

HOSPITAL INFANTIL DOCENTE "WILLIAM SOLER"

*Galactosemia**Reporte de dos casos*

Por los Dres.:

HÉCTOR DUYOS GATO,^(*) EDUARDO PELAYO GONZÁLEZ POSADA^(**)
Y MANUEL ALMANZA MÁS^(***)

La galactosemia hereditaria es un defecto congénito del metabolismo de los carbohidratos, caracterizado por inhabilidad para convertir la galactosa en glucosa. El defecto se transmite por un gen autosómico recesivo de expresibilidad variable.¹ Schwartz² en 1956 demostró la acumulación de galactosa—1—fosfato en los eritrocitos de niños que padecían esta enfermedad. Kalckar, Anderson e Isselbacher³ demostraron la ausencia de la enzima celular específica, la galactosa—1—fosfato uridil transferasa, en estos pacientes, bloqueando la segunda etapa del metabolismo normal de la galactosa y dando como resultado la acumulación de ga-

lactosa—1—fosfato que es la responsable directa o indirecta de los síntomas y signos de la enfermedad.

Al nacimiento los pacientes que presentan este defecto, generalmente, no muestran ninguna anormalidad y no es hasta que comienzan a ingerir leche que los síntomas se ponen de manifiesto. Sin embargo, Cornblath y Schwartz⁴ han demostrado la presencia de galactosa—1—fosfato en el cordón umbilical del recién nacido, lo cual implica que la galactosa puede pasar por vía transplacentaria de la madre al feto.

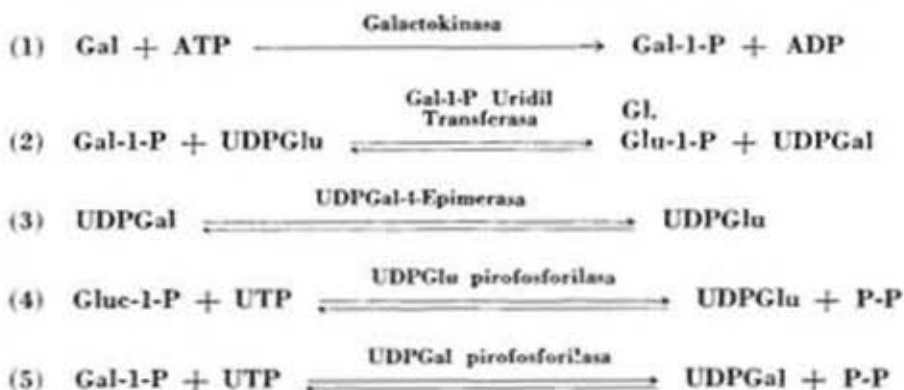
Los síntomas más frecuentes son trastornos digestivos, dados por vómitos y diarreas, dificultad en la alimentación, no aumento de peso, ictero prolongado y hepatomegalia. En esta etapa pueden demostrarse altas concentraciones de galactosa en orina y sangre, así como proteinuria y aminoaciduria. Si el diagnóstico no se realiza tempranamente, la enfermedad toma un curso progresivo,^{5,11} pudiendo aparecer deshidratación severa, daño hepático, esplenomegalia, ascitis y trastornos de la coagulación, sobreviniendo la muerte en muchos casos. Otros pacientes siguen un curso crónico haciéndose manifiesto daño cerebral, cataratas y cirrosis hepática.

(*) Pediatra. Jefe del Servicio de Recién Nacidos y Prematuros del Hospital Docente "Enrique Cabrera", en el Hospital Infantil Docente "William Soler", Instructor del Departamento de Pediatría de la Universidad de la Habana, Miembro del Grupo Nacional de Pediatría del MINSAP. Ave. San Francisco 10,112, Reparto Altahabana, Habana, 8, Habana, Cuba.

