

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PERFIL MOLECULAR, FENOTÍPICO Y CLÍNICO DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO INICIAL DE GALACTOSEMIA REALIZADO MEDIANTE EL PROGRAMA NACIONAL DE TAMIZAJE DE COSTA RICA, EN LOS ÚLTIMOS 20 AÑOS (1 ENERO 2000 AL 31 DICIEMBRE 2021)

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Medicina para optar al grado y título de Especialista en Pediatría

Rebeca Koss Hernández

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

### **Dedicatoria**

A mis padres, la razón de todo lo que soy

### **Agradecimientos**

Agradezco a mi familia, mis amigos de residencia, y a todos los tutores involucrados en este proceso. Finalmente, a Gabriel, mi compañero de vida.

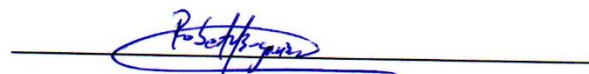
“Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en pediatría de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en el Programa de Posgrado pediatría”



Dr. Ramsés Badilla Porras, Jefe Departamento Genética HNN  
Tutor



Dr. Roberto Bogarín Solano, Profesor Posgrado de Pediatría, UCR  
Lector



Dr. Roberto Bogarín Solano, Coordinador Programa de Posgrado en la Especialidad en Pediatría



Dra. Rebeca Koss Hernández  
Sustentante

## Tabla de Contenidos

Portada.....	i
Dedicatoria y agradecimientos.....	ii
Hoja de aprobación.....	iii
Tabla de contenidos.....	iv
Resumen en español .....	v
Resumen en inglés.....	vi
Lista de cuadros.....	vii
Lista de figuras.....	viii
Lista de abreviaturas.....	ix
Licencia de Publicación.....	x
Introducción.....	1
Métodos.....	3
Resultados.....	6
Discusión.....	12
Conclusiones.....	22

## Resumen

**Objetivo:** La galactosemia es un trastorno congénito del metabolismo de los carbohidratos caracterizado por la incapacidad para metabolizar la galactosa, un azúcar contenido en productos lácteos, y convertirlo en glucosa. Este estudio hace una reseña de los pacientes con diagnóstico de galactosemia detectados en los últimos 20 años mediante el Programa Nacional de Tamizaje de Costa Rica, al describir sus perfiles moleculares, fenotípicos y clínicos.

**Métodos:** Se realizó una evaluación retrospectiva de los expedientes de 33 casos de pacientes con galactosemia entre enero del 2000 y diciembre de 2021. Los datos recopilados fueron de carácter clínico, bioquímico y genético, y posteriormente se realizó en análisis estadístico mediante los programas de EpiData y EpiInfo.

**Resultados:** Se encontró una distribución entre los sexos equitativa, 54.55% pacientes masculinos y 45.45% femeninos. La provincia con mayor prevalencia fue Cartago, y se documentó antecedente de consanguinidad en el 6.06% de los individuos. Se documentó que al momento de presentación, un 81.82% de los pacientes estaba sintomático, la mayoría de los cuales tenía alteraciones hepáticas. La mismas fueron en gran medida ictericia y alteración en las pruebas de función hepáticas. El 72.73% de los individuos presentó complicaciones, las más frecuentes siendo cataratas sin embargo un grupo no despreciable manifestó complicaciones cognitivas y psiquiátricas. La enzima mutada mas frecuente en nuestro medio es la GALK, es de notar que a nivel mundial se trata de la menos común. La mutación c.1144C>T (p.Gln382Ter) fue la más prevalente, detectada en 29 de los alelos estudiados.

**Conclusiones:** Este es el primer informe centroamericano sobre el perfil genético y fenotípico de individuos con galactosemia, el cual amplía a nivel mundial el conocimiento sobre la presentación, complicaciones y mutaciones de esta enfermedad.

## Summary

**Objective:** Galactosemia is a congenital disorder of carbohydrate metabolism characterized by the inability to metabolize galactose, a sugar contained in dairy products, and convert it into glucose. This study reviews patients diagnosed with galactosemia detected in the last 20 years by the National Neonatal Screening Program of Costa Rica, describing their molecular, phenotypic and clinical profiles.

**Methods:** A retrospective evaluation of the records of 33 cases of patients with galactosemia between January 2000 and December 2021 was conducted. The data collected was clinical, biochemical and genetic, and subsequently it was statistically analyzed using the programs of EpiData and EpiInfo.

**Results:** An equal distribution between sexes was found, with 54.55% male patients and 45.45% female patients. The province with the highest prevalence was Cartago, and a history of consanguinity was documented in 6.06% of individuals. It was documented that at the time of presentation, 81.82% of patients were symptomatic, most of whom had hepatic disorders. These were largely jaundice and altered liver function tests. 72.73% of the individuals presented complications, the most frequent being cataracts, however a large group also manifested cognitive and psychiatric complications. The most frequent mutated enzyme in our population is GALK, and it is noteworthy that worldwide it is the least common altered enzyme. The c.1144C>T mutation (p.Gln382Ter) was the most prevalent, detected in 29 of the alleles studied.

**Conclusions:** This is the first Central American report on the genetic and phenotypic profile of individuals with galactosemia, which expands the international knowledge on the presentation, complications and mutations of this disease.

**Lista de Tablas**

## Tabla

1	Hallazgos clínicos a la presentación.....	7
2	Mutaciones específicas en la población costarricense.....	11

### Lista de Figuras

Figura

1	Selección de los sujetos.....	4
2	Niveles plasmáticos de galactosa total al diagnóstico.....	10



### Lista de Abreviaturas

ALT: Alanina aminotransferasa

AST: Aspartato aminotransferas

DMO: Densidad mineral ósea

GALE: UDP-galactosa 4-epimerasa

GALK: Galactoquinasa

GALM: Galactosa epimerasa

GALT: Galactosa-1-fosfato uridililtransferasa

HNN: Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saénz Herrera”

IOP: Insuficiencia ovárica primaria

RCIU: Restricción del crecimiento intrauterino

TEA: Trastorno del espectro autista

TGI: Tracto gastrointestinal



UNIVERSIDAD DE  
COSTA RICA

SEP Sistema de  
Estudios de Posgrado

**Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.**

Yo, Rebeca Koss Hernandez, con cédula de identidad 115190335, en mi condición de autor del TFG titulado Perfil Molecular fenotípico y clínico de los pacientes con diagnóstico inicial de galactosemia realizado mediante el Programa Nacional de Tamizaje de Costa Rica en los últimos 20 años (1 enero 2000 al 31 diciembre 2021)

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI  NO \*

\*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: \_\_\_\_\_ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

