

# Gliukozės pernašos balymo (GLUT1) stokos sindromas

S. Melnik\*

R. Čerkauskienė\*\*

R. Praninskiene\*\*

\*Vilniaus universiteto  
Medicinos fakultetas

\*\*Vilniaus universiteto  
Medicinos fakulteto  
Vaikų ligų klinika;  
Vaikų ligoninė, Vilniaus  
universiteto ligoninės  
Santariškių klinikų filialas

**Santrauka.** Gliukozės pernašos balymo (angl. *glucose transporter deficiency syndrome*, GLUT1) stokos sindromą pirmą kartą 1991 m. apraše Niujorko neuropediatras De Vivo su bendraautoriais. Dėl GLUT1 balymo stokos sutrinka gliukozės pernaša per kraujo-smegenų barjerą centrinėje nervų sistemoje. Balymo stoką lemia SLC2A1 geno mutacija. Mutacijos SLC2A1 gene, kuris koduoja GLUT1 pernašos balytmą ir nulemia energijos deficitą smegenyse bei klinikinių požymiu išvairovę. Klinikiniai požymiai skirstomi į du fenotipus: 1) klasikinį, kuriam būdinga epilepsija, encefalopatija, raidos sutrikimas, antrinė mikrocefalija, judezių sutrikimai, 2) neklasikinį, kuris pasireiškia paroksizminiais judesių ir kognityviniių funkcijų sutrikimais. Klasikinis fenotipas gali būti ankstyvos pradžios, kai klinikiniai požymiai atsiranda iki 2 m. amžiaus, ir vėlyvos pradžios, kai klinikiniai požymiai išryškėja vėlesniame nei 2 m. amžiuje. GLUT1 pernašos balymo stokos sindromas diagnozuojamas atlikus lumbalinę punkciją ir radus hipoglikorachiją bei nustatius SLC2A1 geno mutaciją. Gydymas ketogenine dieta efektyviai veikia epilepsijos priepluoļius ir judesių sutrikimus bei kognityvinės funkcijas.

**Raktažodžiai:** epilepsija, encefalopatija, judesių sutrikimai, hipoglikorachija, ketogeninė dieta.

Neurologijos seminarai 2015; 19(64): 156–162

## IVADAS

Gliukozės perėjimą per kapiliarų membranas smegenyse vykdo balytmai, dar vadinami gliukozės pernašos balytmais (angl. *glucose transporters*, GLUT). Žmogaus organizme yra 14 balytų, kurie palengvina gliukozės ir kitų medžiagų pernašą per membranas. Šie balytmai pagal biocheminę struktūrą yra skirstomi į tris klases: 1 klasei priklauso gliukozės pernašos balymo (GLUT) 1–4 ir 14 balytmai; 2 klasei – GLUT 5, 7, 9, 11 balytmai, 3 klasei – GLUT 6, 8, 10, 12 balytmai ir H<sup>+</sup> mio-inositolio kotransporteris (HMIT) [1]. Visus šiuos balytus koduoja SLC2 genas. Genas yra pirmos chromosomos trumpajame petyje ir koduoja balytų iš 492 amino rūgščių dyvilykai pernešių [1]. Audiniuose šie balytmai atlieka skirtinges funkcijas.

GLUT1 ir GLUT3 balytmai yra pagrindiniai gliukozės pernašos balytmai per kraujo-smegenų barjerą. GLUT1 pernašos balymo stokos sindromą pirmą kartą 1991 m. apraše Niujorko neuropediatras De Vivo ir kt. Trūkstant šio gliukozės pernašos balymo, atsiranda energijos deficitas smegenyse. Literatūroje publikuota apie 300 šio sindromo klinikinių atvejų [2]. GLUT1 pernašos balymo stoką le-

mia SLC2A1 geno mutacija. Žinoma daugiau kaip 150 SLC2A1 geno mutacijų. Dažniausiai jos būna sporadičias ar perduodamos autosominiu dominantiniu [3, 4] ir autosominiu recessiviniu [5] būdais. Keičiančios prasmę (angl. *misens*) mutacijos sutinkamos 40 % pacientų [6] ir dažniausiai lemia švelnų fenotipą, tačiau ryškių genotipo-fenotipo koreliaciją nenustatyta. Jeigu balymo pernešėjo funkcija yra sumažėjusi iki 25–35 %, būdingi lengvi klinikiniai simptomai. Balymo funkcijos sumažėjimas iki 40–75 % lemia sunkią klinikinę ligos eiga [7, 8]. Jei balytmas laštelių membranose neekspresuojamas, ištinka letali išeitis vaisiaus laikotarpiu [9, 10].

## 1. Klinikiniai požymiai

GLUT1 pernašos balymo stokos sindromui būdinga didelė klinikinių požymiu išvairovė. Ligai būdingi požymiai yra skirstomi į du fenotipus – klasikinį, kuris yra dažnesnis ir sutinkamas 84 % atvejų, ir neklasikinį fenotipą, kuris sudaro 15 % visų atvejų [11].

### 1.1. Klasikinis fenotipas

Klasikinis fenotipas gali būti ankstyvos pradžios, kai klinika manifestuoja iki 2 m. amžiaus, ir vėlyvos pradžios, kai klinikiniai požymiai išryškėja vėlesniame nei 2 m. amžiuje. Ankstyvos pradžios eiga yra dažnesnė ir būdinga 65 % pacientų, tuo tarpu vėlyvos pradžios eiga sutinkama gerokai rečiau – 18 % pacientų. Klasikiniam fenotipui būdinga: epilepsija, encefalopatija, raidos sutrikimas, antrinė mikrocefalija, judesių sutrikimai [11].

