



Cuba Salud

IV Convención
Internacional de Salud
17-21 de octubre, 2022

Resultados del Diagnóstico Bioquímico de la Galactosemia en el Centro Nacional de Genética Médica: 2018-2020

Lic. Jazminia Anayl Moreno Arango ¹

Lic. Iovana Fuentes Cortés ²

Dra. Laritza Martínez Rey ³

Téc Jany Perryman Pérez ⁴

¹ Centro Nacional de Genética Médica/Genética Bioquímica, La Habana, Cuba, jamar@cngen.sld.cu

² Centro Nacional de Genética Médica/Genética Bioquímica, La Habana, Cuba, ifuentes@cngen.sld.cu

³ Centro Nacional de Genética Médica/Genética Bioquímica, La Habana, Cuba, laritzam@infomed.sld.cu

⁴ Centro Nacional de Genética Médica/Grupo de Informática, La Habana, Cuba, janyperryman@cngen.sld.cu

Resumen: Introducción: La Galactosemia es un desorden hereditario que se caracteriza por la acumulación de la galactosa en sangre y tejidos, presentándose los signos clínicos en los primeros días de vida. Tras deficiencias encontradas en el Programa Nacional de Galactosemia se implementó una nueva estrategia de trabajo para el diagnóstico bioquímico en el Centro Nacional de Genética Médica (CNGM). Objetivo: Describir los resultados del diagnóstico bioquímico de la Galactosemia tras la implementación de la nueva estrategia desde el 2018 hasta el año 2020 en el CNGM. Materiales y Métodos: Se realizó un estudio observacional descriptivo transversal. De un universo de 331087 individuos nacidos en Cuba entre el 2018 y 2020, fueron analizados para el diagnóstico bioquímico 556 pacientes que resultaron positivos en el Programa de Pesquisa Neonatal de Galactosemia. Se utilizaron dos métodos espectrofotométricos: cuantificación de Galactosa y determinación de la actividad de Galactosa-1- Fosfato Uridil Transferasa. Resultados: Se identificaron en el diagnóstico bioquímico dos casos de Galactosemia Clásica. Conclusiones: La aplicación de la nueva estrategia implementada permitió disminuir la cantidad de pacientes sin diagnóstico bioquímico de Galactosemia Clásica, garantizando una mayor eficiencia del programa lo cual demuestra la especial relevancia que representa la población pediátrica en nuestro país.

Palabras clave: galactosa, errores innatos, neonato

I.INTRODUCCIÓN

Los programas de detección temprana de enfermedades metabólicas en el recién nacido constituyen un acto de medicina preventiva dentro de la salud pública, que permiten la identificación precoz de desórdenes que pueden conducir potencialmente a problemas con graves consecuencias para la salud⁽¹⁾. En el año 2005 se inicia una nueva tecnología cubana para la pesquisa de la Galactosemia con el desarrollo del estuche *UMTEST- GAL*, por el Centro de Inmunoensayo, realizándose el diagnóstico bioquímico en el CNGM, específicamente en el laboratorio de Genética Bioquímica. La galactosa es un monosacárido de seis átomos de carbono que forma parte importante de la dieta desde el nacimiento. En circunstancias normales la conversión de galactosa en glucosa tiene lugar a través de la “vía Leloir”, ruta metabólica descrita en 1947 por el premio Nobel de química en 1970, Luis Federico Leloir. En la especie humana se conocen tres errores congénitos del metabolismo de la galactosa, cada uno de ellos debido a la mutación de un gen. Para los tres han sido identificadas diversas mutaciones alélicas responsables de un fenotipo bioquímico característico que condiciona a su vez determinadas manifestaciones clínicas⁽²⁾. La Galactosemia Clásica o Tipo I es producida por el déficit de la enzima Galactosa-1-Fosfato Uridil Transferasa (GALT) acumulándose Gal-1-Fosfato, Galactosa y Galactitol, responsables de las alteraciones hepáticas, renales y cerebrales. De no tratarse de forma precoz puede provocar lesiones en el hígado, insuficiencia renal, afectación del sistema nervioso central, retraso en el crecimiento, insuficiencia ovárica primaria, densidad mineral ósea disminuida y cataratas^(3,4). La deficiencia de Galactoquinasa o Tipo II únicamente se presenta en forma de cataratas debido a las altas concentraciones de galactitol en el cristalino aunque existen evidencias de hepatoesplenomegalia e hipoglicemia⁽⁵⁾. El déficit de Uridin Difosfo Galactosa-4-Epimerasa es considerada la de más difícil diagnóstico con la aparición de signos muy severos como daño renal y hepático, sordera, discapacidad intelectual y del desarrollo. Se han reconocido dos formas de Galactosemia Tipo III, una forma benigna y otra severa con actividad casi nula de la enzima con una frecuencia muy baja. No obstante, se plantea que en algunos pacientes se combinan signos y síntomas que responden a ambas^(6,7). En la actualidad el tratamiento consiste en dieta libre de galactosa⁽⁸⁾.

