

# Behandeling

## 1. ketogeen dieet

Men kan momenteel niet genezen van het **Glut1 Deficiëntie Syndroom**. De aanbevolen standaard behandeling is het ketogeen dieet onder medisch toezicht. Dit kan de symptomen verbeteren voor de meeste patiënten, zelfs als ze volwassen zijn. Het ketogeen dieet bestaat uit veel vetten, beperkte eiwitten en weinig koolhydraten, wat zorgt voor een alternatieve brandstof voor de hersenen; ketonen in plaats van glucose.

Hoe eerder gestart wordt met het dieet, hoe beter de resultaten wat betreft de aanvallen die kunnen plaatsvinden, net als de bewegingsstoornissen en de cognitieve vaardigheden.

Onderzoeken laten zien dat 4 van de 5 kinderen die last hebben van epilepsie die veroorzaakt is door het **Glut1-Deficiëntie syndroom**, geen last meer hebben van aanvallen wanneer ze dit dieet volgen.

Bij (kleine) kinderen wordt een klassiek 3:1 of 4:1 ketogeen dieet geadviseerd zodat de hersenen goed gevoed worden met voldoende ketonen. Hoewel het wordt aangeraden om zo lang als mogelijk het klassieke ketogeen dieet voort te zetten, is een alternatief zoals het gemodificeerd ketogeen dieet (2:1 en 1:1 ratio's) of het gemodificeerd Atkins dieet soms beter haalbaar als het gaat om het strikt opvolgen van het dieet en levenskwaliteit. Deze alternatieven worden vaak ingezet bij tieners en volwassenen.

Het dringende advies is om een ketogeen dieet alleen te volgen onder toezicht van een ervaren diëtist en neuroloog zodat er regelmatig check-ups kunnen plaatsvinden en mogelijke bijwerkingen gemonitord kunnen worden. Net als ketonen in urine, is het raadzaam om ook ketonen in het bloed in de gaten te houden, aangezien beiden belangrijk zijn voor een optimale energiehuishouding van de hersenen en het onder controle houden van de symptomen.

Voor een kleine groep van patiënten blijkt het ketogeen dieet niet geschikt. In sommige gevallen zorgen medicijnen voor verlichting als het gaat om aanvallen en bewegingsstoornissen, hoewel er op dit moment geen duidelijke, specifieke aanbevelingen zijn, ook omdat er mogelijke schadelijke interacties kunnen plaatsvinden met het ketogeen dieet.

## 2. andere therapieën

Ergotherapie, fysiotherapie en taal- en spraaktherapieën worden vaak aangeraden zodat kinderen zich optimaal kunnen ontwikkelen (en blijvend voordeel hebben als volwassenen). Families vermelden ook positieve verhalen over reguliere therapie, zoals hippotherapie, watertherapie en mindfulness.

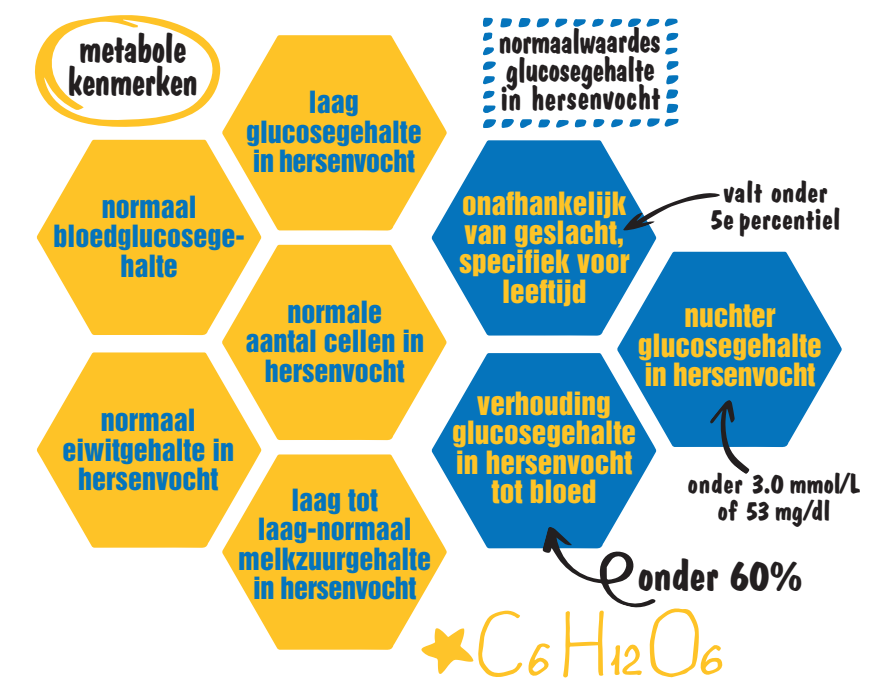
Veel volwassenen laten weten dat ze baat hebben bij fysiek in beweging zijn om minder last te hebben van de symptomen die horen bij hun bewegingsstoornis.

