

## Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en un paciente con síndrome de Down (*Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in a patient with Down syndrome*)

Francisco Cammarata-Scalisi<sup>1,3</sup>✉, Harry Sánchez<sup>2</sup>, Graciela Cammarata-Scalisi<sup>3</sup>, Nayra Cabral-Alfonso<sup>4</sup>, Osmoire Moreno<sup>4</sup>, Miguel Alonzo Bastardo-Ramos<sup>5</sup>, Gustavo Gil<sup>5</sup>.

<sup>1</sup> Unidad de Genética Médica. Departamento de Puericultura y Pediatría. Universidad de Los Andes, Mérida - Venezuela. <sup>2</sup>Servicio de Neonatología, Hospital Dr. Luis Razetti, Barinas - Venezuela. <sup>3</sup>Asociación Merideña Síndrome de Down. <sup>4</sup>Postgrado de Puericultura y Pediatría, Hospital Dr. Luis Razetti, Barinas- Venezuela. <sup>5</sup>Facultad de Medicina - Universidad de Los Andes, Mérida - Venezuela.

[CASO CLÍNICO]

Recibido: 14 de Julio de 2012. Aceptado: 20 de Septiembre de 2012.

### Resumen

El síndrome de Down, es una alteración genética que ocurre cuando un individuo exhibe todo o una parte específica adicional del cromosoma 21 y es la entidad más frecuentemente asociada a retardo mental. La deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, es el defecto enzimático más común en humanos y presenta patrón de herencia ligado al cromosoma X recesivo. Se debe a la mutación del gen G6PD, el cual causa diversos fenotipos bioquímicos y clínicos. Reportamos un caso de lactante menor masculino, evaluado en la Unidad de Genética Médica de la Universidad de Los Andes, con el diagnóstico de deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa con doble mutación A376G y G202A y síndrome de Down con estudio citogenético 47, XY, +21.

### Palabras clave

*Síndrome de Down; deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; G6PD; A376G; G202A.*

### Abstract

Down syndrome, is a genetic disorder that occurring when an individual exhibits all or part of an extra copy of chromosome 21 and the most common entity associated mental retardation. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, is the most common human enzyme defect and has a X-linked recessive inheritance. Due to mutations in the G6PD gene, which cause many biochemical and clinical phenotypes. We reported a case of child male, evaluated in the Unit of Medical Genetics of the University of The Andes, with diagnosis of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency with double mutation A376G and G202A and Down syndrome with cytogenetic study 47, XY, + 21.

### Keywords

*Down syndrome; Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency; G6PD; A376G; G202A.*

### Introducción

El síndrome de Down (SD, OMIM 190685), se presenta cuando un individuo exhibe todo o una parte específica adicional del cromosoma 21. Es la entidad genética más frecuentemente asociada a déficit intelectual y una de las pocas aneuploidías compatibles con la supervivencia postnatal. Presenta una

incidencia aproximada de uno por cada 700 recién nacidos y pueden presentarse en cualquier etnia, estado socioeconómico y localización geográfica (1).

La deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (DG6PD, OMIM 305900), es el defecto enzimático más frecuente, afectando a más de 400 millones de personas en el mundo (2). Fue descrito en 1956, cuando algunos pacientes desarrollaron anemia

hemolítica posterior a recibir primaquina (3). Dos años más tarde, Gross y col. y Szeinberg y col. determinaron que la deficiencia enzimática tenía una base hereditaria y sugirieron que estaba ligada al cromosoma X. El gen G6PD se encuentra localizado en la región terminal del brazo largo del cromosoma X (Xq28), menos de 2 centi-Morgan al gen del factor VIII (4). Está constituido por 13 exones y 12 intrones (2,3) que abarca cerca de 20 kb (2). Codifica un monómero de 515 aminoácidos, con peso molecular de 59.265 daltons. La glucosa-6-fosfato deshidrogenasa es una enzima que cataliza la primera reacción en la vía de las pentosa fosfato (3) el cual produce la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido, un cofactor esencial en una variedad de procesos metabólicos. En el eritrocito, la actividad de esta enzima es especialmente importante para regenerar el glutati6n (5).

