

# Ghid pentru a înțelege deficiența de Glut1



## Ce este deficiența de Glut1?

Gluciza nu este transportată în mod corespunzător către creier, lăsându-l să tânjească după combustibilul metabolic de care are nevoie pentru a crește, a se dezvolta și a funcționa în mod normal și cauzând în același timp o gamă variată de simptome neurologice.

## Știați? Deficiența de Glut1 este deasemenea cunoscută ca:

- ✓ Sindromul de deficiență de proteină transportatoare de glucoză de tip 1
- ✓ SDGlut1
- ✓ G1D
- ✓ Afecțiunea De Vivo

**Cauza** → **SLC2A1**

Deficiența de Glut1 este cauzată de mutații ale genei SLC2A1, care reglează producția și activitatea proteinei transportatoare de glucoză de tip1 (Glut1). Întrucât este o tulburare autozomală dominantă, doar o mutație în una dintre cele două copii ale genei este îndeajuns să determine boala. De cele mai multe ori, mutațiile se produc spontan și nu sunt moștenite genetic, dar

persoanele cu Deficiență de Glut1 chiar au șanse de 50% de a transmite gena defectă fiecărui copil natural.

## Înțelegerea simptomelor

Glut1 este singura proteină ce transportă glucoza peste bariera de sânge, unde creierul o utilizează ca pe principala sa sursă de energie. Fără destulă glucoză, creșterea și funcțiile creierului sunt afectate, având ca rezultate simptome ce variază mult la diferiți indivizi și ce ar putea să se schimbe cu timpul pe măsură ce pacientul înaintază în vârstă. Pubertatea aduce deseori schimbări în simptome și în răspunsul la tratament.

S-ar putea ca simptomele să fie prezente mereu, să aibă loc ca episoade temporare și ar putea fluctua ca și gravitate. Nu toți pacienții experimentează toată gama de simptome, mai ales cei cu cazuri mai ușoare. Gama de simptome poate varia de la foarte ușoare până la cele severe, uneori făcând Deficiența de Glut1 dificil de diagnosticat. Orice combinație de simptome semnificative în orice registru de severitate ar trebui luate în considerare în stabilirea diagnosticului.

### 1. Tulburările de mobilitate

Simptomele legate de mobilitate sunt legate de calitatea funcțiilor de mișcare, și majoritatea persoanelor cu Deficiență de Glut1 au o formă sau alta de tulburare de mișcare complexă ce ar putea include una sau mai multe din cele din lista de mai jos. Tulburările de mișcare au tendința să devină caracteristica dominantă în adolescență și la maturitate, și noi tipuri de episoade de tulburare de mișcare ar putea apărea.

- **Ataxia-** echilibrul și coordonarea mișcării afectate
- **Chorea-** mișcări scurte, involuntare ce par să curgă, la întâmplare, de la o anumită parte a corpului către alta
- **Disartrie-** articulare neclară a vorbirii
- **Dispraxie-** tulburări de coordonare și organizare a mișcării și/sau a vorbirii
- **Distonie-** contracții musculare involuntare ce duc la o postură sau mișcări anormale
- **Mișcări ochi-cap-** episoade distinctivă, ce durează de obicei pentru câteva minute, de mișcare a ochilor și a capului în mai multe direcții. Acestea încep în copilărie și ar putea fi primul simptom ce apare.
- **Hemiplegie-** episod temporar de paralizie pe o singură parte a corpului (pareză)
- **Hipotonie-** tonus muscular scăzut, moleșeală

- **Diskinezie paroxistică indusă de exerciții (DPIE)**- episoade de tulburare de mișcare involuntară declanșate de exerciții fizice prelungite și în exces, foame, boală, sau stress
- **Spasticitate**- mușchi rigizi, mai ales la picioare, cauzând deseori mersul în varful degetelor
- **Tremor**- Tremurat sau scuturat ritmic, involuntar

## 2. Convulsiile

Convulsiile sunt comune, dar nu sunt mereu prezente. și multe tipuri de convulsii s-ar putea produce atât cu debut focalizat cât și generalizat. De obicei, convulsiile încep devreme în copilărie și au tendința să devină stabile, să intre în declin, și uneori eventual să se rezolve după pubertate sau în perioada adultă. Cele mai multe convulsii în Deficiența de Glut1 nu sunt ușor de tratat prin medicație.

