubia pinta.

Más de 100 mg

Lentejas, judías blancas, guisantes.

Más de 400 mg

Higos secos, pasas, avellanas.
Garbanzos.

Continuación de la tabla IV.

El organismo humano tiene α -galactosidasas en muchos tejidos, capaces de degradar los enlaces α , pero no tiene en el intestino delgado, y por ello este tipo de enlaces parece que sólo pueden ser escindidos a partir de la α -galactosidasa presente en bacterias del intestino grueso cuando colonizan el delgado a causa de una diarrea, por ejemplo. Por el contrario, β -galactosidasas, capaces de hidrolizar enlaces β , se han encontrado en muchos alimentos (manzanas, guisantes, pimienta, tomate, etc.), y en el intestino humano dónde digieren la lactosa y en diferente medida los productos con galactosa ligada en enlaces β -1,4.

De cualquier manera, y desde un punto de vista práctico estos alimentos no lácteos son en todos los casos una fuente insignificante de galactosa comparados con la producción endógena de galactosa, por lo que en este momento no existe evidencia científica que apoye su exclusión.

Debe recordarse que lactosa se utiliza en la industria como ingrediente y vehículo de transporte de saborizantes y en medicamentos. En España, la reglamentación vigente sobre “excipientes de decla-

ración obligatoria” incluye a la lactosa siempre que la dosis máxima diaria exceda de 5 gramos. En cambio, la galactosa se debe declarar siempre a cualquier dosis.

Es prácticamente imposible por el contrario, conocer la cantidad de galactosa libre o ligada de la mayoría de los productos comestibles manufacturados de un modo artesanal, y debe desconfiarse de cualquier receta no preparada en casa y con productos básicos bien conocidos. Los manufacturados de un modo industrial tampoco son fiables debido a que las normas legales que regulan el etiquetado permiten que puedan pasar desapercibidas cantidades indeterminadas de galactosa (lactosa), especialmente en forma de saborizantes o edulcorantes artificiales. Muchos derivados lácteos se añaden a productos manufacturados como galletas, postres, pasta y algunos panes. Por otro lado, puede existir confusión con palabras que pueden hacer pensar a los padres que la leche es un ingrediente de la dieta cuando realmente no lo es (Tabla V).

Tabla V. Derivados no lácteos

Ácido láctico E270, lactato sódico E325, lactato patásico E325, lactato cálcico E327.

Lactitol, lactoalbúmina, lactoglobulina, licasina, lactilatos, lactosa-glucona-delta, glutamato monosódico, mantequilla de coco, crema no-láctea

Confección de la dieta diaria

Con el fin de añadir la menor cantidad posible de galactosa a la síntesis endógena propia, es preciso valorar todas las fuentes de galactosa exógena que el paciente recibe en la confección práctica de la dieta diaria.

Los protocolos de soporte nutricional para la galactosemia (24,25) han venido dividiendo los alimentos

en tres grupos: los de libre utilización porque prácticamente no poseen galactosa en su composición (≤ 5 mg/100 gr); los que deben ser usados con prudencia y bajo controles analíticos seriados, porque contienen por término medio entre 5-20 mg/100 gr de galactosa; y los prohibidos porque son muy ricos en galactosa (≥ 20 mg/dl) (Tabla VI).

En la actualidad existe acuerdo prácticamente unánime para eliminar la leche y derivados de la dieta de por vida, porque observaciones aisladas que parecen evidenciar que después de la infancia la introducción de la galactosa en la dieta no causa problemas clínicos en algunos pacientes necesitan ser confirmadas con seguridad.

No existe el mismo consenso acerca del uso de productos naturales (legumbres, frutas y vísceras) en la dieta de la galactosemia. Parece que el aporte efectivo de galactosa procedente de estos alimentos es menor que la producción endógena diaria de galactosa del propio paciente, no parece que su inclusión o eliminación de la dieta modifique parámetros bioquímicos o clínicos de los pacientes y además no hay una relación clara entre la rigurosidad de la dieta y la aparición de manifestaciones tardías de la enfermedad. Probablemente evitar el abuso de estos alimentos, sin excluirlo por completo de la dieta es una conducta prudente por el momento (4).

Mención especial merece el uso de quesos (Emmentaler, Gruyère, Tilster) confeccionados mediante un proceso de fermentación natural que "consume la lactosa" y les hace seguros, en teoría, para la dieta de los individuos afectos. Cuando no se tiene constancia absoluta de este procesado natural (y es posible que los quesos hayan sido sometidos a una producción industrial masiva), no deben ser utilizados porque no compensa correr un riesgo innecesario con estos alimentos. Sólo deben ser utilizados con las debidas garantías de origen.

