

Syndróm GLUT1 deficiencie

MUDr. Ján Necpál^{1,2,3}, MUDr. Bibiána Jeleňová^{1,2}

¹Neurologické oddelenie, Nemocnica Zvolen, a. s.

²Centrum pre liečbu parkinsonizmu a extrapyramídových porúch, Nemocnica Zvolen, a. s.

³Centrum pre diagnostiku a liečbu extrapyramídových ochorení, UNM, Martin

Syndróm GLUT1 deficiencie je zriedkavé neurometabolické ochorenie mozgu vznikajúce pri poruche transportu glukózy cez hematoencefalickú bariéru. Keďže mozog je takmer úplne závislý od dodávky glukózy ako hlavného zdroja energie a GLUT1 je hlavným transportérom glukózy cez hematoencefalickú bariéru, klasický typ ochorenia sa prejavuje závažnými dôsledkami neuroglykopenie: včasnou neurovývojovou encefalopatiou s epileptickými záchvatmi, získanou mikrocefáliou, kognitívnym deficitom a rozličnými perzistentnými alebo paroxyzmálnymi motorickými (často komplexnými) prejavmi, ako je ataxia, spasticita alebo dystónia. Najdôležitejším diagnostickým krokom je dôkaz hypoglykorachie (menej ako 2,2 mmol/l) v likvore a zníženého pomeru glukózy likvor/sérum (väčšinou menej než 0,4). Definitívnu diagnózu však prináša molekulárne genetické vyšetrenie *SLC2A1* génu. Najúčinnjšou formou liečby je ketogénna diéta, pri ktorej sa využívajú mastné kyseliny ako náhradný zdroj energie pre mozog. Z hľadiska prognózy je však kritickým včasné rozpoznanie ochorenia a tým včasné zavedenie ketogénnej diéty.

Kľúčové slová: syndróm GLUT1 deficiencie, *SLC2A1*, ketogénna diéta.

GLUT1-deficiency syndrome

GLUT1-deficiency syndrome is a rare neurometabolic brain disorder caused by disruption of glucose transport across the blood-brain barrier. As brain almost completely depends on glucose supply as the main source of energy, and the GLUT-1 represents the main transporter of glucose across the blood-brain barrier, the classic form of the disease manifests by severe consequences of neuroglycopenia: early neurodevelopmental encephalopathy with seizures, acquired microcephaly, cognitive deficit and various persistent or paroxysmal motor (often complex in nature) features such as ataxia, spasticity or dystonia. The evidence of low glucose cerebrospinal fluid level (lower than 2.2 mmol/l) and the low CSF/serum glucose ratio (mostly lower than 0.4) are the most important diagnostic clues. Definite diagnosis, however, lies on the molecular-genetic testing of the *SLC2A1* gene. The most efficacious treatment strategy is the ketogenic diet, in which the body utilizes fatty acids as an alternative source of energy for the brain. However, early recognition of the disease and early introduction of ketogenic diet is crucial for better prognosis.

Key words: GLUT1-deficiency syndrome, *SLC2A1*, ketogenic diet.

Úvod

Syndróm deficiencie glukózového transportéra 1 (GLUT1) (ďalej GLUT1-DS) je zriedkavé neurometabolické ochorenie mozgu vznikajúce poruchou transportu glukózy z krvi do mozgu, ktorého dôsledkom je neuroglykopenia. 80–90% prípadov sa prejavuje klasickým fenotypom opísaným pôvodne De Vivom (De Vivo et al., 1991), a to včasnou neurovývojo-

vou encefalopatiou s epileptickými záchvatmi, získanou mikrocefáliou, kognitívnym deficitom a komplexnou motorickou poruchou – najmä ataxiou, spasticitou, dystóniou a rozličnými paroxyzmálnymi prejavmi. Základným laboratórnym prejavom je znížená koncentrácia glukózy v likvore. Ochorenie je potenciálne liečiteľné, avšak za podmienok, že efektívne preventívne a terapeutické opatrenia sa zavedú čo najskôr.

Preto je potreba rozpoznania GLUT1-DS pre pacienta priam vitálne dôležitá (Pons et al., 2020). Informácie o výskyte GLUT1-DS sa v literatúre líšia. Recentné údaje hovoria o incidencii 1,65–2,22/100 000 obyvateľov (López-Rivera et al., 2020). Dáta o incidencii alebo prevalencii v SR alebo ČR nie sú známe. Celosvetovo sa však predpokladá, že ide o poddiagnostikované ochorenie (Pons et al., 2020).



