




Revizuit: 13 June 2020

Sindromul Deficienței de Glut1 (SDGlut1): Studiu de ultimă oră din 2020 și recomandări ale grupului de studiu internațional al SDGlut1

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

¹Spitalul de copii Aschaffenburg-Alzenau, Aschaffenburg, Germania

²Departamentul de Neurologie și Pediatrie, Colegiul de medici și chirurgi Vagelos din cadrul Universității Columbia, New York, NY, SUA

³Departamentul de Nutriție, Spitalul de Pediatrie JP Garrahan, Buenos Aires, Argentina

⁴Departamentul de Neurologie Pediatrică, Spitalul CHU Robert Debre, APHP, Paris, Franța

⁴Departamentul de Neurologie, Centrul Comprehensiv de Epilepsie, Școala de Medicină din cadrul Universității Johns Hopkins, Baltimore, MD, SUA

⁶UCL NIHR BRC Marele Ormond Institutul Stradal al Sănătății Copiilor, Londra, UK

⁷Departamentul of de Neurologie Pediatrică și Psihiatrie, IRCCS Fundația Mondino, Pavia, Italia

⁸Departamentul de Neuropediatrie, Neurologie Evolutivă și Pediatrie Socială, Centrul pentru Afecțiuni Neuromusculare la copii, Spitalul Universitar

Essen, Universitatea din Duisburg-Essen, Essen, Germania

⁹Deperatamentul de Neurologie Pediatrică, Universitatea Privată Medicală Paracelsus, Nuremberg, Germania

¹⁰Departamentul de Neurologie și Pediatrie, Universitatea Johns Hopkins, Baltimore, MD, SUA

¹¹Departamentul de Neurologie, Spitalul Canisius Wilhemina, Nijmegen, Olanda

¹²Centrul pentru Biologie și Afecțiuni Neuro-Motorii, Departamentele de Neurologie, Patologie & Biologie Celulară, Universitatea Columbia Centrul Medical Irving, New York, NY, SUA

¹³Departamentul de Pediatrie, Universitatea Medicală pentru femei din Tokyo, Japonia

¹⁴Fundația caritabilă Prietenii lui Matthew & Clinicile, Lingfield, UK

¹⁵Departamentul de Neurologie și Neuroterapeutică, Fiziologie și Pediatrie, Eugene McDermott Centrul pentru Creștere și Dezvoltare Umană, Universitatea din Texas, Southwestern Medical Center, Dallas, TX, SUA

¹⁶Centrul Mount Sinai pentru Migrene și dureri de cap & Medicația Durerii, New York, NY, SUA

¹⁷Primul Departament de Pediatrie, Spitalul Agia Sofia, Universitatea din Atena, Grecia

¹⁸Institutul Florey și Murdoch, Austin Health și Spitalul de Copii Regal, Universitatea din Melbourne, Melbourne, Victoria, Australia

¹⁹Neurologie Pediatrică, Spitalul V. Buzzi, Universitatea de Neuropsihiatrie pentru copii din Milano, Milano, Italia

²⁰Departamentul de Neurologie Pediatrică, Universitatea Centrul Medical Radboud, Spitalul pentru copii Amalia, Nijmegen, Olanda

²¹Spitalul Regal pentru Copii și Colegiul De Medicină Veterinară și Științe pentru Viață, Universitatea din Glasgow, Glasgow, UK

[Corectură făcută pe 24 Sep 2020, după prima publicare online: Declarația Proiectului de sponsorizare Projekt DEAL a fost adăugată.]

Acesta este un articol cu acces liber sub condițiile Licenței “Creative Commons Attribution”, care permite uzul, distribuirea și reproducerea în orice fel, dacă lucrarea originală este citată în mod adecvat. © 2020 The Authors. *Epilepsia Open* publicată de Wiley Periodicals LLC din partea Ligii Internaționale Împotriva Epilepsiei.

Corespondență

Spitalul de copii Joerg
Klepper, Children's Hospital
Aschaffenburg-Alzenau,
Am Hasenkopf 1, D-63739
Aschaffenburg, Germany.

Email:

Joerg.klepper@klinikum-
ab-alz.de

Informații despre fundație

NIH, Grant/Award Number:
NS077015 and
NS094257

energie a creierului, cauzat de transportul afectat al glucozei între barierele de țesut ale creierului. Difuzarea glucozei între țesuturile barieră ale creierului este facilitată de către o familie de proteine ce include proteina transportatoare de glucoză de tip 1 (Glut1). Pacienții sunt tratați în mod eficient cu terapii ce includ dieta ketogenică (TDK) care oferă combustibil suplimentar, pe nume compuși ketogenici, pentru metabolismul energiei creierului. Complexitatea crescândă a SDGlut1, de când a fost descrisă pentru prima dată în 1991, cere acum o declarație de acord internațională în ceea ce privește diagnosticul și tratamentul acestei afecțiuni. Experții internaționali (în nr = 23) au elaborat o declarație de acord, utilizându-și experiența profesională colectivă, ca răspuns la un chestionar standardizat și la o serie de discuții pe probleme cu o gamă largă privind SDGlut1. Simptome clinice cheie ce au semnalizat instalarea SDGlut1 sunt mișcările ochi-cap anormale, convulsii, deficiențe în dezvoltarea neuronală, o încetinire a creșterii capului, și afecțiuni motorii. Diagnosticul este confirmat de către prezența acestor semne clinice, hipoglicemia ce se arată la puncția lombară și analizele genetice ce arată variante patogenice ale *SLC2A1*. TDK reprezintă alegerile standard cu recomandările specifice SDGlut1 privind durata, compoziția și administrarea. Cercetări încă în desfășurare au identificat intervenții viitoare pentru a reface conținutul și funcția proteinei Glut1. Manifestările clinice sunt influențate de vârsta pacientului, complexitatea genetică și intervențiile terapeutice noi. Toate fenotipurile clinice vor beneficia de o înțelegere mai bună a istoricului natural SDGlut1 de-a lungul ciclului său de viață și de recomandări îmbunătățite ce facilitează diagnosticul precoce și tratamentul prompt. Deseori, convulsiile ce se prezintă sunt tratate inițial cu medicație anticonvulsivă înainte de a stabili cu exactitate cauza crizei de epilepsie și înainte ca TDK potrivite să fie începute. Începerea tratamentului cu medicamente eșuează în a trata tulburarea metabolică fundamentală din timpul dezvoltării timpurii ale creierului, contribuind la povara bolii pe termen lung. Dezvoltarea insuficientă a microcirculației creierului este una din complicațiile întârzierii tratării SDGlut1 în perioada postnatală. Această declarație de consens internațional ar trebui să faciliteze diagnosticul prompt și să ghideze cele mai bune standarde de îngrijire pentru SDGlut1 de-a lungul ciclului de viață.

1 | INTRODUCERE**CUVINTE CHEIE**

copii, consens, dietă, epilepsie, transportul glucozei, Glut1, Sindromul de deficiență Glut1, Glut1D, SDGlut1, ghid, ketogenic

Glucoza este combustibilul metabolic esențial al creierului. Transportul glucozei de-a lungul barierei sânge-creier (BSC) și a membranei plasmatică osteocite este facilitată în mod exclusiv de către transportatorul de glucoză de tip 1 (Glut1). Glut1 se manifestă inițial în celulele endoteliale ce se formează în BSC și în osteocite, în timp ce Glut3 se manifestă inițial în neuroni. Ulterior, un defect genetic al Glut1 ar afecta transportul de glucoză de-a lungul BSC și în osteocite, rezultând într-o “criză de energie” a creierului numită sindromul de deficiență a transportatorului de glucoză de tip1 (SDGlut1) (pentru recapitulare vezi¹). Pacienții se prezintă, în mod clasic, cu epilepsie ce debutează în copilărie, o încetinire a creșterii capului, afectarea creșterii și dezvoltării neuronale și afecțiuni motorii complexe. Simptomele se dezvoltă pe un tipar specific vârstei: Mișcările paroxistice ochi-cap și convulsiile sunt simptome instalate precoce în copilărie. Afecțiunile de dezvoltare devin din ce în ce mai vizibile și sunt urmate de ataxie, distonie paroxistică cauzată de efort, și mișcări anormale suplimentare ce se dezvoltă de-a lungul timpului de multe ori devenind simptome majore la pacienții adolescenți și adulți cu SDGlut1. Principalul instrument de diagnostic este puncția lombară ce arată glucoză FCS scăzută și concentrații de acid lactic scăzut și scăzut spre normal

Puncte cheie

- Diagnosticul precoce al SDGlut1 este confirmat de caracteristici clinice ale simptomelor, glucoză FCS scăzută, și variante patogene ale *SLC2A1*
- Simptomele clinice și răspunsul la tratament se schimbă cu înaintarea în vârstă a pacientului.. Cele mai bune rezultate se asociază cu tratamentul timpuriu.
- Terapii cu diete ketogenice specifice vârstei rămân standardul de îngrijire.
- Provocările continue sunt reprezentate de continuarea îngrijirii pe timpul tranziției

la vârsta adultă, diskinezii paroxistice, intoleranță la terapii cu diete ketogenice, și posibile complicații pe termen lung.

- Terapii viitoare se vor concentra pe refacerea micii molecule a proteinei/funcției Glut1, augmentarea suplimentului metabolic, și strategii de transfer a *SLC2A1* și stabilirea concentrațiilor normale de glucoză și acid lactic din sânge.

Cei mai mulți pacienți au mutații heterozigote de novo în autozomala dominantă a *SLC2A1* ca și cauză a SDGlut1. Terapiile cu diete ketogenice (TDK) oferă un supliment de combustibil metabolic pentru creier și de obicei controlează convulsiile în mod eficient. Din păcate, efectele benefice asupra întârzierii dezvoltării și a tulburărilor de mișcare par a fi mai puțin vizibile.