Tabla VI. Recomendaciones generales para el uso de los alimentos en la dieta de la galactosemia

ALIMENTOS DE LIBRE UTILIZACIÓN	ALIMENTOS PARA USAR BAJO CONTROL DE Gal-1-P	ALIMENTOS PROHIBIDOS*
<p>BEBIDAS Café, vino, cerveza, té. Bebidas carbónicas.</p>		Cualquier bebida con leche, lactosa, caseína, caseinato cálcico, caseinato sódico, hidrolizado de caseína.
<p>LECHE Y DERIVADOS Fórmulas de soja. "Leche de soja" enriquecida con Ca. Queso de soja, yogur de soja, helado de soja, postres de soja.</p>	Fórmulas de soja con harina de soja.	Leche y derivados (Flanes, cremas, yogur, quesos, helados, nata, mantequilla, grasa animal, ghee, crema artificial, seroalbúmina, margarinas que contengan seroalbúmina, seroalbúmina vegetariana). Bebidas con leche.
<p>CEREALES Trigo, cebada, avena, centeno, maíz, avena, arroz. Todas las pastas manufacturadas sin leche: fideos, macarrones, espaguetis, tortitas, palomitas de maíz sin mantequilla, etc..</p>	Harina de soja. Harina de girasol.	Todos los manufacturados con leche.
<p>REPOSTERÍA Cabello de ángel, gelatina. Todos los manufacturados con productos sin leche.</p>		Todos los manufacturados con elementos prohibidos.

Tabla VI. Recomendaciones generales para el uso de los alimentos en la dieta de la galactosemia

ALIMENTOS DE LIBRE UTILIZACIÓN	ALIMENTOS PARA USAR BAJO CONTROL DE Gal-1-P	ALIMENTOS PROHIBIDOS*
HUEVOS Todos.		Recetas con leche.
GRASAS Bacon /Tocino. Manteca de cerdo/Sebo. Margarina sin leche. Aceites vegetales.		Mantequilla. Nata Margarina con leche. Productos con caseinato. Mantequilla de cacahuete con leche.
VERDURAS Alcachofa, espárrago, calabacín, remolacha, coliflor, apio, cardo, col rizada, lechuga, champiñón, perejil, rábano, berenjena, zanahoria, cebolla, brócoli, repollo, pepino, nabo, patata, espinaca, judía verde.	Calabaza, col de Bruselas, pimientos, puerro, tomate.	Guisantes.
AZÚCARES/ EDULCORANTES Azúcar de caña. Jarabe de maíz. Miel. Mermeladas de frutas permitidas. Jarabe de arce. Sacarina.	Mermeladas de frutas a controlar. Cacao. Levadura.	Jarabe y melaza de manzana. Edulcorantes con lactosa. Mermeladas de frutas prohibidas. Caramelos toffe.

Continuación de la tabla VI.

Tabla VI. Recomendaciones generales para el uso de los alimentos en la dieta de la galactosemia

ALIMENTOS DE LIBRE UTILIZACIÓN	ALIMENTOS PARA USAR BAJO CONTROL DE Gal-1-P	ALIMENTOS PROHIBIDOS*
CARNES/ PESCADOS/AVES Buey, pollo, ternera, cordero, cerdo, jamón, pescado, marisco.		Conservas y cocinados con leche. (Vigilar embutidos, jamón York, etc.) Vísceras: sesos, riñones, hígado, páncreas, bazo.
LEGUMBRES/ SEMILLAS Cacahuets, nueces. Olivas. Pipas de girasol.	Pipas de girasol.	Garbanzos, lentejas, alubias, guisantes. Avellanas.
FRUTAS / ZUMOS Todos los zumos sin lactosa, o de frutas no prohibidas. Albaricoque, aguacate, cereza, melón, mosto, limón, pavía, naranja, manzana, mango, plátano, pera, melocotón, fresa, pomelo, uva.	Ciruela, sandía, kiwi.	Todas las conservas con lactosa. Dátiles, higos secos, ciruelas pasas, papaya, caqui, pasas.

Continuación de la tabla VI.

* No existe acuerdo unánime acerca de la utilización de las legumbres. Probablemente la mayoría de los pacientes pueden tolerar cantidades moderadas de estos alimentos, pero es mejor no abusar en la dieta diaria.

