

CURSO “ON LINE” DE CRIBADO NEONATAL

1ª edición



**SOCIEDAD ESPAÑOLA DE BIOQUÍMICA CLÍNICA
Y PATOLOGÍA MOLECULAR**

MODULO III

TEMA 10: GALACTOSEMIA

Rosa M^a López Galera

Sección de Errores Congénitos del Metabolismo

Servicio de Bioquímica y Genética Molecular

Hospital Clínic de Barcelona

C/ Meija Lequerica S/N. Edificio Helios III

08028-Barcelona

Teléfono: 932275400

e-mail: rmlopez@clinic.ub.es

1. INTRODUCCIÓN

La galactosa es un monosacárido de seis átomos de carbono que forma parte de la dieta desde el nacimiento. Se obtiene a partir de la hidrólisis o ruptura de otra molécula compuesta, la lactosa, que se halla presente en grandes cantidades en la leche de los mamíferos; también se puede encontrar 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 animales¹⁻⁴.

La lactosa se hidroliza en la mucosa intestinal por una β -galactosidasa (lactasa) y una vez liberada en el intestino, la galactosa es absorbida a través del enterocito mediante un transportador activo Na-dependiente común también 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 celulares¹⁻⁴.

La galactosemia es una enfermedad hereditaria que se caracteriza por la incapacidad del organismo de metabolizar la galactosa en glucosa donde se acumula y si no se trata de forma precoz y adecuada puede provocar lesiones en el hígado, insuficiencia renal, afectación del sistema nervioso central, retraso en el crecimiento y cataratas entre otras. Las consecuencias de esta enfermedad pueden llegar a ser mortales, por lo que es muy importante una detección precoz del problema, además de que requiere tratamiento para superar esta enfermedad¹⁻⁴.

La galactosemia es una enfermedad que reúne criterios para ser incluida en los programas de cribado neonatal: a) el niño afectado puede no exhibir síntomas al nacer, b) la enfermedad produce severos daños neurológicos y/o afectación de órganos vitales, c) el tratamiento de estos pacientes consiste en la no administración de fuente de lactosa y galactosa, lo cual evita la aparición de los síntomas y el desarrollo del paciente será normal, d) un ensayo simple y de bajo coste, e) la incidencia global de esta enfermedad oscila entre 1:40.000 y 1:60.000 de recién nacidos vivos⁵⁻⁷.

2. FISIOPATOLOGÍA

2.1. Alteración metabólica

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 *Galactoquinasa* (GALK) a Galatosa-1-fosfato, la cual por la acción del enzima *Galactosa-1-fosfato-uridiltransferasa* (GALT) y utilizando la UDP-Glucosa como sustrato, es transformada en Glucosa-1 fosfato y

UDP-Galactosa, que a su vez, mediante la acción del enzima *UDP-galactosa 4-epimerasa* (GALE) se mantiene en equilibrio con la UDP-Glucosa. De este modo, por cada molécula de galactosa que entra en esta vía metabólica, se produce una de Glucosa-1-P^{1,8-10} (Fig. 1).

Existen además tres vías accesorias en el metabolismo de la galactosa¹:

1.- La "vía de la pirofosforilasa" que es capaz mediante unas *pirofosforilasa (UDP-Galactosa pirofosforilasa y UDP-Glucosa pirofosforilasa)* de incorporar la galactosa de la Galactosa-1-fosfato a la UDP-Galactosa que a su vez es convertida en UDP-Glucosa que produce Glucosa-1-fosfato, por el cual este mecanismo sería capaz de oxidar cerca del 1% de la galactosa en la deficiencia de GALT. Esta vía permite sintetizar además UDP-Galactosa (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.

