

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas Victoria de Girón

Centro Nacional de Genética

Revisión Bibliográfica

**Características moleculares, clínicas, diagnósticas y
terapéuticas de la galactosemia**

Autor: Dr. Eduardo Nishihara García

**Especialista de I grado en Medicina General Integral y residente
de Genética Clínica. Universidad Médica de La Habana ***

2021

“Año 61 de la Revolución”

**TITULO: Galactosemia: necesidad de un manejo integral para su prevención.
Habana, 2021**

**Autor: Dr. Eduardo Nishihara García
Especialista de I grado en Medicina General Integral y residente de Genética
Clínica. Universidad Médica de La Habana**

RESUMEN

Este trabajo se desarrolló con el objetivo de lograr una actualización en esta enfermedad que nos permitiera elaborar una metodología para el asesoramiento genético a las personas o familias en las cuales exista el diagnóstico o estén en riesgo de la ocurrencia de la enfermedad dirigida a un diagnóstico precoz. Se realizó una revisión bibliográfica sobre Galactosemia, mostrando algunos aspectos como: características clínicas, patogenia, herencia, tratamiento.

Se presenta la metodología para el asesoramiento genético postnatal, siguiendo una organización estructurada, lo cual se fundamentó en cuatro elementos esenciales: El diagnóstico, la información, el apoyo psicológico y el seguimiento. Además se diseñó un documento informativo-educativo a los resultados con el propósito de que obtengan una mejor comprensión de la enfermedad. Se realizaron conclusiones y recomendaciones.

INTRODUCCIÓN: El término galactosemia se ha adjudicado a un síndrome tóxico producido tras la administración de galactosa a pacientes con un trastorno hereditario para su correcta utilización.

OBJETIVO: Realizar una revisión actualizada sobre la galactosemia como error congénito del metabolismo.

MÉTODO: Se realizó una revisión minuciosa y actualizada sobre la galactosemia como error congénito del metabolismo.

DESARROLLO: La galactosemia es una enfermedad que precisa de un diagnóstico rápido, pues el tratamiento oportuno evita consecuencias mortales y daños irreversibles. Aun cuando no se cuenta con un diagnóstico preciso de inmediato, se debe implantar una terapéutica dietética de forma rápida. Esa conducta urgente con el paciente impone un proceso de asesoramiento genético acelerado.

CONCLUSIÓN: Esta revisión permitió la elaboración de una metodología para el asesoramiento genético postnatal ante un diagnóstico confirmado de galactosemia clásica que facilita la información general y específica sobre la enfermedad, su transmisión, probabilidad de recurrencia y la evaluación de las opciones disponibles para la planificación de la nueva descendencia. La metodología propuesta constituye una guía para el asesor, permitiendo desarrollar de forma óptima el proceso de comunicación con los asesorados.

Palabras clave: galactosa, galactokinasa 1 (GALK1), galactosa 1-fosfato uridiltransferasa (GALT), UDP- galactosa-4-epimerasa (GALE), metabolopatías, cribado neonatal.

INTRODUCCIÓN

La expresión de cualquier carácter humano probablemente requiera de un buen número de genes y de factores ambientales, sin embargo, a veces un genotipo particular en un único locus es necesario y suficiente para que el carácter se exprese, siempre y cuando el trastorno genético y ambiental del organismo sea normal. Estos caracteres se denominan mendelianos. Existen 5 patrones básicos: Autosómico dominante, autosómico recesivo, recesivo ligado al cromosoma X, dominante ligado al cromosoma X y ligado al cromosoma Y (1,2).

Dentro de las enfermedades monogénicas se han descubierto centenares de procesos bioquímicos hereditarios que, al terminar el siglo fueron llamados: Errores Congénitos del Metabolismo (ECM). Los ECM pueden incluir: Defectos del metabolismo de los aminoácidos, de los lípidos de los hidratos de carbono, de los mucopolisacáridos, de las purinas y pirimidinas. Dentro del metabolismo de los hidratos de carbono existen los defectos del metabolismo de la galactosa, denominándose galactosemia, que esencialmente se caracteriza por la presencia de galactosemia y galactosuria, que tiene un patrón de herencia autosómico recesivo, debiéndose al fallo de la actividad de tres enzimas diferentes que participan en el metabolismo de la galactosa (3, 4).

El Asesoramiento Genético es un proceso de comunicación que tiene que ver con los problemas humanos asociados con la ocurrencia o recurrencia de un trastorno genético en una familia (5,6).

El continuo desarrollo de la Genética con su proyección a la comunidad, facilita al profesional un mayor acercamiento a pacientes y familiares y consecuentemente una mejor comunicación entre ellos.

Teniendo en cuenta el análisis se propone una metodología para asesorar a pacientes con galactosemia y sus familiares, siguiendo los principios bioéticos establecidos, y con el objetivo de proporcionar en cada situación un manejo adecuado a las posibilidades existentes del país.

OBJETIVOS

GENERAL

Realizar una revisión actualizada sobre la galactosemia como error congénito del metabolismo.

ESPECIFICOS

1. Describir las causas, las manifestaciones clínicas, manejo, diagnóstico y complicaciones más frecuentes en la galactosemia.
2. Elaborar una metodología para el asesoramiento genético a personas o familias en las cuales exista el diagnóstico de galactosemia.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó una revisión minuciosa y actualizada sobre la galactosemia como error congénito del metabolismo.

La información y documentación utilizada para la elaboración de este trabajo ha sido obtenida de:

□ Bases de datos con búsqueda de las “palabras clave” y /u otras (metabolismo, galactosa, enzimas...) y la aplicación de filtros como “acceso libre”, “texto completo”, “libros y documentos” y “revisión”; estas bases han sido:

- PubMed-OMIM, PubChem-Compound, Dialnet, Cochran Library.