## 3. Cunoașterea și învățarea

Cei mai mulți pacienți experimentează un anumit grad de afectare cognitivă variind de la dificultăți subtile de învățare până la dizabilități intelectuale severe. În timp ce există diferențe de la individ la individ, unele tipare generale ce influențează învățarea și performanța se regăsesc în pacienții de toate vârstele:

Puncte slabe	Puncte forte
IQ scăzut și scoruri de comportament adaptativ Funcții de execuție Limbaj expresiv și memorie verbală Competențe de analiză abstractă  Competențe vizual-spațiale, vizual-motorii și de atenție Transferul învățării către contexte noi  Motricitate fină	Competențe lingvistice receptive  Procesare pas cu pas, secvențială Sociabilitate Câștigurile în dezvoltare sunt observate în timp Perseverență  Personalități iubitoare de distracție, empatic Nicio dovadă a pierderii competențelor de-a lungul timpului pentru pacienții cu o dietă ketogenică

Când se planifică instruirea și intervenția, este important să se construiască pe baza punctelor forte, căci punctele slabe se remediază. Cel mai potrivit cadru școlar, cazarea și serviciile de sprijin variază în funcție de nevoile individuale și resursele disponibile. Membrii familiei joacă un rol important în educarea personalului școlar și în a forma parteneriate ca să ajute dezvoltarea și implementarea planurilor ce sunt cele mai potrivite pentru nevoile unice individuale educaționale și medicale ale pacienților cu Deficiență de Glut1. La maturitate, amploarea provocărilor nevoilor cognitive și medicale experimentate de către fiecare individ în parte poate avea impact serios asupra diferitelor aspecte ale vieților lor, incluzând nivelul de independență pe care pacienții îl pot obține, tipurile de voluntariat sau oportunitățile vocaționale disponibile pentru ei, și serviciile și tipul de sprijin pentru care sunt eligibili să îl primească.

#### 4. Comportamental

Simptomele comportamentale afectează relațiile cu ceilalți oameni și ar putea include dificultăți de atenție, încăpățănare, și întârzieri în a-și asuma comportamente adaptate vârstei. Unii pacienți au fost diagnosticați în plus cu deficit de atenție și/sau afecțiuni din spectrul autist. Anxietatea, tendințele obsesiv-compulsive, afectările dispoziției, și ieșirile comportamentale sunt deasemenea prezente. Sociabilitatea, cu toate acestea, este de obicei prezentată ca un punct forte al multor pacienți cu Deficiență de Glut1.

#### 5. Dezvoltarea

Întârzierile de dezvoltare totală sunt tipice pentru pacienții cu Deficiență Glut1 datorită simptomelor nenumărate experimentate. Pacienții tineri pot atinge etape de dezvoltare ca mersul, vorbirea și mersul la toaletă cu o rată întârziată. Motricitatea fină și competențele vizual-motorii pot afecta rezistența corpului din interior, echilibrul și coordonarea. Întârzierea de vorbire poate afecta articularea limbajului expresiv.

#### Simptome posibile suplimentare



- ✓ migrene
- ✓ confuzii episodice
- ✓ lipsa puterii și a rezistenței fizice
- ✓ microcefalie
- ✓ probleme de memorie
- ✓ tulburări de somn
- ✓ vărsături ciclice

## Factori declanșatori

Simptomele pot fi declanșate sau înrăutățite de către exerciții fizice în exces, boală, foame, schimbări de temperatură și vreme, hormoni, oboseală, anxietate, entuziasm și alte reacții emoționale puternice.