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Ján Necpál, necpal.neuro@gmail.com
Neurologické oddelenie, Nemocnica Zvolen, a. s.
Kuzmányho nábrežie 28, 960 01 Zvolen

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2022;23(2):120-123

Článek přijat redakcí: 17. 8. 2021

Článek přijat k publikaci: 11. 10. 2021

Etiopatogenéza

Ludský mozog je takmer úplne závislý od dodávky glukózy, ktorá je preň hlavným zdrojom energie. S cieľom vytvárať ATP vstupuje do procesu glykolyzy, pričom limitujúcim krokom tejto reakcie je premena na glukóza-6-fosfát katalyzovaná hexokinázou. Transport glukózy do mozgu cez hematoencefalickú bariéru sprostredkujú dva typy prenášačov: jednosmerné natrium dependentné prenášače z rodiny SLC5 (s dvanástimi izoformami označovanými SGLT1-12) a obojsmerné natrium independentné prenášače z rodiny SLC2 prenášajúce glukózu mechanizmom facilitovanej difúzie (izoméry GLUT1-14). Hlavným transportérom glukózy je **GLUT1**. Existuje v dvoch izoformách (45 a 55 kDa), ktoré sú dominantne exprimované v endoteliálnych bunkách hematoencefalickej bariéry a astrocytoch. Okrem glukózy transportuje aj ostatné hexózy (napríklad galaktózu alebo manózu), tiež oxidovanú formu vitamínu C alebo glukózový analóg používaný pri ¹⁸F-FDG-PET vyšetrení. GLUT1 je esenciálny pre udržanie normálnej funkcie mozgu a jeho porucha vyúsťuje do závažných klinických dôsledkov (Patching, 2017).

Genetickým podkladom GLUT1-DS je haploinsuficiencia spôsobená mutáciami v *SCL2A1* géne lokalizovanom na lokuse 1p35–31.3, ktorých dôsledkom je zníženie množstva génového produktu, teda GLUT1. 90% mutácií vzniká de novo. Zriedka ide o autozomálne dominantne alebo veľmi zriedka o autozomálne recesívny typ dedičnosti (Rotstein et al., 2010; Koch a Weber, 2019). ¹⁸F-FDG-PET štúdie u pacientov s GLUT1-DS preukazujú hypometabolizmus v talamokortikálnej a cerebelárnej oblasti. Kým porušený talamický metabolizmus sa môže spájať s epileptogenicitou, poškodenie cerebelárnych spojov môže viesť k poruche koordinácie (Akman et al., 2015).

Klinický obraz

GLUT1-DS môžeme z hľadiska klinického obrazu rozdeľovať na častejší fenotyp klasický a na menej časté atypické fenotypy (Pons et al., 2020). Opisuje sa aj rozdelenie podľa klinických skupín na formu klasickú, dominantne epileptickú a formu s dominujúcimi pohybovými príznakmi (Hully et al., 2015), alebo rozdelenie na tri hlavné klinické domény (epilepsia, extrapyramídové

poruchy a kognitívne/neurobehaviorálne poruchy), pričom klasický fenotyp je tvorený prienikom týchto domén (Pearson et al., 2013). Dôležitým diagnostickým vodidlom GLUT1-DS je tendencia k fluktuácii závažnosti a **zhoršenie mnohých klinických príznakov po spúšťačoch**, ako je **hladovanie, cvičenie, nadmerná fyzická aktivita, interkurentné ochorenie, horúčka, emočný stres, únava, úzkosť alebo nedodržiavanie ketogénnej diéty**. Sú dôsledkom insuficientnej dodávky energie pri zvýšenom nároku, a to najmä v prípade paroxysmálnych porúch (Pearson et al., 2013; Hully et al., 2015).

