

12 JAN. 1979

G. Derksen - Lubsen

# GALACTOSEMIE IN NEDERLAND

Verslag van een enquête gehouden door  
de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg TNO

Wassenaarseweg 56 2333 AL Leiden

1978

## INHOUD

	blz.
Inleiding	1
Afkortingen	3
I. Achtergrond	4
1. Verschillende vormen van galactosemie	4
- transferasedeficiëntie	4
- kinasedeficiëntie	7
- epimerasedeficiëntie	8
2. Diagnostiek	8
II. Onderzoek	11
1. Doelstelling	11
2. Methode	11
3. Gemelde patienten	12
4. Resultaten	13
- incidentie	13
- geslachtsverdeling	14
- geografische verdeling	14
- diagnostiek	14
- <i>diagnostische criteria</i>	
- <i>academische of niet-academische ziekenhuizen</i>	
- <i>tijdstip</i>	
- kenmerken en verschijnselen bij de transferase-deficiëntie	18
- <i>lichamelijke kenmerken en verschijnselen</i>	
- <i>enkele gegevens over de ontwikkeling</i>	
- <i>overige gegevens</i>	
- kenmerken en verschijnselen bij de kinase-deficiëntie	22
- behandeling	23
5. Discussie	23
6. Samenvatting	26
Literatuur	27

## INLEIDING

Vroege opsporing van aangeboren stofwisselingsziekten staat de laatste jaren in de belangstelling. Screening op phenylketonurie (PKU) wordt reeds in vele landen verricht, soms in combinatie met screening op galactosemie, en, in toenemende mate, met screening op congenitale hypothyreoïdie (CHT). Ook in Nederland is in 1974 een landelijke screening op PKU van start gegaan en sinds mei 1978 vindt in Rotterdam en omstreken een gecombineerde screening op PKU en CHT plaats.

Verdere uitbreiding van het vroege opsporingsprogramma in ons land binnen het kader van de PKU-screening wordt aan de orde gesteld in de Commissie Screening op Aangeboren Stofwisselingsziekten van de Gezondheidsraad.

In deze commissie werd behoefte gevoeld geïnformeerd te worden over de incidentie van galactosemie in Nederland, aangezien gegevens hierover van betekenis zijn in de discussie over toepassing van een screening op galactosemie. In juni 1977 verzocht de commissie aan de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde daartoe een onderzoek in te stellen in samenwerking met het Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg/TNO, welk onderzoek in het voorjaar van 1978 werd uitgevoerd. Gekozen werd voor een schriftelijke enquête naar galactosemiepatiënten geboren in 1973 t/m 1977 onder alle klinisch werkzame kinderartsen. In een tweede fase werden de klinische gegevens bestudeerd. Op deze wijze werd niet alleen inzicht verkregen in de incidentie maar ook in het tijdstip waarop de diagnose thans gesteld wordt en in het klinisch beloop bij deze kinderen. Deze gegevens zullen mede-bepalend kunnen zijn bij beantwoording van de vraag of screening op galactosemie toepassing verdient. In het eerste gedeelte van dit rapport worden enige literatuurgegevens over galactosemie samengevat. De resultaten van het onderzoek zijn weergegeven in het tweede gedeelte.

Voor de waardevolle kanttekeningen bij de voorbereidingen voor dit rap-

port ben ik, behalve aan de medewerkers van het NIPG, veel dank  
verschuldigd aan Dr. M. Duran, Prof.Dr. H.H. van Gelderen en  
Dr. S.K. Wadman.

AFKORTINGEN

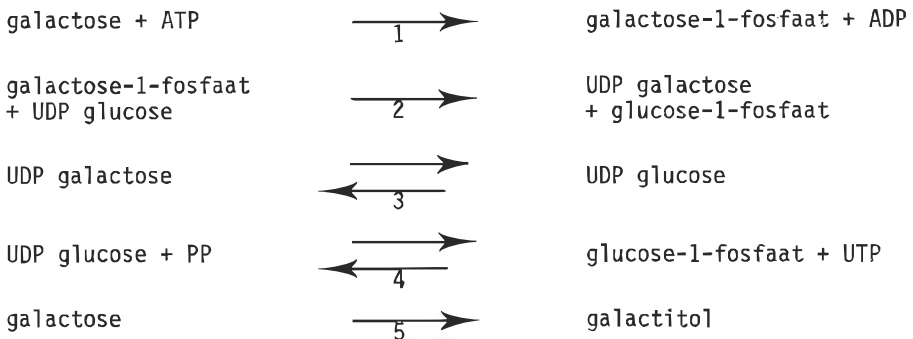
epimerase	uridine-di-fosfaat-galactose-4'-epimerase
kinase	galactokinase
transferase	galactose-1-fosfaat-uridyltransferase
ADP	adenosine-di-fosfaat
ATP	adenosine-tri-fosfaat
NAD(P)	nicotinamide-adenine-dinucleotide(-fosfaat)
NAD(P)H	dihydro-nicotinamide-adenine-dinucleotide(-fosfaat)
PP	pyrofosfaat
UDP	uridine-di-fosfaat
UTP	uridine-tri-fosfaat

## I. ACHTERGROND

### 1. Verschillende vormen van galactosemie

Galactosemie is een stoornis in de galactosestofwisseling waarbij de omzetting van galactose in glucose-1-fosfaat is belemmerd (zie fig. 1). Voor dit omzettingsproces is activiteit van verschillende enzymen noodzakelijk; deficiënties van drie enzymen zijn bekend en worden hieronder beschreven.

Figuur 1: De omzetting van galactose.



De enzymen van de hier beschreven reacties zijn met nummers aangegeven. 1: Galactokinase; 2: galactose-1-fosfaat-uridylyltransferase; 3: uridine-di-fosfogalactose-4'-epimerase; 4: uridine-di-fosfoglucose-pyrofosforylase; 5: aldosereductase.

Bron: Fernandes, J., & W. Blom. Andere afwijkingen van de koolhydraatstofwisseling: stoornissen van de galactose-stofwisseling, blz. 33-39. In: Fernandes, J. Erfelijke Stofwisselingsziekten, Stafleu, Leiden, 1978.

### Transferasedeficiëntie

De langst bekende vorm van galactosemie is het ziektebeeld waarvoor

Isselbacher e.a. (1956) de deficiëntie van het galactose-1-fosfaat-uridyl-transferase als verantwoordelijk defect aanwezen. Het transferase maakt de omzetting van galactose-1-fosfaat in uridine-di-fosfogalactose mogelijk. Deficiëntie veroorzaakt dan ook ophoping van galactose-1-fosfaat en galactose, en, door een alternatief omzettingsproces van galactose, van galactitol. Galactitol stelt men verantwoordelijk voor de bij deze ziekte optredende cataracten, en galactose-1-fosfaat voor de beschadiging van andere organen. Een verhoogd galactosegehalte kan gepaard gaan met een verlaging van het bloed-glucosegehalte.