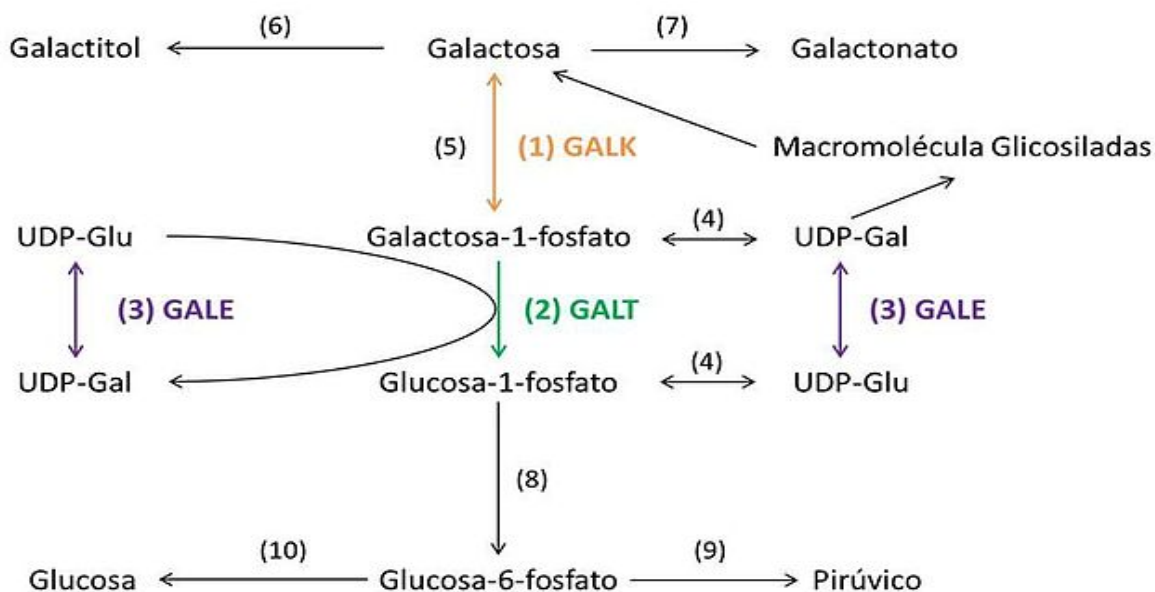
2.- Las otras dos vías alternativas sólo adquieren importancia cuando se produce una acumulación de galactosa a causa de un déficit enzimático en la vía clásica. Mediante una *aldosa reductasa* puede ser reducida a galactitol que en parte es excretado en el riñón y en parte se acumula en algunos tejidos 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.

Los diferentes tipos de galactosemia se clasifican en⁸⁻¹⁰ :

- **Deficiencia de Galactoquinasa (GALK):** la galactosa no puede ser fosforilada a Galactosa 1-fosfato, por lo que se acumula en los tejidos y se metaboliza por otras vías alternativas.
- **Deficiencia de UDP-galactosa 4-epimerasa (GALE):** la reacción que transforma la UDP-galactosa en UDP-glucosa y viceversa no se realiza.
- **Deficiencia de Galactosa 1-fosfato uridiltransferasa (GALT):** es el tipo más común y grave conocida como galactosemia clásica. La Galactosa 1-fosfato no puede ser convertida a Glucosa 1-fosfato y se produce acumulación de galactosa y Galactosa 1-fosfato en los tejidos.

2.2. Esquema de la ruta metabólica implicada

Fig. 1. Metabolismo de la galactosa, **vía Leloir:** 1-Galactoquinasa (GALK), 2-Galactosa-1-fosfato Uridiltransferasa (GALT), 3-UDP-Galactosa 4-epimerasa (GALE), 4-UDP-Glucosa pirofosforilasa y 4-UDP-Galactosa pirofosforilasa, 5-Fosfatasa. Enzimas vías alternativas: 6-Aldosa reductasa, 7-Galactosa deshidrogenasa¹.



