

Pautas clínicas internacionales para el tratamiento de la galactosemia clásica: diagnóstico, tratamiento y seguimiento

Resumen

La galactosemia clásica (GC) es un error innato del metabolismo de la galactosa. En la actualidad no existen guías clínicas basadas en la evidencia para el tratamiento y el seguimiento de la GC, habiéndose demostrado que el tratamiento y el seguimiento varían según el país. Con el objetivo de brindar a los pacientes con GC de todo el mundo el mismo nivel de conocimiento en la atención a su enfermedad, los miembros de The Galactosemia Network (GalNet) desarrollaron una guía basada en la evidencia y aplicable internacionalmente, para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la GC. La guía fue desarrollada usando el sistema de Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE). Se realizó una revisión sistemática de la literatura, después de formular preguntas clave durante una reunión inicial de GalNet. El primer autor y uno de los expertos del grupo de trabajo, condujo la extracción de datos, y todos los expertos estuvieron involucrados en ella. Se evaluó la calidad del conjunto de pruebas y se formularon recomendaciones. Siempre que fue posible, las recomendaciones se basaron en la evidencia y, cuando esto no fue posible, en la opinión de expertos. Se llegó al consenso después de múltiples teleconferencias, rondas de consulta por correo electrónico y una reunión final. Se formularon recomendaciones sobre el diagnóstico, el tratamiento dietético, la monitorización bioquímica y el seguimiento de las complicaciones clínicas. Todas las recomendaciones, excepto una, obtuvieron un consenso total. Se alcanzó un consenso del 93% en la recomendación sobre la edad de inicio del cribado estudio de la densidad ósea. Durante el desarrollo de esta guía, se identificaron lagunas de conocimiento en la mayoría de los campos de interés, principalmente en el tratamiento y el seguimiento.

La Red e Galactosemia (GalNet)

Lindsey Welling,¹ Laurie E. Bernstein,² Gerard T. Berry,^{3,4} Alberto B. Burlina,⁵ François Eyskens,⁶ Matthias Gautschi,⁷ Stephanie Grünewald,⁸ Cynthia S. Gubbels,^{3,4} Ina Kner,⁹ Philippe Labrune,¹⁰ Johanna H. van der Lee,¹¹ Anita MacDonald,¹² Elaine Murphy,¹³ Pat A. Portnoi,¹⁴ Katrin Őunap,^{15,16} Nancy L. Potter,¹⁷ M. Estela Rubio-Gozalbo,¹⁸ Jessica B. Spencer,¹⁹ Inge Timmers,²⁰ Eileen P. Treacy,²¹ Sandra C. Van Calcar,²² Susan E. Waisbren,²³ Annet M. Bosch,^{✉1} and On behalf of the Galactosemia Network (GalNet)

Material suplementario electrónico

La versión en línea de este artículo contiene material complementario, que está disponible para usuarios autorizados.

Recomendaciones

Diagnóstico

Recomendación # 1 (+)

Los médicos deben confirmar el diagnóstico de GC mediante la determinación de la actividad de la enzima GALT en los glóbulos rojos (ausencia o disminución significativa), y / o el análisis del gen GALT. Se puede confirmar el diagnóstico sólo por análisis genético, si las variaciones detectadas se identifican como causantes de enfermedad en las bases de datos de variación genética (Calderon et al., 2007; http://www.arup.utah.edu/database/galt/galt_welcome.php) y los padres biológicos llevan cada uno, una variante.

Recomendación # 2 (opinión de expertos, +)

Los médicos deben tratar a los pacientes con una actividad de la enzima GALT de glóbulos rojos por debajo del 10% y / o variaciones patológicas en ambos alelos del gen GALT, incluido p.S135L, con una dieta restringida en galactosa. No hay suficiente evidencia para concluir si los pacientes con un 10-15% de actividad residual de GALT en glóbulos rojos deben o no deben ser tratados.

Recomendación # 3 (opinión de expertos +)

Recomendamos no tratar a pacientes con la variante Duarte.

Manejo dietético

Recomendación # 4 (++)

Ante la sospecha de una GC en un bebé, debe prescribirse inmediatamente una dieta restringida en galactosa galactosa (Ej., Fórmula a base de soja, hidrolizado de caseína o elemental), sin esperar la confirmación diagnóstico.