Suplemento de Calcio

Es habitual que, después de la época de la lactancia, una dieta para niños galactosémicos que no esté expresamente suplementada, no asegure la ingesta de los aportes diarios adecuados de calcio; y por ello, a partir de esa edad es probable que sea necesario utilizar un suplemento de Ca por vía oral (26). La dosis depende de la ingesta dietética en cada caso, y a ser posible se usará Carbonato cálcico (1 gramo proporciona 400 mg de calcio elemental) o Pidolato cálcico (250 ml proporcionan 25 mg de Ca) por su menor efecto quelante. No debe utilizarse lactobionato de calcio porque es una fuente significativa de galactosa. Mientras dure el tratamiento es preciso monitorizar el Ca en orina con el fin de detectar hipercalciuria por sobredosificación. Tabla VII.

Tabla VII. Ingestas dietéticas recomendadas de calcio (National Academy of Sciences, 1997)

EDAD	mg/día
0 – 6 meses	210
6 – 12 meses	270
1 – 3 años	500
4 – 8 años	800
9 – 18 años	1.300

Tratamiento hormonal

En las mujeres con déficit GALT e hipergonadismo hipergonadotropo es necesario iniciar la terapia con etinilestradiol a partir de los 13 años de vida, si las gonadotropinas son altas y el estriol bajo. Posteriormente, a los tres años de evolución se instaura tratamiento de contracepción oral con etinilestradiol y progesterona (4-21).

Otros tratamientos

Los intentos de tratamiento del déficit GALT con inhibidores de la galactokinasa, con el fin de convertir los pacientes GALT en pacientes GALK, o con uridina, no han resultado efectivos por el momento.

Control del tratamiento

Los marcadores utilizados para el seguimiento del tratamiento dietético son los niveles de Galactosa-1-P eritrocitarios, y galactitol plasmático. Al iniciar la dieta Gal-1-P, y galactitol descienden rápidamente hasta los 2-3 meses de vida. A partir de ese momento lo hacen de un modo exponencial hasta los 8-10 años; pero sólo llegan a normalizarse por completo en "variantes" con mucha actividad residual (27-28).

Valores de 4 mg % de Gal-1-P, y de 25-30 $\mu\text{mol/L}$ de galactitol plasmático (mg/dl : $38 \times \mu\text{mol/L}$), es probable que sean los máximos que puedan aceptarse como buenos, bajo dieta exenta de galactosa; pero de cualquier modo, debido a la gran variabilidad biológica individual y a la falta de correlación bien definida con la ingesta de galactosa, su máximo significado lo adquieren cuando se usan de un modo seriado a lo largo del tiempo para ver la evolución de cada individuo.

Para su determinación se requieren un mínimo de 2-3 ml de sangre heparinizada. Lo idóneo es separar el plasma inmediatamente por centrifugación y congelarlo. Los eritrocitos deben lavarse dos veces con suero fisiológico, y desechando cuidadosamente el total del suero sobrenadante, congelar el sedimento de hematíes y enviarlo al laboratorio, junto con el plasma, en nieve carbónica.

Tratamiento dietético de la mujer embarazada

El embarazo puede ocurrir en una madre galactosémica (madre homocigota con feto heterocigoto) o en una madre que ha tenido previamente un niño con galactosemia (madre heterocigota con posible feto homocigoto). En el primer caso debe mantenerse

la dieta exenta en lactosa, ya que a pesar de que la galactosa-1-fosfato no atraviesa la placenta, si lo hacen la galactosa y el galactitol, y este último podría dañar el cristalino del feto. En el segundo caso aunque la madre siga una dieta sin lactosa, se acumula galactosa-1-fosfato y galactitol en el líquido amniótico provenientes de la síntesis endógena que realiza el feto, pero es prudente evitar la lactosa durante el embarazo con el fin de limitar en lo posible las fuentes de galactosa del feto (4,21).

Tratamiento de la deficiencia parcial de GALT

No existe por el momento un consenso universal acerca del tratamiento de los pacientes asintomáticos, identificados por “screening” neonatal o familiar, y con una actividad GALT del 10-50%. La mayoría de autores se inclina por tratar a todos los recién nacidos hasta los 4 meses de vida; y a partir de ese momento comprobar de un modo progresivo, y bajo controles de los niveles de galactosa-1-fosfato, el efecto de la introducción de la galactosa en la dieta (21).