  
FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

## Introducción

El primer informe detallado de un paciente con galactosemia fue realizado en 1917 por Friedrich Göppert. Este reporte ilustraba el exceso de galactosa en la orina de un paciente, y además afirmaba que la enfermedad tenía un carácter hereditario.<sup>1</sup> En los más de 100 años que han transcurrido desde ese reporte, se han realizado numerosos avances en cuanto al trasfondo molecular y bioquímico de esta enfermedad. La galactosemia es un error innato del metabolismo de los carbohidratos, causado por una alteración en alguna de las enzimas encargadas de metabolizar la galactosa. Defectos en cualquiera de estas enzimas causan un espectro de síntomas que van desde el paciente asintomático hasta la afectación grave neonatal.<sup>2</sup> La galactosemia clásica resulta de una alteración en la actividad enzimática de GALT (galactosa uridil transferasa), mientras que la galactosemia tipo II resulta de mutaciones en el gen que codifica para la enzima GALK (galactoquinasa).<sup>3</sup> Adicionalmente la galactosemia tipo III resulta de alteraciones en la enzima GALE (galactosa 4-epimerasa), y la recientemente descubierta tipo IV se presenta por mutaciones en la enzima GALM (galactosa epimerasa).<sup>4,5</sup> La enfermedad se hereda de manera autosómica recesiva y actualmente se conocen más de 300 polimorfismos que conducen a la galactosemia clásica, así como otros varios que resultan en los demás tipos de galactosemia.<sup>6,7</sup>

A pesar de ser una enfermedad rara, está asociada a una alta morbilidad y mortalidad si no es detectada y tratada a tiempo. Se han descrito complicaciones como falla para progresar, daño hepatocelular, cataratas, insuficiencia ovárica primaria y deterioro cognitivo severo. Virtualmente el 100% de los pacientes con galactosemia clásica pueden ser detectados mediante un adecuado programa de tamizaje bioquímico neonatal.<sup>8,9</sup>

La galactosemia es una enfermedad que se encuentra incluida en el Programa de Tamizaje Nacional de Costa Rica desde el año 2000. Sin embargo, no existe en la actualidad una caracterización de los pacientes diagnosticados con esta patología en la población costarricense. Esto motiva a realizar un estudio retrospectivo en el cual se documenten las características clínicas, fenotípicas y moleculares de los pacientes diagnosticados mediante

este programa. En el siguiente artículo presenta los hallazgos recopilados mediante dicho estudio.

## **Métodos**

### **Fuentes de información**

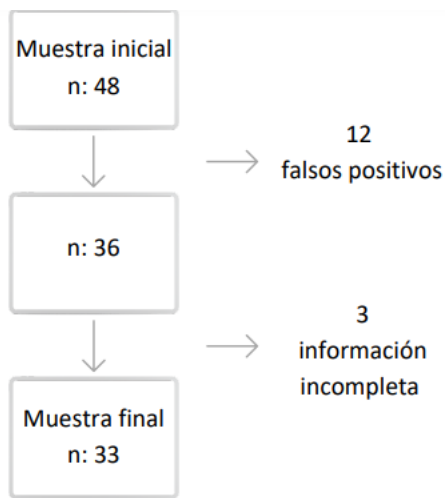
El estudio incluyó los expedientes médicos de 33 individuos que fueron diagnosticados con galactosemia después de un resultado alterado en el tamizaje neonatal entre el 1 de enero 2000 y el 31 diciembre 2021. Se compiló la información mediante la investigación del Expediente Digital en Salud (EDUS) y del expediente digital utilizado en el Hospital Nacional de Niños (HNN) para casos anteriores a julio del 2018, Medisys. Varios datos fueron obtenidos de expedientes físicos que se encuentran en el archivo del HNN. Se realizó un registro tanto físico como digital para cada paciente con datos demográficos, antecedentes familiares, manifestaciones en la presentación, complicaciones y hallazgos de laboratorio, así como los estudios moleculares respectivos.

En análisis bioquímico de los niveles de galactosa total fue realizado en el Laboratorio del Programa Nacional de Tamizaje neonatal bioquímico en el HNN mediante el método fluorescente de galactosa oxidasa. Para considerar la variable de alteración de pruebas de función hepática, los pacientes debían presentar aumento en los niveles de Bilirrubinas, AST y/o ALT. La densidad mineral ósea se estableció utilizando densitometría ósea. El análisis molecular de las mutaciones se realizó utilizando ADN extraído de los linfocitos periféricos de los pacientes. Este se analizó mediante la amplificación de los exones con la Reacción en Cadena de la Polimerasa y posteriormente mediante secuenciación capilar automatizada fluorescente.

### **Sujetos**

Los pacientes tienen seguimiento en el servicio de Genética y Metabolismo del HNN, inicialmente mensual y bimensualmente (hasta el año de edad) y luego anualmente. Son abordados por un equipo multidisciplinario que incluye especialistas en enfermedades metabólicas, enfermería, nutrición y trabajo social. La población estudiada incluye pacientes de todas las etnias, procedencias y de ambos sexos, así como una edad de 0 meses a 40 años, siempre y cuando se cumpliera la temporalidad establecida. Los criterios de exclusión fueron: pacientes con diagnóstico realizado fuera del rango temporal, pacientes con expedientes que tuviesen ausencia de más del 60% de las variables de interés y

pacientes que tamizaron positivos con elevación de galactosa sin confirmación molecular, o con otros diagnósticos que elevan galactosa. Se inició con una muestra total de 48 pacientes, sin embargo 12 de los sujetos presentaron un resultado falso positivo (10 casos de inmadurez hepática y 2 casos de enfermedad de Fanconi-Bickel). En 3 de los sujetos, fue imposible recabar el 60% de los datos, por lo que también fueron excluidos del estudio. La muestra final fue de 33 pacientes. Ver Figura 1.



**Figura 1.** Selección de los sujetos

Para explorar la procedencia de los pacientes se tomó la dirección de habitación registrada en EDUS así como Medisys. Al describir las complicaciones cognitivas, tanto deterioro en el aprendizaje como problemas de memoria se tomaron únicamente a los pacientes escolarizados (mayores de cinco años). Este mismo corte de edad fue utilizado para estudiar las complicaciones psiquiátricas (ansiedad, depresión y trastorno del espectro autista), con el fin de facilitar el diagnóstico certero de estas patologías.

El tratamiento estándar para todos los pacientes fue la administración de fórmula y dieta sin lactosa desde el momento en que se sospechó el diagnóstico. Este tratamiento universal no se tomó en cuenta para el estudio; en su lugar se estudiaron otros manejos que se dan de manera menos generalizada, como suplementos vitamínicos, cirugía de cataratas, terapia cognitiva y tratamiento para fertilización e irregularidades menstruales.

**Análisis estadístico**

El análisis estadístico se realizó mediante el uso del programa EpiData 3.1 (The EpiData Association, Odense, Dinamarca), así como el programa Epi Info™ 7.2.5.0. Se utilizaron métodos estadísticos descriptivos para analizar los resultados. Los valores para las variables numéricas analizadas se reportaron como media, moda, mediana, máximo y mínimo (percentiles 25-75), dependiendo de la normalidad de la distribución. Las variables categóricas fueron reportadas como números (%).

**Declaración ética**

El protocolo del estudio fue diseñado en conformidad con la Declaración de Helsinki de 1964 y fue aprobado por el Comité Ético Científico del HNN el 27 de octubre del 2021.

