

Zespół niedoboru transportera glukozy typu 1

GLUT1DS

Marzena Bozio

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. Jolanta Sykut-Cegielska

Klinika Wrodzonych Wad Metabolizmu i Pediatrii

Instytut Matki i Dziecka w Warszawie

Definicja

- **GLUT 1-DS** - (*ang.* glucose transporter type 1 deficiency syndrome)
- zespół niedoboru transportera glukozy typu 1
- Genetycznie uwarunkowana choroba wywołana mutacją w *genie SLC2A1*
- HISTORIA

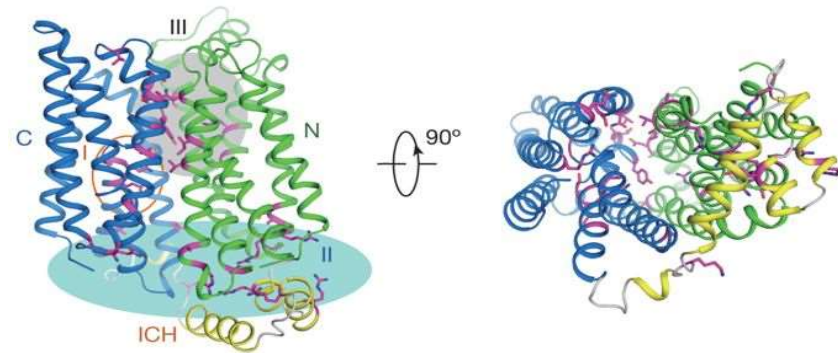
N Engl J Med. 1991 Sep 5;325(10):703-9.

Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrhachia, seizures, and developmental delay.

De Vivo DC¹, Trifiletti RR, Jacobson RI, Ronen GM, Behmand RA, Harik SI.

Patogeneza

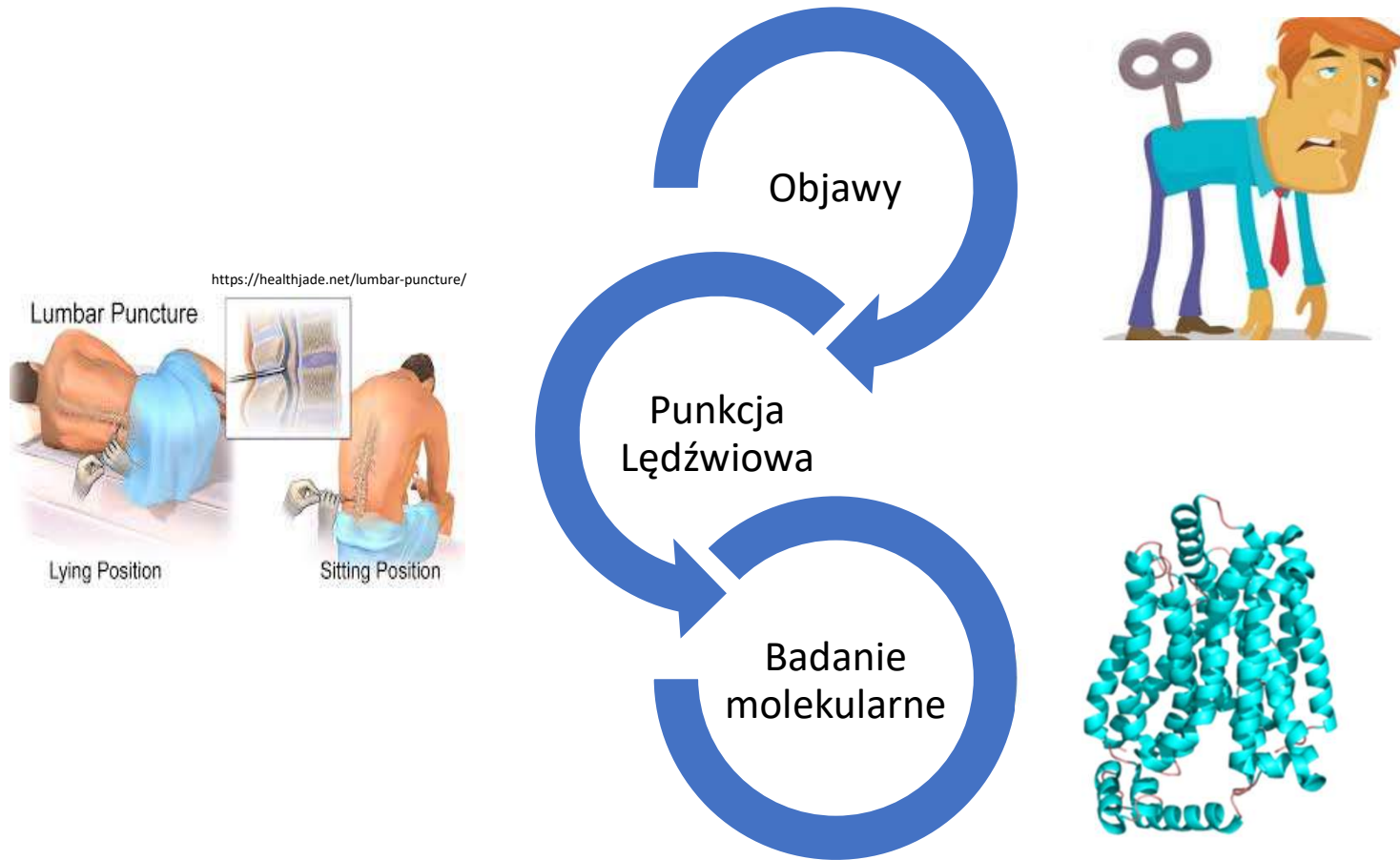
- Glukoza to podstawowe źródło energii dla mózgu
- GLUT-1 to białko – transporter, dzięki któremu glukoza przechodzi przez barierę krew-mózg
- Deficyt transportera dla glukozy typu 1 powoduje zmniejszoną ilość glukozy w mózgu, czyli zmniejszoną ilość energii w mózgu



