

Sindrom nedostatka

transportera glukoze tip 1

Ostali nazivi uključuju: Sindrom nedostatka GLUT1 (engl. Glucose Transporter type 1), Glut1DS, G1D, bolest De Vivo

Pregled

Sindrom nedostatka transportera glukoze tip 1 (GLUT1, engl. *Glucose Transporter type 1*) je rijetka, genski određena bolest koja utječe na metabolizam mozga. Uzrokovana je mutacijom SLC2A1 gena koja može biti *de novo* ili naslijeđena. Posljedica haploinsuficijencije je smanjena dostupnost glukoze mozgu i razvoj encefalopatije zbog oštećenog prijenosa glukoze preko krvno-moždane barijere. Trenutno je prepoznato da sindrom nedostatka GLUT1 ima širok spektar manifestacija s različitim stupnjem poteškoća i različitim vremenom njihova početka tijekom života oboljelog. Učestale manifestacije su: mikrocefalija, kognitivno oštećenje, epilepsija i paroksizmalni poremećaji pokreta. Iako još uvijek nema lijeka za sindrom nedostatka GLUT1, terapijska primjena ketogene dijeta (KD), koja se sastoji od visokog unosa masti, ograničenog unosa ugljikohidrata i prikladnog unosa bjelancevina, trenutni je standard liječenja ovog sindroma jer ketonska tijela mogu prijeći krvno-moždanu barijeru i koristiti se kao alternativni izvor energije za metabolizam mozga. Tijek bolesti i dugoročni ishodi su različiti. Do danas, za sindrom nedostatka GLUT1, prirodni tijek bolesti, epidemiologija, odgovor na KD-u i njene dugoročne posljedice nisu u potpunosti razjašnjene.

Incidencija i prevalencija

Sindrom nedostatka GLUT1 je rijedak poremećaj. Nedavno procijenjena incidencija iznosi 1,65-2,22:100 000 živorođenih. U retrospektivnim istraživanjima, prevalencija sindroma nedostatka GLUT1 je procijenjena na oko 1:90 000 živorođenih. Međutim, zbog napretka u prepoznavanju fenotipa, prava je prevalencija sindroma nedostatka GLUT1 možda podcijenjena.

Dijagnoza

Dijagnoza se može pretpostaviti kada su prisutne kliničke značajke i kada je potvrđena hipoglikorahija (niska razina glukoze u cerebrospinalnoj tekućini) pri normoglikemiji. Do danas, jedini poznati gen povezan sa sindromom je SLC2A1. Mutacije su većinom *de novo*, autosomno dominantne, no mogući su obiteljski slučajevi. Vrsta genske mutacije je možda u korelaciji s ozbiljnošću fenotipa. Molekularna dijagnoza je nedostižna kod 10% oboljelih s kliničkom slikom i tipičnim profilom cerebrospinalne tekućine koji podržavaju sindrom nedostatka GLUT1. Intronske varijante su također zabilježene kao uzrok sindroma nedostatka GLUT1, no još uvijek nedostaje detaljnijih dokaza. Rana dijagnoza sindroma nedostatka GLUT1 je nužna za rano liječenje za vrijeme razvoja mozga, kada se simptomi mogu spriječiti. Ispravna dijagnoza zahtijeva poznavanje simptoma sindroma nedostatka GLUT1, no oni mogu biti vrlo slični drugim bolestima i često nisu dovoljno specifični da bi omogućili neposrednu dijagnozu.

Dob početka bolesti

Sindrom nedostatka GLUT1 je urođena pogreška metabolizma te je zbog toga prisutan od samog rođenja. Međutim, prisutne su velike razlike u dobi početka prvih simptoma ovog sindroma. Simptomi možda nisu odmah prisutni i mogu se mijenjati s dobi oboljelog.

