



Revista del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá

ISSN: 1514-9838

asociacionsarda@yahoo.com.ar

Hospital Materno Infantil Ramón Sardá
Argentina

Rojas, Elio; Luchtenberg, Guillermo; Pintos, Gustavo; Solá, Hugo
Galactosemia: presentación de un caso clínico, revisión y actualización
Revista del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, vol. 19, núm. 1, 2000, pp. 33-37
Hospital Materno Infantil Ramón Sardá
Buenos Aires, Argentina

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=91219107>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

GALACTOSEMIA: PRESENTACION DE UN CASO CLINICO, REVISION Y ACTUALIZACION

Dres. Elio Rojas, Guillermo Luchtenberg, Gustavo Pintos, Hugo Solá.

División Neonatología. Hospital Materno Infantil Ramón Sardá.

Resumen

Presentamos un caso de galactosemia en un recién nacido de pretérmino, treinta y seis semanas de edad gestacional por examen físico, que a partir del tercer día de vida comienza con sintomatología (*Ictericia*), recibiendo alimentación desde su ingreso con fórmula de inicio y posteriormente al pecho; hasta el 6° día de vida que debe

ser ingresado en UTI en delicado estado clínico.

Realizado el diagnóstico tras completar los estudios, con indicación de fórmula libre de lactosa egresa del hospital a los 33 días de vida, continuando su seguimiento por consultorio externo de clínica pediátrica y seguimiento de especialistas en metabolopatías.

Introducción

La galactosemia se comenzó a describir a partir de 1976, con una prevalencia según estadísticas de 1:30.000 nacidos vivos y es una de las pocas enfermedades donde existe la posibilidad de detectar la propia enfermedad, ya sea midiendo el sustrato acumulado (por ejemplo: *Galactosa-1-fosfato*) o la actividad enzimática (por ejemplo: *Galactosa-1-fosfato uridil transferasa*).

La presentación de este caso tiene el objeto de actualizar el planteo de alerta para la detección precoz de las enfermedades congénitas del metabolismo aun en madres sin antecedentes previos.

Reporte del caso

Recién nacido producto de un embarazo de una mamá de 22 años con antecedentes de Gesta 0- Para 0- con cinco controles del embarazo realizados en otro centro hospitalario, que como antecedentes personales recibió una transfusión a los 17 años de edad; a la fecha del parto pesaba 83,600 kg, para un peso anterior al embarazo de 60 kg; con un laboratorio: (30/08/99) HIV (-), VDRL(-), Hepatitis B (-).

En el parto inmediato presenta una ruptura prematura de membrana de trece horas de evolución, presentando un síndrome febril con un hemograma con 12.000 leucocitos, tratada con ampicilina por sospecha de corioamnionitis. Parto eutócico con presentación cefálica, líquido amniótico claro (Informe posterior de Anatomía Patológica: *Deciduitis Leve*).

Recién Nacido de pretérmino de 36 semanas de edad gestacional por examen físico con un peso de nacimiento de 2.740 g; talla de 47 cm; perímetro cefálico de 33

cm al nacimiento y Apgar 9 /10. Bebé que por su condición de pretérmino es ingresado en el sector de Neonatología de control de niños sanos prematuros. Con un Hcto: 52% - destroxix 55 mg% recibiendo aporte alimentario con fórmula de inicio a 60 ml/kg/día.

Al tercer día de vida presenta ictericia con bilirrubinemia total de 10,4 mg% y Hcto 52% con alimentación al pecho, ingresando al día siguiente en luminoterapia con un incremento de sus valores de bilirrubina en 4 puntos y un descenso de peso de 14% por lo que se refuerza la alimentación al pecho con fórmula de inicio a 80 ml/kg/día; al sexto día sale muestra para pesquisa neonatal de fenilcetonuria e hipotiroidismo congénito comenzando a notarse menor actividad y desmejoramiento en la succión del bebé, ingresando al día siguiente en UTI, descompensado, con apnea, cianosis, hipotonía marcada y mal estado clínico general, debiendo ingresarlo en asistencia respiratoria mecánica, suspendiéndose todo alimento por vía oral, recibiendo aporte por vía parenteral a 120 ml/kg/día con un flujo de glucosa de 4mg-k-minuto y electrolitos a valores basales. Al ingreso en UTI se policultiva y medica con antibióticos (*Ampicilina/Gentamicina*).

