

Glukosetransportprotein type 1-mangel

Sammendrag

Bakgrunn. Glukose er hjernens viktigste energikilde. For at glukose skal passere blod-hjerne-barrieren er glukosetransportprotein type 1 (GLUT-1) nødvendig. Mutasjoner i *SLC2A1*-genet som koder for GLUT-1, kan følgelig gi kompromittert glukosetilførsel til hjernen. Hensikten med denne artikkelen er å beskrive hvilke kliniske konsekvenser slike mutasjoner kan få og spesielt rette søkelyset mot GLUT-1-mangelencefalopati.

Materiale og metode. Grunnet for artikkelen er et ikke-systematisk litteratursøk i PubMed med utvalgte artikler i tillegg til forfatternes erfaringer innen feltet.

Resultater. Pasienter med GLUT-1-mangel debuterer vanligvis med epilepsilignende anfall. Etter hvert får de fleste en forsinket psykomotorisk utvikling, mikrocephalus, ataksi, spastisitet og bevegelsesforstyrrelser. EEG kan bli patologisk i løpet av sykdomsforløpet. Diagnosen må mistenkes hos barn med epilepsisuspekte anfall og forsinket utvikling kombinert med lavt nivå av spinalvæskesukker. Diagnosen bekreftes gjennom genetisk testing. Behandlingen er ketogen diett, ettersom ketonlegemer ikke er avhengig av GLUT-1 for å passere blod-hjerne-barrieren.

Fortolkning. GLUT-1-mangel gir en sjelden metabolsk encefalopati som foreløpig er lite kjent og trolig underdiagnostisert. Tidlig diagnose og tidlig iverksatt behandling med ketogen diett kan gi mange av disse barna et normalt eller tilnærmet normalt liv.

Anette Ramm-Pettersen
anette.ramm-pettersen@oslo-universitetssykehus.no
Seksjon for barn og ungdom med epilepsi
Avdeling for kompleks epilepsi – SSE
Klinikk for kirurgi og nevrofag
Oslo universitetssykehus
Postboks 53
1306 Bærum postterminal

Kaja Kristine Selmer
Avdeling for medisinsk genetik
Oslo universitetssykehus

Karl O. Nakken
Seksjon for voksenepilepsi
Avdeling for kompleks epilepsi – SSE
Oslo universitetssykehus

Glukose er hjernens viktigste energikilde. Hos barn utgjør hjernens forbruk av glukose ca. 80% av totalt glukoseforbruk. Hos voksne utgjør denne andelen kun ca. 20%. En redusert glukosetilførsel til en hjerne i utvikling kan få dramatiske følger for hjernens fremtidige funksjon (1). Blod-hjerne-barrieren er impermeabel for små vannløselige substanser som glukose, og glukosetransport over barrieren skjer ved hjelp av spesielle transportproteiner. Det er identifisert flere slike proteiner i hjernen, og glukosetransportprotein type 1 (GLUT-1) er hovedansvarlig for glukosens transport gjennom barrieren (1). Defekt glukosetransport over blod-hjerne-barrieren resulterer i lav glukosekonsentrasjon i spinalvæsken, også kalt hypoglykoraki. Glukosetransportprotein type 1 finnes hovedsakelig i hjernen og i erytrocyttmembranen, men finnes i de fleste vev. Det er uklart hvorfor pasientene ikke har symptomer fra andre vev, men det er beskrevet pasienter med GLUT-1-mangel som også har utviklet anemi. Sannsynligvis er dette forårsaket av hemolyse (2–4).

GLUT-1-mangel (GLUT-1 deficiency syndrome) er en medfødt tilstand forårsaket av mutasjon i *SLC2A1*-genet som koder for proteinet GLUT-1. En slik feil gir redusert funksjon av glukosetransportprotein type 1 og følgelig nedsatt glukosetransport over blod-hjerne-barrieren samt lavt spinalvæskesukker. Syndromet ble første gang beskrevet av De Vivo i 1991 (5). Han rapporterte om to pasienter med en tidlig debuterende epileptisk encefalopati med forsinket psykomotorisk utvikling, forsinket hodevekst, utvikling av mikrocephalus, manglende koordinering, spastisitet og hypoglykoraki. Basert på funn av lavt glukose- og laktatnivå i spinalvæs-

ken, men med normale glukoseverdier i serum, ble en defekt glukosetransport over blod-hjerne-barrieren foreslått som årsak. Først sju år senere da man fant en mutasjon i *SLC2A1*-genet, ble hypotesen bekreftet (6).

