

# Sindromul de deficiență Glut1

*Cunoscut și sub denumirile de: Glut1DS, G1D, Boala De Vivo*

## Prezentare generală

Sindromul de deficiență Glut1 este o boală genetică rară care afectează metabolismul cerebral. Aceasta este cauzată de o mutație de novo sau moștenită la nivelul genei SLC2A1. Insuficiența haploidă înseamnă că nu ajunge o cantitate suficientă de glucoză la creier, având drept rezultat encefalopatia, din cauza deteriorării transportului glucozei dincolo de bariera hematoencefalice.

În prezent, se știe că GLUT1DS se manifestă în diverse moduri, cu diverse grade de severitate, apărând în diferite momente din viața pacientului. Adesea, manifestările includ microcefalie, tulburări cognitive, epilepsie și tulburare de mișcare paroxistică.

Deși, în prezent, nu există leac pentru Glut1DS, standardul actual pentru tratarea sindromului este reprezentat de terapiile prin regim cetogenic, cu conținut ridicat de grăsimi și limitat de carbohidrați: cetonile pot traversa bariera hematoencefalică, fiind utilizate drept combustibil alternativ în metabolismul cerebral.

Cursul bolii și rezultatele pe termen lung variază. Până acum, evoluția naturală a Glut1DS, epidemiologia, răspunsul la terapiile prin regim cetogenic și consecințele pe termen lung nu au fost pe deplin elucidate.

## Incidență și prevalență

Sindromul de deficiență Glut1 este o tulburare rară. Conform datelor recente, incidența estimată este de 1,65-2,22 la 100 000 de nașteri. Conform studiilor retrospective, prevalența estimată a GLUT1DS era de aproximativ 1:90 000. Totuși, datorită extinderii progresive a fenotipului recunoscut, este posibil ca prevalența actuală a GLUT1DS să fie subestimată.

## Diagnostic

Diagnosticul poate fi indicat prin prezența unor trăsături clinice caracteristice și confirmat prin detectarea hipoglicorahiei [nivel scăzut de glucoză în lichidul cefalorahidian (LCR)] în contextul în care pacientul prezintă glicemie normală. Până acum, singura genă asociată bolii este gena SLC2A1. Mutațiile sunt, în principal, autozomale dominante de novo, deși sunt posibile și cazuri familiale. Tipul mutației genetice ar putea fi corelat cu severitatea fenotipului. Diagnosticul molecular este eluziv în cazul a 10% dintre pacienți, existând caracteristici clinice care susțin prezența GLUT1DS și profilul tipic LCR. Variantele intronice au fost raportate drept cauze ale GLUT1DS, dar încă nu există dovezi detaliate.

Este esențial ca Glut1DS să fie diagnosticată cât mai devreme, pentru a aplica tratament timpuriu în etapele dezvoltării creierului, când simptomele pot fi prevenite. Pentru o diagnosticare corectă, trebuie să cunoaștem simptomele Glut1DS; totuși, acestea

pot fi similare cu simptomele altor boli și adesea nu sunt suficient de specifice pentru a permite diagnosticarea imediată.

## Vârsta debutului

Deficiența de Glut1 este o eroare metabolică înăscută, fiind deci prezentă încă de la naștere. Totuși, pot exista variații majore în ceea ce privește vârsta debutului. Este posibil ca simptomele să nu fie evidente imediat și să se modifice cu vârsta.

## Simptome la apariție

Crizele epileptice reprezintă cel mai des întâlnit simptom la apariție, cel mai frecvent apărând crize cu debut timpuriu de tip absență (înainte de 4 ani) și crize mioclonice-atonice, în timp ce crizele focale apar mai rar. Al doilea cel mai des întâlnit simptom inițial pentru Glut1DS este mișcarea paroxistică a capului și a ochilor, caracterizată de regulă prin mișcări repetate, multidirecționale, sacadate, conjugate ale ochilor și capului, fără pierderea cunoștinței. La debut, poate fi prezentă o întârziere a dezvoltării psihomotorii.

Majoritatea pacienților prezintă totodată tulburări de mișcare (care pot fi un simptom al debutului, în cazurile în boala se manifestă mai târziu), ce apar în mod normal înainte de masă și sunt atenuate de mese. Tulburările de mișcare pot fi persistente sau paroxistice. Tulburările de mișcare persistente includ ataxia, spasticitatea și distonia cu modificări ale mersului; coreea și tremurul apar mai rar. În principal, tulburările de mișcare paroxistice sunt reprezentate de diskinezie paroxistică indusă prin efort fizic, disfuncție motorie gravă paroxistică și evenimente paroxistice cu simptome neurologice complexe, adesea declanșate pe fond de stres, febră, oboseală, repaos alimentar sau cetoză insuficientă. La majoritatea pacienților, este prezentă o formă de dizartrie și deficiență de vorbire.

