

Galactosemia: revisión de la bibliografía

Galactosemia: literature review

Celenia Godoy-Salgado, Alejandra Sabillón-Mendoza, Flora Zárate-Mondragón, Erick Toro-Monjaraz, José Cadena-León, Karen Ignorosa-Arellano, Alejandro Loredó-Mayer, Roberto Cervantes-Bustamante, Jaime Ramírez-Mayans

Resumen

La galactosemia es un trastorno hereditario del metabolismo de la galactosa causado por una actividad deficiente en una de las cuatro enzimas de la vía de Leloir. La forma clásica y severa de presentación es la deficiencia de galactosa-1-fostato uridiltransferasa (GALT), que se manifiesta prácticamente desde el periodo neonatal, como una enfermedad potencialmente mortal. El cuadro clínico puede tratarse con la restricción dietética de galactosa. En algunos casos el tratamiento no es suficiente para prevenir las complicaciones a largo plazo: deficiencias cognitivas, sociales y reproductivas.

El objetivo de esta revisión es hacer una descripción detallada de la galactosemia, sus variantes clínicas y bioquímicas, su diagnóstico y tratamiento que permitan al médico pediatra familiarizarse con esta enfermedad, tener un alto índice de sospecha y conseguir que la detección sea temprana.

PALABRAS CLAVE: Galactosemia; galactosa; deficiencia de galactosa-1-fostato uridiltransferasa; deficiencia de galactocinasa; tamiz metabólico.

Abstract

Galactosemia is an inherited disorder of galactose metabolism caused by poor activity in one of the four enzymes in the Leloir pathway. The classic and severe form of presentation is Galactose-1-phosphate uridytransferase (GALT) deficiency which manifests itself practically from the neonatal period as a life-threatening disease and whose clinical picture can be resolved by restricting dietary galactose; however, in some cases, the treatment has proven insufficient to prevent long-term complications such as cognitive, social and reproductive deficiencies.

The objective of this article is to make a detailed description of galactosemia, clinical and biochemical variants, as well as diagnosis and management so that the pediatrician is familiar with this disease, has a high index of suspicion and can perform an early detection.

KEYWORDS: Galactosemia; Galactose; Galactose-1-phosphate uridytransferase deficiency; Galactokinase deficiency; Newborn screening.

Servicio de Gastroenterología y nutrición pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Recibido: 26 de enero 2020

Aceptado: 4 de noviembre 2020

Correspondencia

Alejandra Sabillón Mendoza
alesabillon@yahoo.com

Este artículo debe citarse como: Godoy-Salgado C, Sabillón-Mendoza A, Zárate-Mondragón F, et al. Galactosemia: revisión de la bibliografía. Acta Pediatr Méx. 2021; 42 (1): 27-43.

DOI: <http://dx.doi.org/10.18233/APM-42No1pp27-431968>

ANTECEDENTES

La galactosemia es un error innato hereditario del metabolismo de la galactosa, de transmisión autosómica recesiva.^{1,2} La galactosa deriva, principalmente, de la lactosa que se encuentra en la dieta, que se metaboliza en glucosa a través de la vía de Leloir, por medio de cuatro enzimas: galactocinasa (GALK), galactosa-1-fostato uridiltransferasa (GALT), uridin difosfato-galactosa

4-epimerasa (GALE) y galactosa mutarrotasa (GALM).³ La deficiencia enzimática de GALT (galactosemia tipo 1 o clásica), GALK (galactosemia tipo 2), GALE (galactosemia tipo 3) y GALM (galactosemia tipo IV) recientemente descrita son, hasta el momento, las cuatro formas conocidas de galactosemia.⁴

La deficiencia de GALT representa la forma clásica de la enfermedad, con una prevalencia

aproximada de 1 caso por cada 5000 nacidos vivos.² En México se reporta una frecuencia de 1 caso por cada 59,158 nacidos vivos.⁵ Su severidad depende del fenotipo bioquímico, el genotipo y la existencia o no de complicaciones agudas.⁶ Por lo general, se manifiesta en la etapa neonatal como un padecimiento grave y letal que puede conducir a complicaciones crónicas e incapacitantes.^{6,7} Hasta la fecha, la única estrategia terapéutica conocida es la restricción de galactosa de la dieta, lo que en muchos pacientes resulta insuficiente para la prevención del déficit cognitivo y disfunción ovárica.¹ La primera descripción de la galactosemia se hizo en 1908 y, desde entonces, y aunque se ha adquirido una considerable comprensión de sus aspectos moleculares, celulares y clínicos, su fisiopatología exacta aún no se conoce del todo.^{7,8}

El objetivo de este artículo es hacer una descripción detallada de la galactosemia, sus variantes clínicas y bioquímicas, su diagnóstico y tratamiento que permitan al médico pediatra familiarizarse con esta enfermedad, tener un alto índice de sospecha y conseguir que la detección sea temprana.

El descubrimiento de la galactosemia. Aspectos históricos

La galactosemia se conoce desde hace más de 100 años. El primer caso reportado lo hizo el oftalmólogo austriaco August Russes, en 1908, quien describió el caso de un lactante alimentado con leche humana que excretaba azúcar en la orina, además de hepatomegalia.^{8,9} La primera descripción detallada de la enfermedad fue la de Friedrich Groopert, en 1917, en un niño con retraso en el neurodesarrollo, hepatomegalia, ictericia, falla en el crecimiento, excreción anormal de proteínas en la orina. Observó que al alimentarlo con requesón (que es un queso suave que contiene cantidades mínimas de lactosa) disminuían las concentraciones de galactosa en la orina.⁹ Al estudiar a la familia, Groppert

encontró dos hermanos con características similares, por lo que dedujo que esta enfermedad tenía un componente hereditario pues ambos habían muerto. En la necropsia de uno de ellos el hígado se encontró aumentado de tamaño, con un tumor enorme; sin embargo, se pensó que la causa de muerte fue la sífilis.⁸

Entre los años de 1935 a 1950 aparecieron varios informes de la enfermedad, conocida en ese momento como “diabetes de la galactosa”. Esos reportes establecieron que la enfermedad aparecía en la primera infancia y que podía revertirse mediante la restricción de la galactosa de la dieta. El órgano afectado con más frecuencia es el hígado.⁹

En 1950, el bioquímico argentino Louis Leloir describió la vía metabólica de la galactosa, que hasta el momento lleva su nombre. La observación clave de Leloir fue que la galactosa se transformaba en un derivado de la glucosa, la glucosa-6-fosfato, a través de una reacción que requiere, al menos, una enzima. En 1970 le otorgaron el premio Nobel por este y otros trabajos relacionados con los nucleótidos de azúcar.^{8,9} En 1963, Robert Guthrie y Kenneth Paigen desarrollaron un método de tamiz para la detección temprana de la enfermedad. En 1965 Beutler y colaboradores informaron que algunos individuos tenían concentraciones intermedias de la enzima y describieron una variante conocida como Duarte. Estos pacientes se identificaron en el curso del programa de tamizaje neonatal, casi todos sanos.⁸ En 1967 Gitzelmann reportó el caso de dos hermanos en una familia gitana consanguínea, con cataratas juveniles relacionadas con la deficiencia de galactocinasa y en quienes, previamente, Fanconi los había como casos de “diabetes de la galactosa”; la actividad de GALT fue normal y sin daño neurológico.¹⁰ En 1972 se describió el primer caso de deficiencia de GALE, con un curso benigno de la enfermedad. En 1981 Holton y colaboradores reportaron el primer caso de deficiencia generalizada de GALE en un

menor pakistaní, con un cuadro clínico severo, similar a la galactosemia clásica.¹¹

Al principio (1974), el gen GALT se localizó en el cromosoma 3; sin embargo, los estudios subsecuentes lo asignaron al cromosoma 2 (1975) y al 9 en 1978. Los primeros genes secuenciados se obtuvieron de dos especies de levaduras: *Saccharomyces cerevisiae* y *Kluyveromyces lactis*. A partir del decenio de 1990 se identificaron las primeras mutaciones asociadas con la enfermedad; se encontró que la mutación que cambia la glutamina 188 a arginina es la causa más común de galactosemia en caucásicos. La ubicación del gen GALT en el cromosoma 9 fue, finalmente, confirmada Lander y colaboradores en 2001.⁹

¿Qué es la galactosa?