Recomendación # 5 (opinión de expertos +)

Recomendamos tratar a los pacientes con GC con una dieta sin galactosa de por vida, eliminando las fuentes de lactosa y galactosa de los productos lácteos, pero permitiendo la galactosa de fuentes no lácteas, que aportan una cantidad dietética mínima de la misma. Dentro de esta definición aceptamos pequeñas cantidades de galactosa presentes en algunos tipos de quesos duros, estacionados por tiempos específicos y caseinatos. En la actualidad, no hay pruebas suficientes para respaldar una recomendación específica relacionada con la edad, para la cantidad de galactosa permitida en la dieta.

Recomendación # 6 (+)

Recomendamos permitir en la dieta cualquier cantidad y tipo de frutas, verduras, legumbres, productos de soja sin fermentar, algunos tipos de quesos duros, estacionados por tiempos específicos (con menos de 25 mg de galactosa por 100 g) y los alimentos que contienen aditivos de caseinato de sodio y de calcio. Aunque el contenido de galactosa de los productos fermentados a base de soja es mayor, se permite en las cantidades habituales, pequeñas, de una dieta normal.

Recomendación # 7 (+)

Recomendamos una evaluación dietética anual de la ingesta de calcio y vitamina D, con una medición de niveles plasmáticos totales de 25-OH-vitamina D. Tanto el calcio como la vitamina D se deben complementar según sea necesario siguiendo las recomendaciones específicas según edad para la población general.

Seguimiento bioquímico

Recomendación # 8 (++)

En el primer año de vida, los médicos deben medir los niveles en glóbulos rojos de Gal-1-P en el momento del diagnóstico y a los 3 y 9 meses de iniciar la restricción de galactosa en la dieta.

Recomendación # 9 (opinión de expertos, +)

Después del primer año de vida, se recomienda medir los niveles de Gal-1-P en los glóbulos rojos anualmente hasta establecer una base individual.

Recomendación # 10 (opinión expertos, +)

Se recomienda medir los niveles de Gal-1-P en los glóbulos rojos en caso de aumentarla ingesta de galactosa o ante sospecha de intoxicación.

Recomendación # 11 (opinión de expertos, +)

La utilidad clínica de la medición seriada de galactitol en sangre o en orina es limitada.

Complicaciones a largo plazo

Desarrollo cognitivo

Recomendación # 12 (++)

Los médicos deben remitir a los pacientes para estudio del coeficiente de desarrollo (DQ) y del coeficiente intelectual (IQ), para obtener una medida validada del desarrollo y habilidades cognitivas. Las pruebas deben realizarse, como mínimo, a:

2-3 años de edad: para evaluar el desarrollo motor temprano y del habla/lenguaje a tiempo para una intervención temprana, utilizando un test estandarizado como el Bayley Scales of Infant and Toddler Development (BSID) o similar.

4 a 5 años de edad: para evaluar el grado de madurez para la escolarización, así como la necesidad de terapia ocupacional o terapia del habla y el lenguaje utilizando un test estandarizado como el Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI) o similar.

8-10 años de edad: para evaluar el desarrollo cognitivo, así como las áreas específicas de fortalezas y debilidades y la necesidad de terapias especiales, utilizando un test estandarizado como la Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC) o similar.

12-14 años de edad: para evaluar el desarrollo cognitivo, las áreas específicas de fortalezas y debilidades y la necesidad de terapias especiales, utilizando un test estandarizado como la Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC) o similar.

15 años o más : según necesidades y para cuestiones específicas.

(Considere la combinación de estas evaluaciones con la evaluación del habla y el lenguaje y la evaluación del desarrollo psicosocial, recomendaciones #15 y #21)

Recomendación # 13 (opinión de expertos, +)

Para obtener una medida funcional, cuando no es posible realizar una prueba estandarizada o cuando se necesiten evaluaciones adicionales, recomendamos usar un cuestionario validado para padres / informantes, como el Sistema de Evaluación del Comportamiento Adaptativo (ABAS) o uno similar.

Recomendación # 14 (opinión de expertos, +)

Si es posible, recomendamos una evaluación clínica de las funciones ejecutivas con especial atención a la velocidad de procesamiento y la comprensión espacio-visual. Para niños (8-10 años) use como primer test, el Inventario de Calificaciones de Comportamiento de la Función Ejecutiva (BRIEF). En adolescentes (12-14 años) y en adultos jóvenes (18-20 años), use el Cambridge.

