

Hospital Pediátrico Universitario “Pedro Borrás Astorga”. La Habana

EMBARAZO A TÉRMINO EN UNA PACIENTE DIAGNOSTICADA EN LA INFANCIA CON GALACTOSEMIA CLÁSICA

Úrsula Carrillo Estrada^{1αβ¶}, Annie Sanabria Villar^{2αβ¶}, Gelyny Alonso Sánchez^{3¶}, Silvia Clariris Roche Caso^{3¶}, Nancy Dueñas Gobel^{4αζ¶}, Ana Bárbara Moyano Pérez^{2ζ}, Rosa María García Nieblas^{5αβζ}, Cecilia Margarita Castañeda García^{5αβζ}, Georgina María Zayas Torriente^{5δβ§}, Dainet Abreu Soto^{2§}, Laritz Martínez Rey^{6αε£}.

INTRODUCCIÓN

La galactosemia es una enfermedad metabólica hereditaria (según un patrón autosómica recesiva) que es causada (en su forma clásica) por la ausencia (o la actividad defectuosa) de la enzima galactosa-1-fosfato-uridil-transferasa que cataliza la transformación de la galactosa en glucosa-1-fosfato para su utilización y consumo dentro de la ruta metabólica.¹⁻⁵ El gen que codifica la síntesis de la enzima se ha localizado en el cromosoma 9p13.⁶ Se ha descrito la mutación Q188R del gen que causa la forma clásica de la enfermedad.⁵ También se ha descrito la mutación N319D para la variante Duarte de la galactosemia.⁷⁻⁸ La falla enzimática conduce a la acumulación de galactosa-1-fosfato, galactosa y galactitol. La acumulación de galactitol es causa de cataratas. Por su parte, la acumulación de galactosa-1-fosfato produce alteraciones renales, hepáticas y cerebrales.

La galactosemia clásica tiene una incidencia de 1 caso por 60,000 nacidos

vivos, pero este estimado puede variar en los diferentes grupos humanos. La forma clásica de la enfermedad fue descrita por primera vez en 1908 por von Reuss.⁹⁻¹⁰ Se ha de anotar que entre el 0.8 – 1.3% de la población es heterocigótica para el alelo de la galactosemia clásica. Los portadores de la variante Duarte de la enfermedad son relativamente corrientes en la población, con una incidencia del 12 – 13%.

Dada la gravedad de la enfermedad (y sus complicaciones), se debe suspender la lactancia tan pronto como se sospeche enfermedad. El recién nacido afectado de la forma clásica de la galactosemia (ausencia total de la actividad galactosa-1-fosfato-uridil-transferasa) puede tener aspecto normal, y mostrar valores de la longitud supina y el peso corporal adecuados para la edad gestacional, pero comienzan a perder peso tan pronto se inicia la lactancia. Entre los días 3 – 4 de vida extrauterina aparece el rechazo al alimento, vómitos frecuentes, diarreas (en ocasiones), íctero, letargia, hipotonía muscular, hepatomegalia, edema,

¹ Médico, Especialista de Primer Grado en Nutrición. Especialista de Primer Grado en Pediatría. ² Licenciada en Nutrición y Dietética. ³ Médico, Especialista de Primer Grado en Oftalmología. ⁴ Médico, Especialista de Primer Grado en Microbiología y Parasitología. ⁵ Médico, Especialista de Primer Grado en Pediatría. ⁶ Médico, Especialista de Primer Grado en Genética Clínica.

^α Máster en Ciencias. ^β Profesor Auxiliar. ^ζ Profesor Consultante. ^δ Doctora en Ciencias. ^ε Profesor Asistente.

[¶] Hospital Pediátrico Universitario Borrás-Marfán. [¥] Facultad de Ciencias Médicas “Comandante Manuel Piti Fajardo”. [§] Instituto de Higiene, Epidemiología y Microbiología. [£] Centro Nacional de Genética Médica.

Recibido: 4 de Septiembre del 2018. Aceptado: 5 de Octubre del 2018.

Úrsula Carrillo Estrada. Hospital Pediátrico Universitario “Pedro Borrás Astorga”. Vedado. La Habana. Cuba.