## **Resultados**

### **Resultados demográficos y antecedentes heredofamiliares**

De los 33 pacientes estudiados, 18 (54.55%) fueron hombres y 15 (45.45%) mujeres. En cuanto a la procedencia de los sujetos, la provincia con más sujetos fue Cartago, con un 33.33% de los individuos, seguida de San José con 30.3% y en tercer lugar de Limón con 15.15% de los casos. Las provincias con menos casos fueron Heredia y Puntarenas, cada una con un 3.03% de los casos. En el momento de realización del presente estudio, la media de la edad de los sujetos fue de 140 meses (11,6 años). La edad mínima fue de 13 meses mientras que el paciente con más edad tiene 262 meses (21.8 años). En cuanto a la edad de diagnóstico, la misma fue reportada en meses, y fue de 0 meses (menor a 30 días) en todos los casos excepto uno, cuya edad de diagnóstico fue de 8 meses.

Ninguno de los sujetos tuvo antecedentes heredofamiliares paternos o maternos de galactosemia, pero 5 pacientes (15.15%) tenían antecedentes heredofamiliares positivos en hermanos. Se detectó un antecedente de consanguinidad en 6.06% de los sujetos.

### **Resultados clínicos a la presentación**

Se detectó que un 81.82% (27 individuos) de los pacientes presentaban síntomas ya sea problemas relacionados con el TGI, crecimiento, o alteraciones hepáticas al momento del diagnóstico. Un resumen de estos se puede apreciar en la Tabla 1. En cuanto a los problemas del TGI, se encontró que un 15.15% de los pacientes presentaron vómitos, mientras que ninguno presentó diarrea o pobre esfuerzo alimenticio. Solamente 1 paciente (3.03%) presentó alteraciones en el crecimiento, ya que presentó RCIU, y tanto peso como talla baja para la edad al nacer. No se documentó hipoglicemia en ninguno de los pacientes estudiados.

Se documentó que un 78.79% de los pacientes presentaron diferentes alteraciones hepáticas al diagnóstico. Un 57.58% del total de pacientes presentaron ictericia, un 48.48% alteración en las pruebas de función hepática y un 9.09% presentó hepatomegalia. Se documentó que ninguno de los pacientes en este estudio presentó los síntomas más severos del período neonatal, incluyendo coagulopatía, sepsis, letargia o shock.



**Tabla 1.** Hallazgos clínicos a la presentación

<b>Síntoma</b>	<b>Número de casos</b>	<b>Frecuencia (%) (n total= 33)</b>
Alteraciones en TGI		
Vómitos	5	15.15
Diarrea	0	0
Pobre esfuerzo alimenticio	0	0
Retraso en el crecimiento	1	3.03
Alteraciones hepáticas	26	78.79
Ictericia	19	57.58
Alteración en PFH	16	48.48
Hepatomegalia	3	9.09
Complicaciones severas (sepsis, coagulopatía, letargia)	0	0

### **Complicaciones**

Se documentó que el 72.73% de los pacientes presentó algún tipo de complicación a lo largo de su seguimiento. El primer grupo de complicaciones analizadas fue la presencia de deterioro cognitivo, el cual se evidenció en un 33.33% del total de la población. Un 27.27% presentó un retraso en el lenguaje, el cual fue la complicación cognitiva más frecuente. En cuanto a los trastornos en el aprendizaje, un 27.27% de la muestra no fue incluida por la limitación de la edad (menor a 5 años). Sin embargo, dentro de la población que sí fue incluida, un 16.66% presentó alteraciones para el aprendizaje y fallo escolar. En ninguno de los pacientes estudiados se documentó un retraso severo del desarrollo global, así como tampoco se documentaron trastornos de memoria.

El segundo grupo de complicaciones estudiadas fueron las alteraciones del movimiento. Ninguno de los pacientes estudiados presentó este tipo de complicación ya fuera ataxia, tremor, distonía u otras anormalidades en la motora gruesa.

La presencia de cataratas es el tipo de complicación más frecuente en nuestro medio. Éstas se detectaron en un 45.45% de los pacientes y en su mayoría fueron bilaterales, ocurriendo en el 66.66% de los individuos en ambos ojos mientras que en el 33.33% de los pacientes fueron unilaterales. Hubo un 0% de recidiva o de complicaciones una vez que las cataratas desaparecieron o que fueron tratadas de manera quirúrgica.

La presencia de complicaciones psiquiátricas fue estudiada en esta población. Para esto, se excluyó el 27.27% (9 pacientes) de la población por su edad. Dentro de la población incluida, un 20,83% presentó comorbilidades psiquiátricas, un 16,66% presentó ansiedad (4 pacientes), en tanto que un 4,16% presentó síntomas de depresión. Ningún paciente presentó datos de trastorno del espectro autista.

La presencia de insuficiencia ovárica primaria también fue estudiada en la población, excluyendo los pacientes masculinos, así como las pacientes femeninas menores de 13 años. Dentro de la población incluida en esta variable, únicamente una paciente (12,5%), presentó esta patología.

La densidad mineral ósea fue evaluada, no obstante, en el 84.85% de los pacientes este parámetro no había sido medido durante su seguimiento. En 4 pacientes (un 12.12%) si fue posible documentar una reducción en la DMO mientras que en un paciente (3.03%) se documentó una DMO normal. Al momento de este estudio se documentó un 100% de supervivencia en la población incluida.

Con respecto a las edades de presentación de cada grupo de complicación, se documentó que las cataratas tuvieron una media de 7.6 meses, con un mínimo de 0 meses y un máximo de 104 meses. La moda fue de 0 meses, con 11 pacientes registrados. Las complicaciones psiquiátricas se presentaron en promedio a los 119.8 meses, mientras que las cognitivas en promedio se presentaron a los 81 meses.

### **Manejo**

El manejo de estos pacientes se clasificó en dos partes: las intervenciones realizadas durante el periodo neonatal y las intervenciones a largo plazo.

Durante el periodo neonatal, se constató que la gran mayoría, un 84.85% de los individuos, no requirió ninguna intervención, mientras que el 12.12% de los pacientes si la ameritó. De

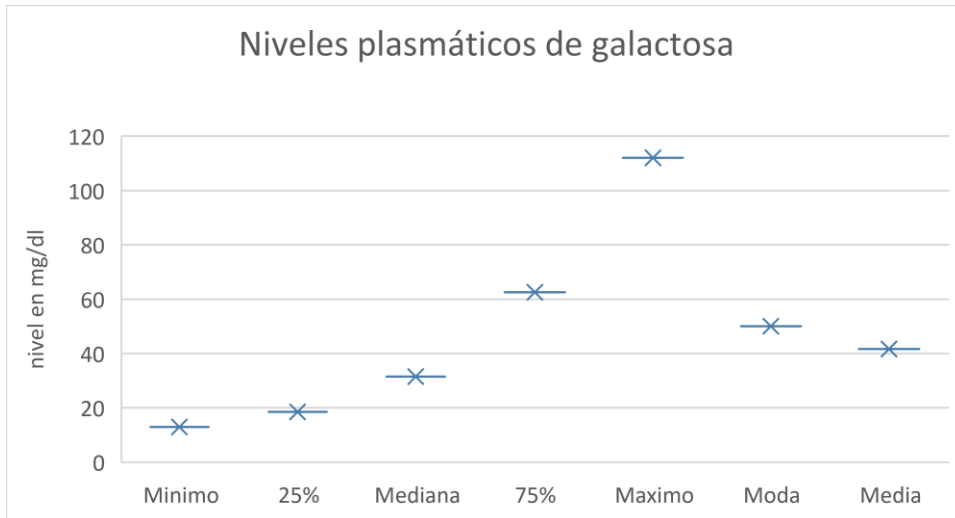
los individuos que requirieron un manejo especial durante este periodo, el 100% fue tratado con fototerapia. Ninguno de los pacientes requirió antibióticos, uso de cristaloides o aporte complementario de vitamina k. En uno de los pacientes (3.03%) se desconoce el manejo brindado durante el período neonatal, ya que el paciente permaneció hospitalizado en otro centro médico, y no se contó con los registros médicos necesarios para recopilar esta información.

