

GLUT1-deficiëntiesyndroom

W.G. Leen, M.M. Verbeek, H. Scheffer, B.G.M. van Engelen, M.A.A.P. Willemsen

GLUT1-deficiëntiesyndroom (GLUT1DS) is een autosomaal dominante aandoening, waarbij het transport van glucose naar de hersenen verstoord is. Het fenotype van GLUT1DS is heterogeen. Het klassiek klinisch beeld omvat therapieresistente epilepsie in het eerste levensjaar, mentale en motorische ontwikkelingsachterstand en bewegingsstoornissen als ataxie en dystonie. Paroxismale ataxie zonder mentale retardatie of epilepsie, en recent ook families met paroxismale inspanningsgeïnduceerde dyskinesieën zijn beschreven. GLUT1DS wordt vermoed op basis van een lage glucoseconcentratie in de liquor (hypoglycorrhachie) in combinatie met een verlaagde of normale lactaatconcentratie in de liquor. De diagnose wordt bevestigd middels het aantonen van een mutatie in het *SLC2A1*-gen op chromosoom 1. GLUT1DS wordt behandeld met een ketogeen dieet, waarbij ketonen als alternatieve energiebron voor de hersenen fungeren.

Het doel van dit artikel is een overzicht te geven van GLUT1DS, een behandelbare metabole aandoening waarvan het klinisch spectrum breder is dan tot voor kort werd verondersteld.

(*Tijdschr Neurol Neurochir* 2008;109:327-32)

Inleiding

GLUT1-deficiëntiesyndroom (GLUT1DS) is een autosomaal dominante aandoening waarbij het glucosetransport vanuit het bloed naar de hersenen verstoord is. GLUT1DS is in 1991 voor het eerst herkend bij kinderen met een ontwikkelingsachterstand en medicatieresistente epilepsie.¹ Sindsdien zijn meer dan 100 patiënten in de literatuur beschreven.² De toegenomen bekendheid met GLUT1DS heeft ertoe geleid dat de diagnose steeds vaker wordt gesteld, ook bij atypische presentaties en bij volwassenen. GLUT1DS is eenvoudig op het spoor te komen middels een lumbaalpunctie. Het stellen van de diagnose GLUT1DS is van klinisch belang, aangezien GLUT1DS een behandelbare neurometabole aandoening is.

Glucosetransport

Glucose is de essentiële energiebron van de hersenen.

Glucosetransport vanuit het bloed naar de verschillende typen hersencellen vindt plaats door middel van gefaciliteerde glucosetransporters (GLUT) in celmembranen, waaronder ook die van het endotheel van de bloed-hersenbarrière. De GLUT-familie bestaat uit minstens 12 verschillende eiwitten (GLUT1 tot en met GLUT12) die gecodeerd worden door zogenoemde 'solute carrier 2A' (*SLC2A*)-genen, eveneens genummerd van 1 tot en met 12. Het *SLC2A1*-gen, een relatief klein gen met een lengte van ongeveer 35.000 baseparen dat bestaat uit 10 exonen en 9 intronen, codeert voor GLUT1 en is gelegen op chromosoom 1 (1p35-31.3). GLUT1 heeft 12 transmembraandomeinen en komt met name tot expressie in de endotheelcellen van de bloed-hersenbarrière, in astrocyten en in erythrocyten.³ Een heterozygote mutatie in het *SLC2A1*-gen leidt tot een defect in GLUT1 en veroorzaakt het GLUT1-deficiëntiesyndroom.⁴ Inmiddels zijn meer dan 50 verschillende mutaties in het *SLC2A1*-gen beschreven, waaronder deleties

Auteurs: mw. drs. W.G. Leen en dhr. prof. dr. B.G.M. van Engelen, afdeling Neurologie, dhr. dr. ir. M.M. Verbeek, laboratorium Kindergeneeskunde en Neurologie, dhr. dr. H. Scheffer, afdeling Antropogenetica, en dhr. dr. M.A.A.P. Willemsen, Interdisciplinair Kinderneurologisch Centrum, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen.