GLUT-1-mangel er en sjelden encefalopati, og det er på verdensbasis publisert artikler om kun i overkant av 100 tilfeller (7, 8). Tilstanden har tidligere ikke vært omtalt i Tidsskriftet, og hensikten med denne artikkelen er å øke legers oppmerksomhet om denne tilstanden, som foreløpig er lite kjent i Norge.

Materiale og metode

Artikkelen er basert på et ikke-systematisk litteratursøk i PubMed med et skjønnsmessig utvalg av artikler samt på egne erfaringer. Vår avdeling følger alle barn med denne diagnosen i Norge.

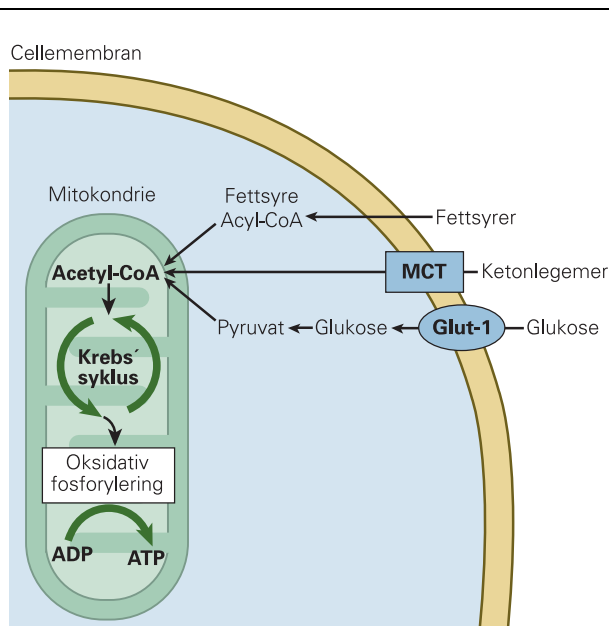
Klinisk presentasjon

Det kliniske spekteret ved GLUT-1-mangel er beskrevet som svært varierende og gjør det vanskelig å definere typiske symptomer. Det er imidlertid vanlig med forsinket motorisk og kognitiv utvikling, tidlig debuterende epilepsisuspekte anfall, manglende økning av hodeomkrets med ervervet mikrocephalus samt bevegelsesforstyrrelser med ataksi og/eller spastisitet (9).

Pasientene utvikler ofte epilepsisuspekte anfall i spedbarnsalder eller tidlige barneår, og anfallene varierer sterkt i type og frekvens. De responderer som regel ikke på antiepileptisk behandling. De minste har anfall som domineres av plutselig cyanose, spesielle øyebevegelser uten fiksering av blikket og atoniske anfall med fall (drop-attacks). Andre generaliserte anfall er sjelden i denne aldersgruppen, og infantile spas-

Hovedbudskap

- Mangel på glukosetransportprotein type 1 (GLUT-1) gir en sjelden og lite kjent genetisk betinget metabolsk encefalopati
- Diagnosen må mistenkes når det foreligger epilepsisuspekte anfall og/eller nevrologiske symptomer av ukjent årsak kombinert med lavt spinalvæskesukker
- Ved tidlig diagnose og rask oppstart av ketogen diett kan noen pasienter få en helt normal utvikling



Figur 1 Ved normal GLUT-1-funksjon er det glukose som er hjernens hovedenergikilde, og det er da glukosetransportprotein type 1 som transporterer glukose over blod-hjerne-barrieren til cytosol. Ved defekt eller redusert tetthet av GLUT-1-proteiner svekkes denne transporten. Ved behandling med ketogen diett vil økt mengde ketonlegemer i blod gi hjernen en alternativ energikilde. Ketonlegemer passerer blod-hjerne-barrieren ved hjelp av transportproteiner i monokarboksyllattransportørfamilien (MCT) og har dermed mulighet til å erstatte glukose som nevronenes energikilde

mer, slik man ser ved Wests syndrom, ses ikke. Senere i barndommen er det vanlig med myoklonier og absensliknende anfall (9). Ved tidlig debuterende absensepilepsi (debut før fire år) har man i en studie fra 2009 funnet at 12% av pasientene hadde mutasjon i *SLC2A1*-genet og en redusert funksjon av glukosetransportprotein type 1 (10). Fokale anfall er også rapportert (1, 11).