En cuanto al manejo a largo plazo, los análisis indicaron que en general un 69.7% de los individuos requirió de intervenciones, mientras que un 30.3% no las necesitó. A un 60.61% (20 individuos) se les inició aporte con suplemento vitamínico (vitamina D y calcio). Se documentó que un 20% de los pacientes que presentaron cataratas, requirió intervención quirúrgica de las mismas. Un 27.27% de los pacientes requirió terapia cognitiva, ya fuera adecuación extracurricular o terapia del lenguaje.

Con respecto a las terapias de fertilidad y hormonales, únicamente una paciente (lo cual corresponde a un 12,5%) de las 8 pacientes femeninas mayores de 13 años requirió anticonceptivos orales como parte del manejo de IOP.

### **Resultados genéticos y bioquímicos**

El perfil bioquímico fue analizado para 32 de los 33 sujetos, ya que no se logró identificar el nivel de galactosa inicial para uno de los pacientes. Se obtuvo una mínima de 13 mg/dL, y un valor máximo de 112mg/dL. El promedio documentado fue de 41.65mg/dL, y la moda fue 50mg/dL. (Figura 2).



**Figura 2.** Niveles plasmáticos de galactosa total al diagnóstico

Un 48.48% de los pacientes presentó mutaciones en el gen *GALK1*, mientras que la alteración del gen *GALT* apareció en un 27.27% de los pacientes. Mutaciones en el gen *GALM*, gen de reciente diagnóstico como variante patogénica para galactosemia, fueron documentadas en 5 individuos (15.15% de los pacientes). El gen menos alterado fue el *GALE*, que se presentó en el 9.09% de los individuos (Tabla 2).

Al estudiarse el tipo de mutación presente, se evidenció que el 50% de los alelos alterados presentaba una mutación de cambio de sentido, mientras que el 43.93% de los alelos presentó una mutación sin sentido. Únicamente un 6.06% de las mutaciones eran deleciones. No se documentaron inserciones o mutaciones en el sitio de empalme.

La mutación más frecuentemente encontrada, documentada en 16 pacientes, fue la 1144C>T, en el exón 8 del gen *GALK1* la cual produce un cambio en la proteína del codón 328, modificando el aminoácido glutamina por un codón de terminación prematuro. La segunda mutación más frecuente fue la 116\_-119DELGTCA; 940A>G, correspondiente a la variante Duarte y documentada en 8 pacientes.

**Tabla 2.** Mutaciones específicas en la población costarricense

Mutación encontrada	Número de alelos mutados (n=65) *
<i>GALK1</i>	
c.766C>T (p.Arg256Trp)	3
c.1144C>T (p.Gln382Ter)	29
<i>GALT</i>	
c.563A>G (Gln188Arg)	6
c.[-119_-116delGTCA; 940A>G] (p.Asn314Asp)	9
c.584T>C (p.Leu195Pro)	2
<i>GALM</i>	
c.424G>A (p.Gly142Arg)	3
c.985Del (p.Glu329ArgfsTer18)	4
c.424G>A (p.Gly142Arg)	2
c.602A>G (p.Tyr201Cys)	1
<i>GALE</i>	
c.770A>G (p.Lys257Arg)	2
c.794G>A (p.Arg265Gln)	2
c.382G>A (p.Val128Met)	1
c.398C>T (p.Ala133Val)	1
c.80A>G (p.Tyr27Cys)	1
c.583G>A (Gly195Ser)	1

\*En uno de los pacientes se encontró únicamente un alelo mutado.

## Discusión

### Demografía y antecedentes heredofamiliares

En el estudio realizado se observó una distribución entre sexos equitativa, con una leve preponderancia del sexo masculino. En estudios previos, se han encontrado resultados similares; Yuzyuk *et al* describen un 47% de pacientes femeninos en su estudio<sup>10</sup> mientras que un estudio croata del 2017 describe un 50% de mujeres en su población.<sup>11</sup> A su vez, el estudio multicéntrico de Rubio-Gozalbo *et al* describe también que un 48.1% de los pacientes son masculinos y 51.9% femeninos.<sup>12</sup> No se describe en la literatura, preponderancia de uno u otro sexo en esta enfermedad.<sup>2,13</sup>

La preponderancia de Cartago como la provincia con más sujetos podría deberse a un efecto fundador en la misma, debido a las tendencias socioculturales en esta provincia. Los 7 cantones de Cartago presentan un bajo porcentaje de migración nacional hacia y fuera de los mismos, lo cual podría llegar a reducir la variabilidad genética de la población.<sup>14</sup> San José es la segunda provincia con más casos, lo que podría corresponder a un sesgo debido la alta concentración de la población costarricense en esta región.

La edad de diagnóstico fue de 0 meses en todos los sujetos salvo en una paciente en la cual se realizó el diagnóstico formal a los 8 meses. En este caso, la paciente presentó un tamizaje positivo sin embargo permaneció hospitalizada en un hospital periférico durante varias semanas, y el seguimiento del tamizaje no fue realizado. La paciente no atendió la primera cita control en el servicio de genética y no fue hasta los 8 meses que se reprogramó la siguiente cita y se inició el tratamiento dietético. Países en los que la galactosemia está incluida dentro del tamizaje neonatal, presentan edades de diagnóstico muy tempranas; un estudio sueco documentó una edad de diagnóstico promedio de 4 días a partir del 2008,<sup>15</sup> mientras que un estudio holandés reportó una edad media de referencia de 6 días para un tamizaje positivo.<sup>16</sup> Turquía es un país con una alta incidencia de galactosemia, sin embargo, la enfermedad no está incluida en el tamizaje neonatal nacional.<sup>13</sup> Un estudio de la región determinó una edad media de diagnóstico de 30 días, mientras que el 47.4% de la población fue diagnosticada posterior al periodo neonatal.<sup>17</sup> Un estudio brasileño reveló una media

en la edad de diagnóstico de 1.5 meses.<sup>18</sup> Los resultados de nuestro estudio revelan una edad de diagnóstico comparable a la de países desarrollados.