- Sitios web de Asociaciones Profesionales Sanitarias:

- Asociación para el estudio de los errores innatos del metabolismo (AECOM) (<https://ae3com.eu>). - Asociación Española de Pediatría (www.aeped.es). -

Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQCML) (www.seqc.es). -

Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (www.seghnp.org).

Se elaboró una hoja educativa-informativa dirigida a personas con galactosemia y a familias con miembros afectados (anexo)

REVISIÓN BIBLIOGRAFICA

DEFINICIÓN

El término galactosemia se ha adjudicado a un síndrome tóxico producido tras la administración de galactosa a pacientes con un desorden hereditario para su correcta utilización. Este estado tóxico puede ser producido por tres errores congénitos del metabolismo, que involucran el déficit de una de las enzimas de participan en la vía metabólica de la galactosa:

- Galactosemia por deficiencia de la galactosa 1 fosfato uridil transferasa (GALTran)
- Galactosemia por deficiencia de la uridin difosfato galactosa 4 epimerasa (UDPE)
- Galactosemia por deficiencia de galactoquinasa (GALK) (7-9)

METABOLISMO DE LA GALACTOSA:

El disacárido lactosa de la leche está compuesto por Glucosa y Galactosa; esta última en sí misma no es un nutriente esencial, ya que el organismo puede sintetizarla a partir de la glucosa e incorporarla a los galactolípidos y glucoproteína donde desempeña un papel significativo. La lactosa de la leche una vez ingerida se hidroliza por las lactasas a sus dos monosacáridos (galactosa y glucosa). La galactosa primeramente es fosforilada por la enzima galactoquinasa y el ATP, produciendo galactosa 1 fosfato. Posteriormente se convierte la galactosa 1 fosfato en Uridín disfosfato galactosa mediante la acción de la enzima galactosa 1 fosfato uridil transferasa, y el uridin disfosfato galactosa seguidamente se convierte en Uridin disfosfato glucosa (UDP glucosa) mediante la acción de la enzima uridin difosfato galactosa 4 epimerasa finalmente mediante la acción de la UDP glucosa pirofosforilasa convierte la UDP glucosa en glucosa 1 fosfato + UTP. Al existir una inhabilitación del metabolismo de la galactosa debido al decrecimiento de la actividad de la galactoquinasa, transferasa o epimerasa, varias vías alternativas pueden tener lugar (Metabolismo Alternativo):

1. La galactosa puede ser reducida a galactilol mediante la acción de la enzima aldosa reductasa
2. La galactosa puede ser oxidada a galactonato por una oxidasa o dihidrogenasa.
3. Catalización por la enzima UDP galactosa pirofosforilasa de la reacción de la galactosa 1 fosfato con UTP a la forma UDP galactosa y pirofosfato (7).

FRECUENCIA: (8,10)

Hasta la actualidad la Galactosemia clásica (deficiencia de la enzima galactosa 1 fosfato uridil transferasa) es la más frecuente, (incidencia 1/30 000). La frecuencia de las Galactosemias varía en diferentes lugares de acuerdo al resultado de los programas de pesquisaje realizados: Austria Oriental 1:43 061, Europa Occidental 1:34 000, Estado Unidos 1:62 000, Suiza 1:57 000, Nueva Zelanda 1:34 000, Alemania 1: 45282.

RESEÑA HISTORICA (7,10,11)

Los primeros pacientes con esta enfermedad fueron descritos por Van Reuss (1908), Goppert (1917), y Mason y Turner (1935), posteriormente Schwartz y otros autores (1956) observaron una elevación de la galactosa 1 fosfato en glóbulos rojos de pacientes con galactosemia. Indistintamente Kalchar e Isselbacher en conjunto con otros investigadores (1956) demostraron la deficiencia de la enzima.

El primer reporte de un gran grupo de pacientes se realizó en 1961 cuando Hsia y Walker describieron las manifestaciones clínicas variables en 45 pacientes y Donnell describió el crecimiento de 4 niños afectados. Reportes similares se realizaron en 1970, 1980 y en 1990, Waggoner y colaboradores reportaron los resultados de un Survey Internacional de 350 pacientes galactosémicos.

Desde hace más de medio siglo, numerosos procedimientos de screening se han desarrollado al igual que estudios bioquímicos e inmunológicos, que han permitido la clasificación de las deficiencias enzimáticas en las diferentes variantes clínicas.

PATOGENESIS DE LA GALACTOSEMIA (4,7,12,13)

La Galactosa 1 fosfato acumulada en los tejidos puede constituir al metabolito causante del daño tisular en hígado, riñones, cerebro y ovarios, La causa bioquímica de la toxicidad en cualquier órgano o tejido difiere del metabolismo peculiar paterno y de las estructuras del organismo.

En cerebro y nervios: Particularmente ocurre durante el periodo de desarrollo del SNC, ha sido conocido como el resultado tardío de un síndrome neurológico. Constituye una de las manifestaciones no reversible de la enfermedad, el galactitol

Enfermedad ovárica: Puede deberse por una depleción de oocitos y dependiente en cualquier grado de la atención clínica, recibida durante la pubertad, tercera o cuarta década de vida.

Disturbios del crecimiento: Es más factible en las hembras, particularmente durante el período de la pubertad, que puede ser reflejo de hipogonadismo, hipergonadotrópico, alternativamente puede ocurrir como consecuencia de un insulto somático.