De la descrierea inițială a SDGlut1 din 1991,² numărul persoanelor afectate a crescut în mod constant, acest lucru fiind favorizat de apariția diagnosticului molecular. O perspectivă recentă publicată după studiul pe un segment de populație din Scoția a raportat o incidență la naștere de 1:24 000 ce prezintă epilepsie în primii trei ani de viață.³ În concordanță cu o incidență recent preconizată de 1.65-2.22 la 100 000 nașteri,⁴ aceasta este probabil o incidență minimă deoarece cazuri cu tulburări de epilepsie sau afecțiuni de mișcare s-ar putea prezenta mai târziu în viață. În studii anterioare, prevalența SDGlut1 era estimată la 1:83 000 în Danemarca⁵ și respectiv 1:90 000 în Australia⁶. Punctul de prevalență estimat al SDGlut1 în Norvegia era de 2.6/2 milioane de locuitori.⁷ Toate grupurile de vârstă de la nou-născuți până la adulți sunt afectate și prezintă simptome specifice vârstei. Instrumentele de diagnostic și strategiile de cercetare noi sunt în curs de dezvoltare.

Recent, un acord internațional în managementul clinic optimal al copiilor ce primesc terapii

dietetice pentru epilepsie a fost actualizat și este un ghid general excelent pentru TDK⁸ Unele probleme relevante ale SDGlut1 au fost abordate în această publicație. Cu toate acestea, a devenit din ce în ce mai clar că un acord internațional al experților ce se concentrează în mod special pe SDGlut1 era necesar. Acest articol evidențiază cunoștințele curente legate de SDGlut1 și oferă prima declarație de acord internațională cu privire la standardul de îngrijire actual al acestei afecțiuni.

2 | METODE

Pentru ghidul consens, autorii principali ai proiectului, JK, EK, și DCD, au identificat alți experți internaționali în SDGlut1 care au publicat în această organizație, ori la început ori ca autori seniori în jurnale verificate de experți în domeniu sau care au avut o experiență vastă ca dieteticieni (EN, BL) în managementul pacienților cu SDGlut1. Un maxim de doi autori per centru medical a fost admis, rezultând în 21 de medici și 2 dieteticieni din 10 națiuni (Europa: 12, SUA: 8, Argentina: 1, Australia: 1, și Japonia: 1). Fiecărui participant i s-a cerut să prepare o scurtă prezentare generală a recomandărilor de ultimă oră pentru un anumit subiect legat de SDGlut1. Opinia unui anumit expert a fost apoi prezentată tuturor autorilor pentru comentarii și revizuri, s-au împărțit chestionare privind chestiunile controversate și o întâlnire față în față pentru a cădea de acord a fost ținută în timpul celei de-a doua Conferințe pentru SDGlut1 în East Grinstead, UK, pe 22 Iunie 2018, și a celei de-a opta Conferințe Bianuale a Fundației pentru SDGlut1 pe 11 Iulie 2019 și 12 Iulie 2019 la Washington DC, SUA Autorii au fost instruiți să citeze din publicații aprobate de experți în domeniu, dacă aceste lucrări sunt disponibile. În absența literaturii publicate, participanților li s-a cerut să își bazeze recomandările pe propria experiență profesională sau pe experiența

medicală colectivă din centrele medicale. Secțiuni au fost adunate, incorporate într-un document întreg apoi trimis prin e-mail întregului grup pentru revizuire. Pentru chestionare, 10 întrebări cu 50 subpoziții au fost trimise prin email către 13 experți (un autor pe centru) (vezi Date S1). Rezultatele chestionarului au fost discutate la Cea de-a doua Întâlnire Europeană pentru SDGlut1. Experți internaționali adiționali pentru subiecte specifice asociate cu SDGlut1 au fost solicitați rezultând 23 de experți. Rezultatele chestionarului au fost cuprinse într-un manuscris, oferind răspunsuri procentuale pentru subiecte individuale. Acest proces a făcut posibilă împărtășirea experienței atunci când recomandările erau controversate și când consensul era dificil de atins. Toți participanții au revizuit și au aprobat manuscrisul final înainte de prezentare.

3 | RECOMANDĂRI ȘI ACORDURI DE ULTIMĂ ORĂ ÎN SDGLUT1

3.1 | Caracteristici clinice în SDGlut1

Epilepsia: Convulsiile farmaco-rezistente sunt în mod frecvent primul semn al SDGlut1. Orice tip de convulsie poate fi observat.⁹ Convulsiile generalizate sunt mai frecvente decât convulsiile focale.^{10,11} Absența epilepsiei cu debut timpuriu (instalarea acesteia înainte de vârsta de 4 ani)^{12,13} și epilepsia cu convulsii mioclonice-atonice (Sindromul Doose) au fost asociate cu variante patogene a *SLC2A1* Orice tip de epilepsie asociată cu afecțiuni motorii ar trebui să sugereze SDGlut1. În contrast, Sindromurile Epilepsiei Catastrofice ca Sindromul Lennox-Gastaut nu au fost raportate. Începerea TDK este foarte eficientă în a controla convulsiile. Tratamentul dietetic poate atinge scopul lipsei convulsiilor în două zile de la normalizarea schimbărilor EEG admițând în mod frecvent întreruperea oricarei medicații anticonvulsive ce ar fi putut fi începută înainte de stabilirea corectă a diagnosticului de SDGlut1. Epilepsia are tendința să fie problema clinică

majoră la bebeluși și copii mici cu SDG_{lut1}, în timp ce convulsiile au tendința să se rărească sau să dispară mai târziu în copilărie, adolescență sau chiar perioada adultă.

Afecțiuni Motorii: Devreme, la nou-născuți, mișcările distinctive paroxistice ochi-cap reprezintă al doilea cel mai comun semn de început de SDG_{lut1}, după convulsii.¹⁴⁻¹⁶ Episoadele sunt de obicei involuntare și scurte.. Mișcările ochiului sunt repetate, multidirecționale, sacadate, de obicei conjugate, și deseoriacompaniate de mișcări ale capului în aceeași direcție.Mai târziu în copilărie, alte evenimente paroxistice ies la iveală, dar severitatea variază foarte mult. Felul cum se prezintă deseori implică un tip sau altul de deranjament motoriu cum ar fi mișcările involuntare, ataxia, sau slăbiciunea/paralizia. Se păstrează de obicei conștiința. Îmbunătățirea graduală clinică, scăderea frecvenței, și severitatea scăzută a evenimentelor paroxistice sunt tipice vieții de adult.¹⁷⁻³⁰ Episoadele non-motorii paroxistice includ migrenele, schimbările de comportament, episoadele de vomă ciclice și episoadele de somnolență.^{19,22,24,30}

În general, afecțiunile motorii sunt caracteristice SDG_{lut1}.Severitatea variază de la minimal spre sever. Mișcările pot fi persistente și paroxistice, se pot prezenta clasic înainte de mese și sunt ameliorate de mâncare.Afecțiunile motorii persistente includ spasmele, ataxia, și distonia deseori producând dereglări de echilibru/mers/postură, urmat de chorea și tremurat.^{19,24,25} Ataxia este din ce în ce mai evidentă în copilăria târzie deoarece copilul se ridică, stă în picioare și începe să meargă..²⁵Ataxia e mai mult cea a trunchiului decât cea a membrilor.Chorea este de obicei moderată și implică fața și membrele superioare distale. O tentativă de tremurat la final este frecventă și este de obicei asociată cu alte semne de disfuncție cerebrală. Mioclonul este în general epileptic; mioclonul nonepileptic este mai puțin comun și

include mioclonul de sperietură, de acțiune și mioclonul postural.^{17,19,27} Dispraxia este recunoscută prea puțin și include dispraxia oculomotorie și dispraxia oro-bucală.^{19,28} Tulburările de mișcare paroxistice afectează aproximativ 75% dintre pacienți și include mișcări paroxistice ochi-cap, diskinezia paroxistică indusă de exercițiul fizic (DPEF), evenimente paroxistice manifestate prin disfunții motorii majore, și evenimente paroxistice cu simptome neurologice complexe.³¹Aceste anomalii de mișcare sunt frecvente și de multe ori precipitate de către post sau exercițiu fizic.^{18-21,26,27}Cauzele posibile declanșatoare sunt stressul emoțional, febra, oboseala, cetoza insuficientă, lipsa de somn, schimbări de temperatură, și medicamente (droguri).^{17-22,26-29}

Microcefalia ar putea fi dobândită în timpul când pacienții erau bebeluși și gradul acesteia de severitate variază și este posibil corelat cu severitatea clinică.³²

Funcțiile de dezvoltare și cognitive: SDG_{lut1} este asociat cu dizabilități intelectuale moderate până la severe, cu gradul de severitate direct proporțional cu cel de severitate a bolii.^{20,26,28,33} Disartria, cu grade variate de tulburări de vorbire, este observată la toți indivizii afectați. Comportamentul de adaptare socială este o calitate puternică excepțională.^{23,25} Aptitudinile de performanță sunt de obicei mai afectate decât aptitudinile verbale, cu lipsuri importante în abilitățile vizual-spațiale și vizual-motorii. Sincronizarea introducerii TDK este un factor ce prezice rezultatul cognitiv.^{29,34} Tratamentul dietetic timpuriu este legat de aptitudini intelectuale și de adaptare socială mai bune.