Correspondentie graag richten aan dhr. dr. M.A.A.P. Willemsen, kinderneuroloog, Interdisciplinair Kinderneurologisch Centrum (820), Universitair Medisch Centrum St Radboud, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen, tel: +31 (0)24 361 46 54.

Trefwoorden: bewegingsstoornis, epilepsie, glucosetransport, GLUT1-deficiëntiesyndroom, hypoglycorrhachie, ketogeen dieet.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Ontvangen 29 augustus 2008, geaccepteerd 21 oktober 2008.

van meerdere exonen en missense-, nonsense-, frameshift- en splice-sitemutaties. Hierbij zijn meerdere 'hotspots' gedetecteerd. Een duidelijke correlatie tussen fenotype en genotype is tot nog toe niet gevonden.⁵

De meeste patiënten hebben een de-novomutatie, maar ook autosomaal dominante transmissie is beschreven.^{6,9} Voor de diagnostiek van GLUT1DS is van belang dat verminderd transport van glucose over de bloed-hersenbarrière resulteert in een laag glucosegehalte in de hersenen en in de liquor cerebrospinalis (hypoglycorrhachie). Verder verzorgt GLUT1 het glucosetransport over de celmembranen van erythrocyten en kan de deficiënte transportcapaciteit biochemisch vastgesteld worden in erythrocyten.^{10,11}

Klinisch beeld

Typisch GLUT1DS

Het klinisch spectrum van GLUT1DS is heterogeen. De klassieke GLUT1DS-patiënt presenteert zich op jonge leeftijd, meestal voor het eerste levensjaar, met een ontwikkelingsachterstand, medicatieresistente epilepsie en complexe bewegingsstoornissen. Het type en de frequentie van epileptische aanvallen variëren sterk. In het eerste levensjaar worden paroxismale oogbewegingsstoornissen en 'cyanotic spells' gezien als uitingen van epilepsie, maar ook worden complexe absences en soms atone aanvallen gezien. Tussen de eerste aanvallen en de uiteindelijke diagnose epilepsie is vaak een grote vertraging omdat de aanvallen erg subtiel beginnen en moeilijk herkenbaar zijn voor ouders en specialisten. Later ontstaan meer uitgesproken en eenvoudig te herkennen myoclonie aanvallen en gegeneraliseerde tonisch-klonische insulpen. Alhoewel de epilepsie meestal medicatieresistent is, zijn er nooit patiënten beschreven met GLUT1DS en een epileptische encefalopathie (zoals het syndroom van West of het syndroom van Lennox-Gastaut). De epilepsie openbaart zich bij het grootste deel van de patiënten in het eerste levensjaar, waarbij de debuutleeftijd gemiddeld rond 6 maanden ligt; enkele patiënten zijn echter beschreven met een debuutleeftijd van 5 tot 6 jaar. De mate van ontwikkelingsachterstand loopt sterk uiteen van een lichte achterstand in taal- en spraakontwikkeling tot ernstige mentale en motorische retardatie, waarbij een secundaire microcefalie kan ontstaan. Bewegingsstoornissen zoals ataxie en dystonie komen frequent voor en kunnen een paroxismaal karakter hebben. De epileptische insulpen en paroxismale bewegingsstoornissen kunnen geassocieerd zijn met vasten. Patiënten kunnen bijvoorbeeld met name in de

ochtend en preprandiaal een atactische gang met dysartrie hebben, met herstel na de maaltijd.²

