

## Синдром дефицита транспортера глюкозы I типа: клинический случай

Е.А. Кулиш, А.С. Котов, Е.В. Мухина, Ю.Ю. Коталевская, Д.В. Светличная, М.В. Пантелеева  
ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»;  
Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2

Контакты: Алексей Сергеевич Котов alex-013@yandex.ru

Авторы представляют уникальное клиническое наблюдение случая наследственного дефицита транспортера глюкозы I типа, также именуемого болезнью де Виво. Синдром дефицита транспортера глюкозы I типа (OMIM: 606 777, ORPHA: 71277) — редкое генетическое заболевание, связанное с мутациями в гене *SCL2A*, кодирующем перенос глюкозы через гематоэнцефалический барьер. Клинический случай, приводимый в статье, пополняет копилку генетически верифицированных синдромов нарушения транспорта глюкозы, приводящих к развитию полиморфных неврологических нарушений. Синдром чаще всего наследуется аутосомно-доминантным путем, однако известны и редкие примеры аутосомно-рецессивной передачи. Описано около 500 клинических случаев настоящего синдрома, хотя, по мнению разных авторов, число клинически верифицированных случаев, не подтвержденных генетическим исследованием, значительно выше. Помимо данных клинического течения заболевания приведены подробные результаты генетической интерпретации наследственного синдрома, рассмотрен современный метод патогенетической терапии — кетогенная диета.

**Ключевые слова:** синдром дефицита транспортера глюкозы I типа, GLUT1, болезнь де Виво, кетогенная диета, энцефалопатия, эпилепсия, клиническое наблюдение, мутация в гене *SCL2A*

**Для цитирования:** Кулиш Е.А., Котов А.С., Мухина Е.В. и др. Синдром дефицита транспортера глюкозы I типа: клинический случай. Русский журнал детской неврологии 2019;14(2):23–8.

DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-2-23-28

### GLUCOSE TRANSPORTER DEFICIENCY SYNDROME TYPE 1: A CASE REPORT

E.A. Kulish, A.S. Kotov, E.V. Mukhina, Y.Y. Kotalevskaya, D.V. Svetlichnaya, M.V. Panteleeva  
M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute; 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia

The authors present a unique clinical observation of the case of a hereditary deficiency of a type 1 glucose transporter, also called de Vivo disease. The type 1 glucose transporter deficiency syndrome (OMIM: 606777, ORPHA: 71277) is an extremely rare genetic disease associated with mutations in the *SCL2A* gene encoding the transfer of glucose across the blood-brain barrier. The clinical case, given in the article, replenishes the piggy bank of genetically verified glucose transport disruption syndromes leading to the development of polymorphic neurological disorders. The syndrome is most often inherited by an autosomal dominant pathway, but rare cases of autosomal recessive transmission are known. About 500 clinical cases of the present syndrome are described, although, according to various authors, the number of clinically verified cases not confirmed by genetic verification is much higher. In addition to the given data of the clinical course of the disease, detailed results of the genetic interpretation of the hereditary syndrome are given, the modern method of pathogenetic therapy is considered — the ketogenic diet.

**Key words:** type 1 glucose transport deficiency syndrome, GLUT1, de Vivo disease, ketogenic diet, encephalopathy, epilepsy, clinical observation, *SCL2A* mutations

**For citation:** Kulish E.A., Kotov A.S., Mukhina E.V. et al. Glucose transporter deficiency syndrome type 1: a case report. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2019;14(2):23–8.

#### Введение

Синдром дефицита транспортера глюкозы I типа (glucose transporter type 1 (GLUT1) deficiency syndrome), или болезнь де Виво (OMIM: 606 777, ORPHA: 71277), — редкое генетическое заболевание, поражающее центральную нервную систему и проявляющееся различной неврологической

симптоматикой [20]. Болезнь де Виво была описана в 1991 г. как развивающаяся детская энцефалопатия с когнитивными нарушениями, спастичностью, атаксией, дистонией и эпилепсией, резистентной к противоэпилептическим препаратам [16]. На данный момент описано около 500 случаев по всему миру [14]. Однако предполагается, что заболеваемость

может быть гораздо выше в связи с трудностями диагностического поиска, так как симптоматика, характерная для данного заболевания, может встречаться при многих других болезнях нервной системы. Заболеваемость не зависит от возраста, пола или национальности [12, 15]. Дебют синдрома приходится на раннее детство (первые 18 мес жизни) [14].

