

## Дефицит транспортера глюкозы I типа и ассоциированные с ним состояния у детей

Р.Г. Гамирова<sup>1,2</sup>, З. Афави<sup>3</sup>, Р.Р. Гамирова<sup>2</sup>, Е.А. Горобец<sup>2</sup>, В.Ф. Прусаков<sup>1</sup>, С.Я. Волгина<sup>4</sup><sup>1</sup>Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия;<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия;<sup>3</sup>Тель-Авивский университет, Тель-Авив, Израиль;<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», Минздрава России, Казань, Россия

## Glucose Transporter 1 deficiency and associated conditions in children

R.G. Gamirova<sup>1,2</sup>, Z. Afawi<sup>3</sup>, R.R. Gamirova<sup>2</sup>, E.A. Gorobets<sup>2</sup>, V.F. Prusakov<sup>1</sup>, S.Ya. Volgina<sup>4</sup><sup>1</sup>Kazan State Medical Academy – a branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan, Russia;<sup>2</sup>Kazan (Volga) Federal University, Kazan, Russia;<sup>3</sup>Tel-Aviv University, Tel-Aviv, Israel;<sup>4</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

В статье представлен обзор литературы, посвященный синдрому дефицита транспортера глюкозы I типа (синонимы: синдром дефицита GLUT1, болезнь де Виво) – генетически детерминированному заболеванию, обусловленному мутациями гена *SLC2A1*. Недостаточность этого белка приводит к нарушению доставки глюкозы в головной мозг через гематоэнцефалический барьер. Клинически синдром может проявляться эпилептическими припадками (преимущественно абсансами или миоклоническими приступами), различными двигательными расстройствами и задержкой психомоторного развития с раннего возраста.

Своевременная диагностика заболевания (в том числе молекулярно-генетический анализ гена *SLC2A1*) позволяет начать лечение для предупреждения прогрессирования симптоматики и провести генетическое консультирование семьи относительно прогноза и риска для дальнейшего потомства. Эффективным вариантом лечения заболевания является кетогенная диета, которая может привести к регрессу клинических симптомов, особенно в случае раннего начала.

**Ключевые слова:** дети, дефицит транспортера глюкозы I типа, GLUT1, ген *SLC2A1*, эпилепсия, когнитивные нарушения, кетогенная диета.

**Для цитирования:** Гамирова Р.Г., Афави З., Гамирова Р.Р., Горобец Е.А., Прусаков В.Ф., Волгина С.Я. Дефицит транспортера глюкозы I типа и ассоциированные с ним состояния у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(5): 155–158. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-155-158

The article reviews literature devoted to the glucose transporter type I deficiency syndrome (synonyms: GLUT1 deficiency syndrome, de Vivo disease), that is a genetically determined disease caused by pathogenic variants of the *SLC2A1* gene. The insufficiency of this protein leads to the disruption of glucose delivery to the brain through the blood-brain barrier. Clinically, the syndrome is manifested by epileptic seizures (mainly as absences or myoclonic seizures), various motor disorders and psychomotor retardation starting from the early age.

Early diagnosis (including molecular genetic analysis of the *SLC2A1* gene) enables us to start treatment and prevent progression of the symptoms, and to provide the family with genetic consultation on the prognosis and risks for the next generations. Ketogenic diet is an effective treatment option for this pathological condition, it can lead to a regression of the clinical manifestations, especially on the early stage.

**Key words:** children, glucose transporter type I deficiency, GLUT1, *SLC2A1* gen, epilepsy, cognitive impairment, ketogenic diet.

**For citation:** Gamirova R.G., Afawi Z., Gamirova R.R., Gorobets E.A., Prusakov V.F., Volgina S.Ya. Glucose Transporter 1 deficiency and associated conditions in children. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2019; 64:(5): 155–158 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-155-158

Дефект гена *SLC2A1*, кодирующего транспортер глюкозы I типа – GLUT1, впервые описан как причина болезни де Виво (синдром дефицита

переносчика глюкозы через гематоэнцефалический барьер) в 1991 г. [1]. Синдром дефицита GLUT1 характеризуется задержкой психомоторного раз-

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Гамирова Римма Габдульбаровна – к.м.н., доц. кафедры детской неврологии Казанской государственной медицинской академии, доц. кафедры фундаментальных основ клинической медицины, ст. науч. сотр. НИЛ «Клиническая лингвистика» Казанского федерального университета, ORCID: 0000-0002-8582-592X  
e-mail: r-gamirov@mail.ru