## Adresas:

Rūta Praninskiene

Vaikų ligoninė, Vilniaus universiteto ligoninės

Santariškių klinikų filialas

Tel. (8 686) 85 875, el. paštas ruta.praninskiene@santa.lt

Epilepsijos priepuoliai gali prasidėti kūdikystėje ar ankstyvoje vaikystėje. Kūdikystėje prasidėjusiai epilepsijai būdingi miokloniniai priepuoliai su akių užvertimiu, galvos linktelėjimu, vegetacinėmis reakcijomis (blyškumas), hipotonija. Elektroencefalogramoje (EEG) registruojami daugiaždininiai pikai [11]. A.W. Pong su bendraautoriais atliktame klinikiniame tyrime su 87 pacientais nurodoma, kad 90 % pacientų epilepsija prasidėjo 8 mén. amžiuje. Dažniausiai buvo generalizuoti toniniai-kloniniai priepuoliai – 53 % pacientų, absansai – 49 %, židininiai kompleksiniai – 47 %, mioklonijos – 27 %, astatiniai priepuoliai – 26 %, toniniai priepuoliai – 12 %, paprastieji židininiai priepuoliai – 3 % pacientų [12]. Nustatyta, kad 12 % pacientų, kuriems diagnozuota ankstyvos pradžios absansų epilepsija (iki 4 m. amžiaus), vėliau diagnozuotas gliukozés pernašos balymo GLUT1 stokos sindromas [13].

Vaikystėje prasidėjusiai epilepsijai būdingesni miokloniniai-astatiniai priepuoliai, o EEG registruojamos generalizuotos 3–4 Hz pikas-banga kompleksų iškrovos. Epilepsija būdinga 90 % pacientų, traukuliai dažniausiai yra atsparūs gydymui vaistais nuo epilepsijos (VNE) [6]. Tik 8 % pacientų pavyksta kupiruoti epilepsijos priepuolius vien tik VNE [12].

Pernašos balymo stokos (GLUT1) sindromui būdinga, kad badavimo metu EEG registruojamas lėtas ritmas ir generalizuoti 2,5–4 Hz epilepsinių iškrūviai. Pastebėta, kad šie pokyčiai reaguoja į intraveninį gliukozés skyrimą EEG registravimo metu. Y. Ito ir bendraautoriai iškėlė hipotezę, kad gliukozés poveikis EEG registravimo metu gali būti matomas pacientams su lengvu fenotipu, kai GLUT1 balymo funkcija yra nedaug sutrikusi, skirtingai nei pacientams su sunkiu fenotipu, kai balymo funkcija yra labai sumažėjusi, ir padidėjusi gliukozés koncentracija kraujyje nebūtinai padidina gliukozés pernašą per krauko-smegenų barjerą [14].

Kognityvinių funkcijų sutrikimas svyruoja nuo lengvo iki sunkaus. W.G. Leen su bendraautoriais, išanalizavę 36 pacientų kognityvinės funkcijas, nurodė, kad 36 % pacientų turėjo lengvą, 44 % – vidutinę, 17 % – sunkų sutrikimą [11]. Dažniausiai buvo: kalbos raidos sutrikimas, disartrija, mokymosi sunkumai. Aprašyti pavieniai atvejai: depresijos, elgesio sutrikimų, dėmesio koncentracijos ir hiperaktivumo sindromo.

Dažniausiai aprašomi judezių sutrikimai: progresuojanti spastinė paraplegija, distonija, chorėja ir ataksija. Judezių sutrikimai gali būti nuolatiniai, paroksizminiai ar fliuktuojantys. Juos provokuoja badavimas, infekcija, nerimas ir fizinis krūvis. R. Pons su bendraautoriais klinikinių atvejų analizėje aprašė, kad ataksija su (be) spastišku mu buvo dažniausias judezių sutrikimas, būdingas 89 % pacientų, o galūnių distonijos – 86 %, chorėja – 75 %, intensinė tremoras – 70 %, ne epilepsinių paroksizmai – 28 %, dispraksija – 21 %, mioklonijos – 16 % [15].

Vėlyvos pradžios klinikinei eigai būdingi atipiniai, anksti prasidėjė absansai ir mioklonijos, kurie dažnai yra atsparūs medikamentiniam gydymui VNE. Eisenos sutrikimai kinta ir yra provokuojami fizinio krūvio, badavimo, taip pat būdingas lengvo laipsnio kognityvinių funkcijų

sutrikimas. G. Anand ir bendraautorių apžvalgoje aprašyti 5 pacientai, kuriems buvo diagnozuotas vėlyvos pradžios GLUT1 pernašos balymo stokos sindromas: 3 iš šių pacientų pasireiškė VNE atsparūs absansai su mioklonijomis, vienam pacientui absansus pavyko kupiruoti valproinės rūgšties preparatais, 3 pacientams buvo distonija, kurią provokavo fizinis krūvis. Lengvas kognityvinių funkcijų sutrikimas ir mokymosi sunkumai buvo būdingi 3 iš 4 motyklinio amžiaus pacientų. Nė vienam pacientui nerasta mikrocefalija. 4 iš 5 pacientų klinikiniai požymiai atsirado 2–3 m. amžiuje, 4 pacientams pasiekta simptomų kontrolė gydant ketogenine dieta, o vienam pacientui, gydant ketogenine dieta, efekto negauta, tačiau atipinius absansus ir eisenos sutrikimus pavyko koreguoti lamotriginu [16].

