

75. GLUT-1 (de Vivo syndroom)

Synoniemen:

De Vivo Syndrome
Glucose Transporter Type 1 Deficiency Syndrome
GLUT1-DS
Glucose transport defect

Meest gebruikte naam:

GLUT-1 (de Vivo syndroom)

Inleiding

GLUT1 deficiëntie syndroom (GLUT1DS) is een zeldzame, erfelijke stofwisselingsziekte. Met 'stofwisseling' wordt het omzetten en verwerken van stoffen in ons lichaam bedoeld. Dat is nodig voor de opbouw van weefsels, zoals spieren, botten en organen en voor het vrijmaken van energie. De *stofwisseling* vindt plaats in alle cellen van ons lichaam, waar enzymen hun werk doen.

Achtergrond

Het GLUT1DS werd voor het eerst beschreven in 1991 door dr. de Vivo in de Verenigde Staten. Het probleem bij GLUT1DS is dat *glucose* (suiker) niet goed naar de hersenen getransporteerd kan worden. GLUT1 is het eiwit dat glucose transporteert over de bloed-hersenbarrière (BHB). De BHB is een natuurlijke barrière, onder andere gevormd door de wand van de bloedvaten in de hersenen, die de hersenen als het ware scheidt van de rest van het lichaam. De BHB beschermt de hersenen; het voorkomt bijv. dat allerlei stoffen zomaar de hersenen ingaan. Glucose is nodig als brandstof voor de hersencellen, en daarom is een defect in het transport zoals bij GLUT1-DS slecht voor de hersenen. Ze komen als het ware voortdurend brandstof tekort.

Het defecte of ontbrekende enzym

Het *SLC2A1* gen, gelegen op de korte arm van het eerste chromosoom, codeert voor het eiwit GLUT1 (glucose transporter eiwit type 1). Dit eiwit is onderdeel van de celmembranen, dat zorgt voor het transport van glucose van het bloed naar de cellen. GLUT1 is ook betrokken bij het transport van glucose door de bloed-hersenbarrière. Glucose is de brandstof voor cellen. Mutaties in het *SLC2A1* gen verminderen de activiteit van GLUT1, waardoor er minder glucose in de hersenen komt. Dat veroorzaakt de klachten en symptomen die horen bij het GLUT1 deficiëntie syndroom.

Voorkomen

GLUT1DS is een zeldzame aandoening. Rond 2008 waren er wereldwijd zo'n 100 patiënten beschreven in de literatuur. Inmiddels weten we dat de ziekte vaker komt dan voorheen werd gedacht en weten we dat de klachten van patiënt tot patiënt sterk kunnen verschillen. In Noorwegen is een studie gedaan waaruit een schatting van het voorkomen van GLUT1DS van 2,6 per miljoen inwoners naar voren kwam. Waarschijnlijk is deze schatting echter aan de te lage kant, omdat de aandoening makkelijk wordt gemist.

Symptomen

Zwangerschap en geboorte verlopen in principe normaal en ook de APGAR scores en het geboortegewicht zijn normaal. Bij het klassieke fenotype (klachtenpatroon) beginnen epileptische aanvallen meestal gedurende de eerste twee levensjaren. Sommigen patiënten hebben dagelijks aanvallen, anderen eens per dag, per week of per maand. De overeenkomst is dat de epileptische aanvallen vaak slecht reageren op anti-epilepsie medicijnen en snel verbeteren nadat er met een ketogeen dieet begonnen wordt. Verder kunnen kinderen kortdurende aanvallen van horizontale, verticale of ronddraaiende oogbewegingen hebben. Daarnaast treden ontwikkelingsachterstand en leerproblemen op. Sommige patiënten hebben een relatief klein hoofd. Daarnaast kunnen ze moeite hebben met de coördinatie (ataxie) en is de spierspanning in de eerste levensjaren vaak laag (hypotonie). Ook *spasticiteit* komt voor.