Pasientene kan også utvikle intermitterende ataksi, forvirring, paralyse av ekstremitetene, hodepine, dystonier og insomni. Symptomenes alvorlighetsgrad varierer sterkt fra lette motoriske og kognitive problemer til alvorlig neurologisk sykdom og mental retardasjon (9). Etter hvert som flere pasienter er blitt diagnostisert, har man funnet en stadig større fenotypisk variasjonsbredde.

I de første publiserte artiklene om GLUT-1-mangel ble episodiske anfall ansett som obligat for å kunne stille diagnosen (1, 5). De senere årene er det imidlertid rapportert om flere pasienter uten anfall (9). Det er også beskrevet pasienter med kun bevegelsesforstyrrelser og mental retardasjon samt pasienter som ser ut til å utvikle seg helt normalt (6, 8, 10). Noen har paroksysmale treningsutløste dyskinesier samt koreoatetotiske eller ballistiske bevegelser i de ekstremitetene som aktiveres (9).

Diagnosen stilles ofte sent fordi mange leger ikke kjenner tilstanden.

Utredning

Utredning av barn med mistenkt neurologisk sykdom kan gjøres ved alle barneavdelinger i landet. De fleste små barn med

nevrologiske symptomer får spinalpunksjon som ledd i den diagnostiske utredningen. Alle pasienter med epilepsisuspekte anfall, bevegelsesforstyrrelser og eventuelt forsinket psykomotorisk utvikling uten annen kjent årsak må mistenkes å ha GLUT-1-mangel og må få utført spinalpunksjon når de er fastende. Det må samtidig måles glukose i serum slik at man kan regne ut glukoseratio mellom cerebrospinalvæske og serum.

Hypoglykoraki er biomarkør for tilstanden, og man har de senere årene sett pasienter med GLUT-1-mangel med helt normale glukoseverdier i spinalvæsken. Gjennomsnittlig ratio mellom glukose i spinalvæske og serum er normalt 0,6. For å stille diagnosen GLUT-1-mangel var det tidligere et krav at denne ratioen skulle være under 0,4. Den senere tid har man imidlertid sett mildere former med en noe høyere ratio, og grenseverdien på 0,4 er ikke lenger et absolutt krav. Verdier på 0,40–0,59 er suspekt på sykdommen, og pasienter med GLUT-1-mangel kan også ha helt normal ratio (8, 12). Dette gjelder sannsynligvis de mildeste variantene. Glukoseverdier i spinalvæsken under 2,2 mmol/l vekker sterk mistanke om GLUT-1-mangel (13).

Fastende glukoseratio mellom spinalvæske og serum < 0,40 er nærmest patognomisk for sykdommen, men også ved ratio 0,40–0,59 bør man gå videre med en gentest. Ved spinalpunksjon får man stilt en sannsynlig diagnose raskt, slik at man kan starte behandling umiddelbart, mens svar på gentest kan ta opptil flere måneder. Ved mildere former eller ved tidlig debut av absensepilepsi, der det ikke er

naturlig å spinalpunktene, bør man vurdere å gjøre en gentest direkte.

Det er ingen anfallstyper eller EEG-funn som er typisk for GLUT-1-mangel. Helt normale EEG-funn er vanlig tidlig i forløpet. Under anfall er det hos enkelte sett epileptiform aktivitet, mens det senere i forløpet er relativt vanlig også med interiktal epileptiform aktivitet i EEG. Hos barn under to år med patologiske EEG-funn ses gjerne fokal langsom og/eller epileptiform aktivitet. Hos eldre barn og voksne ses ofte generaliserte utbrudd av 2,5–4 Hz pigg-bølge-mønster (spike waves) (9, 14).

Cerebral MR bør gjøres for å utelukke andre diagnoser. Noen har lett forsinket myelinisering, andre kan ha lett cerebral atrofi, men ingen av forandringene er spesifikke for GLUT-1-mangel (9).

Positronemisjonstomografi med fluoro-deoksyglukose (FDG-PET) gjort blant pasienter med GLUT-1-mangel, viser at disse har en global hypometabolisme, mest uttalt i cerebellum, mesiale deler av temporallappene og thalamus. Det kan tyde på at de nevronale nettverkene i disse områdene er særlig sårbare for underskudd av glukose under hjernens utvikling. PET-funnene stemmer godt med det kliniske sykdomsbildet ved GLUT-1-mangel, nemlig symptomer som indikerer skader særlig av cerebellum og talamokortikale strukturer (9). FDG-PET er imidlertid ikke en del av utredningen av disse barna, men støtter oppfatningen om at lave glukoseverdier over tid skader hjernen.