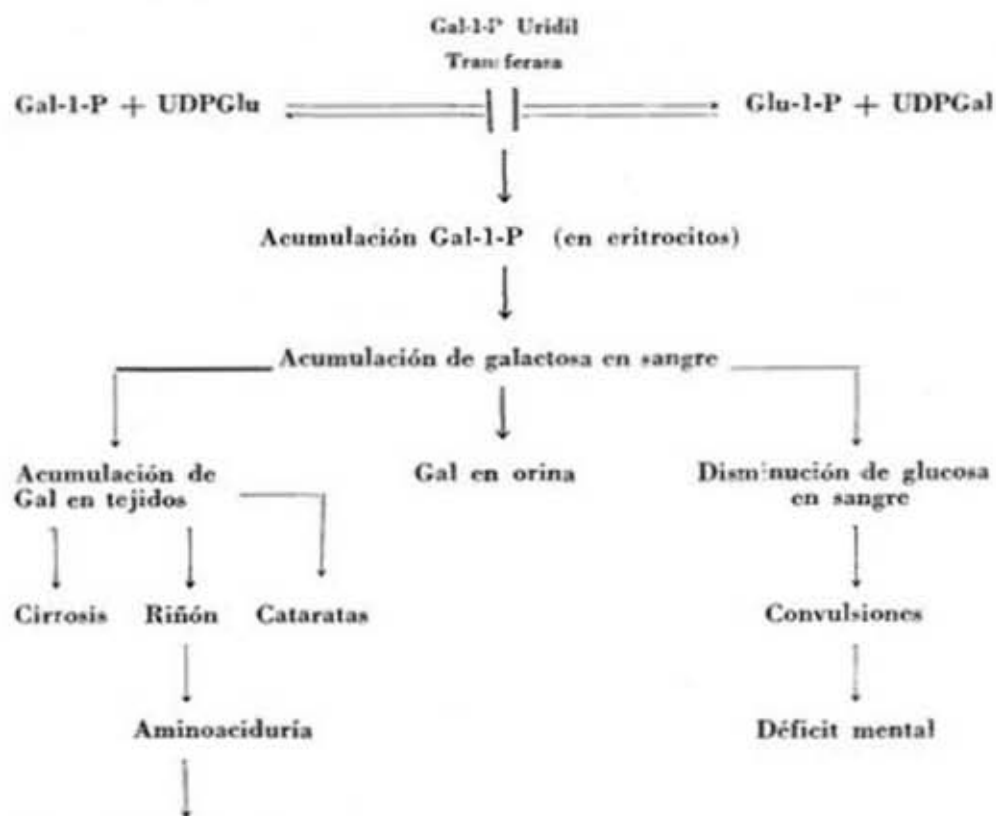
(**) Pediatra. Director del Hospital Infantil Docente "William Soler", Jefe del Servicio de Recién Nacidos y Prematuros, Instructor del Departamento de Pediatría de la Universidad de la Habana. Ave. San Francisco 10,112, Reparto Altahabana, Habana, 8, Habana, Cuba.

(***) Pediatra en los Hospitales Docentes "Enrique Cabrera" y "William Soler" Ave. San Francisco 10,112, Reparto Altahabana, Habana, 8, Habana, Cuba.

ESQUEMA DE METABOLISMO NORMAL DE LA GALACTOSA



(Tomado de *Donnell*,⁵)



(Tomado de *Yi Yung Hsia*,¹⁰)

El tratamiento consiste en una dieta libre de galactosa,⁶ la cual si se introduce tempranamente y es seguida de manera rigurosa mantiene al paciente asintomático.

Estudios en Dinamarca⁷ señalan la frecuencia del homocigótico de 1 por 75,000 habitantes y en Inglaterra de 1 por 70,000. De acuerdo con esto la frecuencia del heterocigótico debe ser alrededor de 1 por 140. Sin embargo *Hansen*⁷ sugiere que la frecuencia del homocigótico es mucho mayor, de 1 por 18,000.