Афави Заид – д.м.н. (MD, MPH, PhD), клинический координатор генетических исследований эпилепсии в Израиле, Тель-Авивский университет, Медицинский центр Сураски, ORCID: 0000-0002-1121-9513  
e-mail: afawi@post.bgu.ac.il

Израиль, Тель-Авив, P.O. Box 15249, Beer-Sheva 84120

Гамирова Регина Ринатовна – студентка 6-го курса Института фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета,

ORCID: 0000-0003-0441-9418

Горобец Елена Анатольевна – к.фил.н., доц., зав. кафедрой прикладной и экспериментальной лингвистики ст. науч. сотр. НИЛ «Клиническая лингвистика» Казанского федерального университета,  
ORCID: 0000-0002-3859-5543

420008 Казань, ул. Кремлевская, д. 18

Прусаков Владимир Федорович – д.м.н., проф., зав. кафедрой детской неврологии Казанской государственной медицинской академии,  
ORCID: 0000-0002-2866-4031

420012 Казань, ул. Муштари, д. 11

Волгина Светлана Яковлевна – д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета,  
ORCID: 0000-0002-4147-2309

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

вития с раннего возраста, микроцефалией, атаксией и фармакорезистентной ранней детской эпилептической энцефалопатией. В последнее время клиническая картина недостаточности GLUT1 и знания о патофизиологии данного заболевания значительно расширились. Дефект GLUT1 может также вызывать особый тип двигательного расстройства, а именно пароксизмальную дискинезию, вызванную физической нагрузкой [2, 3], которая может возникать как изолированно, так и в сочетании с эпилептическими припадками; различные формы абсансных эпилепсий, в частности детскую абсансную эпилепсию [4], абсансную эпилепсию с ранним началом [5], синдром хореоатетоза/спастичности [6], альтернирующую гемиплегию [7, 8]. Клинические симптомы синдрома дефицита GLUT1 провоцируются и усиливаются при голодании, физической нагрузке, увеличении интервалов между приемами пищи; состояние улучшается после еды.

Несмотря на то что заболевания, ассоциированные с дефицитом GLUT1, встречаются редко, их ранняя диагностика имеет высокую клиническую значимость, так как используемая в качестве терапии кетогенная диета очень эффективна. Лечение улучшает состояние больных или приводит к регрессу симптомов, особенно в случае раннего назначения [8].

#### Генетика и патофизиология состояний, ассоциированных с дефицитом GLUT1

При синдроме дефицита GLUT1 в гене *SLC2A1* обнаруживают мутации, которые обуславливают уменьшение транспорта глюкозы через клеточную мембрану [3]. По данным исследований с использованием позитронно-эмиссионной томографии, при этом снижается метаболизм глюкозы в базальных ганглиях [2]. Глюкоза служит основным источником энергии для мозга, в том числе для процессов высвобождения нейротрансмиттеров, синаптической активности. Диффузия глюкозы через гематоэнцефалический барьер зависит от ряда переносчиков. Белок GLUT1 является ключевым посредником, ответственным за доставку глюкозы через гематоэнцефалический барьер [9]. Кодирующий GLUT1 ген *SLC2A1* состоит из 10 экзонов и 9 интронов, локализующихся на коротком плече хромосомы 1 (1p34.2). В настоящее время описано более 150 вариантов патогенных мутаций—точковые мутации, в том числе нонсенс, миссенс-мутации, делеции/инсерции, варианты сайта сплайсинга, ведущие к сдвигу рамки считывания и инициации трансляции, а также крупномасштабные делеции и вариации числа копий [10].

Семейство белков GLUT состоит из трех подклассов и включает 12 разновидностей белков. Другой основной транспортер глюкозы в мозг — GLUT3, однако последние исследования не подтвердили клинической значимости мутаций этого пере-

носчика для развития эпилепсии и пароксизмальных расстройств движения [11]. Таким образом, доминирующая роль в транспорте глюкозы через гематоэнцефалический барьер принадлежит белку GLUT1.

Между генотипом и фенотипом при дефиците GLUT1 существует сложная связь. Например, эпилептическая энцефалопатия GLUT1 часто (хотя и не исключительно) связана с гаплонедостаточностью [12].