# Diagnose

Een diagnose op jonge leeftijd is belangrijk om snel een behandeling op te starten zodat de hersenen goed kunnen groeien en ontwikkelen. Een juiste diagnose en behandeling kan leiden tot een drastische vermindering van de klachten en verbetering van de levenskwaliteit op elke leeftijd.

## 1. ruggenprik (lumbale punctie)

Als de arts door de verschillende verschijnselen denkt aan het **Glut1-Deficiëntie syndroom**, dan moet het glucosegehalte in het hersenvocht en in het bloed tegelijk gemeten worden, 4-6 uur na een maaltijd. Bloed wordt eerst afgenomen om een verhoging van het bloedglucosegehalte door stress (bij de ruggenprik) te voorkomen. Een afname van het hersenvocht via een ruggenprik volgt snel hierna.



## 2. genetisch onderzoek

Het vinden van een defect **SLC2A1-gen** kan helpen in het vaststellen van **Glut1-Deficiëntie**. Het is echter zo dat bij genetisch onderzoek er in 10-15 % van de gevallen geen defect gen gevonden wordt. De suggestieve symptomen, bijvoorbeeld de bewegingsstoornissen en de leerachterstanden, en de typische uitslag van de ruggenprik zijn voldoende om de diagnose van het **Glut1-Deficiëntie syndroom** te stellen, zelfs als er geen defect **SLC2A1-gen** is gevonden. Als nog steeds onduidelijk is wat de oorzaak is, kan het uitvoeren van een PET-scan uitkomst bieden. Bij een PET-scan wordt gemeten waar en hoeveel glucose in de hersenen opgenomen wordt. Verder kan het meten van de opname van glucose door rode bloedcellen nuttig zijn. Meestal kunnen dergelijke testen alleen gedaan worden in gespecialiseerde ziekenhuizen. De ziektes dystonie 9 en 18 hebben vaak een defect **SLC2A1-gen**.

# Onderzoek

Lopende onderzoeken proberen de mechanismes van het **Glut1-Deficiëntie syndroom** in de hersenen en het lichaam beter te begrijpen, nieuwe en betere manieren voor het vaststellen van **Glut1** te vinden en nieuwe behandelingen te ontwikkelen. De onderzoeken naar de behandelingen richten zich onder andere op:

- Manieren om het vervoer van glucose naar de hersenen te verbeteren
- De beste en veiligste medicijnen voor epilepsie-aanvallen en bewegingsstoornissen te vinden
- Het gebruik van supplementaire oliën en synthetische ketonen om het ketogeen dieet te verbeteren
- Het vervangen of repareren van het defecte gen of de werking ervan te manipuleren

## Bronnen en Ondersteuning

De **Glut1 Deficiency Foundation** is een non-profitorganisatie voor patiënten die zich inzet voor de verbetering van het leven in de **Glut1 Deficiëntie-gemeenschap** door middel van haar missie m.b.t. meer bewustwording, beter onderwijs, belangenbehartiging van patiënten en gezinnen, ondersteuning en financiering van onderzoek.