En Cuba no conocemos ningún reporte de esta afección, que debe ser más frecuente de lo que se diagnostica. De ahí nuestro interés en el presente estudio de dos hermanas seguidas por nosotros en el Servicio de Recién Nacidos y Prematuros del Hospital Infantil Docente "William Soler".

CASO NO. 1.

M.H.B., raza blanca, femenina. Ingres a los 9 días de nacida por ictero intenso y fiebre. Antecedentes de ser producto de un segundo embarazo, parto a los 9 meses, por cesárea. Apgar de 10. Pesó 6 libras (2722 gm). Padres aparentemente sanos. El primer hijo nació muerto.

A las 48 horas de nacida apareció ictero discreto, catalogado como fisiológico en la Maternidad y dado de alta al quinto día con leche maternizada. El íctero se intensificó en los días sucesivos y al octavo día apareció fiebre y toma del estado general.

Al examen físico a su ingreso se constató un peso de 5 libras (2,268 gm), llanto agudo, ligera hipertonia muscular, reflejos de Moro y patelares normales, succión débil, mucosas hipocoloreadas, polipneica, hígado rebasando 3 cms el reborde costal. No esplenomega-

lia. Los exámenes complementarios arrojaron: bilirrubina total de 40.0 mlgs % con 9.4 mlgs% de directa, grupo sanguíneo y Rh de la madre y la niña O positivo y A negativo respectivamente, Combs negativo, Hb. 11.5 gm%, 13,800 leucocitos, 2 Stabs, 75 Seg., 3 Mono, 20 Linfocitos, Reticulocitos 4%.

Se planteó que la hiperbilirrubinemia podía ser debida a una incompatibilidad materno fetal ABO (Anti A) con una sepsis sobreañadida y la posibilidad de síntomas de Kernictero, por lo que se le realizó una exsanguínea transfusión urgente. En los días sucesivos el estado general de la niña siguió tomado.

El íctero después del recambio era de 22.5 mlgs% de bilirrubina total con 8.4 mlgs% de directa y a partir de entonces disminuyó paulatinamente hasta desaparecer a los 40 días de nacida. Se aisló en hemocultivo una *E. Coli* y en coprocultivo una *E. coli* enteropatógena 0 111. Fue tratada con Kanamicina 16 días, obteniéndose un segundo hemocultivo estéril.

Evoluciona torpidamente, sin progresar de peso, pálida, vitalidad disminuida, hígado mantenido rebasando 3 cms, bazo no palpable. A los 25 días de nacida aparecen vómitos y días después diarreas que la llevan a deshidratación con acidosis. Llamaba la atención esta evolución en relación con los exámenes realizados ya que el planteamiento de sepsis no era sostenido en vista de nuevo hemocultivo y coprocultivo negativizados, urocultivo normal, L.C.R. citológico y bacteriológico normal, Hb de 8 gm% con leucograma normal, además de dos exámenes de orina reportados como normales. El cuadro podía ser interpretado como dependiente en parte, de trastornos neurológicos por Kernictero o a una infección no demostrada. La repetición de los exámenes de labo-

ratorio arrojó una orina con albuminuria marcada y que reducía con intensidad el Benedict. Fue planteado entonces la posibilidad de una galactosemia que fue demostrada por exámenes bioquímicos específicos.

Al indicársele dieta libre de galactosa mejora rápidamente, aumentando de peso aceleradamente, la orina se hizo normal y el estado general satisfactorio. Un E.E.G. practicado en este momento fue normal.

La niña fue seguida por nosotros hasta la edad de 3 años en que se ha constatado una malnutrición grado I, talla y circunferencia cefálica dentro de límites normales, no hepatoesplenomegalia ni anemia, fondo de ojo normal. El examen neurológico incluyendo E.E.G. fue normal a excepción de que a esta edad dice muy pocas palabras.