De transferasedeficiëntie is de meest voorkomende vorm van galactosemie en omvat onder andere de 'klassieke' galactosemie, waarbij in het geheel géén enzymactiviteit wordt aangetroffen. Behalve de 'klassieke' vorm kunnen vormen van transferasedeficiëntie worden onderscheiden waarbij sprake is van varianten van het enzym; het onderscheid wordt gemaakt met behulp van elektroforese en bepaling van een aantal andere chemische eigenschappen. Klinische verschijnselen kunnen bij deze variantdeficiënties ontbreken, zoals bij de Duarte-variant (Beutler e.a., 1965; Mathai en Beutler, 1966; Beutler en Baluda, 1966b); ook bij een gecombineerd dragerschap, van zowel het Duarte-gen als het 'klassieke' gen, ontbreken verschijnselen (Levy e.a., 1978). Andere varianten manifesteren zich als een klassieke galactosemie, zoals de Negro-variant (Segal e.a., 1965), de Rennes-variant (Schapira en Kaplan, 1969; Hammersen e.a., 1975), de Indiana-variant (Chacko e.a., 1971) en de Chicago-variant (Chacko e.a., 1977).

Een variant die juist gepaard gaat met een verhoogde enzymactiviteit is de Los Angeles-variant (Ng e.a., 1973); hetero- en homozygoten voor deze variant zijn gezond.

De transferasedeficiëntie is een autosomaal-recessief erfelijke afwijking, waarbij bij dragers ca. 50% enzymactiviteit wordt aangetroffen. Draggers van het Duarte-gen hebben een hogere enzymactiviteit, terwijl een homozygoot voor het Duarte-gen een enzymactiviteit van ca. 50% heeft.

Screening op galactosemie is mogelijk en wordt in vele landen reeds uitgevoerd (Collective results of mass screening for inborn metabolic errors in eight European countries, 1973; Levy en Hammersen, 1978). Een overzicht, gegeven door Levy en Hammersen, van screening bij pasgeborenen in Europese, Amerikaanse en Aziatische landen toont een gemiddelde incidentie van 1 : 62.000, waarbij echter de incidentie in verschillende landen sterk varieert. Op grond van deze cijfers bedraagt de draager-frekwentie ca. 1 : 125 (0,8%). De draager-frekwentie van de klassieke vorm werd door Beutler e.a. (1966) op grond van enzymbepalingen geschat op 1,25%.

Hoewel een autosomaal-recessief erfelijkheidspatroon een zelfde vóórkomen bij jongens en meisjes zou doen verwachten werd door Hsia en Walker (1961) een veel groter aantal manlijke patienten gevonden. In de literatuur over screeningsresultaten wordt dit aspect echter niet belicht.

De symptomatologie van de transferasedeficiëntie kan sterk variëren. Vroege symptomen, reeds in de eerste levensdagen optredend, zijn icterus, hepato(spleno)megalie, gastrointestinale verschijnselen, voedingsproblemen en soms verschijnselen van hypoglycaemie en convulsies. Ook cataracten kunnen snel optreden. Huttenlocher e.a. (1970) beschreven tekenen van verhoogde intracranieële druk bij enkele patienten. Het verloop wordt gecompliceerd door het optreden van leverfunctiestoornissen en door infecties. Deze infecties zijn niet zelden van ernstige aard. Zowel Kelly e.a. (1974) als Levy e.a. (1977) beschreven een serie van acht patienten, bij een screening vroegtijdig onderkend, waarvan drie na een door sepsis gecompliceerd ziekteverloop overleden. De sepsis werd steeds veroorzaakt door gramnegatieve bacteriën. Ook intrauterien kunnen reeds beschadigingen optreden. Aanwijzingen daarvoor zijn een gemiddeld 300 gram lager geboortegewicht dan van gezonde broertjes en zusjes (Hsia en Walker, 1961) en de bevinding van een verhoogd galactose-1-fosfaatgehalte in het navelstrengsbloed (Schwarz, 1960). Bovendien worden cataracten en levercirrose soms



al bij de geboorte gezien.

Bij een milder verloop kan de ziekte zich manifesteren in onvoldoende groei, hepatomegalie, cataract en psychomotorische retardatie of zelfs geheel symptoomloos blijven.

Een uitgebreide follow-up werd in Engeland bij 60 niet-gescreende patienten verricht (Komrower en Lee, 1970; Lee, 1973). Eenmaal onder behandeling waren de patienten in somatisch opzicht in een goede gezondheidstoestand. De lengte echter van vrijwel alle patienten bleef onder de 50e percentiellijn. Opvallend is de mentale retardatie - het IQ bedroeg gemiddeld 80, met een spreiding van 30-118; naast mentale retardatie werden gedragsproblemen gezien.

De behandeling bestaat uit een strikt galactose-vrij dieet, waarna de meeste lichamelijke verschijnselen snel verdwijnen, en waarna zelfs regressie van cataract kan optreden. Prognostisch is van belang in hoeverre levercirrose, cataract en cerebrale beschadiging tevoren bestonden. Progressie van de ernst van de symptomen is na instellen van dieet niet beschreven. Gitzelmann e.a. (1975) wijzen echter op de mogelijkheid van een verdergaande beschadiging door autointoxicatie door galactose-1-fosfaat-vorming uit glucose-1-fosfaat.

Een goed verlopende zwangerschap bij een galactosemiepatiente, gevolgd door de geboorte van een gezond kind, uiteraard heterozygoot voor galactosemie, werd beschreven door Samuels e.a. (1976).

### Kinasedeficiëntie

De galactokinasedeficiëntie is een vorm van galactosemie die door Gitzelmann (1967) voor het eerst werd onderkend. Het is evenals de transferasedeficiëntie een autosomaal-recessief erfelijke afwijking. De omzetting van galactose in galactose-1-fosfaat is gestoord. Ophoping van galactose bevordert alternatieve omzetting in galactitol, dat zoals gezegd verantwoordelijk gesteld wordt voor het optreden van cataracten.

De ziekteverschijnselen beperken zich dan ook tot het optreden van cataracten, hoewel ook bij de kinasedeficiëntie tekenen van verhoogde intracraniale druk zijn beschreven (Litman e.a., 1975), verdwijnend na instellen van de behandeling. Deze behandeling zal bestaan uit een strikt galactose-vrij dieet, dat het optreden van cataract kan voorkomen of tot regressie van een reeds ontstaan cataract kan leiden.

De incidentie van de kinasedeficiëntie is vermoedelijk veel geringer dan van de transferasedeficiëntie (Levy, 1973; Levy en Hammersen, 1978). Een uitgebreid literatuuroverzicht van dit ziektebeeld verscheen onlangs van de hand van Mullaart en Van Oostrom (1978).

### Epimerasedeficiëntie

De uridine-di-fosfaat-galactose-4'-epimerasedeficiëntie is een waarschijnlijk onschuldige vorm van galactosemie. Het defect is tot nu toe alleen in erythrocyten en leucocyten aangetoond, hetgeen kan verklaren dat symptomen bij deze afwijking ontbreken (Gitzelmann en Steinmann, 1973; Gitzelmann e.a., 1976). Tot nu toe werden 8 personen met deze afwijking uit 3 families beschreven. In dit rapport wordt de epimerasedeficiëntie verder buiten beschouwing gelaten.