Inmiddels weten we dat het klinisch beeld bij GLUT1DS breder is dan het hierboven beschreven klassieke beeld en dat de ernst van de klachten kan variëren van mild tot ernstig. Naast patiënten met een complex neurologisch beeld met epilepsie, verstandelijke beperking en bewegingsstoornissen worden ook mildere fenotypen gezien, zoals patiënte met absence epilepsie of aanvalsgewijze inspanningsgebonden problemen met het bewegen.

Diagnose

De diagnose GLUT1DS wordt gesteld op basis het klinisch onderzoek in combinatie met een ruggenprik. Een ruggenprik is nodig om hersenvocht te kunnen onderzoeken. In het hersenvocht wordt een laag glucosegehalte gevonden, terwijl het bloedsuiker wel normaal is. Onderzoek toonde aan dat in principe alle patiënten kunnen worden opgestoord met een ruggenprik. *MRI* en CT scans van de hersenen zijn bij GLUT1-DS overigens normaal.

De diagnose kan worden bevestigd door genetisch onderzoek, waarbij bij het grootste deel van de patiënten een mutatie wordt gevonden in het *SLC2A1* gen. Er zijn echter ook patiënten met het GLUT1 deficiëntie syndroom zonder mutatie in het *SLC2A1* gen. Ook de laatst genoemde groep patiënten heeft baat bij een ketogeen dieet. Dit toont het belang van een ruggenprik in het diagnostisch traject des te meer aan.

Prenataal onderzoek is mogelijk als de genafwijking van het familielid bekend is.

Behandeling

GLUT1DS is niet te genezen. Om de epileptische aanvallen onder controle te krijgen is de eerste keus van behandeling een ketogeen dieet. Dit is een heel vetrijk en koolhydraatarm dieet. Het dieet bevat in verhouding ook weinig eiwit. Een ketogeen dieet moet voorgeschreven worden door een arts met ervaring met dit dieet, en moet worden begeleid door een ervaren diëtiste. Door een heel vetrijk dieet gaat het lichaam ketonlichamen maken, die normaalgesproken alleen maar worden gemaakt als we langdurig vasten. Ketonlichamen kunnen de hersenen wel goed bereiken bij patiënten met het GLUT1DS en dienen daarmee als alternatieve brandstof voor de hersenen. Vaak nemen de epileptische aanvallen na start van het dieet drastisch af of verdwijnen zelfs helemaal. Ook bewegingsstoornissen, met name als deze aanvalsgewijs zijn, kunnen aanzienlijk verminderen met een dieet. Het dieet heeft helaas een minder groot effect op de verstandelijke ontwikkeling, vaak wordt door familie en omgeving echter wel een positief effect op de cognitieve ontwikkeling gezien.

Op dit moment is het ketogeen dieet eerste keus van behandeling, maar vanwege de strikte beperking in koolhydraten is het vaak moeilijk voor patiënten en ouders om dit dieet vol te houden.

Dr. Leen, onderzoeker en neuroloog in opleiding en prof. Willemsen, kinderneuroloog verbonden aan het Radboudumc te Nijmegen onderzochten daarom in 2012 het effect van het gemodificeerde Atkinsdieet dat een minder strikt regime kent dan het ketogeen dieet bij adolescenten en volwassen patiënten met GLUT1DS. Patiënten ondervonden aanzienlijke verbetering in frequentie en ernst van met name aanvalsgewijze bewegingsstoornissen. De studie toonde daarmee aan dat het gemodificeerde Atkinsdieet een goed alternatief is voor het ketogeen dieet voor adolescenten en volwassen met GLUT1DS.

Van alpha-lipoic acid (thioctic acid) is beschreven dat het helpt bij het glucosetransport, althans in in vitro studies (in cellen). Soms wordt aangeraden om alpha-lipoic acid supplementen te gebruiken, ondanks dat het bewijs in patiënten nog ontbreekt. Tot nu toe zijn de resultaten matig.