Crystal structure of the human glucose transporter GLUT1

Dong Deng et al, 2014

Rozpoznanie Glut1-DS



Klasyczne objawy kliniczne



- Padaczka w okresie niemowlęcym
- Zmniejszenie prędkości przyrostu obwodu głowy
- Nieprawidłowy rozwój
- Złożone zaburzenia ruchowe



- Drgawki odporne na leczenie są często pierwszym objawem Glut1DS
- różne typy napadów, nie ma charakterystycznego zespołu padaczkowego
- Uogólnione > ogniskowe
- drgawki niemowlęce
- napady nieświadomości o wczesnym początku < 4 r.ż.
- padaczka z napadami miokloniczno-atonicznymi (zespół Doose)
- leczenie dietą ketogeniczną poprawia kontrolę drgawek
- napady zmniejszają się/ustępują u starszych dzieci, nastolatków, dorosłych

Padaczka

- zaburzenia poznawcze
- zaburzenia uwagi
- zaburzenia psychiczne
- depresja, zmęczenie
- niepełnosprawność intelektualna
- zaburzenia rozwoju mowy, dysartria
- trudności w nauce

Zaburzenia zachowania

- opóźnienie psychoruchowe
- napadowe ruchy gałek ocznych i głowy
- migrena
- nocne bolesne skurcze mięśni
- bóle nóg
- epizody udaropodobne
- małogłowie
- zaburzenia snu
- prognatyzm
- anemia hemolityczna
- cykliczne wymioty

Inne

Zaburzenia ruchowe

- spastyczność, ataksja, płasawica
- dystonia
- niezgrabność ruchowa, zaburzenia chodu
- drżenie zamiarowe
- okresowe osłabienie, w tym kończyn
- niedowłady połowicze
- okresowa choreoatetozą
- dyskinezy wywołane wysiłkiem (PED)
- mogą być przewlekłe/napadowe
- zwykle występują przed posiłkiem, a zmniejszają się po posiłku

