

GALACTOSEMIA: UMA REVISÃO INFORMATIVA

Ana Luiza Camargo de Andrade¹, Edilia Gabriela de Oliveira Leite¹, Carlos Henrique Vicente da Veiga¹, Danielle Cristina Honorato Ferreira¹, Michael Sarabia Batista¹, Fábio Martins Campos¹

¹Instituto Federal do Paraná-Campus Jaguariaíva, Jaguariaíva, Brasil
(analucamargo1210@gmail.com)

Resumo: Existem indivíduos que reagem de forma adversa aos constituintes do leite. Pesquisas obtidas em base de dados foram reunidas com objetivo de formar uma revisão informativa da galactosemia. A galactosemia consiste na incapacidade do indivíduo de converter a galactose em glicose devido a defeitos em enzimas da Via de *Leloir*. O diagnóstico é auxiliado pelo teste do pezinho, exame de urina e sangue, e amniocentese. O tratamento consiste em excluir ou reduzir a ingestão de alimentos com galactose.

Palavras-chave: Galactose; Via de *Leloir*; galactosêmico; enzimas.

INTRODUÇÃO

Os produtos lácteos são alimentos recomendados a toda a população, porém existem pessoas que sofrem reações adversas a estes alimentos por diversas razões entre elas podemos destacar contaminações químicas, intoxicações microbianas, propriedades farmacológicas, a galactosemia, a intolerância à lactose e a alergia às proteínas do leite de vaca (Palma, Oliveira e Escrivão, 2009).

A galactosemia é um erro inato da galactose, hereditário, raro e consiste na incapacidade de converter a galactose em glicose por defeitos totais ou parciais de três enzimas que constituem a via de *Leloir* (Cerone e Rios, 2019; Maroulis et al., 2023). A galactosemia se manifesta com diversos sintomas, podendo levar a morte se não tratado devidamente (Tişa, Achim; Cozma-Petruţ, 2023). O diagnóstico é feito por profissional competente e confirmado pelo teste do pezinho, a amniocentese, exame de urina e de sangue (Brasil, 2021; Tişa, Achim; Cozma-Petruţ, 2023). O tratamento indicado é a exclusão ou grande redução de alimentos com galactose da dieta (Fridovich-Keil et al., 2021).

Nesse sentido, a presente revisão tem como objetivo reunir pesquisas de relevância publicadas acerca dos tipos, metabolismos, sintomas, diagnósticos e tratamento da galactosemia.

MATERIAL E MÉTODOS

Esta breve revisão registrou de forma organizada informações abrangendo conceitos, sintomas, diagnósticos e tratamentos da galactosemia. Para isso

foi realizada uma revisão de literatura por meio de pesquisas nas bases de dados: *PubMed*, *Medline*, Portal de Periódicos Capes, *Web of Science* e *Scielo*. Foram utilizados os descritores: “galactosemia”, “galactose”, “metabolismo da galactose”.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A galactose ($C_6H_{12}O_6$) é um monossacarídeo redutor encontrado em alimentos de origem animal e vegetal, principalmente no leite e derivados (Succoio et al., 2022). A D-galactopiranosose (galactose) é uma hexoaldose, epímero da glicose, constituinte de glicolípídeos e glicoproteínas, além disso, é importante na biossíntese de membranas e outros componentes celulares, como glicolípídeos e glicoproteínas (Garcia, 2015; Demirbas et al., 2018).

A galactose é fonte de energia e participa na formação cerebral de crianças (Abreu, 2014; Coelho et al., 2017). A galactose é transformada em glicose através da via de *Leloir* (Figura 2), principalmente no fígado. Quando a metabolização da galactose não ocorrer no fígado ela poderá ser realizada nos eritrócitos ou ainda ser eliminada na urina (Tişa, Achim; Cozma-Petruţ, 2023).

Conforme Succoio et al. (2022) a via de *Leloir* pode ser sintetizada nos seguintes passos:

1. A β -D-galactose é epimerizada a α -D-galactose através da enzima galactose mutarotase;
2. A enzima galactoquinase utiliza o ATP e fosforila a α -D-galactose, resultando na galactose-1-fosfato;

3. A galactose-1-fosfato reage com a UDP-glicose, que pela ação da enzima galactose-1-fosfato uridil transferase, forma glicose-1-fosfato e UDP-galactose;
4. A UDP-galactose 4-epimerase converte a UDP-galactose em UDP-glicose;
5. A fosfoglicomutase converte a glicose-1-fosfato a glicose-6-fosfato que segue para a glicólise.

