

# Sindrome da Deficit di Glut1

**Anche nota come: Glut1DS, G1D, Malattia di De Vivo**

## Panoramica

La sindrome da deficit di GLUT1 (GLUT1DS) è una malattia rara, di origine genetica, che colpisce il metabolismo cerebrale. Essa è causata da una mutazione nel gene SLC2A1, che può essere sia de novo che ereditata. La conseguenza dell'aploinsufficienza è una diminuzione della disponibilità di glucosio per il cervello e la conseguente insorgenza di encefalopatia, a causa della compromissione del trasporto del glucosio attraverso la barriera emato-encefalica.

Attualmente, la GLUT1DS è nota per avere un ampio spettro di manifestazioni con gradi variabili di gravità e tempistiche di presentazione diverse durante la vita del paziente. Le manifestazioni comuni sono rappresentate da microcefalia, deficit cognitivi, epilessia e disturbo parossistico del movimento.

Sebbene al momento non esista una cura per la GLUT1DS, le terapie dietetiche chetogeniche (KDT), costituite da un elevato contenuto di grassi, carboidrati limitati e proteine adeguate, rappresentano lo standard attuale di trattamento per la sindrome: i corpi chetonici possono attraversare la barriera emato-encefalica ed essere utilizzati come fonte alternativa di energia per il metabolismo cerebrale.

L'andamento della malattia e l'esito a lungo termine sono variabili. Ad oggi, la storia naturale della GLUT1DS, l'epidemiologia, la risposta alle KDT e le loro conseguenze a lungo termine devono ancora essere completamente chiarite.

## Incidenza e Prevalenza

La sindrome da deficit di GLUT1 è un disturbo raro. L'incidenza recentemente stimata è di 1,65-2,22 su 100.000 nati. In studi retrospettivi, la prevalenza della GLUT1DS è stata stimata intorno a 1:90.000. Tuttavia, a causa dell'ampliamento progressivo del fenotipo, la prevalenza effettiva della GLUT1DS potrebbe essere sottovalutata.

## Diagnosi

La diagnosi può essere suggerita dalla presenza di caratteristiche cliniche peculiari e confermata dalla presenza di ipoglicorachia (glucosio basso nel liquido cerebrospinale) in un contesto di normoglicemia. Fino ad oggi, l'unico gene noto associato alla malattia è il gene SLC2A1. Le mutazioni sono principalmente autosomiche dominanti de novo, ma casi familiari sono possibili. Il tipo di mutazione genetica potrebbe correlare con la gravità del fenotipo. La diagnosi molecolare rimane sfuggente nel 10% dei pazienti con caratteristiche cliniche a sostegno della GLUT1DS e profilo tipico del liquido cerebrospinale. Varianti introniche sono state segnalate come causa della GLUT1DS, ma le prove dettagliate sono ancora carenti.

Una diagnosi precoce della Glut1DS è essenziale per un trattamento tempestivo durante le fasi dello sviluppo cerebrale in cui i sintomi

possono essere prevenuti. Una diagnosi corretta richiede la conoscenza dei sintomi della Glut1DS, ma questi possono essere molto simili ad altre malattie e spesso non sono sufficientemente specifici per consentire una diagnosi immediata.

## Età di insorgenza

La carenza di Glut1 è un errore congenito del metabolismo, quindi è presente fin dalla nascita. Tuttavia, vi è un'ampia variabilità nell'età di insorgenza dei diversi sintomi. I sintomi potrebbero non essere immediatamente evidenti e potrebbero cambiare con l'età.

## Sintomi all'esordio

Il sintomo più comune all'esordio è rappresentato dalle crisi epilettiche, e più frequentemente dalle crisi di assenza a insorgenza precoce (prima dei 4 anni di età) e dalle crisi mioclonico-atoniche, mentre le crisi focali sono meno comuni. Il secondo segno iniziale più frequente della Glut1DS è rappresentato dai movimenti parossistici occhio-testa, di solito caratterizzati da movimenti saccadici congiunti ripetuti e multidirezionali degli occhi e della testa, senza perdita di coscienza. Un ritardo nello sviluppo psicomotorio potrebbe essere presente all'esordio.