## 2. Diagnostiek

De diagnostiek van galactosemie zal zich in de eerste plaats richten op het aantonen van een galactosurie en een verhoogd galactosegehalte in het bloed en vervolgens op het aantonen van het specifieke enzymdefect, waarvoor vele kwantitatieve en semi-kwantitatieve methoden zijn ontwikkeld. Begeleidende laboratoriumbevindingen kunnen onder andere zijn leverfunctiestoornissen, anemie, proteïnurie en amino-acidurie. Verschillende screeningsmethoden worden gebruikt waarvan hieronder een korte aanduiding wordt gegeven:

1. Onderzoek naar *reducerende stoffen in de urine*. Vermoedelijk vindt dit onderzoek in vele ziekenhuizen als routine plaats. De betrouwbaarheid is afhankelijk van het feit of het kind tevoren een voldoende lactose-bevattende voeding heeft gehad. Bovendien mag het onderzoek niet met een glucose-specifieke methode (b.v. Clinistix) worden uitgevoerd.
2. Screeningsmethoden waarbij een *verhoogd galactosegehalte in bloed*, verzameld op filtreerpapier, wordt aangetoond. Hierbij worden alle vormen van galactosemie geselecteerd. Evenals voor het aantonen van een galactosurie geldt voor het aantonen van een verhoogd galactosegehalte in het bloed dat het kind tevoren een voldoende lactose-bevattende voeding gehad moet hebben.

Te noemen zijn:

- *Guthrie-test* (Guthrie, 1968). De Guthrie-test berust op groei-remming van een E.Coli-mutant bij aanwezigheid van een verhoogd galactosegehalte. Shih e.a. (1971) vermeldden een frekwentie van vals-positieve tests van 0,053% (galactose > 10 mg/100 ml). Een hypervalinemie geeft tevens een positieve testuitslag. De duur van de test bedraagt ca. 44 uur.
- *Methode van Païgen en Pacholec*. (Levy, 1973; Païgen en Pacholec) Een E.Coli-mutant wordt gebruikt die destructie van bacterio-fagen kan weerstaan niet alleen bij aanwezigheid van galactose maar ook van galactose-1-fosfaat - dat al direkt na de geboorte verhoogd kan zijn -, waardoor de test minder afhankelijk is van de lactose-inname. De E.Coli-mutant is stabielere dan de mutant die gebruikt wordt voor de Guthrie-test. De duur van de test bedraagt ca. 16 uur.
- *Weidemann-test* (Weidemann, 1971; Schön, 1976a en b). Het bloedmonster wordt geïncubeerd met NAD en galactosedehydrogenase. Bij aanwezigheid van galactose ontstaat NADH, dat onder invloed van UV-licht fluoresceert. De gevoeligheid van de test is minder dan die van de Guthrie-test, de duur is daarentegen slechts ca. 2 uur.

- *Methode van Grenier en Laberge* (1973). Deze methode berust op hetzelfde reactie-principe als de Weidemann-test; de test is aangepast aan het gebruik van een autoanalyzer.
- *Chromatografie* (Hawarth en Barchuk, 1967). Door middel van chromatografie wordt een verhoogd galactosegehalte in het bloed aangetoond.

3. Screeningsmethode waarbij een *transferasedeficiëntie* wordt aangetoond.

- *Beutler-test* (Beutler en Baluda, 1966a; Scherz e.a., 1972). Het filtreerpapier wordt geïncubeerd met een substraat, nodig voor de transferase-reactie, en NADP. Is er transferaseactiviteit - en bovendien activiteit van glucose-6-fosfaatdehydrogenase en fosfoglucomutase - dan ontstaat NADPH, dat fluoresceert onder invloed van UV-licht. De test kan in enkele uren worden uitgevoerd. Een vals-positieve testuitslag vindt men bij inactivatie van het enzym door warmte, bij een fosfoglucomutasedeficiëntie (Schön en Thalhammer, 1977) en theoretisch bij een glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie. Shih e.a. (1971) vonden een frekwentie van vals-positieve tests van 0,054%. De door Scherz e.a. gemodificeerde test, waarbij geen fluorescentie meer optreedt bij een enzymactiviteit van 50% (dragers) en lager, geeft uiteraard een hoog percentage positieve uitslagen: bij 30.000 tests vonden zij 3,5% positieve uitslagen, bij 49% van de herhalingsonderzoeken kon de verlaagde enzymactiviteit worden bevestigd.

Wanneer een positieve screeningsuitslag is gevonden dan zal de diagnose moeten worden bevestigd door middel van kwantitatieve enzymbepalingen.

## II. ONDERZOEK

### 1. Doelstelling

Teneinde een uitspraak te kunnen doen over de noodzaak van een screening op galactosemie en over de mogelijkheden om een dergelijke screening binnen het kader van de PKU-screening uit te voeren dienen epidemiologische en klinische gegevens van galactosemiepatiënten in Nederland bekend te zijn.

De doelstellingen van het onderhavige onderzoek waren:

- het bepalen van de incidentie van galactosemie in Nederland;
- het verkrijgen van inzicht in de diagnostiek, met name het tijdstip waarop de diagnose bij deze patienten wordt gesteld, en het klinisch beloop.

### 2. Methode

In februari 1978 werd door de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde een schriftelijke enquête gehouden onder de klinisch werkzame kinderartsen naar het vóórkomen van galactosemie in hun praktijk.

Hierbij werd aangenomen dat alle kinderen met een herkende galactosemie onder behandeling van een kinderarts komen.

Om gegevens over een redelijk aantal patienten te verkrijgen, maar tevens om de betrouwbaarheid te bevorderen door betrekkelijk recente gegevens te vragen, is gekozen voor een geboortecohort van vijf jaren en wel van 1973 tot en met 1977; het aantal levendgeborenen bedroeg in deze jaren ca. 900.000. Verzocht werd initialen, geboortedatum en geslacht op te geven van galactosemiepatiënten in deze jaren geboren, óf te vermelden dat géén galactosemiepatient bekend was. Er werden 297 kinderartsen werkzaam in 184 ziekenhuizen aangeschreven; in de academische ziekenhuizen werd de enquête gericht aan de betrokken hoogleraar.

Van 8 kinderartsen, werkzaam in 7 niet-academische ziekenhuizen, werd geen antwoord ontvangen. Uit alle overige ziekenhuizen werd wel antwoord ontvangen.

In een tweede fase van het onderzoek (juni en juli 1978) werden met medewerking van de behandelende kinderarts de beschikbare patiëntengegevens bestudeerd. Wanneer een patient zowel in een academisch als in een niet-academisch centrum bekend was, werden in vrijwel alle gevallen de gegevens van beide centra ingezien.