Genetikk

Den endelige diagnosen GLUT-1-mangel stilles ved genetisk testing. *SLC2A1* er lokalisert på den korte armen av kromosom 1. Vanligst er de novo-mutasjoner, men det er også beskrevet familier med en autosomal dominant arvegang (8, 15). Sekvensering av *SLC2A1* gjøres ved flere laboratorier i Europa (16), og testen kan rekvireres av behandlende lege når den gjøres i diagnostisk øyemed. Ved kjent mutasjon i familien kan testen også utføres i Norge. Utredning av søsken under 16 år gjøres bare om det er kliniske symptomer som gir mistanke om GLUT-1-mangel. Friske foreldre og søsken over 16 år kan testes etter genetisk veiledning dersom det er gjort mutasjonsfunn hos barnet.

Ulike typer mutasjoner som ødelegger funksjonen til det ene *SLC2A1*-allelet, er årsaken til funksjonssvikten ved GLUT-1-mangel (9, 14). Det har vært vanskelig å se tydelige sammenhenger mellom type mutasjon og klinisk bilde, men mutasjoner som delvis hemmer danning av proteinet gir generelt et mer alvorlig sykdomsbilde enn mutasjoner som fører til endret protein. Også sammenheng mellom type mutasjon, sykdomsbildet og biokjemiske mål (som for eksempel glukosenivå i serum og spinalvæske) har vært vanskelig å påvise. Det er derfor åpenbart at også andre faktorer, som genetisk bakgrunn og miljø, også spiller en vesentlig rolle. Man

har blant annet observert svært varierende fenotyper i én og samme familie der affiserte familiemedlemmer alle har identisk mutasjon (15). Hvilke andre gener eller miljøfaktorer som spiller inn, er foreløpig ikke klarlagt.

Behandling

Ketonlegemer ser foreløpig ut til å være det eneste som kan erstatte glukose som nevrenenes næringskilde. Mens alle sukkerarter er avhengig av GLUT-1 for å passere blod-hjerne-barrieren, bruker ketonlegemer, som er nedbrytningsprodukter fra fett, andre transportproteiner (fig 1). Behandlingen av GLUT-1-mangel består i at pasienten starter med ketogen diett (ramme 1). Dette er en svært fettrik diett med ratio av fett: proteiner og karbohydrater på 2–4 : 1. Dietten er svært krevende å tilberede og for pasienten å overholde (1, 17). All mat består av rene produkter som må veies med 0,1 g nøyaktighet, og forholdet mellom næringsstoffene må være helt lik til alle måltider.

Seksjon for barn og ungdom ved Avdeling for kompleks epilepsi – SSE har siden 2005 tilbudt hjelp til behandling med denne dietten. Skal man lykkes med behandlingen, kreves et spesialisert team bestående av lege, sykepleier og ernæringsfysiolog. Til-

budet består i opplæring av prinsippene ved dietten, matlagingskurs, diettoppstart og kontroller av dem som står på dietten. Primært var dette en behandling som ble tilbudt barn med alvorlig og farmakoresistent epilepsi. Nå tilbys den også til pasienter med GLUT-1-mangel. Prinsippene for dietten og gjennomføringen er imidlertid den samme.

Ketogen diett har eksistert som behandling ved refraktær epilepsi siden 1920-årene, men har spesielt de siste 10–15 årene fått en renessanse. Mekanismen bak den anfallsreducerende effekten er usikker, men ketonlegemene ser ut til å påvirke GABAerge reseptorer i hjernen (17). Ved GLUT-1-mangel gis ketogen diett først og fremst for å bedre hjernens ernærings situasjon, men fordi man vet at ketogen diett kan ha effekt hos pasienter med refraktær epilepsi, er det sannsynlig at behandlingen også kan ha en gunstig effekt på anfallene hos disse pasientene (1, 17). Ved funn av glukoseratio i spinalvæsken og serum på < 0,40 anbefales oppstart med ketogen diett umiddelbart. Ved ratio 0,40–0,59 bør man imidlertid også starte ketogen diett på mistanke. Dersom man ikke oppnår effekt, dvs. anfallsreduksjon eller bedring av neurologiske symptomer i løpet av 3–4 uker, kan dietten seponeres. Ved vår avdeling blir denne pasientgruppen prioritert.