Заболевание вызвано мутациями в гене *SLC2A*, который кодирует белок-транспортер глюкозы I типа, отвечающий за перенос глюкозы через гематоэнцефалический барьер [4]. В результате таких мутаций функция белка GLUT1 нарушается, тем самым полностью блокируется или значительно снижается поступление в клетки головного мозга главного источника энергии — глюкозы, необходимой для полноценного энергетического обмена в тканях мозга [14]. Синдром чаще всего наследуется аутосомно-доминантным путем, однако известны и редкие случаи аутосомно-рецессивной передачи [23, 24].

Выделяют 2 клинические формы синдрома дефицита GLUT1: классическую и неэпилептическую.

Классическая форма встречается у 90 % пациентов и обычно проявляется уже в первые месяцы жизни в виде эпилептических приступов, устойчивых к противосудорожной терапии [14]. У 1/3 младенцев отмечаются быстрые подергивания глазных яблок, часто сопровождающиеся поворотами головы в том же направлении. Частота движений составляет около 2 раз в секунду. Ранее данное явление было описано как опсоклонус. Однако при опсоклонусе не наблюдается четкой связи между подергиваниями глаз и головы [17]. Кроме вышеперечисленного, для классической формы синдрома характерны задержка психомоторного развития, спастичность, атаксия, дизартрия, головные боли, гиперкинезы, формирующаяся микроцефалия [22]. Дети, страдающие синдромом дефицита GLUT1, рождаются с нормальными показателями длины и массы тела, но с высокими показателями по шкале Апгар [7, 11, 18, 25].

Неэпилептической формой заболевания страдают около 10 % пациентов. В данном случае преобладают ярко выраженные двигательные расстройства, такие как пароксизмальная дискинезия, атаксия, дистония [14].

Основные методы диагностики заболевания сводятся к проведению люмбальной пункции с целью определения уровня глюкозы в ликворе и молекулярно-генетическому тестированию. Специфическим маркером синдрома дефицита GLUT1 является низкая концентрация глюкозы в спинномозговой жидкости (<2 ммоль/л) [5]. Соотношение уровней глюкозы в спинномозговой жидкости и глюкозы в крови обычно составляет менее 0,4 [23]. Диагноз подтверждается путем ДНК-диагностики, выявляющей мутации в гене *SLC2A1*.

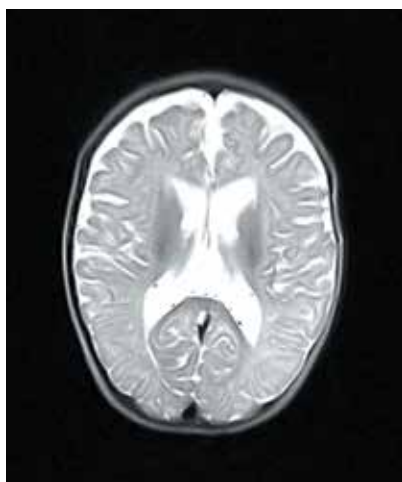
В настоящее время единственным эффективным подходом к лечению является кетогенная диета (КД) [14]. КД представляет собой диету с высоким содержанием жиров (70 %) и низким содержанием белков (25 %) и углеводов (5 %) [21, 26]. Она была введена для лечения некоторых форм эпилепсии. Терапевтическое действие основано на антиконвульсивном эффекте кетоза и ацидоза [1].

Главным источником энергии для организма служит глюкоза [2]. В здоровом организме белок GLUT1 переносит глюкозу в необходимых количествах через гематоэнцефалический барьер, доставляя ее в мозг [4]. При синдроме дефицита GLUT1 этот процесс нарушен. В таких условиях организм способен использовать кетоновые тела в качестве альтернативного источника энергии. При соблюдении КД образуется достаточное количество кетоновых тел, способных проникать сквозь гематоэнцефалический барьер и попадать в мозг, тем самым поддерживается адекватный энергетический обмен организма [14].