În timpul copilăriei, se poate evidenția microcefalie dobândită.

Adesea apar dizabilități intelectuale, dar acestea variază mult, de la forme ușoare până la severe. Aptitudinile de funcționare sunt, de regulă, mai afectate decât cele verbale. Comportamentul adaptativ și aptitudinile sociale sunt considerate a fi un punct forte al acestui grup.

Rar apar hemiplegia alternativă, migrene hemiplegice, vărsături ciclice, episoade asemănătoare atacului cerebral, distonie focală a mâinii, ataxie intermitentă, simptome de tip Parkinson și dureri musculare la nivelul picioarelor pe timp de noapte.

## Cum se modifică tipul crizelor în timp?

În timp, manifestările clinice se modifică de la cele de tip epileptice cu debut în etapa infantilă sau în copilărie la cele de tipul tulburărilor de mișcare la vârsta adolescenței-adulte.

Tendința este ca manifestările epileptice ale Glut1DS să se îmbunătățească în timp, crizele putând scădea sau dispărea spre finalul vârstei copilăriei, în adolescență sau la vârstă adultă. În orice caz, la vârsta adolescenței sau adultă, tendința este ca tulburarea de mișcare să devină mai pregnantă.

## Caracteristici EEG

Similar rezultatelor clinice, și cele neuro-fiziologice sunt complexe și variabile. Rezultatele electroencefalografiei (EEG) se pot modifica în timp la nivelul pacientului individual și pot include activitate focală, multifocală, generalizată sau normală la același pacient, în diferite momente în timp. La sugari, rezultatele cele mai des întâlnite includ încetinire focală și descărcări epileptiforme, în timp ce la copiii de doi ani sau mai mari, se observă un tipar generalizat tip spike între 2,5-4 Hz. Mai mult decât atât, un studiu comparativ între rezultatele EEG înainte și după masă a revelat o reducere semnificativă a descărcărilor epileptiforme după masă.

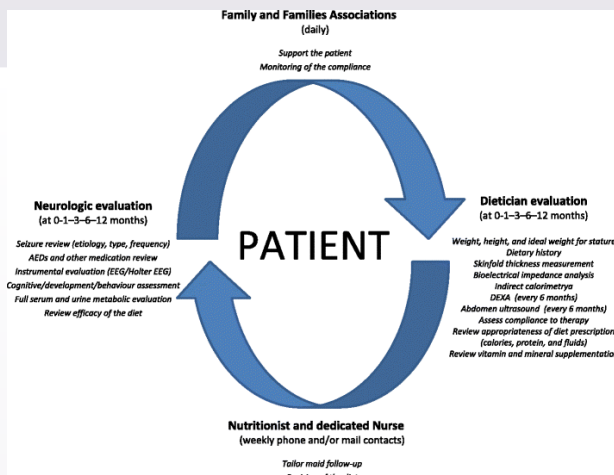
## Tratament

Nu există tratament specific pentru hemiplegia alternativă la copii. În prezent, standardul de aur pentru tratarea sindromului este reprezentat de terapiile prin regim cetogenic, cu conținut ridicat de grăsimi și limitat de carbohidrați și cu proteine adecvate: cetonele pot traversa bariera hematoencefalică, fiind utilizate drept combustibil alternativ în metabolismul cerebral. Așadar, terapia prin regim cetogenic ar trebui începută cât mai repede. De regulă, terapiile prin regim cetogenic sunt eficiente când vine vorba de controlarea crizelor, iar unii pacienți pot să nu mai aibă nevoie de medicamente anti-convulsive. În plus, terapia prin regim cetogenic poate îmbunătăți întârzierile cognitive și tulburările de mișcare. Terapia prin regim cetogenic clasică (caracterizată printr-un raport de grăsimi-carbohidrați-plus proteine de 3:1 sau 4:1), care asigură niveluri mai ridicate de cetoză, este preferată, în general, pentru pacienții mai tineri, în timp ce variantele mai liberale, cum ar fi dieta Atkins modificată, pot fi alternative adecvate și promovează conformitatea în cazul adolescenților și al adulților. Terapia prin regim trebuie menținută pe termen nelimitat, fiind continuată la vârsta adultă, simptomele putând reveni dacă este oprită.