Pasientene bør unngå GLUT-1-hemmere som bl.a. finnes i etanol, metylxantiner, tyrosinkinasehemmere, genistein, guanosintrifosfat (GTP)-analoger, dioksin, trisykliske antidepressiver, barbiturater, diazepam, kloralhydrat, koffein og tein (1). Det er ikke publisert kontrollerte studier av annen diettbehandling i denne pasientgruppen. Det er beskrevet noen kasuistikker der man hadde tilfredsstillende resultat av en modifisert ketogen diett, men dette er foreløpig ikke anbefalt som standardbehandling (17, 18). For mange pasienter vil det være vanskelig å gjennomføre en streng ketogen diett resten av livet, fordi det er så mange produkter man ikke kan spise. For dem kan en modifisert ketogen diett, der matmengden er friere og relativ mengde proteiner noe høyere, muligens være et akseptabelt alternativ.

Prognose

Hos barn med GLUT-1-mangel kan dietten gi god anfallskontroll og ofte bedring av motoriske symptomer, men effekten på kognisjon er usikker (1). Noen nye studier har imidlertid vist god effekt av ketogen diett også på disse symptomene (8–10).

I studien av pasienter med tidlig debuterende absensepilepsi var det to pasienter med helt normal kognitiv utvikling. Dette til tross for at mutasjon i *SLC2A1*-genet ikke ble funnet før ved henholdsvis sju års og 28 års alder og at behandling med ketogen diett ikke var blitt gitt før det (10).

Det er beskrevet pasienter med helt normal utvikling der diagnosen ble stilt ved få måneders alder og der ketogen diett ble

påbegynt umiddelbart etter dette (8). Det er imidlertid også beskrevet pasienter som til tross for at de startet med ketogen diett ved fire måneders alder har fått en klart forsinket kognitiv utvikling (13). I tillegg er det beskrevet pasienter som til tross for at de fikk diagnosen i voksen alder har hatt en helt normal kognitiv utvikling.

Noen har en mildere form og kan være karbohydratresponsive. En pasient ble servert honning på sengekanten før han sto opp og fungerte da angivelig upåfallende med normal kost for øvrig (9). Hos pasienter med et alvorlig sykdomsbilde påvirkes ikke symptomene av inntak av glukoseholdig mat (9). Dette skyldes sannsynligvis at GLUT-1-proteinet er så mangelfullt eller så dysfunksjonelt at økt glukosenivå i blod ikke fører til betydelig glukoseopptak i nevronene. Sannsynligvis er det også et uttrykk for permanente nevronekader forårsaket av langvarig lavt sukkernivå i hjernen.

Det er en sterk korrelasjon mellom hjernens metabolisme og funksjon. Effektene av kronisk nevroglykopeni studeres fortsatt. Det ser imidlertid ut til å være et kritisk vindu der tilgjengelighet av glukose er essensielt for hjernens vekst og danning av normale nevronele nettverk. Hvis glukosetilførselen er begrenset i denne perioden, blir hjernen permanent skadet (9). Foreløpig vet man ikke om pasientene kan gå over til normalt kosthold i voksen alder. Det er imidlertid lite sannsynlig at det er å anbefale, da man har sett pasienter med klar bedring av symptomer etter oppstart av diett ved diagnostisering av GLUT-1-mangel også i voksen alder (4, 6, 7).

For å tilfredsstille hjernens behov for næring tyder nyere data på at det er små marginer mellom tilfredsstillende og for liten transport av glukose over blod-hjerne-barrieren. Intermitterende symptomer som enkelte epileptiske anfall, dyskinesier og ataksi, er sannsynligvis uttrykk for en moderat svikt i GLUT-1-produksjonen, mens mer alvorlige skader som mental retardasjon, mikrocephalus, kronisk epilepsi og dystoni, sannsynligvis skyldes mer alvorlig svikt. Per i dag kan ikke mengden av glukosetransportprotein type 1 måles. Fullstendig fravær av proteinet er ikke forenlig med liv (9).

Våre norske erfaringer stemmer godt med det som er beskrevet i litteraturen. Også vi har sett store individuelle variasjoner med hensyn til klinisk ytring og prognose hos disse pasientene.