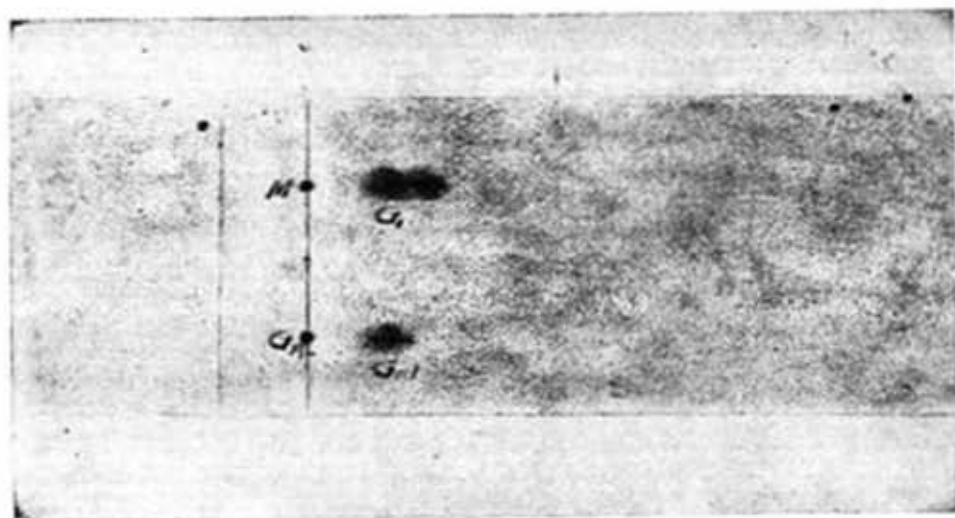
Caso No. 2

S.H.B., blanca, femenina, hermana de la anterior, que con los antecedentes conocidos se le realizó rápidamente el

diagnóstico. Desde su nacimiento se instituyó una dieta libre de galactosa, administrándosele leche de vaca durante 4 días en la segunda semana de su nacimiento, comprobándose la presencia de galactosa en la orina, la cual desapareció al suprimirse de nuevo la leche. Ha sido mantenida con una dieta libre de galactosa hasta el momento presente, mostrando un crecimiento y desarrollo normales a la edad de dos años.

ESTUDIO BIOQUIMICO

Se determinó en orina de las dos hermanas la presencia de galactosa. Se utilizó primero la prueba de Tollon (Floroglucina), dando francamente positiva. Después se corrieron en cromatografía descendente usando papel Whatman No. 1, en un sistema de n-Butanol-Etanol-Agua (50; 10; 40) y se revelaron los papeles con bencidina al 0.5%. Como standard se utilizó glucosa y galactosa, obteniéndose los mismos resultados anteriores. Cada una de las niñas se



Cromatografía descendente usando papel Whatman No. 1, en un sistema de n-Butanol-Etanol-Agua. M: muestra Gal: galactosa.

sometió a dieta libre de galactosa desapareciendo la misma de la orina.

El estudio de los padres dió como resultado los siguientes:

Curva de tolerancia a la galactosa en la madre:

Ayunas: 77 mlgs% de azúcares reductores.

½ hr.: 161 mlgs% de azúcares reductores.

1 hr.: 167 mlgs% de azúcares reductores.

2 hrs.: 148 mlgs% de azúcares reductores.

Los valores anteriores corresponden a la suma de glucosa y galactosa en sangre principalmente. Al mismo tiempo se le realizó una determinación paralela de glucosa en sangre por medio de tiras de papel para pruebas rápidas (método enzimático) obteniendo para la glucosa un valor promedio de 80-90 mlgs%. Como se ve si restamos estos valores del azúcar total en sangre, determinados, son muy superiores a los promedios de individuos normales que varían entre 20-40 mlgs%.

La determinación cuantitativa de galactosa en orina después de la sobrecarga de 40 gm de galactosa para hacer la curva, fue de 36 gms, cifra que es elevada en extremo, si se tiene en cuenta que lo normal no debe pasar de 2 gms.

Curva de tolerancia a la galactosa del padre:

Ayunas: 76 mlgs% de azúcares reductores.

½ hr.: 123 mlgs% de azúcares reductores.