Prisutni simptomi

Najučestaliji simptomi koji se prezentiraju su epileptički napadaji. Najčešće su prisutni napadaji odsutnosti (apsansi), s pojavom u ranoj dobi (prije 4. godine) i mioklono-atonički napadaji, dok su žarišni napadaji manje učestali. Drugi najučestaliji inicijalni simptomi sindroma nedostatka GLUT1 su paroksizmalni pokreti očiju i glave, uglavnom karakterizirani ponavljajućim, višesmjernim, sakadnim i konjugiranim pokretima očiju i glave bez gubitka svijesti. U početku može biti prisutno zaostajanje u psihomotornom razvoju. Kod većine oboljelih prisutni su i poremećaji pokreta (koji mogu biti početni simptom kada se bolest manifestira u kasnijoj životnoj dobi), a klasično se prezentiraju prije obroka i ublažavaju nakon obroka. Poremećaji pokreta mogu biti trajni ili paroksizmalni. Trajni poremećaji pokreta uključuju ataksiju, spastičnost i distoniju sa smetnjama hodanja, dok su koreja i tremor manje učestali. Paroksizmalni poremećaji pokreta su većinom prezentirani kao paroksizmalna diskinezija provocirana fizičkom aktivnošću, ozbiljna paroksizmalna motorička disfunkcija i paroksizmalni događaji s kompleksnim neurološkim simptomima, a često su izazvani stresom, povišenom tjelesnom temperaturom, umorom, gladovanjem ili nedovoljnom nutritivnom ketozom. Većina oboljelih ima određen stupanj dizatrije s određenim stupnjem oštećenja govora. Stečena mikrocefalija može postati očita tijekom djetinjstva. Učestale su intelektualne poteškoće, no vrlo su varijabilne, krećući se od blagih do ozbiljnih slučajeva. Vještine izvedbe su uglavnom zahvaćenije od verbalnih. Sposobnost prilagodbe i socijalne vještine se smatraju jačim stranama. Alternirajuća hemiplegija, hemiplegične migrene, cikličko povraćanje, epizode poput moždanog udara, spisateljski grč, intermitentna ataksija, parkinsonizam i noćna bol u mišićima nogu su vrlo rijetke značajke.

Kako se epileptički napadaji mijenjaju tijekom vremena?

Kliničke manifestacije se mijenjaju tijekom vremena od pojave epilepsije dojenačke/dječje dobi do poremećaja pokreta kod adolescenata/odraslih. Epileptički napadaji u oboljelih sa sindromom nedostatka GLUT1 se obično poboljšavaju tijekom vremena, a učestalost napadaja se može smanjiti ili napadaji mogu prestati u kasnoj dječjoj dobi, adolescenciji ili odrasloj dobi. Međutim, poremećaji pokreta najčešće postaju istaknutiji u adolescenciji i odrasloj dobi.

EEG značajke

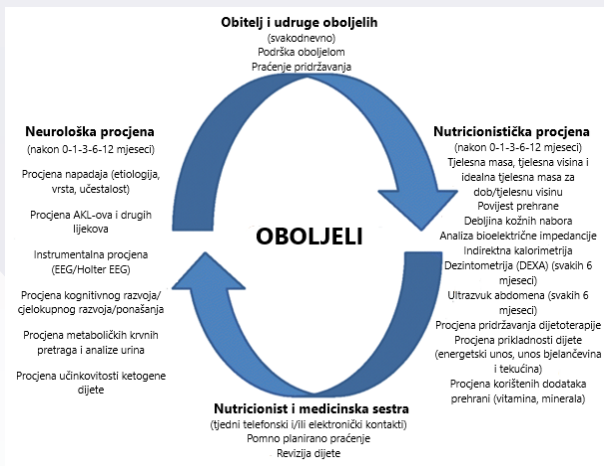
Slično kliničkim značajkama, i neurofiziološke karakteristike su kompleksne i različite. Rezultati zapisa elektroencefalograma (EEG) mogu se mijenjati kod pojedinca tijekom vremena i mogu obuhvatiti žarišnu, multi-žarišnu, generaliziranu ili normalnu aktivnost kod istog pojedinca u različito vrijeme. Kod dojenčadi, najučestalije su pojave žarišnog usporavanja osnovne aktivnosti i epileptiformnih izbijanja, dok su kod djece u dobi od 2 ili više godina primijećeni generalizirani šiljak-val kompleksi frekvencije od 2,5 do 4 Hz. U istraživanju u kojem je uspoređivan pre- i post-prandijalni EEG zapis, zabilježeno je značajno smanjenje epileptiformnih izbijanja u postprandijalnom snimku.

