

Experiencia y Resultados

Centro Nacional de Genética Médica
Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana

GALACTOSEMIA: DIAGNÓSTICO DE 5 CASOS CON DEFICIENCIA DE TRANSFERASA

Lic. Enna Gutiérrez García,¹ Dra. Bárbara Barrios García,² Dra. Úrsula Carrillo Estrada,³
y Dra. Aracely Lantigua Cruz⁴

RESUMEN

Se presenta el estudio bioquímico realizado en el Centro Nacional de Genética Médica, a 5 niños, remitidos por sospecha clínica de padecer un error innato del metabolismo de los carbohidratos. Se les realizó la cromatografía en capa fina para la detección de estas sustancias en orina, y se halló una banda al nivel de galactosa. Posteriormente se procedió a la cuantificación del metabolito en sangre, y se detectó a éste elevado en ella. El diagnóstico final consistió en comprobar la deficiencia de la enzima galactosa-1-fosfato uridiltransferasa eritrocitaria, por el método espectrofotométrico; se comprobó también el carácter de portadores del gen deficiente, en los padres de los 5 niños.

DCS GALACTOSEMIA/diagnóstico; GALACTOSEMIA/enzimología; GALACTOSEMIA/genética; TRANSFERASAS/deficiencia; GALACTOSA/deficiencia; ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS; NIÑO.

La galactosemia es un error innato del metabolismo de los carbohidratos, donde se encuentra afectada la vía metabólica de galactosa a glucosa,¹ por la deficiencia de alguna de las 3 enzimas que participan en la degradación de dicha azúcar.² El modo de herencia es autosómico recesivo y se han

identificado los cromosomas que portan la información para la síntesis de estas enzimas.³⁻⁵

Dentro de las galactosemias por deficiencia de la transferasa, se han reportado diversas variantes, como: clásica, Negro, Duarte, Rennes, Indiana, Chicago,

¹ Licenciada en Ciencias Biológicas. Investigadora Agregada.

² Doctora en Ciencias Médicas. Licenciada en Ciencias Biológicas. Profesora Titular.

³ Especialista de II Grado en Nutrición. Hospital Infantil "Pedro Borrás".

⁴ Especialista de II Grado en Genética Clínica. Profesora Titular.

Los Angeles y Muenster.⁶ En la mayoría de ellas, la deficiencia de esta enzima provoca alteraciones clínicas severas, como el retardo mental, trastornos del crecimiento y también hepáticos, así como catarata congénita.⁷⁻⁹ Sin embargo, cuando éstas son tratadas en los primeros meses de vida con una dieta pobre en galactosa, pueden alcanzar un desarrollo normal o mejorar su estado general, que si son diagnosticados más tardíamente.¹⁰

MÉTODOS

En el laboratorio del Centro de Genética Médica se estudiaron a 5 niños, 3 de ellos eran hembras, una de 2 años, otra de 8 meses y la tercera de 10 meses de nacida. De los 2 varones uno tenía 1 año de nacido y el otro 4 meses. Todos con sospecha clínica de padecer un error congénito del metabolismo de los carbohidratos, por lo cual se procedió al estudio de estos metabolitos en orina y en sangre. Para este estudio se tomó orina de la primera micción de la mañana y se analizó por el método de cromatografía en capa fina, para detectar la presencia de carbohidratos, descrito por *Humbel y Collart*.¹¹ Al encontrar la presencia de galactosa, en la orina, se procedió a tomar una muestra de sangre venosa, para su cuantificación en este fluido, mediante el método de la Boehringer.¹² Al estar las concentraciones de galactosa en sangre elevadas, la confirmación bioquímica final se realizó, mediante el método enzimático de Russel Mars,¹³ el cual confirmó la deficiencia de la enzima galactosa-1-fosfato uridil transferasa; esta prueba también se le realizó a los padres de los 5 niños y se comprobó su carácter de portadores sanos del gen deficiente.

RESULTADOS

Como se puede apreciar en la figura 1, en todos los pacientes el valor de las concentraciones de galactosa en sangre se encuentra por encima del valor reportado internacionalmente como normal, lo cual nos permite valorar la posibilidad de que se trata de niños que poseen una alteración en el metabolismo de la galactosa.

Al realizar el estudio enzimático de la transferasa se pudo observar que había en todos los casos, como se muestra en las figuras 2 y 3, deficiencia de la enzima estudiada, en distintas gradaciones, lo cual nos llevó a clasificar los casos 1, 2 y 3 como más severos que los casos 4 y 5. También se puede ver el mismo resultado en los 10 padres.