Fenotypy

Klasyczny

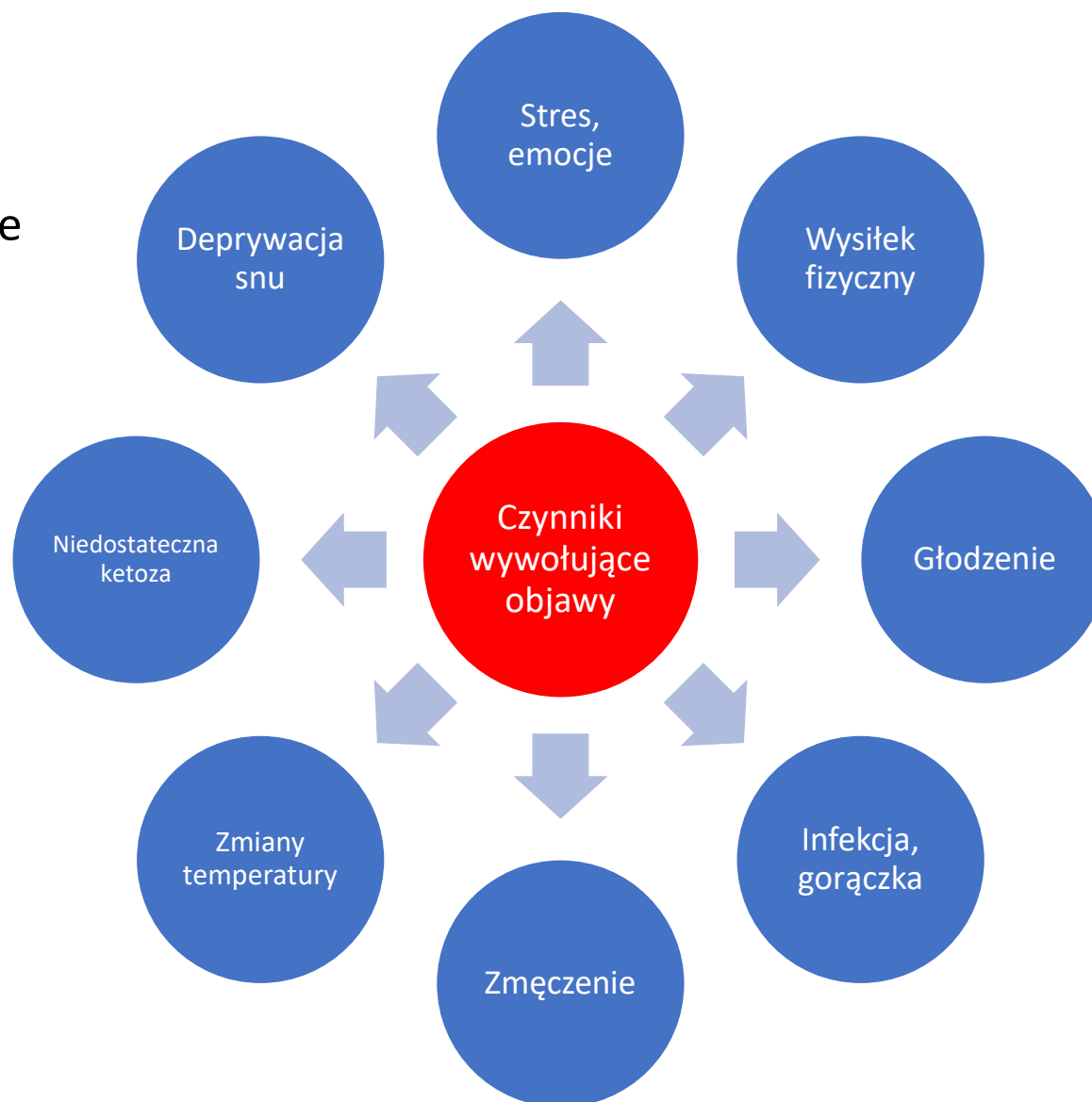
- Drgawki niemowlęce, często < 6 m.ż.
- **Różne typy napadów**
- U niemowląt **bezdech, ruchy oczu i głowy** podobne do opsoklonii
- **Opóźniony rozwój**
- Wtórne **małogłowie**
- Uogólnione **zaburzenia ruchowe**: ataksja, dystonia, płasawica
 - mogą być przejściowe lub przewlekłe, mogą nasilać się przez czynniki wywołujące (stres, wysiłek)
- **Zaburzenia zachowania** (od trudności w nauce po upośledzenie umysłowe)
- **Objawy poprawiają się na diecie ketogennej**

Atypowy

- Brak drgawek
- **Łagodniejszy fenotyp**
- Często napadowe dyskinezy w tym:
 - Sporadyczna ataksja
 - Choreoatetoza
 - Dystonia
 - Przemijająca hemiplegia

Glucose Transporter Type 1 Deficiency Syndrome, Wang i in. 2002, Update- 2018.