Atypisch GLUT1DS

De laatste jaren wordt duidelijk dat het fenotype van GLUT1DS breder is dan voorheen werd verondersteld. Atypische, mildere fenotypen van GLUT1DS met paroxismale ataxie zonder ontwikkelingsachterstand of epilepsie zijn beschreven.^{12,13} Tevens is recent bij meerdere families met klinisch autosomaal dominante, paroxismale, inspanningsgeïnduceerde dyskinesiën (PED) een missense mutatie in het *SLC2A1*-gen ontdekt.^{7,8} De mate waarin de familieleden zijn aangedaan loopt sterk uiteen, waarbij dezelfde mutatie kan leiden tot PED, epilepsie, een combinatie van beide of een bijkomende lichte ontwikkelingsachterstand. Deze mutatie kan echter ook asymptomatisch zijn. De beginleeftijd van PED loopt uiteen van 3 tot 30 jaar (mediaan 8 jaar) en ligt hoger dan de leeftijd waarop de eerste epileptische insulpen worden gezien (mediaan 2 jaar; spreiding 0 tot 19 jaar). Ook andere paroxismale symptomen, zoals episoden met afasie en hemiparese of quadriparese met intact bewustzijn, zijn bij deze families beschreven. Bij één van deze families is als bijkomend fenomeen een hemolytische anemie met echinocytose (morfologisch veranderde erythrocyten met een irregulair membraan) gevonden. Anemie als onderdeel van GLUT1DS is hier voor het eerst beschreven. Tot nu toe werd aangenomen dat GLUT1DS niet leidt tot anemie, alhoewel GLUT1 wel een belangrijke rol speelt bij het glucosetransport in erythrocyten.

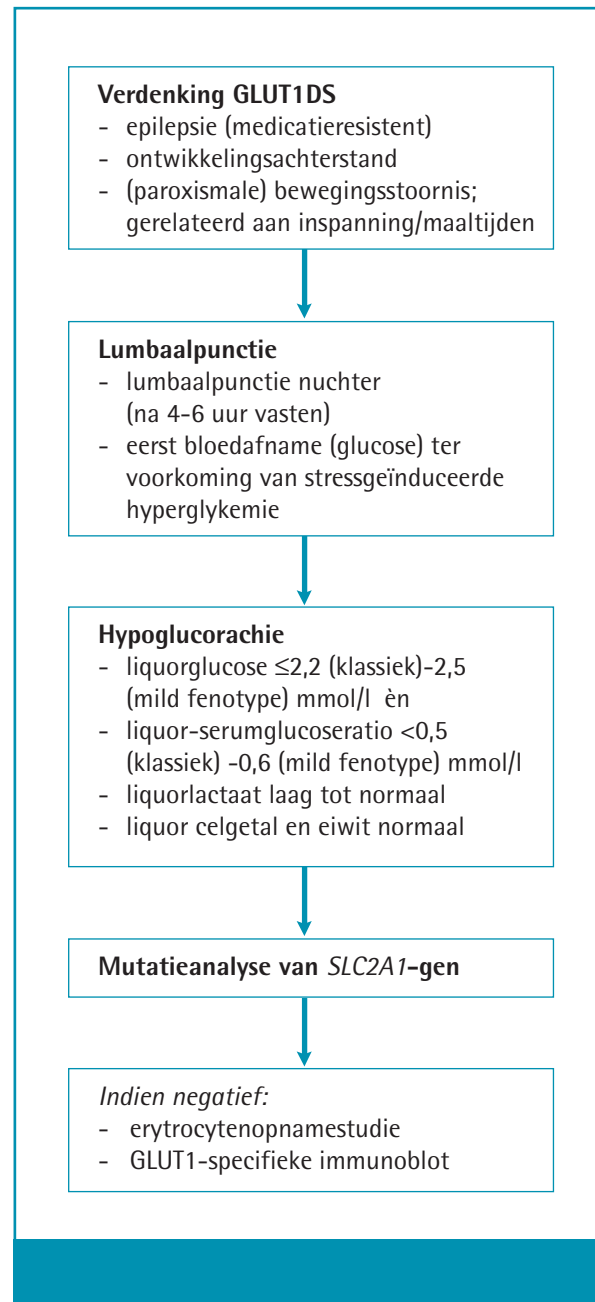
Diagnostiek

Lumbaalpunctie

De diagnose GLUT1DS is eenvoudig op het spoor te komen door middel van een lumbaalpunctie. De lumbaalpunctie dient te worden uitgevoerd bij een nuchtere patiënt (na 4 tot 6 uur vasten), zodat sprake is van stabiele glucoseconcentraties in het bloed en in de liquor. Het bloed moet eerst worden afgenomen, om stressgeïnduceerde hyperglykemie te voorkomen. GLUT1DS kenmerkt zich door een verlaagde concentratie van glucose in de liquor (hypoglycorrhachie) onder normoglykemie, en resulteert daarmee in een verlaagde liquor-serumglucoseratio. De glucoseratio is met name van belang om uit te sluiten dat de lage waarde voor glucose in de liquor verklaard wordt door een lage serumwaarde. In dat geval is sprake van een interne aandoening met hypoglycemie en niet van een stoornis in het glucosetransport. In de praktijk zien we nogal eens een lage glucoseratio op

basis van een hoge serumwaarde voor glucose bij een normale waarde in de liquor. Theoretisch kan in die gevallen sprake zijn van een GLUT1DS, maar in de praktijk blijkt dat de venapunctie werd verricht na de lumbaalpunctie. Voor patiënten, zeker als het kinderen betreft, is het ondergaan van een lumbaalpunctie blijkbaar een dermate stresserende gebeurtenis dat serumwaarden van glucose na de lumbaalpunctie vaak verhoogd zijn (als onderdeel van de stressrespons). De concentratie van lactaat in de liquor is bij GLUT1DS normaal tot verlaagd; het celgetal en het eiwitgehalte zijn normaal. Bij 33 kinderen met GLUT1DS vonden we bij allen, op één na, een glucoseconcentratie in de liquor van 2,1 mmol/l of lager (normaalwaarde 2,5-3,7 mmol/l). Van deze kinderen had 87% een lactaatconcentratie in de liquor lager of gelijk aan 1.300 $\mu\text{mol/l}$ (normaalwaarde: 1.380-1.900 $\mu\text{mol/l}$; ongepubliceerde data). Een verlaagde glucoseconcentratie in de liquor kent een brede differentiaaldiagnose, waaronder meningitis, subarachnoïdale bloeding en neurosarcoïdose. Het onderscheid met GLUT1DS kan echter goed worden gemaakt, meestal al op basis van de kliniek, maar zeker in combinatie met een normale tot verlaagde lactaatconcentratie in de liquor, omdat lactaat meestal juist verhoogd is bij infecties en bloedingen in het centraal zenuwstelsel. Bij de diagnostiek is het erg nuttig om de ratio tussen de glucoseconcentraties in de liquor en in het bloed te berekenen. Als normaalwaarde voor deze ratio wordt meestal een ruwe grens aangehouden van 0,5 tot 0,8. Kinderen met een klassiek fenotype hebben een mediane liquorbloedglucoseratio van 0,35 (spreiding 0,19-0,49), waarbij geen duidelijke correlatie bestaat tussen de ratio en de ernst van de kliniek.² De glucoseratio bij families met een autosomaal dominante PED ligt iets hoger, met een mediaan van 0,52 (spreiding 0,46-0,59).⁸

Om de diagnose GLUT1DS te kunnen stellen, moet men een lumbaalpunctie doen, aangezien het klinische beeld te specifiek is en alle (andere) hulponderzoeken, inclusief cerebrale beeldvorming, normaal of slechts specifiek afwijkend zijn. Een belangrijke valkuil in de diagnostiek is dat een geïsoleerde, relatief licht verlaagde glucoseconcentratie in de liquor gemakkelijk over het hoofd wordt gezien.¹⁴ Een normale glucoseconcentratie in de liquor ($>2,5$ mmol/l) met een normale glucoseratio ($>0,60$) bij een nuchter verrichte lumbaalpunctie sluit GLUT1DS in principe uit. Theoretisch zou nog sprake kunnen zijn van mutaties in het *SLC2A1*-gen die alleen onder bepaalde omstandigheden (bijvoorbeeld bij koorts) een in de liquor meetbaar afwijkend glucosetransport



Figuur 1. Stroomdiagram.

veroorzaken.

Mutatie analyse van het *SLC2A*- gen

Bij verdenking op GLUT1DS op basis van de kliniek en biochemisch onderzoek van de liquor dient mutatieanalyse van het *SLC2A1*-gen te worden verricht om de diagnose GLUT1DS te bevestigen (zie *Figuur 1*). Mutatieanalyse wordt verricht op het laboratorium voor DNA-diagnostiek van de afdeling Antropogenetica van het UMC St Radboud te Nijmegen (www.dnadiagnostieknijmegen.nl); de uit-

slagtermijn bedraagt 3 maanden). Met directe 'sequencing' van de coderende delen van het *SLC2A1*-gen wordt onderzoek gedaan naar subtiële mutaties en met 'multiplex ligation-dependent probe amplification' (MLPA) worden eventuele deleties of duplicaties van (delen van) het *SLC2A1*-gen onderzocht.

Beeldvorming

Beeldvorming van het brein toont in de regel geen afwijkingen: een normale morfologie, myelinisatie en ventrikelgrootte worden gezien. Kleine, aspecifieke afwijkingen op de MRI, zoals minimale atrofie of mild vertraagde myelinisatie, zijn beschreven. De PET-CT-scan toont een globaal verlaagde glucoseopname door de hersenen, met een meer uitgesproken hypometabolisme in de mediale temporaalkwabben en de thalamus, wat een relatieve signaaltoename in de basale kernen accentueert.¹⁵ In het klinische diagnostische vervolgonderzoek is voor de PET-CT-scan geen plaats, maar voor wetenschappelijk onderzoek zou het uiteraard een interessante techniek kunnen zijn.

Elektro-encefalogram

Het eeg bij GLUT1DS toont aspecifieke veranderingen, zoals een mild diffuus vertraagd achtergrondpatroon, gegeneraliseerde piekgolven, focale epileptiforme ontregelingen en focale hypofunctie. Bij verdenking op GLUT1DS kan het verrichten van een pre- en postprandiaal eeg behulpzaam zijn in het diagnostische vervolgonderzoek. Een verbetering van het eeg postprandiaal, met verbetering van het achtergrondpatroon en afname van epileptiforme ontregelingen, ondersteunt de verdenking op GLUT1DS.^{16,17}

Erytrocytenopnamestudie

Aangezien GLUT1 niet alleen tot expressie komt in het brein, maar ook verantwoordelijk is voor glucosetransport door erythrocyten, is de erythrocytenopnamestudie een goed hulpmiddel bij het vaststellen van een defect in GLUT1. Glucoseopnamestudies worden verricht met behulp van 3-O-methyl-D-glucose, dat wel door GLUT1 getransporteerd wordt, maar daarna niet omgezet kan worden door het celmetabolisme. De glucoseopname door erythrocyten bij GLUT1DS patiënten is op theoretische gronden met 50% verlaagd en blijkt in de praktijk gemiddeld 44% van controles te zijn. Bij een afkapwaarde van 60% is de sensitiviteit van de glucoseopnamestudie 86%, met een specificiteit van 97%.¹¹ Een correlatie tussen de hoogte van opname en de mate van hypoglycorrhachie is er niet. Tot een aantal jaar geleden behoorde de

erythrocytenopnamestudie tot het diagnostische vervolgonderzoek bij GLUT1DS. Bij een negatieve erythrocytenopnamestudie is GLUT1DS echter niet uitgesloten en dient alsnog DNA-diagnostiek te worden verricht. De erythrocytenopnamestudie is daarom op dit moment alleen nog geïndiceerd indien geen mutatie op het *SLC2A1*-gen wordt gevonden, maar de verdenking op GLUT1DS wel hoog is. Voor de erythrocytenopnamestudie is het van belang dat de erythrocyten vers en intact zijn; het afgenomen materiaal moet daarom met zorg worden vervoerd om hemolyse te voorkomen.

GLUT1-specifieke immunoblot

Indien geen mutatie op het *SLC2A1*-gen wordt gevonden en de verdenking op GLUT1DS hoog is, kan, naast de functionele erythrocytenopnamestudie, tevens een kwantitatieve analyse worden verricht waarbij gekeken wordt naar de hoeveelheid GLUT1.⁴ Door middel van een GLUT1-specifieke immunoblot kan een verminderde GLUT1-immunoreactiviteit in de celmembraan van erythrocyten worden aangetoond.

Behandeling

De behandeling van GLUT1DS bestaat uit een ketogeen dieet.¹⁸ Ketonen fungeren als een alternatieve energiebron voor de hersenen. Aangezien de hersenen tijdens de groei en ontwikkeling meer energie nodig hebben, moet het ketogeen dieet zo vroeg mogelijk worden gestart en bij voorkeur in ieder geval worden gecontinueerd tot in de adolescentie. Het ketogeen dieet is een normocalorisch, vetrijk en koolhydraatarm dieet dat leidt tot een gecontroleerde permanente ketose. Door de strenge eisen aan de samenstelling (amper calorieën uit een andere bron dan vetten) is het dieet vaak sterk eiwitbeperkt en in alle gevallen deficiënt in meerdere vitamines en calcium. Bij het dieet hoort suppletie met multivitaminenpreparaten, calcium en soms ook carnitine. Strenge restricties bestaan, onder andere ten aanzien van koolhydraatname, hetgeen voor een kind en diens ouders een forse sociale en emotionele belasting kan zijn. Bij het instellen van het dieet en ter bepaling van de therapietrouw kunnen ketonen bepaald worden in de urine of, middels vingerprik, in het bloed (het systeem is vergelijkbaar met de bekende glucosemeters).

Het dieet heeft een gunstige invloed op de epilepsie: bij het grootste deel van de patiënten verdwijnt de epilepsie volledig of treedt in ieder geval een aanzienlijke vermindering van de aanvalsfrequentie op, direct na het bereiken van de geïnduceerde ketose.¹⁷

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Verricht een lumbaalpunctie bij therapieresistente epilepsie van onbekende etiologie, zeker bij verbetering van de epilepsie en/of het eeg postprandiaal en bij een kind met een complexer fenotype (inclusief mentale retardatie en bewegingsstoornis in brede zin).
2. Overweeg GLUT1DS bij (paroxismale) bewegingsstoornissen zoals ataxie en dystonie, zeker bij preprandiale of inspanningsgeïnduceerde toename van de symptomen.
3. Een laag glucosegehalte in de liquor (<2,5 mmol/l) bij normoglykemie in combinatie met een lage tot normale lactaatconcentratie in de liquor wijst sterk op GLUT1DS.
4. De diagnose GLUT1DS wordt bevestigd door middel van mutatieanalyse van het *SLC2A1*-gen (UMC St Radboud, Nijmegen).
5. Een ketogeen dieet is een rationele behandeling voor GLUT1DS en wordt bij voorkeur zo vroeg mogelijk gestart en gecontinueerd tot in de adolescentie.

Soms blijven anti-epileptica noodzakelijk, alhoewel bij veel patiënten de anti-epileptica volledig gestaakt kunnen worden. Fenobarbital moet worden vermeden, aangezien dit het GLUT-gefaciliteerde transport van glucose remt en daarmee de epilepsie en andere symptomen kan doen verergeren. Andere inhibitoren van de GLUT1-transporter zijn onder andere cafeïne, theofylline, ethanol, groene thee, tricyclische antidepressiva, diazepam en valproïnezuur en dienen daarom te worden vermeden. Het effect van het ketogeen dieet op de ontwikkelingsachterstand is minder duidelijk en nooit formeel aangetoond, al vermelden ouders vaak een positief effect op de alertheid van het kind. Succesvolle behandeling van (paroxismale) bewegingsstoornissen als ataxie en PED met het ketogeen dieet is beschreven, ook bij volwassenen, maar therapietrouw is een groot probleem.^{8,13}

Het ketogeen dieet wordt over het algemeen goed verdragen, hoewel het een forse belasting voor het kind en het gezin is. Een veelvoorkomende bijwerking is obstipatie en dyslipidemie blijft een punt van aandacht. Onderzoek naar de effecten op lange termijn ontbreekt. De tendens bij de meeste patiënten lijkt een initiële stijging van de lipiden te zijn die uiteindelijk overgaat in een stationaire situatie met een gunstiger lipidenprofiel.¹⁸ Potentiële, ernstige bijwerkingen van het ketogeen dieet tijdens de behandeling van GLUT1DS, zoals nierstenen, verlengde QT-tijd, cardiomyopathie, verminderde trombocytenfunctie of opticusneuropathie, zijn zeldzaam en tot nu toe niet beschreven bij deze ziekte. Van een 9-jarige patiënte op het ketogeen dieet is beschreven dat ze een fulminante

pancreatitis ontwikkelde, waarna ze is overleden.¹⁹

Prognose

Het klinisch beloop van GLUT1DS is, ook zonder ketogeen dieet, niet progressief en een verdere mentale en motorische ontwikkeling vindt plaats, zij het in een vertraagd tempo. Tijdens de adolescentie wordt veelal een stabilisatie van de symptomen gezien. Bij patiënten met een atypisch fenotype met bewegingsstoornissen als hoofdsymptoom is vooraansnog weinig bekend over het klinisch beloop. Ernstige progressie van de symptomen op de volwassen leeftijd is op basis van de ervaring bij (ernstiger aangedane) kinderen niet te verwachten en ook niet beschreven.²

Conclusie

Het klinische spectrum van de neurologische ziekten die optreden in het kader van GLUT1DS is breder dan voorheen werd verondersteld en betreft naast kinderen ook patiënten op de volwassen leeftijd. Dit onderstreept het belang van een diagnostische lumbaalpunctie, niet alleen bij therapieresistente epilepsie op de kinderleeftijd, maar ook bij paroxismale bewegingsstoornissen als ataxie en dystonie, zeker wanneer deze preprandiaal of na inspanning optreden. Het stellen van de diagnose GLUT1DS is van groot klinisch belang, aangezien GLUT1DS een potentieel behandelbare neurometabole aandoening is. Daarnaast geeft het in een jong gezin duidelijkheid omtrent de zeer lage herhalingskans bij een volgend

kind, aangezien het bij vrijwel alle klassieke GLUT1DS-patiënten met een ernstig fenotype om een de-novomutatie in het *SLC2A1*-gen gaat.

Dankwoord

De auteurs bedanken de andere leden van de GLUT1 Research Group, R.A. Wevers (Nijmegen) en J. Klepper (Aschaffenburg, Duitsland), voor hun bijdragen. Collega's uit andere centra bedanken we voor het verwijzen van patiënten.