2.2. Patrón de herencia

La galactosemia sigue un patrón de herencia mendeliana de tipo autosómico recesivo. 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. Para los tres han sido identificadas diversas mutaciones alélicas responsables de un fenotipo bioquímico característico, que condiciona a su vez unas manifestaciones clínicas determinadas. Sólo en el cromosoma 9 causante de la galactosemia clásica se conoce más de 130 mutaciones relacionadas^{1,11,12}.

TIPO	GEN AFECTADO	LOCALIZACIÓN CROMOSÒMICA	LOCUS GÉNICO	ENZIMA AFECTADA
Tipo I	GALT	Cromosoma 9	9p13	Galactosa 1-fosfato uridiltransferasa
Tipo II	GALK1	Cromosomas 15 y 17	17q24	Galactoquinasa
Tipo III	GALE	Cromosoma 1	1p36	UDP-galactosa 4-epimerasa

3. CLINICA

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 esta enfermedad. 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 acumulación de los productos no metabolizados y que resultan especialmente tóxicos para el cristalino, el hígado y el riñón. En la deficiencia de GALK, 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 producen sus fibras. Existe un aumento de galactosa y galactitol en plasma y galactosuria concomitante. Por el contrario, en la deficiencia de GALE de linfocitos y eritrocitos, los pacientes son asintomáticos con ingesta dietética normal y los afectos del déficit enzimático sistémico presentan clínica muy parecida a la galactosemia clásica. En las dos formas clínicas existe un aumento de Galactosa-1-fosfato y de UDP-Galactosa en sangre. Los individuos afectos de una deficiencia de GALT presentan la clínica de "galactosemia clásica" con 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; también presentan la catarata nuclear "en gota de aceite" que puede tener un inicio intrauterino pero son en casos excepcionales. Otros síntomas son fracaso hepático grave, con ictericia, hepatoesplenomegalia, ascitis y diátesis hemorrágica, tubulopatía proximal con acidosis, glucosuria, aminoaciduria y albuminuria. Uno de los aspectos menos conocidos de la galactosemia son las manifestaciones tardías de la enfermedad que pueden presentarse con afectación del Sistema Nervioso Central en forma de declive progresivo del IQ, dispraxia verbal, temblores cerebelosos y movimientos extrapiramidales. Otros síntomas menos frecuentes que pueden presentarse son disfunción ovárica con hipogonadismo hipergonadotrópico, retraso del crecimiento prepuberal y osteoporosis^{1,8-10}.

Los síntomas clínicos más característicos en los diferentes tipos de galactosemia son⁸⁻¹⁰:

Deficiencia de Galactocinasa (GALK). Únicamente se presenta la formación de cataratas debido a la acumulación de galactitol en el cristalino. No hay afectación de hígado, riñones o cerebro. Se caracteriza por un aumento de galactosa y galactitol en plasma y galactosuria.

Deficiencia de UDP-galactosa 4-epimerasa (GALE). Puede mostrarse síntomas o no parecidos a los de la galactosemia clásica. En ambos casos se produce una acumulación de UDP-Galactosa y Galactosa 1-fosfato.

Deficiencia de Galactosa 1-fosfato uridiltransferasa (GALT). Los síntomas presentados son letargo, rechazo al alimento y manifestaciones tóxicas generales, incluyendo vómitos y diarreas, pérdida de peso, ictericia, hepatomegalia, ascitis y la formación de cataratas entre otros debido a la acumulación de galactosa, galactitol y Galactosa 1-fosfato en los tejidos. También hay un aumento de galactosa y galactitol en plasma, galactosuria y cataratas a temprana edad.

4. DIAGNOSTICO

4.1.1. Bioquímico

Cuantificación de galactosa y galactotiol en plasma y en orina. La galactosuria debe identificarse con la reacción Clinitest^R para cuerpos reductores; 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^{1,13}.

En los programas de cribado neonatal se analiza galactosa y galactosa 1-fosfato en sangre seca del recién nacido mediante técnicas fluorimétricas y/o de tecnología de espectrometría de masas en tandem^{14,15}.