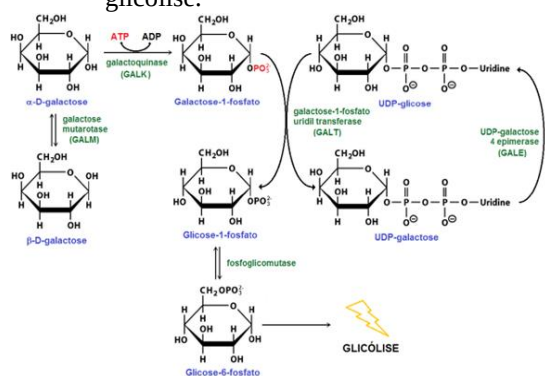


Figura 1. Metabolismo da Galactose através da Via de Leloir.

Fonte: Garcia, 2015

A galactosemia é um erro inato do metabolismo da galactose, hereditário, não ligado ao sexo, raro e com transmissão autossômica recessiva (Maroulis et al., 2023). A galactosemia é caracterizada por falhas no metabolismo da galactose, onde a ausência ou atividade reduzida das enzimas: galactose-1-fosfato uridil transferase e UDP-galactose 4-epimerase, impedem a conversão de galactose em glicose (Silva e Lopes, 2015; Delnoy et al., 2021).

Tipos de Galactosemia

A galactosemia pode ser classificada principalmente em três tipos de acordo a enzima envolvida: galactosemia tipo I ou deficiência da galactose-1-fosfato uridil transferase, galactosemia tipo II ou deficiência da galactose-1-fosfato uridil transferase e galactosemia tipo III ou deficiência da UDP-galactose 4-epimerase (Coelho, 2014; Mccorvie, 2013; Viggiano et al., 2018).

A galactosemia do tipo I é caracterizada por mutações que codificam o gene da enzima causando defeitos na galactose-1-fosfato uridil transferase, estes geram acúmulo de α -D-galactose e galactose-1-fosfato no organismo (Daenzer et al., 2021; Denoy et al., 2022). A galactosemia do tipo II é caracterizada por mutações que codificam o gene da enzima causando defeitos na enzima galactose-1-fosfato uridil transferase, estes geram acúmulo de α -D-galactose no organismo. A galactosemia do tipo III é caracterizada por mutações que codificam o gene da enzima causando defeitos na

enzima UDP-galactose 4-epimerase, estes geram acúmulo de α -D-galactose, galactose-1-fosfato e UDP-galactose (Marshall, Bangert e Lapsley, 2013; Mccorvie e Timson, 2013; Wada et al., 2019).

A α -D-galactose (figura 2) segue por vias alternativas onde é reduzida a galactitol pela aldose reductase e oxidada a galactonato pela galactose desidrogenase, o galactitol acumula no organismo, enquanto o galactonato é metabolizado. A galactose-1-fosfato (figura 2) segue por outra via alternativa onde é convertida em UDP-galactose pela enzima UDP-pirofosforilase gerando posteriormente glicoproteínas e glicolipídeos (Cardoso, 2014; Garcia, 2015; Timson, 2016; Wada et al., 2019).

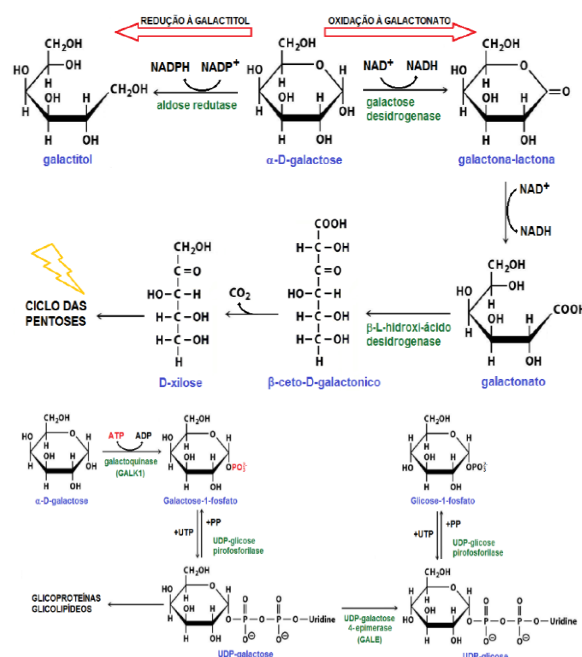


Figura 2. Vias alternativas do metabolismo da galactose.