- Zmienność fenotypowa
- Objawy zmieniają się w czasie



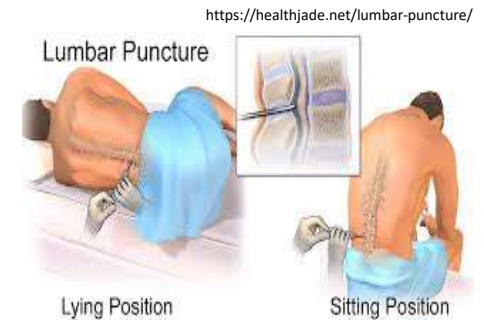
Glut1 Deficiency Syndrome (Glut1DS): State of the art in 2020 and recommendations of the international Glut1DS study group

Joerg Klepper¹  | Cigdem Akman² | Marisa Armeno³  | Stéphane Auvin⁴  | Mackenzie Cervenka⁵ | Helen J. Cross⁶ | Valentina De Giorgis⁷ | Adela Della Marina⁸ | Kristin Engelstad² | Nicole Heussinger⁹ | Eric H. Kossoff¹⁰ | Wilhelmina G. Leen¹¹ | Baerbel Leiendecker⁸ | Umrao R. Monani¹² | Hirokazu Oguni¹³ | Elizabeth Neal¹⁴ | Juan M. Pascual¹⁵ | Toni S. Pearson¹⁶ | Roser Pons¹⁷ | Ingrid E. Scheffer¹⁸ | Pierangelo Veggiotti¹⁹ | Michél Willemsen²⁰ | Sameer M. Zuberi²¹ | Darryl C. De Vivo²

TABLE 1 Ranking of clinical features specific for Glut1DS (question 2)

Clinical feature specific for Glut1DS that warrants lumbar puncture and <i>SLC2A1</i> analysis	Isolated	In combination
Paroxysmal eye-head movements in infancy	12/13 (92%)	0/13 (0%)
Early-onset absence epilepsy <4 y of age	10/13 (77%)	3/13 (23%)
Any complex movement disorder with spasticity, dystonia, ataxia as predominant features	6/13 (46%)	7/13 (54%)
Effective seizure control by KDT in children with drug-resistant epilepsy	6/13 (46%)	7/13 (54%)
Myotonic-atonic epilepsy (Doose syndrome)	6/13 (46%)	6/13 (46%)
Unexplained paroxysmal events (any age)	5/13 (38%)	8/13 (62%)
Early-onset drug-resistant childhood epilepsy unresponsive to antiseizure medication	4/13 (31%)	9/13 (69%)
Alternating hemiplegia	2/13 (15%)	10/13 (77%)
Stroke-like episodes	2/13 (9%)	9/13 (69%)
Developmental delay otherwise unexplained	0/13 (0%)	12/13 (92%)

Punkcja lędźwiowa



- Glukoza w płynie mózgowo-rdzeniowym < 60 mg/dl lub 3.3mmol/L
90% ma glukozę <40 mg/dL lub <2.2.mmol/L
- Normoglikemia
- Stosunek glukozy $\frac{\text{w płynie mózgowo-rdzeniowym}}{\text{w surowicy}} < 0,59$, zwykle < 0,4
- Kwas mlekowy w płynie mózgowo-rdzeniowym obniżony/na dolnej granicy normy

GLUT1 deficiency syndrome 2013: Current state of the art

Valentina De Giorgis, Pierangelo Veggiotti*

Department of Child Neurology and Psychiatry, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Mondino, Pavia, Italy

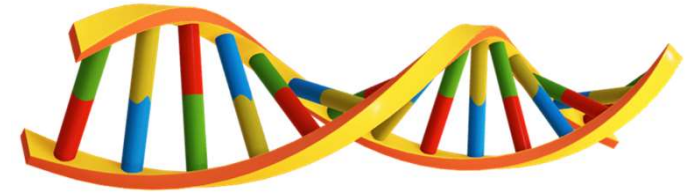
Therapeutic strategies for glucose transporter 1 deficiency syndrome

Maoxue Tang^{1,2}, Sarah H. Park^{2,3}, Darryl C. De Vivo^{2,3} & Umrao R. Monani^{1,2,3}

¹Department of Pathology & Cell Biology, Columbia University Medical Center, New York, New York, 10032

²Center for Motor Neuron Biology and Disease, Columbia University Medical Center, New York, New York, 10032