Verder is de laatste jaren een goed effect beschreven van oxcarbazepine en acetazolamide op epilepsie en zogenaamde aanvalsgewijze inspanningen gebonden dystoni, dit zijn echter allemaal beschrijvingen van case-reports (beschrijvingen in de literatuur bij slechts één of een paar patiënten). Deze medicijnen zijn nog niet systematisch onderzocht, dus of het voor grotere groepen patiënten met het GLUT1DS van nut is, is vooralsnog niet bekend.

In de Verenigde Staten loopt momenteel onder leiding van dr. Pascual een onderzoek naar het effect van C7 olie bij patiënten met het GLUT1DS.

Van een aantal medicijnen is bekend dat deze het glucose transport over de bloedhersenbarriere kunnen verminderen en worden daarom afgeraden bij patiënten met het GLUT1DS. Dit zijn met name barbituraten (bijv. phenobarbital wordt ook wel voorgeschreven bij kinderen met epilepsie, maar het verergert de toestand van het kind) en methylxanthines (ze verhinderen het transport van glucose). Methylxanthines zitten ook in koffie en andere cafeïnehoudende producten.

Beloop van de ziekte

Aangezien de aandoening GLUT1DS pas 20 jaar bekend is en de diagnose met name wordt gesteld bij kinderen, is er nog weinig bekend over de uiteindelijke prognose van GLUT1DS. In 2013 is door dr. Leen en prof Willemsen een studie uitgevoerd, waarbij volwassen patiënten met GLUT1DS werden vervolgd en alle volwassenen die tot nu toe in de wetenschappelijke literatuur beschrijven zijn op een rij zijn gezet. De studie laat zien dat bij patiënten met het klassieke, complexe fenotype van GLUT1DS de symptomen met de leeftijd veranderen, waarbij in het algemeen epilepsie het dominerende symptoom op de kinderleeftijd is en tijdens adolescentie of vroege volwassenheid de epilepsie naar de achtergrond verdwijnt, maar aanvalsgewijze bewegingsstoornissen verergeren of ontstaan. De verstandelijke beperking blijft gedurende het leven min of meer stabiel.

Erfelijkheid

Stofwisselingsziekten zijn erfelijke ziekten. Dat betekent dat je met de ziekte geboren wordt en er niet van kan genezen.

Autosomaal dominant

In elke cel van het lichaam is het erfelijke materiaal in tweevoud aanwezig en is verdeeld in chromosoomparen. Er zijn per cel 22 gelijke paren (autosomen), terwijl het 23e paar geslacht-bepalend is en verschilt tussen een vrouw, die twee X chromosomen heeft en een man die een X en een Y chromosoom heeft.

Deze stofwisselingsziekte erft 'autosomaal dominant' over. Autosomaal betekent dat het afwijkende gen op één van de 22 gewone chromosomen ligt. Zowel jongens als meisjes kunnen ziek zijn. Daarnaast zorgt één afwijkend gen al voor de ziekte (dominant). In dit geval compenseert het normale gen onvoldoende. Een kind met een autosomaal dominante ziekte heeft van één van zijn ouders een afwijkend gen voor een bepaald enzym geërfd. Die ouder heeft de ziekte zelf ook. Iemand met een autosomaal dominante ziekte heeft 50% kans op een kind dat dezelfde ziekte krijgt.

Echter de meeste nieuwe patiënten krijgen de ziekte door een nieuwe *mutatie* in het gen (*de novo*). Deze mutatie is dan in de patiënt zelf ontstaan, en dus niet overgeërfd van de ouders. De kans dat de ouders dan nog een kind met GLUT1-DS krijgen is dan ook zeer klein. Als een volwassene met GLUT1-DS zelf kinderen krijgt, heeft hij/zij 50% kans om een kind te krijgen met GLUT1-DS.