Otro mecanismo posible es que las pacientes con galactosemia sufren daño prenatal irreversible del cerebro y los ovarios, lo cual se soporta sobre el hecho de los hallazgos de catarata congénita en algunos niños y en los lentes embrionarios, de la aparición de cirrosis o ascitis al nacimiento la presencia de hipotonía severa o letargo en la primera semana de vida. Sustentado por los hallazgos de laboratorios como:

- Aumento de los niveles de galactitol en líquido amniótico
- Aumento en sangre de cordón de galactosa 1 fosfato

En el cristalino: La catarata se debe a un acúmulo de galactitol en el mismo, se plantea también que se debe a una depleción del inositol lo que aún no está claro. Se sabe que el tratamiento dietético es el factor etiológico primario en la toxicidad de la galactosa, especialmente en el cristalino.

En el hígado: La razón de la toxicidad hepática permanece oscura puesto que los daños hepáticos aparecen en el déficit de transferasa, pero no se ha observado en dietas con alto contenido de galactosa en las ratas. Los pacientes con déficit de galactoquinasa que ingieren grandes cantidades de galactosa y que forman galactilol no tienen daños hepáticos

En riñones: La galactosa 1 fosfato y el galactilol y el acúmulo de aminoácidos en las células tubulares han sido detectados en los pacientes con Galactosemia. La aminoaciduria de la deficiencia de transferasa no ha sido observada en pacientes con déficit de galactoquinasa, los cuales excretan grandes cantidades de galactilol.

En gónadas: La atrofia ovárica es una manifestación importante de la toxicidad por galactosa, cuya base aún no ha sido definida. Algunos autores sugieren que el daño es postnatal. Una dieta con alto contenido de galactosa produce un decrecimiento de la función ovulatoria normal en la hembra adulta de un ratón.

En aparato cardiovascular: La ingestión por un periodo corto de galactosa causa un incremento de la permeabilidad de la albúmina en la aorta, vasos del ojo, nervio ciático y tejido nuevo de granulación.

GALACTOSEMIA CLÁSICA (4,7,8,14,15)

Características Clínicas:

- Falla para crecer (casi todos los casos)
- Vómitos y diarreas (comienzan a los pocos días de la ingestión de leche)
- Ictericia (en las primeras semanas de vida)
- Evidencia de enfermedad hepática dada por; Hepatomegalia, test de función hepática anormal, ictericia (con gran hemólisis que en ocasiones simula una eritroblastosis fetal), ascitis, hipertensión portal, e hipoalbuminuria.
- Cataratas
- Fontanela abombada, irritabilidad y letargo
- Hipotonía

- Retraso mental (después del primer año de vida)
- Coeficiente de inteligencia menor de 85.
- Las gónadas masculinas escapan de la toxicidad por galactosa

Hallazgos de Laboratorio

- Galactosa elevada en sangre (galactosemia)
- Hipergalactosuria
- Acidosis metabólica hiperclorémica
- Albuminuria
- Hiperaminoaciduria

Tratamiento: (4,7)

Eliminación de lactosa de la dieta que se encuentra en la leche materna y otras leches de origen animal. Lo cual ayuda a resolver la mayoría de los síntomas. Sin embargo, la terapia dietética no ha sido efectiva en los pacientes con esta enfermedad para la presencia de enfermedades del Sistema Nervioso Central y disfunción ovárica. La mayoría de los pacientes muestran disfunción del Sistema Nervioso Central, retardo en el lenguaje y en las féminas se observa un hipogonadismo hipergonadotrópico o fallo ovárico primario usualmente manifestado como una amenorrea secundaria.

Complementarios (7,16,17)

- Cromatografía en capa fina
- Cuantificación del metabolito en orina y suero
- Espectrofotometría de masa
- Ultrasonido ginecológico: Disminución o ausencia del tejido ovárico

Detección de la deficiencia enzimática (10)

- Detección en glóbulos rojos de la falta de la enzima galactosa 1 fosfato, además en leucocitos, fibroblastos de la piel, mucosa intestinal e hígado.
- El análisis directo de la actividad de la transferasa en glóbulos rojos constituye el diagnóstico definitivo
- Test de Anderson (consumo de la UDP glucosa). Con este proceder se determina la ausencia completa de la transferasa en los pacientes homocigóticos y aparece en los niveles intermedios de los heterocigóticos portadores.
- Uso de galactosa radioactiva para la detección de la transferasa. Este tipo de test no es específico para la transferasa y puede dar resultado anormal para la deficiencia de galactosidasa o deficiencia de cualquier etapa en las series de reacciones por la cual la galactosa es convertida en CO₂
- Identificación de galactosa en orina y sangre en los individuos afectados (tiene como inconveniente que no se detecta cuando la orina está muy diluida)
- Uso de la galactosa oxidasa y la galactosa deshidrogenasa en orina (determina cantidad anormal de galactosa, es útil para screening de galactosuria)
- Espectrometría de masa (un método rápido para la detección de galactosidasa en líquido amniótico)
- Detección de transferasa en biopsia coriónica

En Cuba se realiza (16,17)

- Determinación de niveles de galactosa en sangre por métodos ultramicroanalíticos
- Cromatografía en capa fina
- Cuantificación del metabolito en orina y suero
- Espectrofotometría de masa