Luego, como seguimiento, use la Bateria Automatizada de Pruebas Neuropsicológicas de Cambridge (CANTAB), el Programa Tareas Neuropsicológicas de Amsterdam (ANT) o uno similar, según necesidades.

Discurso y lenguaje

Recomendación # 15 (++)

Todos los niños con GC deben someterse a exámenes de detección del retraso del habla y del lenguaje entre los 7-12 meses, 2, 3 y 5 años (debe considerarse la posibilidad de combinarlos con

la detección de trastornos cognitivos, recomendación #12). Si los niños muestran un desarrollo del habla y del lenguaje bajo o límite, debe realizarse un estudio completo.

Recomendación # 16 (opinión de expertos, +)

Recomendamos que la evaluación del habla y del lenguaje incluya un examen auditivo, de la comunicación prelingüística (<2 años de edad), del uso del lenguaje expresivo, receptivo y pragmático, un examen estructura-función, estudio motor del habla (observación de la respiración, resonancia, voz, articulación) y de su inteligibilidad para todos los niños que no cumplan con los objetivos apropiados para su edad. Recomendamos una evaluación cognitiva si se sospecha un trastorno.

Recomendación # 17 (opinión de expertos, +)

Para los niños que no cumplen con los objetivos del habla o del lenguaje apropiados para su edad, recomendamos guiarse según las guías clínicas de tratamiento del habla, el lenguaje y los trastornos de la voz para la población general. La terapia debe comenzar durante el primer año de vida e incluir el entrenamiento y modulación de la comunicación gestual para aumentar el desarrollo del lenguaje infantil y del niño pequeño. Durante el segundo año de vida, se recomienda un entorno basado en el juego para el desarrollo del lenguaje. La terapia individual del habla centrada en la repetición de una pequeña cantidad de objetivos debe comenzar durante el segundo año de vida y continuar según sea necesario durante la etapa preescolar y la escuela primaria. También deben abordarse la respiración, la fonación y los déficits de resonancia.

Complicaciones neurológicas

Recomendación # 18 (++)

Los médicos deben evaluar neurológicamente a los pacientes con GC, mediante exploración clínica, a partir de la edad de 2-3 años. Dicha evaluación debe incluir la exploración de la ataxia, el temblor, la dismetría y la distonía. Si se observa un déficit neurológico específico, se recomienda hacer un seguimiento de la progresión con una escala específica. Se sugiere, en ese caso, la evaluación neurológica anual de los pacientes adultos y registrar la progresión de los hallazgos. Los pacientes pediátricos pueden ser examinados con mayor frecuencia (cada 6 meses) para identificar problemas neurológicos potencialmente tratables.

Recomendación # 19 (+)

Recomendamos preguntar a los pacientes o cuidadores, si tuvieron convulsiones desde el examen anterior y realizar un ECG (electroencefalograma) si fuera necesario..

Recomendación # 20 (opinión de expertos, +)

No recomendamos la realización de técnicas de imagen del cerebro y de la médula espinal, como exámen de rutina, en el seguimiento de los pacientes con GC.

En aquellos pacientes con síntomas y signos neurológicos significativos o progresivos, las imágenes pueden estar justificadas para (1) determinar si existe una segunda afección o (2) definir aún más el desarrollo y la progresión de los hallazgos neurorradiológicos en un determinado paciente.

Desarrollo psicosocial

Recomendación # 21 (opinión de expertos, +)

Recomendamos la evaluación de déficits psicosociales en los niños, incluidos los trastornos del espectro autista, los problemas de integración sensorial, la depresión y la ansiedad, utilizando cuestionarios estandarizados como el Sistema de Evaluación del Comportamiento de Niños y Adolescentes, segunda edición (BASC-2). Recomendamos realizar este examen a los 2 años de edad, junto con exámenes de detección del retraso del habla y del lenguaje (ver recomendación #15) y combinar este examen con pruebas de desarrollo de los 4 a 5 años, 8-10 años y 12-14 años (ver recomendación #12).

Recomendación # 22 (+)

Recomendamos evaluar la salud mental de los adultos con cuestionarios validados que tengan escalas breves para Ansiedad y Depresión, como el NIH PROMIS, el Inventario de Ansiedad de Beck (BAI), el Inventario de Depresión de Beck (BDI) o tests similares. Con los adultos, recomendamos hablar de las situaciones de la vida, el trabajo y /o estudio, su satisfacción con las relaciones sociales y la intimidad sexual durante las consultas clínicas ambulatorias y recomendar una consulta profesional, si fuera necesario.