Liječenje

Nema specifične terapije za sindrom nedostatka GLUT1. Terapijska primjena KD-e, koja se sastoji od visokog unosa masti, ograničenog unosa ugljikohidrata i prikladnog unosa bjelancevina, još uvijek je zlatni standard za liječenje ovog sindroma. Ketonska tijela mogu prijeći krvno-moždanu barijeru i koristiti se kao alternativni izvor energije za metabolizam mozga. Stoga se KD treba uvesti što ranije. KD-e su uglavnom učinkovite u kontroli epileptičkih napadaja, a nekim oboljelima ni ne trebaju antikonvulzivni lijekovi. S KD-om se može poboljšati kognitivni razvoj kao i simptomi poremećaja pokreta. Klasična KD (s 3:1 ili 4:1 ketogenim omjerom tj. omjerom količine masti u gramima naspram količine bjelancevina i ugljikohidrata u gramima, zajedno) pruža veću razinu nutritivne ketoze pa se preferira kod oboljelih mlađeg uzrasta, dok je manje restriktivna verzija tj. modificirana Atkinsova dijeta prikladnija metoda koja poboljšava pridržavanje i suradljivost kod adolescenata i odraslih. Trajanje održavanja dijetoterapije nije određeno, a nastavlja se i u odrasloj dobi kako se simptomi mogu ponovo pojaviti pri njenom ukidanju. Neki oboljeli uzimaju i antikonvulzivnu terapiju i prije postavljanja dijagnoze. Ovi lijekovi ne djeluju na metaboličko oštećenje koje je uzrok sindroma nedostatka GLUT1, ali se mogu dodatno koristiti uz terapijsku provedbu KD-e za poboljšanje kontrole epileptičkih napadaja, iako je njihova interakcija s KD-om zabrinjavajuća.

Praćenje/kontrolne evaluacije

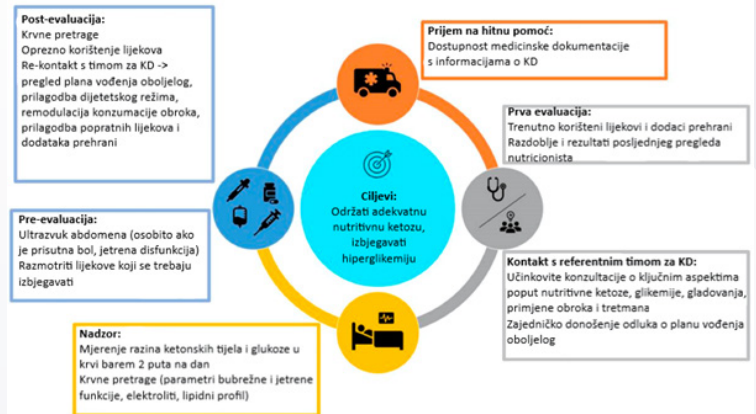
Kontrole su usmjerene na nadzor razvoja simptoma sindroma nedostatka GLUT1 kao i na učinkovitost/podnošenje terapijske provedbe KD-e:



Prevedeno i prilagođeno s: Pasca L, De Giorgis V, Macasaet JA, Trentani C, Tagliabue A, Veggiotti P. The changing face of dietary therapy for epilepsy. Eur J Pediatr. 2016 Oct;175(10):1267-76. doi: 10.1007/s00431-016-2765-z. Epub 2016 Sep 1.

Individualizirani protokol za hitna stanja

Individualizirani protokol za hitna stanja je obavezan za oboljele koji provode KD-u.



Prevedeno i prilagođeno s: Pasca L, Varesio C, Ferraris C, Guglielmetti M, Trentani C, Tagliabue A, Veggiotti P, De Giorgis V. Families' Perception of Classic Ketogenic Diet Management in Acute Medical Conditions: A WebBased Survey. Nutrients. 2020 Sep 24;12(10):2920.

Pružiti oboljelom i roditeljima/ skrbnicima informacije o:

- Odgovarajućoj podršci za primjenu dijetoterapije (multidisciplinarni tim za ketogene dijetoterapije)
- Indikacijama za rehabilitaciju i podršku (neuropsihološka evaluacija, fizioterapija, logopedijska terapija, podrška za intelektualni razvoj)
- Genskom savjetovanju

Autori: Monica Lucente (Italian GLUT1DS Association); Valentina De Giorgis i Costanza Varesio (IRCCS Mondino Foundation, Pavia; Brain and Behavioral Department, University of Pavia, Italy).