B. Deficiencia de GALK

Debe procederse a la eliminación de la leche de la dieta; pero parecen tolerarse otras fuentes menores de galactosa como derivados de la leche, legumbres, etc. Si el tratamiento es precoz, las cataratas pueden resolverse. Si el diagnóstico es tardío es habitual que las cataratas deben ser operadas y debido al peligro de recidiva, la dieta sin leche debe mantenerse de por vida (21).

C. Deficiencia de Epimerasa

Las formas “periféricas” no precisan tratamiento, pero deben ser controladas cuidadosamente. Las formas graves deben ser tratadas de por vida con dieta restrictiva en galactosa; pero puesto que estos pacientes son galactosa-dependientes para sintetizar los com-

puestos glicosilados necesarios para el S.N.C., es difícil conseguir el equilibrio adecuado entre aporte y necesidades de galactosa de la dieta (21).

Control general de la evolución de los pacientes

La frecuencia de los controles y los exámenes a realizar en cada uno de ellos, se establecerá en función de las necesidades individuales; pero un protocolo sistemático favorece la calidad del tratamiento. (27,28).

1. Déficit GALT

Frecuencia teórica de los controles

- < 1 año: cada 3 meses.
- 1-4 años: cada 4 meses.
- > 4 años: cada 6 meses.
- > 18 años: anual.

Examen clínico

Antropometría: Peso, talla, perímetro craneal en todos los controles.

Examen neurológico. En todos los controles.

Valoración del CD/IQ y del lenguaje. A los 3, 6, 12 meses y una vez al año hasta los 6 años. Después una vez cada dos años.

Encuesta dietética y del tratamiento

En todos los controles.

Exámenes Complementarios

I. Bioquímicos

- *Generales*: Hemograma, iones, proteínas totales, función hepática y renal, calcio, fósforo, fosfatasas alcalinas, y cociente calcio/ creatinina en orina. Al diagnóstico y semestralmente hasta los 18 años de vida. Posteriormente cada dos años, y en función de las necesidades de cada paciente.
- *Específicos*: Galactosa-1-fosfato eritrocitaria, y/o galactitol. Al diagnóstico, y trimestralmente durante el primer año de vida. Cada 6 meses entre los 2 y los 18 años. Posteriormente una vez al año.

II. *Examen oftalmológico*

Examen con lámpara de hendidura una vez al año hasta los 18 años. Posteriormente una vez cada 2 años.

III. *Densitometría ósea*

A los 2, 4, 8, 12 y 16 años.

No se recomienda el uso de radiografías para valoración de masa ósea.

Durante la infancia es buena alternativa a la DEXA, la densitometría ósea por ultrasonidos.

IV. *EEG*

En función de la evolución del paciente.

V. *Resonancia magnética nuclear*

En función de la evolución del paciente.

VI. *Examen de la función gonadal.*

Mujeres:

Test de LH-RH lo más precoz posible (si es posible antes de los 6 meses de vida, y siempre antes de los 3 años). Repetir a los 10 años y a los 12 años. Si es normal repetir siempre que exista sospecha de alteración gonadal.

ECO pélvica. Simultáneamente con el test LH-RH.

2. Déficit de GALK

Control oftalmológico y presencia de galactosa en orina una vez al año, hasta los 18 años y una vez cada dos años, posteriormente.

3. Déficit de GALE

Control clínico, examen oftalmológico, hemograma, función hepática y renal, examen neurológico y valoración cognitiva. Cada tres meses el primer año de vida, cada 4 meses hasta los 4 años, semestralmente hasta los 18 años y una vez al año posteriormente.

Referencias

1. Robert JJ. Métabolisme des hydrates de carbone. En Ricour C, Ghisolfi J, Putet G, Goulet O (eds). *Traité de Nutrition Pédiatrique*. Paris. Maloine, 1993; pag. 28-32.

- Holton JB, Walter JH, Tyfield LA. Galactosemia. En Scriver Ch R, Beaudet A L, Sly W S, Valle D (eds). The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York, McGraw Hill, 2001; pag. 1553-1588.
- Gitzelmann R. Disorders of galactose metabolism. En Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH (eds). Inborn metabolic diseases. Diagnosis and treatment., Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2006; pag. 121-130.
- Bosch A. Classical galactosaemia revisited. *J Inher Metab Dis*, 2006; 29: 516-525.
- Baldellou A. Errores congénitos del metabolismo de la galactosa, en Sanjurjo P, Baldellou A, ed. Diagnóstico y Tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Ergon, SA. Madrid, 2006, pag. 283-292.
- Boleda M, Girós ML, Briones P, Sanchis A, Álvarez L, Balaguer S, Holton JB. Severe neonatal galactose-dependent disease with low-normal epimerase activity. *J Inher Metab Dis* 1995; 18: 88-89.
- Gort L, Boleda MD, Tyfield L, Vilarinho L, Rivera I, Cardoso ML, Santos -Leite M, Girós M, Briones P. Mutational spectrum of classical galactosaemia in Spain and Portugal. *J Inher Metab Dis* 2006; Oct 13 (Epub ahead of print).
- Holton J. Galactosemia: pathogenesis and treatment. *J Inher Metab Dis* 1996; 19: 3-7.
- Berry GT, Nissim I, Gibson JB, Mazur AT, Lin Z, Elsas LJ, Singh RH, Klein PD, Segal S. Quantitative assessment of whole body galactose metabolism in galactosemic patients. *Eur J Pediatr* 1997; 156 (supp 1); 43-49.
- Segal S. Galactosemia today. The enigma and the challenge. *J Inher Metab Dis* 1998; 21: 455-471.
- Martínez Pardo M. Trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono. Actualización en su diagnóstico y tratamiento. *Act Nutr* 1998; 24: 35-42.
- Waggoner DD, Buist NRM, Donell GN. Long-term prognosis in galactosaemia. Results of a survey of 350 cases. *J Inher Metab Dis* 1990; 13; 802-818.
- Nelson CD, Waggoner DD, Donell GN, Tuerk JM, Buist NR. Verbal dispraxia in treated galactosaemia. *Pediatrics* 1991; 88: 346-350.
- Honeyman MM, Green A, Holton JB, Leonard JV. Galactosaemia: results of the British Paediatric Surveillance Unit study, 1988-90. *Arch Dis Child* 1993; 69: 339-341.
- Schweitzer Y, Shin C, Jacobs I, Brodehl J. Long-term outcome in 134 patients with galactosaemia. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 36-43.

16. Kaufman FR, Loro ML, Azen C, Wenz E, Gilsanz V. Effect of hypogonadism and deficient calcium intake on bone density in patients with galactosemia. *J Pediatr* 1993; 123: 365-70.
17. Widhalm B, Mirande da Cruz B, Koch M. Diet does not ensure normal development in galactosemia. *J Am Coll Nutr* 1997; 16(3): 204-208.
18. Prestoz LLC, Couto AS, Shin YS, Petry KG. Altered follicle stimulating hormone isoforms in female galactosaemia patients. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 116-120.
19. Ridel KR, Leslie ND, Gilbert DL. An updated review of the long-term neurological effects of galactosemia. *Pediatr Neurol* 2005; 33:153-161.
20. Schweitzer-Krantz S. Early diagnosis of inherited metabolic disorders towards improving outcome: the controversial issue of galactosaemia. *Eur J Pediatr* 2003; 162 (supp 1): S50-53.
21. Raque JP, Visser G, Smit PA. Disorders of carbohydrate and glycogen metabolism, in Blau N, Hoffmann GF, Leonard J, Clarke J TR ed. *Physicians guide to the treatment and follow-up of metabolic diseases*. Springer Verlag, Berlin-Heilderberg, 2006: pag. 161-180.
22. Gross KC, Acosta PB. Fruits and vegetables are a source of galactose: Implications in planning the diets of patients with galactosemia. *J Inher Metab Dis* 1991; 14: 253-258.
23. White F. Overview of diet classical galactosaemia. *Inborn Errors Review Series*, number 7, SHS, 1997.
24. Acosta PB, Yanicelli S. *The Ross Metabolic Formula System. Nutrition Support Protocols*. 3rd ed. Columbus OH: Ross Product Division, 1997: 277-296.
25. Walter JH, Collins JE, Leonard JV, on behalf of the UK Galactosaemia Steering Group. Recommendations for the management of galactosaemia. *Arch Dis Child* 1999; 80: 93-96.
26. *Dietary Reference Intakes (DRIs) for calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D and Fluoride*. Food and Nutrition Board. Institute of Medicine, National Academy of Sciences. National Academy Press. Washington DC, 1997.
27. Poll-The BT, Schweitzer SM. Monitoring of the treatment in classical galactosemia. 27th Conference of the European Metabolic Group. Milupa, 1994.
28. Hutchesson ACJ, Murdoch-Davis C, Green A, Preece MA, Allen J, Holton JB, Rylance G. Biochemical monitoring of treatment for galactosemia: Biological variability in metabolite concentrations. *J Inher Metab Dis* 1999; 22: 139-148.