Manifestări atipice: caracteristici rare descrise în SDG_{lut1} includ crampele scriitorului, ataxie intermitentă, paralizia totală a corpului, Parkinsonism, și crampe musculare dureroase la picioare pe timpul nopții.³² Episoadele ca hemiplegia copilăriei, migrena hemiplegică, episoadele ciclice de vomă, și episoadele

asemănătoare accidentului vascular ce alternează cu hemipareza paroxistică, disartria sau afazia au fost descrise la unii pacienți.^{23,35,36} Alte caracteristici rare includ anemia hemolitică asociată cu DPEF, hepatosplenomegalie, calcificări periventriculare, atrofia creierului, pseudohiperkalemia, cataracta, și disfuncții ale retinei.^{18,37}

SDGlut1 adultului: Informațiile despre SDGlut1 ale adultului abia au apărut Diagnosticul pe termen lung și efectele adverse pe termen lung ale TDK rămân în mare parte necunoscute. Schimbări în simptomatologie de-a lungul timpului includ o schimbare de la instalarea epilepsiei în copilăria timpurie (bebeluș) la instalarea tulburărilor de mișcare incluzând DPEF în perioada de adolescență-adultă.^{24,25,31} Evaluarea și tratamentul adultului cu SDGlut1 diferă deasemenea de SDGlut1 pediatric. S-ar putea să nu fie necesară o evaluare metabolică extensivă și pentru femei la vârsta procreării ar trebui să se considere un test de sarcină înainte de a se da o dietă TDK luând în considerație că riscurile teratogenice sunt necunoscute. Începerea unui TDK la adulți este controversată, date fiind efectele secundare descrise în epilepsia farmaco-rezistentă din copilărie incluzând osteopenia, osteoporoza,³⁸ potențiale riscuri cardiovasculare,^{39,40} și efecte neclare asupra sarcinii. Deasemenea, cerințele de energie și de nutriție ale creierului matur sunt mai mici decât cele ale creierului în dezvoltare. În general, dieta Atkins modificată (DAM) este considerată ca fiind o alternativă rezonabilă pentru adolescenți și adulți.⁴² când convulsiile controlate și afecțiunile de mișcări paroxistice sunt tratate în mod precar.

Concluziile comisiei

Fenotipul SDGlut1 devine foarte schimbător cu înaintarea în vârstă. Caracteristicile clinice consecvente ale SDGlut1 includ următoarele

- Orice afecțiune motorie de neexplicat cu spasme distonie și ataxie,
- Controlul complet al convulsiilor prin TDK la copii cu epilepsie rezistentă la medicație,
- Evenimente paroxistice de neexplicat la orice vârstă,
- Absența epilepsiei cu debut timpuriu (sub vârsta de 4 ani), și
- Epilepsie Mioclonic-atonică (sindromul Doose).

Experții au evaluat importanța caracteristicilor clinice pentru diagnosticul SDGlut1 ca (a) un semn clinic izolat sau (b) în combinație cu alte semne neurologice (întrebare chestionar 2): Mișcările paroxistice ochi-cap la bebeluși au fost percepute ca fiind specifice pentru SDGlut1 (12 din 13 centre; 92%). În schimb, întârzierea dezvoltării de altfel neexplicată, alternarea hemiplegiei, a evenimentelor paroxistice nespecifice și a episoadelor asemănătoare accidentului vascular cerebral s-au considerat ca fiind caracteristici clinice care au apărut rar ca trăsături clinice izolate în această entitate (Tabel 1).

3.2 | Diagnosticul SDGlut1

EEG: În SDGlut1 la toate vârstele, o EEG interictală (între crize) este adesea normală. Anomalii apar mai comune la anumite vârste: La sugari, încetinirea focală și descărcările epileptiforme sunt mai răspândite, în timp ce la copiii cu vârsta de doi ani sau mai mari, se observă un model generalizat de unde spike de vîrf-2,5 până la 4 Hz.⁴³ O caracteristică intrigantă, atunci când este prezentă, este anomalia EEG preprandială care se îmbunătățește odată cu alimentarea, deoarece glucoza este restabilă la un creier înfometat.⁴⁴

Puncția lombară: Valorile scăzute ale glucozei FCS (n.t. din fluidul cerebrospinal) în stabilirea glicemiei normale, denumită hipoglicorrahie, reprezintă semnul metabolic al SDGlut1.⁴⁵ Alte

cauze ale hipoglicorrahiei cum ar fi hipoglicemia, meningita, hemoragia subarahnoidă, sau sistemele de șunt ventriculo-peritoneal trebuie excluse.⁴⁶⁻⁴⁸ În SDG_{lut1}, nivelurile de lactat FCS sunt întotdeauna scăzute spre normal sau anormal de scăzute, separând această afecțiune de alte boli care provoacă afectarea metabolismului energetic al creierului, în special bolile mitocondriale. Puncția lombară trebuie efectuată în stare postabsorbțivă după un post de patru până la șase ore. Valorile glicemiei trebuie determinate imediat înainte de efectuarea puncției lombare pentru a evita hiperglicemia legată de stres. Intervalele de referință sunt independente de sex, dar specifice vârstei.⁴⁹ Hipoglicorrahia în SDG_{lut1} tipic a fost definită inițial ca o valoare de separare de 2,2 mmol / L (40 mg / dL).^{2,46} Într-o analiză retrospectivă a 147 de pacienți, nivelul de glucoză FCS a variat de la 0,9 la 2,8 mmol / L (16,2 până la 50,5 mg / dL) și raporturile FCS - glicemie au variat de la 0,19 la 0,59.⁴⁵ Acum este clar că fenotipurile mai ușoare pot avea valori FCS de 2,2 până la 2,9 mmol / L (41-52 mg / dL), dar niciodată normale.⁴⁶

Neuroimagistică: Imagistica din rezonanța magnetică craniană (RMN) este folositoare pentru a exclude encefalopatii epileptice structurale și neurometabolice. Unul din patru pacienți are rezultate anormale nespecifice de RMN cranian: hiperintensitate de fibre U subcorticale, proeminența spațiilor perivasculare Virchow, și mielinarea întârziată pentru vârstă.^{32,50,51} Tomografia cu emisie de pozitroni 18Fluor-deoxiglucocopositrone (¹⁸F-FDG-TEP) poate fi un instrument suplimentar util de diagnostic. Un semnal FDG diminuat provenit din cerebel, talamus și cortexul cerebral și o creștere aparentă a acumulării de glucoză în striat, în special în nucleul caudat, este semnătura imagistică a SDG_{lut1}. Talamusul prezintă hipometabolism comparabil cu gradul de depresie corticală. În cadrul cortexului cerebral, se observă un deficit de absorbție mai pronunțat în lobul temporal mesial.^{29,52,53} Imagistica prin spectroscopie prin rezonanță magnetică a fost aplicată în cazuri unice de SDG_{lut1} pentru evaluarea diagnosticării metabolismului energiei creierului, dar sunt necesare studii controlate pentru a evalua sensibilitatea și specificitatea diagnosticării.^{54,55}

Analiza genetică: Analiza secvenței identifică variante heterozigote de variante patogene (sau mai rar, variante patogene biallelice) în SLC2A1 la 81% -89% dintre pacienți.³² Alți 11% -14% dintre pacienți sunt confirmați prin analiza

corelează adesea cu fenotipul. Severitate: variante missense

(severitate ușoară și moderată); locul de divizare și variante de non-sens și inserții, ștergeri și ștergeri exon (severitate moderată și severă); și

TABEL 1 Clasificarea caracteristicilor clinice ale SDGlut1 (întrebarea2)

Trăsătură clinică specifică pentru SDGlut1DS care cere punctia lombară și analiza SLC2A1	Izolate	În combinație
Mișcări paroxistice ale capului-ochilor la sugari	12/13 (92%)	0/13 (0%)
Absența epilepsiei cu instalare timpurie <4 ani	10/13 (77%)	3/13 (23%)
Orice tulburare de mișcare complexă cu spasticitate, distonie, ataxie ca trăsături predominante	6/13 (46%)	7/13 (54%)
Controlul efectiv al convulsiei de către TDK la copiii cu epilepsie rezistentă la medicamente	6/13 (46%)	7/13 (54%)
Epilepsie miotonică-atonică (sindrom Dooose)	6/13 (46%)	6/13 (46%)
Evenimente paroxistice inexplicabile (orice vârstă)	5/13 (38%)	8/13 (62%)
Epilepsie rezistentă la medicație, cu debut precoce, care nu răspunde la medicamente anticonvulsive	4/13 (31%)	9/13 (69%)
Hemiplegie ce alternează	2/13 (15%)	10/13 (77%)
Episoade asemănătoare accidentului vascular cerebral	2/13 (9%)	9/13 (69%)
Întârziere de dezvoltare de altfel inexplicabilă	0/13 (0%)	12/13 (92%)

Posibilitatea de a sprijini diagnosticul de SD Glut1 ca semn clinic izolat sau combinat este prezentată ca procent din total (de 13 centre). Numerele totale nu sunt întotdeauna egale cu nr = 13, deoarece unele întrebări nu au răspuns de la toate centrele.

ștergerii / duplicării³² Cu toate acestea, absența variantelor SLC2A1 patogene nu exclude întotdeauna SDGlut1. Mecanismele patogene pot implica gene ARN care nu codifică, precum și defecte în aval în translația, transcrierea, procesarea, activarea și transportul Glut1 (a se vedea Secția Cercetări). Pacienții negativi SLC2A1-pot fi diagnosticați pe baza hipoglicorachiei și a caracteristicilor clinice distinctive (Tabel 2), mai ales când răspund favorabil la TDK. Au fost identificate mai multe variante specifice patogene de novo SLC2A1 care afectează domeniile funcționale ale transportorului Glut1. De asemenea, au fost raportate variante patogene care provoacă moștenire autozomală dominantă și autozomală recesivă în familii individuale.⁵⁶⁻⁵⁸ Tipul de mutație genetică se

microdeleții genice complete (severitate mare).

