

## Klassieke galactosemie (GALT-deficiëntie)

### Auteurs:

E.M.C. (Liesbeth) van der Ploeg, diëtist Maastricht UMC+

C. (Corrie) Timmer, diëtist Amsterdam UMC, locatie AMC

Met dank aan prof. dr. M.E. (Estela) Rubio Gozalbo, kinderarts Maastricht UMC+, en prof. dr. A.M. (Annet) Bosch, kinderarts Amsterdam UMC, voor kritische beschouwing van dit hoofdstuk.

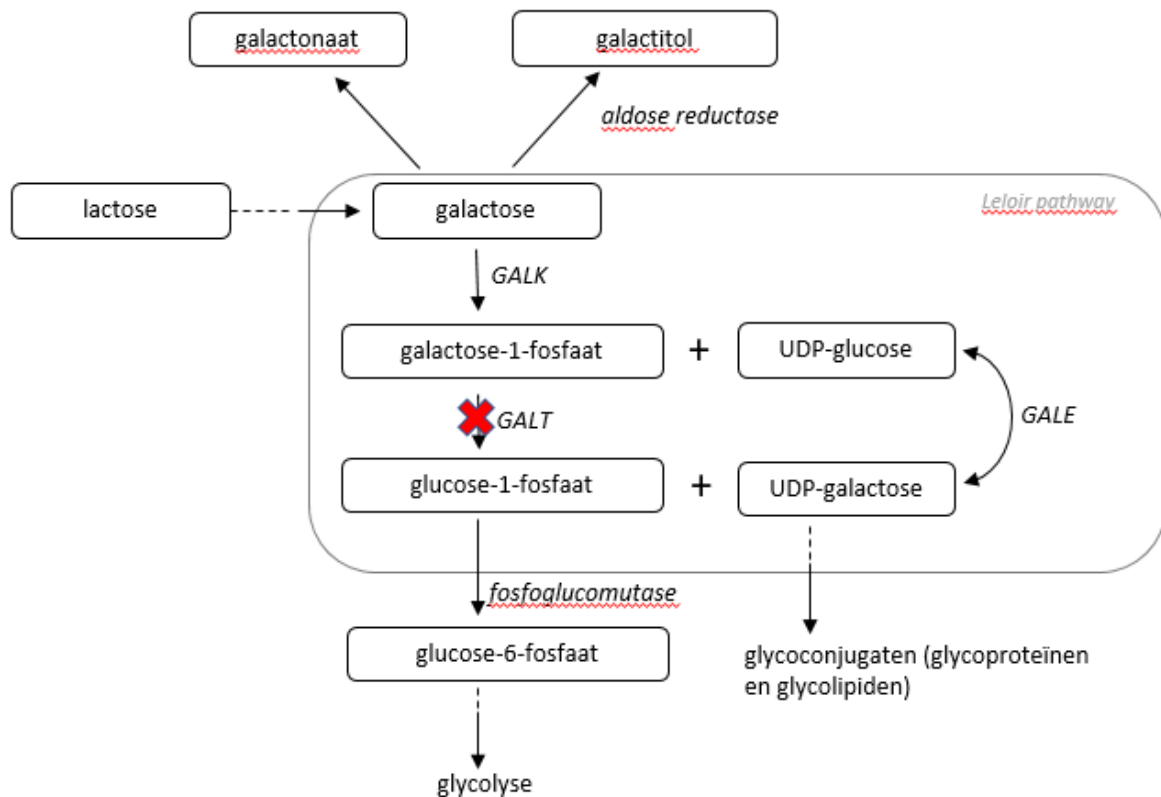
Dit hoofdstuk is gebaseerd op het hoofdstuk over galactosemie in de eerste editie van Dieet bij metabole ziekten (2011). Dank gaat uit naar de schrijvers die de basis hebben gelegd voor dit hoofdstuk: dr. A.M. (Annet) Bosch en N.M. (Nienke) Ter Horst, diëtist, beide Amsterdam UMC.

Datum: december 2022.

**Disclaimer:** de hoofdstukken van dit handboek zijn met grote zorgvuldigheid opgesteld. Deze zijn echter niet bedoeld om in de plaats te treden van of voor te gaan op de begeleiding, aanwijzingen of adviezen van een medisch specialist of diëtist gespecialiseerd in erfelijke stofwisselingsziekten. Door de keuze van een online handboek kan de inhoud geregeld herzien en aangepast worden. We doen onze uiterste best deze dan ook te blijven vernieuwen. Toch kunnen we geen garantie geven ten aanzien van, maar niet beperkt tot, de nauwkeurigheid, volledigheid, tijdigheid en betrouwbaarheid van de inhoud.