DISCUSIÓN

Varias mutaciones han sido halladas o determinadas en pacientes galactosémicos, por amplificación del ADN complementario.¹⁴ Se han hecho estudios para determinar las consecuencias funcionales de las mutaciones en las posiciones de los aminoácidos, 44, 62, 142, 148, 188, 195, 314, 319 y 333.¹⁵

Se cree que los cambios en la posición 148 y 319, dan como resultado una proteína inestable que disminuye la actividad de la enzima por debajo del 5 %.

Numerosos estudios han asociado la mutación Q188R con la galactosemia clásica en el 70 % de los casos y la mutación N319D con la variante Duarte.¹⁶

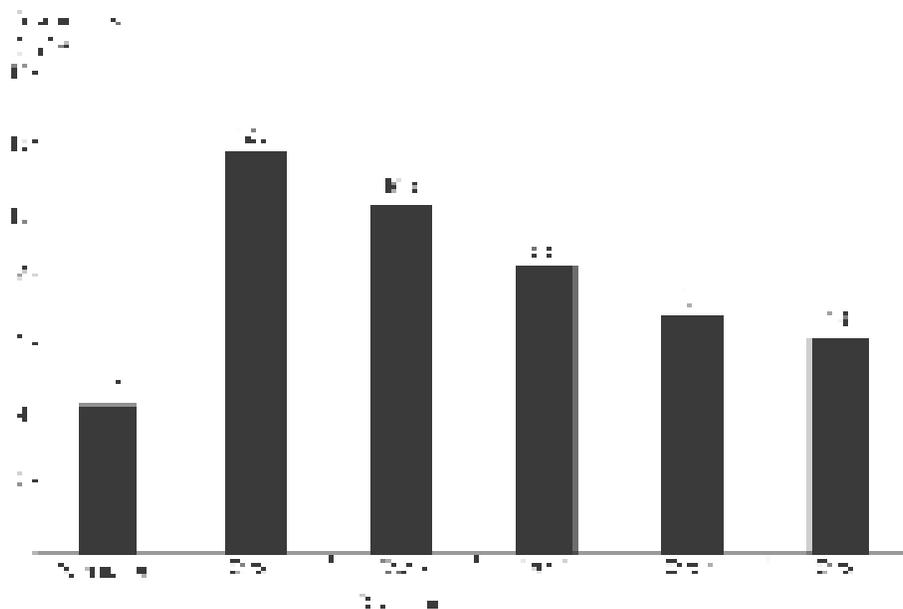


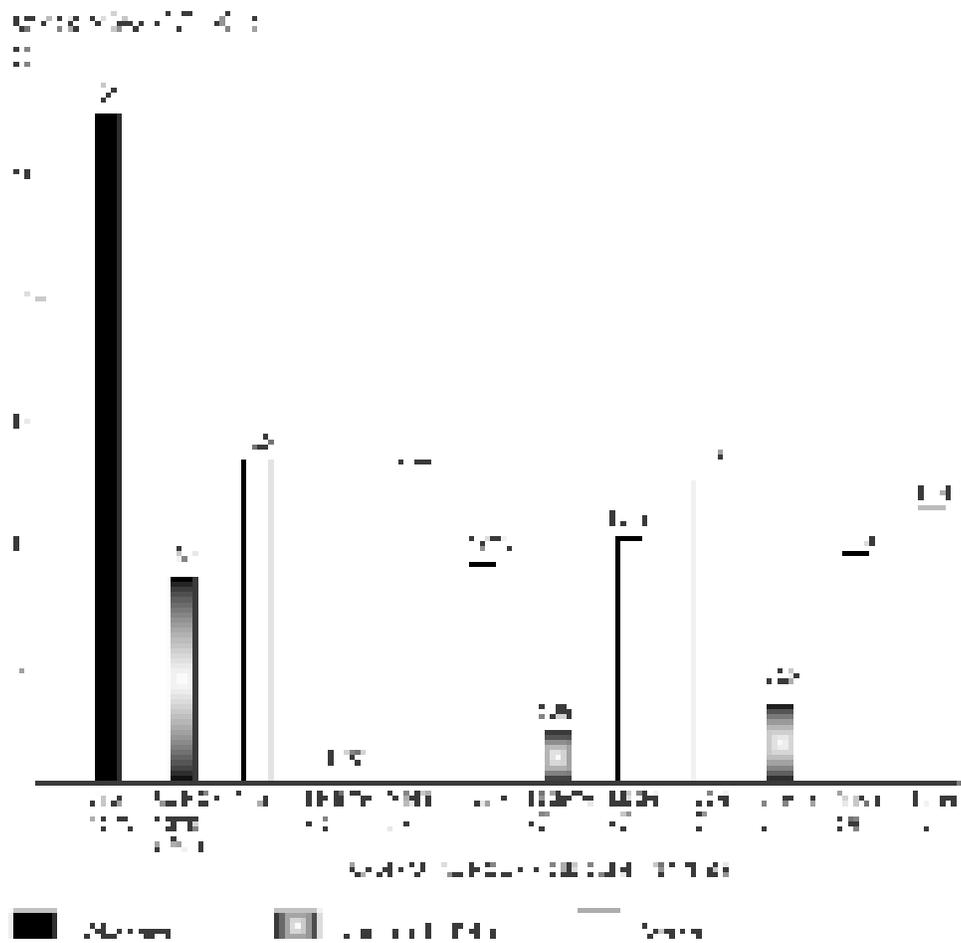
FIG. 1. Concentración de galactosa en sangre en los 5 niños con deficiencia de transferasa.