## Răspândire

Numărul persoanelor diagnosticate cu Deficiență de Glu1 este de rândul sutelor. Studiile recente au estimat adevărata răspândire ca fiind cel puțin de 1:24 000, astfel că marea majoritate rămâne nedagnosticată. Nu se știe dacă predispoziția este legată de sex sau rasă.

## Tratament

### 1. Dieta ketogenică

În prezent nu există un tratament pentru Deficiența de Glut1. Standardul de tratament de îngrijire recomandat este dieta ketogenică supravegheată medical, ce poate ameliora majoritatea simptomelor pentru majoritatea pacienților, chiar și la maturitate. O dietă ketogenică este o dietă bogată în grăsimi, moderată în proteine și săracă în carbohidrați care oferă combustibil alternativ pentru creier cu cetone în loc de glucoză. Cu cât dieta este implementată mai devreme, cu atât mai bune sunt rezultatele în a ameliora controlul convulsiilor, tulburările de mișcare și abilitățile cognitive pentru pacienți. Studiile arată că 4 din 5 copii ce au epilepsie cauzată de Deficiența de Glut1 nu vor mai avea convulsii cu ajutorul tratamentului prin dietă. La sugari și copii, o dietă ketogenică clasică de raport 3:1 sau 4:1 e recomandată pentru asigurarea celui mai înalt nivel de energie oferită de cetone pentru a îndeplini nevoile de combustibil metabolic ale creierului în dezvoltare. Deși este recomandată continuarea dietei clasice ketogenice atâta timp cât este tolerată, versiuni alternative de diete ketogenice cum este Dieta Ketogenică Modificată (raporturi de 2:1 și 1:1) sau Dieta Atkins Modificată ar putea fi mai convenabile pentru calitatea vieții și din considerente de conformare și sunt deseori utilizate de către adolescenți și adulți.

Toți pacienții pe dietă ketogenică ar trebui să fie în grija unui dietetician cu experiență și a unui neurolog și ar trebui să facă analize de laborator regulate pentru a ajuta monitorizarea potențialelor efecte secundare. Nivelurile de cetone din sânge, spre deosebire de cele din urină, ar trebui de asemenea să fie monitorizate și pot fi corelate cu aprovizionarea optimă cu energie a creierului și controlul simptomelor.

Pentru un mic subgrup de pacienți, o dietă ketogenică se dovedește inefficientă în ciuda nivelurilor potrivite de cetoză. Medicația ce se adresează simptomelor convulsiilor sau a tulburărilor de mișcare ar putea oferi unele beneficii, deși nu

există baze clare în prezent pentru recomandări specifice și există preocupări de luat în considerare legate de interacțiunile potențiale dăunătoare cu dietele ketogenice.

## 2. Alte terapii

Terapia ocupațională, terapia fizică și terapii legate de vorbire și limbaj sunt deseori recomandate pentru a sprijini dezvoltarea optimală a copiilor și rămân benefice chiar și la maturitate. Deasemenea, familiile raportează beneficii ale altor terapii suplimentare ținute în mod regulat, în mod special hipoterapia (cu ajutorul cailor), terapia prin apă (aqua therapy) și cea care solicită menținerea persoanei în momentul prezent (privind sănătatea mintală).

Mulți pacienți adulți au constatat că exercițiul fizic regulat poate ajuta reducerea simptomelor de tulburare a mișcării.

## Diagnostic

Diagnosticul timpuriu este esențial în inițierea tratamentului astfel încât creșterea, și dezvoltarea creierului să fie îmbunătățită în timpul etapelor importante de creștere ale vieții. Diagnosticul și tratamentul corect pot duce la îmbunătățiri notabile ale simptomelor și a calității vieții la orice vârstă.