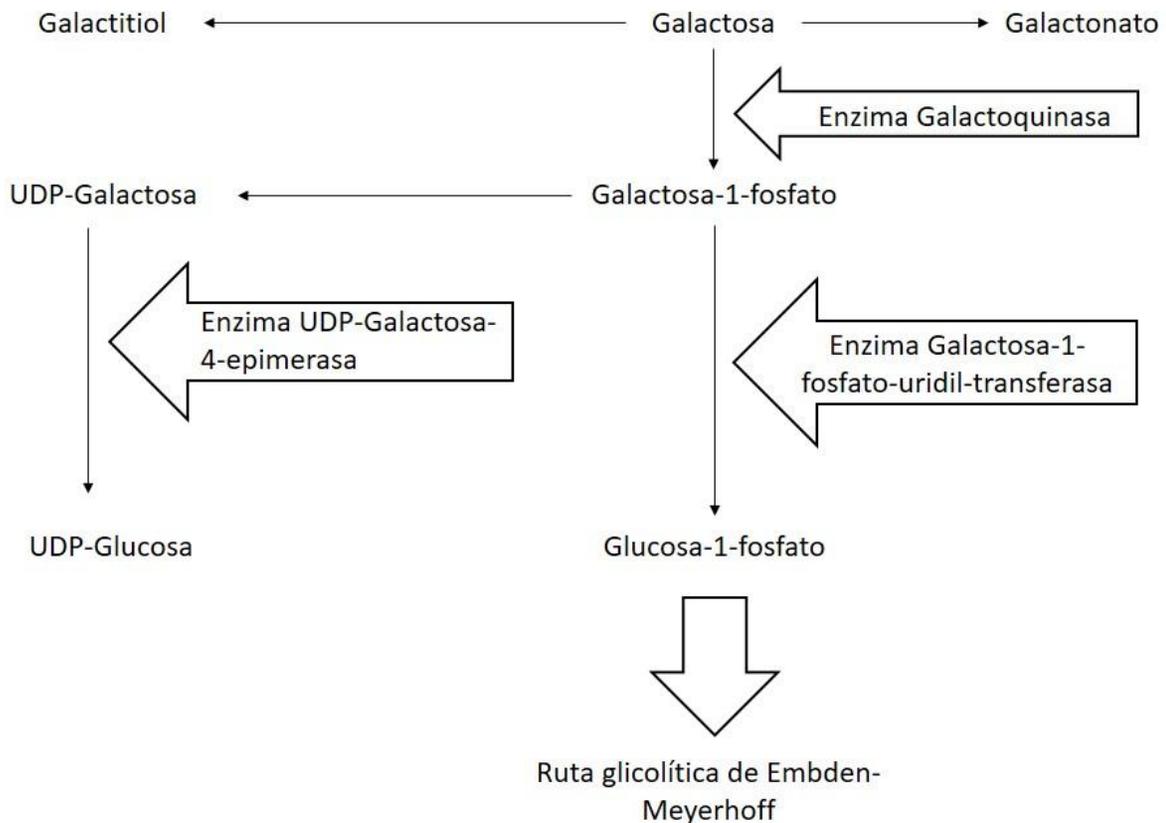
Correo electrónico: ursula.carrillo@infomed.sld.cu

y ascitis. La desnutrición se hace evidente inmediatamente. Los vómitos y las diarreas en un recién nacido diagnosticado con/sospechoso de galactosemia suele complicarse en ocasiones con acidosis metabólica y desequilibrio hidromineral, lo que lo puede conducir a la muerte durante el primer año de vida

palidez cutáneo-mucosa, la cianosis, los eventos hemorrágicos (debido a la hipoprotrombinemia), la distensión abdominal, la esplenomegalia, el abombamiento de las fontanelas, y convulsiones.

El recién nacido galactosémico se vuelve susceptible a las infecciones. En un

Figura 1. Ruta metabólica de la galactosa. En condiciones naturales, la galactosa resultante de la acción disacaridásica es captada e internalizada por la célula, y convertida primero en galactosa-1-fosfato, y glucosa-1-fosfato, después. Alternativamente, la galactosa se puede convertir en galactitol o UDP-galactosa.