Studii de laborator: În absența variantelor SLC2A1 patogene, este afectată absorbția de 3-O-metil-D-glucoză în eritrocite între 35% și 74% din controale (pentru detalii a se vedea³²). Analiza Western-blot și expresia ovocitelor sunt instrumente suplimentare pentru a se confirma patogenitatea. Recent, măsura Glut1 prezentă pe suprafața roșului circulant

TABEL 2 Recomandare de consens pentru diagnosticul SDGlut1 generată de rezultatele sondajului și discuțiilor bazate pe trei criterii cheie de diagnostic: trăsături clinice caracteristice, hipoglicorachie evidentă și variante patogene a < em > SLC2A1 < /em >

	<u>Simbol</u>	<u>diagnostic al SDGlut1</u>	
✓✓✓		începutul TDK	
✓✓	confirmat	da	probabil da
✓	posibil	în considerare	
0	negativ		nu e obligatoriu

		Characteristic clinical features		
		+	-	
Hypoglycorrhachia	+	✓✓✓	✓✓	+
	+	✓✓	✓	-
	-	✓	✓	+
	-	0	0	-
				Pathogenic SLC2A1-variant

a celulelor sanguine, determinate de citometria de flux (Test METAglut1TM), au fost raportate ca fiind de valoare diagnostică pentru SDGlut1..⁵⁹

Concluziile comisiei

Recomandările pentru diagnosticul SDGlut1 generate în cadrul sondajului (13 centre, întrebarea 1) și discuțiile experților sunt prezentate în Tabelul 2. Toți autorii au fost de acord că diagnosticul definitiv de SDGlut1 necesită prezența unor trăsături clinice caracteristice: hipoglicorrhachia și o variantă patogenă a SLC2A1(13/13, 100%).Controversele au apărut atunci când unele dintre aceste criterii de diagnostic au fost negative sau cu o semnificație neclară (întrebarea sondajului 1).În prezența trăsăturilor clinice caracteristice, majoritatea

experților au considerat că două din cele trei criterii sunt suficiente pentru diagnostic. Dacă pacientul este asimptomatic, diagnosticul clinic este justificat doar în prezența hipoglicorrhachiei și a variantei SLC2A1 patogene, dacă pacientul este un membru presimptomatic într-un cadru cunoscut SDGlut1 hipoglicorrhachia, epilepsia, tulburările de mișcare și disfuncția neurologică paroxistică pot avea alte cauze.³² Majoritatea centrelor efectuează RMN cerebral (10/13, 77% și EEG / EEG de post (8/13, 62%) pentru a identifica encefalopatii structurale sau epileptice. Opiniile au fost împărțite cu privire la parametrii metabolici care ar trebui măsurați (întrebarea sondajului 3): Lactatul în sânge pentru afecțiuni mitocondriale a fost găsit de jumătate din centre (7/13 54%), iar parametrii de bază ai sângelui pentru funcția renală, hepatică și tiroidiană și analiza amino / acid organic pentru boala metabolică au fost găsite de doar o treime din centre (5/13, 38%). TEP a creierului (1/13, 8%) și analizele lipidelor de post (0/13, 0%) nu au fost considerate investigații standard pentru diagnosticul SDGlut1, dar au fost obținute în centre unice.Studiile de absorbție a glucozei de către eritrocitele izolate confirmă, de asemenea, diagnosticul, dar nu sunt disponibile pentru toți pacienții. Valoarea de diagnostic a testului METAglut1TM nu este încă stabilită ca instrument de diagnostic standard pentru SDGlut1.

24
70
92
39
.
20
20
.
3,
D
o
w
nl
oa
de
d
fr
o
m
htt
PS
://
on
lin
eli
br
ar
y.
wi
le
y.
co
m/
do
i/1
0.
10
02
/e
pi
4.
12
41
4
by
C
oc
hr
an
e
R
o
m
an
ia,
W
ile
y
O
nli
ne
Li
br
ar
y
on
[1
3/
05
/2
02
3].
Se
e
th
e
Te
rm
s
an
d
C
on
dit
io
ns
(ht
tp
sz/
/o
nli
ne
lib
rar
y.
wi
le
y.
co
m/
ter
m
s-
an
d-
co
nd
iti
on
s)
on

3.3 | Tratamentul SDGlut1

Diete Ketogenice: În SDGlut1, terapia dietetică trebuie inițiată cât mai devreme, oferind creierului în curs de dezvoltare o aprovizionare suplimentară cu combustibil metabolic. Controlul convulsiei, atunci când este gestionată cu un TDK sau cu o DAM clasică, este bun - un sondaj asupra familiilor SDGlut1 a descris 80% dintre pacienții cu reducerea convulsiei > 90%, inclusiv 64%

pentru epilepsie rezistentă la medicație și pentru SDGlut1 este descris în consensul internațional revizuit⁸ Aspectele specifice pentru TDK în SDGlut1 sunt arătate în Tabelul 3. Toți pacienții cu SDGlut1 trebuie să își monitorizeze cetoza prin determinarea beta-hidroxibutiratului din sângele capilar sau venos. Cetonele urinare sunt o măsură calitativă a acetoacetatului și, ca atare, nu sunt la fel de adecvate pentru a monitoriza cantitativ

TDK pentru epilepsie infantilă rezistentă la medicație

TDK pentru Sindromul de Deficiență Glut1

TABEL 3 Comparație între indicații și recomandări de tratament pentru TDK în epilepsii rezistente la medicație și tulburări de dezvoltare motorie

criterii

Indicații: Epilepsie SDGlut1 prima linie de tratament

Controlul insuficient al convulsiei cu mai mult de două medicamente anticonvulsive

Tratament		
Inițiere	Opțională	La diagnostic, orice vârstă, cât de devreme posibil
Durată	2 ani +	Înspre adolescență/ vârsta adultă
Cetoză și raport TDK	Variabilă	Cât de mult poate fi tolerat
LGIT	Optional	Nu
Monitorizare cetoză	Urină și cetone din sânge	Recomandate Cetone din sânge
Niveluri Carnitină	Opționale	Recomandate
Monitorizare efecte adverse	(+)	(+++)

dintre pacienții care nu au mai avut nevoie de medicamente anticonvulsive.⁶⁰ Un control ineficient al convulsiei a fost raportat în SDGlut1, în ciuda TDK.^{29,61} Tulburările de mișcare și problemele cognitive se îmbunătățesc deasemenea cu TDK.^{25,29,34,47} Managementul general al TDK

etonemia în pacienții cu SDGlut1^{32,47} TDK clasică oferă de obicei niveluri mai mari de cetoză și ar putea fi preferată la copiii mai mici, în special la cei sub trei ani.^{62,63} La adolescenți și adulți, DAM poate fi mai realizabilă pentru calitatea vieții și a conformității.⁶⁴ Tratamentul

indicelui glicemic scăzut (TIGS) oferă cetone foarte scăzute, nu sunt dovezi că ar fi beneficii pentru SDGlut1 și nu este recomandat.^{47,65} TDK, mai eficient, ar trebui utilizat în SDGlut1. Dacă TDK nu sunt tolerate, există o opțiune de a crește carbohidrații în dietele obișnuite.^{66,67} Nivelurile de carnitină trebuie monitorizate căci pacienții pot dobândi în timp, ca efect secundar, o deficiență de carnitină.⁶⁸ Cu toate că majoritatea copiilor cu epilepsie pe TDK poate face tranziție de la acest tratament, după doi ani, acest lucru nu este potrivit pentru un copil cu SDGlut1. Beneficiile TDK nu au un final clar și se crede că se extind la perioada adultă.⁶⁹

Medicamente anti-convulsive: Tratarea SDGlut1 cu medicamente anticonvulsive nu tratează defectul metabolic de bază. Drept urmare, nu se poate recomanda niciun medicament individual. Pe lângă faptul că sunt ineficiente terapeutice, medicamentele pot face rău. Mai multe exemple au fost luate în considerare. De exemplu, inhibitorii anhidrazei carbonice, cum ar fi acetazolamida, topiramatul și sultiamul pot agrava acidoza.⁷⁰ Topiramatul, acetazolamida și zonisamida pot crește riscul de urolitiază, în special în combinație cu TDK.⁷¹ Eficacitatea scăzută a TDK a fost raportată cu utilizarea concomitentă de lamotrigină în epilepsia rezistentă la medicamente din copilărie.⁷² Barbiturice, diazepam, valproat de sodiu, cloralhidrat, metilxantină, și etanol sunt inhibitori nespecifici ai funcției Glut1 in vitro. Nu s-au observat efecte inhibitoare in vitro pentru carbamazepină și fenitoină.⁷³⁻⁷⁶ Expunerea prelungită la fenitoină și metabolitul acesteia 5-(4-hidroxifenil)-5-fenilhidantoina s-a dovedit a stimula transportul glucozei in vitro cu până la 30% -60%.⁷⁶ Cu toate acestea, implicația acestor date in vitro pentru realitatea clinică rămâne neclară. Săruri cetonice și cetoesteri: Sărurile cetonice și cetoesterii pot servi drept combustibil suplimentar pentru creier fără restricții alimentare. Ambii compuși pot fi administrați pe cale orală și

pot atinge niveluri plasmatice de cetone echivalente cu TDK.⁷⁷ Hidroxibutiratul de sodiu-3 a fost utilizat individual în boli metabolice, cum ar fi deficiența multiplă de acetyl-CoA-dehidrogenază și boli specifice de stocare a glicogenului.⁷⁸ Sărurile de cetone orale sunt disponibile gratuit, dar volumele zilnice de până la 400 de grame au un gust neplăcut și pot provoca supradoză de sodiu. Triheptanoina oferă cetoză corporală cu cetone carbon-5 și un efect anaplerotic suplimentar.^{79,80} În ciuda rapoartelor inițiale promițătoare,^{55,81} un studiu de fază 3 a triheptanoinei (UX007) pentru tratamentul SDGlut1 (Clinicaltrials.gov StudiiClinice.gov Încercări. gov Identificator: NCT01993186) nu a reușit să-și îndeplinească obiectivele primare și secundare. Un studiu similar de fază 3, aleatoriu, dublu-orb, controlat cu placebo, încrucișat, pentru a evalua eficacitatea și siguranța triheptanoinei (UX007) în tratamentul tulburărilor de mișcare asociate cu SDGlut1 (Clinicaltrials.gov StudiiClinice.gov Identificator: NCT02960217) a fost oprit înainte de vreme din cauza lipsei de eficacitate (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02960217>). În prezent sunt în curs de desfășurare studii sponsorizate de Instituția Națională ale Sănătății, revizuite de experți, care utilizează criterii standard de studiu clinic (NCT03041363, NCT03181399, NCT03301532). Noi abordări sunt în desfășurare, vizând moleculele mici și alte chestiuni biologice pentru a îmbunătăți expresia și funcția Glut1.⁸² Rapoarte neobișnuite au descris beneficiile individuale ale acetazolamidei și L-DOPA ca tratament pentru tulburările de mișcare paroxistică în SDGlut1.⁸³⁻⁸⁵