Bij de definiëring van galactosemie zijn de volgende definities aangehouden:

- transferasedeficiëntie: een aangetoonde transferasedeficiëntie, waarbij de enzymwaarde binnen het homozygote bereik ligt, òf indien dit niet meer aangetoond kan worden door overlijden van de patient, een kenmerkend klinisch beeld, kenmerkende obductiebevindingen en het aantonen van een enzymactiviteit in het heterozygote bereik bij de ouders;
- kinasedeficiëntie: een aangetoonde kinasedeficiëntie, waarbij de enzymwaarde binnen het homozygote bereik ligt.

Uit deze definities blijkt dat, wanneer in het hierna volgende gesproken wordt over een transferasedeficiëntie, dit niet in alle gevallen een aangetoonde enzymdeficiëntie zal betreffen.

Het onderzoek omvat een klein aantal patienten. Generalisaties over deze kleine populatie, bijvoorbeeld door weergave van bepaalde gegevens in percentages, zijn zoveel mogelijk vermeden. Het verslag zal dan ook op veel plaatsen een casuïstisch karakter dragen.

### 3. Gemelde patienten

Bij de enquête werden 27 patienten opgegeven, van wie er 9 na nadere bestudering niet in het onderzoek werden betrokken. In 3 gevallen betrof het een onjuiste opgave van geboortjaar of ziekte. Van 6 opgaven

zijn de gegevens evenmin verwerkt aangezien niet volledig aan onze definities werd voldaan: in 3 gevallen betrof het een kind met een passagiere verhoogd galactosegehalte in het bloed, met normale enzymwaarden; eenmaal werd een kind gemeld met enzymwaarden in het heterozygote bereik en eenmaal betrof het een cataract-patient met normale enzymwaarden; en tenslotte is er een kind bij wie met een semi-kwantitatieve methode slechts éénmaal een kinasedeficiëntie werd gevonden.

Van de overige 18 kinderen worden de gegevens hieronder vermeld.

#### 4. Resultaten

##### Incidentie

In de geboortejaren 1973 tot en met 1977 werd bij 18 kinderen een galactosemie vastgesteld: 16 met een transferasedeficiëntie en 2 met een kinasedeficiëntie (tabel 1).

De incidentie van galactosemie bedroeg op grond van deze gegevens 1 : 50.000 levendgeborenen. Maakt men onderscheid tussen de transferase- en de kinasedeficiëntie dan bedroegen de incidenties van deze ziekten respectievelijk 1 : 57.000 en 1 : 450.000.

Uiteraard is het aantal patienten per jaar, en ook het aantal per vijf jaar aan toevalsfluctuaties onderhevig. Uitgaande van een Poisson-verdeling van deze aantallen, kan men met een betrouwbaarheid van 95% stellen dat het aantal transferasedeficiënties per vijf jaar zal kunnen variëren van 8 tot 24 (een incidentie van 1 : 110.000 tot 1 : 38.000) en het aantal kinasedeficiënties van 0 tot 6 (een incidentie van 0 tot 1 : 150.000). Bekijkt met de aantallen per jaar, dan kan men, eveneens door toevalsfluctuaties - met een betrouwbaarheid van 90% - frekwenties aantreffen van 0 tot 7 voor de transferasedeficiëntie en van 0 tot 2 voor de kinasedeficiëntie. Deze cijfers betreffen de incidentie van herkende patienten. Redenen waarom deze aantallen een onderschatting van de werkelijke incidentie kunnen geven worden genoemd in de discussie.

Tabel 1. Galactosemie in Nederland. Aantal patiënten en incidentie in de geboortejaren 1973 tot en met 1977.

geboorte- jaar	aantal levendgeborenen	<i>transferasedeficiëntie</i>		<i>kinasedeficiëntie</i>	
		n	incidentie	n	incidentie
1973	195.000	1	1:195.000	0	-
1974	186.000	6	1: 31.000	0	-
1975	178.000	4	1: 44.500	0	-
1976	177.000	1	1:177.000	1	1:177.000
1977	173.000	4	1: 43.000	1	1:173.000
1973 t/m 1977	909.000	16	1: 57.000	2	1:450.000

### Geslachtsverdeling

De diagnose *transferasedeficiëntie* werd gesteld bij 10 (62,5%) jongens en 6 (37,5%) meisjes; deze verdeling wijkt niet af van een gelijke verdeling over beide geslachten ( $p \approx 0,40$ ).

De twee patiënten met een *kinasedeficiëntie* waren beiden jongens.

### Geografische verdeling

De verspreiding van de geboorteplaatsen in Nederland was onopvallend.

### Diagnostiek

#### Diagnostische criteria

Nagegaan is op welke wijze de diagnose galactosemie werd gesteld (tabel 2).



Tabel 2. Diagnostiek bij 16 kinderen met *transferasedeficiëntie*

Verdenking op grond van:	
klinische verschijnselen	13
klinische verschijnselen + positieve familie anamnese	2
positieve familie anamnese	1
routine onderzoek op reductie in de urine	0
Bevestiging diagnose op grond van:	
enzymbepalingen	14
klinische verschijnselen + galactosurie + obductie-bevindingen + drager-onderzoek ouders	2

Bij de meeste kinderen met een *transferasedeficiëntie* werd de diagnose gesteld op grond van het aantonen van een galactosurie en een enzymdeficiëntie, nadat klinische verschijnselen verdenking op galactosemie hadden opgeroepen. Tweemaal werd die verdenking versterkt door een positieve familie-anamnese, eenmaal was alléén een positieve familie-anamnese (een ouder kind in het gezin met galactosemie) aanleiding tot nader onderzoek. Bij twee kinderen die na een foudrayant ziekteverloop overleden konden geen enzymbepalingen meer worden verricht. De diagnose stoelt bij deze kinderen op het kenmerkende symptomen-complex, een galactosurie, de kenmerkende obductiebevindingen en het aantonen van dragerschap bij de ouders.

De *kinasedeficiëntie* werd eenmaal vermoed omdat een cataract aanwezig was, en eenmaal op grond van een galactosurie, gevonden bij routine-onderzoek in verband met een icterus prolongatus. In beide gevallen werd de diagnose bevestigd door enzymbepalingen.

#### Academische of niet-academische ziekenhuizen

Bij de beoordeling van de incidentie-gegevens door middel van deze en-

quête verkregen, is het belangrijk na te gaan waar de diagnose werd gesteld. Is galactosemie een overwegend 'academische' diagnose? A priori kunnen we niet uitsluiten dat de ziekte door haar zeldzame vóórkomen en soms moeilijke diagnose, minder gemakkelijk in niet-academische centra zal worden onderkend. Aanwijzingen daarvoor werden echter niet gevonden (tabel 3).

Van de 16 kinderen met een *transferasedeficiëntie* werden 11 in eerste instantie in een niet-academisch ziekenhuis opgenomen. Bij 7 daarvan werd de behandeling later in een academisch ziekenhuis uitgevoerd, nadat bij 2 de diagnose reeds was gesteld.

Van de twee patienten met een *kinasedeficiëntie* werd één in een niet-academisch en één in een academisch centrum herkend en behandeld.