Prijevod su pripremili: Dravet sindrom Hrvatska, Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za epilepsije i konvulzivne bolesti razvojne dobi KBC Rijeka, KBC Sestre Milosrdnice i Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za epilepsiju KBC Zagreb. Podrška Europske komisije u pripremi ovog dokumenta ne predstavlja odobranje sadržaja koji odražava samo autorove stavove, a Komisija se ne može smatrati odgovornom za bilo kakvu upotrebu informacija sadržanih u dokumentu.



Co-funded by the European Union



Sindrom nedostatka transportera glukoze tip 1

Ostali nazivi uključuju: Sindrom nedostatka GLUT1 (engl. Glucose Transporter type 1), Glut1DS, G1D, bolest De Vivo

Pregled

Sindrom nedostatka transportera glukoze tip 1 (engl. *Glucose Transporter type 1*) je rijetka genska bolest koja utječe na metabolizam mozga. GLUT1 je protein odgovoran za prijenos glukoze, glavnog izvora energije za mozak, preko krvno-moždane barijere. Proizvodi ga SLC2A1 gen na kromosomu 1. Ako je ovaj gen oštećen mutacijom, ne može se proizvesti dovoljno prijenosnog proteina ili proizvodnja nije dovoljno učinkovita kako bi se osigurao dostatan prijenos glukoze. Glukoza je glavni izvor energije za mozak i važna je za metabolizam mozga i funkciju neurona, pa, kod oboljelih od sindroma nedostatka GLUT1, mozak ne dobiva dovoljno energije za normalan rast i normalnu funkciju, tj. mozak je uvijek gladan i možda neće ispravno funkcionirati. Prevladavajući simptomi su epilepsija, kašnjenje u razvoju, kognitivno oštećenje, govorno oštećenje i poremećaji pokreta. Trenutno nema poznatog lijeka za sindrom nedostatka GLUT1, no postoje metode liječenja, uglavnom specifičnom dijetom tj. ketogenom dijetom (KD) koja može pomoći pri hranjenju mozga i spriječiti ili poboljšati simptome jer pruža alternativni izvor energije za mozak. Tijek bolesti kod oboljelih je različit, a informacije o dugoročnim ishodima, učestalosti bolesti i učinkovitosti KD-e treba još dodatno istražiti.

Kolika je učestalost sindroma nedostatka GLUT1?

Sindrom nedostatka GLUT1 je rijetka bolest što znači da zahvaća mali broj osoba u usporedbi s općom populacijom (bolest se definira kao rijetka ako je njena učestalost manja od 1:2 000 osoba). Procijenjena učestalost sindroma nedostatka GLUT1 je 1,65-2,22:100 000 živorođenih. Prevalencija sindroma (populacija koja je zahvaćena u danom vremenu) je procijenjena na oko 1:90 000. Međutim, prevalencija se smatra podcijenjenom, osobito kod odraslih.

Kada se pojavljuju prvi simptomi?

Sindrom nedostatka GLUT1 je urođena pogreška metabolizma te je zbog toga prisutan od samog rođenja. Međutim, simptomi možda nisu neposredno prisutni i mogu se mijenjati s dobi oboljelog. Simptomi mogu započeti u ranoj dojenačkoj dobi u obliku paroksizmalnih pokreta očiju i glave, rane pojave epilepsije ili kašnjenja u stjecanju predviđenih psihomotornih ciljeva ili kasnije u djetinjstvu s kašnjenjem u kognitivnom razvoju i motoričkim smetnjama.

Kako se dijagnosticira sindrom nedostatka GLUT1?