La evaluación de los antecedentes heredofamiliares no documentó la presencia de la enfermedad en los padres de ningún sujeto, ya que los mismos eran únicamente portadores. En ninguno de los casos los padres presentaron sintomatología o un diagnóstico tardío. Este no fue el caso para los antecedentes en hermanos, cuyo porcentaje de prevalencia fue de 15.15%; Akgun y Dogan determinaron que un 26.2% de los pacientes en su estudio presentaba hermanos o primos con galactosemia, mientras que Kisa *et al* reportó que el 11.8% de los sujetos de su estudio tenía historia de muerte en un hermano por galactosemia. La consanguinidad detectada en nuestro estudio (6.06%) es mucho menor a la reportada en otras poblaciones con galactosemia: estudios en otros países han demostrado un 52.4% y un 74.0% de consanguinidad, con relación a las prácticas socioculturales de los mismos.<sup>13,17</sup>

### **Clínica a la presentación**

Un gran porcentaje de los pacientes estudiados (81.82%) presentó algún síntoma durante el periodo neonatal. Un estudio multicéntrico llevado a cabo en Europa, Estados Unidos e Israel (regiones donde si se incluye la galactosemia en el tamizaje neonatal) demostró un porcentaje de sintomatología neonatal de 79.8%.<sup>12</sup> En estudios en países en los que el programa de tamizaje neonatal no incluye la galactosemia, los pacientes fueron detectados por su sintomatología; El estudio turco de Akgun y Dogan describe que un 92.3% de los pacientes requirieron hospitalización al diagnóstico, mientras que el estudio croata de Ramadža *et al* describe que el 93.7% de los pacientes presentaron síntomas tales como falla hepática, hipotonía y letargia al diagnóstico.<sup>11,13</sup> Esto demuestra un importante aumento (más de un 10%) en la cantidad de pacientes sintomáticos al diagnóstico en comparación con Costa Rica, lo que podría deberse a la ausencia de un tamizaje temprano.

Las complicaciones gastrointestinales halladas en nuestra investigación fueron significativamente menores a las documentadas en estudios previos. Akgun y Dogan documentan vómitos en 27% de los individuos, mientras que Welsink-Karssies *et al* reportan vómitos en el 33%. Se observa el doble de incidencia de este síntoma en esas

poblaciones con respecto a nuestro país.<sup>13,19</sup> Otras manifestaciones gastrointestinales estuvieron ausentes en nuestro medio. Ningún paciente presentó diarrea, mientras que Akgun y Dogan describen una prevalencia del 8.1%. El presente estudio tampoco documentó dificultades en la alimentación, aunque otros estudios documentan una prevalencia de 10.8% y hasta 45%.<sup>13,19</sup>

Las complicaciones hepáticas documentadas en el presente estudio son las más significativas, y concuerdan con las documentadas en publicaciones anteriores. La ictericia es un síntoma predominante al diagnóstico en nuestra población, presente en 57.58%% de los niños. Celik *et al* documentó ictericia en el 90.5% de su población mientras que Welsink-Karssies *et al* lo hizo en un 81%.<sup>19,20</sup> Así mismo las alteraciones en las pruebas de función hepática se presentaron en casi la mitad de nuestra población; Rubio-Gozalbo *et al* describe este hallazgo en un 70.3% de los individuos mientras que Welsink-Karssies *et al* lo hace en el 58%.<sup>12,19</sup> A pesar de ser una enfermedad rara, se debe tener presente la posible presencia de este tipo de enfermedades metabólicas en pacientes con alteraciones hepáticas y en quienes no se detecten otras causas más evidentes.

Es de notar que en nuestro medio, no se evidenciaron complicaciones severas como coagulopatía, sepsis, letargia o shock. Otros estudios documentan una prevalencia alta de tales síntomas. La presencia de diátesis hemorrágica fue documentada en el 56.2%, 30% y 42.5% de los individuos en los estudios de Welsink-Karssies *et al*, Ramadža *et al* y Rubio-Gozalbo *et al* respectivamente.<sup>11, 12, 19</sup> Así mismo la presencia de sepsis fue de 43.2% en un estudio turco, y de 35% en uno holandés.<sup>17,19</sup> La edad de diagnóstico no parece ser un factor determinante en el desarrollo de estas complicaciones, ya que las elevadas tasas de estos síntomas neonatales fueron documentadas tanto en países en los que la galactosemia no está incluida en el tamizaje como en países en los que si lo está. Un factor por considerar es la principal enzima mutada en cada población, siendo esta una explicación de los hallazgos. Se deben realizar más estudios con el fin de encontrar una posible explicación a la baja tasa de complicaciones neonatales documentadas en nuestro medio.

### **Complicaciones**



En la población costarricense se detectó que un tercio de los pacientes presentó algún tipo de deterioro cognitivo. Esto coincide con hallazgos de estudios previos: un artículo de revisión que investigó 11 estudios concluyó que 20% a 40 % de los pacientes con galactosemia presentaron un rendimiento deficiente en las categorías de atención, memoria y vocabulario al compararse con pacientes sanos.<sup>21</sup> Akgun y Dogan determinaron que el 62.2% de sus sujetos tenía una discapacidad intelectual, lo cual corresponde al doble de prevalencia documentada en nuestro medio.<sup>13</sup> En nuestra población, las alteraciones en el lenguaje fueron las más comunes. La incidencia de esta alteración varía considerablemente con lo reportado en estudios previos. Un estudio previo exclusivo de pacientes con Galactosemia tipo II, documentó una prevalencia del 8.8% de retraso en el lenguaje, mientras que un estudio para galactosemia clásica determinó que el 66.4% de sus pacientes presentaron deterioro del lenguaje.<sup>12,22</sup> Este mismo reporte identificó que un 52.2% de los pacientes con galactosemia clásica presentaba un retraso en el desarrollo global, mientras que ninguno de nuestros pacientes exhibió dicha complicación.<sup>12</sup> La comparación entre los diferentes resultados puede dificultarse y las grandes diferencias encontradas podrían asociarse a los métodos de evaluación intelectual más específicos usados en ciertas regiones. A nivel internacional se aplican con mayor uniformidad exámenes de coeficiente intelectual, que podrían llevar a una mayor detección de estas patologías. Asimismo, la enzima mutada afecta el resultado cognitivo a largo plazo. A diferencia de otras latitudes, la forma más frecuente en Costa Rica es la deficiencia de Galactokinasa.

Estas incongruencias en la prevalencia de complicaciones al comparar con datos internacionales también se ven reflejadas en los resultados de las alteraciones del movimiento. En nuestro medio no se detectó la presencia de las mismas, mientras que estudios han detectado un 31% y un 47.2% de tremor, así como un 12.2% de ataxia.<sup>12,19</sup> Estos resultados pueden explicarse debido a la alteración de la enzima específica prevalente en cada región geográfica en la que se llevaron a cabo los estudios. Las investigaciones mencionadas se concentran en la galactosemia clásica, mientras que 5 de nuestros pacientes presentaron una mutación en *GALM*. La literatura no reporta hasta el momento

complicaciones neurológicas en pacientes con deficiencia de GALM.<sup>5</sup> Otro factor a tomar en cuenta es la edad de aparición de las complicaciones, ya que la mayoría de los pacientes en nuestro estudio tiene menos de 20 años, mientras que en esos estudios algunas complicaciones como el tremor se dieron después de la segunda década de vida.<sup>12</sup>

Un quinto de la población de nuestro estudio manifestó síntomas psiquiátricos, entre ellos ansiedad y en menor medida depresión. El estudio de Kuiper *et al* reporta una incidencia similar a la detectada en nuestro medio, con 21.6% de los individuos presentando una alteración psiquiátrica.<sup>23</sup> Otros estudios reportan una prevalencia de 44.4% para trastornos mentales, e incluyen casos de TEA, el cual no fue documentado en nuestro medio.<sup>10,12</sup> Esta variabilidad puede deberse a los métodos de tamizaje que no se aplican de manera uniforme en todas las poblaciones. La guía Internacional para el Manejo Clínico de Galactosemia Clásica publicada en el 2016 recomienda el tamizaje para déficit psicosociales a los 2 años utilizando una herramienta como BASC-2, práctica que debemos implementar de manera más uniforme en nuestro medio.<sup>24</sup>

Estudios previos han reportado anomalías estructurales en el sistema nervioso central, como atrofia cerebral y cerebelosa, y anomalías de la sustancia blanca.<sup>25</sup> Es importante estudiar estos elementos en futuras investigaciones en nuestro país.