## 1.2. Neklasikinis fenotipas

Būdingi kognityvinių funkcijų, judezių sutrikimai bei epilepsijos ir neepilepsinių paroksizmai. Neepilepsiniams paroksizmams prisikiriamas periodinis silpnumas, pasikartojantys galvos skausmai, miego sutrikimai [11, 15]. Šie epizodai dažniausiai yra trumpi, bet gali užsitempi dienomis [15]. Taip pat būdingas vėmimas, konfuzija, letargija, somnolencija, disfonija. Šiuos epizodus provokuoja badavimas, fizinis krūvis, stresas, febrilus karščiavimas. Kartais provokuojančio veiksnio nustatyti nepavyksta [6].

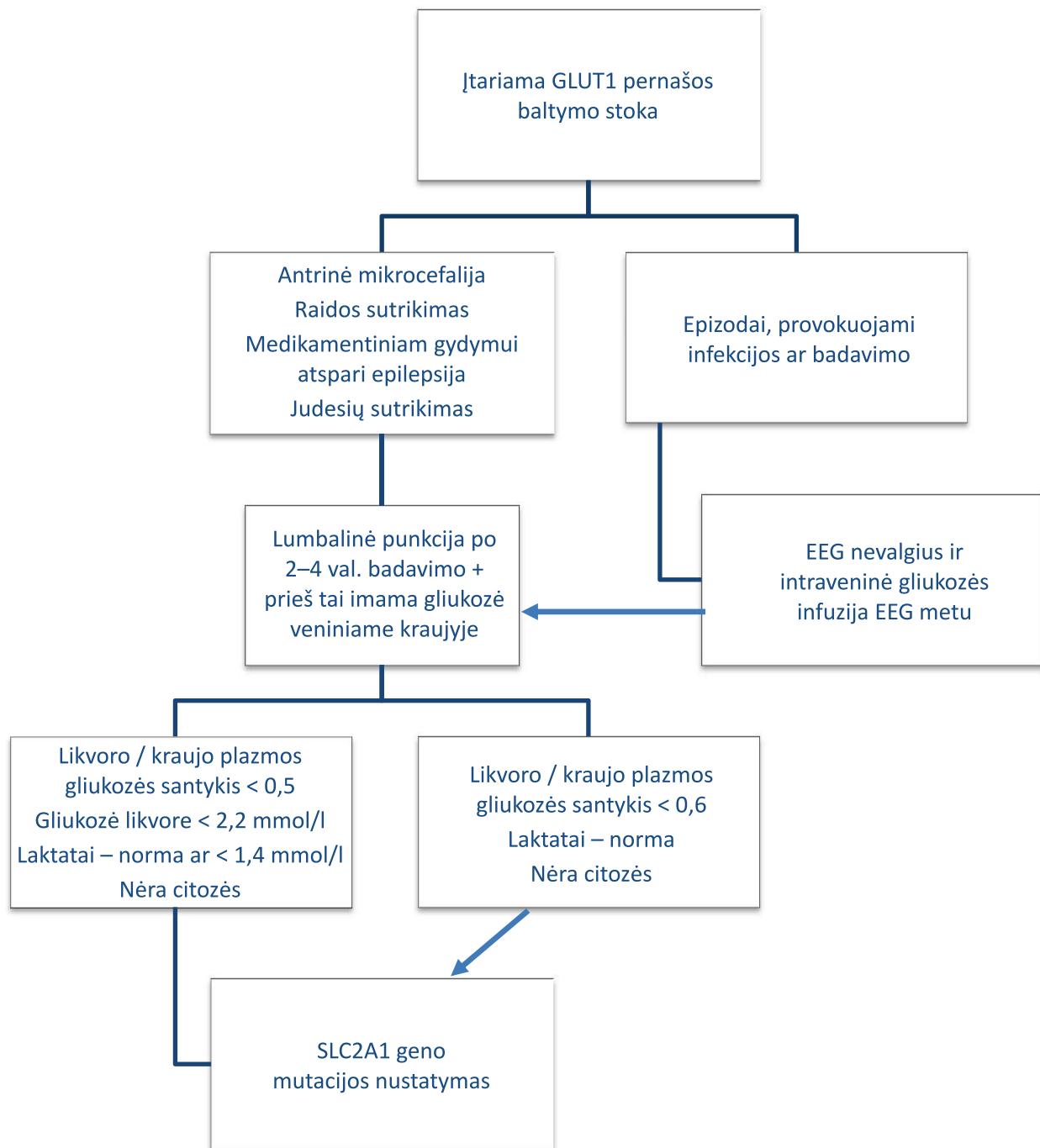
Kadangi GLUT1 pernašos balytas ekspresuojamas ir eritrocituose, esant šio balymo stokai inicijuojamas katjonų nuotekis per ląstelių membraną, eritrocitai tampa nestabilūs, todėl išvyksta hemolizė. Literatūroje aprašoma, kad šiam sindromui yra būdinga ir hemolizinė anemija [17, 18].

## 2. Diagnostika

### 2.1. Lumbalinė punkcija

Lumbalinė punkcija atliekama po 4–6 val. badavimo, gliukozė kraujyje imama prieš lumbalinę punkciją, kad būtų išvengta stresinės hiperglikemijos. Būdingas radinys – hipoglikorachija (sumažėjusi gliukozés koncentracija likvore). Normali gliukozés koncentracija likvore – 2,78–3,89 mmol/l, esant GLUT1 pernašo balymo stokai, gliukozés koncentracija likvore sumažėja iki 2,2 mmol/l. Tačiau nerasta koreliacijos tarp hipoglikorachijos laipsnio ir klinikinių požymių sunkumo [11].