De acuerdo, a la actividad de la enzima, las variantes se agruparon en cinco clases (clasificaci6n de la OMS) (4):

- Clase 1: Deficiencia de la enzima con anemia cr6nica hemolítica no esferocítica.
- Clase 2: Deficiencia enzimática severa (menos de 10%, por ejemplo, forma mediterránea).
- Clase 3: Deficiencia enzimática moderada (10% - 60%, por ejemplo, la forma africana).
- Clase 4: Deficiencia enzimática leve o ausente (60% - 100%).
- Clase 5: Actividad enzimática por encima de lo normal.

La frecuencia masculina de DG6PD es muy variable en el mundo, en el continente europeo es de menor a 1 a 35%, en el africano de cero a 28%, en el asiático de menor a 1 a 19%, en la poblaci6n negroidea de los Estados Unidos de América de 7 a 17%, en Colombia, Chile, México y Perú de cero a muy bajo; en las Islas del Caribe de cero a 13%, en Brasil de 1,7 a 10% y en Venezuela 2 a 12% (6). Reportamos un caso de lactante menor masculino, evaluado en la Unidad de Genética Médica de la Universidad de Los Andes, con diagnóstico molecular para DG6PD con dos mutaciones presentes en el gen G6PD y citogenético para el SD.

### Caso Clínico

Lactante menor masculino, de 36 días de nacido, natural de Maracaibo y procedente de Santa de Bárbara del Zulia, referido para su evaluaci6n por presentar hallazgos clínicos sugestivos de SD y estudio de pesquisa neonatal que reporta DG6PD. Antecedentes familiares: el paciente es producto de uni6n no consanguínea. Padre 30 años y madre 29 años de edad, grupo sanguíneos de ambos: ORh+. No se presenta clínica similar al propósito en ambas familias. Antecedentes perinatales: la madre segunda gesta, embarazo simple controlado complicado con bronquitis al séptimo mes de gestaci6n, oligohidramnios, hipomotilidad fetal y amenaza de parto pretérmino. Obtenido a las 37 semanas y cuatro días por cesárea segmentaria. La presentaci6n fue cefálica, el peso al nacer de 3750 g y la talla de 50 cm. El recién nacido requiri6 maniobras de reanimaci6n cardiopulmonar, present6 laringotraqueomalacia e ictericia neonatal que requiri6 de fototerapia, además de signos clínicos compatibles con el SD. Antecedentes personales: fue evaluado por el Servicio de Cardiología Pediátrica por presentar ductus arterioso persistente, con posterior cierre farmacológico, foramen oval permeable y engrosamiento valvular a6rtico obstructivo. Además, por el Servicio de Endocrinología Infantil a los dos meses de edad, por hipotiroidismo subclínico, en la que se evidenci6 evoluci6n favorable al tratamiento.

Examen físico: parámetros somatométricos en su ingreso a la Unidad de Genética Médica de la Universidad de Los Andes, peso: 4150 g (P+2SD), talla: 54 cm (P50-90), Perímetro cefálico 38 cm. El paciente es normocefalo, presenta sinofris, hendidura palpebrales ascendentes, hipoplasia mediofacial, el puente nasal es cóncavo y las narinas antevertidas. El paladar es ojival y con leve protusi6n lingual. Los pabellones auriculares son normales y el cuello es corto. El t6rax es simétrico, a la auscultaci6n cardiopulmonar se evidenci6 soplo sist6lico grado II/VI y murmullo vesicular audible con roncus generalizados. En abdomen se aprecia hernia umbilical y genitales externos de configuraci6n normal. En las extremidades, pliegue transversal único en mano izquierda, braquidactilia y pliegue plantar bilateral. La piel es marm6rea y a nivel neurol6gico cursa con hipotonía generalizada.

Estudios realizados: los estudios de laboratorio realizados al cuarto día de nacido, report6 hematología completa dentro de los límites normales para la edad; en química sanguínea se evidenci6 una discreta hiperbilirrubinemia a expensas de la

bilirrubina indirecta y el resto sin alteración. A nivel de electrolitos se presentó hiperpotasemia e hipercloremia. El estudio citogenético realizado a los tres meses de edad reportó SD por trisomía libre, 47, XY, + 21, en 35 metafases estudiadas.