Кетоновую диету применяют в условиях стационара после предварительного голодания в течение 1–2 дней [1]. Одним из условий КД является минимальное поступление углеводов с пищей в организм [8], поэтому во время диеты запрещено употреблять мучные и зерновые хлебобулочные изделия, корнеплоды, фрукты (за исключением авокадо), обезжиренные молочные продукты, сахар в любом виде, фруктовые соки [3]. Таким образом, уровень глюкозы крови может опуститься ниже порогового уровня (<2,6 ммоль/л), что ведет к развитию гипогликемии. При недостатке углеводов организм компенсаторно производит большое количество кетоновых тел, что проявляется повышением уровня кетонов в крови (кетоз) [13]. Оба состояния могут представлять опасность для жизни пациента, поэтому при проведении КД рекомендовано ежедневно измерять уровни глюкозы крови, кетонов в моче и крови. Наиболее эффективными показателями, к которым следует стремиться, считаются следующие уровни кетоновых тел: в моче — 8–14 ммоль/л, в крови — 2–5 ммоль/л [19].

#### Клинический случай

**Пациент Д. У., 2015 г. р., повторно поступил в детское неврологическое отделение ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского» в январе 2018 г. (на момент поступления возраст пациента составил 2 года 9 мес) для подбора и проведения КД в связи с ранее установленным диагнозом синдрома дефицита GLUT1. Из анамнеза: ребенок от 2-й беременности, протекавшей на фоне стресса, маловодия. Роды на 41-й неделе, самопроизвольные, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов, масса тела при рождении 3300 г, длина тела 52 см, двойное обвитие пуповиной. Отмечена задержка психоречевого**



**Рис. 1.** Пациент Д.У., 2015 г.р. Магнитно-резонансная томография головного мозга в возрасте 7 мес: расширение наружных и внутренних ликворных пространств по открытому типу, признаки перенесенной гипоксии

**Fig. 1.** Patient D. U., born in 2015. Magnetic resonance imaging of the brain at the age of 7 months: expansion of the external and internal liquor spaces in the open type, signs of hypoxia

развития. Наличие наследственных заболеваний и врожденных пороков развития родители отрицают. Со слов матери, в возрасте 3 мес у ребенка отмечались приступы замиранья, подергивания конечностей с поворотом

головы и глазных яблок влево и вниз длительностью 30 с до 5 раз в сутки. В ноябре 2015 г. был госпитализирован по месту жительства для уточнения диагноза.

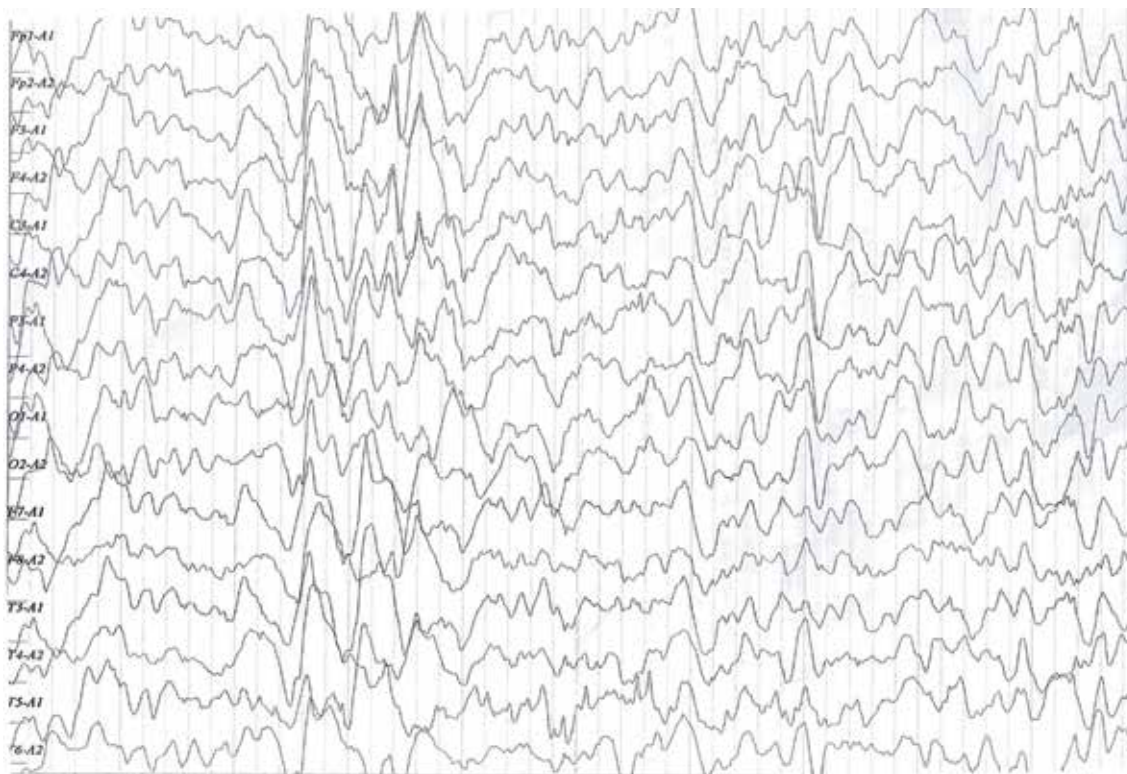
Магнитно-резонансная томография головного мозга в возрасте 7 мес: признаки перенесенной гипоксии, расширение наружных и внутренних ликворных пространств по открытому типу (рис. 1).