Existen programas de cribado neonatal que incluyen, además de la de sangre, la muestra de orina impregnada en papel del recién nacido, y se ha desarrollado metodología para la detección de la excreción elevada de galactosa en dicha muestra: un ensayo a la gota de reductores que se aplica a todas las muestras de orina y un método de cromatografía en capa fina como prueba de segundo nivel ante un resultado de reductores positivo. Este método cromatográfico permite diferenciar la galactosa de otros azúcares como la glucosa^{16,17}.

4.1.2. Enzimático

En aquellos programas de cribado neonatal que incluyan la detección de esta patología, se puede analizar la actividad del enzima GALT (forma clásica) en muestra de sangre seca del recién nacido por técnicas fluorimétricas aunque se ha de confirmar en otras matrices biológicas y también por diagnóstico molecular^{1,15,18}.

Ante sospecha clínica de galactosemia o bien resultado positivo en cribado neonatal, se analizará la deficiencia de actividad de los tres enzimas que pueden causarla por técnicas espectrofotométricas y/o fluorimétricas de GALE, GALK y GALT en eritrocitos, fibroblastos cultivados o biopsia hepática. En la práctica, se realiza en hematíes procedentes de una muestra de sangre heparinizada, ya que su envío al laboratorio especializado puede realizarse a temperatura ambiente. Si se han practicado transfusiones sanguíneas, las determinaciones deben posponerse de 3 a 4 meses. Las actividades de GALK y GALT son muy estables (hasta 15 días) en sangre conservada a 4°C, pero la determinación de la actividad GALK requiere sangre libre de hemólisis, ya que el enzima se inestabiliza totalmente cuando los hematíes se rompen, sin embargo para la actividad de la GALT puede enviarse sangre total o bien eritrocitos congelados a -20°C, previo lavado con suero fisiológico ya que en ellos la actividad es estable durante varios meses. La actividad de GALE es muy inestable incluso en eritrocitos congelados^{1,13}.

4.1.3. Molecular

El gen asociado a la galactosemia clásica es el GALT, pero este locus presenta más de 130 posibles mutaciones causantes de la enfermedad. En la población caucásica predominan dos mutaciones (Q188R y K285N) que están presentes en más del 70% de los casos, mientras que en la población negra existe un principal alelo (S135L) que es responsable del 62% de los casos. Estrictamente, la mayoría de los individuos enfermos son en realidad heterocigotos compuestos en lugar de verdaderos homocigotos, porque poseen dos alelos del gen con diferentes mutaciones. Tanto para la galactosemia clásica como para sus variantes, se pueden llevar a cabo tres tipos de pruebas^{1,12,19}:

- Análisis dirigido de las mutaciones implicadas más comúnmente.
- Análisis de secuencia del gen, que permite detectar SNPs, así como otras variaciones (microdeleciones e inserciones, mutaciones en los sitios de splicing).
- Análisis de duplicación o deleción.

Para seleccionar la prueba molecular adecuada, se sigue un orden. En primer lugar, se confirma el diagnóstico molecular preliminar basado en síntomas con pruebas bioquímicas. Seguidamente, se realiza un análisis de mutaciones dirigido. Si no se encuentra ninguna o sólo una mutación causante de la enfermedad, se procede al análisis de secuencia. Si aún es necesario, se puede hacer un análisis de duplicación o deleción para detectar mutaciones específicas menos comunes no incluidas en la primera prueba. Por otro lado, para poder diagnosticar portadores de un alelo mutado, se necesita saber previamente cuál es la mutación causante de la enfermedad en la familia. Aunque estas personas sean asintomáticas, esta prueba puede ser de importancia a la hora de tener hijos.