Konklusjon

GLUT-1-mangel er en sjelden genetisk betinget metabolsk encefalopati som kan likne mange forskjellige neurologiske lidelser. Hos barn med uforklarlige neurologiske symptomer og epilepsisuspekter anfall bør denne tilstanden mistenkes. Mistanken styrkes om man finner lavt spinalvæskesukker eller glukoseratio mellom spinalvæsken og serum < 0,59. Ratio < 0,4 er nærmest pato-

Ramme 1

Fakta om ketogen diett

- Ketogen diett er en svært fettrik og karbohydratfattig diett
- Indikasjonen er bl.a. intraktabel epilepsi og GLUT-1-mangel
- Alle måltider må ha en bestemt ketogen ratio, dvs. en ratio mellom fett: protein og karbohydrat på 2–4 : 1
- Fett i kroppen brytes ned til ketonlegemer, og pasienten utvikler ketose
- Graden av ketose måles i blod eller urin og gir en indikasjon på forholdet mellom karbohydrater og fett som pasienten faktisk har fått i seg
- Uten tilgang på karbohydrater kan hjernen benytte ketonlegemer som energikilde
- Ketogen diett benyttes ved GLUT-1-mangel for å kunne tilby hjernen alternativ næring
- Ved intraktabel epilepsi har ketogen diett hos en del pasienter antiepileptisk effekt, sannsynligvis via GABA-effekter
- De vanligste bivirkningene er kvalme, obstipasjon, nyrestein og vekstretardasjon

gnomisk for tilstanden, og gentest kan bekrefte den endelige diagnosen.

Ved tidlig diagnostikk av denne pasientgruppen og rask iverksatt ketogen diett kan noen få en helt normal utvikling. Uten diagnose og behandling får de fleste barna en svært forstyrret hjernefunksjon med mental retardasjon, bevegelsesforstyrrelser og ofte alvorlig epilepsi.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Klepper J, Voit T. Facilitated glucose transporter protein type 1 (GLUT1) deficiency syndrome: impaired glucose transport into brain – a review. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 295–304.
2. Baldwin SA. Mammalian passive glucose transporters: members of an ubiquitous family of active and passive transport proteins. *Biochim Biophys Acta* 1993; 1154: 17–49.
3. Gould GW, Holman GD. The glucose transporter family: structure, function and tissue-specific expression. *Biochem J* 1993; 295: 329–41.
4. Vanucci SJ, Maher F, Simpsson IA. Glucose transporter protein in brain. *Glia* 1997; 21: 2–21.
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: 703–9.
6. Seidner G, Alvarez MG, Yeh JI et al. GLUT-1 deficiency syndrome caused by haploinsufficiency of the blood-brain barrier hexose carrier. *Nat Genet* 1998; 18: 188–91.
7. Klepper J, Leiendecker B. Glut1 deficiency syndrome – 2007 update. *Dev Med Child Neurol* 2007; 49: 707–16.
8. Leen WG, Klepper J, Verbeek MM et al. Glucose transporter protein-1 deficiency syndrome: the expanding clinical and genetic spectrum of a treatable disorder. *Brain* 2010; 133 (Pt 3): 655–70.
9. Brockmann K. The expanding phenotype of GLUT1-deficiency syndrome. *Brain Dev* 2009; 31: 545–52.
10. Suls A, Mullen SA, Weber YG et al. Early-onset absence epilepsy caused by mutations in the glucose transporter GLUT1. *Ann Neurol* 2009; 66: 415–9.
11. Leary LD, Wang D, Nordli DR Jr et al. Seizure characterization and electroencephalographic features in Glut-1 deficiency syndrome. *Epilepsia* 2003; 44: 701–7.
12. De Vivo DC, Wang D. Glut1 deficiency: CSF glucose. How low is too low? *Rev Neurol (Paris)* 2008; 164: 877–80.
13. Coman DJ, Sinclair KG, Burke CJ et al. Seizures, ataxia, developmental delay and the general paediatrician: glucose transporter 1 deficiency syndrome. *J Paediatr Child Health* 2006; 42: 263–7.
14. von Moers A, Brockmann K, Wang D et al. EEG features of Glut-1 deficiency syndrome. *Epilepsia* 2002; 43: 941–5.
15. Gordon N, Newton RW. Glucose transporter type 1 (GLUT-1) deficiency. *Brain Dev* 2003; 27: 477–80.
16. NCBI. Genetests. www.genetests.org [30.9.2010].
17. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Rho JM. Ketogenic diets: an update for child neurologists. *J Child Neurol* 2009; 24: 979–88.
18. Ito S, Oguni H, Ito Y et al. Modified Atkins diet therapy for a case with glucose transporter type 1 deficiency syndrome. *Brain Dev* 2008; 30: 226–8.

Mottatt 15.1. 2010, første revisjon innsendt 23.4. 2010, godkjent 30.9. 2010. Medisinsk redaktør Trine B. Haugen.