La galactosa es una aldohexosa (monosacárido de seis átomos de carbono) que constituye una fuente importante de energía en la dieta de los seres humano, prácticamente desde el nacimiento. Está disponible como galactosa libre y unida en carbohidratos complejos (como oligosacáridos y polisacáridos, glucoproteínas y glucolípidos).⁸ Puede encontrarse en diferentes formas: lactosa, abundante en la leche de los mamíferos y en fórmulas infantiles; en forma de galactosa en ciertas legumbres, verduras y frutas; en forma de galactósidos en polisacáridos de origen vegetal y en forma de galactocerebrósidos y gangliósidos en algunas vísceras de animales.¹²

La fuente más importante de galactosa es la lactosa y en la leche humana se encuentra en una cantidad de 55-70 g/L de lactosa y 5.0-8.0 g/L de oligosacáridos complejos, lo que representa 40% del aporte calórico y 90% del azúcar de la dieta en el recién nacido.¹³

La galactosa es vital para el cuerpo humano y desempeña varias funciones. Es esencial en la producción de energía, biosíntesis de carbohidratos complejos, glicoproteínas y glicolípidos.

Tiene un papel prebiótico y participa en la galactosilación de proteínas y ceramidas esenciales para la síntesis de esfingomielina.⁴ En pacientes con síndrome nefrótico idiopático, resistente al tratamiento, el factor de permeabilidad de la esclerosis focal se identifica en el suero, que se une a la galactosa con alta afinidad, lo que permite, *in vitro*, la disminución de la actividad de este factor.¹⁴ **Figura 1**

Metabolismo de la galactosa

La lactosa es un disacárido que, en la membrana apical del enterocito, se hidroliza en galactosa y glucosa por medio de la enzima lactasa. Ambos son activamente llevados por un transportador denominado proteína del cotransportador sodio-glucosa tipo 1 (SGLT1), acoplado a un cotransportador de sodio.¹³ Después de absorberse, la galactosa y la glucosa salen del enterocito a través del proceso de difusión, facilitada mediante el transportador proteína transportadora de glucosa tipo 2 (GLUT2) localizado en la membrana basolateral.⁷

Después que el enterocito sale, la galactosa ingresa en la vena porta para ser transportada al hígado, donde se retiene una proporción importante (88%). El resto se transporta a otros órganos y tejidos: cerebro, donde se usa para la producción de aminoácidos y a la glándula mamaria del lactante, donde sirve para la producción de lactosa.^{13,15}

Vía de Leloir

En condiciones normales, la vía de Leloir es la ruta metabólica que da lugar al catabolismo de la D-galactosa. En el primer paso, la β -D-galactosa es epimerizada a α -D-galactosa por la enzima GALM.³ Ésta es fosforilada mediante la acción de la enzima GALK a galactosa-1-fosfato que, posteriormente, se cataliza en glucosa-1-fosfato y uridin difosfato galactosa (UDP galactosa) mediante la acción de la enzima GALT, junto con la

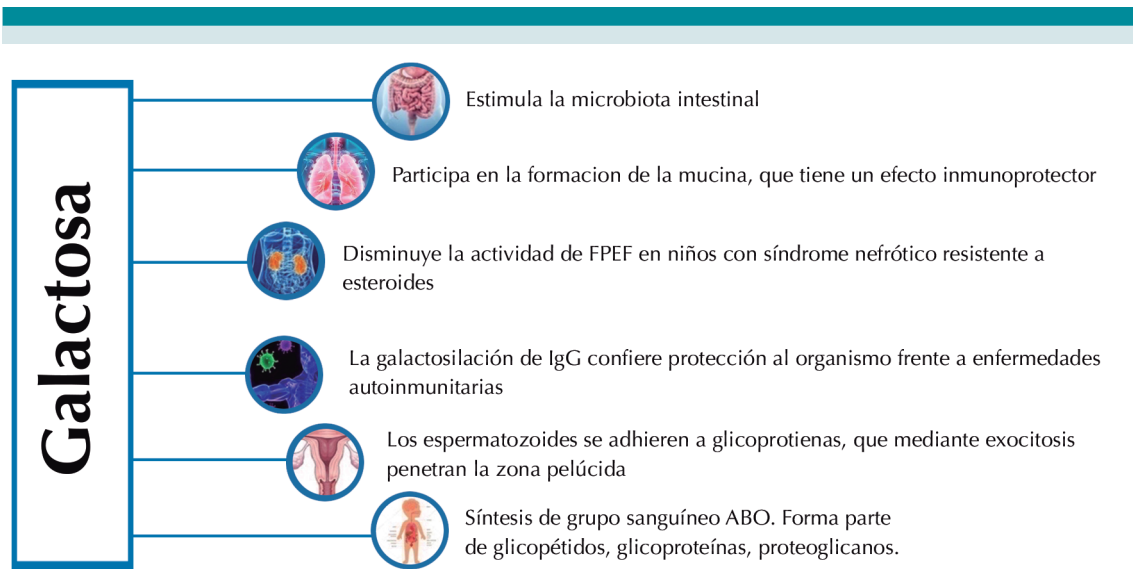


Figura 1. Funciones de la galactosa. Traducido y modificado de *Screening for galactosemia: Is there a place for it?*²⁴ FPEF: factor de permeabilidad de la esclerosis focal.

UDP glucosa (uridin difosfato glucosa). La UDP galactosa se transforma en UDP-glucosa mediante la acción de la enzima GALE. Asimismo, por cada molécula de galactosa que entra en esta vía metabólica, se produce una de glucosa-1-fosfato, que es precursora de glucosa-6-fosfato, glucosa, piruvato y lactato.^{8,12,13,16} **Figura 2**¹⁷

Vías alternas en el metabolismo de la galactosa

Existen tres vías alternas en el metabolismo de la galactosa:

1. *Vía de la pirofosforilasa:* la galactosa de la galactosa-1-fosfato (Gal-1-fosfato) se cataliza mediante la UDP-galactosa pirofosforilasa y la UDP-glucosa pirofosforilasa a UDP-galactosa que, a su vez, se convierte en UDP-glucosa que produce glucosa-1-fosfato, capaz de oxidar cerca 1% de la galactosa en la deficiencia de GALT. De igual manera, esta vía permite sintetizar UDP-galactosa por acción de

la glucosa-1-fosfato a galactosa-1-fosfato y, finalmente, ser transformada en galactosa, de modo que se asegura su síntesis endógena.¹²

2. *Vía de la aldolasa reductasa:* esta enzima metaboliza la glucosa en galactosa, produce sorbitol y galactitol. Éste se excreta en la orina y la parte que no se metaboliza se acumula en las células y los tejidos.^{7,12} En el ojo, la acumulación de galactitol produce un efecto osmótico que, de igual manera, disminuye la actividad de la glutatión reductasa, con la consecuente acumulación de radicales libres, producción de estrés oxidativo, muerte celular y cataratas.⁷
3. *Vía de la galactosa deshidrogenasa:* conduce a la producción de galactonato, que puede excretarse directamente en la orina o metabolizarse a través de la vía de la pentosa fosfato.¹⁶ Esta vía se ha sugerido como una ruta de producción endógena