Tabel 3. Diagnostiek en behandeling: onderscheid naar academisch of niet-academisch ziekenhuis

	<i>transferase- deficiëntie</i>	<i>kinase- deficiëntie</i>
diagnose en behandeling in een niet-academisch ziekenhuis	4	1
diagnose in een niet-academisch ziekenhuis/behandeling in een academisch ziekenhuis	2	-
géén diagnose in een niet-academisch ziekenhuis/diagnose en behandeling in een academisch ziekenhuis	5	-
diagnose en behandeling in een academisch ziekenhuis	5	1
totaal	16	2

#### Tijdstip

Als tijdstip waarop de diagnose werd gesteld is aangenomen de dag waarop men met een lactose-vrije voeding begon.

Twee kinderen met een *transferasedeficiëntie* overleden voordat de diagnose 'rond' was en een doeltreffende behandeling kon worden ingesteld.

Bij 7 van de overige patienten werd de diagnose in de eerste drie levensweken gesteld; hierbij moet worden aangetekend dat in het gezin van 3 van deze kinderen reeds eerder een galactosemie was voorgekomen. Bij ruim 75% van de kinderen werd de diagnose in het eerste halfjaar gesteld (tabel 4). In tabel 7 wordt in de laatste kolom aangegeven op welke leeftijd de patient voor het eerst met kenmerken of verschijnselen van een transferasedeficiëntie in een ziekenhuis werd opgenomen. Voor 13 van de 16 kinderen was dit reeds in de eerste drie levensweken het geval.

Tabel 4. De verdeling van 14 kinderen met een *transferasedeficiëntie* geboren in 1973 tot en met 1977 naar de leeftijd bij het begin van de behandeling

Leeftijd bij het begin van de behandeling	Aantal patienten	Cumulatief percentage
1 - 7 dagen	1	7
8 - 14 dagen	5	43
15 - 21 dagen	1	50
22 - 28 dagen	-	50
29 dagen - 2 maanden	1	57
3e maand	1	64
4e maand	1	71
5e maand	-	71
6e maand	1	79
7e maand	-	79
8e maand	1	86
9e maand	-	86
10e maand	1	93
11e maand	1	100
12e maand of later	-	100

De *kinasedeficiëntie* die bij twee kinderen uit de onderzoeksjaren werd gevonden werd gediagnostiseerd op de leeftijd van respectievelijk één maand en vijf maanden.

Kenmerken en verschijnselen bij de *transferasedeficiëntie*

Lichamelijke kenmerken en verschijnselen

Ten aanzien van de lichamelijke kenmerken en verschijnselen kunnen een aantal aspecten worden onderscheiden:

- de belangrijkste symptomen en gegevens die aanleiding hebben gegeven tot nader onderzoek;
- alle kenmerken en verschijnselen die tijdens het beloop van de ziekte zijn ontstaan;
- de restverschijnselen.

Tabel 5 betreft het eerste aspect. Het zijn de belangrijkste klachten, symptomen of gegevens die voor de huisarts aanleiding zijn geweest om specialistische hulp in te roepen, of die, wanneer het kind reeds onder behandeling van een kinderarts was, aanleiding zijn geweest om nader onderzoek te doen.

Tabel 5. De hoofdklachten, symptomen of gegevens die aanleiding hebben gegeven tot nader onderzoek bij 16 kinderen met een *transferasedeficiëntie*

icterus	9
braken	4
onvoldoende groei	4
positieve familie-anamnese	3
hepatosplenomegalie	2
verhoogde bloedingsneiging	1
cataract	1
recidiverende infecties	1

Tabel 6 geeft alle symptomen aan die vroeg of laat tijdens het ziektebeloop van de 16 patienten zijn ontstaan.

Patiënte 0 toonde in het geheel geen ziekteverschijnselen. Zij werd vanaf de eerste levensdag behandeld; de diagnose werd vermoed op grond van de familie-anamnese. De overige patienten vertoonden een vrijwel klassiek ziektebeeld.

Vier kinderen overleden (kind J, L, M en P) op respectievelijk de 17e, 52e, 15e en 16e dag. Al deze patiënten hadden een sepsis en ernstige leverfunctiestoornissen; bij drie kinderen was tevens sprake van een diffuse intravasale stolling met uitgebreide bloedingen; bij één kind werd tevens een diffuse encephalopathie geconstateerd. Bij de patienten J en L was het ziektebeloop zodanig dat de diagnose niet meer door enzymbepalingen kon worden bevestigd.

Tabel 6. Ziekteverschijnselen bij 16 kinderen met *transferasedeficiëntie*

symptoom	kind														aantal		
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J*	K	L*	M*	N		O	P*
geslacht	m	v	m	m	m	m	v	m	m	m	m	v	m	v	v	v	
hepatomegalie	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	14
icterus	+	+			+	+	+	+		+	+	+	+	+			11
braken	+			+	+				+	+	+	+					8
sepsis					+					+	+	+	+	+		+	7
gewichtsverlies		+							+	+		+	+			+	6
splenomegalie		+	+	+	+	+			+								6
voedingsproblemen		+	+							+		+	+	+			6
onvoldoende lengtegroei					+	+	+		+	+	+						6
diarree					+				+	+		+	+				5
lethargie		+	+						+						+	+	5
verhoogde bloedingsneiging					+					+	+	+				+	5
hypotonie			+		+				+							+	4
cataract				+		+						+	+				4
recidiverende infecties				+	+				+								3
ascites					+	+											2
oedeem															+		1
convulsie																	0

\* overleden

Voor de beoordeling van de restverschijnselen bij de 12 levende kinderen waren de gegevens van de laatste poliklinische contrôle vóór juni/juli 1978 bepalend; de leeftijd waarop deze contrôle plaatsvond staat vermeld in de tweede kolom van tabel 7.

De algemene toestand van deze kinderen bleek goed te zijn. Bij twee patiënten werd een cataract geconstateerd, waarvoor in één geval phaco-aspiratie noodzakelijk was. Bij een ander kind was enucleatie van een oog verricht, op verdenking van een retinoblastoom; het bleek een uitgebreid intraoculair hematoom te zijn.

Eénmaal werd een lichte spastische parese geconstateerd, tweemaal werd een achterstand in skeletleeftijd vermeld.

Bij de laatste contrôle hadden 4 van de 12 kinderen een lengte beneden de 10e percentiellijn, van één kind waren geen recente lengte-gegevens bekend.

#### Enkele gegevens over de ontwikkeling

De verkregen gegevens over de ontwikkeling betreffen vooral grove motoriek en spraak. Slechts enkele aanvullende gegevens waren beschikbaar. Tabel 7 toont hiervan een overzicht, waarbij tevens is aangeduid de leeftijd waarop de meest recente gegevens werden genoteerd, de leeftijd bij het begin van de behandeling en de leeftijd waarop de patient voor het eerst in een ziekenhuis werd opgenomen met kenmerken en verschijnselen van een galactosemie.