Debido a algunas deficiencias detectadas en el flujograma para el diagnóstico bioquímico de la Galactosemia Tipo I en el laboratorio de Genética Bioquímica, tales como: envío tardío de la muestra desde los centros provinciales al CNGM teniendo en cuenta la fecha de extracción declarada en la indicación (envejecimiento de la misma y degradación de la galactosa), conservación y cantidad inadecuada del fluido biológico que impide su procesamiento, presencia de sedimentos lo que responde a alteraciones en la fase pre-analítica (pretratamiento con ácido perclórico y posterior centrifugación) e incumplimiento en varias ocasiones del algoritmo establecido para el análisis de los casos según los parámetros del control de calidad del Programa; se implementó una nueva estrategia de trabajo a partir del año 2018. El objetivo del trabajo es describir los resultados del diagnóstico bioquímico de la Galactosemia tras la implementación de la nueva estrategia de trabajo desde el 2018 hasta el año 2020 en el CNGM.

II.MÉTODO

Se realizó un estudio observacional descriptivo transversal. De un universo de 331087 pacientes nacidos en el período 2018 y 2020 según Anuario Estadístico del Ministerio de Salud Pública, la muestra estuvo constituida por 556 casos que resultaron positivos para el Programa de Pesquisa Neonatal de Galactosemia^(9, 10,11). Inicialmente la metodología de trabajo para el diagnóstico bioquímico de la Galactosemia en el Laboratorio de Genética Bioquímica del CNGM estuvo concebida en dos etapas: cuantificación de la concentración de la galactosa en 70ul de sangre pretratada con ácido perclórico 0,33N en

proporciones 0,2ml:1ml respectivamente, después de un ayuno de 4 horas, una sola vez. El valor de referencia para la concentración de galactosa es menor o igual a 5mg/dl para un sujeto normal. En una segunda etapa si resultara positivo, entonces se procedía a la determinación de la actividad de GALT en 8ml de sangre con 100ul de Heparina, ya que la Galactosemia Clásica es el único tipo posible a estudiar en el CNGM hasta el momento. Se considera normal cuando las cifras son mayores o igual a 18,5 unidades/gramos de hemoglobina (U/gHb). La conservación de las muestras para ambas técnicas es a una temperatura entre 4° y 8°C, los reactivos fueron suministrados por las firmas *FLUKA*, *ALDRICH* y *SIGMA*, el equipo empleado es el espectrofotómetro Shimadzu UV-1700 y las lecturas se realizaron en cubetas de cuarzo a una longitud de onda 340nm en los dos procedimientos aplicados^(12, 13,14). En la nueva estrategia implementada, bajo las mismas condiciones analíticas antes mencionadas, a los casos con al menos dos resultados de concentración del metabolito positivos determinados en muestras y tiempos diferentes, de tres posibles a realizar, posteriormente se les cuantificó la actividad de GALT. Los casos definidos como positivos se remitieron a la Consulta de Atención Integral de Errores Innatos del Metabolismo.