Las cataratas fueron la complicación más frecuentemente detectada, presente en casi la mitad de los individuos. Otros estudios de galactosemia clásica han reportado una presencia variable de esta complicación; M. E. Rubio-Gozalbo *et al* reporta un 25.8% y Welsink-Karssie *et al* lo hace en un 46.9% de los individuos.<sup>12,19</sup> Sin embargo, un estudio multicéntrico del 2020 que analizó únicamente a pacientes con galactosemia tipo II, reportó una incidencia del 38.8% (19 de 54 pacientes).<sup>22</sup> Esta gran variabilidad entre nuestros hallazgos y lo descrito previamente podría deberse no solo a la enzima prevalente mutada sino también a la dieta y al apego de la misma de los pacientes evaluados. Las cataratas fueron bilaterales en su mayoría, lo cual coincide con lo reportado en la literatura anteriormente.<sup>3</sup>

La presencia de insuficiencia ovárica primaria detectada en una de las pacientes (12,5%) difiere de reportes anteriores. En estos se documenta una gran variabilidad en la prevalencia, que va del 10% al 71% de las pacientes.<sup>13,19</sup> Un estudio francés de pubertad y fertilidad en

galactosemia clásica estableció la presencia de IOP en todas las pacientes que estudiaron.<sup>26</sup> En contraste, el estudio de Rubio-Gozalbo *et al*, también de galactosemia clásica, no encontró IOP en ninguna paciente.<sup>22</sup> En nuestro medio, la paciente fue detectada por amenorrea primaria y referida al servicio de endocrinología, donde se confirmó el diagnóstico mediante la medición de FSH. Esta paciente presentaba galactosemia clásica, lo que evidencia la correlación de la enzima mutada en el desarrollo de complicaciones. Los resultados podrían variar a largo plazo, ya que en el futuro otras pacientes podrían presentar amenorrea secundaria e IOP en etapas posteriores de la vida. Los resultados de nuestro estudio están sesgados por estas limitantes, y ameritan un seguimiento a largo plazo para corroborar la prevalencia de esta complicación.

La densidad mineral ósea es un parámetro que se logró objetivar en solo 5 de los 33 pacientes, lo que evidencia un importante subdiagnóstico de la complicación. La densitometría ósea se realizó únicamente en pacientes posterior a la pubertad. Este estudio debe realizarse con más anticipación durante el seguimiento de estos pacientes, con el fin de identificar los sujetos que tienen mayor riesgo de fracturas patológicas y orientar el manejo para prevenirlas.<sup>27</sup>

### **Intervenciones y manejo**

Nuestro estudio constató que la mayor parte de los sujetos no requirieron ningún tipo de intervención aguda durante el periodo neonatal salvo la fototerapia. Estos hallazgos contrastan con lo descrito en otras fuentes, en las que se reportan altas tasas de coagulopatía e infección.<sup>12</sup> Celik *et al* en el 2022 reportó una mortalidad neonatal del 9.5%, con relación a la sepsis, mientras que ninguno de nuestros pacientes tan siquiera requirió antibioticoterapia o fluidoterapia.<sup>20</sup>

A largo plazo, adicional a la dieta libre de lactosa aplicada a todos los casos, más de la mitad de los individuos requirió aporte de vitamina D y calcio. Esto coincide con lo observado en estudios previos, que reportan una alta tasa en el uso de estos suplementos (68.2% y 71.1% respectivamente).<sup>12</sup> Los hallazgos encontrados podrían presentar un sesgo relacionado al tiempo, ya que los suplementos vitamínicos no se inician hasta la escolarización de los

individuos. Esto podría causar una subestimación del número real de pacientes que requieren de esta intervención.

Con respecto a las cataratas una quinta parte de los que presentaron dicha complicación requirieron intervención quirúrgica. El estudio de Celik *et al* describe la necesidad de cirugía en 4 de los 26 pacientes con cataratas registrados (15.3%), un número similar al encontrado en nuestra población.<sup>20</sup> El desarrollo de cataratas que progresan y no remiten de manera espontánea puede estar relacionado con los niveles sanguíneos de galactosa total al diagnóstico; son necesarios estudios adicionales con el fin de establecer una relación significativa entre estos dos parámetros.

Mientras que un tercio de la población presentó algún tipo de deterioro cognitivo, solo 27.27% recibió algún tipo de terapia o adecuación. Esto recalca la importancia de una derivación oportuna a servicios de terapia de lenguaje y apoyo escolar y constituye un aspecto que se debe mejorar en el seguimiento de los pacientes.

La única paciente detectada con IOP requirió manejo con anticonceptivos orales con el fin de regular su ciclo menstrual. Sin embargo, con el tiempo puede surgir la necesidad de terapias más invasivas en esta y otras pacientes a medida que envejecen y deseen concebir. Estas incluyen el uso de estimulación con FSH, criopreservación ovárica, o donación de ovocitos.<sup>8,26</sup> Es importante que adoptemos una estrategia preventiva en el seguimiento de estas pacientes y que se establezcan lazos tempranos con equipos de ginecoobstetricia especializados en fertilidad con el fin de brindar opciones terapéuticas en este ámbito.

### **Genética y bioquímica de la población**

El método bioquímico utilizado para realizar el tamizaje de esta patología en Costa Rica es la medición de galactosa total en sangre. No se cuenta con los métodos necesarios para analizar la actividad enzimática en eritrocitos, o para determinar el nivel eritrocitario de galactosa-1-fosfato, técnicas utilizadas con más frecuencia a nivel internacional. A pesar de ocasionar falsos positivos, el uso de galactosa total es ventajoso al detectar no solo la forma clásica sino también el resto de los tipos de galactosemia. Pocos estudios utilizan esta medición con fines investigativos, lo que dificulta la comparación a nivel internacional.

Agkun *et al* reporta en su estudio una mediana de 101.8mg/dl, y una media de 110.7mg/dl para galactosa total al diagnóstico, mientras que Celik *et al* reporta una mediana de 150mg/dl.<sup>13,20</sup> Ambos estudios analizan la galactosemia clásica. Un estudio multicéntrico de galactosemia tipo II evidencio una media de 156mg/dl al diagnóstico.<sup>22</sup> Estos valores difieren considerablemente de los obtenidos en nuestra población, en la que tanto la media como la moda son menores al 50% de lo reportado anteriormente.