Tenzij anders aangegeven rust op alle informatie in dit handboek, zoals tekst, afbeeldingen, en logo's auteursrecht ten behoeve van de samenstellers van de hoofdstukken. De inhoud mag niet worden verveelvoudigd, aangepast, opgeslagen, gebruikt in publicaties, verkocht of anderszins worden gebruikt zonder de uitdrukkelijke toestemming daarvoor van de samenstellers. Verwijzen of een link plaatsen naar deze hoofdstukken is wel toegestaan.

## Klassieke galactosemie (GALT-deficiëntie)



**Figuur 1.** Schematische weergave van het galactose metabolisme.

(Aangepast uit: [the Galactosemia Network \(GalNet\)](#))

Afkortingen: GALK = galactokinase; GALT = galactose-1-fosfaat uridyltransferase; GALE = galactose epimerase; UDP = uridine difosfaat.

Uitleg figuur: Galactose is essentieel in de galactosylering van complexe moleculen, zoals glycoproteïnen en glycolipiden. Voeding is de belangrijkste bron van galactose. Daarnaast wordt galactose door het lichaam zelf gemaakt, voornamelijk uit de omzetting van glycoconjugaten. Galactose wordt voornamelijk omgezet in de Leloir pathway. Sterke deficiëntie van GALT leidt tot verhoogde waarden van galactose-1-fosfaat, galactitol en galactonaat en tot een verminderde aanmaak van uridine difosfaat-galactose. Galactitol en galactonaat worden uitgescheiden in de urine. Galactitol kan ook verhoogd zijn in weefsels.

## Samenvatting

Ziekte	Klassieke galactosemie Andere benamingen: galactose-1-fosfaat uridyltransferase (GALT) deficiëntie, Galactosemie type 1
Enzym	Galactose-1-fosfaat uridyltransferase (GALT)
Werking	Galactose-1-fosfaat afbraak
Incidentie	1:16.000 – 60.000 in westerse landen (1)
Neonatale screening	Ja
Kliniek	Onbehandeld: levensbedreigende neonatale crisis, voedingsproblemen, leverschade, E. coli sepsis, hypotonie, nierfalen, cataract
Complicaties	Cognitieve, neurologische, gedrags-, taal- en spraakproblemen, ovariële disfunctie met verminderde vruchtbaarheid bij vrouwelijke patiënten
Dieet	Levenslang sterk galactose beperkt
Medicatie	Zo nodig calcium en vitamine D suppletie Geslachtshormonen bij meisjes vanaf de puberteit

## Ziektebeeld

Klassieke galactosemie is een autosomaal recessief erfelijke stofwisselingsziekte van het galactose metabolisme. Sterke deficiëntie van het enzym galactose-1-fosfaat-uridyltransferase (GALT) leidt tot verhoging van de metabolieten galactose-1-fosfaat, galactitol en galactonaat en tot een verminderde aanmaak van uridine difosfaat-galactose.

Het pathogene mechanisme is complex en nog niet volledig opgehelderd. Factoren die een rol spelen zijn onder andere de verhoogde galactose metabolieten (met name galactose-1-fosfaat, mogelijk ook galactitol en galactonaat) waardoor onder andere abnormale glycolysering plaatsvindt. Mogelijk spelen veranderingen in uridine difosfaat (UDP) hexose en stress in het endoplasmatisch reticulum hierin een rol. Hierdoor wordt de uitvouwing van eiwit verhinderd, en treedt veranderde signalering in betrokken paden op (2).

De definitieve diagnose wordt gesteld door meting van het deficiënte enzym in erythrocyten en wordt bevestigd door middel van DNA diagnostiek. Enzymactiviteit bij patiënten met klassieke galactosemie is meestal lager dan 1%. Voor patiënten met een restactiviteit van het GALT-enzym in erythrocyten van minder dan 10% en/of 2 fouten in het erfelijk materiaal passend bij klassieke galactosemie, wordt een sterk galactosebeperkt dieet geadviseerd. Er is onvoldoende bewijs of personen met een restactiviteit van het GALT-enzym van 10-15% wel of niet behandeld moeten worden (3).

## **Complicaties**

Klassieke galactosemie presenteert zich in de neonatale periode na inname van lactose bevattende voeding met een levensbedreigende crisis met voedingsproblemen, groeiproblemen, leverschade, E. coli sepsis, hypotonie, nierfalen en cataract (4).