Kitas diagnostinis požymis – sumažėjės likvoro ir krauko plazmos gliukozés santykis. Sveikų žmonių šio santykio vertė yra  $> 0,6$ , o esant GLUT1 pernašos balymo stokai ši reikšmė sumažėja iki 0,33–0,37. Tačiau esant vėlyvos pradžios GLUT1 pernašos balymo stokai, likvoro ir krauko plazmos gliukozés santykis gali nedaug pakisti ir siekti 0,59. Esant ankstyvos pradžios klinikinei eigai, 90 % atvejų likvoro ir krauko plazmos gliukozés santykis yra mažesnis nei 0,37. W. G. Leen su bendraautoriais įrodė biocheminių tyrimų reikšmių ryšį su sindromo klinikine išraiška: pacientų su ankstyvos pradžios fenotipu likvoro ir krauko plazmos gliukozés santykis 0,35, tuo tarpu vėlyvos pradžios ir neklasikiniams fenotipui būdinga reikšmė 0,41 [11].



1 pav. GLUT1 pernašos baltymo stokos sindromo diagnostikos schema (adaptuota pagal V. De Giorgis, P. Veggiotti [25])

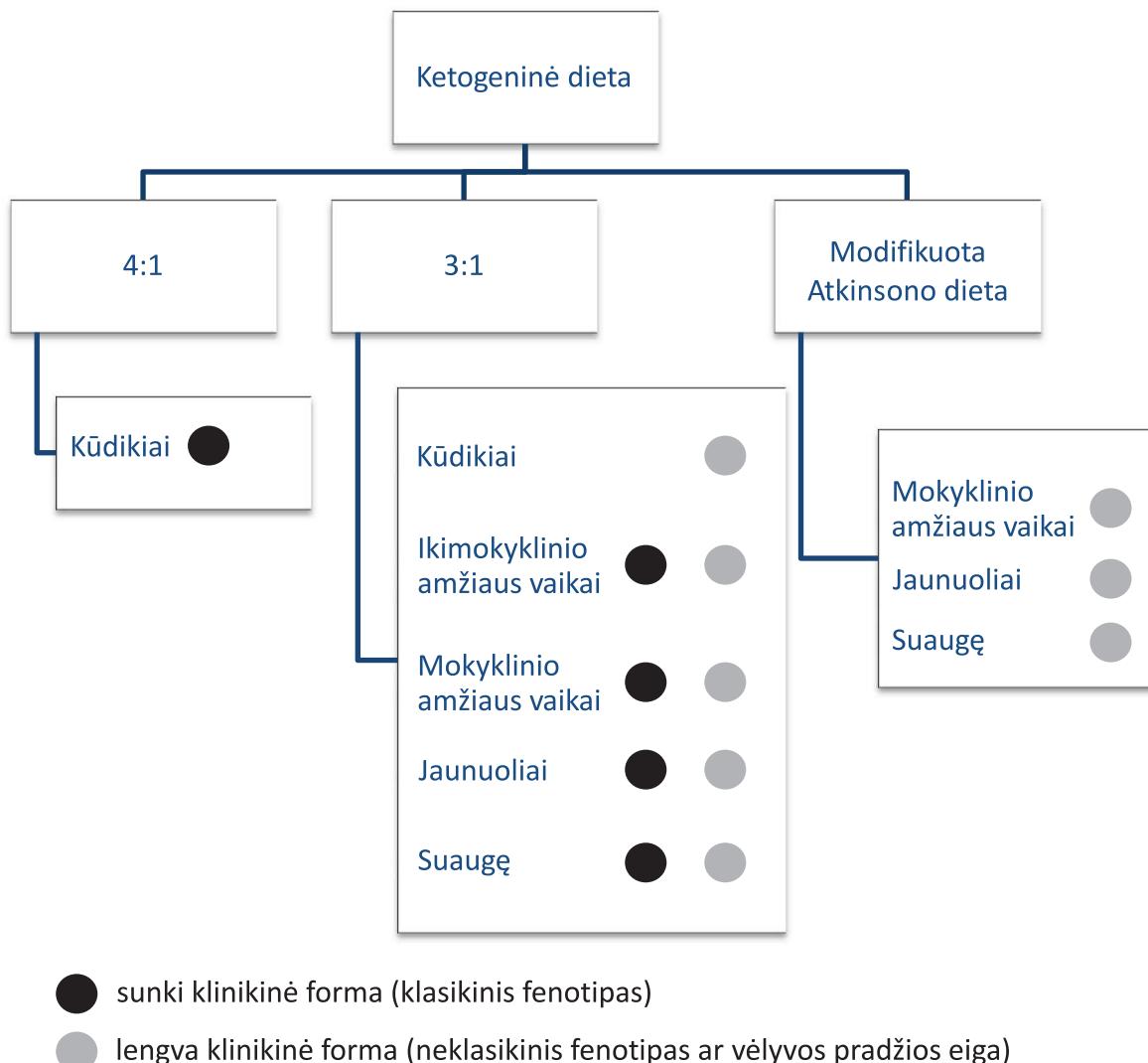
GLUT1 pernašos baltymo stokos sindromui būdinga sumažėjusi laktatų koncentracija likvore, t. y. mažesnė nei 1,4 mmol/l. Laktatų koncentracija likvore, esant GLUT1 pernašo baltymo stokai, niekada nebūna padidėjusi, nes neuronai naudoja laktatus kaip alternatyvų energijos šaltinį hipoglikemijos sąlygomis [11].