4.2. Clínico

Los tres tipos de galactosemia, causados cada uno por la mutación de un gen diferente, presentan manifestaciones clínicas distintas. Los síndromes clínicos para cada tipo de galactosemia son^{1,8-10}:

- Deficiencia de *GALK*: cataratas
- Deficiencia de *GALE*: gran variabilidad de manifestaciones clínicas
- Deficiencia de *GALT*: conjunto de manifestaciones clínicas conocidas como galactosemia clásica.

Las personas que tienen galactosemia clásica son las que manifiestan más complicaciones. Esto es debido a que el déficit de GALT impide la adecuada oxidación de la galactosa que se concentra en exceso en el plasma sanguíneo convirtiéndose en galactonato y galactitol. El galactitol no puede ser metabolizado, y la parte que no es eliminada por la orina es la que probablemente tiene importantes efectos tóxicos para el organismo. Las complicaciones de la galactosemia clásica más frecuentes son:

- Neurológicas: anomalías en la producción de mielina tanto en cerebro como en el cerebelo.
- Retraso mental: la capacidad intelectual aún tratadas de forma precoz y que siguen bien la dieta está por debajo de la media. Aproximadamente la mitad de los niños con galactosemia tienen una capacidad intelectual en la franja border-line a normal-baja y la otra mitad dentro de la franja de la normalidad. Existe sin embargo una gran variabilidad.
- Afectación del lenguaje y emocional: alta prevalencia de la dispraxia verbal, enlentecimiento de la velocidad de procesamiento, afectación de funciones atencionales, afectación de funciones ejecutivas.
- Problemas motrices: dificultades en motricidad amplia y fina, temblor, ataxia, dismetría.
- Cataratas.
- Fracaso hepático grave.
- Déficit inmunitario con tendencia a sepsis por E.Coli debido a una inhibición de la actividad bactericida de los leucocitos.
- Fallo ovárico prematuro: efectos ovotóxicos que atenúan la FSH.
- Disminución de la densidad ósea con posible desarrollo de osteoporosis.

5. TRATAMIENTO

5.1. Fase aguda

El tratamiento es fundamentalmente dietético y consiste en una dieta libre de galactosa, sin leche ni productos lácteos, con la que se normalizan los síntomas agudos^{1,8-10}.

5.2. Mantenimiento

El tratamiento debe instaurarse antes del primer mes de vida y mantenerse de por vida o como mínimo hasta que se haya alcanzado un desarrollo físico y neurológico adecuado. El pronóstico de la galactosemia transitoria es casi siempre favorable pero los pacientes deben seguirse al menos durante un año, para vigilar la posible aparición de complicaciones hepáticas que ocurren en aproximadamente un 6% de los casos^{1,8-10}.

El tratamiento de la galactosemia depende del tipo de deficiencia enzimática, y se basa principalmente en un estricto control dietético:

1. Tratamiento de la deficiencia de GALT

Consiste en eliminar toda administración de galactosa en la dieta, incluso antes de confirmar el diagnóstico y debe mantenerse durante toda la vida. La ingesta media normal diaria de galactosa es de unos 6,5 g mientras que en estos pacientes se recomienda una dieta restrictiva

en unos 40 mg. No se sabe exactamente qué cantidad de galactosa pueden ingerir los enfermos de galactosemia por eso debe procurarse una ingesta mínima sin que en ningún caso se superen los 125 mg diarios. En los recién nacidos con este tipo de galactosemia debe suprimirse la lactancia materna o artificial y se recomienda la administración de leche con proteínas a base de soja.

La fuente principal de galactosa de la dieta es la lactosa procedente casi exclusivamente de la leche de mamíferos y de derivados lácteos, aunque también hay lactosa en excipientes y gran variedad de productos manufacturados y industriales. La dieta de los pacientes con galactosemia tiene como objetivo añadir la menor cantidad posible de galactosa externa (exógena) a la que ya genera el propio organismo (síntesis endógena). Con este fin se dividen los alimentos en 3 grupos:

- Alimentos que casi no poseen galactosa (<5 mg/100 g)
- Alimentos que deben ser utilizados bajo control (5 mg-20 mg/100 g): fórmulas de soja con harina de soja, calabaza, col de Bruselas, pimientos, puerro, tomate, cacao, levadura, pipas de girasol, sandía, kiwi.
- Alimentos prohibidos por su alto contenido en galactosa (>20 mg/100 g): leche y cualquier derivado lácteo, vísceras, guisantes, dátiles, higos secos, pasas.