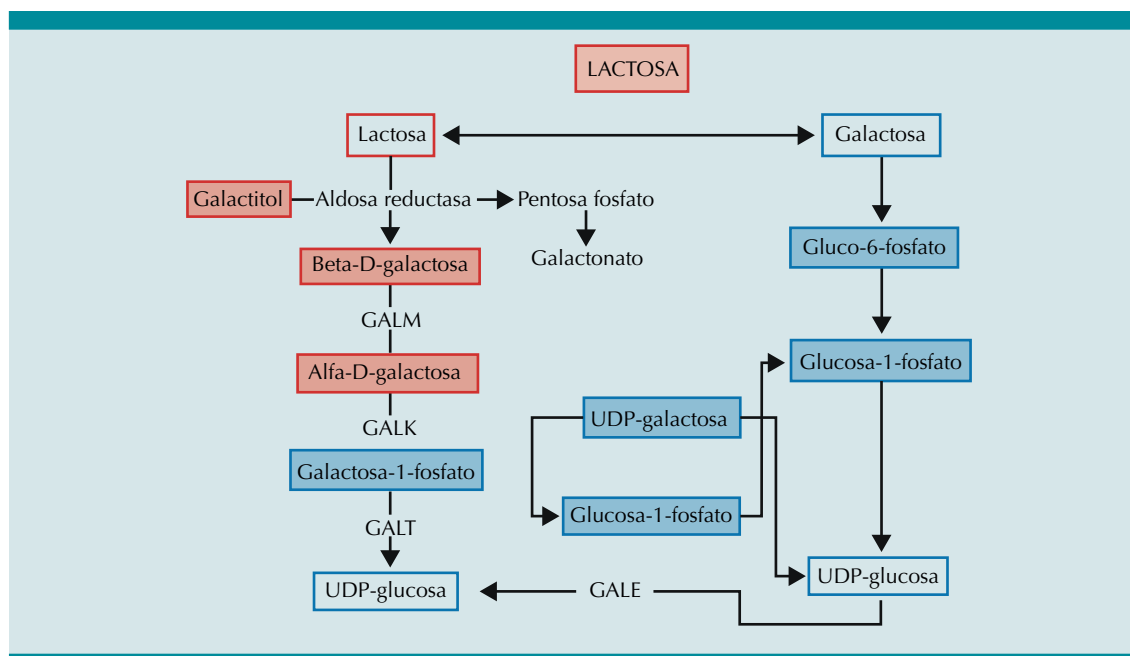


Figura 2. Ruta metabólica de Leloir y vías alternas del metabolismo de la galactosa. Traducido y modificado de *Galactosaemia: diagnosis, management and long-term outcome*. Elsevier, 2015²⁰

de galactosa; sin embargo, la principal fuente de ésta es la hidrólisis de glucoproteínas, glicolípidos y proteoglicanos que contienen galactosa. Esta producción va disminuyendo, gradualmente, hasta la edad adulta y llega a ser de 1 g al día o 0.76-1.05 mg/kg/hora.^{7,17}

Galactosemia clásica o tipo I

La galactosemia clásica es un error innato del metabolismo de los carbohidratos, causada por una deficiencia severa de la segunda enzima de la vía de Leloir, la enzima GALT^{6,18,19} que da como resultado la acumulación de galactosa, galactosa-1-fosfato, galactitol y galactonato en los tejidos y deficiencia de UDP-Gal y UDP-Glc.⁷ La incidencia reportada es muy variada, en el Reino Unido se estima en 1 caso por cada 25,000 a un caso por cada 44,000 recién nacidos; en Estados Unidos de 1 caso por cada

50,000, en Japón 1 caso por cada 100,000 y en nómadas irlandeses la incidencia puede ser de un caso por cada 450 nacidos vivos.^{20,21}

El gen GALT se localiza en el cromosoma 9p13 y consta de 11 exones.^{7,22} Hasta la fecha se han identificado más de 300 mutaciones.^{21,22} El genotipo homocigoto GALT Q188R, que conduce a la sustitución de glutamina por arginina, es la mutación encontrada con más frecuencia en la población caucásica, incluso en 70% de los casos.¹⁹ La sustitución de lisina por asparagina (K285N) representa la mutación más frecuente en Europa del Este y la sustitución de leucina por serina (S135) ocurre, predominantemente, en las poblaciones africanas y afroamericanas, lo que da como resultado una actividad residual de GALT significativa y un fenotipo casi siempre más leve.²⁰ Otras mutaciones, como la L195P, son menos comunes y en la actualidad se ha descrito una mutación de novo: el Q188P.¹⁷

Variantes de la enfermedad

Con el advenimiento de la detección de la galactosemia mediante el tamiz enzimático, se han logrado identificar diferentes variantes de la misma enfermedad, en donde estos pacientes cursan, generalmente, asintomáticos, con una actividad de la enzima superior a 25%.²³

Variente Duarte

Es la más común, aproximadamente un caso por cada 4000 recién nacidos caucásicos tiene la mutación Duarte-2, donde ocurre una sustitución de asparagina por ácido aspártico (p.N314D).^{23,24,25} Si bien los lactantes tienen concentraciones elevadas de metabolitos de galactosa, los pacientes permanecen asintomáticos durante el curso de la vida.²⁶ Los pacientes homocigotos tienen una actividad enzimática de 50% y los heterocigotos incluso de 75% de actividad normal.²⁷

La paradoja del buen estado de salud, a pesar de las elevadas concentraciones de metabolitos, ha llevado a una variedad de opiniones y prácticas en el paciente con galactosemia Duarte.²⁵ Algunos autores argumentan que ante la elevación de estos metabolitos, ésta es motivo suficiente para llevar a la práctica restricciones transitorias de galactosa; otros sugieren que si el menor se encuentra asintomático no hay motivos para intervención dietética alguna.²⁴

Por estos argumentos, varios autores han estudiado los efectos de los metabolitos en estos pacientes y, hasta la fecha, no se ha encontrado diferencia significativa en la prevalencia de complicaciones entre quienes tienen galactosemia Duarte y los controles sanos. De igual manera, tampoco hay diferencia en el neurodesarrollo, lenguaje y habla en los pacientes expuestos a dieta de restricción vs los pacientes con variante Duarte alimentados con leche humana o fórmulas lácteas.^{24,26} Los estudios respaldan, con

solidez, que los pacientes con la variante Duarte no tienen complicaciones del neurodesarrollo a lo largo de la vida.²⁸

Si durante la niñez se observa una dieta de restricción, se recomienda que el reto se lleve a cabo al año de vida, seguido de la medición de las concentraciones de la Gal-1-fosfato, si éstas son menores de 1 mg/dL se sugiere suspender la restricción dietética. En los pacientes que no reciben dieta de restricción puede optarse por la medición de la Gal-1-fosfato al año, para confirmar que las concentraciones permanecen en límites normales.²⁸

El diagnóstico se establece con la medición de la actividad de la enzima GALT y según los reportes de las pruebas genéticas que identifican la existencia, o no, de la mutación D2.²³

Variente Negro

La actividad de la enzima GALT está ausente, pero hay 10% de actividad en el hígado y el intestino. Las variantes Duarte y Negro pueden ser asintomáticas, a pesar de la ingestión de galactosa, aunque los pacientes pueden llegar a tener un síndrome de toxicidad por galactosa en el periodo neonatal.²⁷

Variente de Los Ángeles

La actividad de GALT es más alta de lo normal (aproximadamente 140%). Ésta se ha detectado en seis familias.²⁷

Variente de Indiana

Variente homocigota en la que la actividad de la enzima GALT es de 35%.

Variente de Rennes

Tiene alrededor de 7 a 10% de la actividad de GALT normal.