La maggior parte dei pazienti presenta anche disturbi del movimento (che possono essere il sintomo d'esordio quando la malattia si manifesta più tardi nella vita), che si presentano prevalentemente in orario preprandiale e sono mitigati dai pasti. I disturbi del movimento possono essere persistenti o parossistici. I disturbi del movimento persistenti includono atassia, spasticità e distonia con disturbi della deambulazione; corèa o tremore sono meno comuni. I disturbi del movimento parossistici sono principalmente rappresentati dalla discinesia parossistica indotta dall'esercizio, e dagli eventi parossistici con sintomi neurologici complessi, spesso innescati da stress, febbre, affaticamento, digiuno o insufficiente chetosi. La maggior parte dei pazienti presenta un certo grado di disartria con qualche grado di compromissione del linguaggio.

La microcefalia acquisita può diventare evidente durante l'infanzia.

La disabilità intellettuale è comune, ma altamente variabile, variando da lieve a grave. Le performance delle abilità sono di solito più colpite rispetto a quelle verbali. Il comportamento adattivo e le abilità sociali sono considerati punti di forza dei pazienti con GLUT1DS.

L'emiplegia alternante, l'emigrania emiplegica, il vomito ciclico, gli episodi simili a ictus, i crampi da scrittura, l'atassia intermittente, il parkinsonismo e il dolore muscolare notturno alle gambe sono caratteristiche rare.

## Come cambiano nel tempo i tipi di crisi?

Le manifestazioni cliniche si modificano nel tempo: l'epilessia appare tipica dell'esordio e dell'infanzia, mentre nell'adolescenza e nell'età adulta appare predominante il disturbo del movimento.

Le manifestazioni epilettiche della Glut1DS tendono a migliorare nel tempo, poiché le crisi possono diminuire o scomparire nella tarda infanzia, nell'adolescenza o nell'età adulta. Tuttavia, nell'adolescenza o nell'età adulta il disturbo del movimento tende a diventare più evidente.

## Caratteristiche dell'EEG

Analogamente ai reperti clinici, anche i reperti neurofisiologici sono complessi e variabili. I risultati dell'elettroencefalogramma (EEG) possono cambiare in un singolo individuo nel tempo e possono comprendere attività focale, multifocale, generalizzata o normale nello stesso paziente in momenti diversi. Nei neonati, i reperti più comuni sono rappresentati da rallentamento focale e scariche epilettiformi, mentre nei bambini di età superiore a due anni si osservano comunemente scariche generalizzate di punta onda a 2,5-4 Hz. Inoltre, in uno studio che confrontava le registrazioni EEG pre e postprandiali, è stata notata una significativa riduzione delle scariche epilettiformi nella registrazione postprandiale.

## Terapia

Le terapie dietetiche chetogeniche (KDT), costituite da un elevato contenuto di grassi, carboidrati limitati e proteine adeguate, rappresentano, a oggi, il trattamento d'elezione per la sindrome: i corpi chetonici possono attraversare la barriera emato-encefalica e possono essere utilizzati come fonte alternativa di energia per il metabolismo cerebrale. Pertanto, la KDT dovrebbe essere avviata il prima possibile. Le KDT sono solitamente efficaci nel controllo delle crisi epilettiche e alcuni pazienti potrebbero non necessitare più di farmaci anti-epilettici. Inoltre, il deficit cognitivo e i disturbi del movimento possono migliorare anche con la dieta chetogenica. La classica KDT (con un rapporto grassi-carboidrati-plus-proteine di 3:1 o 4:1), che fornisce livelli più elevati di chetosi, è generalmente preferita nei pazienti più giovani, mentre versioni più liberali, come la dieta Atkins modificata, possono essere alternative adeguate e favorire la compliance al trattamento negli adolescenti o negli adulti. La terapia dietetica dovrebbe essere mantenuta indefinitamente, proseguendo fino all'età adulta, poiché i sintomi potrebbero tornare in caso di interruzione.

Alcuni pazienti ricevono trattamenti con farmaci anti-epilettici e potrebbero già essere in trattamento al momento della diagnosi. Questi farmaci non affrontano il difetto metabolico che è la causa sottostante della Glut1DS, ma possono essere utilizzati come complemento alla dieta chetogenica per il controllo delle crisi epilettiche, sebbene ci siano dubbi riguardo all'interazione di questi farmaci con la dieta.