Además, está en desarrollo un ultramicroensayo enzimático, fluorimétrico y cuantitativo para la determinación de galactosa total (galactosa y galactosa 1 fosfato) en manchas de sangre seca sobre papel de filtro. Este ensayo detecta las

concentraciones de galactosa total en la muestra a través de la fluorescencia emitida por el NAD reducido, generado durante la actividad de la enzima B-Galactosa deshidrogenasa y la fosfatasa alcalina, reacciones que ocurren en condiciones óptimas de pH y temperatura. La intensidad de la fluorescencia emitida por el NAD reducido (NADH) es directamente proporcional a la concentración de galactosa total presente en la muestra. Para determinar la galactosa, se omite la fosfatasa alcalina de la mezcla enzimática. La diferencia en la fluorescencia entre el sistema completo y el que excluye a la fosfatasa alcalina permite medir la concentración de galactosa 1 fosfato (10)

GENETICA DE LAS GALACTOSEMIAS (1,2,7,18)

Las tres formas de la galactosemia son heredadas de forma autosómica recesiva, con un riesgo de recurrencia de un 25% para cada nuevo embarazo. En cualquiera de los casos se ha demostrado que individuo heterocigóticos y portadores tienen alrededor de un 50% de la actividad normal de la enzima en las células rojas. Los desórdenes autosómicos recesivos sólo se expresan en homocigóticos por lo que para manifestar la enfermedad el probando, debe haber heredado el alelo mutado de cada uno de sus padres. Los padres de la persona afectada son heterocigóticos (portadores) y el riesgo de sus hijos de recibir un alelo recesivo de cada uno de sus padres, por tanto, de ser afectado, es de 1/4.

El probando puede ser el único miembro afectado en una familia. En las enfermedades con herencia autosómica recesiva es necesario la aparición de un nuevo caso para conocer la existencia del gen mutado en la familia. La mayoría de los matrimonios de este tipo de herencia ocurre entre portadores. De ocurrir un matrimonio entre un portador y un afectado el riesgo para la descendencia será de $\frac{1}{2}$ portadores y $\frac{1}{2}$ enfermos para cada embarazo y el matrimonio entre afectados todos sus hijos serán enfermos.

Para brindar el asesoramiento genético es muy importante conocer la frecuencia de los portadores. Debido a que los desórdenes autosómicos recesivos pueden ser heredados a través de ambos padres, el riesgo que cualquier portador tendrá de tener un hijo afectado depende en parte de la frecuencia de portadores en la población general.

Los alelos recesivos se pueden encontrar en familias durante numerosas generaciones, estos genes se encuentran “escondidos” y no se revelan al no ser que ocurra la unión de dos portadores. Esto sucede con más probabilidad si los padres son familiares. Precisamente la consanguinidad de los padres con un desorden constituye una evidencia fuerte de que sea condición tenga una herencia autosómica recesiva.

Tabla 1: Características de los genes (7)

Gen	Cromosomas	Sitio específico	PM	Proteína (enzimas)
GALK	17	17(q21-22)	55 KDa	Galactoquinasa 458 aa
GAL Tran	9	9(p13)	45 KDa	Galactosa 1P uridil transferasa 379 aa
UDPE	1	1(p32-pter)	70 KDa	Uridin difosfato galactosa 4 epimerasa

Hasta la actualidad se conoce que ocurren más de 90 tipos de mutaciones en la Galactosemia clásica, las cuales son usadas para caracterizar a los pacientes galactosémicos. Las más comunes son los cambios de una sola base, adición de bases y largas deleciones. Existen variantes dentro de la propia galactosemia clásica, cada una de las cuales representa un trastorno genético diferente como se expresa a continuación, las cuales originan la enfermedad clínica o no, según el

grado de actividad residual de la transferasa y quizás de otros factores aún no determinados (7,19-22)

Tabla 2: Características de las variantes de la galactosa -1-p uridil transferasa (10)

Variante	% de actividad normal enzima	Movilidad electroforética /normal	Otras características bioquímicas	Características clínicas
Clásica	0	-----	-----	Enfermedad
Duarte	50	Más rápida	-----	Benigna
Negro	0	-----	10% de actividad en hígado e intestino	Enfermedad
Indiana	0-45	Más lenta	Inestable en sangre heparinizada	Enfermedad
Rennes	7	Más lenta	-----	Enfermedad
Los Ángeles	140	Más rápida	-----	Benigna

Estudios poblacionales han indicado que del 0.9 al 1.25% de las poblaciones son heterocigóticos para el alelo de la galactosemia clásica y del 8 al 13% portadores para el alelo Duarte, de ese modo se plantea que la frecuencia de los alelos Duarte y los Ángeles es de un 3,7 y 4% respectivamente (19).

GENETICA MOLECULAR DE LA GALACTOSA 1 FOSFATO

En gen consiste en 11 exones con 10 intrones. Existe un alto grado de homología en los exones 6,9, y parte del 10 entre E. Coli, rata, ratón y humano. Varias mutaciones han sido delineadas en pacientes con galactosemia. Los cambios de

la posición 148 y 139 de las proteínas resultan de una proteína inestable, manifestándose finalmente como una disminución de la actividad enzimática (7).

Las mutaciones más frecuentes son Q188R que aparece en el 70% de la población blanca y el 12% de la población negra (hay sustitución de glutamina por arginina), la mutación Q188R inactiva la función GALT, S135L observada en el 91% de la población negra, N319D es la variante Duarte, además: V44M, L62M, L74P, A81T, L195S, K285N, N314D. Todas son mutaciones diagnosticables por PCR utilizando los primeros adecuados (7,19,20,22,23)

ALGUNOS ASPECTOS SOBRE LA GALACTOSEMIA POR DÉFICIT DE GALACTOQUINASA (7,18)

Historia

Fue descrita por primera vez en 1965. La primera persona fue un varón de 44 años con un diagnóstico bioquímico, en 1932 se trataba por una catarata con 9 años de edad, se le impuso ingestión de leche y se comprobó galactosuria

