

## Siste nytt om GLUT-1 mangel og epilepsi

Nickels K, Wirrell E.

*GLUT-1-ous maximus epilepticus.*

*The expanding phenotype of GLUT-1 mutations and epilepsy*

*Neurology 2010; 75:390-1*

Glukosetransportmangelsykdom er en autosomal dominant sykdom som resulterer i utilstrekkelig transport av glukose til hjernen.

Av de første rapportene om tilstanden fremgikk det at de affiserte barna fikk en intraktabel epilepsi tidlig i livet, forsinket utvikling og ervervet mikrocefali med lave verdier av glukose i spinalvæsken til tross for normalt blodsukker.

Pasientene hadde også bevegelsesforstyrrelser som ataksi eller dyskinesi.

Nyere studier har utvidet det fenotypiske bildet; det kan være svært variabel alder ved symptomdebut, det kan forekomme pasienter med bevegelsesforstyrrelser uten epilepsi, og det er også beskrevet pasienter med minimale symptomer og tegn.

De nevrologiske konsekvensene av GLUT-1 mangel skyldes nedsatt tilførsel av energi til hjernen pga redusert transport av glukose over blod-hjerne-barrieren. D-glukose er den viktigste kilden til energi for hjernen. Glukosetransport til hjernen er avhengig av fasilitert transport hovedsakelig via GLUT-1 som sitter i endotelet i blod-hjerne-barrieren. Ketonlegemer er en av få alternative energikilder. Ketonlegemer passerer blod-hjernebarrieren fritt. Ketogen diett er foreløpig eneste behandling av tilstanden.

GLUT-1 mangel er forårsaket av en mutasjon i SLC1A2 genen, og det er beskrevet mange forskjellige mutasjoner. De kan gi varierende grad av forstyrret glukosetransport.

Ulike typer mutasjoner som ødelegger funksjonen til det ene SLC2A1-allelet, er årsaken til funksjonssvikten ved GLUT-1-mangel. Det har vært vanskelig å se tydelige sammenhenger mellom type mutasjon og klinisk bilde, men mutasjoner som delvis hemmer danning av proteinet gir generelt et mer alvorlig sykdomsbilde enn mutasjoner som fører til endret protein.

Det fenotypiske sykdomsbildet er svært varierende.

I en studie ved Mayo klinikken av familiene til 2 probander med tidlig debuterende absens-epilepsi fant man 15 individer med SLC2A1 mutasjoner. 13 av disse var symptomatiske. 12 hadde epilepsi. Anfallet hadde debutert i alderen 3- 34 år. Semiologien inkluderte både generaliserte og fokale anfall. Paroxysmale anstrengelsesutløste dyskinesier forekom hos 7 av 15 familiemedlemmer. En av disse hadde ingen anfall. Majoriteten hadde normal intelligens. 3 av familiemedlemmene hadde utført en spinalpunksjon, og alle hadde normal absoluttverdi av glukose i spinalvæsken. 2 hadde imidlertid lav ratio mellom spinal- og blodsukker på < 0,45. Alvorlighetsgraden av sykdommen varierte mellom individer med samme mutasjon til tross for autosomal dominant arvegang.

### Egne kommentarer:

Disse observasjonene tyder på at det er andre gener eller proteiner som kan spille en rolle i glukosetransport og på den måten påvirke hvordan GLUT-1 uttrykkes.

Rapportene viser en ekspansjon av det kliniske bildet ved GLUT-1. I tillegg til de klassiske eksemplene med tidlig debuterende refraktær epilepsi, mental retardasjon og mikrocefali, bør man overveie muligheten for GLUT-1 ved familiære eller sporadiske tilfeller av anstrengelsesutløst dyskinesi med eller uten epilepsi, og ved familiær opphoping av idiopatisk generalisert epilepsi, spesielt hvis det er familiemedlemmer med tidlig debuterende absensepilepsi.

Forvirrende nok kan pasientene også ha normale verdier av glukose i spinalvæsken.

Genetisk test ser nå ut til å være den eneste måten å stille diagnosen sikkert, spesielt ved de mindre alvorlige tilfellene.

Disse seneste studiene reiser flere spørsmål:

- Hva er mekanismen bak det svært varierende fenotypiske sykdomsbildet ved GLUT-1?
- Hvilke pasienter skal vi teste for denne sykdommen?
- Hvilken diagnostisk metode er den mest optimale?
- Er det fare for hypoglykemisk hjerneskade også ved de milde tilfellene, og hva er optimal behandling av disse?

Svare på disse spørsmål vil utvilsomt bedre behandlingen av denne pasientgruppen.

**Anette Ramm-Pettersen**

