

## **ORIENTAÇÕES CLÍNICAS INTERNACIONAIS PARA A ABORDAGEM DA GALACTOSÉMIA CLÁSSICA: DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E SEGUIMENTO**

### **O que é isto**

Um resumo da orientação para o diagnóstico, tratamento e acompanhamento de doentes com galactosémia clássica (GC), de aplicação mundial, sempre que possível baseado em evidências científicas, caso contrário na opinião de peritos.

### **Utilizadores alvo desta orientação**

Médicos, dietistas, psicólogos, terapeutas da fala e da linguagem, e outros membros de equipas multidisciplinares envolvidos na prestação de cuidados a doentes com GC.

### **Força da recomendação**

A cada recomendação é atribuído um grau: recomendação forte: ++, recomendação opcional: +. A força da recomendação é baseada em evidências científicas disponíveis que suportam a recomendação. A força da recomendação é sempre opcional quando a recomendação se baseia na opinião de peritos.

### **Recomendações**

Por favor, leia a orientação completa para obter informação complementar, que fornece o contexto e as informações adicionais para as recomendações. Exceto quando mencionado explicitamente, todas as recomendações foram alcançadas com 100% de consenso.

### **Nota**

Esta orientação representa a evidência científica obtida em áreas pré-definidas até outubro de 2015, e a sua atualização encontra-se prevista para os próximos dez anos.

## RECOMENDAÇÕES

### **DIAGNÓSTICO**

#### **Recomendação #1 (+)**

Os médicos deverão confirmar o diagnóstico de GC através da determinação da atividade enzimática GALT em eritrócitos (nula ou significativamente diminuída), e/ou análise do gene *GALT*. É suficiente confirmar o diagnóstico através de análise genética se as mutações detetadas são descritas como causadoras de doença em bases de dados de variações genéticas (Calderon et al. 2007; [http://www.arup.utah.edu/database/galt/galt\\_welcome.php](http://www.arup.utah.edu/database/galt/galt_welcome.php)) e ambos os progenitores biológicos são portadores de uma mutação.

#### **Recomendação #2 (opinião de peritos, +)**

Os médicos deverão tratar os doentes com atividade enzimática GALT inferior a 10% e/ou mutações patogénicas em ambos os alelos *GALT*, incluindo a p.S135L, com uma dieta restrita em galactose. Não existem evidências científicas suficientes para concluir se os doentes com atividade GALT residual entre 10-15%, determinada em eritrócitos, deverão ou não ser tratados.

#### **Recomendação #3 (opinião de peritos, +)**

Recomenda-se que não se tratem os doentes com a variante Duarte.

### **ABORDAGEM NUTRICIONAL**

#### **Recomendação #4 (++)**

Os médicos devem iniciar imediatamente uma dieta restrita em galactose (por exemplo à base de soja, hidrolisados de caseína ou fórmula elementar) se existir uma suspeita de GC numa criança, sem esperar pela confirmação do diagnóstico.

#### **Recomendação #5 (opinião de peritos, +)**

Recomenda-se que se tratem os doentes GC, durante toda a vida, com uma dieta restrita em galactose que só elimina fontes de lactose e galactose de produtos lácteos, mas permite galactose de fontes não lácteas que contribuem para níveis mínimos de galactose. Dentro desta definição aceita-se que pequenas porções de galactose estão presentes em determinados queijos maturados e em caseinatos. Presentemente, não existem evidências científicas suficientes para suportar uma recomendação específica para a quantidade de galactose permitida na dieta de acordo com a idade.

#### **Recomendação #6 (+)**

Recomenda-se a permissão, na dieta para a GC, de qualquer quantidade e tipo de frutos, vegetais, legumes, produtos não-fermentados à base de soja, queijos maturados (com conteúdo em galactose < 25 mg/100g), e os aditivos alimentares caseinato de sódio e cálcio. Embora com conteúdo superior em galactose, todos os produtos fermentados à base de soja podem ser permitidos nas pequenas quantidades que são normalmente usadas na alimentação.

#### **Recomendação #7 (+)**

Recomenda-se uma avaliação nutricional anual da ingestão de cálcio e vitamina D através da determinação dos níveis plasmáticos de 25-OH-vitamina D. Se necessário, o cálcio e a vitamina

D devem ser suplementados de acordo com as recomendações específicas para cada faixa etária e aplicadas à população em geral.