Klasický fenotyp

Klasický fenotyp tvorí kombinácia medikamentózne refraktérnej epilepsie s infantilným vznikom, mikrocefálie, kognitívnych porúch a rozličných, často komplexných pohybových prejavov, ako je ataxia, spasticita, dystónia, a rôznych paroxysmálnych neurologických prejavov (Pons et al., 2020). Manifestuje sa typicky už v prvých mesiacoch života, pričom iniciálnou manifestáciou býva najčastejšie **epilepsia**. Epileptické záchvaty sú prítomné u 90% pacientov, priemerný vek ich vzniku je osem mesiacov. Väčšinou bývajú zmiešané. Podľa frekvencie výskytu sú to najčastejšie záchvaty generalizované tonicko-klonické (53%), generalizované bez motorických prejavov (49%), fokálne s poruchou vedomia (37%), myoklonické (27%), drop ataky (26%) (Pong et al., 2012). GLUT1-DS je príčinou až 10% detských fokálnych záchvatov s poruchou vedomia (absencií) so včasným počiatkom (pred 4. rokom života) a 5% myoklonicko-astatických epilepsií. Zriedkavé sú myoklonické absencie pri R126C variante *SLC2A1* génu (Aulická et al., 2018). Semiológia záchvatov sa mení v priebehu ochorenia. Najskôr dominujú fokálne záchvaty bez poruchy vedomia, vo veku okolo dvoch rokov atypické fokálne záchvaty s poruchou vedomia a myoklonické záchvaty a po troch rokoch generalizované tonicko-klonické záchvaty (Hully et al., 2015). Asi u tretiny detí sa včasne vyskytujú pomerne špecifické **epizodické pohyby očí a hlavy**. Ide o opakujúce sa multidirekčné sakády s frekvenciou 1–2 sekundy, vyskytujúce sa spolu s ipsilaterálnymi pohybmi hlavy. Sú precipitované únavou, stresom alebo hladovaním a majú v detstve tendenciu vymiznúť. Považujú sa za dôležitý

diagnostický príznak GLUT1-DS. Predpokladá sa, že sú spôsobené abnormálnou neuronálnou aktivitou nezrelých okulomotorických okruhov pre kontrolu sakád v dôsledku deficitu glukózy (Pearson et al., 2017).

Porucha vývoja, ataxia a mikrocefália, ktoré sa vyvíjajú vo včasnom období a skomrom detstve, pretrvávajú aj v ďalšom priebehu. Kým paroxysmálne príznaky začínajú v detstve a neskôr sa zlepšujú (dokonca môžu vymiznúť), dystónia býva častejšie neskôr. Rozličné mimovoľné pohyby (pozri nižšie) majú všeobecne tendenciu pribúdať s vekom do dospelosti. Medzi **perzistentné pohybové poruchy** patrí dystónia (najčastejšie distálne na horných končatinách), chorea, tremor (cerebelárny alebo dystonický), myoklonus (epileptický i neepileptický), zriedkavo stereotypie a tiky. Najčastejším prejavom perzistentných porúch je porucha chôdze, na ktorej sa môže podieľať spasticita, ataxia a dystónia.

Spektrum **neurovývojových abnormalít** tvorí oneskorenie reči, poruchy artikulácie, učenia a rozličný stupeň kognitívnej poruchy. Poruchy kognície zväčša korelujú so závažnosťou ostatných príznakov (Di Georgis et Veggiotti, 2013).

Atypické fenotypy

Medzi atypické fenotypy patria (Pons et al., 2020):

- **Benígne idiopatické epileptické syndrómy.**
- **Neurovývojové poruchy s variabilnou motorickou a intelektovou dysfunkciou.**
- **Paroxysmálna cvičením indukovaná dystónia (PED – paroxysmal exercise-induced dystonia) s alebo bez epilepsie.** Môže sa vyskytovať s inými príznakmi, no aj samostatne. Epizódy dystónie alebo choreoatetózy (predovšetkým na dolných končatinách) sú spúšťané typicky prolongovaným cvičením. Niekedy im predchádzajú nešpecifické varovné príznaky, ako napríklad trpnutie. Vznikajú väčšinou v detstve, no môžu aj počas adolescence alebo včasnej dospelosti. PED spôsobená mutáciou v géne *SLC2A1* sa v katalógu genetických dystonických syndrómov označuje ako DYT18 a PED v kombinácii s progresívnou spasticou paraparézou ako DYT9 (Pons et al., 2020).

- **Ďalšie paroxyzmálne poruchy.** Epizódy slabosti, ktoré môžu imitovať periodickú paralýzu, epizódy ataxie, hemiplégie a non-kinezigénnych dyskinéz, migréna, cyklické vracanie, epizódy behaviorálnych porúch s iritabilitou, agresivitou, alebo paroxyzmálne prejavy s autonómnou dysfunkciou (Pons et al., 2020). Nedávno bola pri GLUT1-DS opísaná nápadná paroxyzmálna porucha chôdze nazvaná „criss-cross gait“. Charakterizujú ju choreo-dyskinézy dolných končatín prejavujúce sa opakovaným prekrižovaním nôh, nepravidelnými a náhodnými krokmi, kompenzovanými pohybmi horných končatín pre udržanie rovnováhy (Magrinelli et al., 2020).
- **Fenotyp s minimálnymi príznakmi.** Ide o vzácny fenotyp (1 % prípadov), pri ktorom býva často neporušený intelekt a príznaky sú len solitárne, napríklad vzniknuté po epizóde hladovania (Lee et al., 2010; Di Georgis et Veggioni, 2013).