Otros signos de la galactosemia pueden ser las orinas oscuras (debido a la presencia de los pigmentos biliares), la

lactante con sepsis debe siempre considerarse el diagnóstico de galactosemia, pues los eventos sépticos constituyen una

importante causa de muerte en la galactosemia. Las cataratas aparecen en pocos días, o semanas (cuando más).

El daño hepático suele ser debido a la acumulación de galactosamina-1-P en cantidades tóxicas. Aunque las pruebas hepáticas son frecuentemente normales, la bilirrubina indirecta puede superar los 20 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ ($\equiv 1 \text{ mg.dL}^{-1}$). La ictericia puede persistir durante varias semanas. La hiperbilirrubinemia puede acompañarse de hemólisis leve e hipoprotrombinemia. Junto con la insuficiencia hepática aparece el daño renal y la sepsis, y sobreviene la muerte.

Con el transcurso de los años, y a pesar del tratamiento dietético restrictivo, y la correspondiente suplementación nutricional,¹¹ aparecen otras complicaciones como la disminución progresiva del coeficiente intelectual, dispraxia y otros problemas del lenguaje, alteraciones del pensamiento abstracto y de la percepción visual, ataxia, y retardo del crecimiento.

No obstante lo anteriormente dicho, la disfunción gonadal es una de las complicaciones tardías más importantes de la galactosemia.¹²⁻¹³ Se han descrito tasas elevadas de infertilidad entre los pacientes galactosémicos. Parece ser que la toxicidad gonadal parece estar limitada al ovario, porque los hombres galactosémicos no muestran trastornos de la fertilidad. Cerca del 80% de las niñas galactosémicas pueden experimentar amenorrea secundaria debido a un hipogonadismo hipogonadotrófico. Por su parte, las mujeres galactosémicas se encuentran en riesgo elevado de insuficiencia ovárica prematura. La enfermedad ovárica refleja una delección temprana de un número significativo de oocitos. Es entonces para todas una preocupación frecuente el aseguramiento de la fertilidad y la vida reproductiva de las mujeres galactosémicas.¹⁴⁻¹⁵

Varias técnicas de reproducción asistida se han ensayado en mujeres

Tabla 1. Comportamiento del peso corporal y los indicadores nutricionales de la gestante a lo largo del embarazo.

Característica	Captación	Segundo trimestre	Tercer trimestre
	Semana 12	Semana 24 – 26	Semana 34 - 37
Talla, cm	164		
Peso, Kg	64.2	69.7	77.0
		$\Delta = +5.5$	$\Delta = +12.8$
IMC, Kg.m^{-2}	23.7	25.9	28.6
CB, cm	31.4		
Pliegues cutáneos, mm	41.0		
AMB, cm^2	53.8		
AGB, cm^2	24.0		
NET, Kcal.día^{-1}	2,429	2,617	2,816
Distribución de la energía nutrimental			
• Carbohidratos, %	65.0	67.0	66.0
• Grasas, %	22.0	24.0	22.0
• Proteínas, %	12.0	12.0	12.0

Leyenda: IMC: Índice de Masa Corporal. CB: Circunferencia del brazo. AMB: Área muscular del brazo. AGB: Área grasa del brazo. NET: Necesidades energéticas totales.

galactosémicas para lograr la concepción, entre ellas, la estimulación hormonal¹⁶ y la donación de óvulos.¹⁷ Sin embargo, en estas mujeres pueden ocurrir embarazos espontáneos,¹⁸⁻²³ aún a pesar de la disfunción ovárica que se ha descrito en todas partes.

En esta presentación se expone el caso de una mujer de 29 años, diagnosticada con la forma clásica de la galactosemia, que logró concebir espontáneamente, y culminó su embarazo con un producto de la concepción a término y sano. En todo momento se le brindó a la paciente una atención materna especializada de conjunto con un estrecho seguimiento dietético y nutricional.

Utilización celular de la galactosa

La lactosa es el principal disacárido presente de la leche, aunque también es un componente de varios alimentos de origen tanto animal como vegetal. A nivel de la mucosa yeyunal, la lactosa es hidrolizada por acción de las enzimas disacaridasas para rendir los monosacáridos constituyentes galactosa y glucosa. La presencia de la galactosa en forma libre es rara en la naturaleza.