Concluziile comisiei

Terapiile dietetice ketogene rămân tratamentul de preferat pentru SDGlut1 și ar trebui să fie începute cât mai devreme (13/13, 100%, întrebări sondaj 4,5,8). La copiii sub doi ani, un TDK clasic cu raport de 3: 1 este tratamentul preferențial. Majoritatea centrelor continuă un TDK clasic pentru a obține un grad ridicat de cetoză pentru a

răspunde cerințelor energetice ale creierului în curs de dezvoltare. Majoritatea centrelor consideră, de asemenea, că pentru adolescenți, adulți și pacienți neconformi, DAM oferă o alternativă bună la TDK clasic (12/13, 92%). TIGS nu este recomandat ca tratament pentru SDGlut1 (12/13, 92%). Toate centrele recomandă continuarea TDK atât timp cât este tolerat de pacient. Recomandările actualizate ale grupului internațional de studiu privind dieta ketogenă pentru managementul clinic optim al copiilor care primesc terapii dietetice pentru epilepsie oferă o orientare excelentă pentru inițierea și gestionarea TDK în SDGlut1DS (10/13, 77%). Problemele specifice SDGlut1DS (întrebarea sondajului 8) sunt enumerate în Tabelul 3. Problemele cheie sunt inițierea TDK cât mai devreme posibil, măsurători esențiale ale cetonei din sânge care vizează 2-5 mmol / L pentru betahidroxibutiratul din sânge și continuarea TDK la adolescență și vârsta adultă. Suplimentele sunt esențiale în TDK, dar recomandările pentru suplimentarea de rutină cu carnitină au fost controversate: Majoritatea centrelor verifică periodic nivelurile de carnitină, în timp ce altele suplimentează în mod regulat carnitina (întrebare de sondaj 9, 10).

Datele actuale privind medicamentele anticonvulsive din SDGlut1 sunt controversate și insuficiente. Comitetul a fost îngrijorat de posibilitatea de a face rău cu utilizarea exclusivă a medicamentelor anticonvulsive. Rezultatele sondajului au arătat că medicamentele anticonvulsive suplimentare în combinație cu TDK utilizate în centre sunt levetiracetam (9/13, 69%) și acid valproic (9/13, 69%; nu la fete înainte de instalarea menstriei), urmat de lamotrigină (5/13, 38%, întrebare sondaj 6). Unele centre au considerat că etosuximida, carbamazepina, oxcarbazepina și zonisamida sunt inutile. În prezent, nu există nicio bază în a recomanda vreun medicament anticonvulsiv în gestionarea SDGlut1 și există îngrijorări cu privire la potențialele interacțiuni dăunătoare cu TDK. Evenimentele paroxistice care nu răspund la

medicația anticonvulsivă au fost tratate cu acid alfa-lipoic (2/13), triheptanoină (8/13) și acetazolamidă (12/13) cu intenția de a trata (întrebarea sondajului 7). În prezent, nu se pot face recomandări cu privire la tratamentul PED (cu medicamente ce îmbunătățesc performanța) eficient sau la utilizarea cetonei orale sau a cetoesterilor.

3.4 | Managementul SDGlut1 și cercetare

Vizita de urmărire: Toți pacienții cu SDGlut1 trebuie văzuți la intervale regulate pentru a monitoriza TDK, pentru a aborda problemele individuale și pentru a împărtăși noi descoperiri în domeniu.^{8,32,47} Urmărirea trebuie să fie specifică vârstei, deoarece simptomele se schimbă, de la convulsii ale sugarilor și din copilăria timpurie până la tulburări de mișcare, cum ar fi distonie și dischinezii paroxistice exerciționale în adolescență-perioada adultă.²⁵ Disfuncția cognitivă persistă de-a lungul vieții, dar nu există dovezi ca s-ar agrava progresiv.³⁴ Efectele adverse pe termen lung ale TDK, cum ar fi deficiența de creștere, nefrolitiază și riscurile cardiovasculare trebuie monitorizate la intervale regulate.⁸

La pacienții care se apropie de vârsta adultă, este esențial să se elaboreze un plan tranzitoriu pentru terapia dietetică și pentru îngrijiri medicale pentru trecerea de la un medic pediatru la un subspecialist pentru adulți.⁴¹

Cercetare. O familie de transportatori hexoză și TLM (trigliceride cu lanț mediu) oferă combustibil metabolic pentru creier. La nivel celular, moleculele Glut1 funcționează ca tetramere⁸⁶ pentru a facilita transportul glucozei peste barierele tisulare. Impactul SDGlut1 asupra acestor sisteme este complex și face obiectul unor cercetări în curs. Variantele *SLC2A1* ar putea destabiliza interacțiunile native GLUT1, genera interacțiuni noi, declanșa o depliere greșită a proteinelor și poate spori agregarea proteinelor.⁸⁷ SDGlut1 ar putea fi influențată de genele ARN care nu codifică^{88,89} precum și de defecte în aval în translația, transcrierea, prelucrarea, activarea și

traficul Glut1.^{90,91} Cercetarea mecanismelor bolii a identificat ținte noi pentru terapie, concentrându-se pe (a) legătura dintre defectul metabolic fundamental (ex, epuizarea glucozei din creier sau neuroglicopenia) și consecințele sale metabolice și neurofiziologice, (b) mecanismele disfuncției transportatorului,^{79,92,93} și (c) investigarea RMN și bazată pe TEP a metabolismului creierului uman.⁹⁴ Aceste studii în curs permit dezvoltarea metaboliților suplimentari pentru a compensa neuroglicopenia ca strategii terapeutice.⁸⁰ Haploinsuficiența Glut1 oprește angiogeneza creierului în timpul dezvoltării creierului, iar rețeaua capilară a creierului diminuată agravează în continuare neuroglicopenia.⁹⁵ Abordările pentru restaurarea conținutului și funcției proteinei Glut1 includ reglarea alelei normale SLC2A1 folosind strategii cu molecule mici sau strategii de transfer de gene prin care o genă SLC2A1 normală este livrată într-un vector viral adecvat la pacientul cu deficiență Glut1.⁸² Experimentele preclinice la șoarecii de laborator cu SDGlut1 folosind vectori AAV9 au demonstrat că înlocuirea genelor este eficientă și durabilă: Expresia Glut1 din creier și concentrațiile de glucoză din FCS cresc, creșterea creierului și volumul sunt menținute în timpul dezvoltării, performanța motorie este păstrată, activitatea convulsivă este controlată și angiogeneza creierului continuă normal.^{82,95,96} Spre deosebire de tratamentul presimptomatic sau simptomatic precoce cu succes, înlocuirea genelor la șoarecii adulți nu a reușit să îmbunătățească simptomele, ceea ce sugerează o fereastră terapeutică de oportunitate. Această observație în SDGlut1 și alte tulburări de dezvoltare neuronală subliniază importanța fundamentală a monitorizării nou-născutului pentru astfel de afecțiuni determinate genetic, pentru a facilita diagnosticul postnatal precoce și tratamentul proactiv înainte de instalarea simptomelor și deteriorarea ireversibilă a creierului în curs de dezvoltare.

Concluziile comisiei

A existat un acord general potrivit căruia pacienții trebuie monitorizați în mod regulat pentru efectele secundare pe termen lung ale TDK, cum ar fi pietrele la rinichi, retardul de creștere și bolile cardiovasculare (tensiune arterială, profiluri lipidice în post, ecografie Doppler transcraniană de la vârsta de 10 ani). Utilizarea pe termen lung a TDK în SDGlut1 poate genera efecte adverse care ar putea fi mai evidente decât utilizarea pe termen mai scurt a TDK în epilepsia din copilărie, rezistentă la medicamente. Întreruperea TDK, standardul actual de îngrijire pentru SDGlut1, în favoarea studiilor clinice care sunt concepute pentru a investiga considerente noi de tratament a fost respinsă puternic de grup (12/13, 92%).

4 | DISCUȚII

Complexitatea din ce în ce mai mare a SDGlut1, de la descrierea sa inițială din 1991, a evidențiat necesitatea dezvoltării unui consens de expertiză bazat pe chestionare, conferințe internaționale și discuții la masa rotundă. Experții au convenit că semnele clinice sugestive pentru SDGlut1 garantează o pregătire promptă de diagnostic. O puncție lombară de diagnosticare, controlată corespunzător, plus analiza SLC2A1 rămân critice pentru a confirma SDGlut1. Biomarkerii necesari pentru diagnostic sunt: glicemia normală, hipoglicorachia și o concentrație scăzută până la normală a lactatului din FCS. TDK rămâne standardul de îngrijire și reprezintă cel mai bun tratament pentru manifestările paroxistice SDGlut1. Alegerea TDK este influențată de mai mulți factori, inclusiv vârsta pacientului și toleranța la acest tratament. Importanța diagnosticului precoce și a tratamentului nu poate fi ignorată. În cazuri clasice de SDGlut1, TDK ar trebui să fie început cât mai devreme posibil, postnatal, cu cel mai mare grad de cetoză menținut pentru a atenua deficiența de energie a creierului, oferind concentrații optime de combustibili

metabolici (glucoză și compuși cetonici) creierului în dezvoltare. Este mai puțin clar dacă această regulă biologică se aplică fenotipurilor mai blânde, dar experiența cu alte boli genetice sugerează că o face. Încetinirea creșterii capului la începutul copilăriei este un semn rău al disfuncției ireversibile a creierului.