Bij 3 van de 12 levende patienten werd een achterstand in ontwikkeling geconstateerd, twee anderen werden in verband met gedragsproblemen door een psycholoog of psychiater begeleid. Conclusies omtrent een betere ontwikkeling van de kinderen die vroeger behandeld werden kunnen op grond van dit materiaal niet getrokken worden. Wel blijkt dat behandeling, die in de eerste drie levensweken is begonnen een retardatie niet altijd voorkómt, en dat een behandeling vanaf een later tijdstip een goede ontwikkeling niet behoeft uit te sluiten.

Tabel 7. Gegevens over de ontwikkeling van 16 kinderen met een transferasedeficiëntie

Patient	Leeftijd bij laatste gegevens	Gegevens ontwikkeling en gedrag	Leeftijd bij begin van behandeling	Leeftijd bij 1e opname met vermoedelijk reeds verschijnselen van galactosemie
A	4½ jr	ontwikkelingsachterstand van één jaar, observatie kinderdagverblijf	3e week	3e week
B	4½ jr	gedragsproblemen, verder gb* (begeleiding psycholoog)	3e maand	3e week
C	4 jr	gb	6e maand	6e maand
D	4 jr	gb	8e maand	7e maand
E	1 jr	Moeder vindt het kind trager dan andere kinderen	10e maand	1e week
F	4 jr	gedragsproblemen, verder gb (begeleiding kinderpsychiatrie)	2e maand	2e week
G	3½ jr	gb	2e week	1e week
H	3½ jr	gb	4e maand	1e week
I	3 jr	gb	11e maand	11e maand
J		overleden op 17e dag	-	2e week
K	3 jr	psychologisch onderzoek: traag, onrijp, achterstand taal en motoriek	2e week	2e week
L		overleden op 52e dag	-	3e week
M		overleden op 15e dag	2e week	1e week
N	2 jr	gb	2e week	2e week
O	1 jr	gb	1e dag	1e dag
P		overleden op 16e dag	2e week	1e week

\* gb: geen bijzonderheden vermeld

Overige gegevens

- *leeftijd ouders*: de leeftijd van de vaders varieerde van 23 - 33 jaar (n=7; mediaan: 29 jaar; 9 onbekend); de leeftijd van de moeders varieerde van 22 - 37 jaar (n=10; mediaan: 25 jaar; 6 onbekend);
- *consanguiniteit ouders*: in één geval was er sprake van een consanguin huwelijk - de ouders waren volle neef en nicht; in het gezin waren twee oudere kinderen met een galactosemie -, in 7 gevallen bestond er géén consanguiniteit; over de overige huwelijken waren geen gegevens vermeld;
- *afkomst*: alle kinderen zijn in Nederland geboren, waarbij één kind van Turkse ouders; van de overige kinderen werden over ras of nationaliteit geen bijzonderheden vermeld;
- *rangorde in het gezin*: 7 patienten waren het eerste kind in het gezin, 3 kinderen het tweede, 3 kinderen het derde, 1 kind het vierde, 1 kind het vijfde en 1 kind het zevende; in de groep bevonden zich geen kinderen uit één gezin;
- *zwangerschapsduur*: in alle gevallen was de zwangerschapsduur 37 weken of langer;
- *bijzonderheden zwangerschap en bevalling*: bij bijzonderheden tijdens de zwangerschap werd tweemaal een toxicose en tweemaal een negatieve discongruentie vermeld; in één geval vond een sectio caesaria plaats in verband met een placenta praevia; overigens werden geen bijzonderheden bij de partus vermeld;
- *plaats bevalling*: 6 kinderen werden thuis geboren, 7 kinderen in een ziekenhuis, waarvan één poliklinisch; van de overige 3 kinderen waren geen gegevens bekend;
- *geboortegewicht*: het gemiddelde geboortegewicht van de kinderen bedroeg 3620 g., met een spreiding van 2770 - 4400 g.; van twee kinderen waren geen gegevens bekend.

Kenmerken en verschijnselen bij de kinasedeficiëntie

De kenmerken en verschijnselen bij de kinderen met een kinasedeficiëntie.



worden in twee korte patient-beschrijvingen weergegeven.

*Patiënt 1* is een jongen, het tweede kind van niet-consanguine ouders. Tijdens de zwangerschap werd een negatieve discongruentie vastgesteld. Het kind werd  $\bar{a}$  terme in een ziekenhuis geboren, met een geboortegewicht van 2450 g. In de 5e levensweek werd door de ouders aan beide ogen een lenstroebeling opgemerkt, waarna cataractextractie volgde. De lichamelijke ontwikkeling verliep naar wens, wel werd op de leeftijd van ruim één jaar een achterstand in de ontwikkeling van de grove motoriek vastgesteld.

*Patiënt 2* is een jongen, het eerste kind, in een ziekenhuis geboren na een zwangerschap van 35 weken, met een geboortegewicht van 2200 g. In verband met een icterus prolongatus werd een routine Benedict-test verricht, die sterk positief bleek te zijn. Nader onderzoek toonde een afwezigheid van galactokinaseactiviteit. Er was een dubbelzijdig zonulair cataract, dat op de leeftijd van één jaar volledig was verdwenen. Wat betreft de ontwikkeling werden geen bijzonderheden vermeld.

### Behandeling

Alle patienten werden behandeld met een strikt lactose-vrij dieet, met uitzondering van de twee patienten met een transferasedeficiëntie die overleden voordat de diagnose was gesteld en behandeling kon worden begonnen.

## 5. Discussie

Vele aspecten zullen in de discussie over de vraag of screening op galactosemie in Nederland toepassing verdient aan de orde dienen te komen. Vragen en criteria zijn daartoe reeds door velen geformuleerd (zie o.a. Wilson en Junger, 1968; McKeown, 1968; Whitby, 1974 en Van Gemund, 1976).

Doel van dit onderzoek was slechts enkele epidemiologische en klinische aspecten, uit een periode waarin geen algemene screening heeft plaats-

gevonden, te belichten.

De gevonden incidentie van galactosemie in de jaren 1973 tot en met 1977 bedraagt voor de transferasedeficiëntie 1 : 57.000 en voor de kinasedeficiëntie 1 : 450.000 levendgeborenen. Uiteraard is de incidentie aan toevalsfluctuaties onderhevig (zie blz. 13).