Variantes de West German y Chicago

Se han identificado mediante procedimientos de tamiz neonatal.²⁷

Manifestaciones clínicas

La galactosemia clásica puede iniciarse, incluso, durante la etapa neonatal, enseguida de la introducción de leche humana o de fórmula infantil.⁶ Si bien el hígado es el órgano que más suele afectarse, el daño también se produce en las gónadas, mucosa intestinal, riñones, músculo esquelético, fibroblastos, leucocitos y glóbulos rojos.²¹ A partir de la décima semana de gestación la enzima GALT también se encuentra en los glóbulos rojos fetales, hígado, pulmón, bazo y músculo cardíaco; su actividad es más alta en el segundo y tercer trimestres de la gestación, lo que sugiere la posibilidad de daño *in utero*.²⁹

Lo común es que los niños tengan pobre succión, falla en el crecimiento, vómitos, diarrea, letargia, hepatomegalia, sangrado, acidosis tubular renal o catarata. Sin dieta de restricción estos pacientes pueden evolucionar a insuficiencia hepática y renal, sepsis por *E. coli* (si la hay obliga a descartar la galactosemia), choque y finalmente la muerte.⁶ **Cuadro 1**

Al implementar el tratamiento dietético, la mayor parte del galactitol se elimina por la orina, pero no desaparece por completo debido a la producción endógena de galactosa, por lo que esta restricción dietética resulta insuficiente para prevenir las complicaciones cognitivas, sociales y reproductivas.⁷

Efectos de la exposición a la galactosa

El momento, la cantidad y la duración de la exposición a la galactosa determinarán la extensión del daño en los lactantes.^{4,30} La morbilidad en los

primeros 10 días alcanza, incluso, a 75% de los recién nacidos; la mayor parte de las muertes se atribuyen a la sepsis por *Escherichia coli*, secundaria a la inhibición de la actividad bactericida de los leucocitos, por el consumo de galactosa.⁴ El daño se ha asociado con: necrosis hepatocelular, hemosiderosis, degeneración grasa, formación acinar en los hepatocitos, hiperplasia de los islotes pancreáticos, necrosis cortical, leucomalacia periventricular y meningitis. Puesto que este daño es secundario al efecto tóxico de la galactosa-1-fosfato y la galactosa, la interrupción de ésta de la dieta revierte o disminuye la evolución de alguna de las complicaciones.³¹ La catarata desaparece en 73% de los casos⁴ y las crisis convulsivas son de fácil tratamiento. Sin embargo, la necrosis hepatocelular y la cirrosis son irreversibles, lo mismo que el daño neurológico.³²

Cuadro 1. Frecuencia de los hallazgos clínicos en neonatos con galactosemia clásica

Hallazgo	Porcentaje de afectación	Clínica
Daño hepatocelular	89%	Ictericia (74%) Hepatomegalia (43%) Alteración en las pruebas de función hepática (10%) Alteración en los tiempos de coagulación (9%) Ascitis (4%)
Intolerancia a la alimentación	76%	Vómitos (47%) Pobre succión (23%) Diarrea (12%)
Falla en el crecimiento	29%	
Letargia	16%	
Convulsiones	1%	
Sepsis	10%	<i>Escherichia coli</i> (10%) <i>Klebsiella</i> (1%) <i>Enterobacter</i> (0.7%) Estafilococos (0.4%) b-estreptococos (0.4%) <i>Streptococcus faecalis</i> (0.4%)

Traducido y modificado de *Classic Galactosemia and Clinical Variant Galactosemia*. Gene Reviews, 2017.³⁰

Efectos de la galactosemia en el sistema nervioso central

El cerebro es uno de los principales órganos diana de la galactosemia. Antes se consideró que la eliminación de la dieta de la galactosa era efectiva para evitar complicaciones; ahora se sabe que muchos individuos tienen riesgo de discapacidad intelectual, a pesar de una dieta estricta sin galactosa.¹ La gravedad varía en cada paciente y muestra un continuo deterioro cognitivo. La función ejecutiva está por debajo del promedio. Los pacientes tienen problemas de aprendizaje, habla y lenguaje; trastornos motores; problemas de la memoria; dificultades para la integración y comunicación social y sus logros escolares son inferiores a los de la mayoría.³³ En estos pacientes el índice de coeficiente intelectual va de 70 a 90.^{15,19,34} Con dificultad logran integrarse a la sociedad y menos de la mitad consiguen la independencia de sus padres; la mayoría son solteros.³⁵

Los síntomas psiquiátricos son comunes y se caracterizan por: depresión, ansiedad, trastornos obsesivo-compulsivos y trastornos del espectro autista. También se reportan síntomas neurológicos: temblores, ataxia, distonía, dismetría y disartria.¹

Los estudios de imagen cerebral han demostrado atrofia cerebral y cerebelosa y anormalidades en la sustancia blanca.^{1,20}

Efectos de la galactosemia en la salud reproductiva

La asociación entre galactosemia e insuficiencia ovárica se reportó, por primera vez, en 1979 por Kaufman y colaboradores.³⁶ Los últimos estudios han demostrado que incluso 80% de las mujeres con galactosemia tienen insuficiencia ovárica.²¹ Hasta la fecha se desconoce el momento y el inicio del daño o si ocurre secundario a la exposición de la galactosa y sus metabolitos en

el ovario o un evento único que conduce a un daño irreversible de por vida.³⁷ Se cree que el daño ovárico ocurre antes del nacimiento, con base en la reducción, o ausencia, en la cantidad de ovocitos.²¹ De igual manera, se ha planteado que el daño puede ser secundario a la función aberrante de la hormona foliculoestimulante (FSH) o sus receptores, debido a anomalías en la glucosilación o en la señalización celular y apoptosis prematura.³⁸ Se han descrito varios factores de riesgo de insuficiencia ovárica: a) homogeneidad para la mutación GALT Q188R, b) oxidación de la galactosa en los tejidos menor de 5% y c) concentraciones de Gal-1-fosfato en los eritrocitos.

La edad para el inicio de la dieta de restricción, su cumplimiento y las concentraciones elevadas de Gal-1-fosfato en el eritrocito no se asocian con su aparición.³⁷ Por lo general, las pacientes con galactosemia tienen concentraciones más altas de FSH, disminuidas de hormona anti-mülleriana y estradiol y variables de hormona luteinizante (LH); los ovarios suelen ser pequeños y atrofiados e, incluso, indetectables.^{21,37} En 77% de las pacientes la insuficiencia ovárica se manifestará a una edad media de 13 años.³⁷ Estas pacientes tienen alto de riesgo de infertilidad; sin embargo, se ha informado que casi la mitad de las pacientes logran el embarazo.³⁹

En los hombres, las concentraciones séricas de testosterona, FSH y LH son normales, no tienen anormalidades estructurales en el aparato reproductor que conduzcan a infertilidad; sin embargo, hay pocos datos en la bibliografía de hombres con galactosemia que han procreado un hijo. Lo único que se ha reportado es mayor prevalencia de criptorquidia y el volumen del semen suele ser bajo.³⁰

Efectos de la galactosemia en la salud ósea

El primer informe de la asociación entre galactosemia clásica y disminución de la masa ósea, data

de 1993.⁴⁰ Se ha reportado que, incluso un tercio de los pacientes tienen una densidad mineral ósea inferior al promedio, más de dos desviaciones estándar, lo que se ha asociado con restricciones dietéticas, actividad limitada y otros factores intrínsecos propios de la enfermedad; el daño sobreviene a pesar de la toma de complementos con calcio, vitaminas y estrógeno. En las mujeres se ha asociado con la insuficiencia ovárica.^{41,42}

Efectos de la galactosemia en el crecimiento

Los estudios sugieren que estos pacientes tienen menor grasa corporal y magra. Durante la infancia y la adolescencia temprana su talla es inferior al promedio; sin embargo, muchos crecen más allá de los 18 años y pueden llegar a alcanzar la talla esperada. Se cree que la disminución del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) y la proteína 3 de unión al factor de crecimiento parecido a la insulina (IGFBP-3) juegan un papel decisivo en estos pacientes.^{1,30,43}

Hipoglucemia

La ingesta de galactosa incrementa las concentraciones de insulina y glucosa en la sangre con el consecuente aumento de la secreción de insulina, lo que da lugar a la hipoglucemia. Se ha propuesto que los defectos de la glucogenólisis, debidos a la inhibición de la glucógeno fosforilasa y fosfoglucomutasa por la Gal-1-fosfato son los causantes de esta hipoglucemia.⁶

Cataratas

A través de un fenómeno osmótico, el galactitol produce un engrosamiento del entramado fibrilar del cristalino, responsable de los cambios iniciales en la permeabilidad de éste y secundariamente la formación de la típica catarata nuclear “en gota de aceite”, que puede ser congénita en casos excepcionales, y cuya existencia debe investigarse sistemáticamente mediante el estudio con lámpara de hendidura.^{6,12}

Daño hepático

La glucógeno fosforilasa y la fosfoglucomutasa son enzimas decisivas en la degradación de glucógeno; cuando se inhiben hacen que esta última se acumule en las células hepáticas, lo que se traduce en hepatomegalia y alteración de las enzimas hepáticas, con hiperbilirrubinemia de predominio directo, hipoalbuminemia, elevación de la gamma glutamil transpeptidasa, aumento de los ácidos biliares en plasma, alteraciones del perfil de aminoácidos en plasma y déficit de todos los factores del complejo protrombínico.^{6,12} En los pacientes sin tratamiento este daño puede evolucionar a fibrosis, cirrosis y esteatosis macrovesicular.