Recomendación # 23 (opinión de expertos, +)

No recomendamos evaluaciones de rutina sobre la Calidad de Vida Relacionadas con la Salud (CVRS).

Endocrinología / Fertilidad

Recomendación #24 (++)

Deben realizarse exploraciones orientadas a la detección de hipogonadismohipergonadotrópico a todas las niñas con GC, que llegan a los 12 años de edad con características sexuales secundarias insuficientes, o si llegan a la edad de 14 años sin menstruación regular. El examen debe incluir la hormona folículo estimulante y el 17-beta-estradiol.

Recomendación #25 (opinión de expertos, +)

Recomendamos considerar el nivel de hormona folículo estimulante (FSH), el crecimiento y la madurez psicosocial de la niña, para determinar la edad de inicio del tratamiento. Para la inducción de la pubertad, se iniciará con una dosis de estrógeno baja a aumentar de manera escalonada, para finalmente combinarla con ciclos de progesterona para provocar un sangrado regular. Recomendamos consultar con un endocrinólogo pediátrico.

Recomendación # 26 (opinión de expertos, +)

Dado que no se ha demostrado su precisión en la predicción del desarrollo puberal o el pronóstico de fertilidad, recomendamos no utilizar la hormona anti-mulleriana o el diagnóstico por la imagen de los ovarios para un seguimiento.

Recomendación # 27 (+)

No recomendamos seguimiento endocrino para la variante de Duarte de la galactosemia, ya que no hay evidencia de la afectación ovárica.

Recomendación # 28 (opinión de expertos, +)

Recomendamos el seguimiento anual de las niñas y mujeres con GC que hayan alcanzado la pubertad y presenten períodos menstruales regulares, para detectar la aparición de anomalías menstruales, amenorrea secundaria o síntomas de insuficiencia ovárica primaria (IOP). Los cambios en la menstruación o síntomas de IOP deben valorarse mediante la medición de la hormona folículo estimulante sérica. La medición de la hormona antimülleriana no es útil para determinar qué mujeres sufrirán un IOP, pero puede ser útil en la identificación de las mujeres con riesgo de insuficiencia ovárica inminente, cuando es indetectable. No se recomiendan la ultrasonografía pélvica ni la resonancia magnética, a menos que haya una indicación clínica.

Recomendación # 29 (opinión de un experto, +)

Recomendamos proporcionar asesoramiento acerca de sus opciones reproductivas a las mujeres con hipogonadismo hipogonadotrópico o insuficiencia ovárica primaria, y el tratamiento de los ciclos irregulares o ausentes. El tratamiento hormonal sustitutivo debe iniciarse con la aparición de amenorrea secundaria para reducir el riesgo de osteoporosis y otras complicaciones de la insuficiencia ovárica primaria.

Recomendación # 30 (++)

Recomendamos considerar la consulta a un endocrinólogo experto en reproducción para mujeres que desean quedar embarazadas y que no han podido concebir de forma natural o para aquellas que desean asesoramiento adicional sobre opciones de tratamiento de fertilidad, incluida la donación de ovocitos.

Recomendación # 31 (opinión de expertos, +)

Recomendamos el asesoramiento sobre los métodos anticonceptivos más adecuados para mujeres que no desean un embarazo. Si bien los anticonceptivos orales o transdérmicos combinados pueden regular el ciclo menstrual, proporcionar protección ósea y atenuar los sofocos o calores súbitos, es posible que no proporcionen un control adecuado de la natalidad en mujeres con niveles muy elevados de hormona folículo estimulante. Un dispositivo intrauterino puede resultar más adecuado.

Recomendación # 32 (opinión de expertos, +)

La preservación de la fertilidad puede no tener éxito. Actualmente, estas técnicas no se utilizan en la práctica clínica diaria. Recomendamos que las técnicas de preservación de la fertilidad se ofrezcan sólo a niñas con galactosemia clásica en edad prepuberal precoz, una vez aprobadas por el comité de ética e investigación del centro.

Recomendación # 33 (+)

No recomendamos seguimiento endócrino de rutina en los hombres.

La salud ósea

Recomendación # 34 (++)

Los médicos deben evaluar la densidad mineral ósea (DMO) mediante un examen DXA (densitometría ósea por absorción de rayos X) apropiada para la edad.