Aparte de la dieta se ha de tener en cuenta dar otros tratamientos complementarios como:

- **Suplemento de Calcio:** Durante la época de lactancia e infantil puede ser necesario dar un suplemento de calcio (Ca) por vía oral. La dosis depende de la ingesta dietética en cada caso, y a ser posible se usará carbonato cálcico (1 g 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 Ca porque es una fuente significativa de galactosa. Mientras dure el tratamiento es preciso monitorizar el Ca en orina con el fin de detectar hipercalcemia por sobredosificación.
- **Tratamiento hormonal:** En mujeres con déficit de 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.
- **Tratamiento dietético de la mujer embarazada:** En el embarazo puede ocurrir que una madre galactosémica sea homocigota con feto heterocigoto o que una madre heterocigota que ha tenido previamente un niño con galactosemia 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 y es

prudente evitar la lactosa durante el embarazo con el fin de limitar en lo posible las fuentes de galactosa del feto.

2. 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.

3. Tratamiento de la 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 .

4. Tratamiento de la deficiencia de GALE

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 compuestos glicosilados necesarios para el sistema nervioso central, es difícil conseguir el equilibrio adecuado entre aporte y necesidades de galactosa de la dieta.

5. Seguimiento 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 la Galactosa-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 de galactosemia con mucha actividad residual. 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.

6. CONSEJO GENÉTICO Y DIAGNOSTICO PRENATAL

Puede ofrecerse consejo genético y diagnóstico prenatal a aquellas familias en las que se haya identificado el defecto genético.

El posible realizar el diagnóstico prenatal de homocigotos mediante la 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 índice¹.