В большинстве случаев заболевание возникает вследствие гетерозиготной мутации в гене *SLC2A1*, появляющейся преимущественно *de novo*. Реже происходит наследование от родителей по аутосомно-доминантному типу, при этом у родителя, несущего патогенную мутацию *SLC2A1*, возможна легкая форма заболевания. Возможным объяснением более мягкого фенотипа может быть сниженная активность белкового продукта, а не полная потеря функции [7]. Имеются также сообщения о редком аутосомно-рецессивном наследовании заболевания [13, 14].

#### Эпилепсия при дефиците GLUT1

Приблизительно в 90% случаев пациенты с синдромом дефицита GLUT1 имеют эпилептические приступы [9]. Дефицит GLUT1 связан с широким спектром эпилепсий. Исторически ранее всех была описана тяжелая классическая энцефалопатия GLUT1 с трудно поддающимися лечению приступами, с началом в раннем возрасте, персистирующей гипогликоррахией в сочетании с пароксизмальными нарушениями движений по типу дискинезий, умственной отсталостью и прогрессирующей микроцефалией. Кроме того, дефицит GLUT1 служит причиной абсансной эпилепсии с ранним началом, продолжающейся до взрослой жизни. Отдельные случаи могут быть фенотипически неотличимы от распространенных форм идиопатических генерализованных эпилепсий [12]. Другой тяжелый фенотип при дефиците GLUT1 — эпилепсия с миоклонически-астатическими приступами, абсансами и статусом абсансов. Приступы часто сочетаются с задержкой развития или атаксией.

Дефицит GLUT1 обнаруживают у 10% пациентов с абсансной эпилепсией с ранним началом, у 5% — с миоклонически-астатической эпилепсией и у 1% — с генетической идиопатической генерализованной эпилепсией. Таким образом, более легкие фенотипы дефицита GLUT1 представлены идиопатическими генерализованными эпилепсиями с началом в диапазоне от раннего детства до взрослой жизни. Они имеют фенотипическое сходство с классическими синдромами идиопатической генерализованной эпилепсии, такими как детская абсансная эпилепсия, юношеская абсансная эпилепсия, юношеская миоклоническая эпилепсия и, реже, эпилепсия с изолированными судорожными припадками. Указанные формы идиопатической генерализованной эпилепсии, как правило, отвечают на лечение противосудорожными препаратами. Может также возникать фокальная эпилепсия,

но часто в сочетании с генерализованными приступами или генерализованной пик-волновой активностью [12].

Таким образом, мутации *SLC2A1* преимущественно связаны с генерализованными припадками, в большинстве случаев проявляющимися абсансными или миоклоническими приступами. Тот факт, что мутации *SLC2A1* чаще встречаются у больных эпилепсиями с началом в раннем детском возрасте, включая абсансную эпилепсию с ранним дебютом и миоклонически-астатическую эпилепсию [5, 9, 12, 15–17], наводит на мысль о возможных механизмах возрастной зависимости. Это явление может быть объяснено возрастными изменениями созревания мозга и транспорта глюкозы, как показано с помощью позитронной томографии [18], и возрастной экспрессией гена *SLC2A1* [19].

Таким образом, можно констатировать, что молекулярно-генетический анализ *SLC2A1* оправдан у всех детей с абсансными приступами, особенно в случае начала припадков до 4-летнего возраста. Это позволит рано подключить эффективное лечение и провести генетическое консультирование семьи [5].

#### **Умственная отсталость и двигательные нарушения**

Тяжелая фармакорезистентная эпилептическая энцефалопатия при дефиците GLUT1 обычно ведет к умственной отсталости. Изолированная умственная отсталость редко встречается у лиц с дефектом GLUT1 и обычно неярко выражена.

Тяжесть пароксизмальной дискинезии, вызванной физической нагрузкой, варьирует и может быть легкой даже у пациентов с рефрактерной эпилепсией. В то же время тяжелые двигательные расстройства с дискинезией, атаксией, спастичностью и умственной отсталостью могут не сочетаться с судорогами [19].

#### **Диагностика**

Диагностика синдрома дефицита GLUT1 имеет значение для адекватного лечения пациентов и генетического консультирования. Дефицит GLUT1 следует подозревать в случае, если в родословной предполагается наличие идиопатической генерализованной эпилепсии или пароксизмальной дискинезии, вызванной физической нагрузкой, с аутосомнодоминантным типом наследования. Сочетание эпилепсии с легкой пароксизмальной дискинезией при нагрузке – важный и полезный диагностический признак. Эпилепсия, вызванная дефицитом GLUT1, может варьировать среди родственников от легкой фокальной эпилепсии до эпилепсии с генерализованными припадками с развитием у некоторых пациентов тяжелой эпилептической энцефалопатии [12, 19].

