
SPRAWOZDANIE Z 8. KONFERENCJI GLUT1 DEFICIENCY FOUNDATION

Deficyt transportera glukozy typu 1 jest chorobą rzadką. Pacjenci i ich rodziny napotykają wiele trudności z uzyskaniem prawidłowej diagnozy i opieki klinicznej. Powstała w 2009 roku w Stanach Zjednoczonych *Glut1 Deficiency Foundation* wyszła naprzeciw tym problemom. Pod hasłem przewodnim „*meet – share – learn*” co dwa lata organizuje konferencje dla pacjentów, ich rodzin oraz lekarzy, dietetyków, naukowców i wszystkich zainteresowanych chorobą *De Vivo*.

Tegoroczna, już ósma konferencja odbyła się w dniach 11-12 lipca w Waszyngtonie. Zgromadziła aż 428 uczestników z 14 krajów z całego świata, w tym 116 rodzin i 91 pacjentów z *Glut1-DS*. Prelegentami byli wybitni eksperci, m.in. prof. Darryl De Vivo, prof. Juan Pascual, prof. Jörg Klepper i prof. Eric Kossoff. Prezentowali aktualny stan wiedzy, obowiązujące standardy diagnostyki i leczenia oraz wynikające z najnowszych osiągnięć naukowych perspektywy terapeutyczne. Ponadto wykładowcy przedstawili własne doniesienia wynikające z wieloletniej praktyki klinicznej.

Warto zaznaczyć, że zespół administrujący całym wydarzeniem składał się przede wszystkim z członków rodzin pacjentów z *Glut1-DS*. W czasie trwania całej konferencji organizatorzy zapewnili opiekę animatorów i wiele atrakcji dla pacjentów, aby rodzice mogli aktywnie uczestniczyć w obradach. Nie zabrakło także posiłków i przekąsek, które wpisywały się w dietę ketogenną lub jej modyfikacje. Rodzeństwo pacjentów, mamy i ojcowie, swoją uprzejmością i serdecznością sprawili, że spotkanie już od pierwszych chwil nabrało wyjątkowej oprawy. Szczególnie, że w wieczór poprzedzający konferencję miałyśmy zaszczyt uczestniczyć w specjalnym wydarzeniu, które odbywało się pod hasłem „*Red Carpet*”. Każdy pacjent mógł poczuć się jak prawdziwa gwiazda, przechodząc po czerwonym dywanie samodzielnie lub przy wsparciu bliskich, kiedy to konferansjer krótko opowiadał o jego historii, osiągnięciach i nie rzadko zdobytych wyróżnieniach czy medalach. Gala ta była wyjątkowym wydarzeniem dla pacjentów i ich rodzin, a także wszystkich uczestników konferencji.

11 lipca od wczesnych godzin porannych trwały sesje naukowe – wykłady oraz panele dyskusyjne. Ponadto zorganizowana została sesja plakatowa, na której przedstawiono opisy przypadków z Glut1-DS z różnych krajów; prace z zakresu nauk podstawowych, a także historie choroby widziane oczami pacjentów lub ich rodzin.

Wykład wprowadzający na temat zespołu Glut1-DS wygłosił prof. Darryl De Vivo z Columbia University. Zaznaczył, że wcześniej postawiona diagnoza i włączenie leczenia znacznie poprawia rokowania. W chwili obecnej złotym standardem leczenia pacjentów z Glut1-DS pozostaje dieta ketogenna. Ekspert podkreślił także fakt, że celem leczenia dietetycznego jest właściwe odżywienie mózgu („*nourish the starving brain*”), powinniśmy dążyć do utrzymania stężenia kwasu beta-hydroksymasłowego ok. 5 mmol/l, mimo, że do opanowania napadów padaczkowych wystarczy niższe stężenie ciał ketonowych. Stężenie BHB powinno być kontrolowane we krwi – nie w moczu. Profesor wspomniał również o suplementacji diety ketogennej, m.in. L-karnityną; a także o tym, by w prowadzonej farmakoterapii unikać barbituranów, metyloksantyn i innych inhibitorów transportera glukozy typu 1.