Hoewel de acute symptomen snel verdwijnen als galactose wordt gemeden, ontwikkelen de meeste patiënten complicaties. Deze uiten zich voornamelijk in hersenschade met ontwikkelings- en taalachterstand, neurologische complicaties (tremor) en taal- en spraakproblemen. Ook is er risico op verminderde botdichtheid (4) ten gevolge van deficiënties in het dieet, ovariële disfunctie, verminderde lichamelijke inspanning en intrinsieke ziekte specifieke factoren. Mentale- en gedragsproblemen komen vaker voor dan in de algemene bevolking (4). Tevens komt sociale passiviteit en het moeilijk aangaan en onderhouden van relaties met leeftijdsgenoten voor (5). Het fenotype varieert sterk, van normale ontwikkeling tot ernstige complicaties die de ontwikkeling tot zelfstandigheid beïnvloeden. Het is niet bekend of de symptomen progressief zijn. De ernst van de lange termijn problemen verschilt sterk tussen patiënten en zelfs tussen kinderen uit één gezin. Op dit moment is niet goed te voorspellen welke patiënt meer of minder complicaties zal ontwikkelen (4).

Ondanks dieetbehandeling is de endogene aanmaak van galactose significant hoog. Terwijl een patiënt met een sterk galactose beperkt dieet een dagelijkse galactose inname heeft van maximaal 40 mg per dag (6, 7) is de endogene galactoseproductie van een volwassene tot 1000 mg galactose per dag (8, 9). De galactose productie per kilo lichaamsgewicht is het hoogste bij de foetus en de jonge zuigeling.

Een klein aantal volwassenen met een normaal lactose bevattend dieet heeft geen slechtere uitkomst dan onbehandelde patiënten (10, 11).

## **Behandeling**

### **Farmacotherapie**

Niet van toepassing

### **Dieet**

Bij klinische verdenking op galactosemie moet direct worden gestart met een galactosevrij dieet in afwachting van de definitieve diagnose. Vaak is de patiënt al ziek op het moment dat de uitslag van de hielprikscreening bekend wordt. Bij kinderen die galactosebeperkte voeding (parenterale voeding, lactosevrije hydrolysaten of sojavoeding) krijgen, kan de diagnose gemist worden omdat het totale

galactose een belangrijke parameter in de screening is. Op de zuigelingenleeftijd is een galactosevrije zuigelingenvoeding de enige therapie, waarmee de meeste klinische verschijnselen binnen twee weken verdwijnen. De behandeling van klassieke galactosemie is een levenslang sterk galactosebeperkt dieet. Er is internationaal discussie over hoe strikt het dieet moet zijn na de kinderleeftijd, echter de meeste landen volgen nu de adviezen uit de internationale richtlijnen (12). Patiënten met een lactosevrij dieet, zonder verdere beperking van voedingsmiddelen zoals fruit- en groente (die een kleine hoeveelheid galactose bevatten), ontwikkelen mogelijk minder vaak neurologische complicaties dan patiënten met een strenger dieet (4). Ook eerdere studies hebben aangetoond dat een minder streng dieet, zonder beperkingen in groente en fruit, geen invloed op de complicaties heeft (6).

### **Behandeldoelen**

- goede voedingstoestand, volgens de normen voor leeftijd en geslacht;
- volwaardige voeding; met extra aandacht voor o.a. calcium en vitamine D
- zoveel mogelijk voorkomen van complicaties;
- optimaliseren van de kwaliteit van leven.

Laboratoriumonderzoek: Galactose-1-fosfaat in bloed bij de diagnose en bij 3 en 9 maanden na start van het dieet. Na het eerste levensjaar jaarlijks, totdat de patiënt een persoonlijke stabiele waarde heeft bereikt. Hierna in geval van zorgen over het dieet met mogelijk te veel inname van galactose. Herhaaldelijk meten van galactitol in bloed en urine is niet zinvol (13).

## **Algemene dieetkenmerken**

### **Energie**

Conform nationale voedingsnormen en persoonlijke energiebehoefte (rekening houdend met het gewichtsverloop en activiteiten niveau).

### **Eiwit en vet**

Conform nationale voedingsnormen.

### **Koolhydraten**

Sterk galactosebeperkt. Galactose in de voeding wordt voornamelijk geleverd door lactose uit melk(producten). Een gram lactose levert 0,53 gram galactose.

## **Vocht en vezels**

Conform nationale voedingsnormen.

