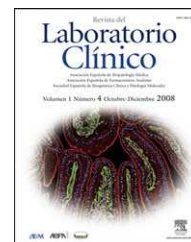


Revista del Laboratorio Clínico

www.elsevier.es/LabClin



CARTA AL DIRECTOR

Tría neonatal de galactosemia: situación del ensayo en orina

Neonatal galactosaemia screening. Urine assay situation.

Sr. Director:

En una publicación de la American Academy of Pediatrics¹ en la sección sobre galactosemia (página 948), Celia I. Kaye y el Committee on Genetics, en el último apartado, “Special Issues”, dicen que el ensayo para sustancias reductoras en orina no es sensible ni específico y que no debe utilizarse como un ensayo de tría o diagnóstico para galactosemia.

Nuestra experiencia, utilizando un ensayo de reductores, basado en la reducción de vanadio pentavalente a vanadio tetravalente en medio sulfurico y el consiguiente viraje del amarillo al azul²—desde 1978 analizamos más de 560.000 recién nacidos—seguido de la cromatografía en capa fina^{3–5} de las muestras de orina positivas, no ha tenido ningún falso negativo (que sepamos), como consecuencia de la técnica, para galactosemia clásica (9 casos confirmados) y déficit de galactocinasa (7 casos confirmados). Sabemos que el ensayo no detecta déficit de galactosa-4-epimerasa; en los últimos años (desde marzo de 2002), empleando la espectrometría de masas en tándem, para analizar la muestra de sangre en papel, con el método de Jensen et al⁶, que mide hexosas monofosfato, hemos detectado 2 de estos casos (1/63.000), que dieron resultado negativo, en las orinas de los primeros días, con nuestro ensayo de reductores; en uno de los casos, que no acudió a la consulta para confirmación diagnóstica, hasta los 29 días de edad, dio positivo el ensayo en la orina recogida en papel (como todas a las que se hace mención), a esa edad y en la cromatografía se aprecia claramente la mancha de galactosa; ésta fue la tercera muestra recogida a este recién nacido; la del medio fue negativa, así como las 2 tomadas al otro recién nacido de menor edad. El método de Jensen, en cambio, no puede detectar los déficit de galactocinasa. Algún autor⁷ dice que aunque la determinación de sustancias reductoras en la orina puede utilizarse como un primer ensayo simple para tría de galactosemia clásica, el ensayo no debe emplearse ni para confirmar ni para descartar un diagnóstico, con lo que se está plenamente de acuerdo (no dice que no sea sensible). Dice que la galactosa puede no estar presente en la orina, si el niño está con alimentación parenteral, lo que es frecuente en el

periodo neonatal durante una crisis. Añade, además, que la galactosuria se encuentra frecuentemente en pacientes con enfermedades hepáticas. Indica que otros azúcares, reductores como la glucosa, también dan el ensayo positivo y que, por tanto, este ensayo debe acompañarse siempre de un ensayo de glucosa; en nuestro esquema de trabajo⁸, con la cromatografía en capa fina, se hace eso y más.

En nuestra experiencia, en 1980 detectamos galactosemia en un recién nacido que recibía alimentación parenteral con suero glucosado; al realizar la cromatografía en capa fina, apareció la glucosa y la mancha más sobresaliente de galactosa. En 1993 encontramos un caso en que nuestro ensayo de reductores fue positivo y la cromatografía en capa fina mostraba excreción elevada de galactosa; la muestra de sangre, enviada desde otro hospital en que estaba ingresado (en otra ciudad) a otro laboratorio, para determinar actividad de galactosa-1-P-uridil transferasa, daba actividad normal; desconocíamos la circunstancia de una transfusión previa a la toma de muestras, que además se hizo cuando recibía alimentación parenteral; esta situación hizo que se retrasara el diagnóstico diferencial de galactosemias (tipificación); más tarde en un tercer laboratorio se confirmó que se trataba de una galactosemia clásica.

Es obvio que el ensayo de reductores es inespecífico, pero si se sigue de la cromatografía en capa fina se consigue la especificidad y se eliminan los falsos positivos; además, permite la detección de otras enfermedades, como la diabetes mellitus neonatal, de la que hemos encontrado 3 casos.

Aun conociendo todo esto hay quien dice⁹, que la tría de galactosemia en orina produce una alta incidencia de falsos positivos y falsos negativos, al emplear el ensayo de reductores en orina y no debe considerarse el método de elección.