Fonte: Garcia, 2015

Sintomas

A galactosemia do tipo II provoca a catarata e galactosúria, entretanto, geralmente não apresenta os outros sintomas da galactosemia do tipo I e III (Marshall, Bangert e Lapsley, 2013; Antunes e Pacheco, 2009).

A galactosemia do tipo I e III possuem sintomas semelhantes, como: vômito, diarreia, distensão abdominal, catarata, dificuldade de crescimento e ganho de peso, ataxia, retardo mental, anorexia, icterícia, ascite, hepato-esplenomegalia, letargia, retardo no desenvolvimento psicomotor, dispraxia de fala e septicemia; podendo levar a morte se não



tratada adequadamente. (Antunes e Pacheco, 2009; Silva e Lopes, 2015).

Os sintomas e sua gravidade variam de acordo com a enzima envolvida, o grau de deficiência da enzima, da quantidade de galactose ingerida e do organismo de cada indivíduo (Tişa, Achim; Cozma-Petruţ, 2023).

Diagnóstico

O diagnóstico passa pela observação do histórico clínico e familiar do paciente, sendo confirmado normalmente pelo teste do pezinho, amniocentese, exame de urina e de sangue (Brasil, 2021; Tişa, Achim; Cozma-Petruţ, 2023).

O teste do pezinho ou teste neonatal é realizado logo aos primeiros dias de vida, onde é retirada gotas de sangue do calcanhar do recém-nascido, depois o sangue é colocado em papel e enviado ao laboratório para análise (Brasil, 2021). Nesta análise é possível verificar os níveis de galactose e galactose-1-fosfato ou a falta e/ou defeitos nas enzimas envolvidas na galactosemia (Cardoso, 2014).

Na urina a presença de substâncias redutoras (galactose e galactose-1-fosfato) indica galactosemia. No sangue é observado os níveis de galactose e galactose-1-fosfato no plasma ou a falta e/ou defeitos nas enzimas envolvidas na galactosemia (Jumbo-LucionI, 2012; Mccorvie e Timson, 2013; Bharadwaj et al., 2015).

Na amniocentese é retirada uma amostra do líquido amniótico, em seguida é realizada a análise da amostra. Esta análise busca observar os níveis de galactitol e das enzimas envolvidas na galactosemia (Antunes e Pacheco, 2009; Cardoso, 2014).

Tratamento

Não existe um tratamento, dieta ou medicamento que possa sanar os defeitos das enzimas responsáveis pela galactosemia, por isso, o indicado é excluir ou reduzir o consumo de alimentos contendo galactose (Caro et al., 2022). Após o indivíduo ser diagnosticado como galactosêmico, o tratamento é individualizado sendo que em alguns casos não é necessária a exclusão total da galactose na alimentação, dependendo entre outros fatores do grau de deficiência da enzima envolvida (Delnoy et al., 2021). Deverão ser utilizadas fórmulas e outros alimentos que possam substituir a perda nutricional causada pela redução ou exclusão de leite e derivados da dieta (Fridovich-Keil et al., 2021). Deve-se tomar cuidado com a leitura dos rótulos e com alimentação fora de casa, onde existem alimentos que contém galactose no seu preparo ou contém traços de

galactose. O tratamento deve-se estender por toda a vida do indivíduo galactosêmico e quando possível monitorar os níveis de galactose-1-fosfato (Antunes e Pacheco, 2009; Tişa, Achim; Cozma-Petruţ, 2023; Marshall, Bangert e Lapsley, 2013). Quando diagnosticado por amniocentese a mãe deverá excluir a galactose da alimentação visando preservar a saúde do feto (Antunes e Pacheco, 2009; Tişa, Achim; Cozma-Petruţ, 2023; Marshall, Bangert e Lapsley, 2013).