Ispravna dijagnoza zahtijeva poznavanje simptoma sindroma nedostatka GLUT1, no oni mogu biti vrlo slični simptomima drugih bolesti i nisu dovoljno specifični da bi omogućili neposrednu dijagnozu. Kada simptomi pobude sumnju na sindrom nedostatka GLUT1, treba se prikupiti uzorak cerebrospinalne tekućine kako bi se usporedila razina glukoze s onom

u krvi. Kod oboljelih od sindroma nedostatka GLUT1, razina glukoze u cerebrospinalnoj tekućini je abnormalno niska. Umjesto ili nakon uzorkovanja cerebrospinalne tekućine, može se vršiti gensko testiranje kako bi se pronašle uzročne varijante na SLC2A1 genu. Međutim, pojedini oboljeli od sindroma nedostatka GLUT1 možda neće imati identificiranu mutaciju na SLC2A1 genu. Trenutno se istražuju potencijalni geni koji također mogu uzrokovati sindrom nedostatka GLUT1. Rana dijagnoza sindroma nedostatka GLUT1 je neophodna za početak ranog liječenja, u fazama kada se mozak još uvijek razvija, kako bi se spriječili simptomi. Međutim, manifestacije sindroma nedostatka GLUT1 mogu biti vrlo slične kao i kod drugih bolesti i često nisu dovoljno specifične da bi omogućile neposrednu dijagnozu.

Koji su simptomi prvo prisutni kod sindroma nedostatka GLUT1?

Najučestaliji simptomi na početku su tvrdokorni epileptički napadaji. Uglavnom su to napadaji odsutnosti (apsansi) (dijete izgleda fiksirano na nekoliko sekundi) ili mioklono-atonički napadaji (dijete ima opsežne trzaje mišića koji su praćeni gubitkom mišićnog tonusa što uzrokuje pad). Drugi najučestaliji znak sindroma nedostatka GLUT1 su paroksizmalni pokreti očiju i glave, karakterizirani nevoljnim ponavljajućim pokretima očiju i glave u više smjerova, kao da gledaju muhu, bez gubitka svijesti. Kod većine oboljelih prisutna su motorička oštećenja koja mogu biti nepromjenjiva i trajna ili paroksizmalna. Oboljeli mogu razviti ataksiju, spastičnost i distoniju što vodi do nestabilnog i nekoordiniranog hoda. Također mogu imati epizodne poremećaje pokreta, koji se uglavnom manifestiraju u obliku paroksizmalne diskinezije provocirane fizičkom aktivnošću, ozbiljne paroksizmalne motoričke disfunkcije i paroksizmalnih događaja s kompleksnim neurološkim simptomima koji su često izazvani stresom, povišenom tjelesnom temperaturom, umorom, gladovanjem ili nedovoljnom nutritivnom ketozumom. Većina oboljelih također ima određen stupanj kašnjenja u psihomotornom razvoju i kognitivnog oštećenja, a također su zahvaćeni i govor i jezik. Stečena mikrocefalija (progresivno usporenje rasta glave) može postati vidljiva tijekom djetinjstva.

Kako se simptomi mijenjaju tijekom vremena?

Epileptički napadaji u oboljelih od sindroma nedostatka GLUT1 se obično poboljšavaju tijekom vremena, a smanjenje učestalosti ili prestanak napadaja se mogu dogoditi u kasnoj dječjoj dobi, adolescenciji ili odrasloj dobi. Međutim, kako se učestalost epileptičkih napadaja smanjuje, u adolescenciji i odrasloj dobi poremećaji pokreta postaju sve izraženiji. Govorne poteškoće se ne pogoršavaju, ali mogu biti istaknutije i utjecati na socijalno funkcioniranje u adolescenciji i odrasloj dobi.

Zašto se treba izvoditi EEG?

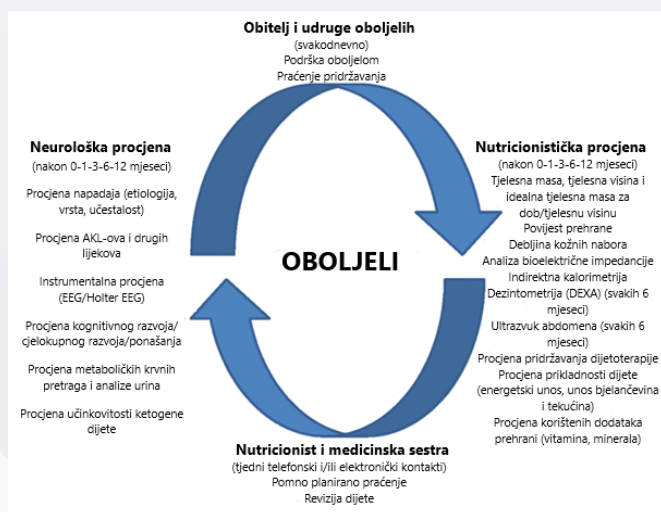
Elektroencefalogram (EEG) se treba redovito izvoditi radi uočavanja prisutnosti epileptičkih napadaja i karakteriziranja abnormalnih električnih aktivnosti mozga.