Unii pacienți primesc tratament anti-convulsiv și pot fi deja sub tratament la momentul diagnosticării. Aceste medicamente nu abordează defectul metabolic ce reprezintă cauza de fond a Glut1DS, dar pot fi utilizate suplimentar regimului cetogenic pentru a controla convulsiile, deși există îngrijorări legate de interacțiunea dintre respectivele medicamente și regim.

## Evaluări de monitorizare

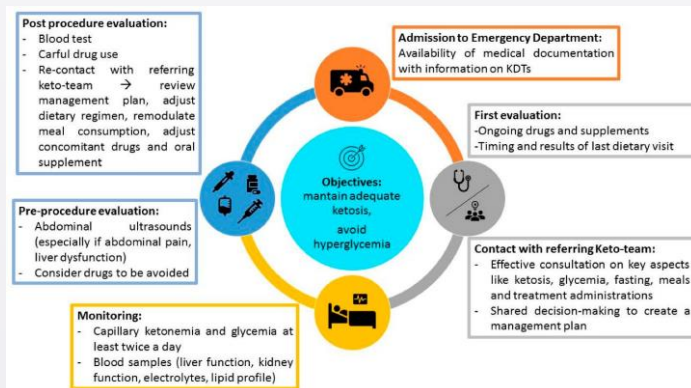
Pentru a monitoriza evoluția simptomelor GLUTDS1 și eficacitatea/toleranța terapiei prin regim cetogenic:



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.

## Protocoale individuale în caz de urgență

Protocolul individual în caz de urgență este obligatoriu pentru pacienții aflați sub tratament cu terapia prin regim cetogenic.



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.

## Asigurați pacientului/îngrijitorului:

- sprijin adecvat în vederea aplicării terapiei prin regim (echipă multidisciplinară dedicată regimului cetogenic);
- informații privind recuperarea și sprijinul (evaluare neuro-psihologică, kinetoterapie, logopedie, sprijin în vederea dezvoltării intelectuale);
- consiliere genetică.



Autori: Monica Lucente (Asociația italiană pentru GLUT1DS); Valentina De Giorgis și Costanza Varesio (IRCCS Mondino Foundation, Pavia; Brain and Behavioral Department, Universitatea din Pavia, Italia). Sprijinul acordat de Comisia Europeană pentru această publicație nu reprezintă aprobarea conținutului acesteia, care reflectă exclusiv opiniile autorilor, iar Comisia nu poate fi trasă la răspundere pentru orice utilizare a informațiilor conținute în aceasta.





# Sindromul de deficiență *Glut1*

**Cunoscut și sub denumirile de: *Glut1DS, G1D, Boala De Vivo***

## Prezentare generală

Sindromul de deficiență *Glut1* este o boală genetică rară ce afectează metabolismul cerebral. *Glut1* este proteina ce transportă glucoza, sursa principală de energie a creierului, dincolo de bariera hematoencefalică. Aceasta este produsă de gena *SLC2A1* de pe cromozomul 1. Când gena aceasta suferă o mutație, este posibil ca proteina transportoare să fie produsă în cantitate insuficientă sau ca aceasta să nu poată transporta glucoza în mod eficient. Glucoza reprezintă combustibilul principal al creierului, fiind deci importantă pentru metabolismul cerebral și funcționarea neuronală; astfel, creierul pacienților ce suferă de deficiență de *Glut1* nu primește suficientă energie pentru a asigura dezvoltarea și funcționarea normală: creierul pacienților ce suferă de *Glut1DS* este mereu „înfometat” și este posibil să nu funcționeze în mod adecvat. Simptomele predominante sunt epilepsia, întârziere de dezvoltare, deficiențe cognitive, de limbaj și tulburări de mișcare.

În prezent, nu există tratament pentru *Glut1DS*, dar există metode de tratament, respectiv un regim special denumit terapia prin regim cetogenic, care poate contribui la alimentarea creierului și la prevenirea sau îmbunătățirea simptomelor, asigurând combustibil alternativ creierului. Cursul bolii variază de la un pacient la altul, fiind necesare mai multe studii cu privire la rezultatele pe termen lung, incidența bolii și eficacitatea terapiilor prin regim cetogenic.

## Cât de des apare *GLUT1DS*?

*GLUT1DS* este o boală rară, adică afectează un număr mic de persoane raportat la populația generală (o boală este clasificată ca fiind rară dacă afectează mai puțin de 1:2 000 de persoane). *GLUT1DS* afectează un număr estimat de 1,65-2,22:100 000 de copii născuți vii. Se estimează că prevalența bolii (populația afectată la un anumit moment) este de aproximativ 1:90 000. Totuși, se consideră că prevalența bolii este subestimată, mai ales în cazul adulților.