Novos tratamentos vem sendo pesquisados e objetivam o restabelecimento da atividade da galactose-1-fosfato uridil transferase como terapias genéticas (Brophy et al., 2020; Brophy et al., 2022; Rasmussen et al., 2021), com RNA (Balakrishnan et al., 2020) e com chaperonas farmacológicas (Banford et al., 2021). Outros tratamentos incluem inibidores de galactoquinase (Lai et al., 2014; Hu et al., 2019), inibidores da aldose redutase (USNLM, 2024) e redutores do estresse do retículo endoplasmático (Balakrishnan et al., 2017; Balakrishnan et al., 2019).

CONCLUSÃO

Apesar de ser possível realizar o diagnóstico de galactosemia antes do nascimento, não é possível mensurar o grau de galactosemia de cada indivíduo. O tratamento é complexo já que a galactose pode estar presente em alimentos de origem animal e vegetal. Além disso, a galactosemia não tem cura e alguns de sintomas e sinais são irreversíveis.

Uma grande esperança é a engenharia genética que acena com a possibilidade de manipular genes e curar anormalidades genéticas, evitando o nascimento de indivíduos portadores de galactosemia.

AGRADECIMENTOS

Este estudo foi apoiado pelo Instituto Federal do Paraná – Campus Jaguariaíva e pela Agência Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), e foi financiado em parte pela Coordenação para o Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Brasil - Código de financiamento 001.

REFERÊNCIAS

ANTUNES, A. E. C.; PACHECO, M. T. B. **Leite para Adultos: Mitos e Fatos Frente à Ciência**. 1ª ed. São Paulo: Varela, 2009, 357 p.