Taip pat rekomenduojama tyrimams nenaudoti likvoro, imto iš ventrikuloperitoninio šunto, nes hipoglikorachija dėl likvoro stazės randama dažnai, net ir sveikam pacientui [19]. Tačiau GLUT1 pernašos baltymo stokos sindromas nėra vienintelė hipoglikorachijos priežastis. Antrinė hipoglikorachiją galima rasti, jei bus [20, 21]:

- Užsitęsė traukuliai ir epilepsinė būklė
- Mitochondrinės ligos
- Meningitas
- Hipoglikeminės būklės
- Subarachnoidinis kraujavimas
- Smegenų dangalų karcinomatozė.

## 2.2. Molekuliniai genetiniai tyrimai

SLC2A1 geno mutacijos randamos 70–80 % pacientų su hipoglikorachija. Jei mutacija nerandama, bet yra hipoglikorachija, atmetus kitas hipoglikorachijos priežastis, rekomenduojama pradėti gydymą ketogenine dieta. Šiuo atveju



2 pav. Ketogeninės dietos schema (adaptuota pagal V. De Giorgis, P. Veggiotti [25])

4:1 – klasikinė ketogeninė dieta, 4 g lipidų ir 1 g angliavandeniu

3:1 – klasikinė ketogeninė dieta, 3 g lipidų ir 1 g angliavandeniu

Modifikuota Atkinsono dieta – 10 % angliavandeniu (suaugusiesiems – 15 %), 30 % balytmui, 60 % riebalui.

diagnozę pagrindžia geras atsakas į gydymą ketogeninei dietai.

### 2.3. 3-O-metilgliukozės (3-OMG) kiekio nustatymas eritrocituose

GLUT1 pernašos baltymas ekspresuojamas ir eritrocituose, todėl sumažėjęs 3-O-metilgliukozės (3-OMG) kiekis < 60 % patvirtina GLUT1 pernašos baltymo stokos sindromo diagnozę. J. Klepper ir bendraautorių klinikinių atvejų apžvalgoje, kurioje buvo lyginami 22 pacientai su diagnozuotu GLUT1 pernašos baltymo stokos sindromu ir 70 kontrolinės grupės pacientų, nustatyta, kad vidutinis 3-OMG kiekis sergančiųjų populiacijoje yra 44 % (ribos – 26–56 %). Šio tyrimo specifišumas – 97 %, jautrumas – 86 %, tačiau tai sunkiai prieinamas ir praktikoje retai naudojamas diagnostikos metodas [22].

### 2.4. Pozitronų emisijos tomografijos tyrimas (PET)

Pozitronų emisijos tomografijos (PET) tyrimą atlikus 14 pacientų su klasikiniu fenotipu, rastas difuziškai suma-

žėjės gliukozės kiekis žievėje, ryškiau smilkininiuose regionuose ir gumbure (lot. *thalamus*), mažiau – pamato branduoliuose. Pokyčiai PET atsiranda kūdikystėje ir išlieka pacientui suaugus, nepaisant gydymo ketogeninei dietai [23]. Tačiau nerasta PET jautrumo ir specifišumo GLUT1 pernašos baltymo stokos sindromo diagnostikai [24].

Kliniškai įtarus GLUT1 pernašos baltymo stokos sindromą, rekomenduojama diagnostikos schema 1 paveiksle.

### 3. Gydymas

Badavimo metu, gliukozės atsargos smegenyse yra sunaudojamos labai greitai. Smegenys negali panaudoti amino-rūgščių kaip energijos šaltinio, todėl naudojami ketonai. Ketonai susidaro kepenyse oksiduojantiesi riebalų rūgštims ir pereina kraujo-smegenų barjerą palengvintos pernašos būdu per monokarboksilazės transporterį 1 (MCT1). Kū-

dikių ir mažų vaikų organizme šie procesai vyksta 3–4 kartus greičiau nei suaugusių. Todėl gydymui buvo pasiūlyta ketogeninė dieta. Skiriame keli jos variantai [25]:

- Klasikinė ketogeninė dieta
  - » 4:1 (3:1), balytymai ribojami iki 1 mg/kg per parą, bendras kalorijų kiekis ir skysčiai ribojami iki 85 % rekomenduojamos amžiaus normos.
- Modifikuota *Atkinsono* dieta
  - » 10 % angliavandeniu (suaugusiesiems – 15 %), 30 % balytymų, 60 % riebalų, neribojant gaunamo kalorijų ir skysčių kieko.
- Mažo glikeminio indekso dieta – ribojamas tik kai kurių produktų vartojimas, tačiau gydymui nenaudojama.

Atsakas į gydymą ketogenine dieta matomas greitai. A. W. Pong su bendraautoriais aprašė, kad ketogenine dieta buvo gydyta 82 % pacientų ir 67 % iš jų traukuliai išnyko. 83 % pacientų traukuliai išnyko vien gydant ketogenine dieta, nutraukus gydymą VNE. 68,2 % pacientų traukuliai išnyko per 1 savaitę, 75,6 % pacientų – per 1 mėnesį [12]. Judesių sutrikimų (choreja, distonija, ataksija) taip pat gali sumažėti gydant ketogenine dieta [11, 26, 27]. W. G. Leen ir bendraautoriai nurodo, kad kognityvinų funkcijų pagerėjimas, gydant ketogenine dieta, pastebėtas 51 % pacientų su klasikiniu fenotipu ir 29 % pacientų su neklasikiniu fenotipu [11].