Controversele au apărut, așa cum era de așteptat, din cauza lipsei de informații privind problemele nerezolvate cu privire la SDGlut1. Centrele au trebuit să dezvolte protocoale individuale care rămân a fi modificate pe baza acestui consens și a viitoarelor studii de cercetare. Dezacordurile au gravitat în jurul problemelor de bază, cum ar fi intervalul normal de concentrații de glucoză FCS, variantele SLC2A1 cu semnificație neclară, membrii asimptomatici ai familiei, diagnosticați cu variante patogene SLC2A1, și utilizarea TDK la pacientele gravide cu SDGlut1. Deciziile de tratament sunt mai puțin clare în variantele atipice ale SDGlut1, în special la pacienții oligosimptomatici sau cu debut tardiv, din cauza experienței limitate. Monitorizarea nou-născuților pentru această boală tratabilă este esențială, dar rămâne de stabilit.

În ciuda eficacității TDK, în SDGlut1 există o nevoie neîmplinită pentru terapii suplimentare și abordări noi. Problemele de tratament nerezolvate au implicat utilizarea concomitentă de medicamente anticonvulsive, compuși precum acetazolamidă, canabioli, săruri cetonice și esteri cetonici și tratamentul farmacologic al evenimentelor paroxistice, distoniei, și disartriei care afectează semnificativ calitatea vieții pacienților. Tranziția la medicația adultă este adesea dificilă pentru pacienți și pentru medicii care îi tratează. Nu este clar cât timp trebuie continuat tratamentul dietetic alimentar în gestionarea SDGlut1 al adulților și cum trebuie monitorizate și abordate efectele adverse pe termen lung.^{32,69} Cercetările viitoare trebuie, de asemenea, să abordeze impactul deficienței de Glut1 asupra altor organe bogate în transportatori ai Glut1, cum ar fi inima, mușchii, placentă și

retina.⁹⁷⁻¹⁰⁰ Constatarea angiogenezei cerebrale afectate în timpul dezvoltării la șoarecii de laborator cu SDGlut1 subliniază importanța diagnosticului precoce și a tratamentului proactiv pentru a preveni afectarea ireversibilă a creierului. Viitoarele terapii pentru SDGlut1 se vor concentra pe combustibili metabolici suplimentari ai creierului, transferul *SLC2A1*, și pe moleculele mici concepute pentru a îmbunătăți expresia sau activitatea Glut1.⁸²

Acest prim consens a subliniat eterogenitatea fenotipică a SDGlut1 și problemele cheie legate de diagnostic, tratament și management pe termen lung. Discuțiile au evidențiat domeniile de consens, subiectele controverselor și provocările viitoare. Aceste recomandări pentru management sunt destinate în primul rând să fie informative în ceea ce privește chestiuni de ultimă oră. Comisia de consens se așteaptă pe deplin ca aceste orientări să poată fi înlocuite în funcție de circumstanțele individuale unice ale pacientului. De asemenea, comisia a recunoscut cererea, în continuă creștere, de îngrijire clinică optimă a pacienților cu SDGlut1 ce înaintează în vârstă și necesitatea continuă de a îmbunătăți îngrijirea tranzitorie pentru a optimiza managementul și tratamentul pe termen lung pe parcursul ciclului de viață.

RECUNOAȘTERI

Recunoaștem că am citit poziția Jurnalului cu privire la problemele implicate în publicarea etică și afirmăm că acest raport este în concordanță cu acele recomandări. Mulțumim reprezentanților grupurilor internaționale de sprijin pentru părinți, în special lui Massimiliano Barone (Fundația Europeană pentru SDGlut1), Emma Williams (Matthew's Friends (Prietenii lui Matei) UK), și Glenna Steele (Fundația pentru Deficiența de Glut1, SUA), care au ajutat la stabilirea și revizuirea acestui ghid de consens, atât cu aport practic, cât și cu aport de la experți. JMP este susținut de subvenții NIH NS077015, NS094257,

și NS102588. Finanțare cu acces deschis activat și organizat de Projekt DEAL.

ORCID

Joerg Klepper  <https://orcid.org/0000-0003-3741-025X>

Marisa Armeno  <https://orcid.org/0000-0002-6776-6380>

Stéphane Auvin <https://orcid.org/0000-0003-3874-9749>

BIBLIOGRAFIE:

1. Wang D, Pascual JM, De Vivo D. Glucose Transporter Type 1 Deficiency Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, editors. GeneReviews((R)). Seattle, WA: University of Washington, 1993-2020.
2. De Vivo DC, Trifiletti RR, Jacobson RI, Ronen GM, Behmand RA, Harik SI. Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrhachia, seizures, and developmental delay. *N Engl J Med.* 1991;325(10):703–9.
3. Symonds JD, Zuberi SM, Stewart K, McLellan A, O'Regan M, MacLeod S, et al. Incidence and phenotypes of childhood-onset genetic epilepsies: a prospective population-based national cohort. *Brain.* 2019;142(8):2303–18.
4. Lopez-Rivera JA, Perez-Palma E, Symonds J, Lindy AS, McKnight DA, Leu C, et al. A catalogue of new incidence estimates of monogenic neurodevelopmental disorders caused by de novo variants. *Brain.* 2020;143(4):1099–105.
5. Larsen J, Johannesen KM, Ek J, Tang S, Marini C, Blichfeldt S, et al. The role of SLC2A1 mutations in myoclonic astatic epilepsy and absence epilepsy, and the estimated frequency of GLUT1 deficiency syndrome. *Epilepsia.* 2015;56(12):e203–8.
6. Coman DJ, Sinclair KG, Burke CJ, Appleton DB, Pelekanos JT, O'Neil CM, et al. Seizures, ataxia, developmental delay and the general paediatrician: glucose transporter 1 deficiency syndrome. *J Paediatr Child Health.* 2006;42(5):263–7.
7. Ramm-Petersen A, Nakken KO, Skogseid IM, Randby H, Skei EB, Bindoff LA, et al. Good outcome in patients with early dietary treatment of GLUT-1 deficiency syndrome: results from a retrospective Norwegian study. *Dev Med Child Neurol.* 2013;55(5):440–7.
8. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open.* 2018;3(2):175–92.
9. Pong AW, Geary BR, Engelstad KM, Natarajan A, Yang H, De Vivo DC. Glucose transporter type I deficiency syndrome: epilepsy phenotypes and outcomes. *Epilepsia.* 2012;53(9):1503–10.
10. Wolking S, Becker F, Bast T, Wiemer-Kruel A, Mayer T, Lerche H, et al. Focal epilepsy in Glucose transporter type 1 (Glut1) defects: case reports and a review of literature. *J. Neurol.* 2014;261(10):1881–6.
11. Peeraer A, Damiano JA, Bellows ST, Scheffer IE, Berkovic SF, Mullen SA, et al. Evaluation of GLUT1 variation in non-acquired focal epilepsy. *Epilepsy Res.* 2017;133:54–7.
12. Arsov T, Mullen SA, Damiano JA, Lawrence KM, Huh LL, Nolan M, et al. Early onset absence epilepsy: 1 in 10 cases is caused by GLUT1 deficiency. *Epilepsia.* 2012;53(12):e204–7.
13. Nasser H, Lopez-Hernandez E, Ilea A, Le Morvan N, Bellavoine V, Delanoe C, et al. Myoclonic jerks are commonly associated with absence seizures in early-onset absence