## **Vitamines, mineralen en spoorelementen**

Conform nationale voedingsnormen. Omdat zuivel niet is toegestaan, is het van belang de inname van calcium, vitamine B2 (en vitamine B12 vooral bij patiënten die weinig of geen vlees eten) te waarborgen door gebruik van (toegestane) harde kaas, of door gebruik te maken van vervangende producten (bijvoorbeeld soja-, kokos-, granendrink met toegevoegd calcium, vitamine B2 en vitamine B12) en/of door toevoeging van calcium- en zo nodig vitaminepreparaat. Het gebruik van kaas heeft de voorkeur als meest optimale lactosevrije vervanger van andere zuivelproducten. Plantaardige zuivel vervangende dranken bevatten vaak minder energie en eiwit dan gewone zuivel. Vitamine D suppleren als uit laboratoriumonderzoek te lage waarden worden gevonden.

## **Alcohol**

Normaal (lactosevrij) alcohol gebruik is toegestaan.

## **Specifieke dieetpreparaten**

Zuigeling: sterk lactosebeperkte kunstvoeding. Omdat er geen kunstvoeding voor zuigelingen op basis van soja op de Nederlandse markt is, wordt gestart met een kunstvoeding op basis van caseïne-hydrolysaat. Een caseïne-hydrolysaat heeft de voorkeur omdat dit minder dan 10 mg lactose per 100 ml bevat, een wei-hydrolysaat bevat vaak 100 mg per 100 ml.

Na de zuigelingenleeftijd kan geleidelijk gestart worden met zuivelvervanging, zoals sojadrink, kokosdrink, granendrink, notendrink, rijstdrink. Deze moeten verrijkt zijn met calcium (120 mg/100 ml), vitamine B2 en bij voorkeur ook met vitamine B12, zodat de samenstelling van gewone zuivel wordt nagebootst. Niet alle varianten zijn gesuppleerd. Aan biologische dranken mogen bijvoorbeeld geen toevoegingen zijn gedaan. Ook zijn bijvoorbeeld plantaardige yoghurt- of kwark varianten niet altijd optimaal gesuppleerd.

Lactosevrije zuivel, waarin lactose is gesplitst in lactose en galactose, en producten waarin dit is verwerkt, zijn niet toegestaan. Deze producten bevatten immers galactose.

## **Praktische uitwerking dieet**

- Uitgebreide dieetinformatie is eind 2021 geüpdatet door de DIES (Diëtisten Erfelijke Stofwisselingsziekten) en de Galactosemie Vereniging Nederland (GVN). Deze is te vinden op de beide websites. Zie: [Dieetboekje galactosemie](#) versie 2021.

## Specifieke aandachtspunten

### Tandpasta

Veel soorten tandpasta bevatten geen lactose. Voor zover er wel (ga)lactose in voorkomt is die hoeveelheid te gering om problemen te veroorzaken.

### Ziekte

Galactosemie kent geen acute ontregeling bij ziekte. Er is geen noodplan nodig.

Het gebruik van medicatie waarin lactose is verwerkt, moet worden overlegd met de behandelend arts erfelijke stofwisselingsziekten. De meeste medicijnen bevatten een zodanig kleine hoeveelheid (ga)lactose dat ze wel gebruikt kunnen worden.

### Sport

Geen specifieke aandachtspunten of maatregelen nodig.

### Eerste levensjaar

Bij eerste vermoeden op galactosemie meteen starten met sterk galactosebeperkte kunstvoeding. Dit in afwachting van definitieve diagnose. Borstvoeding is voor een zuigeling met galactosemie niet mogelijk, omdat dit lactose bevat.

### Ontlasting

Geen specifieke aandachtspunten of maatregelen nodig.

### Zwangerschap en lactatie

Geen specifieke aandachtspunten of maatregelen nodig. Er zijn geen teratogene effecten voor het kind gerapporteerd bij een zwangerschap van een vrouw met galactosemie. Kinderen van moeders met galactosemie ontwikkelen zich naar verwachting normaal (14). Borstvoeding door een moeder met galactosemie is veilig voor de baby die geen galactosemie heeft.