Gydyti ketogenine dieta reikėtų pradėti kuo anksčiau. Irodyta, kad pacientų kognityvinė išeitis geresnė, jei gydymas pradedamas per pirmuosius gyvenimo metus [25]. Rekomenduojama ketogeninė dietą įvesti greitai, per 24–48 val. [28]. Literatūros duomenimis, 75 % pacientų ketogeninę dietą laiko efektyviai ir 50 % pacientų ją tole-ruoja [25]. Jei dieta neefektyvi, gydymą rekomenduojama nutraukti per 4–6 sav. Ketožė monitoruojama pagal pasiekštą ketonų koncentraciją šlapime [28]. Nėra vienareikšmių duomenų, nurodančių, kaip ilgai reikėtų testi ketogeninę dietą. Kai kurių autorių duomenimis, jei dieta efektyvi ar patvirtinta GLUT1 pernašos balytumo stoka, dietą reikėtų testi iki suaugusio amžiaus ar netgi visą gyvenimą [28]. Rekomenduojamas dietos tipas, priklausomai nuo kliniki- nės išraiškos sunkumo ir paciento amžiaus, pateiktas 2 pa- veiksle.

Patvirtinus ar įtariant GLUT1 pernašos balytumo stokos sindromą, reikėtų vengti kofeino, fenobarbitalo, diazepamo, chloralio hidrato, triciklių antidepresantų, nes šios medžiagos slopina GLUT1 pernašos balytymą [9]. Valproinės rūgštis preparatai 60 % selektyviai sumažina GLUT1 pernašos balytumo aktyvumą, neveikdami kitų pernašos balytymą [29], taip pat slopina riebiųjų rūgščių oksidaciją [6], todėl šiaisiai vaistais gydyti nerekomenduojama. Alfa-linolinė rūgštis yra antioksidantas, kuris neutralizuoją laisvuosių radikalų, o ląstelių kultūroje palengvina gliukozės pernašą per GLUT4 balytymą [30], tačiau trūksta duomenų, įrodančių šio preparato veiksmingumą *in vivo*. Tęsiant keto- geninę dietą, kartu rekomenduojama skirti karnitiną 50 mg/kg/parą, kuris yra reikalingas riebiųjų rūgščių meta- bolizmui [31].

#### 4. Pacientų stebėjimas

Tikslus tokį pacientų stebėjimo protokolas nėra sudarytas. Pagal 2011 m. Italijos sutarimą, EEG ir neurologinės būklės vertinimas turėtų būti atliekamas 5 kartus per pirmus metus (1, 3, 6, 9, 12 mén. amžiuje), vėliau 1 kartą per metus turėtų būti atliekamas neurologinės būklės ir kognityvinų funkcijų vertinimas ir kraujo tyrimai [32]. Pacientams, kurie ilgai gydomi ketogenine dieta, reikėtų regulia- riai matuoti ūgi ir stebeti dėl aterosklerozės išsvystymo [19].

#### 5. Žinutė klinikinei praktikai

- Klasikiniam fenotipui būdinga epilepsija, raidos sutrikimas, antrinė mikrocefalija, judesių sutrikimai.
- Neklasikiniam fenotipui būdingi kognityvinų funk- cijų, judesių sutrikimai be epilepsijos ir neepilepsiniai pa- roksizmai, kuriuos provokuoja infekcijos, fizinis krūvis, badavimas.
- Esant klinikai su neaiškiais epizodiniais neurologi- niais simptomais, neklasikinis ir vėlyvos pradžios fenoti- pai dažnai lieka neatpažinti.
- Visiems fenotipams yra būdinga hipoglikorachija.
- Esant neaiškiai epizodinei neurologinei simptomati- kai, rekomenduojama atlkti liumbalinę punkciją.
- Ketogeninė dieta yra terapijos pagrindas.

#### KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS

Pacientė 12 metų 8 mėnesių mergaitė. Gimusi iš pirmo normalaus nėštumo ir gimdymo. Iš anamnezės yra žinoma, kad pacientės raida naujagimystės ir ankstyvuoju vaikystės laikotarpiu atitiko amžių ir tik vėliau, prasidėjus epilepsijos priepluoliams ir judesių sutrikimams, progresavo kognityvinų funkcijų ir elgesio bei emocijų sutrikimai. Galvos apimties atitiko 50 procentilę. Šeimoje sergančių epilepsija, judesių sutrikimais, raidos surikimais nėra žinoma.

4 metų 6 mėnesių amžiaus pacientė buvo hospitalizuota ištirti dėl paroksizminių judesių sutrikimų: ūmiai prasi- déjusių nevalingu chorėjinių-distoninių kojų judesių (daž- niau dešinės kojos). Dėl judesių buvo pakitusi mergaitės eisena: nestabili, pėdas statė sukiodama, protarpiais klup- telėdavo, griūdavo ant grindų. Sédint ar gulint kojos nuo- lat trūkiodavo. Epizodų metu sąmonė išlikdavo. Iš pradžių epizodai buvo reti, tačiau vėliau padažnėjo iki 3–4 kartų per dieną ir trukdavo nuo kelių minučių iki kelių valandų.