## Valutazioni di follow-up

Mirate al monitoraggio dell'evoluzione dei sintomi della GLUT1S e



Autori: Monica Lucente (Associazione Italiana GLUT1); Valentina De Giorgis e Costanza Varesio (Fondazione IRCCS Mondino, Pavia; Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso e del Comportamento, Università di Pavia). Traduttori: Giampiero Carocci Silvagni e Alessandra Camerini (Associazione Italiana GLUT1) Il sostegno della Commissione europea per la produzione di questa pubblicazione non costituisce un'approvazione del contenuto che riflette solo il punto di vista degli autori, e la Commissione non può essere ritenuta responsabile per qualsiasi uso che può essere fatto delle informazioni ivi contenute.

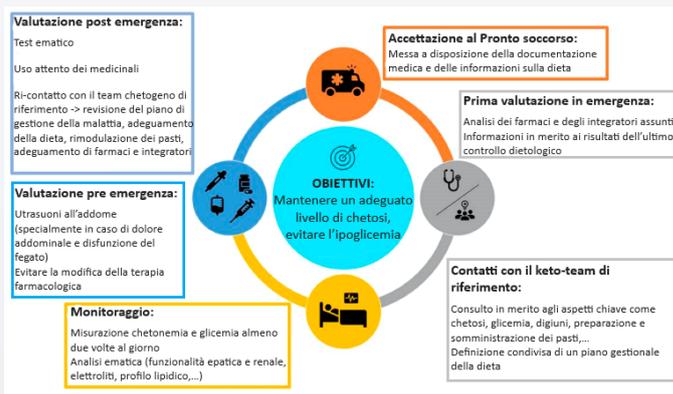
all'efficacia/tollerabilità della KDT:



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.

## Protocolli di emergenza personalizzati

Un protocollo di emergenza personalizzato è obbligatorio per i pazienti trattati con la KDT.



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.

## Fornire al paziente/caregiver:

- Supporto adeguato per l'applicazione della terapia dietetica (team multidisciplinare per la dieta chetogenica)
- Indicazioni per riabilitazione e supporto (valutazione neuropsicologica, fisioterapia, logopedia, supporto allo sviluppo cognitivo)
- Consulenza genetica





# Sindrome da Deficit di Glut1

Anche nota come: *Glut1DS, G1D, Malattia di De Vivo*

## Panoramica

La sindrome da deficit di Glut1 è una malattia genetica rara che colpisce il metabolismo cerebrale. Glut1 è la proteina responsabile del trasporto del glucosio, la principale fonte di energia del cervello, attraverso la barriera emato-encefalica. Essa è prodotta dal gene SLC2A1 sul cromosoma 1. Se questo gene è danneggiato da una mutazione, una quantità sufficiente della proteina trasportatore potrebbe non essere prodotta, oppure quella che viene prodotta potrebbe non essere abbastanza efficace da garantire un trasporto sufficiente del glucosio. Poiché il glucosio è la principale fonte di carburante per il cervello ed è importante per il metabolismo cerebrale e la funzione neurale, nei pazienti con deficit di Glut1, il cervello non riceve abbastanza energia per il normale sviluppo e funzione: il cervello di un paziente con Glut1DS è sempre affamato e potrebbe non funzionare correttamente. I sintomi predominanti sono rappresentati da epilessia, ritardo dello sviluppo, disabilità intellettiva, disturbi del linguaggio e disturbi del movimento.

Attualmente non esiste una cura nota per Glut1DS, ma ci sono metodi di trattamento, rappresentati principalmente da una dieta speciale chiamata Terapia Dietetica Chetogenica (KDT), che può aiutare a nutrire il cervello e prevenire o migliorare i sintomi, fornendo un carburante alternativo al cervello. Il decorso della malattia è variabile tra le persone affette e le informazioni sull'esito a lungo termine, la frequenza della malattia e l'efficacia delle KDT devono ancora essere ulteriormente studiate.