Recomendación # 35 (opinión de expertos, +) (consenso: 93%)

Recomendamos el examen de DMO entre los 8 y los 10 años de edad. Si la densidad ósea está reducida ($Z \leq -2.0$), se recomienda un seguimiento de acuerdo a las guías clínicas actuales de salud ósea pediátrica.

Si no hay evidencia de densidad mineral ósea reducida, recomendamos repetir el estudio una vez completada la pubertad. De ahí en adelante, recomendamos repetir cada 5 años e instituir el tratamiento de acuerdo con las recomendaciones FRAX de la OMS.

Recomendación n. 36 (+)

Recomendamos realizar una evaluación dietética completa, optimizarla ingesta de calcio, monitorizar y suplementarla vitamina D, evaluarla situación hormonal y considerar el tratamiento hormonal sustitutivo, así como realizar ejercicio físico de forma regular y la evaluación de problemas óseos y de fracturas clínicamente significativas en todos los pacientes con GC. La suplementación de vitamina K podría ser beneficiosa combinada con una ingesta adecuada de calcio y vitamina D, aunque actualmente no hay suficiente evidencia para recomendar su uso rutinario.

Recomendación # 37 (opinión de expertos, +)

En la actualidad, no hay suficiente evidencia para justificar la determinación rutinaria de los marcadores de recambio óseo en pacientes con GC.

Catarata

Recomendación # 38 (++)

Los médicos deben referir a todos los pacientes a un oftalmólogo para la evaluación de cataratas en el momento del diagnóstico.

Recomendación # 39 (+)

Recomendamos realizar un seguimiento oftalmológico en pacientes con cataratas en el momento del diagnóstico hasta que se haya resuelto por completo.

Recomendación # 40 (+)

Recomendamos realizar un seguimiento oftalmológico en todos los pacientes que no cumplan con la dieta.

Observaciones finales

La presente guía clínica es la primera guía internacional basada en la evidencia para el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de la GC, y tiene como objetivo ser aplicable en todo el mundo. Además, debe servir de guía para los médicos y otros expertos que atienden a pacientes con GC. Aunque se realizaron grandes esfuerzos para formular recomendaciones basadas en la evidencia, esto se vio frecuentemente obstaculizado por la limitada evidencia que tuvo como resultado que numerosas recomendaciones se basen en la opinión de expertos (18/40 recomendaciones, 45%). La literatura sobre GC disponible hasta la fecha consiste principalmente en estudios con un diseño observacional. En la era actual de la medicina basada en la evidencia, estos estudios se etiquetan como de bajo a muy bajo nivel de evidencia. Por lo tanto, la fuerza de la recomendación es "discrecional" para la mayoría de las recomendaciones de la guía (32/40 recomendaciones, 80%), incluidas las recomendaciones consideradas como opinión de expertos. Sin embargo, como otros diseños de estudio (como ECA, Estudio Controlado Aleatorizado, o estudios de cohortes) generalmente no son factibles o pueden no ser los mejores para estudiar las características de las enfermedades raras, la fortaleza de la recomendación se consideró mejor cuando los resultados fueron consistentes en múltiples estudios, y los expertos tenían confianza en la validez de estos resultados (9/40 recomendaciones, 23%).

Perspectivas futuras

Tras esta conclusión, no es inesperado que se identificaran lagunas de conocimiento en los campos de interés más discutidos, sobre todo en el tratamiento y seguimiento. Los temas de mayor importancia para futuras investigaciones incluyen: una evaluación más exhaustiva de qué pacientes deben ser tratados (punto de corte de actividad enzimática), la exploración para una posible mayor relajación de la dieta en pacientes después de la infancia, el estudio de nuevos biomarcadores para el seguimiento bioquímico, así como la función reproductiva, la evaluación de las funciones ejecutivas en niños y adultos y el estudio de marcadores de metabolismo óseo en relación con la DMO.

Actualización de la guía

Es importante revisar esta guía, ya que sólo representa la evidencia en áreas predefinidas hasta octubre de 2015. Dado que la investigación creciente en el campo de GC, se espera que se obtenga nueva información en la próxima década. Está previsto que esta guía sea actualizada en los próximos 10 años por los representantes de GalNet.

Material suplementario electrónico

A continuación se muestra el enlace al material suplementario electrónico.