Od lewej: Sylwia Gudej, Agnieszka Bichniewicz, prof. Darryl De Vivo, Agnieszka Oknińska, Michał Bichniewicz

Prof. Juan Pascual z UT Southwestern Medical Center, przedstawił stworzony przy wsparciu finansowym *Glut1 Deficiency Foundation* rejestr (nie do celów komercyjnych!), dostępny pod adresem: www.GIDRegistry.org. Jak podkreślił prof. Pascual, nadal wiedza na temat naturalnego przebiegu choroby jest niewystarczająca. Zbierając informacje o doświadczeniach pacjentów, naukowcy mają nadzieję na lepsze zrozumienie przebiegu tej wrodzonej wady metabolizmu. Dzięki pełniejszemu zrozumieniu istoty choroby będziemy w stanie lepiej ją diagnozować i leczyć. Od czasu zidentyfikowania Glut1-DS w 1991r., zgłoszono mniej niż 500 przypadków. Jednak liczba osób dotkniętych tą chorobą może być znacząco większa. Uważa się, że nie tylko osoby cierpiące na napady padaczkowe, ale także pacjenci z innymi rodzajami niepełnosprawności neurologicznej mogą mieć nierozpoznany zespół Glut1-DS.

Prof. Jörg Klepper zapowiedział, że 23 ekspertów pracuje nad opublikowaniem międzynarodowych rekomendacji dotyczących diagnostyki i leczenia pacjentów z Glut1-DS. Podczas swojego wykładu ukazał m.in. różnice w podejściu do leczenia dietą ketogenną padaczek lekoopornych i Glut1-DS. Podobnie, jak prof. De Vivo, zwracał uwagę na dietę ketogenną jako leczenie z wyboru, które powinno być wprowadzone tak szybko jak to możliwe. Na odległy efekt kliniczny najważniejsze znaczenie ma zarówno wczesna diagnoza, jak i wczesne zastosowanie leczenia dietetycznego. Z tego względu jednym z wyzwań naukowych postawionych do realizacji jest opracowanie przesiewowego testu stosowanego u noworodków w diagnostyce Glut1-DS.

Zdaniem prof. Erica Kossoffa u niemowląt oraz dzieci w wieku przedszkolnym klasyczna dieta ketogenna powinna być leczeniem z wyboru i należy ją stosować tak długo, jak to możliwe. Dla dzieci w wieku szkolnym, nastolatków i dorosłych alternatywą dla klasycznej diety ketogennej jest modyfikowana dieta Atkinsa. U pacjentów z Glut1-DS leczenie dietetyczne powinno być stosowane przynajmniej do okresu dojrzewania, a najlepiej także w okresie dorosłości.

W populacji dorosłych – jak podkreśliła dr Mackenzie Cervenka, alternatywą dla restrykcyjnej klasycznej diety ketogennej jest modyfikowana dieta Atkinsa. Uważa się, że ze względu na zbyt niską ketozę lub jej brak, dieta o niskim indeksie glikemicznym nie powinna być stosowana u pacjentów z Glut1-DS. Nadal pozostają bez odpowiedzi m.in. pytania jak długo należy stosować leczenie dietetyczne u dorosłych? Jaki wpływ odgrywiają hormony na objawy deficytu transportera glukozy typu 1?

Prof. Stephan Auvin podkreślił, że nie ma charakterystycznego dla Glut1-DS zespołu padaczkowego/napadów padaczkowych, na podstawie których można postawić rozpoznanie.