Электроэнцефалография в возрасте 7 мес: периодическое замедление по правым отведениям на дезорганизованном фоне, иногда с диффузным распространением (рис. 2).

После обследования установлен диагноз симптоматической фокальной эпилепсии с вторично-генерализованными приступами. Назначено лечение вальпроатом с положительным эффектом (последний приступ — 1 ноября 2016 г.). Рекомендована консультация генетика.

Видеоэлектроэнцефалографический мониторинг (видео-ЭЭГ-мониторинг) (октябрь 2016 г.): в состоянии бодрствования и во сне регистрируется эпилептиформная активность низкого индекса в центральной вертексной области в виде спайков, острых волн, комплексов острая—медленная волна амплитудой до 100 мкВ (рис. 3).

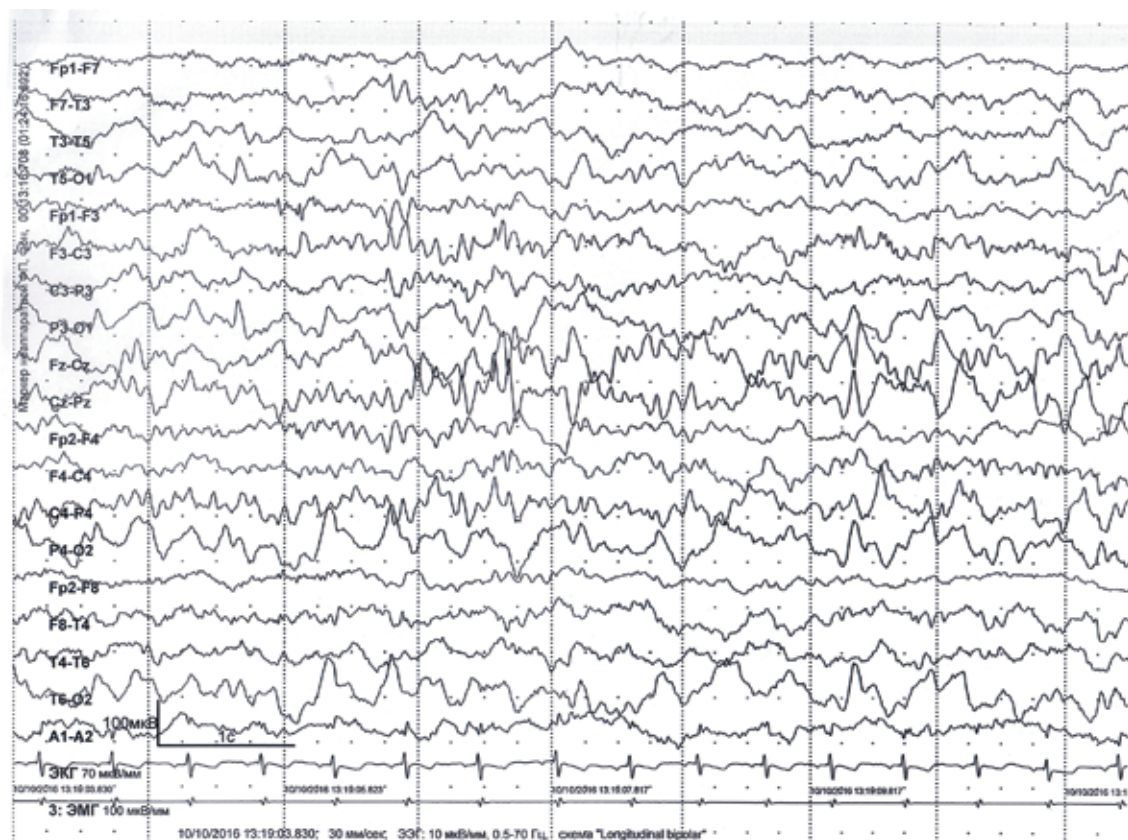
Методом секвенирования экзома нового поколения пациенту был проведен поиск патогенных мутаций в генах, ассоциированных с наследственными формами эпилепсии и включенных в панель «Наследственные