- De Nederlandse vertaling kwam tot stand dankzij leden van de Facebook groep 'Glut 1-DS'
- Belgische patiëntenvereniging: BOKS vzw ([www.boks.be](http://www.boks.be))
- Nederlandse patiëntenvereniging: VKS.nl ([www.stofwisselingsziekten.nl](http://www.stofwisselingsziekten.nl))

## Richtlijnen Met Consensus Van Deskundigen:

- "Glut1 Deficiency Syndrome: State of the Art in 2020 and Recommendations of the International Glut1DS Study Group" Klepper et al (2020) *Epilepsia Open*. 2020, 5(3):354-365.

## Bronnen Ketogeen Dieet:

- De 'Charlie Foundation' voor ketogeen therapieën
- 'Matthew's Friends' ketogeen dieet therapieën

## Medische Advies Raad:

- Mackenzie Cervenka MD
- Darryl De Vivo MD
- Kristin Engelstad MS, CGC
- Prof. Dr. Jörg Klepper
- Eric Kossoff MD
- Juan Pascual MD, PhD
- Toni Pearson MBBS, MD
- Prof. Dr. Michèl Willemsen
- Beth Zupec-Kania RDN, CD

## Patiëntenregistratie:

[www.G1DRegistry.org](http://www.G1DRegistry.org)

Nieuwe Specifieke ICD-10-CM Code: E74.810

## BioBank-opslagplaats:

Coriell Institute for Medical Research



[www.G1DFoundation.org](http://www.G1DFoundation.org)



# EEN GIDS OM HET GLUT1-DEFICIËNTIE SYNDROOM TE BEGRIJPEN



[www.G1DFoundation.org](http://www.G1DFoundation.org)



## Wat is het **Glut1-Deficiëntie** syndroom?

Het Glut1-Deficiëntie syndroom is een zeldzame, genetische ziekte, waarbij de stofwisseling in de hersenen verstoord is.

De voor het lichaam belangrijke suiker glucose wordt niet goed aangevoerd tot in de hersenen. Hierdoor ontstaat er in de hersenen een gebrek aan brandstof die nodig is voor een normale ontwikkeling en groei van de hersenen. Als gevolg van dit gebrek aan energie vertonen personen met het Glut1-Deficiëntie syndroom een verscheidenheid aan neurologische verschijnselen.

**Wist je dat Glut1-Deficiëntie ook bekend is als:**

- ✓ **Glucose Transport eiwit Type 1 Deficiëntie Syndroom**
- ✓ **Glut1DS of Glut1-DS**
- ✓ **G1D**
- ✓ **De Vivo ziekte/syndroom**

## Oorzaak **SLC2A1**

Voor elke gen-functie heb je twee genen, de ene afkomstig van je moeder en de andere van je vader. Zo heb je ook twee genen voor de productie van een eiwit dat nodig is om glucose van het bloed te vervoeren tot in de hersenen. Dit gen wordt SLC2A1 genoemd en het eiwit glucose transport proteïne type 1 (Glut1). Als één van de twee SLC2A1-genen defect is, dan wordt er te weinig goedwerkend Glut1 eiwit aangemaakt. Hierdoor wordt er te weinig glucose naar de hersenen vervoerd en lijden de hersenen aan een energietekort. Personen met het Glut1-Deficiëntie syndroom hebben één defect SLC2A1-gen. Meestal ontstaat deze mutatie spontaan tijdens de zwangerschap en werd dit dus niet geërfd. Personen met het Glut1-Deficiëntie syndroom hebben echter wel 50% kans om het defecte gen door te geven aan hun kinderen.

## Symptomen Begrijpen

Glut1 is het enige transporteiwit dat glucose uit het bloed in de hersenen brengt. De hersenen gebruiken glucose als hun voornaamste energiebron. Zonder voldoende glucose (en dus zonder genoeg energie!) wordt de groei en functie van de hersenen belemmerd. Dit leidt tot een diversiteit aan symptomen die enorm kunnen verschillen tussen personen en die kunnen veranderen afhankelijk van de leeftijd. Zo brengt de puberteit vaak veranderingen in de symptomen en het effect van de behandeling.