### **SEGUIMENTO BIOQUÍMICO**

#### **Recomendação #8 (++)**

Durante o primeiro ano de vida, os médicos devem medir os níveis eritrocitários de Gal-1-P ao diagnóstico e três e nove meses após início da restrição dietética em galactose.

#### **Recomendação #9 (opinião de peritos, +)**

Recomenda-se a determinação anual dos níveis eritrocitários de Gal-1-P após o primeiro ano de vida até à definição de uma linha de base individual.

#### **Recomendação #10 (opinião de peritos, +)**

Recomenda-se a determinação dos níveis eritrocitários de Gal-1-P sempre que haja aumento do consumo de galactose ou se suspeite de intoxicação.

#### **Recomendação #11 (opinião de peritos, +)**

A utilidade clínica da determinação seriada de galactitol plasmático ou urinário é limitada.

## **COMPLICAÇÕES A LONGO PRAZO**

### **DESENVOLVIMENTO COGNITIVO**

#### **Recomendação #12 (++)**

Os médicos devem referenciar os doentes para avaliação do quociente de desenvolvimento (QD) e quociente intelectual (QI) para obterem uma medição validada das capacidades de desenvolvimento e cognitivas. No mínimo, os testes devem ser efetuados aos:

2-3 anos: para avaliar a linguagem precoce e o desenvolvimento motor, a tempo de ser efetuada uma intervenção precoce, utilizando como instrumento um teste standardizado, tal como a *Bayley Scale of Infant and Toddler Development* (BSID) ou semelhante.

4-5 anos: para avaliar a aptidão escolar e a necessidade de terapia ocupacional ou da fala, utilizando como instrumento um teste standardizado, tal como a *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence* (WPPSI) ou semelhante.

8-10 anos: para avaliar o desenvolvimento cognitivo e áreas específicas fortes e fracas, e a necessidade de terapias especializadas, utilizando como instrumento um teste standardizado, tal como a *Wechsler Intelligence Scale for Children* (WISC) ou semelhante.

12-14 anos: para avaliar o desenvolvimento cognitivo e áreas específicas fortes e fracas, e a necessidade de terapias especializadas, utilizando como instrumento um teste standardizado, tal como a *Wechsler Intelligence Scale for Children* (WISC) ou semelhante.

A partir dos 15 anos: de acordo com as necessidades, questões específicas. Ter em consideração a possibilidade de combinar a avaliação da fala e linguagem (Recomendação #15) e a avaliação do desenvolvimento psico-social (Recomendação #21).

**Recomendação #13 (opinião de peritos, +)**

Para determinar o estado funcional do doente, quando uma avaliação formal não é possível ou quando são necessárias avaliações adicionais entre datas pré-determinadas, recomenda-se a utilização de um questionário validado ao progenitor/cuidador tal como o *Adaptive Behavior Assessment System* (ABAS) ou semelhante.

**Recomendação #14 (opinião de peritos, +)**

Recomenda-se a avaliação clínica da função executiva dos doentes, se possível em consulta, tomando especial atenção ao processamento da linguagem e compreensão da visão espacial. Em crianças (8-10 anos), como primeiro rastreio, utilizar o *Behavior Rating Inventory of Executive Function* (BRIEF), e em adolescente (12-14 anos) e jovens adultos (18-20 anos) usar o *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery* (CANTAB), o *Amsterdam Neuropsychological Tasks Program* (ANT) ou semelhante, com acompanhamento posterior, se necessário.

**FALA E LINGUAGEM****Recomendação #15 (++)**

Todas as crianças co GC devem ser rastreadas para atrasos de fala e linguagem nas idades de 7-12 meses, 2 anos, 3 anos e 5 anos; ter em consideração a possibilidade de combinar com a avaliação de alterações cognitivas (Recomendação #12). Se as crianças demonstrarem um desenvolvimento da fala e linguagem baixo ou no limite inferior do normal, deverá proceder-se a uma avaliação global.

**Recomendação #16 (opinião de peritos, +)**

Recomenda-se que uma avaliação da fala e linguagem inclua uma avaliação da audição, uma breve avaliação da comunicação pré-linguística (< 2 anos de idade) e da utilização de linguagem expressiva, recetiva e pragmática, análise da estrutura-função, discurso motor (observação da respiração, ressonância, voz, articulação), e inteligibilidade da fala em todas as crianças que não atinjam as aquisições esperadas. Recomenda-se também uma avaliação cognitiva se existir suspeita de outra doença.

**Recomendação #17 (opinião de peritos, +)**

Para as crianças que não atinjam as aquisições esperadas a nível de fala e linguagem, recomenda-se um tratamento baseado nas orientações para tratamento de alterações de fala, linguagem e voz na população em geral.

**COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS****Recomendação #18 (++)**

Os médicos devem avaliar o envolvimento neurológico nos doentes com GC através de exame clínico a partir dos 2-3 anos. Este exame deve incluir avaliação de ataxia, tremor, dismetria e distonia. Se for detetado um défice neurológico específico, aconselha-se a monitorização da sua evolução através de um método específico. Sugere-se a avaliação anual dos doentes adultos e registo dos progressos, se os houver. Os doentes pediátricos devem ser examinados mais frequentemente (a cada 6 meses) de forma a identificar problemas neurológicos potencialmente modificáveis/resolúveis.

**Recomendação #19 (+)**

Recomenda-se inquirir os doentes ou seus cuidadores acerca do aparecimento de convulsões ou de sintomas semelhantes desde a última avaliação e efetuar um EEG, se indicado.

**Recomendação #20 (opinião de peritos, +)**

Não se recomenda a imagiologia cerebral e medular por rotina no seguimento dos doentes com GC. Nos doentes que apresentam sintomas e sinais neurológicos significativos ou progressivos, a imagiologia poderá ser necessária para (1) determinar a presença de patologia adicional ou (2) definir o desenvolvimento e progressão dos achados neuro-radiológicos nos doentes individuais.

**DESENVOLVIMENTO PSICO-SOCIAL****Recomendação #21 (opinião de peritos, +)**

Recomenda-se o rastreio nas crianças de défices psico-sociais, incluindo doenças do espectro do autismo, problemas de integração sensorial, depressão e ansiedade, utilizando questionários estandardizados tal como o *Behavior Assessment System for Children, Second Edition* (BASC-2) em inglês ou uma ferramenta equivalente noutra língua. Recomenda-se a realização deste rastreio aos 2 anos de idade em combinação com o rastreio de atrasos de fala e linguagem (Recomendação #15) e combinar este rastreio com a avaliação de desenvolvimento realizada nas idades 4-5 anos, 8-10 anos e 12-14 anos (Recomendação #12).

**Recomendação #22 (+)**

Recomenda-se a avaliação de problemas de saúde mental nos doentes adultos através de questionários validados que incluem escalas breves para Ansiedade e Depressão, tal como o *NIH PROMIS Questionnaires*, *Beck Anxiety Inventory* (BAI), *Beck Depression Inventory* (BDI) ou semelhantes. Nos adultos, recomenda-se a discussão de situações do dia a dia, de trabalho ou educação, satisfação com as relações sociais, e intimidade sexual durante as visitas dos doentes em ambulatório, e referenciar para consulta profissional, se necessário.

**Recomendação #23 (opinião de peritos, ↓)**

Não se recomenda avaliações da qualidade de vida (*Health-Related Quality of Life – HRQoL*) por rotina.

**ENDOCRINOLOGIA / FERTILIDADE****Recomendação #24 (++)**

As raparigas com GC devem ser rastreadas para hipogonadismo hipergonadotrófico se atingirem a idade de 12 anos sem caracteres sexuais secundários suficientes ou se atingirem os 14 anos sem menstruações regulares. O rastreio deve incluir a determinação dos níveis de FSH (*follicle-stimulating hormone* ou hormona folículo-estimulante) e de 17-beta-estradiol.

**Recomendação #25 (opinião de peritos, +)**

Para determinar a idade de início do tratamento, recomenda-se considerar os níveis de FSH, crescimento, e maturidade psico-social de cada rapariga individualmente. Para indução da puberdade, utiliza-se uma dose baixa de estrogénio, com aumento progressivo da mesma, em combinação com progesterona cíclica para menstruações regulares. Recomenda-se o eventual encaminhamento para um endocrinologista pediátrico.

**Recomendação #26 (opinião de peritos, +)**

Recomenda-se a não utilização dos níveis de hormona anti-Mülleriana e de imagiologia ovárica para o seguimento regular, visto estes não terem demonstrado prever com precisão o desenvolvimento pubertário e a fertilidade.

**Recomendação #27 (+)**

Não se recomenda o acompanhamento endocrinológico nas variantes Duarte de Galactosémia, dado não haver evidências científicas de que os ovários são afetados.