**Рис. 2.** Пациент Д.У., 2015 г.р. Электроэнцефалография в возрасте 7 мес: периодическое замедление по правым отведениям на дезорганизованном фоне, иногда с диффузным распространением

**Fig. 2.** Patient D. U., born in 2015. Electroencephalography at the age of 7 months: periodic slowing in the right leads on a disorganized background, sometimes with diffuse spread





**Рис. 3.** Пациент Д.У., 2015 г.р. Видео-ЭЭГ-мониторинг в возрасте 1 год 6 мес: в состоянии бодрствования и во сне регистрируется epileptiformная активность низкого индекса в центральной вертексной области в виде спайков, острых волн, комплексов острая–медленная волна амплитудой до 100 мкВ

Fig. 2. Patient D.U., born in 2015. Video electroencephalographic monitoring at the age of 1 year and 6 months: in a state of wakefulness and in sleep, there is recorded an epileptiform activity of a low index in the central vertex region, in the form of spikes, sharp waves, acute-slow wave complexes with amplitude up to 100  $\mu$ V

эпилепсии». В экзоне 5 гена *SLC2A1* (OMIM: 138140) выявлена ранее не описанная мутация с.598C>T (chr1:43395625G>A, rs1057521967) в гетерозиготном состоянии, приводящая к замене глутамина в положении 200 и преждевременной остановке транскрипции (p.Gln200Ter; NM\_006516.2). Мутация не зарегистрирована в контрольных выборках «1000 геномов», ESP6500 и ExAC. Поскольку мутация приводит к преждевременной остановке трансляции и нарушению синтеза белка, она была признана как вероятно патогенная. Затем наличие мутации с.598C>T в гетерозиготном состоянии было подтверждено методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру.

Учитывая клиническую картину, было проведено клиничко-лабораторное дообследование. Было рекомендовано и проведено исследование спинномозговой жидкости с определением уровня глюкозы, по данным которого отмечено снижение показателя до 1,4 (при норме 2,75–3,75). Также определено соотношение уровней глюкозы в крови и глюкозы в спинномозговой жидкости, которое составило 0,40 (при норме от 0,51).

Клинические данные, результаты лабораторных исследований и молекулярно-генетического исследования подтверждают диагноз синдрома дефицита GLUT1.

На протяжении последнего года неоднократно проводился видео-ЭЭГ-мониторинг, по результатам которого epileptiformной активности выявлено не было.

В неврологическом статусе: ребенок в сознании, простые команды выполняет, быстро истощается. Окружность головы 42 см. Гипотонус мышц шеи. Тонус в конечностях умеренно снижен. Положительный рефлекс Бабинского с двух сторон. Самостоятельная ходьба затруднена, возможна при поддержке матери. Речь отсутствует. В остальном без особенностей.

На момент повторной госпитализации пациент получал вальпроат в дозе 300 мг/сут. Так как КД является патогенетическим методом лечения синдрома дефицита GLUT1, было принято решение начать терапию с использованием этой диеты.

При КД необходимо с осторожностью применять препараты вальпроевой кислоты, поскольку

в организме повышается содержание полиненасыщенных жирных кислот и в таких условиях возможно усиление гепатотоксичности вальпроата [1]. Несмотря на это, нашему пациенту целесообразно продолжить терапию вальпроатами, так как с их помощью удалось купировать эпилептические приступы. При этом необходим регулярный контроль результатов биохимического анализа крови, ультразвукового исследования органов брюшной полости с целью раннего выявления патологических изменений в печени.