## Quanto è comune GLUT1DS?

GLUT1DS è una malattia rara, il che significa che colpisce un piccolo numero di persone rispetto alla popolazione generale (una malattia è definita rara se colpisce meno di 1:2.000 persone). GLUT1DS interessa circa 1,65-2,22 su 100.000 nati vivi. La sua prevalenza (popolazione colpita in un dato momento) è stimata in circa 1:90.000. Tuttavia, si ritiene che la sua prevalenza sia sottostimata soprattutto negli adulti.

## Quando compaiono i primi sintomi?

Il deficit di glut1 è un errore congenito del metabolismo, quindi è presente dalla nascita. Tuttavia, i sintomi potrebbero non essere immediatamente evidenti e possono cambiare con l'età. I sintomi possono iniziare nella prima infanzia con movimenti parossistici degli occhi e del capo, epilessia ad esordio precoce o ritardo nell'acquisizione delle principali tappe dello sviluppo psicomotorio, o più tardi nell'infanzia con ritardo cognitivo e disturbi motori.

## Come viene diagnosticato Glut1DS?

Una diagnosi corretta richiede la conoscenza dei sintomi di Glut1DS, ma questi possono essere molto simili ad altre malattie e spesso non sono abbastanza specifici da consentire una diagnosi immediata. Quando i sintomi portano al sospetto di Glut1DS, deve essere raccolto un campione di liquido cerebrospinale (CSF) a digiuno, per confrontare i livelli di glucosio con quelli nel sangue. In pazienti GLUT1DS, i livelli di glucosio nel

liquido cerebrospinale sono anormalmente bassi. In alternativa, o dopo il campionamento del liquido cerebrospinale, possono essere eseguiti test genetici alla ricerca di varianti causative nel gene SLC2A1. Tuttavia, alcuni pazienti con Glut1DS potrebbero non avere una mutazione in SLC2A1 ed è in corso la ricerca su potenziali geni alternativi che potrebbero portare a Glut1DS.

La diagnosi precoce di Glut1DS è essenziale per il trattamento precoce durante le fasi dello sviluppo cerebrale quando i sintomi possono essere prevenuti; tuttavia, le manifestazioni di Glut1DS possono essere molto simili ad altre malattie e spesso non sono abbastanza specifiche da consentire una diagnosi immediata.

## Quali sono i sintomi all'esordio di Glut1DS?

I sintomi più comuni all'esordio sono crisi epilettiche farmaco-resistenti, di solito caratterizzate da crisi di assenza (il bambino può improvvisamente avere uno sguardo vuoto per alcuni istanti) o crisi miocloniche-atoniche (il bambino presenta scatti muscolari massivi, seguiti da perdita di tono muscolare che causa una caduta). Il secondo segno precoce più frequente di Glut1DS è il disturbo parossistico degli occhi e del capo, caratterizzato da ripetuti movimenti multidirezionali involontari degli occhi e della testa come se "guardassero una mosca", senza perdita di coscienza. La maggior parte dei pazienti presenta anche una compromissione motoria, che può essere fissa e persistente o parossistica. I pazienti possono manifestare atassia, spasticità e distonia, portando così ad un'andatura instabile e scoordinata. I pazienti possono anche manifestare disturbi episodici del movimento, rappresentati principalmente da discinesia parossistica indotta dall'esercizio fisico, disfunzione motoria parossistica maggiore ed eventi parossistici con sintomi neurologici complessi, spesso stimolati da stress, febbre, affaticamento, digiuno o chetosi insufficiente. La maggior parte dei pazienti presenta anche gradi variabili di ritardo psicomotorio e disabilità intellettiva, sono coinvolti anche la produzione e il linguaggio. La microcefalia acquisita (un progressivo rallentamento della crescita della testa) può diventare evidente durante l'infanzia.

## Come cambiano i sintomi nel tempo?

Le manifestazioni epilettiche di Glut1DS tendono a migliorare nel tempo, poiché le convulsioni possono diminuire o scomparire nella tarda infanzia, nell'adolescenza o nell'età adulta. Tuttavia, man mano che le manifestazioni epilettiche diminuiscono, c'è uno spostamento nell'adolescenza o nell'età adulta verso un disturbo del movimento più importante. Il disturbo del linguaggio non peggiora, ma potrebbe essere più evidente e influenzare il funzionamento sociale nell'adolescenza o nell'età adulta.