Al analizar los resultados de la actividad de la enzima galactosa-1-fosfato uridil transferasa y al tener en cuenta todas las consideraciones anteriores, nos conducen a pensar que los casos 1, 2 y 3, concuerdan con una galactosemia clásica (fig. 2), donde el valor de la enzima se encuentra por debajo del 5 %; todo esto unido a los signos clínicos y a los resultados bioquímicos, así como los valores de enzima en los 6 padres, confirman lo anterior.

Los resultados de los propósitos 4 y 5 (fig. 3), nos indican que estamos en presencia de otras variantes de deficiencia de transferasa de forma homocigótica o en heterocigosis compuesta,¹⁷ pues como se puede apreciar, los valores de actividad de la enzima, tanto en los 2 casos como en sus

padres, no concuerdan con una variante clásica; sin embargo, por los estudios bioquímicos, así como por presentar signos clínicos, es que sospechamos la posibilidad de que se traten de una variante Duarte, pues como se sabe, hasta el momento, ésta no evoluciona con signos clínicos.¹⁸

En conclusión podemos decir que todos los hallazgos indican que estamos en presencia de 5 casos de galactosemia por deficiencia de transferasa, aunque sería interesante realizarles el estudio molecular, para poder determinar en los casos 4 y 5, qué tipo de variante tienen o si son heterocigóticos compuestos. De la misma forma sería importante realizarles el estudio a los casos 1, 2 y 3, para conocer si la mutación que portan, es la más frecuente reportada por la literatura médica.



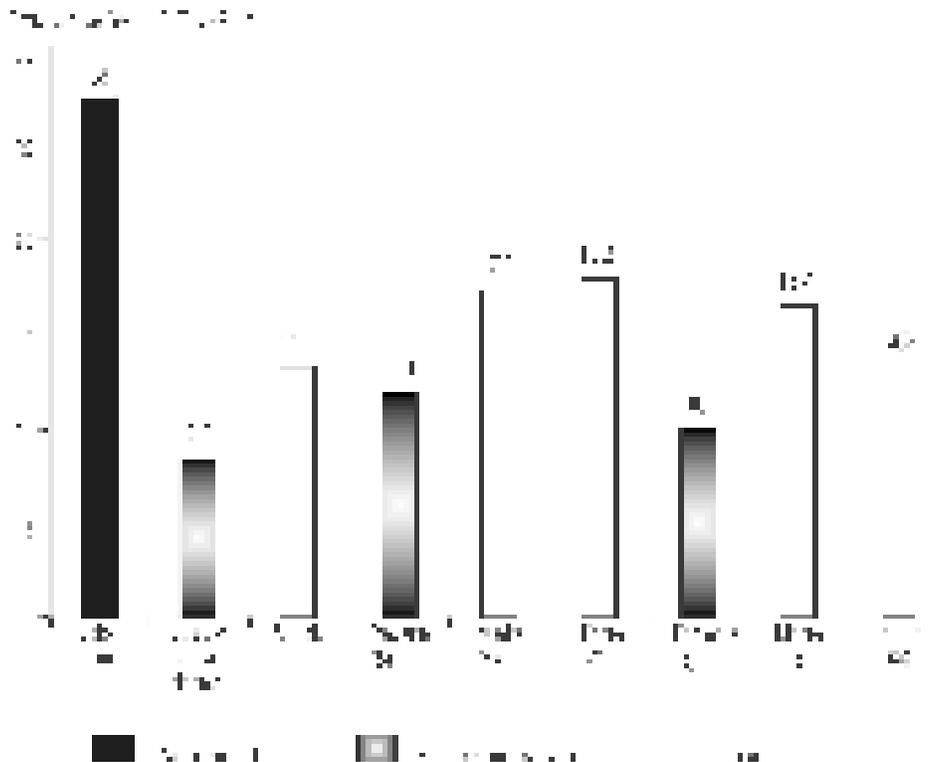


FIG. 3. Actividad de transferasa en las familias 4 y 5.