Daño renal

Las concentraciones elevadas de galactosa-1-fosfato originan la inhibición en el transporte de aminoácidos en el riñón, con la consecuente aminoaciduria.⁶ La tubulopatía proximal es la lesión renal característica de estos pacientes, y cursa con acidosis hiperclorémica, albuminuria, aminoaciduria y glucosuria.¹²

Diagnóstico

La sospecha de galactosemia debe iniciarse con las manifestaciones clínicas del paciente, los reportes del tamiz neonatal y los hallazgos de laboratorio; sin embargo, el diagnóstico definitivo se establece con la medición de las concentraciones de galactosa-1-fosfato y la actividad de la enzima en los glóbulos rojos o pruebas genéticas. **Cuadro 2**

Tamiz neonatal

El tamiz neonatal está disponible desde 1965, gracias a los esfuerzos de Beutler y Baluda.⁴⁴ En varios países ya se ha incorporado a los programas de tamizaje de errores innatos del metabolismo en el recién nacido. En América

Cuadro 2. Diagnóstico de pacientes con galactosemia

Clínico	Alteraciones bioquímicas generales
Síndrome tóxico Afectación del cristalino Insuficiencia hepática grave Tubulopatía proximal Sepsis por <i>E. coli</i>	Hiperbilirrubinemia Hipoalbuminemia ↑ ALT, AST, GGT Alteración del complejo protrombina ↑ Ácidos biliares Acidosis hiperclorémica, glucosuria, albuminuria, aminoaciduria
Alteraciones bioquímicas específicas	Diagnóstico de certeza
↑ Galactosa en plasma (más de 2 mg/dL) Galactosuria ↑ G-1-P en eritrocitos (más de 1 mg/dL) Galactitol ↑ en plasma y orina.	Demostración de la deficiencia enzimática (menos de 2.5 nmol/h/mg hb) Identificación de la mutación patógena

Latina, hasta la fecha, solo nueve países cuentan con este estudio neonatal como parte de su programa nacional de salud: Costa Rica, Chile, Uruguay, Argentina, Ecuador, Perú, México, Brasil y Cuba.

En México, a partir del año 2010, la detección de la galactosemia se incorporó al programa de tamiz neonatal de la Secretaría de Salud. De manera inicial se hace la determinación de la galactosa total como prueba de tamizaje en los primeros 3 a 5 días de vida.⁴⁵ Los valores de corte los establece cada laboratorio pero, en general, mediante la técnica de fluorescencia son menos de 10 mg/dL.¹ Cuando éste se reporta positivo se sugiere solicitar pruebas confirmatorias, con nueva medición de la galactosa total, concentraciones de galactosa-1-fosfato y actividad de la enzima GALT mediante reacción enzimática, así como estudios de biología molecular, sobre todo los de la secuenciación de nueva generación que incluyen todos los genes relacionados con la galactosemia.⁵

Un aspecto importante para recordar es que si el paciente se encuentra en ayuno, la medición de la galactosa total no es confiable y, en caso de transfusión sanguínea, deberán esperarse 14 días para la toma del tamiz,⁴⁵ por lo que son necesarias otras alternativas, como el estudio molecular.

La actividad del GALT en los eritrocitos puede permanecer estable incluso durante dos semanas, siempre y cuando la muestra esté en refrigeración. Esta actividad puede verse afectada y disminuir a menos de 60% cuando se almacena a baja humedad y temperatura de 37 °C durante 32 días y más 70% cuando se almacena a alta humedad por más de una semana.⁴⁶ En pacientes que recibieron transfusión sanguínea, la actividad de GALT del donante puede detectarse hasta los cuatro meses después de la transfusión; por esto su medición no debe hacerse en estos casos;⁴⁷ sin embargo, existe la alternativa de cuantificar la galactosa total 14 días después o hacer estudios moleculares inmediatos.

Alteraciones bioquímicas

La deficiencia enzimática de GALT eleva las concentraciones eritrocitarias de galactosa-1-fosfato, galactosa y galactitol (ésta aun en niños transfundidos o en ayuno).¹² Debido a ello puede haber eliminación de azúcares reductores en la orina y, por eso, pueden detectarse mediante Clinitest que arroja un resultado positivo entre 2+ y 4+.⁴⁵ Esta prueba tiene la desventaja de dar resultados falsos positivos o negativos porque la galactosa desaparece de la orina a las 8 a 12 horas de haberla eliminado de la dieta. Así mismo, por el daño renal puede haber eliminación de glucosa por la orina y, finalmente, cualquier enfermedad

que curse con insuficiencia hepática puede dar lugar a eliminación de galactosa por la orina.¹²

En todos los pacientes deben cuantificarse las concentraciones de enzimas hepáticas, practicarse la gasometría arterial, electrolitos y un examen general de orina en busca de glucosuria, aminoaciduria y albuminuria.^{1,12,18,48}

Diagnóstico prenatal

En la semana 11 de gestación se recomienda el estudio de ADN del corion del embrión. La deficiencia de la actividad enzimática de GALT puede medirse mediante la demostración de galactitol en el líquido amniótico o en las vellosidades coriónicas o amniocitos cultivados.^{1,12}

Biopsia hepática

Los hallazgos de la biopsia hepática, cuando se hace de manera temprana, incluyen: colestasis y vacuolación grasa difusa, con poca o ninguna reacción inflamatoria. Los cambios grasos son extensos y generalizados en todo el lóbulo.

Cuando ésta se practica tardíamente los hallazgos son: formación pseudoductular y pseudoglandular, fibrosis periportales que se extiende hasta el puente de los conductos portales adyacentes, nódulos de regeneración y fibrosis hepática que evoluciona a cirrosis.²⁷

Si bien la biopsia ayuda a establecer el grado de lesión hepática, no se requiere para establecer el diagnóstico de la enfermedad.

Diagnóstico diferencial

En virtud de la disfunción hepática aguda en el periodo neonatal debe establecerse la diferencia con mitocondriopatías, enfermedad gestacional aloinmune, síndrome hemofagocítico, enfermedades infecciosas (más comúnmente asociado con el virus del herpes simple) y tirosinemia tipo 1.⁴⁹

De igual manera, debe establecerse el diagnóstico diferencial con los trastornos del ciclo de la urea, de la oxidación de los ácidos grasos y las acidemias orgánicas que pueden deteriorar la función hepática. El error innato que más se asemeja a la galactosemia es la tirosinemia tipo I, que también aparece en el periodo neonatal, con disfunción tubular hepática y renal aguda.²⁰ También deberá establecerse el diagnóstico diferencial con las enfermedades que pueden causar hipergalactosemia: hepatitis congénita, malformaciones hepáticas arteriovenosas, persistencia del conducto arterioso, tirosinemia tipo I, citrulinemia tipo 2 y síndrome de Fanconi-Bickel.⁵

Tratamiento

Los recién nacidos con galactosemia requieren los mismos nutrientes para el crecimiento y desarrollo que otros pacientes sin ésta. En virtud de las altas concentraciones de lactosa en la leche y en las fórmulas lácteas, éstas deben suspenderse de la dieta.⁵⁰ La principal fuente de galactosa es la lactosa y en la leche de vaca se encuentran 2400 mg/dL de galactosa por lo que la mayor parte de los productos lácteos también deben eliminarse de la dieta.⁵¹

Las nuevas guías clínicas recomiendan que los pacientes con una actividad mayor de 10% no deben tratarse, y los que tienen la variedad Duarte no deben recibir restricciones dietéticas.

En los primeros meses de vida se recomienda iniciar con una fórmula de soya, semielemental con caseína y fórmula elemental.⁵² Si bien la fórmula de soya contiene pequeñas cantidades de galactosa ligadas a isoflavonas, esto no ha demostrado que tenga un efecto clínico adverso.⁵³ La alimentación con fórmulas elementales ha demostrado que es segura, con una reducción rápida de las concentraciones de galactosa-1-fosfato.⁵⁴

En la actualidad se permite cualquier cantidad y tipo de frutas, verduras, legumbres, productos

de soya no fermentados, quesos maduros (contenido de galactosa menor de 25 mg/100 g) y los aditivos alimentarios de caseinato de sodio o calcio.⁵² **Cuadro 3**

La flexibilidad de la dieta dependerá de las recomendaciones de cada país. No hay un consenso en cuanto a la ingesta diaria recomendada de galactosa, pero en lactantes se sugieren 50 mg al día, 150 mg al día en niños de 3 a 4 años, 200 mg al día en el niño escolar, 250 mg al día en adolescentes y 300 mg al día en adultos.¹²

Cuadro 3. Alimentos restringidos y permitidos en pacientes con galactosemia

Alimentos permitidos
Fórmulas de soya, aminoácido e hidrolizado de caseína
Todas las frutas y vegetales, así como sus jugos, escabeche de frutas y verduras
Todas las legumbres (frijoles blancos, frijoles rojos, garbanzos)
Productos de soya no fermentados (leche de soya, tofu, proteína vegetal hidrolizada, análogos de carne, salsas no fermentadas)
Quesos maduros: Jarlsberg, Emmentaler, suizo, gruyere, tilsiter, parmesano maduro >10 meses, queso parmesano rallado 100%, queso cheddar
Caseinato de calcio y sodio
Cacao excepto leche de chocolate
Saborizantes naturales, o artificiales, todas las gomas incluyendo las carrageninas
Alimentos restringidos
Leche humana y todas las fórmulas infantiles a base de leche
Todos los productos hechos a base de leche, a excepción del caseinato y quesos maduros
Ingredientes hechos a base de leche: mantequilla, proteína de leche en polvo, proteína de suero hidrolizada, lactosa, lactoalbúmina, suero de leche
Todos los quesos a excepción de los maduros
Productos de soya fermentada (miso, natto, tempeh, sufu)
Vísceras y carnes frías
Salsa soya fermentada

Traducido y modificado de *Diet for galactosemia, Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases*, 2015.⁵⁰

Asesoramiento genético

Es necesario que a todas las familias con galactosemia se les brinde un asesoramiento genético profesional.

Seguimiento

Las guías clínicas internacionales para tratamiento de pacientes con galactosemia recomiendan:⁵²

Nutricional

1. La evaluación dietética de la ingesta de calcio y vitamina D debe hacerse cada año con la medición de las concentraciones plasmáticas totales de 25-hidroxicolecalciferol-vitamina D. Tanto el calcio como la vitamina D deben complementarse, según sea necesario siguiendo las recomendaciones específicas por edad para la población general.
2. La complementación de vitamina K podría ser benéfica si se combina con ingesta adecuada de calcio y vitamina D. Hasta ahora, no hay evidencia suficiente para recomendar el uso rutinario.
3. Se recomienda el ejercicio regular.

Bioquímico

1. En el primer año de vida deben cuantificarse las concentraciones de galactosa-1-fosfato al momento del diagnóstico y, después, a los 3 y 9 meses de restricción de la galactosa en la dieta.
2. Las concentraciones de galactosa-1-fosfato deben cuantificarse cada año, después del primer año de vida, hasta que se establezca una línea de base individual.

3. Las concentraciones de galactosa-1-fosfato deben cuantificarse en caso de aumento en la ingesta de galactosa y preocupación por la intoxicación.

Desarrollo psicomotor, lenguaje y coeficiente intelectual

Se recomiendan las pruebas IQ de acuerdo con la edad:

1. 2 años: Bayley Scales of Infant and Toddler Development (BSID).
2. 4-5 años: Wechsler Preschool y Escala de Inteligencia Primaria (WPPSI) o una medida similar.
3. A los 8-10 años: Wechsler, Escala de Inteligencia para los Niños (WISC)
4. 12-14 años: Escala de Inteligencia de Wechsler para Niños (WISC)
5. 15 años y mayores: evaluación cognitiva, velocidad y comprensión espacial visual.

Habla y lenguaje

1. Las pruebas de audición y evaluación de la comunicación prelingüística deben practicarse antes de los 2 años.
2. En todos los niños que no cumplen con los hitos apropiados para su edad debe evaluarse el uso del lenguaje expresivo, receptivo y pragmático, examen de la estructura-función, habla motora (observación de la respiración, resonancia, voz, articulación) e inteligibilidad del habla.
3. En pacientes con trastornos del habla, lenguaje y voz, la terapia debe comenzar en el transcurso del primer año de vida e incluir el entrenamiento de la comunicación gestual, para aumentar el desarrollo del lenguaje en lactantes y niños pequeños.

4. Para el desarrollo del lenguaje durante el segundo año de vida se recomienda un entorno basado en el juego. La terapia individual del habla, centrada en la alta repetición de unos cuantos objetivos, debe comenzar durante el segundo año de vida y continuar según sea necesario por el resto de los años de preescolar y primaria.
5. La restricción severa de galactosa implica la disminución de galactocerebrósidos; por eso estas pruebas no deben omitirse.

Complicaciones óseas

La densidad mineral ósea debe cuantificarse a partir de los 6 años, en la pubertad y adolescencia y, posteriormente, cada 5 años.

Cataratas

1. Referir al oftalmólogo para confirmar el diagnóstico, con seguimiento hasta que se retiren.
2. Si no hay indicios de cataratas, las evaluaciones deben ser al año, 5 años y adolescencia.

El estudio oftalmológico deberá practicarse siempre con lámpara de hendidura, puesto que de otra forma puede dar un resultado negativo.

Disfunción ovárica

1. Si las niñas alcanzan los 12 años con características sexuales secundarias insuficientes o si alcanzan los 14 años sin menstruaciones regulares, siempre deben examinarse para detección de insuficiencia ovárica.
2. Las niñas que ya pasaron la pubertad y tienen periodos menstruales regulares

deben controlarse, cada año, para detectar anomalías menstruales, amenorrea secundaria y síntomas de insuficiencia ovárica primaria.

3. Determinación de FSH en suero.
4. Al inicio de la amenorrea secundaria está indicada la terapia de reemplazo hormonal para reducir el riesgo de osteoporosis.
5. En los pacientes con la variedad Duarte no se recomienda el seguimiento, porque no hay afectación ovárica.
6. En los varones no se recomienda el seguimiento endocrinológico de rutina.