## Dieetrichtlijnen en informatiebronnen

- [Patiëntenvereniging NL \(GVN\)](#)
- [Patiëntenvereniging NL \(VKS\)](#)
- [Patiëntenvereniging BE \(BOKS\)](#)
- [VKS zorgpad GALT voor behandelaren](#)

- [VKS zorgpad GALT voor patienten](#)
- [GalNet \(galactosemianetwork.org\)](http://galactosemianetwork.org) - internationaal
- OMIM: [230400](#)



## Referenties

1. Berry GT. Classic Galactosemia and Clinical Variant Galactosemia. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, et al., editors. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle 2000 [last updated 2021].
2. Delnoy B, Coelho AI, Rubio-Gozalbo ME. Current and Future Treatments for Classic Galactosemia. *J Pers Med*. 2021;11(2).
3. Welling L, Waisbren SE, Antshel KM, Colhoun HO, Gautschi M, Grunewald S, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Intelligence Quotient in Early-Treated Individuals with Classical Galactosemia. *JIMD Rep*. 2017;37:115-23.
4. Rubio-Gozalbo ME, Haskovic M, Bosch AM, Burnyte B, Coelho AI, Cassiman D, et al. The natural history of classic galactosemia: lessons from the GalNet registry. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):86.
5. Welling L, Meester-Delver A, Derks TG, Janssen MCH, Hollak CEM, de Vries M, et al. The need for additional care in patients with classical galactosaemia. *Disabil Rehabil*. 2019;41(22):2663-8.
6. Berry GT, Palmieri M, Gross KC, Acosta PB, Henstenburg JA, Mazur A, et al. The effect of dietary fruits and vegetables on urinary galactitol excretion in galactose-1-phosphate uridyltransferase deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 1993;16(1):91-100.
7. Bosch AM, Bakker HD, Wenniger-Prick LJ, Wanders RJ, Wijburg FA. High tolerance for oral galactose in classical galactosaemia: dietary implications. *Arch Dis Child*. 2004;89(11):1034-6.
8. Berry GT, Nissim I, Lin Z, Mazur AT, Gibson JB, Segal S. Endogenous synthesis of galactose in normal men and patients with hereditary galactosaemia. *Lancet*. 1995;346(8982):1073-4.
9. Huidekoper HH, Bosch AM, van der Crabben SN, Sauerwein HP, Ackermans MT, Wijburg FA. Short-term exogenous galactose supplementation does not influence rate of appearance of galactose in patients with classical galactosemia. *Mol Genet Metab*. 2005;84(3):265-72.
10. Lee PJ, Lilburn M, Wendel U, Schadewaldt P. A woman with untreated galactosaemia. *Lancet*. 2003;362(9382):446.
11. Panis B, Bakker JA, Sels JP, Spaapen LJ, van Loon LJ, Rubio-Gozalbo ME. Untreated classical galactosemia patient with mild phenotype. *Mol Genet Metab*. 2006;89(3):277-9.
12. Welling L, Bernstein LE, Berry GT, Burlina AB, Eyskens F, Gautschi M, et al. International clinical guideline for the management of classical galactosemia: diagnosis, treatment, and follow-up. *J Inherit Metab Dis*. 2017;40(2):171-6.
13. VKS. Zorgpaden voor behandelaren - Galactosemie2017.
14. Gubbels CS, Land JA, Rubio-Gozalbo ME. Fertility and impact of pregnancies on the mother and child in classic galactosemia. *Obstet Gynecol Surv*. 2008;63(5):334-43.

## Bijlage 1

Aanbevolen hoeveelheid calcium, per leeftijdscategorie

<i>Leeftijd</i>	<i>Calciumbehoefte per dag (mg)</i>
jonger dan 6 maanden	210
6 t/m 11 maanden	450
1 t/m 3 jaar	500
4 t/m 8 jaar	700
9 t/m 17 jaar (jongens/ meisjes)	1200/ 1100
18 t/m 24 jaar	1000
25 t/m 50	950
51 t/m 69 jaar (mannen/ vrouwen)	950/ 1100
vanaf 70 jaar	1200
zwangere/zogende	1000

Bron: voedingscentrum 2022, gebaseerd op rapporten van de gezondheidsraad 2014/ 2018

Calcium in voedingsmiddelen

<i>Voedingsmiddel</i>	<i>Calcium</i>
sojadrank met calcium	240 mg per glas van 200 ml
granendrink met calcium	240 mg per glas van 200 ml
harde kaas	165 mg per plak van 20 gram
ei	30 mg per ei
noten	20 mg per handje noten

bron: eetmeter, voedingscentrum/ Nevo-online, RIVM

Calciuminname uit gewone voedingsmiddelen als onderstaande wordt gegeten:

- 4 sneetjes brood, kleine warme maaltijd, 500 ml water/thee, 1x fruit: 175 mg
- met 200 g groente: 220 mg
- met 200 g groente en 2x fruit: 240 mg