### 1. Puncția lombară

Când este suspectată Deficiența de Glut1, ar trebui testat nivelul de glucoză din fluidul coloanei vertebrale și din sânge simultan, după un post de 4-6 ore. Mostre de sânge ar trebui prelevate mai întâi pentru a evita creșterea glicemiei din sânge din cauza stressului, și abia apoi ar trebui să urmeze rapid o puncție lombară (înțepătură vertebrală).

### Semne distinctive metabolice LCV intervale de referință ale glicemiei

- nivel normal al glucozei din sânge
- nivel scăzut al glucozei din lichidul cerebro-vertebral (LCV)
- nivel normal al proteinei LCV
- număr normal de celule
- număr scăzut spre scăzut-normal al lactatului LCV
- necorelat cu sexul, dar specific vârstei - scăzând la sau mai mic de a 5-a percentilă (notă traducător: atenție, nu confundați cu procentele)
- raportul LCV în post: glucoza din sânge- sub 60%

➤ **nivelul glucozei LCV**-sub 3.0 mmol/L sau 53mg/dl

## 2. Analiza genetică

Testarea genetică poate de asemenea ajuta la confirmarea diagnosticului prin detectarea genei cu mutație SLC2A1, deși testele din prezent nu identifică o mutație în 10-15% dintre cazuri. Combinația de simptome clinice sugestive și caracteristicile descoperirilor LCV indică un diagnostic de Deficiență de Glut1, chiar în absența identificării unei mutații SLC2A1.

Tipare caracteristice ale absorbției glucozei cerebrale relevate la tomografia cu emisie pozitronică (scanare PET) și tiparele absorbției glucozei ale celulelor roșii specializate din testele de sânge sunt de asemenea folositoare în absența unui alt diagnostic clar, dar care ar putea fi disponibil numai în centrele specializate.

Distonia 9 și 18 sunt asociate cu mutații ale genei SLC2A1.

## Cercetare

Cercetările continue au ca scop să înțeleagă mai bine mecanismele din creier și din tot corpul ale Deficienței de Glut1, să dezvolte instrumente de diagnosticare mai bune și să identifice mai multe tratamente potențiale viitoare, incluzând:

- explorarea metodelor de îmbunătățire a transportului glucozei
- identificarea celei mai sigure și eficiente medicații anti-convulsive și împotriva tulburărilor de mișcare
- utilizarea suplimentelor gen uleiuri și cetonelor sintetice pentru a spori eficacitatea dietei ketogenice
- repararea sau înlocuirea genei defectuoase sau manipularea manifestării ei

## Resurse

Fundația Deficiența de Glut1 este o organizație familială non-profit dedicată îmbunătățirii vieților în comunitatea celor cu Deficiență de Glut1 prin misiunea ei de a:

- crește conștientizarea
- perfecționa educația
- a milita pentru drepturile pacienților și ale familiilor lor
- a sprijini și finanța cercetarea

## Ghid de consens al experților

- Sindromul de Deficiență de Glut1: Stadiul Actual al cercetărilor din 2020 și Recomandări pentru Grupul de Studiu Internațional Glut1SD

## Resurse pentru Dieta Ketogenică

- Fundația Charlie pentru Terapii Ketogenice
- Prietenii lui Matthew-Terapii Dietetice Ketogenice
- Epilepsy.com “ȘiriDespreKeto “ (“KetoNews”)

## Consiliul Medical

- Mackenzie Cervenka-Doctor în Medicină
- Darryl De Vivo DM
- Kristin Engelstad Master în Științe- Consilier Certificat pe Genetică
- Profesor Dr. Jorg Klepper
- Eric Kossoff DM
- Juan Pascual DM-doctorand (phD)
- Toni Pearson MBBS, DM
- Profesor Dr. Michel Willemsen
- Beth Zupec-Kania RDN, DC

Registru pacienți:

[www.G1DRegistry.org](http://www.G1DRegistry.org)

Depozit Banca Bio:

Institutul Coriell pentru Cercetări Medicale

Cod Specific nou ICD-10-CM: E74.810

[www.G1DFoundation.org](http://www.G1DFoundation.org)