Kako se sindrom nedostatka GLUT1 treba liječiti?

Terapijska primjena KD-e je prvi izbor liječenja za sindrom nedostatka GLUT1 i treba se započeti što je ranije moguće kako bi se osigurao alternativni izvor energije za mozak u razvoju. KD, karakterizirana visokim unosom masti, ograničenim unosom ugljikohidrata i prikladnim unosom bjelancevina, potiče proizvodnju ketonskih tijela koji su alternativni izvor energije za mozak. Dijetoterapija je uglavnom učinkovita u kontroli epileptičkih napadaja, a neki oboljeli više ne trebaju antikonvulzivne lijekove. Nadalje, s terapijskom provedbom KD se također mogu poboljšati kašnjenja u kognitivnom razvoju i poremećaji pokreta. Postoje različite vrste KD-e. Klasična KD pruža veću razinu nutritivne ketoze i općenito se preporučuje kod mlađih oboljelih, dok je manje restriktivna KD tj. modificirana Atkinsova dijeta možda prikladnija za adolescente i odrasle kojima se može bolje prilagoditi. Trajanje održavanja dijetoterapije nije određeno, a nastavlja se i u odrasloj dobi kako se simptomi mogu ponovo pojaviti pri njenom ukidanju. Neki oboljeli uzimaju i antikonvulzivnu terapiju i prije postavljanja dijagnoze. Ovi lijekovi ne djeluju na metaboličko oštećenje koje je uzrok sindroma nedostatka GLUT1, ali se mogu koristiti uz terapijsku provedbu KD-e kako bi se poboljšala kontrola epileptičkih napadaja.

Koje su kontrolne procjene tijekom vremena?

Kontrolne procjene su usmjerene na nadzor razvoja simptoma sindroma nedostatka GLUT1 kao i učinkovitosti/podnošenja terapijske provedbe KD-e:



Prevedeno i prilagođeno s: Pasca L, De Giorgis V, Macasaet JA, Trentani C, Tagliabue A, Veggiotti P. The changing face of dietary therapy for epilepsy. *Eur J Pediatr.* 2016 Oct;175(10):1267-76. doi: 10.1007/s00431-016-2765-z. Epub 2016 Sep 1. y for epilepsy. *Eur J Pediatr.* 2016 Oct;175(10):1267-76. doi: 10.1007/s00431-016-2765-z. Epub 2016 Sep 1.

Što učiniti u slučaju hitne situacije?

Vrlo je korisno imati pripremljeni protokol za hitna stanja za oboljele koji provode KD-u.



Pasca L, Varesio C, Ferraris C, Guglielmetti M, Trentani C, Tagliabue A, Veggiotti P, De Giorgis V. Families' Perception of Classic Ketogenic Diet Management in Acute Medical Conditions: A Web-Based Survey. *Nutrients.* 2020 Sep 24;12(10):2920.

Što mogu pitati liječnika?

- Odgovarajuću podršku za primjenu dijetoterapije (multidisciplinarni tim za ketogene dijetete)
- Indikacije za rehabilitaciju i podršku (neuropsihološka evaluacija, fizioterapija, logopedska terapija, podrška za intelektualni razvoj)
- Gensko savjetovanje.

Udruga oboljelih i znanstvenih skupina

Associazione Italiana glut1 APS
www.glut1.it | segreteria@glut1.it



Za podršku oboljelima i obitelji obratite se na:

Dravet sindrom Hrvatska
www.dravet-sindrom-hrvatska.hr
info@dravet-sindrom-hrvatska.hr



Autori: Monica Lucente (Italian GLUT1DS Association); Valentina De Giorgis i Costanza Varesio (IRCCS Mondino Foundation, Pavia; Brain and Behavioral Department, University of Pavia, Italy).

Prijevod su pripremili: Dravet sindrom Hrvatska, Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za epilepsije i konvulzivne bolesti razvojne dobi KBC Rijeka, KBC Sestre Milosrdnice i Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za epilepsiju KBC Zagreb.



Co-funded by the European Union