SUMMARY

The biochemical study of 5 children who were referred to the National Center of Medical Genetics because they were clinically suspected of suffering from an inborn error of the carbohydrate metabolism is presented. Thin layer chromatography was carried out to detect these substances in urine and a band was found at the galactose level. A high level of metabolites in blood was found on quantifying them. The final diagnosis consisted in demonstrating the deficiency of erythrocytic galactose-1-phosphate uridytransferase by the spectrophotometric method. The character of carriers of the deficient gene was also proved among the parents of the 5 children.

Subject headings: GALACTOSEMIA/diagnosis; GALACTOSEMIA/enzymology; GALACTOSEMIA/genetics; TRANSFERASES/deficiency; GALACTOSE/deficiency; CARBOHYDRATE METABOLISM; INBORN ERRORS; CHILD.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. The metabolic and molecular basis of inherited diseases. 7th.ed. New York: MacGraw-Hill, 1995;972.
2. Shen YS. Metabolic patterns and clinical expressions of uridine diphospho galactose epimerase deficiency. *Pediatr Res* 1995;19:1075.
3. Mohandas T, Sparkes RS, Sparkes MC, Shulkin JD, Toomey KE, Funderburk SJ. Regional localization of human gene loci on chromosome 9: studies of somatic cell hybrids containing human translocations. *Am J Hum Genet* 1979;31:586.
4. Xu W, Gorman PA, Rider SH, Hedge PJ, Levy AM. Construction of a genetic map of human chromosome 17 by used of chromosome mediated gene transfer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:8563.
5. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. The metabolic and molecular basis of inherited metabolic diseases. 7 th. ed. New York: MacGraw-Hill, 1995:983.
6. _____. The metabolic and molecular basis of inherited metabolic diseases. 7 th. ed. New York: Mc graw-Hill, 1995:981.
7. _____. The metabolic and molecular basis of inherited metabolic diseases. 7 th. ed. New York: McGraw-Hill, 1995:908.
8. Begi B, Okeefe M, Howell R, Naughten E, Bodawi N, Lanigan B. Ophtalmic finding in classical galactosaemia. Prospective study. *Br J Ophthalmol* 1993;77:162.
9. Barry GT, Pronthes JE, Moore AM, Lee KM. The effect of glucose and galactose toxicity on myotransport and metabolism in human skin fibroblast in culture. *Pediatr Res* 1994(en prensa).
10. Gropper SS, Gross KC, Olds SJ. Galactose content of selected fruit and vegetable baby foods. Implications for infants on galactose restricted diets. *J Am Diet Assoc* 1993;93:328.
11. Humbel R, Collart N. Urine oligosaccharide of patients with diseases by glycoprotein storage. *Clim Acta* 1975;60:143-5.
12. Wallerfils K. Test combination of galactose. *Biochemistry* 1961;335:559.
13. Russel A, De Mars C, Galactose-1-phosphate uridylyltransferase (galactosaemia) *Biochem Genet* 1967;1:11-3.
14. Flach JE, Reichard JKU, Elsas LJ II. Sequence of a cDNA encoding human galactose-1-phosphate uridylyltransferase. *Mol Biol Med* 1990;12:596.
15. Reichard JKU, Belmont JW, Levy HL, Lewis AR, Cooper AD. Characterizarion of two missense mutations in human galactose-1-phosphate uridylyltransferase. Different molecular mechanism for galactosaemia. *Genomics* 1992;12:596.
16. NG WG, Lee JS, Dannel GN. Transferase deficiency. Galactosaemia and Duarte Variant. *JAMA* 1987;257:187.
17. Fridovich-Kell JL, Largely S, Mazur LA, Lennon JC, Dembure PP, Cobet LJ. Identification and functional analysis of three distinct mutations in the human galactose-1-phosphate uridylyltransferase gene associated with galactosaemia in a single family. *Am J Hum Genet* 1995;56:640-6.
18. Segal S, Berry GT. Disorders of galactose metabolism. En: Scriver CR, Beaudet AI, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular basis of inherited metabolic diseases, 7 th ed. New York: McGraw-Hill, 1995:967-99.

Recibido: 6 de noviembre del 2000. Aprobado: 14 de diciembre del 2000.

Lic. *Enna Gutiérrez García*. Centro Nacional de Genética Médica, avenida 31, No. 3102, esq. A 146, municipio Playa, Ciudad de La Habana, Cuba.