

Синдром дефицита транспортера глюкозы I типа (болезнь де Виво): клинические и генетические аспекты

Кожанова Т.В.^{1,2}, Жилина С.С.^{1,2}, Мещерякова Т.И.¹, Айвазян С.О.¹, Осипова К.В.¹, Сушко Л.М.¹, Лукьянова Е.Г.¹, Притыко А.Г.^{1,2}

¹ — ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ», Москва, Россия

² — ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия

В статье приводится описание 4 клинических случаев синдрома дефицита транспортера глюкозы тип 1 (синдром дефицита GLUT1, болезнь де Виво) у детей, поступивших в психоневрологическое отделение НПЦ специализированной медицинской помощи детям ДЗМ. В ходе обследования диагностированы фармакорезистентная эпилепсия, двигательные расстройства, отставание в психомоторном и интеллектуальном развитии; снижением уровня глюкозы в спинномозговой жидкости. При проведении таргетного секвенирования у всех пациентов обнаружены различные типы мутаций в гене *SLC2A1*, ответственных за развитие синдрома дефицита GLUT1. Болезнь де Виво характеризуется развитием ранней детской энцефалопатии, симптоматической эпилепсии с резистентностью к противоэпилептическим препаратам, формированием микроцефалии, психомоторной задержкой со спастичностью, атаксией, дизартрией и альтернирующей гемиплегией и снижением уровня глюкозы в ликворе. В настоящее время кетогенная диета является весьма эффективным методом патогенетической терапии, позволяющим уменьшить клинические проявления: купировать судороги, улучшить речь и движения.

Ключевые слова: синдром дефицита GLUT1, эпилепсия, альтернирующая гемиплегия, дизартрия, микроцефалия, таргетное секвенирование

Введение

Синдром дефицита транспортера глюкозы тип 1 (GLUT1 deficiency syndrome, болезнь де Виво, OMIM #606777, ORPHA71277) характеризуется развитием ранней детской энцефалопатии, симптоматической эпилепсии с резистентностью к противоэпилептическим препаратам, формированием микроцефалии, психомоторной задержкой со спастичностью, атаксией, дизартрией и альтернирующей гемиплегией [1, 2]. Распространенность данной патологии в настоящее время неизвестна. Синдром дефицита GLUT1 впервые был описан в 1991 г. [3]. С того времени в мире было выявлено 100 пациентов [4–6].

Синдром дефицита GLUT1 представлен двумя клиническими формами:

- классическая форма (~90% больных). Судороги обычно начинаются в возрасте от 1 месяца до 2 лет в ~90%, а в возрасте старше 2 лет — в ~10% случаев. Данная форма синдрома характеризуется задержкой психоневрологического развития, дизартрией, формированием микроцефалии и двигательных расстройств, включая атаксию, альтернирующую гемиплегию, гиперкинезы по типу дистонии и хорей [5, 6];

- неэпилептическая форма (~10–15% больных). Пациенты имеют более мягкий фенотип без судорожного синдрома, но с ярко выраженными пароксизмальными дискинезиями, включая перемежающуюся атаксию, хореоатетоз, дистонию, и альтернирующую гемиплегию [7–9].

Клинические симптомы синдрома дефицита GLUT1 провоцируются физической нагрузкой, голодом или увеличением промежутков между приемами пищи с некоторым улучшением состояния после еды.

Пациенты с классическим течением синдрома дефицита GLUT1, рожденные после физиологически протекавшей беременности и родов, имеют нормальную массу тела при рождении и высокую оценку по шкале Апгар [9–11].

Судорожный синдром

Приступы при ранней классической форме синдрома дефицита GLUT1, которые обычно начинаются в возрасте одного — шести месяцев, часто являются первым клиническим признаком дисфункции мозга. У некоторых детей началу судорожного синдрома могут предшествовать эпизоды апноэ и аномальные движения глазных яблок, неотличимые от опсоклонус. Инфантильные очаговые судороги могут включать в себя пароксизмальные движения глаз, а также абсансы и атонические приступы.