1 hr.: 120 mlgs% de azúcares reductores.

2 hrs.: 93 mlgs% de azúcares reductores.

Al igual que en el caso de la madre los valores anteriores corresponden a

la suma de la glucosa y la galactosa en sangre principalmente. La determinación paralela de glucosa dio como resultado un promedio de 80-90 mlgs%. Restado, podemos ver que se mantiene entre valores normales.

La determinación de galactosa en orina en el padre da cifras mucho menores: 9.8 gms., pero muy superior al límite normal. Podemos notar que en el padre el error del metabolismo es poco marcado, aunque también está presente.

COMENTARIOS

El diagnóstico de galactosemia hereditaria puede pasar inadvertido dado que los síntomas pueden ser muy variados y confundidos con otras afecciones frecuentes en recién nacidos y lactantes. En muchas ocasiones el diagnóstico no se realiza por la muerte temprana del paciente.

La frecuencia de esta enfermedad, según estudios realizados en otros países,^{3,7} debe ser mucho mayor de lo que se diagnostica, y por la importancia que tiene su diagnóstico temprano, en los primeros días de la vida, momento en que la indicación de una dieta libre de galactosa le permite al niño un desarrollo normal, es recomendable realizar un método de screening para detectar sustancias reductoras en orina, con reactivo de Benedict u otro método no glucosa oxidasa, al alta del recién nacido de la maternidad. La positividad de este examen, que puede detectar glucosa, pentosa, fructosa, lactosa, ácido homogentisínico o galactosa, nos permitirá, por métodos selectivos, llegar al diagnóstico de éste u otro trastorno del metabolismo.

Es asimismo recomendable la determinación de cuerpos reductores en la orina a todo niño que ingresa en el Hospital.

RESUMEN

Nuestro primer caso no fue diagnosticado hasta los 50 días de su ingreso ya que su sintomatología permitía suponer otras afecciones y sobre todo porque no pensamos en esta enfermedad. Inexplicablemente no se detectaron cuerpos reductores en orina en los primeros exámenes realizados. Su no detección en un periodo de vómitos intensos pudiera ser explicado por la no absorción de la galactosa por los mismos, como señala *Brandt*.³

La segunda niña fue de fácil diagnóstico conocidos los antecedentes de la hermana.

Los exámenes específicos para el diagnóstico de la galactosemia hereditaria deben ser la determinación de la galactosa-1-fosfato en los eritrocitos y los niveles de transferasa en sangre, que permiten no someter al paciente a una prueba de tolerancia láctea que puede agravar su pronóstico. Con mucha más razón debe ser evitada la prueba de sobrecarga a la galactosa. Sin embargo, en el momento en que se realizó el estudio de nuestros casos solamente teníamos disponible los métodos diagnósticos señalados. Para detectar el heterocigótico debe emplearse la determinación de los niveles de transferasa.

Esta afección debe ser tenida en cuenta en aquellos casos de recién nacidos y lactantes con ictero prolongado, trastornos dispépticos o pobre aumento de peso, a fin de descartar su diagnóstico, cuya terapéutica precoz evitará daño irreversibles. En los últimos tres años investigamos sistemáticamente la presencia de cuerpos reductores en orina a todos los niños que ingresan en los Servicios de recién nacidos y prematuros de los Hospitales Infantil William Soler y Enrique Cabrera a la semana del nacimiento. Hasta el presente no hemos detectado ningún otro caso.

Se presenta un informe de dos hermanas con galactosemia hereditaria, siendo éstos los primeros casos que se publican en Cuba. La primera niña no fue diagnosticada hasta la edad de 50 días, la segunda fue de fácil diagnóstico, realizándose en los primeros días de nacida debido a los antecedentes conocidos. Se realizó estudio bioquímico en sangre y orina a ambas niñas detectándose altas cifras de galactosa en cada uno de los exámenes. A los padres se les realizó curva de tolerancia a la galactosa y determinación cuantitativa de galactosa en orina, resultando ambos patológicos. Debido a que la frecuencia de la galactosemia hereditaria en Cuba debe ser mayor de lo que se diagnostica y de la importancia de su tratamiento precoz, ya que una dieta libre de galactosa permite al niño un desarrollo normal, es recomendable realizar método de despistaje para detectar sustancias reductoras en orina con reactivo de Benedict a todo recién nacido al alta de la maternidad.