## Când apar simptomele inițiale?

Deficiența de *Glut1* este o eroare metabolică înnăscută, fiind deci prezentă încă de la naștere. Totuși, este posibil ca simptomele să nu fie evidente imediat și să se modifice cu vârsta. Simptomele pot apărea în copilăria timpurie, cu mișcări paroxistice ale ochilor și ale capului, epilepsie cu debut timpuriu sau întârzieri de achiziție a reperelor psihomotorii, ori mai târziu în copilărie, manifestându-se prin întârzieri cognitive sau dereglări motorii.

## Cum se diagnostichează *Glut1DS*?

Pentru diagnosticarea corectă, trebuie să cunoaștem simptomele *Glut1DS*; totuși, acestea pot fi similare cu simptomele altor boli și adesea nu sunt suficient de specifice pentru a permite diagnosticarea imediată. Când simptomele determină

suspectarea *Glut1DS*, se poate preleva o probă de lichid cefalorahidian (LCR) în condiții de repaos alimentar pentru a compara nivelul de glucoză cu cel din sânge. La pacienții ce suferă de *GLUT1DS*, nivelul de glucoză din LCR este anormal de scăzut. Alternativ, sau după colectarea probei de LCR, se poate realiza o analiză genetică pentru a căuta variantele cauzatoare de la nivelul genei *SLC2A1*. Totuși, este posibil ca, la unii pacienți ce suferă de *Glut1DS*, să nu se identifice o mutație; există studii în desfășurare cu privire la posibilele alte gene care ar cauza *Glut1DS*.

Este esențial ca *Glut1DS* să fie diagnosticată cât mai devreme, pentru a aplica tratament timpuriu în etapele dezvoltării creierului, când simptomele pot fi prevenite; totuși, manifestările *Glut1DS* pot fi similare cu cele ale altor boli și adesea nu sunt suficient de specifice pentru a permite diagnosticarea imediată.

## Care sunt simptomele de debut ale *Glut1DS*?

Cel mai des întâlnite simptome la apariție includ crize ce nu răspund la tratament medicamentos, fiind, de obicei, crize de tip absență (privirea copilului rămâne fixată câteva secunde) sau crize mioclonice-atonice (copilul prezintă contracții musculare majore, urmate de pierderea tonusului muscular și apoi de flaciditate). Al doilea cel mai frecvent simptom timpuriu al *Glut1DS* este mișcarea paroxistică a capului și a ochilor, caracterizată prin mișcări involutare, repetate, multidirecționale ale ochilor și capului, ca și cum ar urmări o muscă, fără pierderea cunoștinței. Majoritatea pacienților prezintă și o deficiență de mișcare, care poate fi fixă și persistentă sau paroxistică. Pacienții pot prezenta ataxie, spasticitate și distonie, ceea ce duce la mers instabil și necoordonat. De asemenea, pacienții pot prezenta tulburări de mișcare episodice, reprezentate în principal de diskinezie paroxistică indusă prin efort fizic, disfuncție motorie gravă paroxistică și evenimente paroxistice cu simptome neurologice complexe, adesea declanșate pe fond de stres, febră, oboseală, repaos alimentar sau cetoză insuficientă. Majoritatea pacienților prezintă și diferite niveluri de întârzieri psiho-motorii și deficiențe cognitive, inclusiv de vorbire și de limbaj. În copilărie, se poate evidenția microcefalia dobândită (încetinirea progresivă a dezvoltării capului).

## Cum se modifică simptomele în timp?

Tendența este ca manifestările epileptice ale *Glut1DS* să se îmbunătățească în timp, crizele putându-se rări sau dispărea spre finalul vârstei copilăriei, în adolescență sau la vârsta adultă. Totuși, pe măsură ce manifestările epileptice se răresc, la vârsta adolescenței sau adultă tulburarea de mișcare devine mai pregnantă. Tulburarea de limbaj nu se înrăutățește, dar poate deveni mai pregnantă și poate afecta socializarea în adolescență sau la vârsta adultă.

## De ce este indicată EEG?

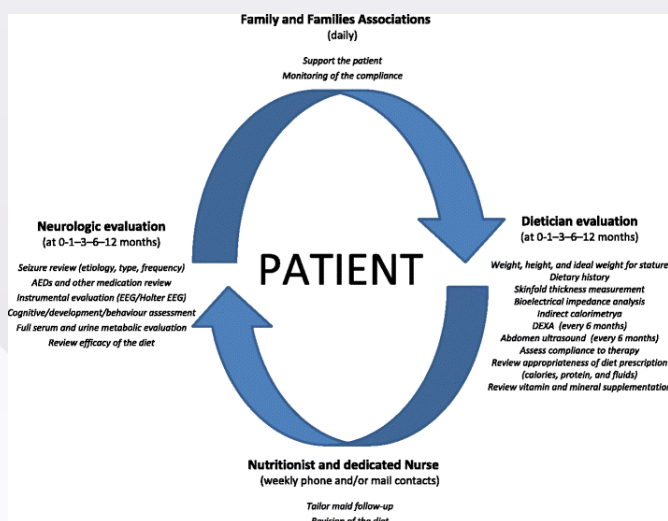
Este indicată realizarea regulată a unei electroencefalogramme (EEG) pentru a detecta prezența crizelor epileptice și a activității electrice anormale la nivelul creierului.