III.RESULTADOS

Al analizar el comportamiento del diagnóstico bioquímico de la Galactosemia Clásica en el período 2018 -2020 de los casos derivados del Programa Nacional de Pesquisa Neonatal con resultados positivos; hubo dos diagnósticos para la enfermedad con un valor de 0,36% (2/556). En la etapa 2015-2017 se procesaron 1168 recién nacidos resultando uno positivo, lo que responde al 0,085 (1/1168). Si se comparan ambas etapas se observa aunque de manera discreta, una disminución en el número de casos sin diagnóstico (Figura 1). Además hubo una mejoría considerable en otros aspectos importantes como la calidad de las muestras recibidas y el cumplimiento de las diferentes fases del algoritmo de trabajo. En el 2018 de un total de 211 muestras de recién nacidos con valores positivos por *SUMA* recibidas en el CNGM, a un caso se le realizó la cuantificación de la actividad de GALT cuyo resultado fue normal, para un total de 21 pacientes con estudio no concluyente o sea sin valor enzimático precisado. En el año 2019 de 181 muestras recibidas fue posible cuantificar la actividad enzimática en 2 y de ellos uno correspondiente a Matanzas tuvo diagnóstico positivo, quedando 8 neonatos pendientes. Igual estrategia se aplicó en el 2020 y de 164 muestras, se diagnosticó un caso positivo de la provincia Granma, reportándose 17 sujetos con el estudio inconcluso.



Figura 1. Distribución de casos con resultado no concluyente por período.

En la distribución por regiones, la mayor cantidad de casos analizados con las técnicas confirmatorias para la Galactosemia se encontraron en las regiones occidental y oriental con 299 y 223 pacientes respectivamente. La distribución por provincias de los recién nacidos estudiados para la Galactosemia durante los tres años se comportó con destaque de las provincias La Habana y las Tunas. Y en menor cuantía pero con gran significación Matanzas y Granma. (Figura 2).

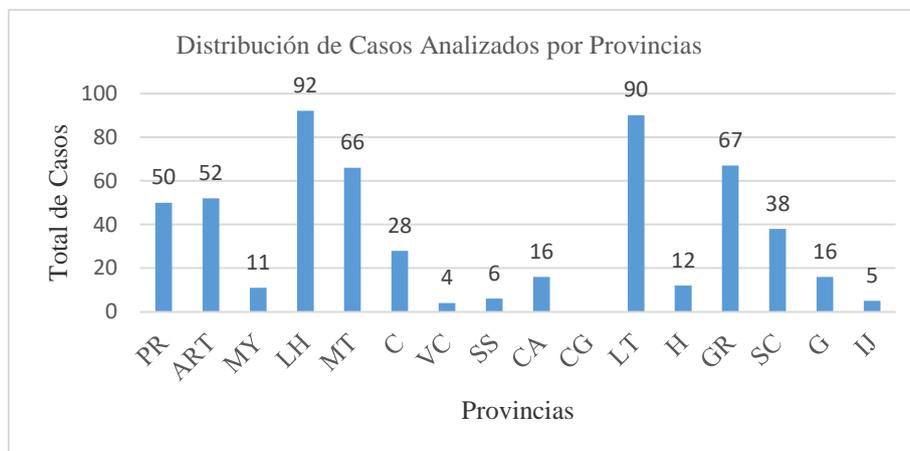


Figura 2. Distribución por provincias de los casos analizados en el período 2018-2020.

PR: Pinar del Río ART: Artemisa MY: Mayabeque LH: La Habana MT: Matanzas
 C: Cienfuegos VC: Villa Clara SS: Sancti Spiritus CA: Ciego de Ávila CG: Camagüey
 LT: Las Tunas H: Holguín GR: Granma SC: Santiago de Cuba G: Guantánamo
 IJ: Isla de Juventud

En la tabla 1 se describen características de los niños confirmados tales como: año de nacimiento, sexo, resultados de la pesquisa neonatal, valores de concentración de Galactosa y actividad de la enzima Galactosa-1-Fosfato Uridil Transferasa. Los pacientes diagnosticados son de uno y otro sexo, ambos resultaron positivos al tamizaje neonatal después de realizada la prueba del talón al quinto de día de nacido, como establece el Programa Nacional de Galactosemia y los valores obtenidos para el diagnóstico bioquímico, cuyas cifras están fuera de los valores de referencia del laboratorio.