5 m. amžiuje po persirgto tonsilito įvyko pirmas gene- ralizuotų toninių kloninių traukulių epizodas. Nuo 6 m. amžiaus atsirado absansų tipo priepluoliai. Atlirkus budru- mo ir miego EEG, registruoti pikas-lėtoji banga komplek- sai 3 Hz dažnio, atliktas galvos smegenų MRT – be patolo- ginių pokyčių. Pacientė buvo tirta dėl metabolinių ligų: rie- balų rūgščių oksidacijos defektų, aminoacidurijų, organo- acidurijų, angliavandeniu ir purinų bei pirimidinų apykai- tos defektų, atlikta kariotipo analizė, tačiau patologinių pa-



3 pav. Rutininėje budrumo EEG matomi trumpi 3Hz pikas-lėtoji banga iškrūviai, išprovokuoti fotostimuliacijos metu (20 Hz).

kitimų nerasta. Todėl buvo diagnozuota idiopatinė generalizuota epilepsija ir jadesių sutrikimai, skirtas gydymas valproinės rūgšties preparatais, kurie pablogino būklę, nes kartojo siųjasi ir jadesių sutrikimai, ir absansų tipo priepluoliai, prasidėjo daugkartinis vėmimas. Gydymas buvo nutrauktas. Vėliau epilepsijos priepluoliai buvo kupiruoti etosukcimedžiu, o paroksizminiai jadesių sutrikimai – okskarbazepinu.

8 metų 4 mėnesių amžiuje, po persirgtos virusinės kvėpavimo takų infekcijos, jadesių sutrikimo epizodai padažnėjo iki 3–4 kartų per dieną, trukdavo iki 30 minučių. Okskarbazepinas buvo pakeistas į karbamazepiną. Sužinota, kad paūmėjimus provokuoja fizinis krūvis, infekcijos ir badavimas. Persirgus infekcija, jadesių sutrikimai nuolat dažnėdavo ir užsițešdavo iki 30 min. ar net iki 2 valandų.

Atliekant miego EEG, buvo epizodiškai registruojami generalizuoti pikas-lėtoji banga 3 Hz kompleksai (3 pav.).

Pacientė nuolat konsultuota psichologo. Atlikus raidos vertinimą DISC metodika, rasta, kad mergaitės raida vėluojanti, būdingas dėmesio koncentracijos sutrikimas, dėmesio nepastovumas, hiperkinetinio pobūdžio elgesys. 12 m. amžiuje atliktas intelektu vertinimas Wechslerio metodika: verbalinis IQ – 73 balai, neverbalinis IQ – 76 balai.

Esant gydymui atspariems chorėjos tipo jadesių sutrikimams ir iššiaiškinus provokatorius (infekcija, fizinis krūvis, badavimas), buvo įtartas GLUT1 pernašos baltymo stokos sindromas. Atlikus lumbalinę punkciją, rasta hipoglikorachija (gliukozés koncentracija likvore sumažėjusi iki 2,5 mmol/l, norma – 2,78–3,89 mmol/l). Gliukozés

koncentracija kraujø plazmoje atitiko normą – 5,1 mmol/l. Likvoro ir kraujø plazmos gliukozés koncentracijų santykis – 0,49 (norma – > 0,6). Šie pakitimai yra būdingi vėlyvos pradžios GLUT1 pernašos baltymo stokos sindromui, todėl diagnozei patvirtinti paimtas kraujø nustatyti SLC2A1 geno mutaciją. Gydymui skirta ketogeninė dieta.

## Literatūra

- Mueckler M, Thorens B. The SLC2 (GLUT) family of membrane transporters. Molecular Aspects of Medicine 2013; 34: 121–38.
- Leen WG, Wevers RA, Kamsteeg EJ, et al. Cerebrospinal fluid analysis in the workup of GLUT1 deficiency syndrome: a systematic review. JAMA Neurol 2013; 70: 1440–4.
- Brockmann K, Wang D, Korenke CG, et al. Autosomal dominant glut-1 deficiency syndrome and familial epilepsy. Ann Neurol 2001; 50(4): 476–85.
- Klepper J, Willemse M, Verrips A, et al. Autosomal dominant transmission of GLUT1 deficiency. Hum Mol Genet 2001; 10(1): 63–8.
- Klepper J, Scheffer H, Elsaïd MF, et al. Autosomal recessive inheritance of GLUT1 deficiency syndrome. Neuropediatrics 2009; 40(5): 207–10.
- Pearson TC, Akman C, Hinton VJ, et al. Phenotypic spectrum of Glucose Transporter Type 1 deficiency syndrome (Glut1 DS). Curr Neurol Neurosci Rep 2013; 13: 342.
- Rostein M, Englestad K, Yang H, et al. Glut1 deficiency: inheritance pattern determined by haploinsufficiency. Annals of Neurology 2010; 68(6): 55–8.