Ten aanzien van de betrouwbaarheid van de gevonden incidentie dienen enkele kanttekeningen gemaakt te worden. Een aantal redenen zijn aan te voeren waarom er sprake zou kunnen zijn van onderschatting:

- een transferasedeficiëntie kan in de eerste levensweken lethaal verlopen, door een ernstige leverfunctiestoornis of door een complicerende sepsis. Aannemelijk is dat de diagnose galactosemie bij een dergelijk ziektebeloop niet zal worden gesteld;
- gekozen is voor een retrospectief onderzoek, met het bezwaar dat de opgave niet geheel volledig zou kunnen zijn;
- bij de enquête is gevraagd naar het vóórkomen van galactosemie, waaronder over het algemeen zowel transferase- als kinasedeficiëntie wordt verstaan. Sommige auteurs gebruiken de benaming galactosemie echter alleen voor de transferasedeficiëntie. Gevallen van kinasedeficiëntie zouden door deze verwarrende nomenclatuur onvermeld kunnen zijn gebleven;
- zowel uit de literatuur als uit de resultaten van ons onderzoek blijkt dat een galactosemie zo mild kan verlopen dat pas na maanden of jaren de verschijnselen zodanig zijn dat de diagnose gesteld wordt; tijdens de onderzoeksjaren werd op de leeftijd van 11 maanden nog een galactosemie vastgesteld. In februari 1978 waren de kinderen geboren in 1977 ten hoogste 14 maanden. Wij kunnen niet uitsluiten dat de diagnose bij een enkele patient na deze datum is gesteld;
- de enquête werd niet beantwoord door 7 kinderartsen werkzaam in niet-academische ziekenhuizen.

Ook prenatale herkenning van een transferasedeficiëntie, gevolgd door een abortus provocatus, zou tot onderschatting van de incidentie hebben

kunnen leiden. In de onderzoeksperiode is dit echter in Nederland niet voorgekomen<sup>\*)</sup>.

Het feit dat het aantal opgegeven galactosemiepatiënten lager zou kunnen zijn dan het werkelijke aantal beïnvloedt niet alleen de betrouwbaarheid van de incidentie-berekeningen maar ook van de gegevens over tijdstip van diagnose, symptomatologie, prognose, enz. Bij een zo klein aantal patienten kan het ontbreken van gegevens van enkele van hen het beeld aanzienlijk veranderen.

Opvallende bijzonderheden ten aanzien van lichamelijke kenmerken en verschijnselen of ten aanzien van gegevens over leeftijd van de ouders, gezin familie, zwangerschap en bevalling zijn in ons onderzoek niet naar voren gekomen. De ziekteverschijnselen komen overeen met hetgeen in de literatuur vermeld wordt.

Ten aanzien van de prognose quoad vitam en ook de prognose wat betreft de mentale ontwikkeling laat het onderzoek zien dat deze ook in Nederland, althans in de onderzoeksjaren, voor een deel van de kinderen ongunstig is. Vier kinderen overleden in de eerste twee levensmaanden, van drie kinderen wordt een achterstand in ontwikkeling vermeld. Conclusies ten aanzien van een verbetering van de prognose bij een eerdere behandeling laten zich op grond van deze gegevens niet trekken.

Gesteld kan worden dat een screening binnen het kader van de PKU-screening (in de tweede levensweek) voor een aantal kinderen laat, zo niet té laat gekomen zou zijn. In de eerste drie levensweken waren reeds 13 van de 16 patienten met een transferasedeficiëntie in een ziekenhuis opgenomen met kenmerken of verschijnselen van een galactosemie. Een dergelijke screening zal het optreden van verschijnselen bij de meeste patienten dan ook niet vóór kunnen zijn.

---

\*) Persoonlijk mededeling van Dr. M.F. Niermeyer (afdeling Celbiologie en Genetica van de Erasmus Universiteit te Rotterdam) en Drs. N.J. Leschot (laboratorium voor Antropobiologie en Menselijke Erfelijkheidsleer van de Gemeente Universiteit te Amsterdam).

## 6. Samenvatting

In het voorjaar van 1978 werd door de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde in samenwerking met het Nederlands Instituut voor Preventieve Gezondheidszorg/TNO een schriftelijke enquête gehouden onder alle klinisch werkzame kinderartsen over galactosemiepatiënten geboren in 1973 t/m 1977. Medio 1978 werden de klinische gegevens van de opgegeven patienten bestudeerd. Het onderzoek werd verricht teneinde inzicht te verkrijgen in de incidentie van galactosemie in Nederland en tevens in het tijdstip van diagnose, de diagnostiek, de klinische verschijnselen en de prognose van deze patiënten in Nederland.

Bij de enquête werden 16 patienten met een (vermoedelijke) *galactose-1-fosfaat-uridylyltransferasedeficiëntie* gemeld. Op grond van deze gegevens bedroeg de incidentie in de genoemde geboortejaren 1 : 57.000 levendgeborenen; er zou echter sprake kunnen zijn van onderschatting van één of meer patienten.

Het tijdstip waarop de diagnose werd gesteld lag voor 7 van de 16 patienten in de eerste drie levensweken, terwijl bij 13 van de 16 patienten de eerste ziekenhuisopname met, voor een transferasedeficiëntie kenmerkende, symptomen in de eerste drie weken plaatsvond. De klinische gegevens kwamen overeen met hetgeen in de literatuur vermeld is. Vier van de 16 kinderen overleden. De overigen waren ten tijde van de enquête in goede lichamelijke toestand; wel werd van enkelen een carac-tact vermeld en van enkelen een achterstand in mentale ontwikkeling.

Tweemaal werd een *galactokinasedeficiëntie* gediagnostiseerd, hetgeen een incidentie van 1 : 450.000 levendgeborenen in de genoemde geboortejaren betekent. Ook hier zou sprake kunnen zijn van onderschatting. Het tijdstip waarop de diagnose werd gesteld en de behandeling begon was respektievelijk op de leeftijd van één en vijf maanden. Bij beide kinderen werd een cataract geconstateerd.

LITERATUUR

- BEUTLER, E., & M.C. BALUDA. A simple spot screening test for galactosemia.  
J.Lab.clin.Med. 68 (1966a) 137-41
- BEUTLER, E., & M.C. BALUDA. Biochemical properties of human red cell galactose-1-phosphate uridylyltransferase from normal and mutant subjects.  
J.Lab.clin.Med. 67 (1966b) 947
- BEUTLER, E., M.C. BALUDA, P. STURGEON & M. DAY. A new genetic abnormality resulting in galactose-1-phosphate uridylyltransferase deficiency.  
Lancet 1 (1965) 353-4
- BEUTLER, E., M.C. BALUDA, P. STURGEON & M. DAY. The genetics of galactose-1-phosphate uridylyltransferase deficiency.  
J.Lab.clin.Med. 68 (1966) 646-58
- CHACKO, C.M., J.C. CHRISTIAN & H.L. NADLER. Unstable galactose-1-phosphate uridylyltransferase: a new variant of galactosemia.  
J.Pediat. 78 (1971) 454-60
- CHACKO, C.M., R.S. WAPPNER, I.K. BRANDT & H.L. NADLER. The Chicago variant of clinical galactosemia.  
Hum.Genet. 37 (1977) 261-70
- COLLECTIVE results of mass screening for inborn metabolic errors in eight European countries.  
Acta Paed.Scand. 62 (1973) 413-6
- FERNANDES, J., & W. BLOM. Andere afwijkingen van de koolhydraatstofwisseling: stoornissen van de galactose-stofwisseling.  
In: FERNANDES, J. Erfelijke Stofwisselingsziekten.  
Stafleu, Leiden (1978) 33-9
- GEMUND, J.J. VAN. Preventie. Vorderingen in primaire en secundaire preventie van functiestoornissen bij jonge kinderen.  
NIPG-TNO, Leiden, 1976
- GITZELMANN, R. Hereditary galactokinase deficiency, a newly recognized cause of juvenile cataracts.  
Pediat.Res. 1 (1967) 14-23

