

Galactosemia

A galactosemia faz parte um grupo de doenças metabólicas genéticas raras, de herança autossômica recessiva, causada por erros inatos do metabolismo dos carboidratos como resultado da deficiência de enzimas necessárias para converter a galactose para glicose. A galactose é um monossacarídeo presente no leite, incluindo o leite materno e outros produtos lácteos, além de estar presente na forma livre em algumas frutas e legumes e em ligação glicosídica com outros produtos vegetais.

Se não diagnosticada precocemente, o acúmulo dos metabólitos da galactose pode causar complicações graves, a exemplo de distúrbios alimentares, déficit de crescimento, lesão hepatocelular, sangramento e sepsis por *E. coli*. O tratamento com dieta restrita em lactose, iniciada nos primeiros dez dias de vida, faz com que a sintomatologia da galactosemia resolva rapidamente ou seja prevenida. Entretanto, apesar do tratamento adequado e precoce, alguns indivíduos apresentam risco aumentado para atraso do desenvolvimento, possivelmente devido a galactose endógena, produzida pelo corpo humano.

Epidemiologia

A prevalência global é desconhecida e variável. A incidência anual estimada da galactosemia clássica varia entre 1:16.000 e 1:60.000.

Nos países latino-americanos, as informações sobre a incidência da galactosemia são limitadas. Em Cuba e no Equador foram relatadas estimativas de 1:101.065 e 1:131.579 respectivamente. No Brasil, um estudo-piloto realizado na cidade de São Paulo, encontrou uma prevalência de 1:19.984 nascidos vivos, em um universo de 59.953 triados.

Etiologia e Classificação

A doença ocorre como consequência de defeito na ação de uma das quatro principais enzimas envolvidas no metabolismo da galactose, cada uma afetando uma etapa diferente na via principal de eliminação de galactose e produzindo diferentes quadros de sintomas:

- **Tipo I:** deficiência da galactose 1-fosfato uridiltransferase (GALT, EC 2.7.7.12).
- **Tipo II:** deficiência da galactoquinase (GALK1, EC 2.7.1.6).
- **Tipo III:** deficiência da UDP-galactose 4 epimerase (GALE, EC 5.1.3.2).
- **Tipo IV:** deficiência da mutarotase (GALM, EC 5.1.3.3).

Fisiopatologia

Na galactosemia clássica (tipo I), a deficiência de GALT causa três importantes alterações metabólicas. Primeiro, elevação nas concentrações séricas de galactitol formado a partir da galactose e acumuladas no plasma, urina, cérebro, músculo e cristalino; e ainda que concentrações de galactitol no plasma e urina apresentem uma queda em pacientes galactosêmicos com dieta restrita em galactose, esses níveis permanecem acima do normal. O segundo mecanismo é o acúmulo de galactose-1-P em tecidos e eritrócitos, que declinam nas dietas restritas em galactose, mas permanecem também acima do normal (“auto-intoxicação” por síntese endógena de galactose-1-P a partir de glicose-1-P e pequenas quantidades de galactose que permanecem na dieta, liberadas a partir do “turnover” de glicoproteínas). O terceiro mecanismo é a baixa concentração de UDP-gal demonstrada em eritrócitos, culturas de fibroblastos de pele e fígado de pacientes galactosêmicos.

O acúmulo de galactitol e galactose-1-P causa depleção de compostos de alta energia, consumindo NADPH o qual é necessário para a atividade da enzima glutatona redutase, cuja função é sintetizar compostos antioxidantes, favorecendo o estresse oxidativo. O acúmulo do galactitol também é associado ao desenvolvimento de catarata devido ao seu potencial hiperosmótico, o que leva ao edema das células do cristalino. Adicionalmente, o acúmulo dessas substâncias pode causar danos a subpopulações de neurônios, como as células de Purkinje, ou à substância branca, além do que, a galactose livre é relacionada à hepatotoxicidade.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas mais frequentes da galactosemia são resumidas no Quadro I

Período neonatal e lactentes

- Icterícia
- Vômito, diarreia
- Hipoglicemia
- Letargia, hipotonia
- Catarata
- Hepatomegalia, insuficiência hepática
- Septicemia
- Pseudotumor cerebral
- Encefalopatia
- Coagulopatia

Período neonatal e lactentes

- Transtornos de comportamento
- Déficit de atenção e hiperatividade
- Atraso da fala e linguagem
- Distúrbios motores como (ataxia)
- Insuficiência ovariana primária
- Deficiência de crescimento
- Osteopenia

As manifestações clínicas, de acordo com o tipo da galactosemia, são descritas a seguir.