Do zespołów padaczkowych, związanych z częstszym występowaniem Glut1-DS zalicza się: padaczkę z napadami nieświadomości <4 r.ż., zespół Doose'a, padaczkę z mioklonicznymi napadami nieświadomości (EMA), każdą padaczkę z napadami mioklonicznymi. Profesor pokusił się nawet o użycie sformułowania „padaczka plus“ w stosunku do Glut1-DS. „Padaczka plus” to każdy zespół padaczkowy plus objawy kliniczne, które w sposób sugestywny skłaniają do podejrzenia Glut1-DS. Przez pojęcie „padaczka plus” należy rozumieć każdy zespół padaczkowy plus:

- nasilenie objawów w trakcie głodzenia/rytm zależny od pory spożycia posiłków
- wywiad osobniczy/rodzinny dodatni w kierunku:
 - zaburzeń ruchowych
 - ataksji
 - hemiplegii
 - dyzartrii
 - dyspraksji
- obecne ogniska hiperintensywne w istocie białej w obrazach T2 w MRI mózgu.

Z kolei dr Toni Pearson omówiła zaburzenia ruchowe obserwowane u pacjentów z Glut1-DS, w tym spastyczność (parapareza spastyczna), dystonię – która typowo nasila się w trakcie ruchów dowolnych, a zmniejsza w trakcie odpoczynku; napadową dyskinezę indukowaną wysiłkiem fizycznym (PED); atataksję – typowe pogorszenie w trakcie głodzenia, choroby, stresu, w godzinach porannych. Ekspertka zwróciła szczególną uwagę na charakterystyczne jednoczesne ruchy gałek ocznych i głowy obserwowane już przed 6 m.ż. u niemowląt z Glut1-DS, które nie są opsoklonią.

Wesley Lowman, dietetyk z Lurie Children's Hospital w Chicago zwrócił uwagę na konieczność interdyscyplinarnej opieki nad pacjentami z Glut1-DS. Podkreślił potrzebę specjalizacji w zakresie diety ketogennej. Zazaczył, że niezwykle ważne jest odpowiednie przygotowanie pacjenta do rozpoczęcia leczenia dietetycznego, a także systematyczne monitorowanie.

Ciekawym zagadnieniem wymagającym dalszych obserwacji i badań jest stosowanie diety ketogennej w trakcie ciąży. W sesji plakatowej przedstawiono opis przypadku ciężarnej, która w trakcie kolejnej ciąży została zdiagnozowana jako bezobjawowa nosicielka mutacji w genie SLC2A1, u której od 25. tygodnia ciąży zastosowano dietę o niskim indeksie glikemicznym, ponieważ na podstawie badania genetycznego z amniopunkcji potwierdzono mutację w genie SLC2A1 u płodu. Nie wykazano negatywnego/teratogenego wpływu

stosowania leczenia dietetycznego na płód. Podkreślono, że w najbliższych latach powinny zostać opracowane wytyczne dotyczące stosowania diety ketogennej u pacjentek w ciąży.

W czasie konferencji poruszono także temat badania klinicznego 3 fazy z zastosowaniem triheptanoiny. U 44 pacjentów nie wykazano poprawy w zakresie zaburzeń ruchowych. Planowane są dalsze badania kliniczne z zastosowaniem triheptanoiny w grupie pacjentów z Glut1-DS.

Obecnie nie rekomenduje się stosowania doustnych ketonów/ketoestrów w leczeniu dietetycznym – te terapie wymagają dalszych badań naukowych.

Wyzwanie w procesie leczniczym stanowią pacjenci nieodpowiadający na leczenie dietą ketogeną. Podejmowane są próby z acetazolamidem. Przeprowadzono eksperyment z infuzją kwasu mlekowego. Przyszłość leczenia upatruje się także w terapii genowej. Jednak eksperci podkreślali, że wszystkie próby nowych dróg leczenia wymagają jeszcze wielu badań naukowych.