Referenties

1. De Vivo DC, Trifiletti RR, Jacobson RI, Ronen GM, Behmand RA, Harik SI. Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrhachia, seizures, and developmental delay. *N Engl J Med* 1991;325:703-9.
2. Klepper J, Leidecker B. GLUT1 deficiency syndrome--2007 update. *Dev Med Child Neurol* 2007;49:707-16.
3. Uldry M, Thorens B. The SLC2 family of facilitated hexose and polyol transporters. *Pflugers Arch* 2004;447:480-9.
4. Seidner G, Alvarez MG, Yeh JI, O'Driscoll KR, Klepper J, Stump TS, et al. GLUT-1 deficiency syndrome caused by haploinsufficiency of the blood-brain barrier hexose carrier. *Nat Genet* 1998;18:188-91.
5. Wang D, Pascual JM, Yang H, Engelstad K, Jhung S, Sun RP, et al. *Glut-1* deficiency syndrome: clinical, genetic, and therapeutic aspects. *Ann Neurol* 2005;57:111-8.
6. Klepper J, Willemsen M, Verrips A, Guertsen E, Herrmann R, Kutzick C, et al. Autosomal dominant transmission of GLUT1 deficiency. *Hum Mol Genet* 2001;10:63-8.
7. Weber YG, Storch A, Wuttke TV, Brockmann K, Kempfle J, Maljevic S, et al. GLUT1 mutations are a cause of paroxysmal exertion-induced dyskinesias and induce hemolytic anemia by a cation leak. *J Clin Invest* 2008;118:2157-68.
8. Suls A, Dedeken P, Goffin K, Van Esch H, Dupont P, Cassiman D, et al. Paroxysmal exercise-induced dyskinesia and epilepsy is due to mutations in *SLC2A1*, encoding the glucose transporter GLUT1. *Brain* 2008;131:1831-44.
9. Brockmann K, Wang D, Korenke CG, Von Moers A, Ho YY, Pascual JM, et al. Autosomal dominant *glut-1* deficiency syndrome and familial epilepsy. *Ann Neurol* 2001;50:476-85.
10. Lowe AG, Walmsley AR. The kinetics of glucose transport in human red blood cells. *Biochim Biophys Acta* 1986;857:146-54.
11. Klepper J, Garcia-Alvarez M, O'Driscoll KR, Parides MK, Wang D, Ho YY, et al. Erythrocyte 3-O-methyl-D-glucose uptake assay for diagnosis of glucose-transporter-protein syndrome. *J Clin Lab Anal* 1999;13:116-21.
12. Overweg-Plandsoen WC, Groener JE, Wang D, Onkenhout W, Brouwer OF, Bakker HD, et al. GLUT-1 deficiency without epilepsy-an exceptional case. *J Inher Metab Dis* 2003;26:559-63.
13. Friedman JR, Thiele EA, Wang D, Levine KB, Cloherty EK, Pfeifer HH, et al. Atypical GLUT1 deficiency with prominent movement disorder responsive to ketogenic diet. *Mov Disord* 2006 ;21:241-5.
14. Willemsen MA, Verrips A, Verbeek MM, Voit T, Klepper J. Hypoglycorrhachia: a simple clue, simply missed. *Ann Neurol* 2001;49:685-6.
15. Pascual JM, Van Heertum RL, Wang D, Engelstad K, De Vivo DC. Imaging the metabolic footprint of *Glut1* deficiency on the brain. *Ann Neurol* 2002;52:458-64.
16. Von Moers A, Brockmann K, Wang D, Korenke CG, Huppke P, De Vivo DC, et al. EEG features of *glut-1* deficiency syndrome. *Epilepsia* 2002;43:941-5.
17. Klepper J, Scheffer H, Leidecker B, Gertsen E, Binder S, Leferink M, et al. Seizure control and acceptance of the ketogenic diet in GLUT1 deficiency syndrome: a 2- to 5-year follow-up of 15 children enrolled prospectively. *Neuropediatrics* 2005;36:302-8.
18. Klepper J, Diefenbach S, Kohlschutter A, Voit T. Effects of the ketogenic diet in the glucose transporter 1 deficiency syndrome. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004;70:321-7.
19. Stewart WA, Gordon K, Camfield P. Acute pancreatitis causing death in a child on the ketogenic diet. *J Child Neurol* 2001;16:682.