La galactosa es captada e internalizada por la célula para ser empleada como sillar estructural en la síntesis de componentes celulares como los glucolípidos, los mucopolisacáridos, y las glucoproteínas.¹⁻⁵ La galactosa también puede ser empleada como sustrato energético. Para ello, la galactosa se transforma en glucosa mediante 3 reacciones enzimáticas consecutivas. En una primera reacción, la galactosa se convierte en galactosa-1-fosfato: reacción necesaria para activar la molécula y facilitar las siguientes transformaciones moleculares. En una segunda reacción, la galactosa-1-fosfato se transforma en glucosa-1-fosfato por acción de la enzima galactosa-1-fosfato-uridil-transferasa. La glucosa-1-fosfato así

generada se metaboliza dentro de la ruta metabólica de Embden-Meyerhoff.

La galactosa también puede ser metabolizada dentro de rutas metabólicas alternativas. Mediante la acción de una enzima reductasa la galactosa se puede convertir en galactitol. Esta ruta es responsable de la producción de cantidades pequeñas (no tóxicas) de galactitol. La galactosa también se puede transformar alternativamente en ácido galactónico.

Presentación del caso

Se trata de una paciente de 29 años que fue diagnosticada con la forma clásica de la galactosemia en el momento del nacimiento, como resultado de la actividad del Programa Nacional de Detección de Errores Congénitos del Metabolismo. La paciente fue sujeto de un programa de intervención alimentaria, nutrimental y metabólica que comprendió la suspensión temprana de la lactancia materna, la restricción dietética, la sustitución de la leche materna (y otras de origen animal) por sucedáneos lácteos libres de lactosa, y suplementación enteral. El cumplimiento del programa prescrito fue supervisado regularmente por el Departamento de Nutrición del Hospital Pediátrico Docente "Pedro Borrás Astorga", de La Habana (Cuba). Con este programa se aseguró que el crecimiento y desarrollo psicomotores de la paciente, y el desempeño escolar, fueron los propios del resto de la población infanto-juvenil, todo ello con cifras séricas de galactosa $< 5 \text{ mg.dL}^{-1}$.

Una vez confirmado el embarazo en la paciente, se condujo una evaluación nutricional completa, junto con la determinación de las cifras séricas de galactosa. La Tabla 1 muestra el estado nutricional de la paciente en el momento de la captación del embarazo.

Tabla 2. Propuesta de régimen alimentario de la gestante según el momento de la evolución del embarazo.