**Recomendação #28 (opinião de peritos, +)**

Recomenda-se que as raparigas e mulheres com GC, que passaram pela puberdade e estabeleceram períodos menstruais regulares, sejam monitorizadas anualmente em relação a anomalias menstruais, amenorreia secundária e sintomas de insuficiência ovárica primária (POI). Alterações nas menstruações e sintomas de POI devem ser avaliadas através da determinação dos níveis séricos de FSH. A determinação dos níveis de hormona anti-Mülleriana não é útil para determinar se uma mulher sofrerá de POI, mas poderá ser útil para ajudar a identificar mulheres em risco iminente de POI quando esses níveis são indetetáveis. Ecografia e RMN não são recomendadas a não ser devido a outra indicação clínica.

**Recomendação #29 (opinião de peritos, +)**

Recomenda-se que mulheres com hipogonadismo hipergonadotrófico ou insuficiência ovárica primária devem ter aconselhamento e ajuda acerca das suas opções reprodutivas e na gestão das menstruações irregulares ou ausentes. A terapia de substituição hormonal deve ser iniciada com o aparecimento de amenorreia secundária para reduzir o risco de osteoporose e de outras complicações derivadas da insuficiência ovárica primária.

**Recomendação #30 (++)**

Recomenda-se o encaminhamento para endocrinologia da reprodução às mulheres que desejem engravidar e foram incapazes de o fazer naturalmente, ou às mulheres que desejem aconselhamento adicional acerca das opções de tratamento da fertilidade, incluindo doação de oócitos.

**Recomendação #31 (opinião de peritos, +)**

Recomenda-se dar aconselhamento acerca de métodos de controlo da natalidade às mulheres que não desejem uma gravidez. Enquanto que os contraceptivos orais e transdérmicos podem oferecer controlo do ciclo, proteção óssea a atenuação de afrontamentos, podem falhar o adequado controlo da natalidade nas mulheres com níveis elevados de FSH. Um dispositivo intra-uterino fornece a menor taxa de falha.

**Recomendação #32 (opinião de peritos, +)**

A preservação da fertilidade pode não ter êxito. Atualmente, as técnicas de preservação da fertilidade ainda não são utilizadas na prática diária. Recomenda-se que a preservação da fertilidade só deve ser oferecida às raparigas com GC, numa idade pré-púbere precoce, após aprovação pelos conselhos de ética das instituições.

**Recomendação #33 (+)**

Não se recomenda o acompanhamento endocrinológico de rotina dos homens.

## **DOENÇA ÓSSEA**

### **Recomendação #34 (++)**

Os médicos devem avaliar a densidade mineral óssea (BMD – *bone mineral density*) através de osteodensitometria (DEXA - exame de absorciometria radiológica de dupla energia) apropriada para a idade.

### **Recomendação #35 (opinião de peritos, +) (consenso: 93%)**

Recomenda-se o rastreio de BMD aos 8-10 anos de idade. Na evidência de uma densidade óssea reduzida (Z-score  $\leq -2,0$ ), aconselha-se o acompanhamento de acordo com as orientações correntes respeitantes à doença óssea pediátrica. Na ausência de densidade óssea reduzida, recomenda-se a repetição do exame de osteodensitometria quando se completar a puberdade. Recomenda-se o acompanhamento posterior a cada cinco anos e instituição de tratamento de acordo com as recomendações WHO FRAX.

### **Recomendação #36 (+)**

Recomenda-se, em todos os doentes co GC, uma avaliação nutricional minuciosa, otimização da ingestão de cálcio se necessário, monitorização e eventual suplementação com vitamina D, avaliação do estado hormonal e eventual terapia de substituição hormonal, assim como aconselhamento de exercício regular e avaliação de problemas esqueléticos e de fraturas clinicamente significativas. A suplementação de vitamina K pode ser benéfica quando combinada com a adequada ingestão de cálcio e vitamina D, mas atualmente não existem evidências científicas suficientes para recomendar o uso de vitamina K por rotina.

### **Recomendação #37 (opinião de peritos, +)**

Atualmente, não existem evidências científicas suficientes que justifiquem a determinação de marcadores de remodelação óssea nos doentes com GC.

## **CATARATA**

### **Recomendação #38 (++)**

Os médicos devem enviar os doentes para um oftalmologista para avaliação da presença de catarata na altura do diagnóstico.

### **Recomendação #39 (+)**

Recomenda-se o acompanhamento oftalmológico dos doentes com catarata ao diagnóstico até sua resolução completa.

### **Recomendação #40 (+)**

Recomenda-se o rastreio oftalmológico em todos os doentes que não cumprem a dieta instituída.

The translation was performed by Isabel Rivera, PhD and Rita Jotta, MD.