## Cum se poate trata Glut1DS?

Terapia prin regim cetogenic este prima alternativă pentru tratarea Glut1DS și ar trebui începută cât mai repede posibil pentru a asigura combustibilul alternativ necesar pentru dezvoltarea creierului. Terapia prin regim cetogenic se caracterizează prin conținut ridicat de grăsimi cu proteină obișnuită și limitarea carbohidraților, stimulând astfel producția de combustibil alternativ pentru creier. De regulă, terapia prin regim cetogenic este eficientă când vine vorba de controlarea crizelor, iar unii pacienți pot să nu mai aibă nevoie de medicamente anti-convulsive. În plus, terapia prin regim cetogenic poate îmbunătăți întârzierile cognitive și tulburările de mișcare. Există diverse feluri de terapii prin regim cetogenic. Terapia prin regim cetogenic clasică, care asigură niveluri mai ridicate de cetoză, este preferată, în general, pentru pacienții mai tineri, în timp ce variantele mai puțin restrictive, cum ar fi dieta Atkins modificată, pot fi adecvate și promovează conformitatea în cazul adolescenților și al adulților. Terapia prin regim trebuie menținută pe termen nelimitat, fiind continuată la vârsta adultă, simptomele putând reveni dacă este oprită. Unii pacienți primesc tratament anti-convulsiv și mulți sunt deja sub tratament la momentul diagnosticării. Aceste medicamente nu abordează defectul metabolic ce reprezintă cauza de fond a Glut1DS, dar pot fi utilizate suplimentar regimului cetogenic pentru a controla convulsiile.

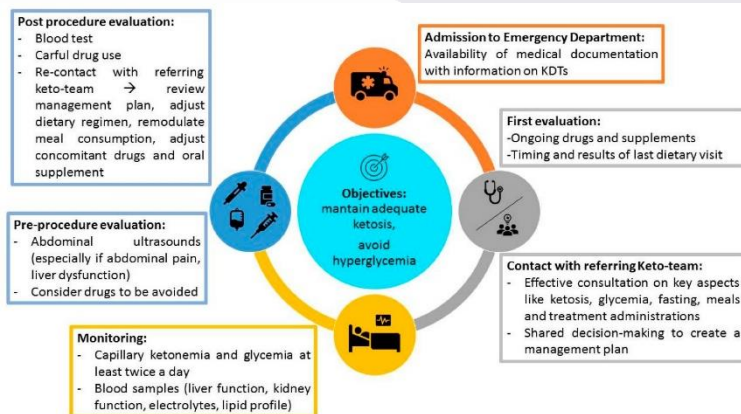
## Ce evaluări sunt necesare pentru monitorizarea în timp?

Scopul este monitorizarea evoluției simptomelor GLUTDS1 și eficacitatea/toleranța la terapia prin regim cetogenic.



## Ce facem în caz de urgență?

Poate fi util să se utilizeze un protocol individual în caz de urgență.



## Ce informații să solicit medicului?

- Sprijin adecvat în vederea aplicării terapiei prin regim (echipă multidisciplinară dedicată regimului cetogenic)
- Informații privind recuperarea și sprijinul (evaluare neuro-psihologică, kinetoterapie, logopedie, sprijin în vederea dezvoltării intelectuale)
- Consiliere genetică

## Grupuri de pacienți și științifice

Associazione Italiana glut1 APS  
[www.glut1.it](http://www.glut1.it) | [segreteria@glut1.it](mailto:segreteria@glut1.it)



Autori: Monica Lucente (Asociația italiană pentru GLUT1DS); Valentina De Giorgis și Costanza Varesio (IRCCS Mondino Foundation, Pavia; Brain and Behavioral Department, Università din Pavia, Italia). Sprijinul acordat de Comisia Europeană pentru această publicație nu înseamnă aprobarea conținutului acesteia, care reflectă exclusiv opiniile autorilor, iar Comisia nu poate fi trasă la răspundere pentru orice utilizare a informațiilor conținute în aceasta.