Los resultados clínicos a largo plazo pueden correlacionarse con los niveles de actividad enzimática al diagnóstico. Este no es el caso para los niveles totales de galactosa o de galactosa-1-fosfato, que no parecen correlacionar con las complicaciones desarrolladas.<sup>8,12</sup> Podría ser de interés introducir la medida de actividad enzimática (para las 4 enzimas) en nuestro medio en un futuro, con el fin de obtener un predictor clínico fiable.

Casi la mitad de nuestra población presenta la mutación en el gen *GALK1*, siendo la mutación del gen *GALT* la segunda más común. Estos hallazgos contrastan enormemente con lo descrito a nivel internacional; La galactosemia clásica es la más común, con una incidencia de 1:40,000–1:60,000 mientras que la galactosemia tipo II (*GALK*) es la más rara, con una incidencia de 1:100,000–1,000,000. A nivel mundial, la galactosemia tipo III (*GALE*) es la segunda más común, con una incidencia de aproximadamente 1:64,000 en no afroamericanos.<sup>8,9</sup> En nuestra población, fue la menos común.

La recientemente descubierta galactosemia tipo IV (*GALM*) se encuentra en tercer lugar en prevalencia para la población costarricense: se describe una posible incidencia mundial de 1:228,411.<sup>8</sup> Los 5 pacientes con esta mutación habían sido detectados durante el periodo neonatal como posibles galactosemias; sin embargo, al contar con los estudios moleculares negativos para *GALT*, *GALK1* Y *GALE*, fueron dados de alta del servicio y clasificados (de manera errónea) como falsos positivos. No fue sino hasta el 2019, que el equipo japonés de Wada *et al*, identificó la mutación en la enzima *GALM* como un nuevo tipo de galactosemia: tipo IV.<sup>5</sup> Posteriormente el laboratorio de tamizaje del HNN estudió ese gen en varios individuos que habían sido catalogados como falsos positivos, documentándose la presencia de este nuevo tipo de galactosemia en cinco de ellos. El presente es el primer estudio latinoamericano que documenta galactosemia tipo IV en su población. Es primordial

estudiar al resto de los pacientes clasificados como falsos positivos con el fin de descartar la presencia de esta patología y de retomar el control en el HNN.

Los hallazgos internacionales son en su mayoría extrapolados de poblaciones caucásicas, africanas y asiáticas. Existen pocos estudios a nivel latinoamericano que permiten una comparación con poblaciones genéticamente más similares a la de Costa Rica. Un estudio brasileño estudió 30 pacientes con galactosemia, en los que documentó que casi todos los individuos presentaban mutaciones en el gen *GALT*, y únicamente uno presentó mutaciones en *GALK1*.<sup>18</sup> Son necesarios más estudios latinoamericanos o centroamericanos con el fin de determinar si la incidencia de los 4 tipos de galactosemia varía con respecto a las reportadas para otras regiones.

La mayoría de las mutaciones detectadas en nuestro medio fueron de cambio de sentido o sin sentido. La literatura reporta resultados congruentes para *GALT*, siendo en su mayoría mutaciones que resultan en el cambio de un aminoácido.<sup>1,28</sup>

El 100% de las variantes genéticas documentadas en esta población ya habían sido descritas previamente en otras bases de datos. Sin embargo, las mutaciones 794G>A (Arg265Gln), 382G>A (Val128Met), 398C>T (Ala133Val), 80A>G (Tyr27Cys) y 583G>A (Gly195Ser) tienen un significado clínico incierto a pesar de encontrarse ya documentadas. Estas mutaciones fueron clasificadas como probablemente patogénicas por predictores computacionales.

Para el gen *GALK1*, la mutación p.Gln382>Ter fue la más frecuente. Esta mutación no se encuentra descrita en la literatura dentro de las más comunes. Las variantes más frecuentes causantes de enfermedades son p.Pro28Thr (c.82C>A), común en individuos gitanos en Europa y la variante de Osaka p.Ala198Val (c.593C>T), común en japoneses y coreanos.<sup>22,29</sup>

Para *GALT* las variantes más comunes detectadas en nuestro estudio fueron la Duarte (D<sub>2</sub>), y p.Gln188Arg (c.563A>G). Esta última es la mutación más frecuentemente asociada con la galactosemia clásica a nivel mundial y representa alrededor del 70% de todas las variantes patogénicas identificadas en la población caucásica.<sup>29</sup> En poblaciones hispanas se describe la IVS2-2G como la variante más común. Sin embargo, ésta no fue documentada en los sujetos del presente estudio.<sup>10</sup> La mayoría de los pacientes con mutaciones en *GALT* son heterocigotos para la variante Duarte y otra variante patogénica, lo que resulta en una

mayor actividad enzimática y menor sintomatología lo cual puede explicar parcialmente la menor incidencia de complicaciones neonatales, cognitivas y neurológicas en nuestro medio.<sup>30</sup>

## **Conclusiones**

Este es el primer informe centroamericano sobre el perfil genético y fenotípico de individuos con galactosemia, y amplía a nivel mundial el conocimiento sobre la presentación, complicaciones y mutaciones de esta enfermedad. Los resultados demostraron que la sintomatología hepática fue la más prevalente en el periodo neonatal, por lo que, a pesar de tratarse de una enfermedad rara la presencia de ictericia, hepatomegalia y alteración en pruebas de función hepática en un recién nacido sin causa evidente debe alertar sobre la posible presencia de una enfermedad metabólica. El diagnóstico temprano realizado en Costa Rica, comparable con países con altos índices de salud, resulta ventajoso en cuanto a la prevención de ciertas complicaciones derivadas de esta enfermedad.

El método bioquímico utilizado actualmente en el Laboratorio de Tamizaje Neonatal no es un buen predictor clínico para las complicaciones de galactosemia. Podría resultar de interés implementar la medición de la actividad enzimática con el fin de detectar los individuos con mayor riesgo de presentar resultados negativos a largo plazo.

En cuanto al seguimiento de estos pacientes, se detectó una importante carencia en el uso de la densitometría para detectar enfermedad mineral ósea, por lo que sería conveniente realizar esta prueba a una edad temprana. Esto permitiría dirigir la terapia de manera más adecuada y detectar los pacientes con riesgo de fracturas patológicas. Asimismo, se debe establecer un programa en conjunto con servicios de ginecología para abordar a las pacientes femeninas de manera eficaz, y garantizar un adecuado asesoramiento en cuanto a insuficiencia ovárica y tratamientos de fertilidad.

Los resultados demuestran que hasta un tercio de los pacientes con galactosemia demuestran algún tipo de deterioro cognitivo. Es necesario realizar un tamizaje más específico y temprano para las complicaciones psiquiátricas y cognitivas de estos pacientes, utilizando las edades promedio de presentación en nuestro medio para referir de manera oportuna.



Es esencial captar a los pacientes con mutaciones en GALM que fueron clasificados erróneamente como falsos positivos con el fin de retomar el control de su patología y dar una adecuada consejería genética a ellos y sus familias. Finalmente, es necesario ampliar los estudios de galactosemia en diferentes países latinoamericanos con el fin de discernir si la galactosemia tipo II es la más prevalente en ese medio, y eventualmente realizar guías de tratamiento dirigidas a esta población.