ESM 1^(378K, pdf)

ESM 2^(442K, pdf)

ESM 3^(689K, pdf)

J InheritMetabDis. 2017; 40 (2): 171-176. Original publicado en línea el 17 de noviembre de 2016. doi: 10.1007 / s10545-016-9990-5

PMCID: PMC5306419

PMID: 27858262

LindseyWelling, 1 Laurie E. Bernstein, 2 Gerard T. Berry, 3,4 Alberto B. Burlina, 5 François Eyskens, 6 MatthiasGautschi, 7 Stephanie Grünewald, 8 Cynthia S. Gubbels, 3,4 InaKnerr, 9 PhilippeLabrune, 10 Johanna H. van der Lee, 11 Anita MacDonald, 12 Elaine Murphy, 13 Pat A. Portnoi, 14 KatrinÖunap, 15,16 Nancy L. Potter, 17 M. Estela Rubio-Gozalbo, 18Jessica B. Spencer, 19 Inge Timmers, 20 Eileen P. Treacy, 21Sandra C. Van Calcar, 22 Susan E. Waisbren, 23 Annet M. Bosch, 1 y en nombre de la Red de Galactosemia (GalNet)

1 Departamento de Pediatría, Emma Children's Hospital, Centro Médico Académico, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, Países Bajos

2Sección de Genética Clínica y Metabolismo, Departamento de Nutrición de Enfermedades Metabólicas Hereditarias, Facultad de Medicina de la Universidad de Colorado-Denver, Hospital de Niños Colorado, Aurora, CO EE. UU.

3División de Genética y Genómica, Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, y 4Broad Institute of MIT y Harvard, Cambridge, MA EE. UU .

5Departamento de Pediatría, Unidad Metabólica, Hospital Universitario, Universidad de Padua, Padua, Italia

6Departamento de trastornos metabólicos en niños, Hospital Universitario de Amberes UZA, Edegem, Bélgica

7University Children's Hospital, Endocrinología Pediátrica, Diabetes y Metabolismo, y el Instituto de Química Clínica, Inselspital, Universidad de Berna, Berna, Suiza

8 Unidad metabólica, Hospital Great Ormond Street e Instituto de Salud Infantil, University College London, Londres, Reino Unido

9 Centro Nacional de Trastornos Metabólicos Heredados, Temple St. Children's University Hospital, Dublín, Irlanda

10 Departamento de Pediatría, APHP, Hospital Antoine Béclère, Cedex Clamart, Francia

11 Oficina de Investigación Clínica Pediátrica, Emma Children's Hospital, Academic Medical Center, Amsterdam, Países Bajos

12 Birmingham Children's Hospital, Steelhouse Lane, Birmingham, Reino Unido

13 Charles Dent Metabolic Unit, Hospital Nacional de Neurología y Neurocirugía, Queen Square, Londres, Reino Unido

14 Medical Advisory Panel, Galactosemia Support Group Reino Unido, West Midlands, Reino Unido

15 Departamento de Pediatría, Universidad de Tartu, Tartu, Estonia

16 Departamento de Genética, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

17 Departamento de Ciencias del Habla y de la Audición, Washington State University, Spokane, WA, EE. UU.

18 Departamento de Pediatría y Enfermedades Metabólicas Genéticas de Laboratorio, Centro Médico de la Universidad de Maastricht, Maastricht, Países Bajos

19 Departamento de Ginecología y Obstetricia, Facultad de Medicina, Universidad de Emory, Atlanta, Georgia

20 Department of Cognitive Neuroscience, Universidad de Maastricht, Maastricht, Países Bajos

21 Centro Nacional de Trastornos Metabólicos Heredados, Hospital Universitario de Niños de Temple St. y Hospital Universitario Mater Misericordiae, Dublín, Irlanda

22 Departamento de Genética Médica y Molecular, Facultad de Medicina, Universidad de Ciencias y Salud de Oregón, Portland, Oregón, EE. UU.

23 División de Genética y Genómica, Boston Children's Hospital y Harvard Medical School, Boston, MA EE. UU.

Traducción: Realizada por Inés Lanús para la Asociación de Galactosemia para Argentina y Latinoamérica (AGAL) en colaboración con Solange Lanús presidenta de AGAL, la Lic. en Nutrición Silvana Lavorgna (Argentina), Rosa Olivé presidenta de la Asociación de Galactosemia Española, y las doctoras M Estela Rubio (Holanda), María Forga y M. Luz Couce (España)