Tabla 1: Descripción de los casos con diagnóstico positivo de Galactosemia Clásica.

Año	Total de casos	Sexo	Valor del Tamizaje Neonatal (mg/dl)	Primer valor de Galactosa (mg/dl)	Segundo valor de Galactosa (mg/dl)	Actividad Enzimática (U/gHb)
2018	1	M	17,15	6,67	10	12,92
2020	1	F	20,64	7,5	10,2	17,28

IV.CONCLUSIONES

La aplicación de la nueva estrategia implementada permitió disminuir la cantidad de pacientes sin diagnóstico bioquímico de Galactosemia Clásica, garantizando una mayor eficiencia del programa lo cual demuestra la especial relevancia que representa la población pediátrica en nuestro país.

REFERENCIAS

- 1-Marheco Teruel B. Manual de Normas y Procedimientos. Servicios de Genética Médica en Cuba. 2017[acceso:25/01/2021]. Disponible en: <http://www.ecimed.sld.cu/2019/06/06/manual-de-normas-y-procedimientos-servicios-de-genetica-medica-en-cuba/>
- 2- García FD. Clinical profile and molecular characterization of Galactosemia in Brazil: identification of seven novel mutations. *BMC Med Gen.*2016 [acceso:14/02/2021];17:39.doi: 10.1186/s12881-016-0300-8.
- 3- Delnoy B. Current and Future Treatments for Classic Galactosemia. *J Pers Med.* 2021[acceso:25/06/2020]; 11(2):75.doi:10.3390/jpm11020075
- 4- Magd A. Pilot study of classic galactosemia. Neurodevelopmental impact and other complications urge neonatal screening in Egypt. *J Adv Res.*2018[acceso:14/02/2021];12:39-45. doi:10.1016/j.jare.2018.02.001.
- 5- Rubio ME. Galactokinase deficiency: lessons from the GalNet registry. *Genet Med.*2021 [acceso:16/02/2021]; 23(1):202-10.doi:10.1038/s41436-020-00942-9.
- 6-Brokat A. Galactosemia Tipo III. *Biosaia.*2013[acceso:16/02/2021];2.Disponible en: <http://www.bioinfocabd.upo.es/biosaia>.
- 7- Kikuchi A. The discovery of GALM deficiency (Type IV Galactosemia) and newborn screening system of Galactosemia in Japan .*Int J Neonatal.*2021 [acceso:18/02/2021]; 7(4):68.doi:10.3390/ijns7040068.
- 8- Banford S. Galactosemia: Towards Pharmacological Chaperones. *J Pers Med.*2021 [acceso:18/02/2021];11(2):106.doi: 11020106.
- 9-Anuario Estadístico del Ministerio de Salud Pública.2018[acceso:16/03/2020] Disponible en: <http://www.bvscuba.sld.cu/2017/11/20/anuario-estadistico-de-salud-de-cuba/>.
- 10-Anuario Estadístico del Ministerio de Salud Pública.2019[acceso:16/03/2020] Disponible en: <http://www.bvscuba.sld.cu/2017/11/20/anuario-estadistico-de-salud-de-cuba/>.
- 11-Anuario Estadístico del Ministerio de Salud Pública.2020[acceso:16/03/2020] Disponible en: <http://www.bvscuba.sld.cu/2017/11/20/anuario-estadistico-de-salud-de-cuba/>.
- 12-Wallenfels K. Galaktosedehydrogenase aus pseudomonas sccharophila und deren anwendung als analytisches hilfsmittel. *Biochem Z.*1962 [acceso:15/02/2021]; 335 (6.): 559-73.
- 13- Rommel, K. Enzymatische Galaktosebestimmung im Blut und oraler Galaktose-Toleranztest. *Klin Wochenschr.*1968 [acceso:18/02/2021]; 46 (17):936-40. doi:10.1007/BF01747158.
- 14- Carrillo U. Galactosemia. Diagnóstico precoz mediante estudio enzimático. *Rev. cuba.pediatr.*2003 [acceso:15/02/2021]; 75(3). Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped>.