Vzhľadom na to, že príznaky klasického fenotypu a atypických fenotypov sa často prekrývajú, recentne sa v literatúre príznaky GLUT1-DS začali uvádzať v podobe akýchsi klastrov klinických manifestácií, napríklad: refraktérne detské epilepsie, fokálne epilepsie s poruchou vedomia so včasným počiatkom, myoklonicko-astatické epilepsie, psychomotorická retardácia, komplexné motorické poruchy, paroxyzmálne prejavy (Aulická et al., 2018).

Diagnostika

MR vyšetrenie mozgu u pacientov s GLUT1-DS býva normálne alebo len s nešpecifickými nálezmi (Koch et Weber, 2019). Nedávno boli opísané tri prípady s nápadnými bilaterálnymi hypointenzitami v nucleus caudatus a nucleus lentiformis, pravdepodobne spôsobenými ukladaním železa (van Samkar et al., 2020). EEG nálezy varujú od fokálnej epileptickej aktivity cez spomalenie záznamu až po normálne výsledky (Leary et al., 2003). Počas hladovania býva EEG abnormálnejšie ako postprandiálne (Di Georgis et Veggioni, 2013). PET vyšetrenie zobrazuje glukózový hypometabolizmus v cerebelle, talame a mezeitemporálnych oblastiach a hy-

permetabolizmus bazálnych ganglií (Akman et al., 2015).

Klinicky najprínosnejším a pritom nenáročným vyšetrením je **lumbálna punkcia**. Charakteristickým nálezom pri GLUT1-DS je **hypoglykorachia** (menej ako 2,2 mmol/l) pri normoglykémii. **Pomer glukózy likvor/sérum** by mal byť **menší než 0,4**, pri miernych fenotypových prejavoch môže byť aj vyšší, no zväčša nie normálny. Lumbálna punkcia by sa mala realizovať po 4–6 hodinách hladovania a odber krvi ešte pred ňou (prevencia stresom indukovanej hyperglykémie). Dôležité je simultánne meranie cerebrospinálneho **laktátu**, ktorý by mal byť **tiež nižší**. V opačnom prípade by sa malo aj napriek hypoglykorachii pomýšľať na inú diagnózu (Pons et al., 2020; Lean et al., 2013). V literatúre sa často spomína vyšetrenie vychytávania glukózy izolovanými čerstvými erytrocytmi, ktoré by malo byť znížené. Ide však o metódu, ktorá je síce v porovnaní s vyšetrením likvoru menej invazívna, no z hľadiska dostupnosti a realizácie v bežnej klinickej praxi problematická (Yang et al., 2011). Takisto minimálne invazívna, avšak omnoho rýchlejšia a validnejšia je metóda analýzy exprese GLUT1 na povrchu cirkulujúcich erytrocytov pomocou prietokovej cytometrie, ktorá slúži na skorú detekciu GLUT1-DS (Aulická et al., 2018). V prípade suspektného klinického obrazu a najmä pozitívneho likvorového nálezu sa v bežnej praxi štandardne odporúča diagnózu GLUT1-DS potvrdiť molekulárne genetickým vyšetrením *SLC2A1* génu (Lean et al., 2013).

Liečba

Okrem symptomatickej liečby epilepsie a motorických prejavov je základom liečby **ketogénna diéta**. Je založená na vysokom obsahu tukov (až 90 % denného energetického príjmu), dostatočnom množstve proteínov a nízkom obsahu sacharidov. V praxi sa väčšinou používa diéta s pomerom tukov k sacharidom a proteínom 4 : 1, prípadne 3 : 1 (3–4 g tukov na 1 g sacharidov). Takýto pomer navodzuje stav podobný hladovaniu, pričom stimuluje tvorbu ketolátok v organizme a zabezpečuje tak alternatívny zdroj energie pre mozog. Dodržiavanie ketogénnej diéty je pomerne obmedzujúce a náročné. Medzi jej nežiaduce účinky patria gastrointestinálne

problémy, hyperkalcúria, nefrolitiáza, poruchy metabolizmu lipidov, minerálov a vitamínov. Napriek týmto limitáciám môže však ketogénna diéta pri dobrej compliance významne zmierňovať motorické prejavy ochorenia a redukovať, dokonca až eliminovať výskyt epileptických záchvatov, a teda viesť k redukcii, resp. ukončeniu antiepileptickej liečby (Ruiz Herero et al., 2021; Kass et al., 2016; Sandu et al., 2019). V prípade klasického fenotypu vedie k redukcii záchvatov u 86 % pacientov, mimovoľných pohybov u 48 %, v prípade atypických fenotypov u 71 % pacientov (Lee et al., 2010).

Alternatívnou a menej náročnou možnosťou je **modifikovaná Atkinsova diéta**, ktorá obmedzuje množstvo prijatých sacharidov na 10–20 g denne, pričom množstvo prijatých tukov a proteínov nie je obmedzené. Jej efekt na epileptické záchvaty a motorické príznaky je porovnateľný s klasickou ketogénnou diétou (Ruiz Herero et al., 2021; De Laet, 2016). Diétne postupy môžu pôsobiť pozitívne aj pri prevencii vzniku mentálnej retardácie alebo môžu zlepšovať príznaky už existujúcej mentálnej dysfunkcie. Je preto dôležité, aby sa diéta začala čím najskôr, no pacienti môžu profitovať aj z neskôr nasadenej diéty v dospelosti (Koch a Weber, 2019). Voľba diéty by mala byť individuálna. Vo všeobecnosti sa u malých detí do troch rokov odporúča klasická ketogénna diéta pre jej schopnosť zabezpečiť vyššiu hladinu ketolátok, zatiaľ čo u adolescentov a v dospelosti je možné prejsť na lepšie tolerovateľnú modifikovanú Atkinsovu diétu (Klepper et al., 2020).

Podľa viacerých štúdií majú potenciál redukcie neepileptických paroxyzmálnych prejavov dva lieky: triheptanoín, syntetický triglycerid, ktorý vedie k tvorbe ketolátok s piatimi atómami uhlíka, ktoré ľahšie prechádzajú hematoencefalickou bariérou, a acetazolamid, inhibítor karboanhydrázy, ktorý síce podporuje transport iónov cez hematoencefalickú bariéru, no mechanizmus účinku jeho benefitu pri GLUT1-DS ešte nie je dobre objasnený (Mochel, 2017; Tang et al., 2019). Experimentálne sa skúša génová terapia s použitím adenovírusového vektora s cieľom transportu a exprese *SLC2A1* génu. V animálnych modeloch boli takto dosiahnuté zvýšené hladiny glukózy v likvore, ako aj

zlepšenie motorických funkcií (Nakamura et al., 2018). Veľkým prínosom v manažmente GLUT1-DS by bola sekundárna prevencia vo forme novorodeneckého skriningu.

Záver

GLUT1-DS je síce závažné neurologické ochorenie detského, ale aj dospelého veku, no na záver ešte raz zdôrazníme, že nie je neliečiteľ-

né a že jeho skoré rozpoznanie (typický klinický obraz v kombinácii s hypoglykorachiou!) a skoré zavedenie ketogénnej diéty môže výrazne zlepšovať príznaky a kvalitu života pacienta.