Электроэнцефалограмма (ЭЭГ) показывает мультифокальные спайк-разряды. При дальнейшем созревании мозга, приступы становятся синхронизированными и клинически манифестируют как генерализованные. Описаны несколько типов судорог: генерализованные тонические или клонические, фокальные, миоклонические, атипичные абсансы, атонические и неклассифицируемые [12].

Частота приступов у пациентов варьирует от ежедневных судорог до приступов, которые наблюдаются раз в несколько дней, недель или месяцев и не коррелирует с тяжестью фенотипа [12, 13].

Интеллектуальные нарушения

У всех пациентов наблюдается различная степень выраженности нарушения речи. Дизартрия сопровождается чрезмерно прерывистой речью. Когнитивные нарушения представлены неспособностью ребенка к обучению вплоть до тяжелой умственной отсталости. Социальное адаптивное поведение сохранено. Пациенты с синдромом дефицита GLUT1, как правило, хорошо приспосабливаются к обществу и контактируют с другими людьми [4–6].

Двигательные расстройства

Двигательные нарушения при синдроме дефицита GLUT1 представлены атаксией, дистонией, хореей, и могут быть непрерывными или пароксизмальными. Основными факторами, которые провоцируют или усиливают их проявление, являются длительный период голодания, стресс и инфекционные заболевания [8, 11, 14].

Пароксизмальная дискинезии и эпилепсия (ранее известная как дистония тип 18 [15]) и пароксизмальный хореоатетоз со спастичностью (ранее известный как дистония тип 9 [DYT9] [14]) в настоящее время рассматриваются как часть фенотипического спектра синдрома дефицита GLUT1.

При биохимическом исследовании спинномозговой жидкости (СМЖ) у пациентов с синдромом дефицита GLUT1 отмечается снижение уровня глюкозы ниже порогового уровня — 2,2–3,3 ммоль/л.

Молекулярная генетика

SLC2A1 — единственный ген, патогенные варианты в котором связаны с развитием синдрома дефицита GLUT1. Ген *SLC2A1*, кодирующий белок GLUT1, состоит из 10 экзонов и 9 интронов, локализуется на коротком плече хромосомы 1 (1p34.2) [16]. Описано более 150 мутаций в гене *SLC2A1*, являющихся причиной синдрома дефицита GLUT1 [8]. Патогенные варианты представлены миссенс-, нонсенс-мутациями, небольшими внутригенными делециями/инсерциями, а также вариантами сайтов сплайсинга (табл. 1).

В исследовании, выполненном Leen et al., 2010 г., мутации в гене *SLC2A1* были определены у 54/132 (41%) пациентов с синдромом дефицита GLUT1. В 89% (48/54) случаев патогенные варианты были представлены миссенс-, нонсенс-мутациями, вариантами сайта сплайсинга, сдвига рамки считывания и инициации трансляции [8]. У 11% (6/54) пациентов изменениями в гене были внутригенные делеции и дупликации [8].

В большинстве случаев заболевание связано с мутациями в гене *SLC2A1*, возникшими *de novo*. В части случаев синдром дефицита GLUT1 — заболевание с аутомно-доминантным типом наследования, при котором пораженный родитель (носитель патогенной мутации в гене *SLC2A1*) может иметь легкую форму заболевания [1, 2].

Транспорт водорастворимых молекул через тканевые барьеры привлекает повышенный интерес с 1952 г., когда Widdas et al. предположили, что для проникновения глюкозы через мембрану эритроцита необходимы особые белки-переносчики для облегчения ее диффузии. В последние десятилетия были открыты два основных семейства транспортеров глюкозы [17].

Одним из основных являются сочетанные транспортеры глюкозы и ионов Na⁺ (SGLT), иначе известные как активные котранспортеры или симпортеры. Выделяют три типа SGLT: SGLT1, SGLT2 и SGLT3. SGLT1 (локус 22q13.1) отвечает за абсорбцию глюкозы из желудочно-кишечного тракта. SGLT2 (локус 16p11.2), также обозначаемый как SLC5A2), вместе с SGLT1, отвечает за абсорбцию глюкозы в почечных канальцах. SGLT3 (локус 22q12.2-q12.3) локализуется в плазматической мембране нейронов кишечника и скелетных мышц [18].

Другим большим семейством белков-переносчиков глюкозы является группа белков GLUT. Эти белки-транспортеры облегчают пассивную диффузию глюкозы через тканевые барьеры путем энергонезависимых механизмов. В середине 1980-х годов Mueckler et al. обнаружили белок, который облегчал диффузию глюкозы через мембрану клеток эпидермиса [19].

Группа включает в себя 12 белков GLUT. GLUT1 экспрессируется в эритроцитах и головном мозге, GLUT2 ассоциирован с синдромом Фанкони — Бикель, GLUT3 отвечает за проникновение глюкозы через мембрану нейрональной плазмы, GLUT4 является инсулин-регулирующим транспортером глюкозы жировой ткани, сердечной мышцы и скелетных мышц, и отвечает за инсулиноопосредованный транспорт глюкозы, GLUT5 экспрессируется в кишечнике, тестикулах и почках. Функция GLUT7 на данный момент неизвестна [18–20].

Таблица 1

Частота выявления различных типов патогенных вариантов в гене *SLC2A1* [8]

Ген	Метод исследования	Доля пациентов с патогенными вариантами
<i>SLC2A1</i>	Секвенсный анализ	48/54 (89%)
	Анализ делеций/дупликаций	6/54 (11%)

GLUT1 является основным переносчиком глюкозы, экспрессируется в эндотелиальных клетках сосудов, входящих в состав гематоэнцефалического барьера и отвечает за проникновение глюкозы, которая необходима для поддержания энергетического обмена в головной мозг [20].

Описание клинических случаев

В психоневрологическом отделении ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ» наблюдаются 4 пациента с подтвержденным синдромом дефицита транспортера глюкозы I типа (болезнь де Виво), ассоциированного с мутациями в гене *SLC2A1* (табл. 2). Результаты клинического и молекулярно-генетического тестирования пациентов представлены в табл. 2.

Пациенту 1 проведено таргетное экзомное секвенирование 34 генов, ассоциированных с ранними формами эпилептической энцефалопатии в генетической лаборатории НПЦ специализированной медицинской

помощи детям ДЗМ. Выделение геномной ДНК из лейкоцитов периферической крови и последующее таргетное экзомное секвенирование выполнено на анализаторах MagNA Pure LC 2.0 и 454 Sequencing GS Junior (Roche) соответственно. Для анализа изменений нуклеотидной последовательности в генах, выявленных в ходе работы, использовались доступные базы данных: OMIM, GeneReviews (NCBI), HGMD, LOVD, ClinVar (NCBI), ExAC Browser. С целью предсказания консервативности и степени патогенности, уточнения клинического значения всех выявленных вариантов в генах использовались специализированные интернет-ресурсы: SIFT, MutationTaster и PolyPhen-2. Обнаруженная мутация в гене *SLC2A1* представлена инсерцией (вставкой) дополнительных 6 нуклеотидов в последовательность — с.1305-1306insTGAAGA (p.V435VFI). Мутация не зарегистрирована в контрольных выборках «1000 геномов», ESP6500 и ExAC. Алгоритмы предсказания патогенности расценивают данную замену как патогенную.

Пациент 2 обследован в ФГБНУ «МГНЦ», где методом прямого секвенирования гена *SLC2A1* выявлена ранее не описанное изменение с.115-2A>G (IV S2-2A-G),

Таблица 2

Результаты клинического и молекулярно-генетического тестирования пациентов с синдромом дефицита GLUT1

Признак	Наличие признаков у пациентов			
	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Пациент 4
Пол	Девочка	Девочка	Мальчик	Мальчик
Возраст на момент осмотра	6 лет 9 мес.	3 года 3 мес.	9 лет 9 мес.	4 года
Начало судорог	6 мес.	1,5 мес.	1,5 года	1 год 2 мес.
Тип судорог	Медленные кивки, прикрытие век, абсансы	Пароксизмальные эпизоды в виде прерывистого дыхания, замираний, стереотипных вращательных движений глазных яблок, миоклонус	Эпизоды падений, вздрагивание, кивки головой	Тонико-клонические приступы
Психомоторная задержка	+	+	+	+
Нарушение речи	—	+	+	+
Микроцефалия	—	+	—	—
Атаксия	—	+	—	—
Спастичность	—	+	—	—
Альтернирующая гемиплегия	—	+	—	—
Уровень глюкозы в СМЖ	1,8 ммоль/л	Н.д.	1,7 ммоль/л	2,0 ммоль/л
Длительность кетогенной диеты	3 года	1 год	3 года	2,5 мес.
Эффективность кетогенной диеты	Отсутствие судорог, улучшение психомоторного развития	Отсутствие судорог, улучшение психомоторного развития, дискоординация, дизартрия	Отсутствие судорог, улучшение психомоторного развития	Отсутствие судорог, улучшение психомоторного развития, дизартрия
Мутация в гене <i>SLC2A1</i>	с.1305-1306insTGAAGA (p.V435VFI)	с.115-2A>G (IV S2-2A-G)	с.101A>G (p.Asn34Ser)	с.400G>A (p.Gly134Ser)

патогенность которого высоко вероятна. У пациента 3 в ФГБНУ «МГНЦ» методом прямого секвенирования гена *SLC2A1* определена патогенная мутация с.101A>G (р.Asn34Ser), описанная в базе данных HGMD (CM052363). При проведении экзомного секвенирования в лаборатории ГЕНОМЕД у пациента 4 обнаружена мутация с.400G>A (р.Gly134Ser), которая не зарегистрирована в контрольных выборках «1000 геномов», ESP6500 и ExAC. Алгоритмы предсказания патогенности расценивают данную замену как вероятно патогенную.

Заключение

Синдром дефицита GLUT1, связанный с нарушением транспорта глюкозы в головной мозг в результате мутаций в гене *SLC2A1*, приводит к неврологическим расстройствам с большим фенотипическим разнообразием и в настоящее время поддается эффективной терапии. Спинальная пункция должна быть выполнена у каждого пациента с подозрением на синдром дефицита GLUT1 с измерением уровня глюкозы. Снижение концентрации глюкозы в ликворе меньше 2,0 ммоль/л является показанием для молекулярно-генетического исследования гена *SLC2A1* и раннего введения кетогенной диеты.

В настоящее время кетогенная диета является весьма эффективным методом патогенетической терапии, позволяющим уменьшить клинические проявления: купировать судороги, улучшить речь и движения. Кетоновые тела проникают через гематоэнцефалический барьер посредством другого белка-транспортера и, таким образом, обеспечивают мозг необходимым количеством энергии для метаболизма. Кетогенная диета, как правило, хорошо переносится пациентами. Прогноз благоприятный, если кетогенная диета начинается в раннем детстве. У всех наблюдаемых нами пациентов выявлены разные по типу мутации в гене *SLC2A1*. В связи с малым числом наблюдений не представляется возможным провести гено-фенотипические корреляции. Все пациенты получают кетогенную диету на фоне которой отмечен положительный эффект в лечении эпилепсии, однако психоневрологический дефицит в виде дискоординации и дизартрии сохраняется.

Медико-генетическое консультирование семьи, в которой ребенок имеет подтвержденный синдром GLUT1 важно при планировании следующей беременности. Тип наследования аутосомно-доминантный, риск передачи патогенной мутации от родителей к ребенку составляет 50%. При выявлении мутации в гене *SLC2A1* у пробанда рекомендуется проведение молекулярно-генетического тестирования его родителей, по-

скольку родители могут иметь субклиническую форму заболевания.

Список литературы

1. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). <http://www.omim.org/>
2. ORPHANET. <http://www.orpha.net/>
3. De Vivo DC, Trifiletti RR, Jacobson RI et al. Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrhachia, seizures, and developmental delay. *New England Journal of Medicine*. 1991;325:703-709.
4. De Vivo DC, Wang D, Pascual JM, Ho YY. Glucose transporter protein deficiency syndromes. In *International Review of Neurobiology*. 2002;51:259-288.
5. Klepper J, Voit T. Facilitated glucose transporter protein type 1 (GLUT1) deficiency syndrome impaired glucose transport into brain — a review. *European Journal of Pediatrics*. 2002;161:295-304.
6. Pascual JM, Wang D, De Vivo DC. Glucose transporter type 1 deficiency syndrome. De Vivo disease. *GeneReviews*. Database. 2002. online at www.geneclinics.org.
7. Chinnery PF. Defining neurogenetic phenotypes (or how to compare needles in haystacks). *Brain*. 2010;133:649-651.
8. Leen WG, Klepper J, Verbeek MM et al. Glucose transporter-1 deficiency syndrome: the expanding clinical and genetic spectrum of a treatable disorder. *Brain*. 2010;133:655-670.
9. Yang H, Wang D, Engelstad K et al. Glut1 deficiency syndrome and erythrocyte glucose uptake assay. *Ann Neurol*. 2011;70:996-1005.
10. De Vivo DC, Leary L, Wang D. Glucose transporter 1 deficiency syndrome and other glycolytic defects. *J Child Neurol*. 2002;17:15-23.
11. Pons R, Collins A, Rotstein M et al. The spectrum of movement disorders in Glut-1 deficiency. *Mov Disord*. 2010;25:275-281.
12. Leary LD, Wang D, Nordli DR et al. Seizure characterization and electroencephalographic features in Glut-1 deficiency syndrome. *Epilepsia*. 2003;44:701-707.
13. von Moers A, Brockmann K, Wang D et al. EEG features of glut-1 deficiency syndrome. *Epilepsia*. 2002;43:941-945.
14. Weber YG, Kamm C, Suls A et al. Paroxysmal choreoathetosis/spasticity (DYT9) is caused by a GLUT1 defect. *Neurology*. 2011;77:959-964.
15. Suls A, Dedeken P, Goffin K et al. Paroxysmal exercise-induced dyskinesia and epilepsy is due to mutations in *SLC2A1*, encoding the glucose transporter GLUT1. *Brain*. 2008;131:1831-1844.
16. UCSC Human Genome Project. <http://genome.cse.ucsc.edu>.
17. Widdas WF. Inability of diffusion to account for placental glucose transfer in the sheep and consideration of kinetics of a possible carrier transfer. *J Physiol*. 1952;118:23-29.
18. Joost HG, Bell GI, Best JD et al. Nomenclature of the GLUT/SLC2A family of sugar/polyol transport facilitators. *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*. 2002;282:974-976.
19. Mueckler M, Caruso C, Baldwin SA et al. Sequence and structure of a human glucose transporter. *Science*. 1985;229:941-945.
20. Ho Y, Wang D, De Vivo D. Glucose transporters. *Wiley Encyclopedia of Molecular Medicine*. 2001;5:1441-1446.

GLUT1 deficiency syndrome (De Vivo disease): clinical and genetics aspects

Kozhanova T.V.^{1,2}, Zhilina S.S.^{1,2}, Mescheryakova T.I.¹, Aivazyan S.O.¹,
Osipova K.V.¹, Suchko L.M.¹, Luk`yanova E.G.¹, Prityko A.G.^{1,2}

¹ – Scientific and Practical Center of children medical care, Moscow, Russia

² – Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

This article describes 4 clinical cases of glucose transporter type 1 deficiency syndrome (GLUT1, De Vivo disease) in children admitted to the neuropsychiatric department of Scientific and Practical Center of children medical care. The drug-resistant epilepsy, movement disorders, psychomotor and intellectual disabilities, decrease of glucose levels in the cerebrospinal fluid (CSF) were diagnosed in children. The different types of mutations in the *SLC2A1* gene, responded for the development of GLUT1 deficiency syndrome were detected by targeted sequencing in all patients. De Vivo disease is characterized by the infantile-onset encephalopathy, symptomatic drug-resistant epilepsy, microcephaly, delayed psychomotor development with spasticity, ataxia, dysarthria and alternating hemiplegia and decrease the level of glucose in the CSF. Currently, the ketogenic diet is highly effective method of pathogenesis therapy, which can reduce the clinical manifestations: controlling the seizures, improving the movement disorder and speech.

Keywords. GLUT1 deficiency syndrome, epilepsy, alternating hemiplegia, dysarthria, microcephaly, targeted sequencing