Aspectos Clínicos

Las cataratas pueden ser el primer y único signo clínico. La enfermedad debe ser sospechada en todo paciente con presencia de cataratas o pseudotumor cerebral. Hay ausencia de: inanición, disfunción cerebral e ictericia en el período de recién nacido

Diagnóstico

- Galactosuria y galactilol en un radio de 4:1 (Igual que el déficit de transferasa)
- Cantidades normales de Galactosa 1 fosfato uridil transferasa en glóbulos rojos y ausencia de galactoquinasa
- Al igual que el déficit de transferasa no se oxida la galactosa C a CO₂

Tratamiento

- Dietético

Factores de Toxicidad

Esto parece claramente que las cataratas son debido a la reducción de la galactosa al galactitol a través de una vía metabólica alternativa

ALGUNOS ASPECTOS SOBRE LA GALACTOSEMIA POR DÉFICIT DE URIDIN DISFOSFATO GALACTOSA 4 EPIMERASA (7-18)

Historia

En un recién nacido mediante un screening bacteriana se detectó un aumento de galactosa, se comprobaron niveles normales en sangre de transferasa y galactoquinasa, y subsecuentemente se confirma ausencia en glóbulos rojos de la galactosa 4 epimerasa, ese niño a los 2 años tenía un Desarrollo y crecimiento normal (en realidad lo que tenía aumentado era la galactosa 1 fosfato uridil transferasa).

La actividad de la epimerasa está ausente en los eritrocitos y leucocitos, pero normal en fibroblastos de piel y biopsia de hígado.

Aspectos clínicos

- Puede no desarrollarse sintomatología
- Puede presentarse una forma severa con ictericia, vómitos, pérdida de peso, hipotenía, hepatomegalia, aminoaciduria, y galactosuria que responde al tratamiento dietético libre de galactosa.
- Sordera sensorineural
- Se le ha adjudicado posible efecto pleiotrópico del gen.

La galactosemia es una enfermedad que precisa de un diagnóstico rápido, pues el tratamiento oportuno evita consecuencias mortales y daños irreversibles. Aun cuando no se cuenta con un diagnóstico preciso de inmediato, se debe implantar una terapéutica dietética de forma rápida. Esa conducta urgente con el paciente impone un proceso de asesoramiento genético acelerado.

El desconocimiento de la enfermedad por la familia precisa al asesor a una actuación eficaz en cuanto al diagnóstico, realización de complementarios,

traslado de las muestras, coordinaciones para la ejecución y procesamiento de las mismas y de ese modo ofrecer a los padres un asesoramiento genético postnatal.

Posterior a un examen físicos minucioso y al establecimiento de una relajación sólida y fiable entre el binomio familia – Asesor se procedió al ofrecimiento del asesoramiento genético para lo cual se estimó el riesgo de recurrencia de la enfermedad, ofreciendo las variantes del mismo.

El asesoramiento genético debe entregarse por escrito conteniendo los aspectos fundamentales que han sido tratados, incluido el riesgo estimado (hoja informativa) (Anexo).

Se debe comprobar lo que ha sido comprendido por la familia evitar las interpretaciones erróneas, así como se debe mantener las nuevas informaciones y avances científicos sobre la enfermedad.

METODOLOGIA PARA EL ASESORAMIENTO GENÉTICO POSNATAL (24)

(Dirigido a padres y familiares inmediatos del paciente)

Comenzar el intercambio interrogando sobre los datos generales del paciente, el motivo de remisión o solicitud del asesoramiento genético, y precisar los aspectos del diagnóstico.

A. Diagnóstico

Historia de la enfermedad actual: Edad de comienzo, manifestaciones clínicas, evolución y cambios constatados.

Antecedentes familiares de galactosemia: Insistir si existe antecedentes de consanguinidad, antecedentes de muertes neonatales, de hijos anteriores con cuadros de insuficiencia hepática grave, síndrome gastroentérico, cataratas e íctero agravado.

Examen Físico, general y por aparatos del propósito, precisando en los signos hepáticos, del sistema nervioso central, y oftalmológicos.

Precisar los criterios del diagnóstico:

- **Clínico:**

Historia de ictericia, vómitos, hepatomegalia, fallo para crecer (no son signos específicos)

- **Complementarios:**

Cromatografía en capa fina

Cuantificación del metabolito en orina y suero

Espectrofotometría de masa

Test de galactosemia en papel de filtro

Pruebas metabólicas en orina y sangre

Estudio genético

Además, el asesor debe auxiliarse del resultado del estudio realizado por otras especialidades.

Realizar historia clínica genética y árbol genealógico, abarcar al menos tres generaciones, precisar muertes neonatales, consanguinidad y cuadro clínico sospechoso de una galactosemia.

Realizar interconsultas con las especialidades necesarias para la evaluación del caso (neurólogo, nutriólogo, gastroenterólogo, oftalmólogo y otras según lo requiera) con el propósito de determinar el estado de la paciente y ofrecer un asesoramiento genético eficaz.

B. Información sobre la enfermedad

Si el diagnóstico se sospecha o es dudoso: Ofrecer solo una impresión diagnóstica acorde con las manifestaciones clínicas, antecedentes y otros datos compatibles, hasta tener criterios confirmatorios.

Si el diagnóstico está establecido; informar:

Historia natural de la enfermedad: Carácter hereditario, frecuencia, evolución progresiva, complicaciones de la enfermedad, manifestaciones principales gastroentéricas, oftalmológicas, sistema nervioso central (25)

Mecanismo de producción: Explicar y ayudar a comprender conceptos básicos como: (Apoyarse en el Manual de Asesoramiento Genético)

- Cromosomas y genes
- Herencia autosómica recesiva
- El error en la estructura del gen (mutación).
- Mutaciones más frecuentes
- Papel del gen

Modo de herencia

- Condición de los padres
- Carácter autosómico recesivo. Afectación en hembras y varones por igual.

Diagnóstico y pruebas diagnóstico

Se informará sobre criterios clínicos y bioquímicos en los que se fundamenta el diagnóstico postnatal.

Estudio genético.

Explicar la importancia del conocimiento de la mutación presente, para la futura descendencia de la pareja, explicando las posibilidades reales en Cuba del análisis mutacional

Información sobre las medidas terapéuticas:

Se expresará que el tratamiento dietético precoz es la base de una recuperación temprana, con la menor cantidad de secuelas, insistiendo en que:

- La enfermedad requiere atención por un equipo de especialistas
- La atención neurológica es vital para prevenir las graves consecuencias de las complicaciones del sistema nervioso central
- La atención de las complicaciones gastroentéricas y oftalmológicas son fundamentales para el pronóstico de la enfermedad.

Información relacionada con el pronóstico dependiendo del cuadro clínico presente.

La enfermedad varía en severidad en los pacientes, y la gravedad depende de:

- El diagnóstico temprano y las medidas tomadas al respecto.
- El seguimiento adecuado, por un equipo multidisciplinario entrenado en el manejo de la galactosemia.
- La colaboración familiar, entre otros factores.

Estimación e información del riesgo de recurrencia (auxiliados con el Manual de Asesoramiento Genético)

- La probabilidad de tener otro hijo (a) enfermo con galactosemia es de $\frac{1}{4}$ (25%), el cual es un riesgo elevado
- La probabilidad de tener un hijo(a) portador de galactosemia es de $\frac{1}{2}$ (50%)
- La probabilidad de tener hijo(a) sanos es de $\frac{1}{4}$ (25%)

Se explicará que es importante la comprensión de que este riesgo será siempre el mismo para futuros embarazos y que el haber tenido un hijo (a) con galactosemia no lo modifica.

Una vez informado el estimado, se evaluará el impacto producido por la información en los asesorados, explorando las intenciones reproductivas de la pareja, se apreciará como califican el riesgo y si este ha sido o no percibido como parte de la severidad de la condición.

Ofrecimiento de las opciones al alcance en la prevención de la recurrencia de la enfermedad:

1. Abstención reproductiva. Informar respecto a la anticoncepción o esterilización y dar referencia apropiada a los que planean no tener más hijos.
2. Embarazo con Diagnóstico Prenatal: Informar los procedimientos disponibles (en Cuba no se realizan actualmente para el diagnóstico de galactosemia)
3. Adopción
4. Asumir el riesgo

C. Apoyo

- Brindar apoyo en las esferas psicológicas, social y médica. En primer lugar, disminuir la angustia, miedo, frustración y sentimientos de culpa.
- Desde el primer intercambio durante todo el proceso proporcionar formas de manejar la situación con cambios, ajustes y sustituciones de actividades cotidianas por las inherentes al tratamiento y control del niño
- Recomendar a la familia mantener las relaciones sociales y una vez adaptados a la nueva situación, reanudar costumbres y actividades que le proporcionan satisfacción
- Orientar y promover el desarrollo emocional y psicológico del niño, evitar sobreprotección. Mantenerlo en el régimen escolar normal, siempre y cuando sea posible, haciendo partícipe al maestro (cuando esté en edad escolar)
- Atenderse en el Centro de Diagnóstico y Orientación (CDO) en caso de presentar algún grado de retraso mental.
- Insistir en la importancia de la armonía familiar y en la relación de pareja, así como la participación de todos los miembros para la mejor evolución de la enfermedad
- Reforzar el apoyo en las etapas críticas
 - ✓ En cuanto se confirme el diagnóstico e indicación de pruebas
 - ✓ Incorporación escolar.
 - ✓ Adolescente y problemas reproductivos en caso de ser hembra la afectada (aspecto desfavorable en la galactosemia).
 - ✓ Inserción escolar como adulto joven (ubicación laboral, relación de pareja, otras inquietudes).
 - ✓ El paso de la atención pediátrica a la de adulto.
 - ✓ Hospitalizaciones.
 - ✓ Otros.

En cada uno de estos momentos con sus particularidades, el paciente y su familiar deben sentir que tienen a quien dirigirse contando con la confidencialidad y el respeto a sus decisiones, algunos requerirán apoyo psicoterapéutico especializado (26-27)

D. Seguimiento

El seguimiento puede ser inmediato o a largo plazo o en correspondencia con las necesidades de la pareja (28-30)

- Entregar un asesoramiento genético por escrito conteniendo los aspectos fundamentales que han sido tratados, incluido el riesgo estimado (hoja informativa).
- Comprobar lo que ha sido comprendido, lo olvidado y aclarar interpretaciones erróneas, así como mantener el aprendizaje o nuevas informaciones y avances científicos sobre la galactosemia.
- Reforzar la empatía y estimular una actitud esperanzadora, cuidadosa, sin crear falsas expectativas en los familiares.
- Mantener el seguimiento de pacientes con características clínicas y resultados bioquímicos positivos.
- Ofrecer asesoramiento genético a otros familiares que lo requieran.
- Dar respuestas a preguntas que no fueron formuladas anteriormente.
- Completar datos genealógicos desconocidos anteriormente, insistiendo en la posible consanguinidad.
- Detectar el cambio o persistencia de actitudes desfavorables en familiares
- Conocer la evolución y los eventos que requieran mayor apoyo.
- Orientar a los jóvenes adultos (enfermos) a planificación familiar, fertilidad, inserción laboral y otros aspectos que se requieran.
- Atenuar el desconcierto y/o sensación de abandono que pueden experimentar pacientes y familiares al ser trasladados para su atención en centros de adultos, ya que puede permanecer en la consulta de asesoramiento genético independientemente de la edad.
- Al hacer la siguiente cita dar la posibilidad de acudir antes si los asesorados lo consideran necesario.

CONCLUSIONES

Tras conocer la fisiopatología de la enfermedad, es de vital importancia controlar la ingesta de galactosa en la dieta para evitar complicaciones, pues en la actualidad es el único tratamiento disponible para todos los pacientes.

Es por ello, que la alimentación cobra un papel relevante en el tratamiento de la patología y con profesionales expertos en nutrición humana y alimentación, junto con otros profesionales sanitarios, los enfermos pueden aumentar su calidad de vida.

El asesoramiento genético postnatal brindado a una familia donde existe uno de sus miembros con diagnóstico de Galactosemia clásica constituye una importante herramienta para la comprensión de la enfermedad, su curso y el manejo de la misma.

Esta revisión permitió la elaboración de una metodología para el asesoramiento genético postnatal ante un diagnóstico confirmado de galactosemia clásica que facilita la información general y específica sobre la enfermedad, su transmisión, probabilidad de recurrencia y la evaluación de las opciones disponibles para la planificación de la nueva descendencia. La metodología propuesta constituye una guía para el asesor, permitiendo desarrollar de forma óptima el proceso de comunicación con los asesorados.

REFERENCIAS

1. Strachan T, Read AP, Genes en pedigris. En: Genética Molecular Humana. Ediciones Omega S.A. Barcelona 1999: 65-84
2. Cortes R, Guizar JJ. Trastorno Autosómico Recesivo, En: Guizar JJ. Genética Clínica Diagnóstico y manejo de las enfermedades hereditarias. 3ra ed. Mexico. Manual Moderno (Eds), 2001: 207-23
3. Kliegman RM. Defectos del Metabolismo de los Hidratos de CARbono. En Behrman Arvin. Nelson Tratado de Pediatría. 15 ed. Ciencias Médicas (EDS) 1998: 411-14
4. López VF, Nicolini H. Errores Innatos del Metabolismo. En: Guizar JJ. Genética Clínica Diagnóstico y manejo de las enfermedades hereditarias, 34a ed Mexico. Manual Moderno (Eds) 2001: 401-42
5. Thompson MW, Mcinnes RR, Willadr HF: Consejo Genético En: Thompson &Thompson. Genética en Medicina. Cap 18 Eds Masson, 4ta Edición, 1998: 395-410
6. Smith Ann CM Patient Education, En: A Guide to genetic couseling, Chapter Baker, Schuette and Uhlman (eds) New York 1998: 99-125
7. Scriver CR, Beaudit AL, Sly WS Valle D. The Metabolic and Molecular bases of inherited disease, 7th ed New York. Mc Graw Hill 1995: 967-90
8. Jensen UG. Brandt NJ, Christensen E, Skorby F, Norgaard Pedersen B, Simonsen H. Neonatal screening for Galactosemia by quantitative analysis of hexose monophosphates using tandem mass spectrometry: a retrospective study Clin Che, 2001; 47(8): 1364-72
9. Wang BB, Xu, YK, Ng WG, Wang LG. Molecular and biochemical basis of Galactosemia. Molecular Genetic Metabolic, 1998; 63(4): 263-9
10. Torres E- Ensayo enzimático, fluorimétrico y cuantitativo de la determinación de galactosa total en manchas de sangre seca sobre papel de filtro. Libro resumen III Congreso Latinoamericano de Errores Innatos del Metabolismo y pesquisa neonatal. Cartagena de Indias. Colombias 2001.

11. Galjaard H. Inborn errors of carbohydrate metabolism. En: Genetic Metabolic Disease. Early diagnosis and prenatal analysis. Elsevier. North-Holland Biomedica Press, 1980. 72-5.
12. Wand ZI, Berry GT, Dreha SF, Zhao, Segal S, Zenememan RA. Proton magnetic resonance spectroscopy of brain metabolites in Galactosemia. *Ann Neurol*, 2001; 50 (2): 266-9
13. Liu G, Hale GE, Hughes CL, Galactose Metabolic and ovarian toxicity. *Reprod Toxicol*, 2000; 14(5); 51-8.
14. Radomiska B. Effectiveness of the screening programme for Galactosemia. New strategy in Poland. *Med Wieku Rozwoj*, 2001; 5(1): 51-8.
15. Schuster V, Podskarbi T, Attensmeier H, Haubner M, Shin Ys. Simultaneous occurrence of various mutations and polymorphisms in cis and trans of the galactose 1 phosphate uridyl transferase gene in a Turkish with classical Galactosemia, *J. Mol Med* 1998; 76(10); 715-9
16. Gutierrez E, Dávila J, Castro J, Carrillo U. Diagnóstico bioquímico de 2 niños con Galactosemia. *Rev. Cub. Ped.* 1993; 3:212-6
17. Gutierrez E, Barrios B, Carrillo U, Lantigua A, Galactosemia: Diagnóstico de 5 casos con deficiencia de transferase. *Rev. Cub. Ped* 2001; 73(2): 75-80
18. Novelli G, Reichardt Jk, Molecular basis of disorders of human galactose metabolism: past, present and future. *Mol Genet Metabolec*, 2000; 71(1-2): 62-5
19. Elsas LJ, Lai K. The molecular biology of Galactosemia, *Genet Med*, 1998; 1(1): 40-8
20. Tifield L, Reichardt JK, Fridovich – Keil J, Croke DT, Elsas LJ, Stroble W, et al. Classical Galactosemia and mutations at the galactose 1 phosphate uridyl transferase gene, *Hum Mutat*, 1999; 13(6): 417-30
21. Yang YP, Corley N, García-Heras J. Molecular analysis in newborns from Texas affected with Galactosemi. *Hum Mutat*, 2002; 19(1): 82-3
22. Manga N, Jenkins T, Jackson H, Whittaker DA, Lane Ba. The molecular basis of transferase Galactosemia in South African Negroids. *J Inherit Metabolism Disease*, 1999; 22 (1): 37 – 42

23. Solari AJ. Genética Bioquímica. Errores Congénitos del Metabolismo. En: Genética Humana. Fundamentos y aplicaciones en Medicina. 2da Ed. Buenos Aires. EDS Médica – Panamericana, 1999; 216 – 18
24. Pérez ET. Metodología de Asesoramiento Genético (Conferencias) CNGM, Ciudad de la Habana, 2001
25. Timson DJ. The molecular basis of galactosemia. Past, present and future. Gene. 2016; 589(2):133-141.
26. Galactosemia Support Group (sede web). UK: Shooting Star Web design; 2018. Disponible en:
<https://www.galactosaemia.org/about/about-galactosaemia/long-term>.
27. Alarcón Rodríguez MEE y cols. Galactosemia. Tamizaje, diagnóstico, tratamiento médico de las complicaciones e intervención nutricional. Guía de evidencia y recomendaciones: Guía de práctica clínica, México: Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETS); 2017
28. Cocho de Juan JA y cols. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de los errores del metabolismo de la galactosa. En: Gil Ortega D, editor. Protocolos de diagnósticos y tratamientos de los errores congénitos del metabolismo. II ed. Madrid: AECOM; 2018; 2018:111-123
29. Parra PA, Furio CS, Arancibia AG. Breath test in children with suspected lactose intolerance. Rev. Chil Pediatr. 2015; 86(2):80-85).
30. McCorvie TJ, et al. Molecular basis of classic galactosemia from the structure of human galactose 1-phosphate uridylyl-transferase. Hum Mol. Genet. 2016; 25 (11) :2234-44

ANEXO

Hoja educativa informativa dirigido a personas con Galactosemia y a familias con miembros afectados

Este material le ayudará a comprender varios aspectos importantes relacionados con la Galactosemia

¿Qué es la Galactosemia?

La Galactosemia es un estado tóxico debido a un aumento exagerado de galactosa proveniente de la leche

Pertenece al grupo de los Errores Congénitos del Metabolismo, que son trastornos en la utilización de las sustancias que el organismo emplea para realizar sus funciones vitales, dentro de ellas se encuentran los carbohidratos o azúcares presentes en los alimentos. En la Galactosemia el azúcar que no se puede utilizar es la lactosa, que forma parte de la leche materna y otras leches

¿Cuáles son las características clínicas de la enfermedad?

Es una enfermedad de comienzo temprano caracterizado por vómitos, coloración amarilla de la piel y mucosas, dificultad para crecer y progresar en el peso y retraso del desarrollo psicomotor en la primera etapa. Posteriormente se constata aumento de tamaño del hígado, que puede evolucionar hacia la cirrosis hepática, cataratas y retraso mental

¿Cómo se produce?

El cuerpo humano está compuesto por millones de células, cada célula tiene un núcleo en el cual se hallan unas estructuras que se llaman cromosomas. Existen 46 cromosomas ordenados en 23 pares, en cada célula del cuerpo. Un gen es una pequeña sección de un cromosoma. Cada gen tiene una secuencia única que lo diferencia de los demás genes, los genes sirven de molde para la formación de proteínas, y las proteínas son las que realizan las funciones del organismo, un ejemplo de proteínas son las enzimas. Cuando el gen cambia su secuencia se le llama mutación, por lo tanto la proteína (enzima) que él origina pierde sus funciones normales.

En la Galactosemia, ocurre una mutación en un cromosoma autosómico (localizado en uno de los pares del 1 al 22) originando que la lactosa que es un componente de la leche y uno de sus derivados (galactosa), no puede ser metabolizado (utilizado) ya que el organismo carece de la función normal de la enzima necesaria para hacerlo.

El gen anormal (mutado) es recesivo; eso significa que la enfermedad se produce cuando las dos copias del gen mutado (el par de cromosomas), se encuentran, afectados. De tal manera que para que nazca un niño afectado con la enfermedad, ambos padres deberán ser portadores del gen defectuoso; ellos no padecen la enfermedad; porque poseen una copia normal del gen que garantiza la existencia de enzimas funcionales, por lo tanto, las parejas que tienen un hijo(a) afectado, poseen un riesgo elevado (25% para cada embarazo) de tener otro hijo(a) con la misma enfermedad.

¿Cómo se realiza el diagnóstico?

La enfermedad se sospecha por la presencia de las características clínicas ya descritas anteriormente. Se confirma con la realización de análisis en orina y sangre, para detectar el aumento de galactosa y el déficit de la enzima. En Cuba no existe diagnóstico de las mutaciones específicas.

¿Qué hacer con los enfermos?

El tratamiento precoz es esencial para que exista un mejor pronóstico y calidad de vida. Afortunadamente, la galactosemia es una de las pocas enfermedades de este grupo donde existe un tratamiento dietético restrictivo. El tratamiento consiste en eliminar la leche y los lácteos de la dieta, orientado de ser posible por especialistas en el tema, en la consulta centralizada a nivel nacional