### Обсуждение

В приведенном клиническом случае представлен пациент с типичным началом для данного заболевания: с 3 мес отмечались приступы замирания, подергивания конечностей с поворотами головы и глазных яблок (обычно дебют приходится на раннее детство, проявляется в виде судорожного синдрома — первый клинический признак дисфункции мозга). При рождении показатели массы и длины тела соответствовали нормальным значениям, что также характерно для синдрома. Стоит обратить внимание на невозможность самостоятельной ходьбы и отсутствие речи у ребенка в 2 года 9 мес (задержка психомоторного развития). В ликворе отмечается снижение содержания глюкозы до уровня  $<2,2$  ммоль/л — один из важных признаков синдрома дефицита GLUT1. С помощью проведенного молекулярно-генетического исследования методом прямого автоматического секвенирования была обнаружена мутация в гене *SLC2A1*, что позволило подтвердить у больного диагноз синдрома дефицита GLUT1. Применение препаратов вальпроевой кислоты дало положительный эффект, что позволяет судить о мягком течении заболевания у данного пациента.

### Заключение

Синдром дефицита GLUT1 — редкое генетическое заболевание, результат мутаций в гене *SLC2A1* с аутомно-доминантным наследованием (вероятность передачи от больных родителей составляет 50 %). В настоящее время эффективным методом лечения является КД. Доказано, что КД при синдроме дефицита GLUT1 приводит к уменьшению числа судорожных приступов, оказывает положительное влияние на психомоторное развитие (улучшаются речь, внимание и память) и двигательные функции (увеличивается объем активных движений, улучшаются мелкая моторика, навыки самообслуживания, координация) [14]. По результатам исследований КД оказалась эффективна в отношении терапии эпилептических приступов у 50 % детей. У 92 % исследуемых КД положительно влияла на когнитивные и моторные функции [9, 10]. Однако иногда пациенты не соблюдают строгую диету или же со временем снижается ее эффективность, поэтому необходим строгий контроль диеты.

Таким образом, благодаря КД при болезни де Виво представляется возможным нормализовать энергетический обмен в организме. Аутомно-доминантное наследование повышает риск передачи заболевания ребенку от родителей. Проведение молекулярно-генетического исследования родителей больного поможет выявить наличие мутации в их генах, так как родители могут иметь субклиническую форму заболевания (отсутствие клинических симптомов при наличии мутации), что позволит снизить заболеваемость среди населения. В связи с тем, что данное заболевание является высокоинвалидизирующим, необходимо разрабатывать новые методики ранней диагностики и лечения в целях предотвращения у детей тяжелой задержки психомоторного развития.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дарбинян В.Ж. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. Клиника, диагностика, лечение. М., 2016. 264 с. [Darbinyan V.Zh. Epilepsy and paroxysmal states. Clinic, diagnosis, treatment. Moscow, 2016. 264 p. (In Russ.)].
2. Amaral A.I. Effects of hypoglycemia on neuronal metabolism in the adult brain: role of alternative substrates to glucose. *J Inherit Metab Dis* 2013;36(4):621–34. DOI: 10.1007/s10545-012-9553-3.
3. Bergqvist A.G. Long-term monitoring of the ketogenic diet: Do's and Don'ts. *Epilepsy Res* 2012;100(3):261–6. DOI:10.1016/j.eplepsyres.2011.05.020.
4. Braakman H.M.H., Engelen M., Nicolai J., Willemssen M.A.A.P. Stroke mimics add to the phenotypic spectrum of GLUT1 deficiency syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89(6):668–70. DOI: 10.1136/jnnp-2017-316861.
5. Cappuccino G., Pinelli M., Alagia M. et al. Biochemical phenotyping unravels novel metabolic abnormalities and potential biomarkers associated with treatment of GLUT1 deficiency with ketogenic diet. *PLoS One* 2017;12(9):e0184022. DOI: 10.1371/journal.pone.0184022.
6. Daci A., Bozalija A., Jashari F., Krasniqi S. Individualizing treatment approaches for epileptic patients with glucose transporter type 1 (GLUT1) deficiency. *Int J Mol Sci* 2018;19(1). PII: E122. DOI: 10.3390/ijms19010122.
7. De Vivo D.C., Leary L., Wang D. Glucose transporter 1 deficiency syndrome and other glycolytic defects. *J Child Neurol* 2002;17(suppl 3):15–23.
8. Freeman J.M., Kossoff E.H., Hartman A.L. The ketogenic diet: one decade later. *Pediatrics* 2017;119(3):535–43. DOI:10.1542/peds.2006-2447.
9. Kossoff E.H., Cervenka M.C., Henry B.J. et al. A decade of the modified Atkins diet (2003–2013): Results, insights, and future directions. *Epilepsy Behav* 2013;29(3):437–42.
10. Kossoff E.H., Hartman A.L. Ketogenic diets: new advances for metabolism-based therapies. *Curr Opin Neurol* 2012;25(2):173–8. DOI: 10.1097/WCO.0b013e3283515e4a.
11. Leary L.D., Wang D., Nordli D.R. et al. Seizure characterization and electroen-