Если на основании клинических данных предполагается дефицит GLUT1, то для измерения абсолютного уровня глюкозы в спинномозговой жидкости проводится люмбальная пункция. Традиционно пато-

гномоничным для дефицита GLUT1 (характерно для 90% случаев) считалось содержание глюкозы в спинномозговой жидкости <2,2 ммоль/л, при соотношении уровня в ликворе и сыворотке крови <0,45. С течением времени при распознавании более мягких фенотипов диагностические критерии изменились. В частности, у некоторых пациентов с генетически подтвержденным дефицитом GLUT1 обнаружен уровень глюкозы в ликворе немного ниже 3,3 ммоль/л [13]. Недавние исследования семей с пароксизмальной дискинезией, вызванной физической нагрузкой, показывают, что при более мягком дефиците GLUT1 соотношение уровня глюкозы в ликворе и сыворотке крови может быть от 0,45 до 0,6 и перекрывать нормальный диапазон. При этом не выявлено четкой взаимосвязи между указанным соотношением и тяжестью заболевания. Изучение мягких вариантов дефицита GLUT1 еще только начинается; более точные пороговые значения будут определены в ходе дальнейших исследований. Для диагностики может быть использован дополнительный биохимический маркер – анализ поглощения глюкозы эритроцитами [19].

Молекулярно-генетический анализ на наличие мутации гена *SLC2A1* методом секвенирования – наилучшая диагностическая стратегия [12]. Точная диагностика синдрома дефицита GLUT1 позволяет вовремя начать терапию и провести генетическое консультирование семьи. Вариабельность клинической картины вплоть до вариантов катастрофического течения заболевания требует решения вопроса прогнозирования риска для потомства и необходимости пренатального тестирования.

#### **Лечение**

Кетогенная диета представляет собой предпочтительный метод лечения энцефалопатии, обусловленной дефицитом GLUT1. Некоторые пациенты чувствительны к лекарственным препаратам, однако отдельные больные резистентны к терапии противосудорожными средствами. В качестве варианта лечения таких пациентов следует рассматривать кетогенную диету. Такая диета, обеспечивая синтез кетоновых тел в качестве альтернативного источника энергии для мозга, позволяет обойти проблему транспорта глюкозы, имитируя условия, возникающие при голодании. Кетогенная диета может быть очень эффективной и в качестве дополнительной терапии у пациентов с различными формами тяжелой фармакорезистентной эпилепсии. Для коррекции когнитивных нарушений диета менее эффективна, однако во многих исследованиях продемонстрировано улучшение познавательных функций больных [20–22].

Раннее постнатальное тестирование позволяет определить с необходимостью кетогенной диеты у детей с энцефалопатией, обусловленной дефицитом GLUT1. Кетогенная диета улучшает состояние больных или способствует регрессу симптомов [20–22].