- epilepsy. *Epileptic Disord.* 2017;19(2):137–46.
14. Akman CI, Yu J, Alter A, Engelstad K, De Vivo DC. Diagnosing glucose transporter 1 deficiency at initial presentation facilitates early treatment. *J Pediatr.* 2016;171:220–6.
 15. Pascual JM, Ronen GM. Glucose transporter type I deficiency (G1D) at 25 (1990–2015): presumptions, facts, and the lives of persons with this rare disease. *Pediatr Neurol.* 2015;53(5):379–93.
 16. Pearson TS, Pons R, Engelstad K, Kane SA, Goldberg ME, De Vivo DC. Paroxysmal eye-head movements in Glut1 deficiency syndrome. *Neurology.* 2017;88(17):1666–73.
 17. Suls A, Dedeken P, Goffin K, Van Esch H, Dupont P, Cassiman D, et al. Paroxysmal exercise-induced dyskinesia and epilepsy is due to mutations in SLC2A1, encoding the glucose transporter GLUT1. *Brain.* 2008;131(Pt 7):1831–44.
 18. Weber YG, Storch A, Wuttke TV, Brockmann K, Kempfle J, Maljevic S, et al. GLUT1 mutations are a cause of paroxysmal exertion-induced dyskinesias and induce hemolytic anemia by a cation leak. *J Clin Invest.* 2008;118(6):2157–68.
 19. Pons R, Collins A, Rotstein M, Engelstad K, De Vivo DC. The spectrum of movement disorders in Glut-1 deficiency. *Mov Disord.* 2010;25(3):275–81.
 20. Leen WG, Klepper J, Verbeek MM, Lefterink M, Hofste T, van Engelen BG, et al. Glucose transporter-1 deficiency syndrome: the expanding clinical and genetic spectrum of a treatable disorder. *Brain.* 2010;133(Pt 3):655–70.
 21. Weber YG, Kamm C, Suls A, Kempfle J, Kotschet K, Schule R, et al. Paroxysmal choreoathetosis/spasticity (DYT9) is caused by a GLUT1 defect. *Neurology.* 2011;77(10):959–64.
 22. Roubergue A, Apartis E, Mesnage V, Doummar D, Trocello JM, Roze E, et al. Dystonic tremor caused by mutation of the glucose transporter gene GLUT1. *J Inherit Metab Dis.* 2011;34(2):483–8.
 23. Pearson TS, Akman C, Hinton VJ, Engelstad K, De Vivo DC. Phenotypic spectrum of glucose transporter type 1 deficiency syndrome (Glut1 DS). *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013;13(4):342.
 24. Leen WG, Taher M, Verbeek MM, Kamsteeg EJ, van de Warrenburg BP, Willemsen MA. GLUT1 deficiency syndrome into adulthood: a follow-up study. *J Neurol.* 2014;261(3):589–99.
 25. Alter AS, Engelstad K, Hinton VJ, Montes J, Pearson TS, Akman CI, et al. Long-term clinical course of Glut1 deficiency syndrome. *J Child Neurol.* 2015;30(2):160–9.
 26. Ito Y, Takahashi S, Kagitani-Shimono K, Natsume J, Yanagihara K, Fujii T, et al. Nationwide survey of glucose transporter-1 deficiency syndrome (GLUT-1DS) in Japan. *Brain Dev.* 2015;37(8):780–9.
 27. De Giorgis V, Teutonico F, Cereda C, Balottin U, Bianchi M, Giordano L, et al. Sporadic and familial glut1ds Italian patients: A wide clinical variability. *Seizure.* 2015;24:28–32.
 28. Hully M, Vuillaumier-Barrot S, Le Bizec C, Boddaert N, Kaminska A, Lascelles K, et al. From splitting GLUT1 deficiency syndromes to overlapping phenotypes. *Eur J Med Genet.* 2015;58(9):443–54.
 29. Hao J, Kelly DI, Su J, Pascual JM. Clinical aspects of glucose transporter type 1 deficiency: information from a global registry. *JAMA Neurol.* 2017;74(6):727–32.
 30. Ramm-Petersen A, Nakken KO, Haavardsholm KC, Selmer KK. GLUT1-deficiency syndrome: report of a four-generation Norwegian family with a mild phenotype. *Epilepsy Behav.* 2017;70(Pt A):1–4.
 31. Klepper J, Leiendecker B, Eltze C, Heussinger N. Paroxysmal nonepileptic

- events in Glut1 deficiency. *Mov Disord Clin Pract.* 2016;3(6):607–10.
32. Wang D, Pascual JM, De Vivo DC. Glucose Transporter Type 1 Deficiency Syndrome. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A editors. Seattle, WA: University of Washington, 1993–2019; 2002 Jul 30 [updated 2018 Mar 1].
 33. Tzadok M, Nissenkorn A, Porper K, Matot I, Marcu S, Anikster Y, et al. The many faces of Glut1 deficiency syndrome. *J Child Neurol.* 2014;29(3):349–59.
 34. De Giorgis V, Masnada S, Varesio C, Chiappedi MA, Zanaboni M, Pasca L, et al. Overall cognitive profiles in patients with GLUT1 Deficiency Syndrome. *Brain Behav.* 2019;9(3):e01224.
 35. Braakman HMH, Engelen M, Nicolai J, Willemsen M. Stroke mimics add to the phenotypic spectrum of GLUT1 deficiency syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89(6):668–70.
 36. Weller CM, Leen WG, Neville BG, Duncan JS, de Vries B, Geilenkirchen MA, et al. A novel SLC2A1 mutation linking hemiplegic migraine with alternating hemiplegia of childhood. *Cephalalgia.* 2015;35(1):10–5.
 37. Shibata T, Kobayashi K, Yoshinaga H, Ono H, Shinpo M, Kagitani-Shimono K. Another case of glucose transporter 1 deficiency syndrome with periventricular calcification, cataracts, hemolysis, and pseudohyperkalemia. *Neuropediatrics.* 2017;48(5):390–3.
 38. Bergqvist AG, Schall JI, Stallings VA, Zemel BS. Progressive bone mineral content loss in children with intractable epilepsy treated with the ketogenic diet. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(6):1678–84.
 39. Heussinger N, Della Marina A, Beyerlein A, Leiendecker B, Hermann-Alves S, Dalla Pozza R, et al. 10 patients, 10 years - Long term follow-up of cardiovascular risk factors in Glut1 deficiency treated with ketogenic diet therapies: A prospective, multicenter case series. *Clin Nutr.* 2018;6 (Pt A):2246–51.
 40. McDonald TJW, Ratchford EV, Henry-Barron BJ, Kossoff EH, Cervenka MC. Impact of the modified Atkins diet on cardiovascular health in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2018;79:82–6.
 41. Cervenka MC, Henry BJ, Felton EA, Patton K, Kossoff EH. Establishing an adult epilepsy diet center: experience, efficacy and challenges. *Epilepsy Behav.* 2016;58:61–8.
 42. Klein P, Tyrlikova I, Mathews GC. Dietary treatment in adults with refractory epilepsy: A review. *Neurology.* 2014;83(21):1978–85.
 43. Leary LD, Wang D, Nordli DR Jr, Engelstad K, De Vivo DC. Seizure characterization and electroencephalographic features in Glut-1 deficiency syndrome. *Epilepsia.* 2003;44(5):701–7.
 44. Vaudano AE, Olivetto S, Ruggieri A, Gessaroli G, De Giorgis V, Parmeggiani A, et al. Brain correlates of spike and wave discharges in GLUT1 deficiency syndrome. *Neuroimage Clin.* 2017;13:446–54.
 45. Leen WG, Wevers RA, Kamsteeg EJ, Scheffer H, Verbeek MM, Willemsen MA. Cerebrospinal fluid analysis in the workup of GLUT1 deficiency syndrome: a systematic review. *JAMA Neurol.* 2013;70(11):1440–4.
 46. De Vivo DC, Wang D. Glut1 deficiency: CSF glucose. How low is too low? *Rev Neurol (Paris).* 2008;164(11):877–80.
 47. Klepper J. GLUT1 deficiency syndrome in clinical practice. *Epilepsy Res.* 2012;100(3):272–7.
 48. Leen WG, de Wit CJ, Wevers RA, van Engelen BG, Kamsteeg EJ, Klepper J, et al. Child neurology: differential diagnosis of a low CSF glucose in children and young adults. *Neurology.* 2013;81(24):e178–81.
 49. Leen WG, Willemsen MA, Wevers RA, Verbeek MM. Cerebrospinal fluid glucose and lactate: age-specific reference values and

- implications for clinical practice. *PLoS One*. 2012;7(8):e42745.
50. Ismayilova N, Hacoen Y, MacKinnon AD, Elmslie F, Clarke A. GLUT-1 deficiency presenting with seizures and reversible leukoencephalopathy on MRI imaging. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018;22(6):1161–4.
 51. Klepper J, Engelbrecht V, Scheffer H, van der Knaap MS, Fiedler A. GLUT1 deficiency with delayed myelination responding to ketogenic diet. *Pediatr Neurol*. 2007;37(2):130–3.
 52. Pascual JM, Van Heertum RL, Wang D, Engelstad K, De Vivo DC. Imaging the metabolic footprint of Glut1 deficiency on the brain. *Ann Neurol*. 2002;52(4):458–64.
 53. Akman CI, Provenzano F, Wang D, Engelstad K, Hinton V, Yu J, et al. Topography of brain glucose hypometabolism and epileptic network in glucose transporter 1 deficiency. *Epilepsy Res*. 2015;110:206–15.
 54. Akasaka M, Kamei A, Araya N, Oyama K, Sasaki M. Characteristic proton magnetic resonance spectroscopy in glucose transporter type 1 deficiency syndrome. *Pediatr Int*. 2018;60(10):978–9.
 55. Mochel F, Hainque E, Gras D, Adanyeguh IM, Caillet S, Heron B, et al. Triheptanoin dramatically reduces paroxysmal motor disorder in patients with GLUT1 deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(5):550–3.
 56. Brockmann K, Wang D, Korenke CG, von Moers A, Ho YY, Pascual JM, et al. Autosomal dominant glut-1 deficiency syndrome and familial epilepsy. *Ann Neurol*. 2001;50(4):476–85.
 57. Klepper J, Monden I, Guertsen E, Voit T, Willemsen M, Keller K. Functional consequences of the autosomal dominant G272A mutation in the human GLUT1 gene. *FEBS Lett*. 2001;498(1):104–9.
 58. Klepper J, Scheffer H, Elsaid MF, Kamsteeg EJ, Leferink M, BenOmran T. Autosomal recessive inheritance of GLUT1 deficiency syndrome. *Neuropediatrics*. 2009;40(5):207–10.
 59. Gras D, Cousin C, Kappeler C, Fung CW, Auvin S, Essid N, et al. A simple blood test expedites the diagnosis of glucose transporter type 1 deficiency syndrome. *Ann Neurol*. 2017;82(1):133–8.
 60. Kass HR, Winesett SP, Bessone SK, Turner Z, Kossoff EH. Use of dietary therapies amongst patients with GLUT1 deficiency syndrome. *Seizure*. 2016;35:83–7.
 61. Bekker YAC, Lambrechts DA, Verhoeven JS, van Boxtel J, Troost C, Kamsteeg EJ, et al. Failure of ketogenic diet therapy in GLUT1 deficiency syndrome. *Eur J Paediatr Neurol*. 2019;23(3):404–9.
 62. Dressler A, Trimmel-Schwahofer P, Reithofer E, Groppe G, Muhlebner A, Samueli S, et al. The ketogenic diet in infants—Advantages of early use. *Epilepsy Res*. 2015;116:53–8.
 63. Kim JA, Yoon JR, Lee EJ, Lee JS, Kim JT, Kim HD, et al. Efficacy of the classic ketogenic and the modified Atkins diets in refractory childhood epilepsy. *Epilepsia*. 2016;57(1):51–8.
 64. Kossoff EH, Turner Z, Doerr SC. *The Ketogenic and Modified Atkins Diets: Treatments for Epilepsy and Other Disorders*. New York, NY: Demos Health; 2016.
 65. Oguni H, Ito Y, Otani Y, Nagata S. Questionnaire survey on the current status of ketogenic diet therapy in patients with glucose transporter 1 deficiency syndrome (GLUT1DS) in Japan. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018;22(3):482–7.
 66. Akman CI, Engelstad K, Hinton VJ, Ullner P, Koenigsberger D, Leary L, et al. Acute hyperglycemia produces transient improvement in glucose transporter type 1 deficiency. *Ann Neurol*. 2010;67(1):31–40.
 67. Almuqbil M, Go C, Nagy LL, Pai N, Mamak E, Mercimek-Mahmutoglu S. New paradigm for the treatment of glucose transporter 1