- cephalographic features in GLUT1 deficiency syndrome. *Epilepsia* 2003;44:701–7.
12. Leen W.G., Wevers R.A., Kamsteeg E.J. et al. Cerebrospinal fluid analysis in the workup of GLUT-1 deficiency syndrome: A systematic review. *JAMA Neurol* 2013;70:1440–4.
  13. Levy R.G., Cooper P.N., Giri P. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(3):CD001903. DOI: 10.1002/14651858.CD001903.pub2.
  14. Lukyanova E.G., Sushko L.M., Ayvazyan S.O. et al. Glucose transporter type 1 deficiency syndrome (GLUT1) and using ketogenic diet in treatment of de novo disease: a case reports. *Electr J Biol* 2017;13(4):330–7.
  15. National Library of Medicine, U.S. Genetics home reference: your guide to understanding genetic conditions. GLUT1 deficiency syndrome. Available at: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/glut1-deficiency-syndrome>.
  16. Pearson T.S., Akman C., Hinton V.J. et al. Phenotypic spectrum of glucose transporter type 1 deficiency syndrome (Glut1 DS). *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013;13(4):342. DOI: 10.1007/s11910-013-0342-7.
  17. Pearson T.S., Pons R., Engelstad K. et al. Paroxysmal eye-head movements in Glut1 deficiency syndrome. *Neurology* 2017;88(17):1666–73. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003867.
  18. Pons R., Collins A., Rotstein M. et al. The spectrum of movement disorders in GLUT1 deficiency. *Mov Disord* 2010;25(3):275–81. DOI: 10.1002/mds.22808.
  19. Sushko L.M., Lukyanova E.G., Ayvazyan S.O. et al. The ketogenic diet in the treatment of pharmacoresistant epilepsy in children. *Quantum Satis* 2017;1(2):35–44.
  20. Tang M., Gao G., Rueda C.B. et al. Brain microvasculature defects and Glut1 deficiency syndrome averted by early repletion of the glucose transporter-1 protein. *Nat Commun* 2017;8:14152. DOI: 10.1038/ncomms14152.
  21. Turner Z., Kossoff E.H. The ketogenic and Atkins diets: recipes for seizure control. *Pract Gastroenterol* 2006;29(6):53–64.
  22. Veggiotti P., de Giorgis V. Dietary treatments and new therapeutic perspective in GLUT1 deficiency syndrome. *Curr Treat Options Neurol* 2014;16(5):291. DOI: 10.1007/s11940-014-0291-8.
  23. Wang D., Pascual J.M., de Vivo D. Glucose transporter type 1 deficiency syndrome. In: *GeneReviews®*. Eds.: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A. et al. Seattle: University of Washington, Seattle, 1993–2018. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1430/>.
  24. Wang D., Pascual J.M., Yang H. et al. GLUT1 deficiency syndrome: clinical, genetic, and therapeutic aspects. *Ann Neurol* 2005;57(1):111–8. DOI: 10.1002/ana.20331.
  25. Yang H., Wang D., Engelstad K. et al. GLUT1 deficiency syndrome and erythrocyte glucose uptake assay. *Ann Neurol* 2011;70(6):996–1005. DOI: 10.1002/ana.22640.
  26. Zupc-Kania B., Werner R.R., Zupanc M.L. Clinical use of the ketogenic diet – the dietitian's role. In: *Epilepsy and the ketogenic diet*. Eds.: Stafstrom C.E., Rho J.M. Totowa: Humana Press, 2004. Pp. 63–81.

#### ORCID авторов/ORCID of authors

А.С. Котов/A.S. Kotov: <https://orcid.org/0000-0003-2988-5706>

Д.В. Светличная/D.V. Svetlichnaya: <https://orcid.org/0000-0001-6497-8487>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Информированное согласие.** Родители пациента подписали информированное согласие на публикацию его данных.

**Informed consent.** There is given the parental informed consent to the publication of child's data.