Galactosemia tipo I:

Também conhecida como galactosemia clássica, é a forma mais comum e grave da doença. Os recém-nascidos nascem assintomáticos, porque, durante a gravidez, a gestante é responsável por metabolizar a galactose. Após o nascimento, com a introdução da alimentação láctea, os sintomas começam a aparecer. Os principais sinais e sintomas incluem maior risco de sepse neonatal por E. coli, dificuldades de alimentação, atraso no crescimento, hepatomegalia, icterícia, cirrose, ascite, anemia hemolítica, hipoglicemia, hipotonia, letargia, vômitos, diarreia, dano tubular renal, catarata e disfunções reprodutivas. A galactosemia clássica deve ser suspeitada em todo lactente que apresentar sinais de doença hepática com icterícia, vômitos recorrentes e ganho ponderal deficiente.

Galactosemia tipo II:

Tem manifestações clínicas menos graves, com destaque para a catarata de início precoce. Outras alterações são hepatoesplenomegalia, hipoglicemia, hipercolesterolemia, crises convulsivas, microcefalia, surdez e déficit cognitivo.



Galactosemia tipo III:

A galactosemia tipo III é a forma de doença mais rara do metabolismo da galactose, com poucos casos publicados na literatura. São descritas duas formas da galactosemia tipo III: 1) a periférica, na qual a atividade da GALE está reduzida apenas nas células sanguíneas e 2) a generalizada, na qual diversos tecidos, como fígado e fibroblastos de pele demonstram redução/ausência de atividade enzimática. Manifesta-se clinicamente com grande variedade de sintomas desde formas leves e oligosintomáticas até formas graves semelhantes a galactosemia tipo I.

Galactosemia tipo IV:

As manifestações clínicas são semelhantes a galactosemia tipo II. Até o momento foram relatadas oito crianças afetadas, nenhuma apresentou sintomas gastrointestinais ou disfunção hepática grave. Duas tinham catarata bilateral e todas apresentaram crescimento e desenvolvimento normais.

Triagem neonatal

A triagem neonatal para galactosemia ainda não faz parte dos atuais testes de triagem neonatal, mas está planejada para ter início na 2ª fase do teste do pezinho ampliado.

De acordo com a CONITEC: “existem diferentes métodos de triagem validados, com racionalidades e mecanismos de ação muito diferentes (determinação de metabolitos de galactose, atividade enzimática de GALT ou detecção de mutações). Os protocolos de triagem aplicados nos diferentes países utilizam diferentes testes de diagnóstico, diferentes pontos de corte e diversos testes de verificação e, portanto, diferem em sua definição de caso positivo”.