- deficiency syndrome: low glycemic index diet and modified high amylopectin cornstarch. *Pediatr Neurol.* 2015;53(3):243–6.
68. Fukuda M, Kawabe M, Takehara M, Iwano S, Kuwabara K, Kikuchi C, et al. Carnitine deficiency: Risk factors and incidence in children with epilepsy. *Brain Dev.* 2015;37(8):790–6.
69. Cervenka MC, Henry-Barron BJ, Kossoff EH. Is there a role for diet monotherapy in adult epilepsy? *Epilepsy Behav Case Rep.* 2017;7:6–9.
70. Takeoka M, Riviello JJ Jr, Pfeifer H, Thiele EA. Concomitant treatment with topiramate and ketogenic diet in pediatric epilepsy. *Epilepsia.* 2002;43(9):1072–5.
71. Paul E, Conant KD, Dunne IE, Pfeifer HH, Lyczkowski DA, Linshaw MA, et al. Urolithiasis on the ketogenic diet with concurrent topiramate or zonisamide therapy. *Epilepsy Res.* 2010;90(1–2):151–6.
72. van der Louw EJ, Desadien R, Vehmeijer FO, van der Sijs H, Catsman-Berrevoets CE, Neuteboom RF. Concomitant lamotrigine use is associated with decreased efficacy of the ketogenic diet in childhood refractory epilepsy. *Seizure.* 2015;32:75–7.
73. Ho YY, Yang H, Klepper J, Fischbarg J, Wang D, De Vivo DC. Glucose transporter type 1 deficiency syndrome (Glut1DS): methylxanthines potentiate GLUT1 haploinsufficiency in vitro. *Pediatr Res.* 2001;50(2):254–60.
74. Klepper J, Fischbarg J, Vera JC, Wang D, De Vivo DC. GLUT1 deficiency: barbiturates potentiate haploinsufficiency in vitro. *Pediatr Res.* 1999;46(6):677–83.
75. Klepper J, Florcken A, Fischbarg J, Voit T. Effects of anticonvulsants on GLUT1-mediated glucose transport in GLUT1 deficiency syndrome in vitro. *Eur J Pediatr.* 2003;162(2):84–9.
76. Wong HY, Chu TS, Chan YW, Fok TF, Fung LW, Fung KP, et al. The effects of phenytoin and its metabolite 5-(4-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin on cellular glucose transport. *Life Sci.* 2005;76(16):1859–72.
77. Stubbs BJ, Cox PJ, Evans RD, Santer P, Miller JJ, Faull OK, et al. On the metabolism of exogenous ketones in humans. *Front Physiol.* 2017;8:848.
78. Van Hove JL, Grunewald S, Jaeken J, Demaerel P, Declercq PE, Bourdoux P, et al. D, L-3-hydroxybutyrate treatment of multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD). *Lancet.* 2003;361(9367):1433–5.
79. Marin-Valencia I, Good LB, Ma Q, Malloy CR, Pascual JM. Heptanoate as a neural fuel: energetic and neurotransmitter precursors in normal and glucose transporter I-deficient (G1D) brain. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2013;33(2):175–82.
80. Pascual JM, Liu P, Mao D, Kelly DI, Hernandez A, Sheng M, et al. Triheptanoin for glucose transporter type I deficiency (G1D): modulation of human ictogenesis, cerebral metabolic rate, and cognitive indices by a food supplement. *JAMA Neurol.* 2014;71(10):1255–65.
81. Mochel F. Triheptanoin for the treatment of brain energy deficit: A 14-year experience. *J Neurosci Res.* 2017;95(11):2236–43.
82. Tang M, Park SH, De Vivo DC, Monani UR. Therapeutic strategies for glucose transporter 1 deficiency syndrome. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019;6(9):1923–32.
83. Anheim M, Maillart E, Vuillaumier-Barrot S, Flamand-Rouviere C, Pineau F, Ewencyk C, et al. Excellent response to acetazolamide in a case of paroxysmal dyskinesias due to GLUT1 deficiency. *J Neurol.* 2011;258(2):316–7.
84. Chambon R, Vuillaumier-Barrot S, Seta N, Wagner S, Sarret C. Partial effectiveness of acetazolamide in a mild form of GLUT1 deficiency: a pediatric observation. *Mov Disord.* 2013;28(12):1749–51.

85. Tchapyjnikov D, Mikati MA. Acetazolamide-responsive episodic ataxia without baseline deficits or seizures secondary to GLUT1 deficiency: a case report and review of the literature. *Neurologist*. 2018;23(1):17–8.
86. Lloyd KP, Ojelabi OA, De Zutter JK, Carruthers A. Reconciling contradictory findings: Glucose transporter 1 (GLUT1) functions as an oligomer of allosteric, alternating access transporters. *J Biol Chem*. 2017;292(51):21035–46.
87. Raja M, Kinne RKH. Mechanistic Insights Into Protein Stability And Self-Aggregation in GLUT1 genetic variants causing GLUT1 deficiency Syndrome. *J Membr Biol*. 2020;253(2):87–99.
88. Liu Y, Bao X, Wang D, Fu N, Zhang X, Cao G, et al. Allelic variations of glut-1 deficiency syndrome: the chinese experience. *Pediatr Neurol*. 2012;47(1):30–4.
89. Willemsen MA, Vissers LE, Verbeek MM, van Bon BW, Geuer S, Gilissen C, et al. Upstream SLC2A1 translation initiation causes GLUT1 deficiency syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2017;25(6):771–4.
90. Klepper J. Absence of SLC2A1 mutations does not exclude Glut1 deficiency syndrome. *Neuropediatrics*. 2013;44(4):235–6.
91. Meyer K, Kirchner M, Uyar B, Cheng JY, Russo G, HernandezMiranda LR, et al. Mutations in disordered regions can cause disease by creating dileucine motifs. *Cell*. 2018;175(1):239–53 e17.
92. Marin-Valencia I, Good LB, Ma Q, Duarte J, Bottiglieri T, Sinton CM, et al. Glut1 deficiency (G1D): epilepsy and metabolic dysfunction in a mouse model of the most common human phenotype. *Neurobiol Dis*. 2012;48(1):92–101.
93. Pascual JM, Wang D, Yang R, Shi L, Yang H, De Vivo DC. Structural signatures and membrane helix 4 in GLUT1: inferences from human blood-brain glucose transport mutants. *J Biol Chem*. 2008;283(24):16732–42.
94. Cheshkov S, Dimitrov IE, Jakkamsetti V, Good L, Kelly D, Rajasekaran K, et al. Oxidation of [U-(13) C]glucose in the human brain at 7T under steady state conditions. *Magn Reson Med*. 2017;78(6):2065–71.
95. Tang M, Gao G, Rueda CB, Yu H, Thibodeaux DN, Awano T, et al. Brain microvasculature defects and Glut1 deficiency syndrome averted by early repletion of the glucose transporter-1 protein. *Nat Commun*. 2017;8:14152.
96. Nakamura S, Muramatsu SI, Takino N, Ito M, Jimbo EF, Shimazaki K, et al. Gene therapy for Glut1-deficient mouse using an adeno-associated virus vector with the human intrinsic GLUT1 promoter. *J Gene Med*. 2018;20(4):e3013.
97. Kahn BB. Dietary regulation of glucose transporter gene expression: tissue specific effects in adipose cells and muscle. *J Nutr*. 1994;124(8 Suppl):1289S–S1295.
98. Swarup A, Samuels IS, Bell BA, Han JYS, Du J, Massenzio E, et al. Modulating GLUT1 expression in retinal pigment epithelium decreases glucose levels in the retina: impact on photoreceptors and Muller glial cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2019;316(1):C121–33.
99. Szablewski L. Glucose transporters in healthy heart and in cardiac disease. *Int J Cardiol*. 2017;230:70–5.
100. von Wolff M, Ursel S, Hahn U, Steldinger R, Strowitzki T. Glucose transporter proteins (GLUT) in human endometrium: expression, regulation, and function throughout the menstrual cycle and in early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(8):3885–92.

INFORMAȚII AJUTĂTOARE

Informații suplimentare de ajutor pot fi găsite online în secția de Informații Ajutătoare

Cum să cităm acest articol: Klepper J, Akman C, Armeno M, et al. Deficiența de Glut1 (SDGlut1DS): Recomandări de ultimă oră din 2020 a Studiului de grup internațional SDGlut1-*Epilepsia Open*. 2020;5:354–365 <https://doi.org/10.1002/epi4.12414>