## Perché dovrebbe essere eseguito l'EEG?

L'elettroencefalografia (EEG) deve essere eseguita regolarmente per rilevare la presenza di crisi epilettiche e per caratterizzare attività elettriche

cerebrali anomale.

## Come può essere trattato Glut1DS?

La terapia dietetica chetogenica (KDT) è la prima scelta per il trattamento di Glut1DS e dovrebbe essere iniziata il prima possibile per fornire carburante alternativo al cervello in via di sviluppo. La KDT, caratterizzata da un alto contenuto di grassi con proteine normali e carboidrati limitati, stimola la produzione di corpi chetonici che forniscono una fonte di carburante alternativa al cervello. La terapia dietetica è di solito efficace nel controllo delle convulsioni e alcuni pazienti potrebbero non richiedere più farmaci antiepilettici. Inoltre, anche il ritardo cognitivo e i disturbi del movimento possono migliorare con KDT. Esistono diversi tipi di KDT. La dieta chetogenica classica, che fornisce livelli più elevati di chetosi, è generalmente preferita nei pazienti più giovani, mentre una KDT meno restrittiva – una dieta Atkins modificata – può essere adeguata e migliorare la tolleranza negli adolescenti o negli adulti. La terapia dietetica deve essere mantenuta a tempo indeterminato, continuando fino all'età adulta, poiché i sintomi possono ripresentarsi dopo l'interruzione. Alcuni pazienti ricevono un trattamento con farmaci antiepilettici e molti sono già in trattamento al momento della diagnosi. Questi farmaci non affrontano il difetto metabolico che è la causa sottostante di Glut1DS, ma possono essere utilizzati come aggiunta alla dieta chetogenica per il controllo delle crisi.

## Quali sono le valutazioni di follow-up nel tempo?

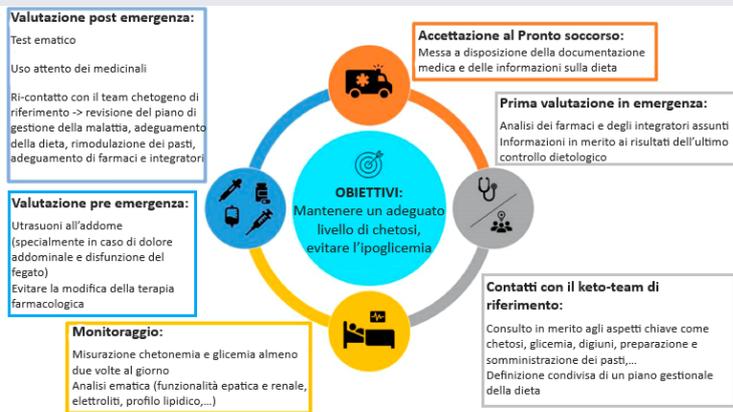
L'obiettivo è quello di monitorare l'evoluzione dei sintomi GLUT1DS e l'efficacia/tollerabilità della KDT:



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.

## Cosa fare in caso di emergenza?

Potrebbe essere utile fornire un protocollo di emergenza individualizzato per coloro che GLUT1DS paziente trattato con KDT.



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.

## Cosa potrei chiedere al mio medico?

- Supporto adeguato per l'applicazione della terapia dietetica (team multidisciplinare per la dieta chetogenica)
- Indicazioni per la riabilitazione e il supporto (valutazione neuropsicologica, terapia fisica, logopedia, supporto allo sviluppo intellettuale)
- Consulenza genetica

**Gruppo di pazienti**  
Associazione Italiana glut1 APS  
www.glut1.it | segreteria@glut1.it



Autori: Monica Lucente (Associazione Italiana GLUT1); Valentina De Giorgis e Costanza Varesio (Fondazione IRCCS Mondino, Pavia; Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso e del Comportamento, Università di Pavia). Traduttori: Giampiero Carocci Silvagni e Alessandra Camerini (Associazione Italiana GLUT1) - Il sostegno della Commissione europea per la produzione di questa pubblicazione non costituisce un'approvazione del contenuto che riflette solo il punto di vista degli autori, e la Commissione non può essere ritenuta responsabile per qualsiasi uso che può essere fatto delle informazioni ivi contenute.