8. Yang H, Wang D, Engelstad K, et al. Glut1 deficiency syndrome and erythrocyte glucose uptake assay. *Annals of Neurology* 2011; 70(6): 996–1005.
9. Wang D, Pascual JM, Yang H, et al. A mouse model for Glut-1 haploinsufficiency. *Hum Mol Genet* 2006; 15(7): 1169–79.
10. Jensen PJ, Gitlin JD, Carayannopoulos MO. GLUT1 deficiency links nutrient availability and apoptosis during embryonic development. *J Biol Chem* 2006; 281(19): 13382–7.
11. Leen WG, Klepper J, Verbeek MM, et al. Glucose transporter-1 deficiency syndrome: the expanding clinical and genetic spectrum of a treatable disorder. *Brain* 2010; 133: 655–70.
12. Pong AW, Geary BR, Engelstad KM, et al. Glucose transporter type I deficiency syndrome: epilepsy phenotypes and outcomes. *Epilepsia* 2012; 53(9): 1503–10.
13. Suls A, Mullen SA, Weber YG, et al. Early-onset absence epilepsy caused by mutations in the glucose transporter GLUT1. *Ann Neurol* 2009; 66(3): 415–9.
14. Ito Y, Gertsen E, Oguni H, et al. Clinical presentation, EEG studies, and novel mutations in two cases of GLUT1 deficiency syndrome in Japan. *Brain Dev* 2005; 27: 311–7.
15. Pons R, Collins A, Rotstein M, et al. The spectrum of movement disorders in Glut-1 deficiency. *Movement Disorder* 2010; 15(25): 275–81.
16. Anand G, Padenvya A, Hanrahan D, et al. Milder phenotypes of glucose transporter type 1 deficiency syndrome. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2011; 53: 664–8.
17. Flatt JF, Guizouarn H, Burton NM, et al. Stomatin-deficient cryohydrocytosis results from mutations in SLC2A1: a novel form of GLUT1 deficiency syndrome. *Blood* 2011; 118(19): 5267–77.
18. Bawazir WM, Gevers EF, Flatt JF, et al. An infant with pseudohyperkalemia, hemolysis, and seizures: cation-leaky GLUT1-deficiency syndrome due to a SLC2A1 mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(6): E987–93.
19. Klepper J. GLUT1 deficiency syndrome in clinical practice. *Epilepsy Research* 2012; 100: 272–7.
20. Silver TS, Todd JK. Hypoglycorrachia in pediatric patients. *Pediatrics* 1976; 58(1): 7–11.
21. Huang HR, Chen HL, Chu SM. Clinical spectrum of meningococcal infection in infants younger than six months of age. *Chang Gung Medical Journal* 2006; 9(1): 107–13.
22. Klepper J, Garcia-Alvarez M, O'Driscoll KR, et al. Erythrocyte 3-O-methyl-D-glucose uptake assay for diagnosis of glucose-transporter-protein syndrome. *J Clin Lab Anal* 1999; 13: 116–21.
23. Suls A, Dedeken P, Goffin K, et al. Paroxysmal exercise-induced dyskinesia and epilepsy is due to mutations in SLC2A1, encoding the glucose transporter GLUT1. *Brain* 2008; 131(Pt 7): 831–44.
24. Pascual JM, Van Heertum RL, Wang D, et al. Imaging the metabolic footprint of Glut1 deficiency on the brain. *Annals of Neurology* 2002; 52(4): 458–64.
25. De Giorgis V, Viggiani P. GLUT1 deficiency syndrome 2013: current state of the art. *Seizure* 2013; 22: 803–11.
26. Weber YG, Storch A, Wuttke TV, 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.
27. Urbizu A, Cuena-Leon E, Raspall-Chaure M, et al. Paroxysmal exercise-induced dyskinesia, writer's cramp, migraine with aura and absence epilepsy in twin brothers with a novel SLC2A1 missense mutation. *J Neurol Sci* 2010; 295(1–2): 110–3.
28. Klepper J. Glucose transporter deficiency syndrome (GLUT1DS) and the ketogenic diet. *Epilepsia* 2008; 49(Suppl. 8): 46–9.
29. Wong HY, Chu TS, Lai JC, et al. Sodium valproate inhibits glucose transport and exacerbates Glut1-deficiency in vitro. *Journal of Cellular Biochemistry* 2005; 96: 775–85.
30. De Vivo DC, Leary L, Wang D. Glucose transporter 1 deficiency syndrome and other glycolytic defects. *J Child Neurol* 2002; 17(Suppl. 3): 3S15–25.
31. De Vivo DC, Bohan TP, Coulter DL, et al. L-carnitine supplementation in childhood epilepsy: current perspectives. *Epilepsia* 1998; 39(11): 1216–25.
32. Viggiani P, Burlina A, Coppola G, et al. The ketogenic diet for Dravet syndrome and other epileptic encephalopathies: an Italian consensus. *Epilepsia* 2011; 52(Suppl 2): 83–9.

S. Melnik, R. Čerkauskienė, R. Praninskiene

## GLUCOSE TRANSPORTER (GLUT1) DEFICIENCY SYNDROME

### Summary

Glucose transporter deficiency syndrome (GLUT1) was first described by neupediatrician De Vivo et al in 1991. It is caused by a mutation in SLC2A1 gene. GLUT1 transporter deficiency impairs the transport of the glucose molecules through the blood-brain barrier in the central nervous system. GLUT1 transporter deficiency syndrome has a broad spectrum of clinical features. Patients with classical phenotype present with epileptic encephalopathy, developmental delay, acquired microcephaly, and movement disorders while patients with non-classical phenotype present with cognitive deficit and paroxysmal non-epileptic episodes. Classical phenotype can be of early onset, which means that clinical features appear before 2 years of age, and late onset, if clinical features appear later. The diagnosis of GLUT1 transporter deficiency syndrome can be confirmed if hypoglycorrachia (a low glucose level in the cerebrospinal fluid) is identified after lumbar puncture and SLC2A1 gene mutation is determined. Treatment with a ketogenic diet improves seizures, movement disorders, and cognitive impairment.

**Keywords:** epilepsy, movement disorder, encephalopathy, hypoglycorrachia, ketogenic diet.

Gauta:  
2015 03 11

Priimta spaudai:  
2015 04 01