- BHARADWAJ, S. K.; NIVEDITA MONDAL, N.; BALACHANDER, B.; BHAT, B. V. Negative Urine Benedict's Test in a Child with Galactosemia: A Diagnostic Challenge. *Indian Pediatrics*, v. 82, n. 8, p. 765-766, 2015.
- BRASIL. Lei nº 14.154, de 26 de maio de 2021. Altera a Lei nº 8.069, de 13 de julho de 1990 para aperfeiçoar o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN). Brasília, DF, 27 mai. 2021. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/web/dou/-/lei-n-14.154-de-26-de-maio-de-2021-322209993>>
- CARDOSO, M. S. S. Erros inatos do metabolismo dos hidratos de carbono. 2014. 44 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2014.
- CARO, N. A. R.; CORNEJO, V.; GUEVARA-MORALES, J. M.; ECHEVERRI-PEÑA, O. Y. Advances and Challenges in Classical Galactosemia. Pathophysiology and Treatment. *Inborn Errors of Metabolism and Screening*, v. 10, e20210026, 2022.
- CERONE, J.; RIOS, A. Galactosemia. *Pediatrics in Review*, v. 40, n. 1, p. 24-27, 2019.
- COELHO, A. I.; RAMOS, R.; GASPAR, A.; COSTA, C.; OLIVEIRA, A.; DIOGO, L.; GARCIA, P.; PAIVA, S.; MARTINS, E.; TELES, E. L.; RODRIGUES, E.; CARDOSO, M. T.; FERREIRA, E.; SEQUEIRA, S.; LEITE, M.; SILVA, M. J.; ALMEIDA, I. T.; VICENTE, J. B.; RIVERA, I. A. Frequent splicing mutation and novel Missense mutation color the updated mutational spectrum of classic galactosemia in Portugal. *Inherited Metabolic Disease*, v.37, n.1, p. 43-52, 2014.
- COELHO, A. I.; RUBIO-GOZALBO, M. E.; VICENTE, J. B.; RIVERA, I. Sweet and sour: an update on classic galactosemia. *Inherited Metabolic Disease*, v. 40, p. 325-342, 2017.
- DAENZER, J. M. I.; RASMUSSEN, S. A.; PATEL, S.; MCKENNA, J.; FRIDOVICH-KEIL, J. L. Neonatal GALT gene replacement offers metabolic and phenotypic correction through early adulthood in a rat model of classic galactosemia. *Inherited Metabolic Disease*, v. 45, p. 203–214, 2021.
- DELNOY, B.; COELHO, A. I.; RUBIO-GOZALBO, M. E. Current and Future Treatments for Classic Galactosemia. *Personalized medicine*, v.11, n. 2, p. 75-89, 2021.
- DELNOY, B.; HASKOVIC, M.; VANOEVERLEN, J.; STEINBUSCH, L. K. M.; VOS, E. N.; KNOOPS, K.; ZIMMERMANN, L. J. I.; NOGA, M.; LEFEBER, D. J.; MARTINI, P. G. V.; COELHO, A. I.; RUBIO-GOZALBO, M. E. Novel mRNA therapy restores GALT protein and enzyme activity in a zebrafish model of classic galactosemia. *Inherited Metabolic Disease*, v. 45, p. 748–758, 2022.
- DEMIRBAS, D.; COELHO, A. I.; RUBIO-GOZALBO, M. E.; BERRY, G. T. Hereditary galactosemia. *Metabolism*, v. 83, p. 188–196, 2018.
- FRIDOVICH-KEIL, J. L.; CARLOCK, G.; PATEL, S.; POTTER, N. L.; COLES, C. D. Acute and early developmental outcomes of children with Duarte galactosemia. *JIMD Reports*, v. 63, p. 101–106, 2021.
- GARCIA, D. F. Análise do perfil genotípico de pacientes com galactosemia clássica e estudo da relação do genótipo com o fenótipo. 2015. 118 p. Tese (Doutorado em Genética) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2015.
- JUMBO-LUCIONI, P. P. Diversity of approaches to classic galactosemia around the world: a comparison of diagnosis, intervention and outcomes. *Inherited Metabolic Disease*, v.35, n.6, p. 1037-1049, 2012.
- MAROULIS, V.; AGATHANGELIDIS, A.; SKOUMA, A.; SDOGOU, T.; PAPADAKIS, M. N.; PAPAKONSTANTINOUE, GIRGINOUDIS P.; VORGAS, C. E.; ALEPOROU V.; KOLLIA P. Molecular characterization of novel and rare DNA variants in patients with galactosemia. *Frontiers in Genetics*, v. 14, 1266353, 2023.
- MARSHALL, W. J.; BANGERT, S. K.; LAPSLEY, M.; tradução DEGAKI, T. L. [et al.]. Química clínica. 7ª Edição, Rio de Janeiro: Elsevier, 2013, 376 p.
- MCCORVIE T. J.; TIMSON, D. J. In silico prediction of the effects of mutations in the human UDP-galactose 4'-epimerase gene: Towards a predictive framework for type III galactosemia. *Gene*, v. 524, n. 2, 2013.
- MCCORVIE T.J. et al. Misfolding of galactose 1-phosphate uridylyltransferase can result in type I galactosemia. *Biochimica et Biophysica Acta*, v. 1832, n. 8 p. 1279–1293, 2013.
- PALMA, D.; OLIVEIRA, F. L. C.; ESCRIVÃO, M. A. M. S. Nutrição Clínica na Infância e Adolescência. Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar UNIFESP/Escola Paulista de Medicina. 3ª ed. São Paulo: Ed. Manole, 2009, 661p.
- SILVA, G. G.; LOPES, L. A. Intolerância a lactose e galactosemia: importância dos processos