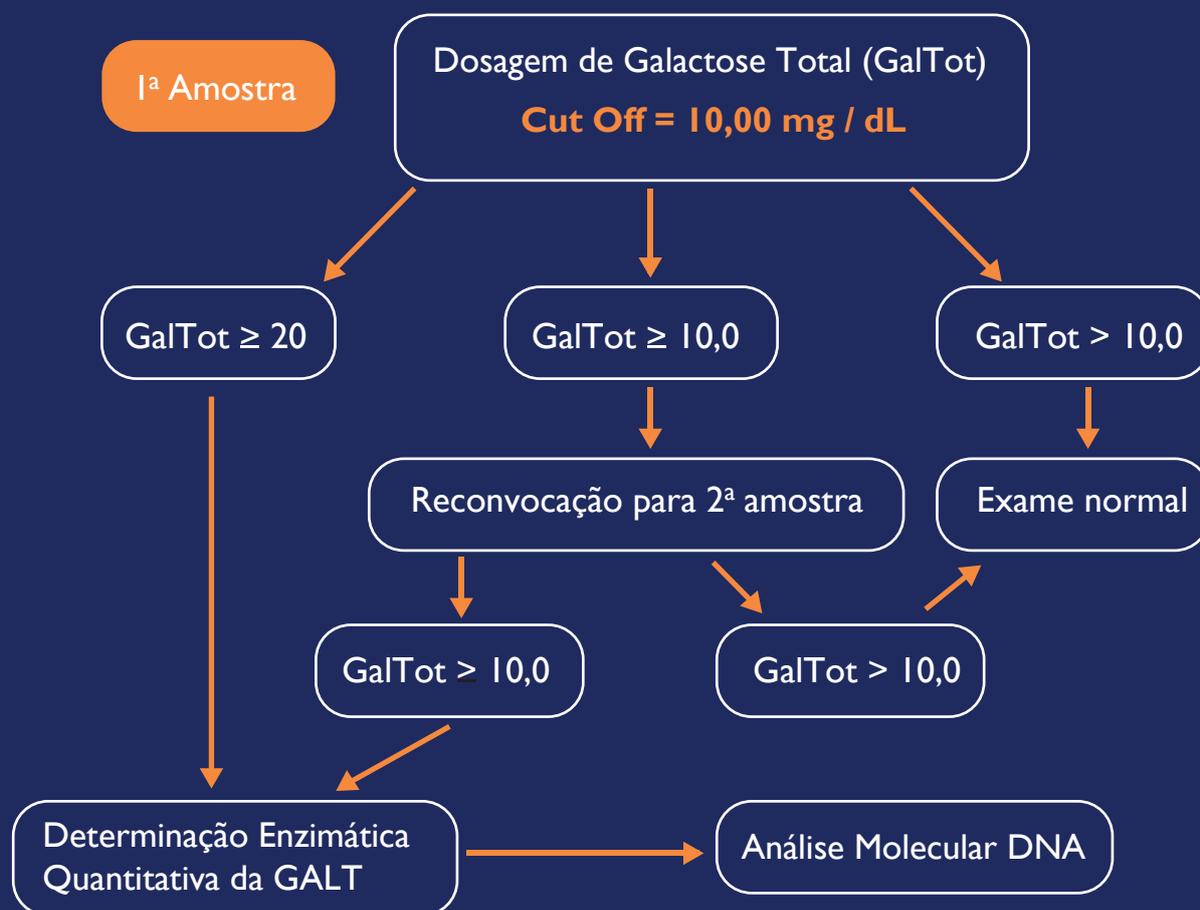
Diagnóstico

Triagem Neonatal

A triagem neonatal para a galactosemia é realizada pela determinação da galactose total em gotas de sangue seco em papel filtro utilizando-se método enzimático-colorimétrico. A Figura 1, a seguir, descreve uma sugestão de protocolo para a investigação laboratorial de casos suspeitos. Neonatos com duas amostras com níveis de galactose total (GalTot) acima de 10 mg/dL ou uma amostra acima de 20 mg/dL devem ser reconvocados para avaliação clínica e investigação bioquímica de colestase e disfunção hepática.



Figura 1. Triagem neonatal para galactosemia (Boa Sorte, NCA, 2021).



Mais recentemente, alguns programas de triagem neonatal tem utilizado a determinação da atividade da GALT, por espectrofotometria ou fluorimetria, como método diagnóstico isolado ou em conjunto com a galactose total. No entanto, tal procedimento não é consenso, uma vez que existe a possibilidade, mesmo que mais rara, de galactosemia por mutações nos genes que codificam GALK, GALM ou GALE, não detectadas por esse método.

No Brasil, a triagem neonatal para galactosemia ainda não foi, até o presente, incorporada efetivamente ao Programa Nacional de Triagem Neonatal, de modo que inexistente uma padronização para sua realização. Entretanto, a realização de uma triagem neonatal de alta cobertura e em idade ideal (entre 3 e 5 dias de vida, acompanhando a estratégia global da triagem neonatal biológica, o “teste do pezinho”), com alta sensibilidade e especificidade, irá propiciar melhor evolução clínica com o tratamento precoce, prevenção de investigações adicionais desnecessárias, conhecimento do prognóstico, e aconselhamento genético.

Resultados falso-positivos podem ocorrer em crianças criticamente enfermas, ou nos pacientes heterozigotos com variantes de Duarte. Como em todo teste de triagem, a sensibilidade elevada é desejável, o que pode acarretar resultados falso-positivos, motivo pelo qual todo e qualquer exame de triagem neonatal alterado deve ser prontamente e tempestivamente repetido.