³Department of Neurology, Columbia University Medical Center, New York, New York, 10032



Jest to choroba uwarunkowana genetycznie

Patologiczny wariant w genie *SLC2A1*

Najczęściej dziedziczenie
autosomalnie
dominujące

- Około 90% osób z AD Glut1 DS to heterozygoty, u których patologiczne warianty powstały *de novo*
- Około 10% ma rodzica z objawami klinicznymi

Rzadko dziedziczenie
autosomalnie
recesywne

- Heterozygoty (nosiciele) są bezobjawowi

Glucose Transporter Type 1 Deficiency Syndrome

Synonyms: De Vivo Disease, Glut1 Deficiency Syndrome, Glut1 DS

Dong Wang, MD, Juan M Pascual, MD, PhD, and Darryl De Vivo, MD.

► Author Information

Initial Posting: July 30, 2002; Last Update: March 1, 2018.

Leczenie

DIETA KETOGENNA



W badaniach klinicznych:

- Triheptanoina
- Doustne sole ketonów, ketoestry
- Acetazolamid
- Terapia genowa

Leczenie

- Leczenie z wyboru - **dieta ketogenna**
 - Dietę rozpocząć tak szybko jak to możliwe, niezależnie od wieku
 - Wczesne rozpoznanie i leczenie dietą ketogenną wiąże się z poprawą wyników neurologicznych
 - Stężenie ciał ketonowych utrzymywać na tak wysokim stosunku jaki jest dobrze tolerowany przez pacjenta
- 
- A top-down view of various food items arranged on a dark surface. The items include several small bowls containing blueberries, raspberries, orange segments, and different types of nuts or seeds. There are also larger portions of yellow cheese, white cheese, green grapes, red cherry tomatoes, and pieces of salmon or trout. A whole orange is visible at the bottom left.





Leki – interakcje w Glut 1-DS

Leki przeciwpadaczkowe - na ogół są nieskuteczne lub zapewniają jedynie ograniczoną poprawę, gdy brak diety ketogennej

Barbiturany - hamują transport glukozy przez transporter Glut-1

Metyloksantyny (np. kofeina, teofilina) - hamują transport glukozy przez transporter Glut-1
- pogarszają niekiedy stan kliniczny (Brockmann i in. 2001)

Kwas walproinowy - może hamować beta-oksydację kwasów tłuszczowych
- może hamować transport glukozy

Acetazolamid, topiramet i zonisamid - hamują anhidrazę węglanową
- mogą nasilać kwasicę metaboliczną
- mogą powodować kamienie nerkowe

Glucose Transporter Type 1 Deficiency Syndrome

Synonyms: De Vivo Disease, Glut1 Deficiency Syndrome, Glut1 DS

Dong Wang, MD, Juan M Pascual, MD, PhD, and Darryl De Vivo, MD.

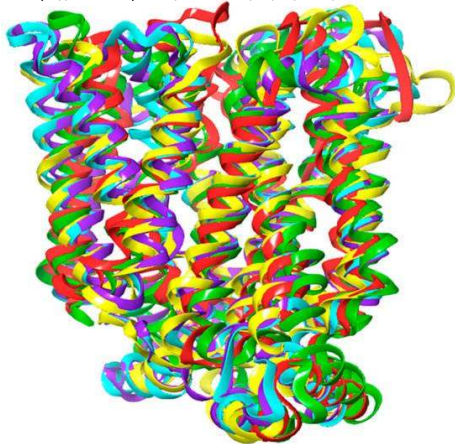
Individualizing Treatment Approaches for Epileptic Patients with Glucose Transporter Type1 (GLUT-1) Deficiency

Armond Daci^{1,2}, Adnan Bozalija¹, Fisnik Jashari³ and Shaip Krasniqi^{2,*}

NAJWAŻNIEJSZE FAKTY

- Rozpoznanie Glut1-DS : objawy kliniczne, niskie stężenie glukozy w PMR, patogenny wariant w genie *SLC2A1*
- Zmienność objawów w czasie
- Wczesna diagnoza i szybkie leczenie dietą ketogenną poprawiają wyniki neurologiczne
- Dieta ketogenna to leczenie z wyboru
- Unikanie inhibitorów GLUT-1
- Opieka wielospecjalistyczna





Dziękuję za uwagę !