Al examen físico, además del cuadro del ingreso (*apnea-cianosis-hipotonía generalizada*) se lo observa hiporreactivo, somnoliento, presentando un hepatomegalia e ictericia, por lo que continúa en luminoterapia (ahora tomando un tinte icterico-verdínico).

Permanece con asistencia respiratoria mecánica por tres días; luego pasa a recibir O₂ por halo con una concentración de oxígeno de 40% con gasometría dentro de límites normales, siendo significativo el sedimento urinario que presenta: hemoglobinuria (+++) proteinuria, y cuerpos reductores en orina (+).

Informe de Bacteriología: hemocultivos (x 2) sin desa-

rollos, LCR: sin desarrollo, y se recibe Informe de Anatomía Patológica de Placenta: presenta *Desiduitis leve*.

Ecografía cerebral: morfología normal, ganglios de la base del lado derecho con aumento de la ecogenicidad.

Cardiología y ecocardiografía doppler color: examen cardiovascular sin evidencias de patología estructural.

También se nota el incremento patológico del amonio (*Informe del Hospital Garrahan*) de 265 mg% (VN: hasta 120 mg%) por lo que se realizó Interconsulta con la *Fundación de Estudios de Enfermedades Metabólicas* (Dr. Néstor Chamoles) realizándose una pesquisa metabólica completa y decidiéndose medicarlo con *carnitina a 50 mg/kg/día* por vía oral, reiniciándose aporte por sonda orogástrica con *leche humana y/o fórmula de inicio a 50 ml/kg/día* (recibiendo 93 calorías/kg/día y 0,5 g./proteínas/kg/ día mas aporte por parenteral.

A los quince días de vida tiene un peso de 2.400 g (\downarrow 14,1 % del P.N:) y un Hcto 27 %. Con cultivos negativos se suspende tratamiento antibiótico, (cumplió siete días), *suspendiéndose la leche humana y las formulas de inicio con lactosa, rotándose el aporte por vía oral a fórmulas exentas de lactosa* y con el agregado de polimerosa con lo que se le aporta 100 calorías/kg/

día y 1 g de proteínas/kg/día; se recibe 4 días mas tarde informe de Laboratorio (*Hospital Garrahan*):

3/9/99: *TSH: normal - Fenilalaninemia: 4 mg%* (V.N: < 4 mg%).

9/9/99: *Galactosemia: valor hallado: 25,3 mg/dl* (V.N: <10 mg%) (método *Guthrie*).

10/9/99: *Aminoácidos libres plasmáticos (por cromatografía) indicando Fenilalaninemia Normal.*

A los diecinueve días de vida, por Informe de la pesquisa metabólica realizada en la *Fundación de Estudios de Enfermedades Metabólicas* se confirma el diagnóstico de *Galactosemia* (por deficiencia de la galactosa-1-fosfato uridil transferasa) con los valores que se aprecian en la *Figura 1*.