- GITZELMANN, R., R.G. HANSEN & B. STEINMANN. Biogenesis of galactose: a possible mechanism of self-intoxication in galactosemia.  
In: HOMMES, F.A., & C.J. VAN DEN BERG (eds.). Normal and pathological development of energy metabolism.  
London, Acad.Press, 1975
- GITZELMANN, R., & B. STEINMANN. Uridine diphosphate galactose 4 - epimerase deficiency II. Clinical follow-up, biochemical studies and family investigation.  
Helv.paediat.Acta 28 (1973) 497-510
- GITZELMANN, R., B. STEINMANN, B. MITCHELL & E. HAIGIS. Uridine diphosphate galactose 4 epimerase deficiency IV. Report of eight cases in three families.  
Helv.paediat.Acta 31 (1976) 441-52
- GRENIER, A., & C.LABERGE. Rapid method for screening for galactosemia and galactokinase deficiency by measuring galactose in whole blood spotted on paper.  
Clin.Chem. 19 (1973) 463.
- GUTHRIE, R.G. Screening for 'inborn errors of metabolism' in the newborn infant; a multiple test program.  
In: BERGSMAN, D. (ed.). Human genetics (Birth defects original artical series vol.4 no. 6).  
New York, National Foundation, 1968, 92-8
- HAMMERSEN, G.H., S. HOUGHTON & H.L. LEVY. Rennes-like variant of galactosemia: clinical and biochemical studies.  
J.Pediat. 87 (1975) 50-7
- HAWARTH, J.C., & N.H. BARCHUK. A simple chromatographic screening test for the detection of galactosemia in newborn infants.  
Pediatrics 39 (1967) 608-10
- HSIA, D.Y.-Y., & F.A. WALKER. Variability in the clinical manifestations of galactosemia.  
J.Pediat. 59 (1961) 872-83
- HUTTENLOCHER, P.R., R.E. HILLMAN & Y.E. HSIA. Pseudotumor cerebri in galactosemia.  
J.Pediat. 76 (1970) 902-5
- ISSELBACHER, K.J., E.P. ANDERSON, K. KURAHASHI & H.M. KALCKAR. Congenital galactosemia, a single enzymatic block in galactose metabolism.  
Science 123 (1956) 635-6

- KELLY, S., J. BURNS & L. DESJARDINS. Incidence of galactosemia at birth in New York State.  
Amer.J.Epidemiol. 99 (1974) 8-13
- KOMROWER, G.M., & D.H. LEE. Long-term follow-up of galactosemia.  
Arch.Dis.Childh. 45 (1970) 367-73
- LEE, D.H. Psychological aspects of galactosemia.  
J.ment.Defic.Res. 16 (1973) 173-91
- LEVY, H.L. Genetic screening.  
Advanc.hum.Genet. 4 (1973) 1-104
- LEVY, H.L. & G.H. HAMMERSEN. Newborn screening for galactosemia and other galactose metabolic defects.  
J.Pediat. 92 (1978) 871-7
- LEVY, H.L., S.J. SEPE, V.E. SHIH, G.F. VAWTER & J.O. KLEIN. Sepsis due to Escherichia Coli in neonates with galactosemia.  
New Engl.J.Med. 297 (1977) 823-5
- LEVY, H.L., S.J. SEPE, D.S. WALTON, V.E. SHIH, G.H. HAMMERSEN, S. HOUGHTON & E. BEUTLER. Galactose-1-phosphate uridylyl transferase deficiency due to Duarte/galactosemia combined variation: clinical and biochemical studies.  
J.Pediat. 92 (1978) 390-3
- LITMAN, N., A. KANTER & L. FINBERG. Galactokinase deficiency presenting as pseudotumor cerebri.  
J.Pediat. 86 (1975) 410-12
- MATHAI, C.K., & E. BEUTLER. Electrophoretic variation of galactose-1-phosphate uridylyltransferase.  
Science 154 (1966) 1179-80
- MCKWEOWN, T. Validation of screenings procedures.  
In: NUFFIELD provincial hospitals trust. Screening in medical care.  
London, Oxford Univ.Press, 1968, 1-13
- MULLAART, R.A. & C.G. VAN OOSTROM. Galactokinase-deficiëntie: een oorzaak van cataract.  
T.Kindergeneesk. 46 (1978) 127-33
- NG, W.G., W.R. BERGREN & G.N. DONNELL. A new variant of galactose-1-phosphate uridylyltransferase in man: The Los Angeles variant.  
Ann.hum.Genet. 37 (1973) 1-8
- PAIGEN, K., & F. PACHOLEC. Publicatie in voorbereiding.

- SAMUELS, S., S.C. SUN & S. VERASESTAKUL. Normal infant birth in white galactosemic woman.  
J.med.Soc.N.J. 73 (1976) 309-11
- SCHAPIRA, F., & J.C. KAPLAN. Electrophoretic abnormality of galactose-1-phosphate uridylyltransferase in galactosemia.  
Biochem.biophys.Res.Comm. 35 (1969) 451-5
- SCHERZ, R., R. PFLUGSHAUPT & R. BUTLER. Improved method of mass-screening for galactosemia.  
Clin.chim.Acta 39 (1972) 109-14
- SCHÖN, R. Anpassung des 'Weidemann-Testes' auf Galaktose an Massenscreening.  
J.clin.Chem.clin.Biochem. 14 (1976a) 159-60
- SCHÖN, R. Erste Erfahrungen mit einem Galaktose Schnelltest (Weidemann) bei Neugeborenen.  
Wien.med.Wschr. 88 (1976b) 274-7
- SCHÖN, R., & O. THALHAMMER. False-positive galactosemia screening.  
Lancet 1 (1977) 43
- SCHWARZ, V. The value of galactose phosphate determinations in the treatment of galactosemia.  
Arch.Dis.Childh. 35 (1960) 328-32
- SEGAL, S., A. BLAIR & H. ROTH. The metabolism of galactose by patients with congenital galactosemia.  
Amer.J.Med. 38 (1965) 62-70
- SHIH, V.E., H.L. LEVY, V. KAROLKEWICZ, S. HOUGHTON, M.L. EFRON, K.J. ISSELBACHER, E. BEUTLER & R.A. MacCREADY. Galactosemia screening of newborns in Massachusetts.  
New Engl.J.Med. 284 (1971) 753-7
- WEIDEMANN, G. Screening test zum Nachweis eine Galaktosämie.  
J.clin.Med.clin.Biochem. 9 (1971) 527
- WHITBY, L.G. Screening for disease; definitions and criteria.  
Lancet 2 (1974) 819-22
- WILSON, J.M.G., & G. JUNGER. Principles and practice of screening for disease.  
Public Health Paper no. 34, WHO, Geneva, 1968