W czasie konferencji zaprezentowano także szybki test z próbki krwi - METAGlut1, francuskiej firmy Metafora. Jest to pierwsze urządzenie do diagnostyki *in vitro*, które pomaga w diagnozowaniu zespołu Glut1-DS, poprzez ilościowe określenie poziomu ekspresji Glut1 na powierzchni erytrocytów. Dzięki innowacyjnym algorytmom defekt metaboliczny może być wykryty u pacjentów w szybki i bezpieczny sposób - jak zapewnia producent, wynik można otrzymać do 72 godzin. Test METAGlut1 jest przeznaczone głównie do stosowania u dzieci w wieku powyżej 3 miesięcy, obu płci, dowolnego pochodzenia etnicznego. Może być również pomocny w diagnostyce Glut1-DS u dorosłych z późnymi objawami. Obecnie prowadzone jest badanie kliniczne (*NCT03722212* www.clinicaltrials.gov) w ponad 40 szpitalach we Francji, w celu oceny czułości i swoistości testu, zakończenie rekrutacji 3000 pacjentów planowane jest na dzień 31.12.2020r.

Ciekawym rozwiązaniem organizacyjnym było w drugim dniu konferencji równoległe prowadzenie trzech sesji dla pacjentów i ich rodzin. Jedna sesja skierowana była dla pacjentów nowozdiagnozowanych. Wypowiadali się specjaliści z różnych dziedzin oraz rodzice. Podkreślano jak ważne jest stworzenie wspólnoty i wzajemnie wspieranie się w codziennych zmaganiach z chorobą. Przedstawiono rokowanie i najczęstsze problemy dnia codziennego. Zwracano uwagę jak ważna jest terapia ręki, ćwiczenia logopedyczne oraz adekwatna do możliwości pacjenta aktywność fizyczna.

Sesja dla dorosłych pacjentów stanowiła dialog pacjentów z lekarzem. Dr Cervenka przedstawiła wstępne wyniki swoich badań ankietowych. Pacjenci na forum wymieniali się doświadczeniami związanymi z objawami, przebiegiem choroby i trudnościami, które często

pojawiają się na ich drodze. Podkreślono potrzebę tworzenia ośrodków dla pacjentów dorosłych z Glut1-DS.

Kolejna sesja poświęcona była praktycznym aspektom diety ketogennej. Przedstawiono różne sztuczki kulinarne i wskazówki, jak wspierać dziecko i włączać je do codziennego planowania posiłków. Opowiedziano również o 10-letnim chłopcu, który nie tolerował doustnie dużych ilości tłuszczu. Rozwiązaniem okazała się gastrostomia. Chłopiec obecnie zjada typowy posiłek, a jedynie tłuszcz podawany jest przez PEG.

Sesje te pomogły zrozumieć lekarzom, dietetykom i innym ekspertom, co jest ważne dla pacjentów – co stanowi dla nich największy problem, wsparcia w jakich obszarach potrzebują najczęściej. Wykładowcy natomiast w przystępny sposób przedstawiali zawiłości leczenia, rehabilitacji, genetyki oraz odpowiadali na wiele pytań, jakie nasuwały się zarówno pacjentom, jak i ich rodzinom.

Konferencja obfitowała w ciekawe wykłady, miłą atmosferę, obecność praktyków z najlepszych światowych ośrodków, możliwość nawiązania kontaktów naukowych oraz możliwość poznania wspaniałych, dzielnych pacjentów i ich rodzin. Jak widać wiele udało się już osiągnąć. Niemniej jednak kolejne wyzwania stoją przed nami – m.in. poznanie mechanizmów choroby, opracowanie screeningu noworodkowego, stworzenie ogólnoświatowego rejestru pacjentów, stworzenie centrów leczenia dietą ketogenną, szczególnie dla pacjentów dorosłych.

Kolejna 9. Konferencja *Glut1 Deficiency Foundation* odbędzie się w 2021 roku w San Diego. Wcześniej – tj. w dniach 4-6.06.2020 r. w Lille we Francji, odbędzie się trzecie europejskie spotkanie poświęcone zagadnieniom choroby De Vivo.

***Pragniemy serdecznie podziękować Fundacji Glut1 Polska
za możliwość uczestniczenia w Konferencji i zdobycia tak cennej wiedzy.***

Agnieszka Oknińska

Klinika Neurologii i Pediatrii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Sylwia Gudej

*Klinika Wrodzonych Wad Metabolizmu i Pediatrii Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie
Klinika Neurologii Dzieci i Młodzieży Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie*