Rev. Chil. Pediatr. 59 (1); 53-56, 1988

Galactosemia

Dr. Pedro Herskovic L.;¹ Dr. Abdalla Harum M.;¹ Sr. Rodrigo González F.;²
Dr. Alberto Moreno P.;³ Dr. Guillermo Venegas V.;³ Dra. Sylvia Asenjo M.;³
Dra. Marta Colombo C.;⁴ Dra. Erna Raimann B.⁴

Galactosemia

A galactosemic infants is described. His disease was detected at the first month of life, by failure to thrive, acidosis, jaundice and progressive neurological involvement. No lens cataracts were observed. Galactosemia was confirmed by positive urine chromatography for galactose and exclusion of other metabolic diseases. Management with galactose free diet resulted in partial improvement of his hepatic functions, but no improvement in the neurologic state.

(Key words: galactosemia, acidosis, jaundice).

La galactosemia es una alteración hereditaria del metabolismo de los hidratos de carbono, autosómica y recesiva, debida a déficit de las enzimas galactosa-1-fosfato uridil transferasa o galactoquinasa, lo que causa acumulación de galactosa, galactosa-1-fosfato y o, galactitol, con daño secundario en diferentes parénquimas.¹

Las manifestaciones clínicas más severas suelen ocurrir en los pacientes con escasez de galactosa-1-fosfato uridil transferasa.² La presentación clásica es la de un lactante pequeño, muchas veces en un recién nacido, alimentado con pecho o fórmulas con lactosa, que tiene dificultad para alimentarse, vómitos, mal progreso ponderal, ictericia, hepato y esplenomegalia, cataratas y daño neurológico.^{1,2} Los pacientes deficitarios en galactoquinasa sólo suelen presentar cataratas,¹ aunque hay descripciones de casos con compromiso neurológico.³

El diagnóstico de esta afección se fundamenta en el cuadro clínico, la demostración de galac-

tosuria mientras el niño recibe galactosa y el déficit enzimático respectivo.^{1,2} No se recomienda realizar curvas de tolerancia a la galactosa por ser riesgosas para el paciente¹. Su reconocimiento precoz tiene gran importancia, ya que la eliminación de la galactosa de la dieta puede permitir la regresión de algunas de las manifestaciones clínicas, y detención del avance del daño neurológico.⁴ Sin embargo, esto último no parece estar absolutamente demostrado,⁵ ya que se estima que aún en ausencia de ingestión de galactosa podría ocurrir síntesis endógena de galactosa-1-fosfato y galactitol a partir de UDP-galactosa¹ (figura 1).

Figura 1. Metabolismo de la galactosa. I: Galactosa quinasa. II: Galactosa 1 Fosfato Transferasa. III: Epimerasa. IV: Pirofosforilasa.

1. Unidad de lactantes, Servicio de Pediatría, Hospital Luis Calvo Mackenna.
2. Interno carrera de Medicina, División Ciencias Médicas Oriente, Universidad de Chile.
3. Servicio de Pediatría, Hospital Guillermo Grant Benavente, Concepción y Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción.
4. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile.

Además el diagnóstico correcto permite brindar a los padres consejo genético y prevenir el daño prenatal mediante manejo dietético de la madre en caso de un nuevo embarazo,¹ ya que la enfermedad puede iniciarse "in utero".⁶

Hasta donde sabemos no hay, en la literatura nacional comunicaciones sobre casos clínicos de galactosemia, si bien en por lo menos tres pacientes se ha formulado el diagnóstico (Raiman, Colombo y Aspillaga).

Caso clínico

Varón de 1 mes 18 días de edad, primer hijo de padres no consanguíneos. Gestación y parto normales, peso y talla de nacimiento 2.900 g y 50 cm respectivamente. No presentó problemas de ninguna especie en el período neonatal inmediato. Fue alimentado con leche materna exclusiva hasta los 11 días de edad, momento en que se le indicó una leche maternizada por mala evolución ponderal. Al mes de edad seguía sin progreso ponderal y tenía ictericia, hepatoesplenomegalia, coluria sin acolia, circulación colateral toracoabdominal y evidencia de daño neurológico.

En ese momento fue hospitalizado en el servicio de pediatría del hospital "Guillermo Grant Benavente" de Concepción, donde se comprobó hiperbilirrubinemia mixta, acidosis metabólica, y cuerpos reductores en orina en ausencia de glucosuria. El paciente fue enviado al hospital "Luis Calvo Mackenna" de Santiago para completar su estudio, indicándose previamente alimentación sin lactosa, la que se mantuvo durante toda su permanencia en este último centro salvo por períodos breves, para realizar los estudios pertinentes. Ingresó con ictericia, peso 2.700 g, talla 50 cm, circunferencia craneana 38 cm, distensión abdominal, circulación colateral toracoabdominal, aumento de consistencia del hígado, cuyo borde inferior se palpaba 3 cm bajo el reborde costal; el polo inferior del bazo de consistencia mayor de lo normal, se proyectaba 2 cm bajo el borde costal. En los ojos no había evidencias de cataratas pero tenía movimientos oculares nistagmóides ocasionales, estrabismo divergente y temblor cefálico esporádico.

Los exámenes de laboratorio demostraron hiperbilirrubinemia de tipo mixto, colesterol y transaminasas elevadas, fosfatasa alcalinas normales. La bilirrubinemia fue descendiendo pro-

gresivamente (tabla 1). Los gases de sangre, electrolitos plasmáticos y del sudor, glicemia y examen de líquido cefalorraquídeo fueron normales. Mediante estudios serológicos se descartaron sífilis, toxoplasmosis, enfermedad de Chagas, rubeola e infección por citomegalovirus.

Tabla 1.

Evolución de las pruebas hepáticas
en un paciente con galactosemia

Constituyente	F E C H A			
	May 5	May 20	Jun 9	Jul 7
Bil. directa (mg x dL)	3,8	2,7	0,8	0,01
Bil. total (mg x dL)	5,6	3,0	1,5	0,75
Fosf. alic. (U.B.)	13	11	13	12
Colest. (mg x dL)	305	170	200	181
Trans. G-P (U.K.)	106	106	151	84
Protromb. (%)	100	-	-	-

La ecotomografía encefálica fue normal. La ecografía abdominal demostró que el hígado estaba aumentado de tamaño, y su estructura ecogénica disminuida; además había pérdida de la diferenciación senocortical de los riñones, que eran de tamaño normal: simultáneamente se documentaron concentraciones de nitrógeno ureico de 27,9 mg/dL y creatinemia de 0,70 mg/dL, que posteriormente descendió a 0,50 mg/dL. La biopsia hepática por punción percutánea, demostró alteraciones compatibles con hepatitis colestásica. El examen del fondo de ojos mostró transparencia normal de los cristalinos y alteraciones pigmentarias atróficas peripapilares en el ojo izquierdo, e hipoplasia papilar.

Descartadas otras causas que explicasen las manifestaciones clínicas del niño, se decidió administrarle por dos días una fórmula con lactosa, para detectar, si aparecía, galactosa en la orina mediante cromatografía, en papel, de azúcares, así se demostró en dos oportunidades escape urinario de galactosa; simultáneamente en ambas ocasiones se realizaron mediciones de aminoacidemia y aminoaciduria, con resultados normales.

La evolución del niño se caracterizó por casi ningún progreso ponderal, intercurrentes infecciones pulmonares, descenso progresivo de la bilirrubinemia, persistencia de la hepatoesplenomegalia y evidencia cada vez mayor de daño neurológico, a pesar de la alimentación sin lactosa.

Antes de su alta, a los 3 meses y 18 días de edad, se podían observar movimientos oculares incoordinados, ocasional desviación de la mirada hacia la derecha, estrabismo convergente del ojo izquierdo, ausencia de fijación de la mirada y de reflejos de defensa ocular; no sujetaba la cabeza y en ella presentaba temblor fino casi permanente. Sus manos estaban empuñadas, con inclusión del pulgar; las extremidades inferiores en semiflexión y tenía reflejos osteotendinosos cruzados. El reflejo de Moro era incompleto y los reflejos de prehensión exagerados.

COMENTARIO

La presencia de ictericia, hepatoesplenomegalia y daño neurológico en un lactante pequeño puede responder a una variedad de causas, desde infecciones a metabólicas. En el paciente que se comenta el diagnóstico fue orientado durante su hospitalización en Concepción, por un sencillo examen de detección de cuerpos reductores de orina, en ausencia de glucosuria, demostrada mediante un método específico para glucosa, hallazgo posteriormente confirmado por la identificación específica de galactosuria mediante cromatografía. Desafortunadamente la determinación de enzimas en glóbulos rojos, método de elección para el estudio de estos pacientes, no estaba aún disponible en nuestro país al completar esta comunicación.

Las enfermedades infecciosas fueron razonablemente descartadas con los exámenes respectivos. Entre las metabólicas era necesario, en primer lugar, diferenciar entre galactosemia, intolerancia a la fructosa y tirosinemia.⁷ La fructosemia pudo ser desestimada clínicamente desde el comienzo, porque el niño nunca había recibido sacarosa; la normalidad de la aminoacidemia permitió eliminar la posibilidad de tirosinemia.

Llamó la atención en este paciente la ausencia de compromiso del cristalino, daño que parece debido a depósitos de galactitol,^{1,2} y causados a su vez por altas concentraciones sanguíneas de galactosa. La exclusión del monosacárido de la dieta puede hacer retroceder o impedir el daño del cristalino, lo que pudiese haber ocurrido en este niño, pues en cuanto se sospechó el problema se le prescribió una alimentación apropiada.

Las alteraciones histológicas hepáticas fueron inespecíficas y podrían ser explicados por la

instauración de dieta sin galactosa que, por lo demás, permitió cierta recuperación de la función hepática expresada a través del descenso progresivo de la bilirubinemia.

Los cambios ecográficos en los riñones posiblemente eran consecuencia de depósitos de galactitol y galactosa-1-fosfato¹ lo que además explicaría la elevación inicial del nitrógeno ureico y creatininemia y el descenso posterior de esta última mientras el niño no recibía galactosa.

La evolución del niño se complicó por reiteradas infecciones pulmonares intercurrentes. Al parecer los pacientes galactosémicos pueden ser extremadamente susceptibles a infecciones por gérmenes Gram negativos, especialmente durante el período neonatal.⁸

El daño neurológico progresivo a pesar de la dieta sin galactosa, pareció excesivo si se le compara con la indemnidad del cristalino y la disminución de la ictericia; sin embargo se han comunicado otras observaciones en que ha ocurrido severo daño neurológico aun en pacientes en los que se hizo profilaxis prenatal suministrado dieta sin galactosa a la madre durante el embarazo.⁹ En estos casos se ha postulado la existencia de algún otro factor relacionado con la enfermedad capaz de desencadenar el daño, por un mecanismo aún no aclarado.

RESUMEN

Se describe el caso de un lactante galactosémico, que manifiesta su enfermedad en el primer mes de vida, caracterizándose por mal progreso ponderal, acidosis, ictericia, hepatoesplenomegalia, daño neurológico y ausencia de cataratas. El diagnóstico se confirmó mediante cromatografía de azúcares en orina, la que demostró galactosuria previa administración de galactosa en la dieta. Su tratamiento consistió en supresión de la ingesta de galactosa; con él se consiguió mejoría parcial de la función hepática, pero no del daño neurológico.

REFERENCIAS

1. Segal S.: Disorders of galactose metabolism. En Stanbury J., Wyngaarden J., Frederickson D., Goldstein J., Brown M.: The metabolic basis of inherited disease. New York, Mc Graw Hill, 1983; 167.

2. *Nelson W., Behrman R., Vaughan V.*: Pediatrics. 12th edition. Philadelphia, W.B., Saunders Company 1983; 447.
3. *Litman N., Kanter A., Finberg L.*: Galactokinase deficiency presenting as pseudomotor cerebri. J Pediatr 1975; 86: 410.
4. *Komrower G., Lee D.*: Long term follow up of Galactosemia. Arch Dis Child 1970; 45: 367.
5. *Editorial*. Clouds over Galactosaemia. Lancet 1982; 2: 1379.
6. *Allen J., Gillett M., Holton J., King, Pettit B.*: Evidence of Galactosaemia in utero. Lancet 1980; 1: 603.
7. *Cohn R., Roth K.*: Metabolic Disease. A guide to early recognition. Philadelphia, W.B. Saunders Company 1983; 276.
8. *Levy H., Sepe S., Shih Y., Vawter G., Kleim J.*: Sepsis due to *Escherichia coli* in neonates with galactosemia. N Engl J Med 1977; 297: 823.
9. *Lo W., Packman S., Nash S., Schmidt K., Ireland S., Diamond I., Ng W., Donnell G.*: Curious neurologic sequelae in Galactosemia. Pediatrics 1984; 73: 309.