Pesquisa neonatal realizada en PerkinElmer Genetics, en Bridgeville, Pensilvania, Estados Unidos de América, descartó alteración en el perfil de acilcarnitina, aminoácidos, 17 alfa hidroxiprogesterona, deficiencia de biotinidasas, hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria, hemoglobinopatías (depranocitosis, hemoglobina C, alfa y beta talasemias), galactosemia (uridiltransferasa y galactosa total) y fibrosis quística mediante tripsinógeno inmunoreactivo. Se realizó análisis de ADN por PCR y pruebas de hibridación para cinco mutaciones conocidas como causante de DG6PD: A376G y G202A, C563T, G1376T, G1388A, reportando doble mutación: A376G y G202A, correspondiendo al cambio de la base nitrogenada adenina por guanina en posición 376 a nivel del exón V del gen y de guanina por adenina en posición 202 en el exón IV, respectivamente.

El paciente presenta retardo global del desarrollo psicomotor, sin embargo se ha observado mejoría satisfactoria. Se mantiene en control por los Servicios de Cardiología Pediátrica, Neumonología Pediátrica, Endocrinología Infantil, Centro Desarrollo Infantil y en la Unidad de Genética Médica de la Universidad de Los Andes.

## Discusión

El SD se expresa como un conjunto de alteraciones causadas por una copia extra del cromosoma 21. Aunque la causa genética subyacente es la misma en la mayoría de personas, los hallazgos clínicos son muy variados (7). Se caracteriza por presentar diferentes hallazgos dismórficos, retardo del desarrollo psicomotor y un elevado riesgo de alteraciones orgánicas congénitas como cardiopatías, defectos gastrointestinales, enfermedad celiaca e hipotiroidismo (8). Pueden presentar una alta frecuencia de infecciones del tracto respiratorio superior, el cual es parcialmente atribuido a defectos del sistema inmune y entre las evidencias genéticas se encuentra la sobreexpresión de los genes RCAN1 (regulador de la calcineurina 1) y SOD1 (superóxido dismutasa). La inmunodeficiencia también puede ser secundaria a factores nutricionales o metabólicos,

como la deficiencia de zinc y no inmunológicos debido a alteraciones anatómicas, como la presencia de conducto auditivo pequeño, la traqueomalacia y el reflujo gastroesofágico (9).

La DG6PD es la enzimopatía más común que afecta a 10% de la población mundial (10). A pesar que la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa se expresa en todos los tejidos, las manifestaciones clínicas de su deficiencia se observan casi exclusivamente en los eritrocitos, presentando ictericia neonatal y anemia hemolítica aguda, relacionada al uso de ciertos medicamentos, infecciones e ingesta de habas (*Vicia faba*) (2). La DG6PD estuvo asociado inicialmente con mortalidad de alrededor de 8% en niños, pero actualmente es extremadamente infrecuente. La consecuencia más seria es sin duda la ictericia neonatal que puede dar lugar al kernicterus. Es comprensible pensar que la ictericia sea debida a la hemólisis, pero los valores de hemoglobina y el recuento de reticulocitos son generalmente normales, demostrándose sólo un leve e inconsistente acortamiento de la vida media de los eritrocitos, que pudiera contribuir en parte. Sin embargo, la principal causa de esta, es la incapacidad del hígado en conjugar la bilirrubina (11). El paciente estudiado en este informe, presentó ictericia neonatal, no cursó con anemia, pero si elevación de la bilirrubina indirecta.