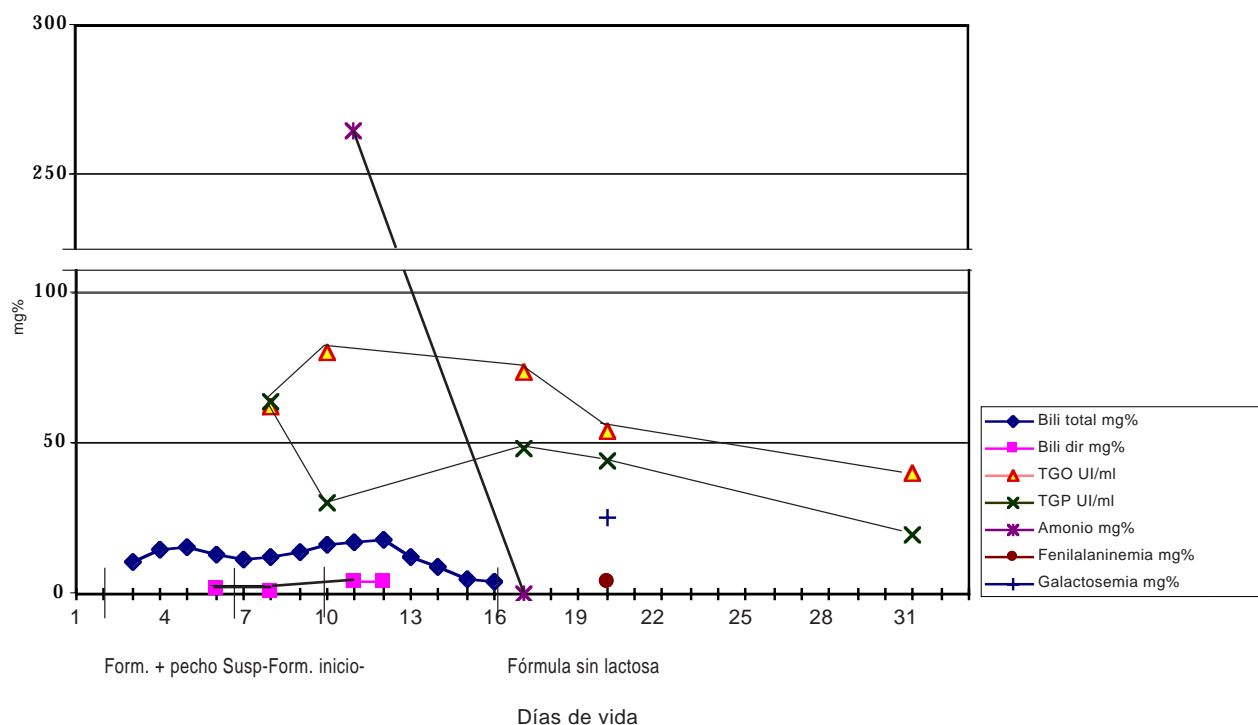
Determinación de galactosa libre en gotas de sangre en papel de filtro (Método fluorimétrico):

Valor hallado: 48 mg/l
(VN: 3,0- 29,0 mg/l)

Determinación de galactosa-1-fosfato en gotas de sangre en papel de filtro (Método fluorimétrico)

Valor hallado: 543 mg/l
(VN: 0-42,0 mg/l)

Figura 1: Valores bioquímicos en paciente con galactosemia



Determinación de galactosa total en gotas de sangre en papel de filtro (Método fluorimétrico)

Valor hallado: 428 mg/l
(VN: 4 - 108 mg/l)

Aminoácidos plasmáticos (Método cromatografía cambiadora de iones)

Glutamina:
Valor hallado: 907 umol/l
(VN: 376-709 umol/l)

Se aumenta aporte de *Carotina* a 100 mg/kg/día; recibiendo un aporte alimentario a 120 ml/kg/día con 101 kg/cal; 2,4 g/kg/día de proteínas; 6,7 g/kg día de lípidos y 8g/kg/día de Hidrato de Carbono; con fórmulas libres de lactosa con el agregado de TCM y continuando el aporte en aumento paulatino.

Para los treinta y un días de vida se realizó nuevo control de *ecografía cerebral* con persistencia del aumento de la ecogenicidad; *ecografía hepática*: informe de morfología conservada con hepatomegalia leve.

Se recibe *Informe de Laboratorio*: Cuerpos Reductores en Orina Negativos, hecho que acompaña la buena respuesta presentada al tratamiento de eliminación total de ingesta de lactosa/galactosa de la dieta del bebé; presentando una recuperación de peso adecuada a los treinta y tres días de vida y un peso de 2.760 g, se otorga el egreso hospitalario, continuando con controles ambulatorios por consultorios externos de Pediatría y por Centro Especializado en Enfermedades Metabólicas.

Conclusiones

Es muy común que ante un caso como el aquí presentado se tienda a pensar inicialmente en cuadros de origen infecciosos, en una actitud prudente, pero que por otro lado posterga otros planteos diagnósticos como neurológicos o neurometabólicos, cuya signo-sintomatología inicial puede ser muy similar. Por eso, consideramos de utilidad la publicación de este documento y una actualización de galactosemia como un modo de contribuir al enriquecimiento del planteo diagnóstico inicial, frente al Recién Nacido aguda o críticamente enfermo.