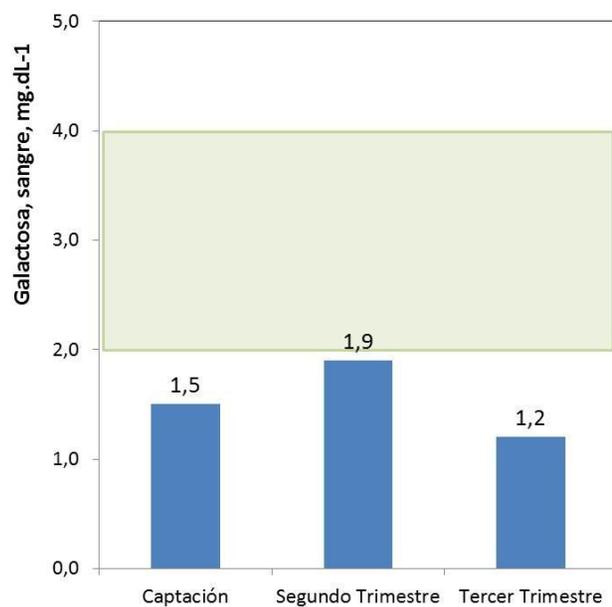
Frecuencia	Primer trimestre	Segundo trimestre	Tercer trimestre
Desayuno	Pan con aceite <ul style="list-style-type: none"> • Pan, blanco (80 g): 1 unidad • Aceite vegetal: ½ cucharada Huevo, hervido: 1 unidad Piña, jugo: 1 taza Azúcar, blanca: 1 cucharada 	Pan con tortilla <ul style="list-style-type: none"> • Pan, blanco (80 g): 1 unidad • Huevo (50 g): 1 unidad Mango, jugo: 1 taza Aceite vegetal: ½ cucharada Azúcar: ½ cucharada 	Tostada con revoltillo de acelga <ul style="list-style-type: none"> • Tostada de pan blanco: 1 unidad • Huevo: 1 unidad • Acelga, picada: 50 g Aceite vegetal: 1 cucharada
Merienda de la mañana	Guayaba, jugo: 1 taza Azúcar, blanca: 1 ½ cucharadas	Piña, jugo: 1 taza Azúcar, blanca: ½ cucharadas	Boniatillo, dulce: 1 ½ cucharadas
Almuerzo	Arroz blanco: ¾ taza Frijoles negros, potaje: ½ taza Pepino, rodajas, ensalada: 6 rodajas Boniato, hervido: ½ taza Pescado, sobreuso: 60 g Aceite vegetal: 1 cucharada	Arroz blanco: ¾ tazas Carne de res, picadillo: 60 g Malanga, hervida: 1 taza Tomate, ensalada: 2 unidades Aceite vegetal: 1 cucharada Frutabomba, dulce: 2 cucharadas	Arroz blanco: ¾ tazas Frijoles colorados, potaje: ½ taza Carne de res, bistec: 60 g Papas, en puré: ½ taza Col, ensalada: 1 taza Aceite vegetal: 1 cucharada
Merienda de la tarde	Coco, molido, dulce: 1 ½ cucharadas	Manzana: 1 unidad de mediano tamaño	Mamey: ¼ unidad
Comida	Moros y cristianos: 1 taza Ropa vieja: 30 g Yuca con mojo: ½ taza Col, ensalada: 1 taza Aceite vegetal: 1 ½ cucharada	Arroz blanco: ¾ tazas Lentejas, potaje: 1 taza Pollo, bistec: 30 g Fufú de plátano: ½ taza Habichuelas, ensalada: ½ taza Aceite vegetal: 1 ½ cucharada	Arroz blanco: ¾ tazas Frijoles colorados, puré: ½ taza Pollo, fricasé: 1 porción Boniato, hervido: ½ taza Tomate, ensalada: ½ unidad de tamaño mediano Aceite vegetal: 1 cucharada
Cena	Mango, fruta, en rodajas: 1 unidad de mediano tamaño	Piña, fruta, en rodajas: 1 unidad de pequeño tamaño	Limonada: 1 taza <ul style="list-style-type: none"> • Limón: 1 unidad • Azúcar: 1 cucharada

Por su parte, las cifras séricas de galactosa en el momento de la captación del embarazo fueron $< 2 \text{ mg.dL}^{-1}$, indicando con ello el cumplimiento de las recomendaciones dietéticas y nutrimentales hechas previamente para el control metabólico de la enfermedad.

alimentos para facilitar la elaboración de los menús alimentarios, y con ello, el cumplimiento de los objetivos dieto-terapéuticos.

El régimen alimentario fue complementado con un esquema de suplementación vitamino-mineral con sales

Figura 2. Comportamiento de los valores séricos de galactosa en la gestante galactosémica. Las determinaciones analíticas fueron completadas en los laboratorios del Centro Nacional de Genética Médica. El recuadro de color indica el intervalo propuesto de comportamiento de la galactosemia.



Ante la nueva situación metabólico-nutricional, se redactó un nuevo programa de intervención dietético y nutricional para asegurar la satisfacción de las necesidades energéticas de la gestante, el crecimiento fetal acorde con la edad gestacional, y el comportamiento de las cifras séricas de galactosa dentro de intervalos tolerables que no representen toxicidad sistémica ni orgánica. La Tabla 2 describe el régimen alimentario prescrito. Se previeron 6 frecuencias alimentarias diarias. La paciente y sus familiares fueron instruidos en la adherencia al régimen prescrito, y fueron provistos con listas de intercambio de

de hierro y ácido fólico para la prevención de los estados deficitarios de hierro durante el transcurso del embarazo, y un suplemento *libre-de-lactosa* para el logro de las metas energéticas y nutrimentales.

El impacto del programa de intervención fue evaluado al cierre de cada trimestre del embarazo de la ganancia acumulada de peso y las cifras séricas de galactosa. La ganancia total de peso al final del embarazo fue de 12.5 Kg, tal y como se muestra en la Tabla 1. Por su parte, las cifras séricas de galactosa fueron $< 2 \text{ mg.dL}^{-1}$, como se había propuesto en los objetivos. La

Figura 1 muestra la evolución de las cifras séricas de galactosa a lo largo del embarazo.