Existen más de 400 variantes de DG6PD en todo el mundo. En la África subsahariana, tres presentan frecuencias alélicas superiores a 0,1%: G6PD\*B, G6PD\*A y G6PD\*A-. La G6PD\*B es el tipo silvestre y más común en África y el mundo entero; G6PD\*A se debe a la sustitución de un nucleótido A → G en posición 376, variante normal con alrededor de 90% de actividad enzimática y presente en el paciente expuesto en este caso y G6PD\*A- cuya causa más común es la sustitución de G → A en posición 202 y presenta deficiencia alrededor de 8-20% de la actividad (12) e igualmente presente en el paciente reportado en este informe. Los afectados son usualmente asintomáticos y es clínicamente relevante cuando la actividad enzimática es de 20% o menos para mantener al eritrocito (10).

Las células con trisomía 21 son más sensibles al estrés oxidativo por el desequilibrio en el metabolismo del peróxido de hidrógeno, el cual es debido al incremento de la actividad catalítica de la superóxido dismutasa. Ordonez y col. (13) evaluaron los niveles de actividad de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa entre otras enzimas antioxidantes en

adolescentes con SD, reportando aumento de la actividad catalítica de 14.9%, al ser comparados con controles pareados por edad. El interés de estudiar estas enzimas se hace referencia incluso desde el primer caso que asocia a la DG6PD y el SD (14). En el paciente reportado en este informe, no se determinó la actividad enzimática y el diagnóstico de la DG6PD fue realizado por el análisis de ADN por PCR y pruebas de hibridación. Lin y col. (15) compararon en pacientes sin SD, la actividad enzimática de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa con los estudios moleculares y encontraron una importante disminución de la actividad enzimática en los pacientes identificados como hemocigóticos u homocigóticos de la variante G6PD\*A-.

La primera asociación de la DG6PD y el SD se reportó en 1968, en Canadá, destacando la presencia de la alteración enzimática en un caucásico de origen no mediterráneo. Este paciente presentó ictericia neonatal a expensas de bilirrubina indirecta y hemoglobina dentro de los límites normales. Además, cursó con cardiopatía congénita con cortocircuito de izquierda a derecha, descompensación progresiva y fallo cardíaco congestivo, falleciendo a los cuatro meses y medio de edad (14). Dos años más tarde se publicó un estudio que tuvo como objeto establecer la incidencia de DG6PD en 38 pacientes con SD, en la isla de Cerdeña, Italia, área que cuenta una incidencia de la DG6PD de 25%. De estos pacientes, ocho presentaron DG6PD, tres masculinos y cinco femeninos (heterocigóticos), presentando una incidencia similar que la población de la isla. La actividad de la enzima en este estudio se determinó con los métodos de Kornberg y Horecker. Estos autores concluyen, que los factores responsables de la DG6PD no son los mismos que incrementan la enzima en las personas con SD, por lo que no existe asociación entre SD y DG6PD (16).

La pesquisa neonatal de la DG6PD se ha llevado a cabo en diversos países desde hace más de 25 años, pero no constituye un estudio realizado de forma sistematizada en Venezuela. Presentamos un

caso de lactante menor masculino, con diagnóstico de DG6PD, con doble mutación: A376G y G202A, variante G6PD\*A y G6PD\*A- respectivamente y comúnmente presentes en el continente africano. De estos hallazgos se debe tener especial atención a la variante G6PD\*A-, ya que es la que está asociada a mayor deficiencia de la actividad de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y puede generar complicaciones en el paciente, que a su vez cursa con predisposición a infecciones recurrentes, debido a los defectos del sistema inmune o secundario a la presencia de laringotraqueomalacia y cardiopatía congénita. El paciente resultó negativo para la mutación común en Mediterráneo C563T y dos comunes en China G1376T y G1388A (15). Este informe resalta la asociación de dos entidades, una génica con patrón de herencia ligado al X recesivo (con dos mutaciones presentes) y otra cromosómica con alteración numérica de un cromosoma del grupo G.

El consejo genético varía de acuerdo a cada entidad genética, en el caso de la DG6PD se deben realizar análisis de ADN para descartar estas mutaciones tanto a la madre como a hermana del paciente. En el caso SD, se debe realizar seguimiento de futuros embarazos, aunque el riesgo no sea alto. Finalmente, recomendamos la realización de pesquisa de DG6PD de forma rutinaria y de esta forma conocer la incidencia actual en nuestra área y así poder brindarle un apoyo médico oportuno a los pacientes que presenten esta entidad y aún más si están asociadas a otras como el SD, que necesitan atención médica multidisciplinaria.