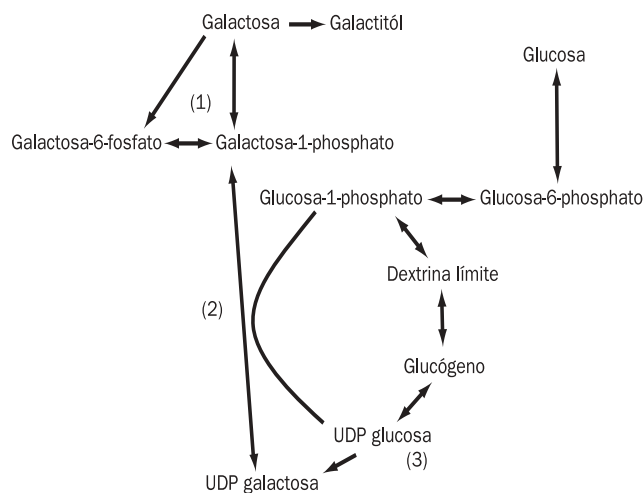
Galactosemia. Revisión

Los Errores Congénitos del Metabolismo fueron descriptos por primera vez por Garrod en el año 1909; todos los aspectos clínicos y genéticos de Galactosemia y Fructosemia fueron descriptos en 1976 por Cornblath & Schwartz.

Dos de los más grandes trastornos asociados al metabolismo de la galactosa son:

- 1) Deficiencia de Galactosa-1-Fosfato uridiltransferasa: (que es requerida para metabolizar la galactosa a glucosa, resultando una de las más clásicas enfermedades de Galactosemia).
- 2) Deficiencia de Galactocinasa con catalización en la formación de Galactosa-1-fosfato desde la glucosa.

Con un esquema simplificado trataremos de explicar lo complejo del metabolismo de Galactosa y Glucosa :



- (1) Galactocinasa.
- (2) Galactosa-1-fosfato uridil transferasa.
- (3) Epimerase.

Según la bibliografía internacional, la incidencia de Galactosemia es de aproximadamente 1:30.000 recién nacidos vivos (Shih y col., 1971; Bickel y col. 1981) es transmitido con un rango recesivo auto-sómico, el mayor número de pacientes pueden ser homocigotas o heterocigotas por mutación de un gen denominado Q188R. El gen mutante produce una proteína transferasa que es deficiente en actividad y en algunos casos anormal en movilidad electroforética. Los heterocigotas (portadores) suelen tener el 50% de la actividad normal de transferasa de los eritrocitos por lo que pueden tener anomalías en la curva de tolerancia de galactosa, sin embargo pueden ser clínicamente normales.

La clásica Galactosemia se presenta a menudo en el periodo neonatal como una enfermedad muy grave, aguda y como consecuencia de la introducción de la alimentación láctea (Humana o Fórmulas Modificadas conteniendo lactosa).

Las formas de presentación de esta enfermedad pueden ser variadas, cuyos signos y síntomas más comunes suelen ser:

- Rechazo o mala tolerancia alimentaria.

- Mal progreso de peso.
- Hipoglucemia / hipocalcemia.
- Vómitos o diarrea.
- Ictericia (que puede ser precoz y con aumento de la directa).
- Letargia e hipotonía, convulsiones.
- Hepatomegalia (con posterior notable fallo hepático).
- Esplenomegalia.
- Encefalopatía (cuadros de irritabilidad).
- Fontanela llena.
- Sangrado o grandes hematomas, etc.

La severidad de estos síntomas pueden ser variables, ya que pueden comenzar desde las cuarenta y ocho horas de vida o del comienzo de ingesta, *ya sea al pecho o con fórmulas de inicio (modificadas y con lactosa)*.

Puede presentarse como una enfermedad aguda y fulminante, pudiendo ser particularmente sensible a infección producida por *Escherichia Coli* que pueden llevarlo a la sepsis y al óbito.

El paciente *no tratado* puede recuperarse espontáneamente, pero presentaría importantes complicaciones crónicas como *Cataratas, Cirrosis, Retardo Mental, etc.*

El diagnóstico específico debe ser cuidadosamente confirmado por laboratorio. Una prueba fácil de realizar es tomar las muestras en papel de filtro⁵ (muestra FCU). Otra, es usando una prueba de tipo bacteriana para galactosa o un método clínico de determinación de galactosa. En sangre revelará un notable incremento de galactosa-1-fosfato en los eritrocitos, y ausencia de actividad de galactosa-1-fosfato-uridiltransferasa.