7. CASO PRÁCTICO

Recién nacido varón, tercero hijo en la familia, con padres sanos de etnia gitana y con antecedentes de consanguinidad (primos en segundo orden) pero sin patología familiar reseñable. Embarazo no controlado. Nace por cesárea a una edad gestacional de 37 semanas y 3 días por estancamiento del parto vaginal y después de dos intentos con fórceps. En el momento de nacer presenta una correcta vitalidad y adaptación espontánea (Apgar 8-9), pesando 2.260 gramos y no revelando anomalías reseñables en la exploración física, la madre opta por la alimentación artificial y se le da la fórmula BLEMIL® PLUS 13%. Se realiza las pruebas de detección precoz en muestra tomada a los cuatro días de vida, en la cual da como resultado positivo a las Hexosas-1-fosfato por espectrometría de masas en tándem: 4.38 nmol/L y fenilalanina y tirosina elevadas siendo el cociente Phe/Tyr: normal, también por espectrometría de masas en tándem. La misma muestra da elevación de IRT pero no se confirma con el análisis de las mutaciones. Estos resultados indican sospecha de galactosemia por alteración de algunos de los enzimas implicados en el metabolismo de la galactosa. Se solicitó muestra de orina y de sangre para la confirmación. Frente al resultado positivo en la detección precoz, se le retira la lactancia artificial que llevaba hasta ese momento y se le instaure otra alimentación libre de lactosa y galactosa mientras se espera la confirmación diagnóstica. En la muestra de orina el resultado dio positivo a la galactosa por verificarse la mancha a la altura de la galactosa con unos niveles superiores a 400 mg/dL. En la muestra de sangre, se realizó el estudio enzimático en eritrocitos de la actividad de la Galactosa-Uridil Transferasa (GALT) confirmando una deficiencia de este enzima. Posteriormente se realizó el análisis molecular donde se pudo identificar las mutaciones en homocigosis de p.R148/p.R148Q, siendo éstas las más frecuentes en el gen GALT, de forma que se confirmó el diagnóstico para galactosemia clásica. En el momento de la retirada de la leche artificial con lactosa el niño ya había presentado síntomas con rechazo del alimento, vómitos y diarreas pero sin llegar a desarrollar cataratas; no se llegó a afectación hepática ni disfunción motora. Se le da de alta a los 25 días de vida, con instrucciones de alimentación libre de lactosa y galactosa y suplementos de calcio, controles de seguimiento de niveles de galactosa-1-fosfato al principio cada tres meses durante el primer año de vida hasta espaciarse cada 6 meses hasta que el niño cumpla los 4 años y luego control anual. Actualmente el niño tiene 5 años y 7 meses, continúa en restricción absoluta de alimentos que llevan lactosa y/o galactosa y con suplementos de calcio, y en ningún momento ha presentado descompensación metabólica alguna. El estudio genético familiar evidenció que tanto los dos padres como los dos hermanos eran portadores del mismo gen que presentaba el paciente en homocigosis.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Protocolos AECOM: Protocolo de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo de la galactosa. Baldellou A; Briones P; Ruiz M. En <http://www.ae3com.eu/aecom-quienes.php>
2. <http://www.guiametabólica.org>
3. Segal S. Galactosaemia today. The enigma and the challenge. *J Inher Metab Dis* 1998; 21: 455-471.
4. Bosch AM. Classical galactosaemia revisited. *J Inher Metab Dis* 2006; 29(4):516-25.
5. Loeber JG. Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. *J Inher Metab Dis*. 2007; 30(4):430-8.
6. Bowling FG, Brown AR. Development of a protocol of newborn screening for disorders of the galactose metabolic pathway. *J Inher Metab Dis* 1986; 99(1):99-104.
7. 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.
8. Holton J. Galactosaemia: pathogenesis and treatment. *J Inher Metab Dis* 1996; 19:3-7
9. Martínez Pardo M. Trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono. Actualización en su diagnóstico y tratamiento. *Act Nutr* 1998; 24: 35-42.
10. 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.
11. Gort L, Boleda MD, Tyfield L, Vilarinho L, Rivera I, Cardoso ML et al. Mutational spectrum of classical galactosaemia in Spain and Portugal. *J Inher Metab Dis*. 2006; 29(6):739-42.
12. Calderon FR, Phansalkar AR, Crockett DK, Miller M, Mao R. Mutation database for the galactose-1-phosphate uridylyltransferase (GALT) gene. *Hum Mutat*. 2007; 28(10):939-43.
13. 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.
14. Jensen UG, Brandt NJ, Christensen E, Skovby F, Norgaard-Pedersen B, Simonsen H. Neonatal screening for galactosemia by quantitative analysis of hexose monophosphates using tandem mass spectrometry: a retrospective study. *Clin Chem* 2001; 47(8):1364-72.
15. Misuma H, Wada H, Kawakami N, Ninomiya H, Shohmori T. Galactose and galactose-1-phosphate spot test for galactosemia screening. *Clin Chim Acta* 1981; 111(1):27-32.
16. Girós M, Bóveda MD, Vázquez de la Cruz A, Lázaro P, Gata A, Solar Boga A, Briones P. Mutation P28T in gene GK1 as the cause of a familial galactokinase deficiency. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2003;78(2):111-4.
17. Alonso-Fernández JR, Bóveda MD, Parrado C, Peña J, Fraga JM. Continuous thin-layer chromatography of sugars of clinical interest in samples of urine impregnated on paper. *J Chromatogr*. 1981; 217:357-66.

18. 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.
19. Zaffanello M, Zamboni G, Schadewaldt P, Borgiani P, Novelli G. Neonatal Screening, clinical features and genetic testing for galactosemia. *Genet Med* 2005; 7(3):211-2.