### Agradecimientos

Este trabajo ha sido subvencionado por el Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico, Tecnológico y de las Artes de la Universidad de Los Andes a través del Proyecto M-999-10-07-B.

### Referencias

1. Cammarata-Scalisi F, Paoli-Valeri M, Cammarata-Scalisi G, Diaz JJ, Nasre R, Cammarata-Scalisi ME. Frecuencia del ano imperforado y factores de riesgo asociados en pacientes con síndrome de Down. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2012;42:40-5. [[PubMed](#)]
2. Al-Musawi BM, Al-Allawi N, Abdul-Maieed BA, Eissa AA, Jubrael JM, Hamamy H. Molecular characterization of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient variants in Baghdad city - Iraq. *BMC Blood Disord* 2012;12:4. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Phompradit P, Kuesap J, Chaijaroenkul W, Rueangweerayut R, Hongkaew Y, Yamnuan R, Na-Bangchang K. Prevalence and distribution of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) variants in Thai and Burmese populations in malaria endemic areas of

- Thailand. *Malar J* 2011;10:368. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Bonilla JF, Sánchez MC, Chuairé L. Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD). Respuesta de los hematíes y otras células humanas a la disminución en su actividad. *Colomb Med* 2007;38:68-75. [[Google Scholar](#)]
  5. Shah SS, Diakite SA, Traore K, Diakite M, Kwiatkowski DP, Rockett KA, Wellem TE, Fairhurst RM. A novel cytofluorometric assay for the detection and quantification of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Sci Rep* 2012;2:299 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  6. Carmona-Fonseca J, Álvarez G, Ríos A, Vásquez MF. Deficiencia de glucosa 6-fostato deshidrogenasa en hombres sanos y en pacientes maláricos; Turbo (Antioquia, Colombia). *Rev Bras Epidemiol* 2008;11:252-65. [[Google Scholar](#)]
  7. Lana-Elola E, Watson-Scales SD, Fisher EM, Tybulewicz VL. Down syndrome: searching for the genetic culprits. *Dis Model Mech* 2011; 4: 586-95. [[PubMed](#)]
  8. Weijerman ME, de Winter JP. Clinical practice. The care of children with Down syndrome. *Eur J Pediatr* 2010;169:1445-52 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  9. Ram G, Chinen J. Infections and immunodeficiency in Down syndrome. *Clin Exp Immunol* 2011;164:9-16 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  10. Al-Nood HA, Bazara FA, Al-Absi R, Habori MA. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency among male blood donors in Sana'a city, Yemen. *Oman Med J* 2012;27:46-9 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  11. Beutler E. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a historical perspective. *Blood* 2008;111:16-24 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  12. Carter N, Pamba A, Duparc S, Waitumbi JN. Frequency of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in malaria patients from six African countries enrolled in two randomized anti-malarial clinical trials. *Malar J* 2011;10:241. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  13. Ordonez FJ, Rosety-Plaza M, Rosety-Rodríguez M. Glucosa-6-phosphate dehydrogenase is also increased in erythrocytes from adolescents with Down syndrome. *Downs Syndr Res Pract* 2006;11:84-7 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  14. Stern L, Cameron D, Dallaire L. Neonatal jaundice associated with erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in a non-mediterranean caucasian infant with trisomic Down's syndrome. *Can Med Assoc J* 1968;98:1196-7 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  15. Lin Z, Fontaine JM, Fee DE, Naylor EW. Alternative DNA-based newborn screening for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab* 2005; 86: 212-9 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  16. Cao A, Falorni A, De Virgiliis S. G.-6-P.D. deficiency and Down's syndrome. *Lancet* 1970;1:621 [[PubMed](#)]

**Como citar éste artículo:** Cammarata-Scalisi F, Sánchez H, Cammarata-Scalisi G, Cabral N, Moreno O, Bastardo-Ramos MA, Gil G. Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en un paciente con síndrome de Down. *Avan Biomed* 2012; 1: 92-6