LITERATÚRA

1. Akman CI, Provenzano F, Wang D, et al. Topography of brain glucose hypometabolism and epileptic network in glucose transporter 1 deficiency. *Epilepsy Res.* 2015;110:206-215.
2. Aulická Š, Česká K, Ošlejšková H. Syndrom GLUT-1 deficiency – expandujúci klinické spektrum léčiteľného onemocnění. *Cesk Slov Neurol N.* 2018;114:171-173.
3. De Giorgis V, Veggliotti P. GLUT1 deficiency syndrome 2013: current state of the art. *Seizure.* 2013;22:803-811.
4. De Laet C. Alternative ketogenic diets in glucose transporter type 1 deficiency syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2016;58:1106-1107.
5. 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. *N Engl J Med.* 1991;325:70-79.
6. Hully M, Vuillaumier-Barrot S, Le Bizec C, et al. From splitting GLUT1 deficiency syndromes to overlapping phenotypes. *Eur J Med Genet.* 2015;58:443-454.
7. Kass HR, Winesett SP, Bessone SK, et al. Use of dietary therapies amongst patients with GLUT1 deficiency syndrome. *Seizure.* 2016;35:83-87.
8. Klepper J, Akman C, Armeno M, et al. Glut1 Deficiency Syndrome (Glut1DS): State of the art in 2020 and recommendations of the international Glut1DS study group. *Epilepsia Open.* 2020;5:354-365.
9. Koch H, Weber YG. The glucose transporter type 1 (Glut1) syndromes. *Epilepsy Behav.* 2019;91:90-93.
10. Leary LD, Wang D, Nordli DR Jr, et al. Seizure characterization and electroencephalographic features in Glut-1 deficiency syndrome. *Epilepsia.* 2003;44:701-707.
11. Lee WG, Klepper J, Verbeek M, et al. Glucose transporter-1 deficiency syndrome: expanding clinical and genetic spectrum of a treatable disorder. *Brain.* 2010;133:655-670.
12. Leen WG, Wevers RA, Kamsteeg EJ, et al. Cerebrospinal fluid analysis in the workup of GLUT1 deficiency syndrome: a systematic review. *JAMA Neurol.* 2013;70:1440-1444.
13. López-Rivera JA, Pérez-Palma E, Symonds J, et al. A catalogue of new incidence estimates of monogenic neurodevelopmental disorders caused by de novo variants. *Brain.* 2020;143:1099-1105.
14. Magrinelli F, Mulroy E, Schneider SA, et al. Criss-cross gait: a clue to glucose transporter type 1 deficiency syndrome. *Neurology.* 2020;95:500-501.
15. Mochel F. Triheptanoïn for the treatment of brain energy deficit: A 14-year experience. *J Neurosci Res.* 2017;95:2236-2243.
16. Nakamura S, Muramatsu SI, Takino N, et al. Gene therapy for Glut1-deficient mouse using an adeno-associated virus vector with the human intrinsic GLUT1 promoter. *J Gene Med.* 2018;20:e3013.
17. Patching SG. Glucose Transporters at the Blood-Brain Barrier: Function, Regulation and Gateways for Drug Delivery. *Mol Neurobiol.* 2017;54:1046-1077.
18. Pearson TS, Akman C, Hinton VJ, Engelstad K, De Vivo DC. Phenotypic spectrum of glucose transporter type 1 deficiency syndrome (Glut1 DS). *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013;13:342.
19. Pearson TS, Pons R, Engelstad K, et al. Paroxysmal eye-head movements in Glut1 deficiency syndrome. *Neurology.* 2017;88:1666-1673.
20. Pong AW, Geary BR, Engelstad KM, et al. Glucose transporter type I deficiency syndrome: epilepsy phenotypes and outcomes. *Epilepsia.* 2012;53:1503-1510.
21. Pons R, Pearson T, De Vivo D. Disorders of energy metabolism: GLUT1 deficiency syndrome and movement disorders. In Ebrahimi-Fakhari D, Pearl P (Eds.) *Movement Disorders and Inherited Metabolic Disorders: Recognition, Understanding, Improving Outcomes.* Cambridge: Cambridge University Press. 2020:183-195.
22. Rotstein M, Engelstad K, Yang H, et al. Glut1 deficiency: inheritance pattern determined by haploinsufficiency. *Ann Neurol.* 2010;68:955-958.
23. Ruiz Herrero J, Cañedo Villarroya E, González Gutiérrez-Solana L, et al. Classic Ketogenic Diet and Modified Atkins Diet in SLC2A1 Positive and Negative Patients with Suspected GLUT1 Deficiency Syndrome: A Single Center Analysis of 18 Cases. *Nutrients.* 2021;13:840.
24. Tang M, Park SH, De Vivo DC, Monani UR. Therapeutic strategies for glucose transporter 1 deficiency syndrome. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019;6:1923-1932.
25. Sandu C, Burloiu CM, Barca DG, et al. Ketogenic Diet in Patients with GLUT1 Deficiency Syndrome. *Maedica (Bucur).* 2019;14:93-97.
26. van Samkar A, Leen WG, Willemsen MAA, et al. Hypointensity of the Basal Ganglia in Adults with Glucose Transporter Protein Type 1 Deficiency Syndrome: A Novel Magnetic Resonance Imaging Finding. *Ann Neurol.* 2020;87:1-11.
27. Yang H, Wang D, Engelstad K, et al. Glut1 deficiency syndrome and erythrocyte glucose uptake assay. *Ann Neurol.* 2011;70:996-1005.

INZERCE