Symptomen kunnen altijd aanwezig zijn, van tijdelijke aard zijn of slechts af en toe optreden en variëren in ernst. Niet alle patiënten ervaren alle symptomen, zeker niet bij patiënten met een milde vorm. Bij sommigen zijn de verschijnselen mild en bij anderen juist heel ernstig. Dit zorgt er soms voor dat het lastig is om de diagnose van het Glut1-Deficiëntie syndroom te stellen. Elke combinatie van mogelijke symptomen, ernstig of mild, moeten door de arts in overweging worden genomen bij het stellen van een diagnose.

### 1. bewegingsstoornissen

Onderstaand een overzicht van bewegingssymptomen die betrekking hebben op de kwaliteit van de motoriek. De meeste patiënten met het Glut1-Deficiëntie syndroom hebben een vorm van een complexe bewegingsstoornis, die tot één of meer van onderstaande vormen behoort. Bewegingsstoornissen hebben de neiging dominant te worden bij (jong) volwassen patiënten en nieuwe vormen van bewegingsstoornissen kunnen zich over de jaren heen voordoen.

- **Ataxie** — (a=-zonder, -taxie=coördinatie) een probleem met de coördinatie en evenwicht
- **Athetose** — onvrijwillige draaiende en wringende bewegingen
- **Ballisme** — grote, uitschietende en zwaaiende bewegingen van de armen en/of benen
- **Chorea** — korte onvrijwillige bewegingen die willekeurig lijken te vloeien van één deel van het lichaam naar een ander. Soms lijken ze op een dans (chorea=dans)
- **Dysartrie** — problemen met het duidelijk uitspreken van woorden
- **Dyspraxie** — problemen met de coördinatie en organisatie van beweging en/of spraak
- **Dystonie** — onvrijwillige spiersamentrekkingen die resulteren in een abnormale houding en beweging
- **Bewegingen van het hoofd en de ogen** — kenmerkende aanvallen van doorgaans enkele minuten waarbij de ogen en het hoofd in allerlei richtingen bewegen. Deze aanvallen verschijnen in het eerste levensjaar en kunnen de eerste tekenen van Glut1-Deficiëntie syndroom zijn.
- **Hemiplegie** — tijdelijke aanval van verlamming aan één zijde van het lichaam
- **Hypotonie** — verminderde spierspanning, slapheid
- **Paroxysmale inspanningsgebonden dyskinesie** — onvrijwillige bewegingsstoornis-episodes die plots opkomen (=paroxysmaal) bij langdurige en overmatige lichamelijke inspanning, honger, ziekte, of stress. Dit wordt vaak afgekort tot PED, van het Engelse 'Paroxysmal Exercise-induced Dyskinesia'.
- **Spasticiteit** — stijve spieren, voornamelijk in de benen, waarbij vaak op de tenen wordt gelopen
- **Tremor** — onvrijwillig ritmisch beven of trillen

### 2. epileptische aanvallen

Aanvallen komen vaak voor, maar zijn niet altijd aanwezig. Meerdere types van aanvallen kunnen zich voordoen, zowel 'focaal' als generaliseerd. Typisch is dat de meeste aanvallen beginnen in de jonge kinderjaren (soms zelfs bij baby's) en de neiging hebben om te stabiliseren, af te nemen of uiteindelijk te verdwijnen na de puberteit en op volwassen leeftijd. De meeste aanvallen bij het Glut1-Deficiëntie syndroom zijn niet eenvoudig te behandelen met medicatie.

### 3. verstandelijke (cognitieve) ontwikkeling

Vrijwel alle patiënten met het Glut1-Deficiëntie syndroom ervaren een zekere mate van cognitieve stoornis. Deze stoornis kan variëren van het hebben van beperkte leerachterstanden tot het hebben van een ernstige verstandelijke beperking. Hoewel er individuele verschillen zijn, zijn er enkele algemene patronen die impact hebben op leren en prestaties, die voorkomen in alle leeftijdscategorieën:

#### zwakke punten

- Verlaagd IQ en score van aanpassingsgedrag
- Uitvoerende functies
- Expressieve taal en verbaal geheugen
- Abstracte analytische vaardigheden
- Visueel-ruimtelijke, visueel-motorische en visueel-aandachts-vaardigheden
- Overdracht van kennis naar nieuwe situaties
- Fijne motoriek en coördinatie

#### sterke punten

- Receptieve taalvaardigheid
- Opeenvolgende, stapsgewijze verwerking
- Sociaal
- Ontwikkelingswinst wordt gezien na verloop van tijd
- Doorzettingsvermogen
- Liefhebbende, empathische persoonlijkheden
- Geen bewijs van verlies van vaardigheden na verloop van tijd, voor patiënten op een ketogeen dieet

Bij het plannen van instructie en interventies, is het belangrijk om voort te bouwen op sterke punten zodat zwakke punten worden verholpen. Wat de meest geschikte schoolomgeving, aanpassingen en ondersteunende diensten zijn, variëren op basis van individuele behoeften en beschikbare middelen. Gezinsleden spelen een belangrijke rol bij het opleiden van schoolpersoneel en bij het vormen van een samenwerking om te helpen bij het ontwikkelen en uitvoeren van plannen, om zo goed mogelijk tegemoet te komen aan de unieke en individuele onderwijs- en medische behoeften van patiënten met het Glut1-Deficiëntie syndroom.

Op volwassen leeftijd kan de mate van cognitieve en medische uitdagingen verschillende aspecten van het leven beïnvloeden, waaronder de mate van onafhankelijkheid die patiënten kunnen bereiken, het type vrijwilligerswerk en beroepsmogelijkheden die voor hen beschikbaar zijn, en de diensten en ondersteuning waarvoor zij in aanmerking komen.

### 4. gedragsmatig

Gedragsymptomen beïnvloeden de relaties met andere mensen en kunnen bestaan uit een korte aandachtsspanne, hinderlijk gedrag en vertragingen in het bereiken van leeftijdsgeschied gedrag. Bij sommige patiënten zijn er ook aandachtsstoornissen en/of autisme spectrum stoornissen. Angst, obsessief-compulsieve neigingen, stemmingsstoornissen, en gedragsuitbarstingen worden ook gemeld. Sociale eigenschappen worden echter vaak gemeld als een sterkte bij veel Glut1 patiënten.

### 5. ontwikkelingsstoornissen

Algemene ontwikkelingsachterstanden zijn typisch voor Glut1 patiënten, door de vele symptomen die zij ervaren. Jonge patiënten kunnen vertraging hebben in het bereiken van ontwikkelingsmijlpalen, zoals lopen, praten en zindelijkheid. Fijne motoriek (zoals bijvoorbeeld schrijven) en visuele motorische vaardigheden kunnen worden beïnvloed. De achterstand in de grove motoriek beïnvloedt vooral de rompbalans, algemene balans en coördinatie. Achterstand op het gebied van spraak kan de articulatie en het uitdrukingsvermogen beïnvloeden.

#### mogelijke additionele symptomen



- ✗ **migraine**
- ✗ **afwisselende periodes van verwarring**
- ✗ **gebrek aan fysiek withoudingsvermogen**
- ✗ **microcefalie (kleine schedelomtrek)**
- ✗ **geheugenproblemen**
- ✗ **slaapstoornissen**
- ✗ **cyclisch braken**

## Triggers

Symptomen kunnen getriggerd worden of verergeren bij overmatige lichamelijke inspanning, ziekte, honger, het weer en temperatuursveranderingen, hormonen, vermoeidheid, angst, ongerustheid, opwinding en andere sterke emotionele reacties.



### Hoe vaak komt het Glut1-Deficiëntie syndroom voor?

Momenteel zijn er honderden patiënten gediagnostiseerd met het Glut1-Deficiëntie syndroom. Aan de hand van recente studies wordt geschat dat het Glut1-Deficiëntie syndroom in werkelijkheid voorkomt bij minstens 1:24.000 mensen. Dit betekent dat het grootste deel van de mensen niet gediagnostiseerd is. Jongens en meisjes, van alle etnische achtergronden, hebben een even grote kans op Glut1-Deficiëntie syndroom.