Galactosemia tipo 2

La galactocinasa es la enzima que cataliza el primer paso en la vía de Leloir.⁵⁵ Su incidencia es cercana 1 por cada 10,000 nacidos vivos. El gen GALK se ha detectado en el cromosoma 17q24 junto con más de 20 mutaciones.³⁰

Este tipo de galactosemia no evoluciona a daño hepático, ni retraso en el neurodesarrollo; sin embargo, la exposición a la galactosa deriva en la formación de cataratas, causadas por la acumulación de galactosa en las fibras del cristalino. Esta es la razón por la que la restricción dietética se refleja en la regresión y prevención de ésta.²⁷ No hay acumulación de galactosa-1-fosfato, por lo que generalmente no hay manifestaciones sistémicas; sin embargo, se ha reportado que incluso 2% de los pacientes pueden llegar a padecer epilepsia, discapacidad intelectual, pseudotumor cerebri y neurofibromatosis.⁴⁶ La hipoglucemia, retraso en el desarrollo, microcefalia y la falla de medro se han asociado con incumplimiento de la dieta.^{27,30}

El diagnóstico se establece con la demostración de la elevación de las concentraciones plasmáticas

de galactosa e incremento de la excreción urinaria de galactitol. La actividad de GALK está reducida y tanto la actividad de GALT como las concentraciones de galactosa-1-fosfato son normales.³⁰

Galactosemia tipo 3

La galactosa epimerasa metaboliza la tercera reacción del metabolismo de la galactosa. Ésta se descubrió de manera fortuita, en el tamizaje neonatal; su incidencia es de 1 por cada 46,000 nacidos vivos en países como Suiza.²⁷

La gravedad clínica de la deficiencia de GALE va desde una forma benigna a una potencialmente mortal, dependiendo del grado de reducción de la actividad de GALE y los tejidos afectados.⁵⁶ Se conocen tres formas de este tipo: 1) forma periférica con una actividad enzimática disminuida en glóbulos rojos y leucocitos, con concentraciones normales o casi normales en todos los otros tejidos; 2) una forma intermedia, con actividad enzimática reducida en las células sanguíneas circulantes y menos de 50% en el resto de los tejidos y 3) una forma generalizada con igual disminución de la actividad enzimática.⁵⁷ Esta última solo se ha reportada en 6 pacientes de 3 familias.⁵⁶

Los pacientes con deficiencia generalizada de GALE, sin una dieta de restricción, tienen características clínicas similares a la galactosemia clásica, que se acompaña de dismorfias craneofaciales, hiperlaxitud ligamentosa y contracturas articulares.^{56,57} Los pacientes con deficiencia intermedia y periférica permanecen asintomáticos, incluso con una dieta regular.⁵⁷

Galactosemia tipo 4

La primera descripción de la deficiencia de galactosa mutarrotasa se comunicó en 2019, en 8 pacientes con galactosemia inexplicable. Si bien el gen GALT se conoce desde hace más de una década, éste no se había asociado con la galactosemia.⁵⁸ Ahora está demostrado que existen,

al menos, 5 mutaciones en el gen GALT, cuyos síntomas son similares a los de la galactosemia tipo II en la que hay incremento de las concentraciones sanguíneas de galactosa, sin cambios en las concentraciones de galactosa-1-fosfato. Los pacientes suelen tener cataratas, sin síntomas hepáticos o gastrointestinales.⁵⁹ Hasta la fecha se desconocen los efectos secundarios a largo plazo.⁵⁸ Puesto que la deficiencia de GALT no se había detectado antes, se desconoce su prevalencia, por lo que podría suponerse que es un trastorno poco frecuente. Sin embargo, los síntomas relativamente leves pueden significar que hay pacientes con la mutación pero que aún no han sido diagnosticados.⁵⁸

CONCLUSIONES

La galactosemia es una enfermedad que debe sospecharse en todo paciente con síndrome colestásico neonatal; ante su presunción debe considerarse el inicio de una dieta libre de galactosa. A pesar de toda la investigación llevada a cabo, en la actualidad solo la dieta de exclusión es el único tratamiento disponible y, aunque se lleve una dieta específica estricta, suele haber secuelas en el neurodesarrollo y en la función ovárica. El tamiz metabólico tiene una participación importante en la detección de esta enfermedad, por lo que debe garantizarse que se practique en todos los recién nacidos de forma sistemática, para su identificación temprana.

REFERENCIAS

- Demirbas D, et al. Hereditary galactosemia. *Metabolism*. 2018; 83: 188-96. doi:10.1016/j.metabol.2018.01.025.
- Thanh-Thanh VT, et al. De Novo Variant in Galactose-1-P Uridyltransferase (GALT) Leading to Classic Galactosemia. *JIMD Rep*. 2015; 16: 1-6. doi:10.1007/8904_2014_349.
- Brokate-Llanos AM, Muñoz MJ. Galactosemia tipo III. *Biosaia Rev los másteres Biotecnol Sanit y Biotecnol Ambient Ind y Aliment*. 2013; 1 (2): 1-4.
- Kotb MA, et al. Screening for galactosemia: Is there a place for it? *Int J Gen Med*. 2019; 12: 193-205. doi:10.2147/IJGM.S180706.
- CENETEC 2017. Galactosemia. Tamizaje, diagnóstico, tratamiento médico de las complicaciones e intervención nutricional. Guía de evidencias y recomendaciones. Guía práctica clínica. México.
- Viggiano E, et al. Galactose-1-phosphate uridylyltransferase deficiency: A literature review of the putative mechanisms of short and long-term complications and allelic variants. *Clin Genet*. 2018; 93 (2): 206-15. doi:10.1111/cge.13030.
- Coelho AI, et al. Sweet and sour: an update on classic galactosemia. *J Inher Metab Dis*. 2017; 40 (3): 325-42. doi:10.1007/s10545-017-0029-3.
- Colombo M. Errores congénitos del metabolismo. *Rev Chil Pediatr*. 2003; 59 Suppl 3: 4-8.
- Timson DJ. The molecular basis of galactosemia: Past, present and future. *Gene*. 2016; 589 (2): 133-41. doi:10.1016/j.gene.2015.06.077.
- Gitzelmann R. Hereditary galactokinase deficiency, a newly recognized cause of juvenile cataracts. *Pediatr Res*. 1967; 1 (1): 14-23. doi:10.1203/00006450-196701000-00002.
- Holton JB, et al. Galactosaemia: A new severe variant due to uridine diphosphate galactose-4-epimerase deficiency. *Arch Dis Child*. 1981; 56 (11): 885-87. doi:10.1136/adsc.56.11.885.
- Sanjurjo P, et al. Enfermedades Metabólicas Hereditarias.
- Coelho AI, et al. Galactose metabolism and health. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015; 18 (4): 422-27. doi:10.1097/MCO.0000000000000189.
- Sgambati K, et al. Effect of galactose on glomerular permeability and proteinuria in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2013; 28 (11): 2131-35. doi:10.1007/s00467-013-2539-z.
- Juste Ruiz M, et al. Aspectos básicos de la absorción y digestión intestinal. F. Arguente Martín (Ed), Tratado de gastroenterología hepatología y nutrición pediátrica aplicada de la SEGHP. Madrid: Ergon, 2010; 43-62.
- Daenzer JMI, et al. Drosophila melanogaster Models of Galactosemia. *Curr Top Dev Biol*. 2017; 121: 377-95. doi:10.1016/bs.ctdb.2016.07.009.
- Berry GT, et al. The rate of de novo galactose synthesis in patients with galactose-1-phosphate uridylyltransferase deficiency. *Mol Genet Metab*. 2004; 81 (1): 22-30. doi:10.1016/j.ymgme.2003.08.026.
- Rubio-Gozalbo ME, et al. The natural history of classic galactosemia: Lessons from the GalNet registry. *Orphanet J Rare Dis*. 2019; 14 (1): 1-11. doi:10.1186/s13023-019-1047-z.
- Atik SU, et al. Clinical, molecular, and genetic evaluation of galactosemia in Turkish children. *Turk Pediatr Ars*. 2016; 51 (4): 204-9. doi:10.5152/TurkPediatriArs.2016.3759.
- Broomfield A, et al. Galactosaemia: Diagnosis, management and long-term outcome. *Paediatr Child Health (United Kingdom)*. 2015; 25 (3): 113-18. doi:10.1016/j.paed.2014.12.007.