El embarazo transcurrió sin incidentes, y la gestante tuvo un niño a término, con valores de la longitud supina, el peso corporal, y la circunferencia cefálica adecuados para la edad gestacional. El parto se realizó por cesárea. Los valores de galactosa en la sangre del recién nacido quedaron incluidos dentro de los intervalos de referencia biológica.

Discusión del caso

La insuficiencia ovárica es una de las importantes complicaciones tardías de la galactosemia clásica, y la primera causa de infertilidad en estas pacientes. La solución terapéutica pudiera ser la asistencia hormonal exógena para el reclutamiento de oocitos y la inducción de una superovulación que resulte en un embarazo. No obstante, el logro de un embarazo mediante estas prácticas no sería inmediato, y la paciente pudiera sufrir abortos y otras complicaciones. No obstante, se han reportado embarazos espontáneos entre las mujeres galactosémicas, incluso con signos bioquímicos de falla gonadal y daño ovárico, y sin necesidad de recurrir a la suplementación hormonal. No se ha explorado si el logro de embarazos espontáneos en las mujeres galactosémicas podría atribuirse al control metabólico de la enfermedad.

El embarazo supone un importante reto metabólico y nutricional para la mujer, más si ésta está afectada por una condición preexistente, como sería el caso de la galactosemia. Como quiera que el tratamiento de esta enfermedad es eminentemente dietoterapéutico, la presencia en el equipo de atención de un nutricionista que se ocupe del diseño, implementación, y supervisión regular del programa de intervención alimentario, nutrimental y metabólico es determinante para el control

metabólico, y con ello, la culminación exitosa del embarazo, y el logro de un producto de la concepción a término y sano.

El nutricionista debe incorporarse al equipo de atención de la gestante galactosémica desde el momento propio de la captación del embarazo, y acompañarla hasta la conclusión del mismo. El nutricionista también debe ocuparse de la suplementación vitamino-mineral y enteral de la gestante, a fin de que se puedan satisfacer las necesidades nutrimentales, y alcanzar los objetivos dietoterapéuticos y médicos. Otras acciones serán asumidas por el nutricionista tras el parto, entre ellas, el apoyo alimentario y nutricional durante la lactancia materna.

En conclusión, la prescripción adecuada de un programa de intervención alimentaria, nutrimental y metabólica, unido al seguimiento sistemático y regular, pudieran ser determinantes en el logro de un embarazo exitoso en una mujer galactosémica diagnosticada con la forma clásica de la enfermedad. Se presenta también la feliz circunstancia de que ésta es la primera paciente que logra quedar embarazada en Cuba sin asistencia hormonal, y en la que el embarazo llegó a feliz término.

AGRADECIMIENTOS

La paciente y sus familiares, por permitir el uso del material iconopatográfico colocado en la presentación.

Centro Nacional de Genética Médica (La Habana, Cuba), por el apoyo en la realización de las determinaciones séricas de galactosa.

Dr. Sergio Santana Porbén, Editor-Ejecutivo de la RCAN Revista Cubana de Alimentación y Nutrición, por el apoyo brindado en la redacción de esta presentación.