En la búsqueda bibliográfica realizada, no se encontró ningún artículo que refiriera falsos negativos en el ensayo de reductores en orina, para tría neonatal de galactosemia; la realidad es que muy pocos programas de tría neonatal, recibimos simultáneamente la orina en papel, junto con la sangre, en la actualidad tomadas a las 48 h de comienzo de la alimentación láctea (hasta enero de 2003, entre el quinto y el octavo día de vida⁸) y, por tanto, no hay datos; pero no debe afirmarse, como algo que se transmite sin saber de donde viene (sin citar artículos que incluyan casos perdidos), como sucede, que el ensayo “no es sensible”.

En 2007 tuvimos el primer falso positivo y hasta ahora único, la sensibilidad es del 100%, así como la especificidad; el valor predictivo positivo es del 94,1%, el negativo, del 100%, la razón de verosimilitud (positiva) infinito, y la negativa, 0.

El 23 de enero de 2007 recibí un correo electrónico de un estudiante de segundo año de biología en el que me pedía información sobre diabetes mellitus neonatal transitoria, para un trabajo de bioquímica. A continuación me decía que el la había tenido y había sido atendido en este hospital. Comprobé en el archivo que había sido detectado por nosotros en 1987. El 29 de enero, acudí a mi despacho a recoger la información solicitada. Preguntado, respondió que medía regularmente la glucosa en sangre y que no había tenido recidiva. Desde entonces seguimos en contacto por correo electrónico y me ha hecho interesarme por esta condición.

El Programa de Berry¹⁰, en 1959, y el de Woolf¹¹, en 1965, incluían la detección de glucosuria y en consecuencia de diabetes neonatal. Actualmente es posible que los únicos programas que hacen esta detección sean el de Galicia⁸ y el de Québec.

Bibliografía

1. Kaye CI. Newborn screening fact sheets. *Pediatrics*. 2006;118: 934-63.
2. Alonso Fernández JR, Castiñeiras DE, Parrado C, Fraga JM, Peña J. Galactose newborn screening: test for reducing sugars in urine samples impregnated on paper. En: Therrell BL, editor. *Advances in neonatal screening*. Ámsterdam: Excerpta Medica; 1987. p. 233-8.
3. Alonso Fernández JR, Bóveda MD, Parrado C, Peña J, Fraga JM. Continuous thin-layer chromatography of sugars of clinical interest in samples of urine impregnated on paper. *J Chromatogr*. 1981;217:357-66.
4. Alonso Fernández JR, Parrado C, Bóveda MD, Peña J, Fraga JM. Inborn Errors of metabolism of carbohydrates: a new method for the detection and identification of sugars in urine and blood from samples impregnated on paper. En: Naruse H, Irie M, editors. *Neonatal screening*. Ámsterdam: Excerpta Medica; 1983. p. 256-7.
5. Alonso Fernández JR, Castiñeiras C, Villar P, Cocho JA, Bóveda MD. Continuous-evaporative chromatography with a discrete volume of elution in the detection and classification of galactosemia. En: Levy HL, Hermos RJ, Grady GF, editors. *Proceedings of the third Meeting of the International Society for Neonatal Screening*. Jamaica Plain NERNSP, 305 South street, MA02130, USA; 1996. p. 129-30.
6. Jensen NG, Brandt NJ, Christensen E, Skouby F, Norgrard-Pedersen B, Simonsen H. Neonatal screening for galactosemia by quantitative analysis of hexose monophosphates using tandem mass spectrometry. A retrospective study. *Clin Chem*. 2001;47:1364-72.
7. Bosch M. Classical galactosemia revisited. *J Inher Metab Dis*. 2006;29:516-25.
8. Fraga JM, Alonso Fernández JR, Bóveda MD, Cocho JA, Bravo M, Peña J. The organization and methods of neonatal and metabolic screening in the regional screening center of Galicia (Spain). En: Therrell BL, editor. *Advances in neonatal screening*. Ámsterdam: Excerpta Medica; 1987. p. 481-3.
9. Webster D, Allen DM. Laboratory methods for galactosemia testing in newborn screening. En: Therrell BL, editor. *Laboratory methods for neonatal screening*. Washington: American Public Health Association; 1993. p. 77-114.
10. Berry HK. Procedures for testing urine specimens dried on filter paper. *Clin Chem*. 1959;5:603-8.
11. Woolf LI. Large-scale screening for metabolic disease in the newborn in Great Britain. En: Anderson JA, Swaiman KF, editors. *Phenylketonuria and allied metabolic diseases*. Washington: Children's Bureau; 1967. p. 50-61.

J.R. Alonso-Fernández
*Laboratorio de Detección Precoz Neonatal de
 Metabolopatías en Galicia, Laboratorio de Metabolopatías,
 Departamento de Pediatría, Hospital Clínico y Universidade
 de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela,
 A Coruña, España*
 Correo electrónico: joseramon.alonso@usc.es