21. Abidin Z, Treacy EP. Insights into the pathophysiology of infertility in females with classical galactosaemia. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (20). doi.10.3390/ijms20205236.
22. Anderson S. GALT Deficiency. *Am J Matern Nurs.* 2018; 43 (1): 44-51. doi.10.1097/NMC.0000000000000388.
23. Ficicioglu C, et al. Monitoring of biochemical status in children with duarte galactosemia: utility of galactose, galactitol, galactonate, and galactose 1-phosphate. *Clin Chem.* 2010; 1182: 1177-82.
24. Carlock G, et al. Developmental outcomes in duarte galactosemia. *Pediatrics.* 2019; 143 (1). doi.10.1542/peds.2018-516.
25. Fernhoff P.M. Duarte galactosemia: How sweet is it? *Clin Chem.* 2010; 56 (7): 1045-46. doi.10.1373/clinchem.2010.147371.
26. Fridovich-Keil JL, et al. Developmental outcomes of children with Duarte galactosemia: exploring the bases of an apparent contradiction in the literature. *Genet Med.* 2019; 0 (0): 5-7. doi.10.1038/s41436-019-0567-1.
27. Suchy FJ, et al. *Liver disease in children.* 2014; 53. 4th ed. (Suchy F.J., Sokol R.J. BWF, ed.). New York; 2014.
28. Fridovich-Keil JL, et al. Duarte Variant Galactosemia Summary Genetic counseling. *US Natl Lib.r Med.* 2014: 1-13.
29. Shin-Buehring YS, et al. The activity of galactose-1-phosphate uridylyltransferase and galactokinase in human fetal organs. *Pediatr Res.* 1977; 11 (10 I): 1045-51. doi.10.1203/00006450-197710000-00004.
30. Berry GT. Classic galactosemia and clinical variant galactosemia. *GeneReviews.* 2017: 1-27. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301691>.
31. Levy HL, et al. Sepsis due to escherichia coli in neonates with galactosemia. *N Engl J Med.* 1977; 297 (15): 823-25. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM197710132971510>.
32. Kotb MA, et al. Pilot study of classic galactosemia: Neurodevelopmental impact and other complications urge neonatal screening in Egypt. *J Adv Res.* 2018; 12: 39-45. doi.10.1016/j.jare.2018.02.001.
33. Doyle CM, et al. The neuropsychological profile of galactosaemia. *J Inherit Metab Dis.* 2010; 33 (5): 603-9. doi.10.1007/s10545-010-9154-y.
34. Hoffmann B, et al.. Cross-sectional analysis of speech and cognitive performance in 32 patients with classic galactosemia. *J Inherit Metab Dis.* 2011; 34 (2): 421-27. doi.10.1007/s10545-011-9297-5.
35. Hoffmann B, et al.. Living situation, occupation and health-related quality of life in adult patients with classic galactosemia. *J Inherit Metab Dis.* 2012; 35 (6): 1051-58. doi.10.1007/s10545-012-9469-y.
36. Kaufman FR, et al. Hypernodotropic hypogonadism in female patients with galactosemia. *N Engl J Med.* 1981; 304 (17): 994-98. doi.10.1056/NEJM198104233041702.
37. Guerrero NV, et al. Risk factors for premature ovarian failure in females with galactosemia. *J Pediatr.* 2000; 137 (6): 833-41. doi.10.1067/mpd.2000.109148.
38. Thakur M, et al. Primary ovarian insufficiency in classic galactosemia: current understanding and future research opportunities. *J Assist Reprod Genet.* 2018; 35 (1): 3-16. doi.10.1007/s10815-017-1039-7.
39. van Erven B, et al. Fertility in adult women with classic galactosemia and primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril.* 2017; 108 (1): 168-74. doi.10.1016/j.fertnstert.2017.05.013.
40. Kaufman FR, et al. Effect of hypogonadism and deficient calcium intake on bone density in patients with galactosemia. *J Pediatr.* 1993; 123 (3): 365-70. doi.10.1016/S0022-3476(05)81733-0.
41. Van Erven B, et al. Bone health in classic galactosemia: systematic review and meta-analysis. *JIMD Rep.* 2017; 35: 87-96. doi.10.1007/8904_2016_28.
42. Panis B, et al. Effect of calcium, Vitamins K1 and D3 on bone in galactosemia. *Bone.* 2006; 39 (5): 1123-29. doi.10.1016/j.bone.2006.05.002.
43. Panis B, Gerver WJM, Rubio-Gozalbo ME. Growth in treated classical galactosemia patients. *Eur J Pediatr.* 2007; 166 (5): 443-46. doi.10.1007/s00431-006-0255-4 de.
44. Beutler E, Baluda MC. Improved method for measuring galactose-1-phosphate uridylyl transferase activity of erythrocytes. *Clin Chim Acta.* 1966; 13 (3): 369-79. doi.10.1016/0009-8981(66)90217-8.
45. Lineamiento Técnico: Tamiz neonatal: Detección, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los errores innatos del metabolismo. CNEGSR, Secretaría de Salud, 2010.
46. Pasquali M, Yu C, et al. Laboratory diagnosis of galactosemia: A technical standard and guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2018; 20 (1): 3-11. doi.10.1038/gim.2017.172.
47. Sokol RJ, et al. Pitfalls in diagnosing Galactosemia: False negative newborn screening following red blood cell transfusion. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1989; 8: 266-68.
48. Berry GT. Galactosemia: When is it a newborn screening emergency? *Mol Genet Metab.* 2012; 106 (1): 7-11. doi.10.1016/j.ymgme.2012.03.007.
49. Taylor SA, Whittington PF. Neonatal acute liver failure. *Liver Transplant.* 2016; 22 (5): 677-85. doi.10.1002/lt.24433.
50. Bernstein LE, van Calcar S. Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases. *Nutr Manag Inherit Metab Dis.* 2015; 285-93. doi.10.1007/978-3-319-14621-8.
51. López Mejía L, et al. Actualidades en el tratamiento nutricional de pacientes con galactosemia clásica. *Acta Pediatr Méx.* 2018; 39 (1): 75-80. doi.10.18233/apm39no6pp75s-80s1724.
52. Welling L, et al. International clinical guideline for the management of classical galactosemia: diagnosis, treatment,

- and follow-up. *J Inherit Metab Dis.* 2017; 40 (2): 171-76. doi.10.1007/s10545-016-9990-5.
53. Merritt RJ, Jenks BH. Fifth International Symposium on the role of soy in preventing and treating chronic disease- oral presentation abstracts. *J Nutr.* 2004; 134: 1234-47S.
 54. Zlatunich CO, Packman S. Galactosaemia: Early treatment with an elemental formula. *J Inherit Metab Dis.* 2005; 28 (2): 163-68. doi.10.1007/s10545-005-5516-2.
 55. McAuley M, et al. Insight into the mechanism of galactokinase: Role of a critical glutamate residue and helix/coil transitions. *Biochim Biophys Acta - Proteins Proteomics.* 2017; 1865 (3): 321-28. doi.10.1016/j.bbapap.2016.10.012.
 56. Dias Costa F, et al. Galactose Epimerase Deficiency: Expanding the Phenotype. *JIMD Rep.* 2017; 37: 19-25. doi.10.1007/8904_2017_10.
 57. Fridovich-Keil J, et. al. Epimerase Deficiency Galactosemia . In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews.* Seattle (WA): University of Washington, Seattle; January 25, 2011. PMID: 21290786.
 58. Timson D.J. Type IV galactosemia. *Genet Med.* 2019; 21 (6): 1283-85. doi.10.1038/s41436-018-0359-z.
 59. Wada Y, et al. Biallelic GALM pathogenic variants cause a novel type of galactosemia. *Genet Med.* 2019; 21 (6): 1286-94. doi.10.1038/s41436-018-0340-x.