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. De Vivo D.C., Trifiletti R.R., Jacobson R.I., Ronen G.M., Behrman R.A., Harik S.I. Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrhachia, seizures, and developmental delay. *New England J Med* 1991; 325(10): 703–709. DOI: 10.1056/NEJM199109053251006
2. 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(7): 1831–1844. DOI: 10.1093/brain/awn113
3. Weber Y.G., Storch A., Wuttke T.V., 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): 2157–2168. DOI: 10.1172/JCI34438
4. Striano P., Weber Y.G., Toliati M.R., Schubert J., Leu C., Chaimana R. et al. GLUT1 mutations are a rare cause of familial idiopathic generalized epilepsy. *Neurology* 2012; 78(8): 557–562. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318247ff54
5. Suls A., Mullen S.A., Weber Y.G., Verhaert K., Ceulemans B., Guerrini R. et al. Early onset absence epilepsy caused by mutations in the glucose transporter GLUT1. *Ann Neurol* 2009; 66(3): 415–419. DOI: 10.1002/ana.21724
6. Weber Y.G., Kamm C., Suls A., Kempfle J., Kotschet K., Schüle R. et al. Paroxysmal choreoathetosis/spasticity (DYT9) is caused by a GLUT1 defect. *Neurology* 2011; 77(10): 959–964. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31822e0479
7. Rotstein M., Doran J., Yang H., Ullner P.M., Engelstad K., De Vivo D.C. Glut1 deficiency and alternating hemiplegia of childhood. *Neurology* 2009; 73(23): 2042–2044. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181c55ebf
8. Becker F., Schubert J., Weckhuysen S., Suls A., Grüniger S., Korn-Merker E. et al. Do Glut1 (glucose transporter type 1) defects exist in epilepsy patients responding to a ketogenic diet? *Epilepsy Res* 2015; 114: 47–51. DOI: 10.1016/j.eplesyres.2015.04.012
9. Peeraer A., Damiano J.A., Bellows S.T., Scheffer I.E., Berkovic S.F., Mullen S.A. et al. Evaluation of GLUT1 variation in non-acquired focal epilepsy. *Epilepsy Res* 2017; 133: 54–57. DOI: 10.1016/j.eplesyres.2017.04.007
10. Leen W.G., Klepper J., Verbeek M.M., Leferink M., Hofste T., van Engelen B.G. et al. Glucose transporter-1 deficiency syndrome: the expanding clinical and genetic spectrum of a treatable disorder. *Brain* 2010; 133: 655–670. DOI: 10.1093/brain/awp336
11. Hildebrand M.S., Damiano J.A., Mullen S.A., Bellows S.T., Oliver K.L., Dahl H.H.M. et al. Glucose metabolism transporters and epilepsy: Only GLUT 1 has an established role. *Epilepsia* 2014; 55(2): e18–e21. DOI: 10.1111/epi.12519
12. Mullen S.A., Suls A., De Jonghe P., Berkovic S.F., Scheffer I.E. Absence epilepsies with widely variable onset are a key feature of familial GLUT1 deficiency. *Neurology* 2010; 75(5): 432–440. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181eb58b4
13. Liu Y.C., Lee J.W.A., Bellows S.T., Damiano J.A., Mullen S.A., Berkovic S.F. et al. Evaluation of non-coding variation in GLUT1 deficiency. *Dev Med Child Neurol* 2016; 58(12): 1295–1302. DOI: 10.1111/dmcn.13163
14. Rotstein M., Engelstad K., Yang H., Wang D., Levy B., Chung W.K. et al. Glut1 deficiency: inheritance pattern determined by haploinsufficiency. *Ann Neurol* 2010; 68(6): 955–958. DOI: 10.1002/ana.22088
15. Mullen S.A., Marini C., Suls A., Mei D., Della Giustina E., Buti D. et al. Glucose transporter 1 deficiency as a treatable cause of myoclonic astatic epilepsy. *Arch Neurol* 2011; 68(9): 1152–1155. DOI: 10.1001/archneurol.2011.102
16. Arsov T., Mullen S.A., Rogers S., Phillips A.M., Lawrence K.M., Damiano J.A. et al. Glucose transporter 1 deficiency in the idiopathic generalized epilepsies. *Ann Neurol* 2012; 72(5): 807–815. DOI: 10.1002/ana.23702
17. Arsov T., Mullen S.A., Damiano J.A., Lawrence K.M., Huh L.L., Nolan M. et al. Early onset absence epilepsy: 1 in 10 cases is caused by GLUT1 deficiency. *Epilepsia* 2012; 53(12): e204–e207. DOI: 10.1111/epi.12007
18. Chugani H.T., Phelps M.E. Maturational changes in cerebral function in infants determined by 18FDG positron emission tomography. *Science* 1986; 231(4740): 840–843. DOI: 10.1126/science.3945811
19. Muhle H., Helbig I., Frislev T.G., Suls A., von Spiczak S., Klitten L.L. et al. The role of SLC2A1 in early onset and childhood absence epilepsies. *Epilepsy Res* 2013; 105(1–2): 229–233. DOI: 10.1016/j.eplesyres.2012.11.004
20. Neal E.G., Chaffe H., Schwartz R.H., Lawson M.S., Edwards N., Fitzsimmons G. et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomized controlled trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 500–506. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70092-9
21. Neal E.G., Chaffe H., Schwartz R.H., Lawson M.S., Edwards N., Fitzsimmons G. et al. A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50: 1109–1117. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01870.x
22. Nei M., Ngo L., Sirven J.L., Sperling M.R. Ketogenic diet in adolescents and adults with epilepsy. *Seizure* 2014; 23(6): 439–442. DOI: 10.1016/j.seizure.2014.02.015

Поступила: 04.07.19

Received on: 2019.07.04

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 17-29-09096.

The reported study was funded by Russian Foundation for Basic Research (RFBR) according to the research project №17-29-09096.

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие иного возможного конфликта интересов.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence of conflict of interests.