Resultados falso-negativos podem ocorrer se o teste for feito antes da ingestão, por ao menos 48 horas, de leite materno e/ou fórmulas lácteas. Transfusões de concentrado de hemácias inviabilizam a dosagem da atividade de GALT, uma vez que se trata de enzima eritrocitária.

Testes Confirmatórios

O diagnóstico da galactosemia clássica é baseado na análise da concentração de galactose-1-fosfato nos eritrócitos e da redução eritrocitária da atividade da enzima galactose-1-fosfato uridil transferase (GALT). Entretanto, as formas “não GALT” (deficiência de GALK, GALE e GALM) podem se apresentar com níveis persistentemente elevados de galactose total, e ocorrência de atividade normal de GALT. Nestes casos, é necessária a investigação de variantes em todos os genes envolvidos no metabolismo da galactose. O exame molecular por sequenciamento gênico confirma o diagnóstico fornecendo informações importantes em relação à evolução clínica.

Tratamento

Dieta com Restrição de Galactose

A recomendação preconizada para o tratamento da galactosemia em suas diferentes formas de apresentação é a completa exclusão, de modo vitalício, de todas as fontes de galactose, mais notadamente a lactose (uma fonte de galactose), que está presente no leite materno e fórmulas lácteas infantis, com início logo após o diagnóstico ou suspeita clínica da galactosemia.

Em bebês, o aleitamento materno deve ser suspenso e a introdução de uma fórmula infantil para menores de 6 meses de idade deve ser instituída respeitando as necessidades nutricionais individuais de cada criança. Devido ao risco de desenvolvimento de alergias, alguns serviços adotam a prescrição de fórmula infantil à base de proteína extensivamente hidrolisada para bebês menores 6 meses e após esta idade a introdução de fórmula infantil à base de proteína de soja, de forma a excluir a lactose da dieta.

Sabe-se que outros alimentos como frutas, verduras e leguminosas também contém quantidades de galactose em sua composição, mas não existem evidências de benefícios com sua exclusão da dieta e as recomendações variam em cada país. As recomendações relativas à exclusão de frutas, vegetais de folhas verdes, vísceras e outros produtos tendem a variar de país para país. O consumo de queijos maturados é considerado como uma importante ferramenta para atingir níveis de consumo de cálcio adequados, agregando maior valor nutricional a dieta embora o teor de galactose possa variar de acordo com as condições de produção do queijo, como tipo de cepas utilizadas no processo de maturação, condições e tempo de maturação. Recomenda-se liberação de queijos curados com teor de galactose $\leq 25\text{mg}/100\text{g}$ do alimento.



Mas, estas recomendações podem variar em cada Serviço e de acordo com critérios de acompanhamento de cada profissional levando em conta a forma de apresentação da doença e tolerância individual de cada paciente. Atenção especial deve ser dada ao monitoramento dos níveis de cálcio e vitamina D, devendo ser implementada suplementação medicamentosa quando necessário.

A despeito do tratamento dietético, a maioria das crianças afetadas desenvolve complicações em longo prazo incluindo déficit intelectual (52,2%), deficiências na fala (66,4%), outras alterações neurológicas (52,2%) e insuficiência ovariana (79,7%), com piora da qualidade de vida, sendo mais grave nos casos de diagnóstico mais tardio.

Terapias Alternativas

Existem várias propostas terapêuticas visando minimizar as complicações da galactosemia e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Essas abordagens visam: (i) restaurar a atividade do GALT, (ii) influenciar a cascata de eventos e (iii) abordar o quadro clínico.

A terapia gênica e a terapia de mRNA são terapias emergentes que apresentam grande potencial em restaurar os níveis de atividade de GALT em modelos animais. As chaperonas farmacológicas formam uma abordagem terapêutica interessante para resgatar a proteína GALT, embora essa abordagem seja específica da variante genética, em oposição à terapia gênica ou terapia de mRNA.

As estratégias terapêuticas que abordam especificamente as consequências clínicas da galactosemia clássica também estão evoluindo e, em médio e/ou longo prazo, os pacientes poderão se beneficiar com essas novas terapias.

Monitoramento

Uma vez definido o diagnóstico estes pacientes devem ser acompanhados regularmente por equipe interdisciplinar com expertise no tratamento desta doença, envolvendo nutricionista, psicólogo, pediatra, oftalmologista e hepatologista, podendo ainda ser necessário encaminhamento para avaliação/intervenção com outras especialidades (neurologista, nefrologista, fonoaudiólogo).

Não existe um consenso quanto ao acompanhamento de pacientes sintomáticos, ou quantas avaliações devem ser feitas e em qual periodicidade (variando desde cada 2 a 3 semanas em menores de 6 meses até 4 vezes / ano nos maiores de 1 ano de idade). Atualmente, o monitoramento varia muito entre os centros, mas deve ser feito de forma regular visando acompanhamento de parâmetros anormais do metabolismo da galactose e avaliação da adesão à dieta com restrição de galactose.

Recomenda-se que a dosagem dos níveis de galactose sérica deva ser realizada semanalmente após início do tratamento dietético durante o primeiro mês de vida e mensalmente até o primeiro ano, de forma a garantir que os níveis dentro dos padrões de segurança recomendados (<10 mg/dL). Não há recomendações de dosagem de galactitol sérico ou urinário para acompanhamento do tratamento.



Além dos exames de controle dos níveis de galactose sérica, devido às restrições dietéticas impostas recomenda-se ainda a avaliação anual dos níveis séricos de cálcio total e 1,25(OH) vitamina D, acompanhados de suplementação de acordo com recomendação para idade, quando necessário. É recomendada a triagem da saúde mineral óssea (DMO) a partir do 8-10 anos e na evidência de DMO reduzida (Z-score \leq - 2,0) o acompanhamento de acordo com as diretrizes de saúde óssea atuais é aconselhável.

Há recomendação também de avaliação psicométrica seriada de acordo com as seguintes faixas etárias: (i) 2 a 3 anos: avaliar fala/linguagem e desenvolvimento motor a tempo de iniciar intervenções precoces quando necessário; (ii) 4 a 5 anos: avaliar a prontidão escolar e a necessidade de terapia ocupacional e fonoaudiológica; (iii) 8 a 10 anos: avaliar o desenvolvimento cognitivo, pontos fortes e fracos e a necessidade de terapias; (iv) 12 a 14 anos: avaliar o desenvolvimento cognitivo, e áreas específicas de pontos fortes e fracos e a necessidade de terapias especiais; e (v) >15 anos: de acordo com necessidades individuais.

Autores:

Maria Efigênia de Queiroz Leite: Nutricionista do Serviço de Referência e Triagem Neonatal da APAE/Salvador. Nutricionista do Serviço de Genética do Hospital Universitário Prof. Edgard Santos, Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia. Especialista no Diagnóstico e Tratamento dos Erros Inatos do Metabolismo pelo INTA, Chile.

Tatiana Amorim: Médica Pediatra e Geneticista do Serviço de Referência em Triagem Neonatal e do Serviço de Referência em Doenças Raras da APAE Salvador. Coordenadora do Núcleo de Pesquisa Científica da APAE Salvador. Professora de Genética Médica do Colegiado de Medicina da Universidade do Estado da Bahia.

Cresio Alves: Professor Associado de Pediatria, Coordenador do Serviço de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Universitário Prof. Edgard Santos, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia. Presidente do Departamento de Endocrinologia da Sociedade Brasileira de Pediatria. Coordenador do Comitê de Comunicação Social da SBTEIM.

Bibliografia:

1. Berry GT. Galactosemia hereditária. *Metab. Clin. Exp.* 2018; 83 :188-196.
2. Boa Sorte, NCA. Análise da Triagem Neonatal para Galactosemia no Estado de Bahia: Estudo de Custo-Efetividade. Dissertação de Mestrado em Saúde Coletiva. Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia., 3 de setembro de 2021.
3. CONITEC. Triagem neonatal para galactosemia. Relatório de recomendação Publicado: maio/2018. Acessado em: 07/07/2022. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/2018/Relatorio_Galactosemia_TriagemNeonatal_CP25_2018.pdf
4. Cruz-Camino H, Martínez Cervantes HA, Cantú-Reyna C, Vázquez-Cantú DL, Zea-Rey A, Gómez Gutiérrez R, Vera Delgado JA. Incidencia de errores innatos del metabolismo y otros trastornos detectados en un programa de cribado metabólico neonatal ampliado de un grupo mexicano de hospitales. *Acta Pediatr Esp.* 2020;78(3-4):e25-e32,
5. Rubio-Gozalbo ME, Haskovic M, Bosch AM, Burnyte B, Coelho AI, Cassiman D., Couce ML, Dawson C., Demirbas D., Derks T., et al. A história natural da galactosemia clássica: Lições do registro GalNet. *Orphanet J. Rare Dis.* 2019; 14:86.
6. Camelo JS, Machado Fernandes ML, Zanini Maciel LM, Scrideli CA, Ferreira Santos JL, Camargo Jr AS, et al. Galactosaemia in a Brazilian population: high incidence and cost-benefit analysis. *J Inherit Metab Dis.* 2009; 32(Supl 1):S141-9.
7. Coelho AI, Berry GT, Rubio-Gozalbo ME Metabolismo e saúde da galactose. *Atual Opinião. Clin. Nutr. Metab. Cuidado.* 2015; 18 :422-427.
8. Coelho, A. I. et al. Sweet and sour: an update on classic galactosemia. *Journal of inherited metabolic disease.* 2017; 40(3):325-42.
9. De Céspedes C, Saborío M, Trejos R, Abarca G, Sánchez A, Rojas L. Evolution and innovations of the National Neonatal and High Risk Screening Program in Costa Rica. *Rev Biol Trop.* 2004;52(3):451-466.
10. Demirbas D, Coelho AI, Rubio-Gozalbo ME, Berry GT Galactosemia hereditária. *Metab. Clin. Exp.* 2018; 83 :188-196.
11. Garcia DF, Camelo JS, Molfetta GA, Turcato M, Souza CF, Porta G, et al. Clinical profile and molecular characterization of Galactosemia in Brazil: identification of seven novel mutations. *BMC Med Genet.* 2016;17(1):39.
12. González Reyes CE, Castells EM, Frómeta A, et al. SUMA technology and newborn screening tests for inherited metabolic diseases in Cuba: an overview of the first 30 years. *J Inborn Errors Metab Screen.* 2016;4:1-9.



13. Hennermann JB, Schadewaldt P, Vetter B, Shin YS, Mönch E, Klein J. Features and outcome of galactokinase deficiency in children diagnosed by newborn screening. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34(2):399-407.
14. Jumbo-Lucioni PP, Garber K, Kiel J et al. Diversity of approaches to classic galactosemia around the world: a comparison of diagnosis, intervention, and outcomes. *J Inherit Metab Dis* 2012;35:1037–1049.
15. Jumbo-Lucioni PP, Garber K, Kiel J, et al. Diversity of approaches to classic galactosemia around the world: a comparison of diagnosis, intervention, and outcomes. *J Inherit Metab Dis*. 2012;35(6):1037-1049.
16. Kerckhove KV, Diels M, Vanhaesebrouck S, et al. Consensus on the guidelines for the dietary management of classical galactosemia. *Clin Nutr ESPEN*. 2015;10(1):e1-e4.
17. Pozo-Palacios J, García-Díaz G, Cruz F, Porrás F, Heras J, Cano-Pérez E. Spatial distribution of congenital disorders diagnosed by the Newborn Screening Program in Ecuador. *J Inborn Errors Metab Screen*. 2021;9:e20200016. doi:10.1590/2326-4594-JIEMS-2020-0016.
18. Rubio-Gozalbo ME, Haskovic M, Bosch AM, Burnyte B, Coelho AI, Cassiman D., Couce ML, Dawson C., Demirbas D., Derks T., et al. A história natural da galactosemia clássica: Lições do registro GalNet. *Orphanet J. Rare Dis*. 2019; 14:86.
19. Timson DJ. The molecular basis of galactosemia — Past, present and future. *Gene*. 2016;589(2):133-141.
20. Welling L, Bernstein LE, Berry GT, et al. International clinical guideline for the management of classical galactosemia: diagnosis, treatment, and follow-up. *J Inherit Metab Dis*. 2017;40(2):171-176.