El diagnóstico debe ser confirmado por estudios enzimáticos en eritrocitos; estos test enzimáticos son relevantes aún en los neonatos con un *mínimo aporte de lactosa o galactosa en la dieta*. La *pesquisa neonatal* constituye un primer paso esencial en la reducción de la morbimortalidad.

En la orina la presencia de sustancias reductoras puede dar positiva a la reacción de Benedict, pequeñas cantidades de galactosa son comúnmente eliminados en la orina en pacientes con enfermedad hepática y una no específica glucosuria puede ocurrir en una galactosemia causada por daño tubular, cuando se examina la orina de un caso con galactosemia debe tenerse presente dos situaciones:

1. Muchos neonatos normales entre el tercer al quinto día de vida (aproximadamente entre 25 a 40% según Haywoth y McCredie) excretan sustancias reductoras como galactosa, lactosa y xilosa; en muy pocos casos la cantidad es suficiente como

para positivizar la reacción de Benedict.

2. Otro hecho es que la orina de los galactosémicos no alimentados ni con pecho ni con fórmulas, ya que desde su nacimiento permanecen con V.C.L. (vía parenteral) permanecen libres de estos azúcares.

Puede aparecer albuminuria en la orina aproximadamente a las cuarenta y ocho horas de la ingesta de la lactosa/galactosa, puede también encontrarse aminoaciduria con un importante incremento de la excreción de los aminoácidos libres, alcanzando su pico máximo aproximadamente al décimo día, desde el inicio de la alimentación láctea y se va acompañando de un incremento de aminoácidos en la sangre (la hiperaminoaciduria es causada por lesión de los túbulos renales con la consiguiente disminución de la reabsorción tubular de aminoácidos).

La albuminuria tiende a desaparecer unos pocos días posterior al cese de la ingesta de lactosa o galactosa, y la aminoaciduria puede desaparecer aproximadamente entre cinco a siete días de suprimir la ingesta; otros elementos posibles de encontrar en la orina son: eritrocitos, leucocitos, y cilindros de varias clases.

Puede presentarse como una enfermedad aguda y fulminante, pudiendo ser particularmente sensible a infección producida por Escherichia Coli.

Anatomía patológica

No se encuentran alteraciones específicas en ningún órgano por biopsia o necropsia; al comienzo de la enfermedad se presenta mal función hepática con aumento de tamaño del hígado, con aumento de bilirrubinemia, test de función hepáticas anormales, alteración de la coagulación, puede presentar un grado moderado a grave de degeneración adiposa sin

exceso de acumulación de glucógeno, posteriormente pueden observarse las alteraciones de la cirrosis de la porta con inclusión de fibrosis periportal y degeneración del tracto biliar que puede avanzar hacia la cirrosis nodular plenamente desarrollada de tipo Laennec.

Hallazgos oftalmológicos

Los cristalinos pueden mostrar opacificaciones características de formación de cataratas. El examen con lámpara de hendidura en carácter de diagnóstico y seguimiento debería ser precoz y continuarse cada seis meses y hasta los tres meses de edad como mínimo.

Se cree que daños en órganos como cerebro, hígado, riñón son el resultado de la toxicidad intracelular de la galactosa-1-fosfato, por lo que ésta se acumularía en las neuronas, en las células hepáticas y en las células de los túbulos renales, causando daño que finalmente causa retardo mental, cirrosis y malaabsorción tubular renal caracterizada por el síndrome de Fanconi.

Tratamiento

El tratamiento consiste en excluir completamente de la dieta *lactosa* y *galactosa* y todos sus derivados; esto significa que debe cesar la alimentación a *pecho* y por supuesto *todo tipo de fórmulas lácteas que la contengan*.