## Referencias

1. Timson DJ. The molecular basis of galactosemia — past, present and future. *Gene*. 2016;589(2):133–41. doi:10.1016/j.gene.2015.06.077
2. Demirbas D, Coelho AI, Rubio-Gozalbo ME, Berry GT. Hereditary galactosemia. *Metabolism*. 2018;83:188–96. doi:10.1016/j.metabol.2018.01.025
3. Ramani PK, Arya K. Galactokinase Deficiency. [Updated 2022 Sep 15]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560683/>
4. Fridovich-Keil J, Bean L, He M, et al. Epimerase Deficiency Galactosemia. 2011 Jan 25 [Updated 2021 Mar 4]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023
5. Kikuchi A, Wada Y, Ohura T, Kure S. The discovery of GALM deficiency (type IV galactosemia) and newborn screening system for galactosemia in Japan. *International Journal of Neonatal Screening*. 2021;7(4):68. doi:10.3390/ijns7040068
6. Didem Demirbas, Gerard T. Berry, Chapter 59 - Disorders of galactose metabolism, Editor(s): Roger N. Rosenberg, Juan M. Pascual, *Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease (Sixth Edition)*, Academic Press, 2020, Paginas 803-816, ISBN 9780128139554, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813955-4.00059-3>.
7. Anderson S. Galt deficiency galactosemia. *MCN: The American Journal of Maternal/Child Nursing*. 2018;43(1):44–51. doi:10.1097/nmc.0000000000000388
8. Berry GT. Classic Galactosemia and Clinical Variant Galactosemia. 2000 Feb 4 [updated 2021 Mar 11]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 20301691.
9. Cerone J, Rios A. Galactosemia. *Pediatrics In Review*. 2019;40(Supplement\_1):24–7. doi:10.1542/pir.2018-0150
10. Yuzyuk T, Viau K, Andrews A, Pasquali M, Longo N. Biochemical changes and clinical outcomes in 34 patients with classic galactosemia. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2018;41(2):197–208. doi:10.1007/s10545-018-0136-9

11. Ramadža DP, Sarnavka V, Vuković J, Fumić K, Krželj V, Lozić B, et al. Molecular basis and clinical presentation of classic galactosemia in a Croatian population. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2017;31(1):71–5. doi:10.1515/jpem-2017-0302
12. Rubio-Gozalbo ME, Haskovic M, Bosch AM, Burnyte B, Coelho AI, Cassiman D, et al. The natural history of classic galactosemia: Lessons from the galnet registry. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2019;14(1). doi:10.1186/s13023-019-1047-z
13. Akgun A, Dogan Y. All aspects of galactosemia: A single center experience. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2022;36(1):29–35. doi:10.1515/jpem-2022-0308
14. Winkler R. Migración por estilos de vida e impactos ambientales [Internet]. Repositorio Kérwá; 2018 [citado 2023 Jul 30]. Disponible en: <https://vinv.ucr.ac.cr/sigpro/web/projects/B8779>
15. Ohlsson A, Hunt M, Wedell A, Döbeln U. Heterogeneity of disease-causing variants in the Swedish galactosemia population: Identification of 16 novel *galt* variants. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2019;42(5):1008–18. doi:10.1002/jimd.12136
16. Welling L, Boelen A, Derks TGJ, Schielen PCJ, de Vries M, Williams M, et al. Nine years of newborn screening for classical galactosemia in the Netherlands: Effectiveness of screening methods, and identification of patients with previously unreported phenotypes. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2017;120(3):223–8. doi:10.1016/j.ymgme.2016.12.012
17. Teke Kisa P, Kose M, Unal O, Er E, Hismi BO, Bulbul FS, et al. Clinical and molecular characteristics and time of diagnosis of patients with classical galactosemia in an unscreened population in Turkey. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2019;32(7):675–81. doi:10.1515/jpem-2018-0457
18. 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 Medical Genetics*. 2016;17(1). doi:10.1186/s12881-016-0300-8
19. Welsink-Karssies MM, Ferdinandusse S, Geurtsen GJ, Hollak CE, Huidekoper HH, Janssen MC, et al. Deep phenotyping classical galactosemia: Clinical outcomes and biochemical markers. *Brain Communications*. 2020;2(1). doi:10.1093/braincomms/fcaa006

20. Çelik M, Akdeniz O, Ozbek MN, Kirbiyik O. Neonatal classic galactosemia—diagnosis, clinical profile and molecular characteristics in unscreened Turkish population. *Journal of Tropical Pediatrics*. 2022;68(6). doi:10.1093/tropej/fmac098
21. Hermans ME, Welsink-Karssies MM, Bosch AM, Oostrom KJ, Geurtsen GJ. Cognitive functioning in patients with classical galactosemia: A systematic review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2019;14(1). doi:10.1186/s13023-019-1215-1
22. Rubio-Gozalbo ME, Derks B, Das AM, Meyer U, Möslinger D, Couce ML, et al. Galactokinase deficiency: Lessons from the galnet registry. *Genetics in Medicine*. 2021;23(1):202–10. doi:10.1038/s41436-020-00942-9
23. Kuiper A, Grünewald S, Murphy E, Coenen MA, Eggink H, Zutt R, et al. Movement disorders and nonmotor neuropsychological symptoms in children and adults with classical galactosemia. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2019;42(3):451–8. doi:10.1002/jimd.12054
24. Welling L, Bernstein LE, Berry GT, Burlina AB, Eyskens F, Gautschi M, et al. International clinical guideline for the management of classical galactosemia: Diagnosis, treatment, and follow-up. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2016;40(2):171–6. doi:10.1007/s10545-016-9990-5
25. Coelho AI, Rubio-Gozalbo ME, Vicente JB, Rivera I. Sweet and sour: An update on classic galactosemia. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2017;40(3):325–42. doi:10.1007/s10545-017-0029-3
26. Flechtner I, Viaud M, Kariyawasam D, Perrissin-Fabert M, Bidet M, Bachelot A, et al. Puberty and fertility in classic galactosemia. *Endocrine Connections*. 2021;10(2):240–7. doi:10.1530/ec-21-0013
27. van Erven B, Welling L, van Calcar SC, Doulgeraki A, Eyskens F, Gribben J, et al. Bone Health in classic galactosemia: Systematic review and meta-analysis. *JIMD Reports*. 2016;87–96. doi:10.1007/8904\_2016\_28
28. McCorvie TJ, Kopec J, Pey AL, Fitzpatrick F, Patel D, Chalk R, et al. Molecular basis of classic galactosemia from the structure of human galactose 1-phosphate uridylyltransferase. *Human Molecular Genetics*. 2016;25(11):2234–44. doi:10.1093/hmg/ddw091
29. Succio M, Sacchettini R, Rossi A, Parenti G, Ruoppolo M. Galactosemia: Biochemistry, molecular genetics, newborn screening, and treatment. *Biomolecules*. 2022;12(7):968. doi:10.3390/biom12070968

30. Jezela-Stanek A, Bauer A, Wertheim-Tysarowska K, Bal J, Rygiel AM, Sykut-Cegielska J. The genetic basis of classical galactosaemia in Polish patients. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2021;16(1). doi:10.1186/s13023-021-01869-3