Figura 3. Distintos momentos en la vida de la paciente. *Panel superior*: Izquierda: Paciente al nacimiento, momento en que se hizo el diagnóstico de la galactosemia. Derecha: Paciente en ocasión de su quince cumpleaños. *Panel central*: Izquierda: Paciente en la adultez. Derecha: Paciente en el segundo trimestre del embarazo. *Panel inferior*: Hijo de la paciente a los pocos días de nacido.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Frey PA. The Leloir pathway: A mechanistic imperative for three enzymes to change the stereochemical configuration of a single carbon in galactose. *FASEB J* 1996;10:461-70.
2. Holden HM, Rayment I, Thoden JB. Structure and function of enzymes of the Leloir pathway for galactose metabolism. *J Biol Chem* 2003;278:43885-8.
3. Isselbacher KJ, Anderson EP, Kurahashi K, Kalckar HM. Congenital Galactosemia, a single enzymatic block in galactose metabolism. *Science* 1956;123:635-6.
4. Kirkman HN, Kalckar HM. Enzymatic deficiency in congenital galactosemia and its heterozygous carriers. *Ann NY Acad Sci* 1958;75:274-8.
5. Kalckar HM, Kinoshita JH, Donnell GN. Galactosemia: Biochemistry, genetics, pathophysiology, and developmental aspects. En: *Biology of Brain Dysfunction*. Springer. Boston [MA]: 1973. pp. 31-88.
6. Timson DJ. The molecular basis of galactosemia- Past, present and future. *Gene* 2016;589: 133-41.
7. Gitzelmann R, Bosshard NU. Partial deficiency of galactose-1-phosphate uridylyltransferase. *Eur J Pediatr* 1995;154(Suppl 2):S40-S44.
8. Langley SD, Lai K, Dembure PP, Hjelm LN, Elsas LJ. Molecular basis for Duarte and Los Angeles variant galactosemia. *Am J Hum Genet* 1997;60:366-72.
9. Von Reuss A. Zuckerausscheidung im Säuglingsalter, *Wien Med Wchnschr* 1908;58:799-803.
10. Goppert F. Galaktosurie nach Milchezuckergabe bei angeborenem, familiaerem chronischem Leberleiden. *Klinische Wochenschrift* 1917;54:473-7.
11. Widhalm K, Miranda da Cruz BD, Koch M. Diet does not ensure normal development in galactosemia. *J Am Coll Nutr* 1997;16:204-8.
12. Coelho AI, Rubio-Gozalbo ME, Vicente JB, Rivera I. Sweet and sour: An update on classic galactosemia. *J Inher Metab Dis* 2017;40:325-42.
13. Thakur M, Feldman G, Puscheck EE. Primary ovarian insufficiency in classic galactosemia: Current understanding and future research opportunities. *J Assist Reprod Genet* 2018;35:3-16.
14. van Erven B, Gubbels CS, van Golde RJ, Dunselman GA, Derhaag JG, de Wert G; *et al.* Fertility preservation in female classic galactosemia patients. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8(1):107-107. Disponible en: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-8-107>. Fecha de última visita: 7 de Abril del 2018.
15. Jadoul P, Dolmans MM, Donnez J. Fertility preservation in girls during childhood: Is it feasible, efficient and safe and to whom should it be proposed? *Human Reprod Update* 2010;16:617-30.
16. Menezo YJ, Lescaille M, Nicolle B, Servy EJ. Pregnancy and delivery after stimulation with rFSH of a galactosemia patient suffering hypergonadotropic hypogonadism: Case report. *J Assist Reprod Genet* 2004;21:89-90.
17. Sauer MV, Kaufman FR, Paulson RJ, Lobo RA. Pregnancy after oocyte donation to a woman with ovarian failure and classical galactosemia. *Fertil Steril* 1991;55:1197-9.
18. Noelmans L, Jacquemyn Y, De Naeyer S, Eyskens F. Pregnancy and galactosemia. *J Obstetr Gynaecol* 2006;26:812-4.
19. Hallat JG, Donnell GN, Ng WG. Child bearing by galactosemic woman. *J Pediatr* 1971;8:1026-30.
20. Tedesco TA, Morrow G, Mellman WJ. Normal pregnancy and childbirth in a galactosemic woman. *Eur J Pediatr* 1972;81:1159-61.

21. De Jongh S, Vreken PLIJ, Ijlst L, Wanders RJA, Jakobs CAJM, Bakker HD. Spontaneous pregnancy in a patient with classical galactosaemia. *J Inherit Metab Dis* 1999;22:754-5.
22. Briones P, Giros M, Martinez V. Second spontaneous pregnancy in a galactosemic woman homozygous for the Q188R mutation. *J Inherit Metab Dis* 2001; 24:79-80.
23. Gubbels CS, Kuppens SM, Bakker JA, Konings CJ, Wodzig KW, Menheere PP, Rubio-Gozalbo ME. Pregnancy in classic galactosemia despite undetectable anti-Müllerian hormone. *Fertil Steril* 2009; 91:1293.e13. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028208047237>. Fecha de última visita: 7 de Abril del 2018.