Si el neonato se encuentra con signos sintomatología como escasa a mala alimentación, hipoglucemia, deshidratación, hipotinia, etc. es conveniente instituir una terapia intravenosa precozmente para reposición y mantenimiento con un aporte de *flujo de glucosa* adecuado. Es conveniente también policultivar e iniciar tratamiento antibiótico, particularmente eficaz contra *E. coli* y otros gramnegativos, ya que la sepsis suele asociarse comúnmente con galactosemia.

Debe administrarse una nutrición adecuada y libre de lactosa/galactosa con fórmulas lácteas de sustitución más la suplementación con calcio y vitaminoterapia

En cuanto el bebé manifieste recuperación al tratamiento intravenoso y ATB, debe reiniciar aporte alimentario por vía oral con fórmulas libres de lactosa/galactosa. Entre las fórmulas recomendadas que se pueden encontrar en nuestro país son:

<i>Pregestimil (NR)</i> <i>Pepdite 0-2</i>	}	<i>Hidrolizado de proteínas libre de lactosa enriquecido con MCT.</i>
<i>Fórmulas de Soja</i> <i>Prosobee (NR)</i> <i>Nutrilom Soya (NR)</i>		<i>Aislado de soja libre de lactosa c/MCT</i> <i>Contiene MCT-omega 3-carnitina-biotina</i>

Para mayores de tres meses de edad:

Nutramigén (NR) → fórmula de hidrolizado de caseína

En algunos estudios presentados (Clother & Davidson, 1983) desde la primera infancia pueden encontrarse altos niveles de galactosa-1-fosfato debido a una biosíntesis de galactosa desde UDP glucosa y no necesariamente debido a la ingesta de lactosa/galactosa en la dieta.

La introducción de alimentación sólida libre de lactosa/galactosa debe ser apropiada para cada edad excluyendo inicialmente los alimentos ricos en *galactósidos* y *nucleoproteínas*; la introducción de *huevos* debería retrasarse para después del octavo mes y ofre-

ciéndole dos o tres veces por semana. Algunas fórmulas comerciales de comidas para bebés contienen leche y otros ingredientes que pueden estar contraindicados.

Pronóstico

A menos que el diagnóstico se realice precozmente dentro de la primera a segunda semana de vida el neonato puede obitar. Si esto no ocurre, aún el pronóstico es malo, más si no se elimina prontamente la ingesta de lactosa/galactosa, llegando a la cirrosis hepática irreversible. Con cada semana o tal vez cada día que transcurre la exposición del bebé a la toxicidad de la galactosa o sus metabolitos debe considerarse que disminuye la posibilidad de recuperación completa.

Aún no se esclareció completamente el pronóstico del desarrollo mental. Hay quienes piensan que la deficiencia mental no es una consecuencia de la galactosemia sino un defecto congénito concomitante, se presume que es esencial al requerimiento de galactosa en la embarazada para la síntesis en el cerebro de la vía de cerebrosidos.

Referencias bibliográficas

- Garrod AE. Inborn error of metabolism. Ed. Frowle H. Londres, 1909.
- Cornblath M, Schwartz R. Hereditarie galactose intolerance. In: Disorders of carbohydrate metabolism in infancy, vol III: serie Major Problems in Clinical Paediatrics. 2nd. ed. Philadelphia: Shaffer A & Markowitz M, 1976.
- Bickel H, Bachmann C, Beckers R, Brandt NJ, Clayton BE, Corrado G y col. Neonatal mass screening of metabolic disorder. Europ J Paediat 1981.
- Shih VE, Levy HL, Karolkewicz V, Houghton S, Efron ML, Isselbacher KL, Beutler, MacCreedy RA. Galactosemia screening of newborns in Massachusetts. New Engl J Med 1971; 284: 753-7.
- Elsevier y col. Galactosemia 230400: 1996; 1-6 OMIM.
- Nadler y col. Galactosemia 230400; 1970: 5 OMIM.
- Wadman SK. Basic laboratory principles. En: Ed. Homes F.A. (Ed.). Techniques in diagnostics human biochemical genetics. New York: Wiley-Liss, 1991.
- Clother CM, Davidson DC. Galactosemia workshop. Hum Nutr Appl Nutr 1983; 37 A: 483-90.
- Walter JH, Collins JV, Leonard. On behalf of the UK Galactosemia Screenig Group. Special Report, Arch Dis Child 1999; 80: 93-96.