- metabólicos. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v. 11, n. 4, p. 57-62, 2015.
- SUCCOIO, M.; SACCHETTINI, R.; ROSSI, A.; PARENTI, G.; RUOPPOLO, M. Galactosemia: Biochemistry, Molecular Genetics, Newborn Screening, and Treatment. **Biomolecules**, v. 12, n. 7, p. 968, 2022.
- TIMSON, D. J. The molecular basis of galactosemia - Past, present and future. **Gene**, v. 589, 133–141, 2016.
- TIȘA, I. B.; ACHIM, A. C.; COZMA-PETRUȚ, A. The Importance of Neonatal Screening for Galactosemia. **Nutrients**, v. 15, n. 1, 10, 2023.
- VIGGIANO, E.; MARABOTTI, A.; POLITANO, L.; BURLINA, A. Galactose-1-phosphate uridylyltransferase deficiency: A literature review of the putative mechanisms of short and long-term complications and allelic variants. **Clinical Genetics**, v. 93, p. 206–215, 2018.
- WADA, Y.; KIKUCHI, A.; ARAI-ICHINOI, N.; SAKAMOTO, O.; TAKEZAWA, Y.; IWASAWA, S.; NIIHORI, T.; NYUZUKI, H.; NAKAJIMA, Y.; OGAWA, E.; ISHIGE, M.; HIRAI, H.; SASAI, H.; FUJIKI, R.; SHIROTA, M.; FUNAYAMA, R.; YAMAMOTO, M.; ITO, T.; OHARA, O.; NAKAYAMA, K.; AOKI, Y.; KOSHIBA, S.; FUKAO, T.; KURE, S. Biallelic GALT pathogenic variants cause a novel type of galactosemia. **Genetics in Medicine**, v. 21, p. 1286–1294, 2019.
- RASMUSSEN, S. A.; DAENZER, J. M. I.; FRIDOVICH-KEIL, J. L. A pilot study of neonatal GALT gene replacement using AAV9 dramatically lowers galactose metabolites in blood, liver, and brain and minimizes cataracts in GALT-null rat pups. **Inherited Metabolic Disease**, v. 44, p. 272–281, 2021.
- BROPHY, M. L.; CHEN, T. W.; LE, K.; TABET, R.; AHN, Y.; MURPHY, J. E.; BELL, R. D. AAV-mediated gene therapy rescues GALT activity and reduces ER stress in classic galactosemia. **Molecular Therapy**, v. 28, 303, 2020.
- BROPHY, M. L.; STANSFIELD, J. C.; AHN, Y.; CHENG, S. H.; MURPHY, J. E.; BELL, R. D. AAV-mediated expression of galactose-1-phosphate uridylyltransferase corrects defects of galactose metabolism in classic galactosemia patient fibroblasts. **Inherited Metabolic Disease**, v. 45, p. 481–492, 2022.
- BALAKRISHNAN, B.; AN, D.; NGUYEN, V.; DEANTONIS, C.; MARTINI, P. G. V.; LAI, K. Novel mRNA-based therapy reduces toxic galactose metabolites and overcomes galactose sensitivity in a mouse model of classic galactosemia. **Molecular Therapy**, v. 28, p. 304–312, 2020.
- BANFORD, S.; MCCORVIE, T. J.; PEY, A. L.; TIMSON, D. J. Galactosemia: Towards pharmacological chaperones. **Personalized Medicine**, v. 11, p. 106, 2021.
- LAI, K.; BOXER, M. B.; MARABOTTI, A. GALK inhibitors for classic galactosemia. **Future Medicinal Chemistry**, v. 6, n. 9, p. 1003–1015, 2014.
- HU, X.; ZHANG, Y. Q.; LEE, O. W.; LIU, L.; TANG, M.; LAI, K.; BOXER, M. B.; HALL, M. D.; SHEN, M. Discovery of novel inhibitors of human galactokinase by virtual screening. **Computer-Aided Molecular Design**, v. 33, p. 405–417, 2019.
- US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov Database Identifier NCT04117711, Safety and Pharmacokinetics of AT-007 in Healthy Subjects and in Adult Subjects with Classic Galactosemia. 2024. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04117711>. Accessed: 17 March 2026).
- BALAKRISHNAN, B.; NICHOLAS, C.; SIDDIQI, A.; CHEN, W.; BALES, E.; FENG, M.; JOHNSON, J.; LAI, K. Reversal of aberrant PI3K/Akt signaling by Salubrinal in a GalT-deficient mouse model. **Biochim. Biophys. Acta - Molecular Basis of Disease**, v. 1863, n. 12, p. 3286–3293, 2017.
- BALAKRISHNAN, B.; SIDDIQI, A.; MELLA, J.; LUPO, A.; LI, E.; HOLLIEN, J.; JOHNSON, J.; LAI, K. Salubrinal enhances eIF2 α phosphorylation and improves fertility in a mouse model of classic galactosemia. **Biochim. Biophys. Acta - Molecular Basis of Disease**, v. 1865, n. 11, 165516, 2019.