SUMMARY

A case of two sisters with hereditary galactosemia is presented. The first cases with have been reported in Cuba. The first girl was not diagnosed until the age of fifty days, the second sister was an easy diagnosis and was done during the first days of live, because of the antecedents. Biochemic determination of galactose in blood and urine was done to both sisters, demonstrating high concentrations of this sugar in each case. The parents were studied with galactose tolerance test and a quantitative determination of galactose in urine, both were in the pathologic range. Because the frequency of Galactosemia in Cuba should be higher than it is found and the importance of an early treatment,

a screening test for determination of reducing substances in urine with Benedict's reagent should be done in every newborn after discharge from the maternity hospital.

RESUME

On présente un rapport de deux sujets avec galactosemie héréditaire, étant ces les premiers cas qu'on a publié à Cuba. La première fillette ne fut diagnostiquée jusqu'à l'âge de 50 jours, tandis que la deuxième fut d'un diagnostic facile, réalisé pendant les premiers jours de vie dû aux faits connus. On réalise une étude biochimique du sang et de l'urine à toutes deux fillettes,

en découvrant des hautes chiffres de galactose dans chaqu'un des examens. Aux pères on a réalisé la courbe de tolérance à la galactose et la détermination quantitative de galactose dans l'urine, étant tous deux pathologiques. Dû à que la fréquence de la galactosemie héréditaire à Cuba doit être plus grande de ce qu'on diagnostique et de l'importance de sa traitement précoce, puisque une diète libre de galactose permette à l'enfant un développement normale, il est recommandable réaliser une méthode d'exploration pour découvrir des substances reducteurs dans l'urine avec un reactif de Benedict à tout nouveau-né sorti de la Maternité.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—Anderson, E.P., Kalekar, H.M., Kurahashi, K. and Isselbacher, K.J.: A specific enzymatic assay for the diagnosis of congenital galactosemia: *J. Lab. Clin. Med.*; 50: 469, 1957.
- 2.—Behrendt: *Diagnosis tests in infants and children*, Second edition, 1962.
- 3.—Brandt, N. J., and Tolstrup, N.: Problems in the diagnosis of Hereditary galactosemia: *Act. Paed. Scand.*; 56: 8-96, 1967.
- 4.—Cornblath, M., and Schwartz, R.: Disorder of carbohydrate Metabolism in infancy: W.B. Saunders Co., 1966.
- 5.—Donnell, G. N., Callado, M. and Koch, R.: Growth and development of children with galactosemia: *J. Ped.*; 58: 836, 1961.
- 6.—Donnell, G.N., Bergren, W.R. and Cleland, R.S.: Galactosemia: *Ped. Clin. North Am.* 7: 2, 1960.
- 7.—Hansen, R.G., Bretthauer, R.K., Meyes, J. and Nordim J.H.: Estimation of frequency of occurrence of galactosemia in a population: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*; 115: 560, 1964.
- 8.—Hugh-Jones, K., Newcomb, A. L. and Hsia, D. Y.: The genetic mechanism of galactosemia: *Arch. Dis. Child.*; 35: 52, 1960.
- 9.—Schwartz, V.: The value of galactosa phosphate determinations in treatment of galactosemia: *Arch. Dis. Child.*; 35: 428, 1960.
- 10.—Yi-Yung Hsia, D.: *Inborn Errors of Metabolism: The Years Book Publishers Inc*; 1959.
- 11.—Yi-Yung Hsia, D. and Walker, A. F.: Variability in the clinical manifestations of galactosemia: *J. Ped.*; 59: 6, 1961.