

Hemidistonia y hemicorea en un paciente pediátrico con déficit del transportador de glucosa de tipo 1

Hemidystonia and hemichorea in a pediatric patient with glucose transporter type 1 deficiency

Graciela S. Menalled^a, Susana Montero^a, Valeria Faustinelli^a, Laura del V. Poeta Casalis^a, Dolores Crespo^a, Héctor Colombo^a

RESUMEN

El síndrome de deficiencia del transportador de glucosa cerebral de tipo 1 es una enfermedad neurometabólica rara en pediatría. Existe un fenotipo clásico (85 %) y otro no clásico (15 %). Ambos fenotipos se asocian con hipoglicorraquia. Se identifican múltiples mutaciones en el gen *SLC2A1*. El tratamiento es la terapia cetogénica.

Se presenta un varón que comenzó a los cuatro años con hemicorea y hemidistonia medicado con anticonvulsivantes sin respuesta clínica, por lo que consultó nuevamente a los seis años. Con sospecha diagnóstica de síndrome de déficit de glut-1 atípico se realizó punción lumbar; el diagnóstico se confirmó por la presencia de hipoglicorraquia. Inmediatamente después de iniciar la dieta cetogénica, el paciente no presentó más movimientos anormales durante los siguientes 8 años hasta la actualidad, ya cumplidos los 14 años.

Palabras clave: transportador de glucosa de tipo 1, deficiencia, corea, distonía, atetosis, dieta cetogénica.

ABSTRACT

Glucose transporter type 1 deficiency syndrome is a rare pediatric neurometabolic disorder. There are two phenotypes: the classical phenotype (85%) and the non-classic (15%). Both phenotypes are associated with hypoglycorrachia. Multiple mutations are described in the *SCL2A1* gene. The treatment is the ketogenic diet.

We report a case of a four-year-old male patient who started with hemichorea and hemidystonia and was medicated with drugs for seizures without clinical response, that's why his parents made another pediatric consultation at his six-year-old. With the suggestive clinical findings of glucose transporter type 1 deficiency syndrome the lumbar puncture was made confirming the diagnosis. Immediately after starting the ketogenic diet the patient stopped making abnormal movements up to the moment when he is fourteen years old, eight years after.

a. Hospital de Niños Santísima Trinidad, Córdoba, Argentina.

Correspondencia:

Graciela S. Menalled: graciela.menalled@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 15-6-2021

Aceptado: 23-11-2021

Key words: glucose transporter type 1, deficiency, dystonia, chorea, athetosis, diet ketogenic.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.e207>

Cómo citar: Menalled GS, Montero S, Faustinelli V, Poeta Casalis LV, et al. Hemidistonia y hemicorea en un paciente pediátrico con déficit del transportador de glucosa de tipo 1. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(5):e207-e209.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de deficiencia del transportador de glucosa cerebral de tipo 1 (SD GLUT-1), también llamado enfermedad de De Vivo, es una alteración neurometabólica rara y tratable, con una incidencia de 1:90 000 personas, sesgada por el conocimiento médico de este trastorno.^{1,2} El transportador de glucosa en el cerebro es una proteína llamada Glut-1 y es codificada por el gen *SLC2A1*, que consta de 10 exones y 9 intrones, y se localiza en el brazo corto del cromosoma 1p34.2.³ Todas las mutaciones causan variantes anormales en la estructura de la proteína y una insuficiencia de esta en diversos grados, con la consiguiente limitación del ingreso de glucosa al cerebro. El 90 % de las mutaciones son *a novo*, y un 10 % están causadas por mutaciones heredadas de los progenitores y que resultan de un espectro de variantes fenotípicas.³⁻⁴ El defecto para el ingreso de glucosa al cerebro genera una "crisis energética".⁵

El espectro fenotípico incluye: el fenotipo clásico (85 %), los pacientes son aparentemente normales al nacimiento, luego comienzan con una encefalopatía epiléptica refractaria a anticonvulsivantes que se desencadena en la infancia temprana y se asocia con un retraso del desarrollo neurológico, microcefalia adquirida, ataxia y establecimiento de espasticidad. La segunda forma de presentación más frecuente son los movimientos oculares anormales paroxísticos acompañados con movimientos de cabeza.⁴

La forma no clásica (15 %), como en el paciente aquí presentado, incluye manifestaciones paroxísticas no epilépticas: ataxias intermitentes, coreoatetosis paroxística con espasticidad, distonías inducidas por el ejercicio, hemiplejía alternante y otros eventos menos frecuentes como dolores de cabezas recurrentes, migrañas, mioclonías, dispraxias, parkinsonismo, temblor de acción cerebelosa, somnolencia o letargo, trastornos del sueño y distonía de las extremidades. Todas estas situaciones clínicas pueden fluctuar y verse influenciadas por factores como el ayuno y la fatiga.³

CASO CLÍNICO

Varón de 14 años en la actualidad que comenzó a los 4 años con movimientos anormales excesivos e involuntarios: atetosis, hemicorea y hemidistonia en el hemicuerpo derecho. Recibió tratamiento con haloperidol, lamotrigina y levetiracetam sin respuesta clínica por lo cual, dos años después, consultó en nuestro hospital. Hijo único de la pareja que había nacido a término con peso adecuado. No tenía otros antecedentes patológicos previos, contaba con carné de vacunas completo y no había consanguinidad entre los progenitores. Al ingreso se encontraba vigil, conectado, eutrófico (peso: 17 kg [Pc25]; talla: 1,13 cm [Pc25]; perímetro cefálico: 51 cm [Pc50]), hemodinámicamente compensado con defecto fonoarticulatorio, impresionaba nivel cognitivo adecuado para su edad, disminución de la fuerza del hemicuerpo derecho, hemicorea homolateral, hemidistonia y disbasia.

Se descartaron distintas causas de hemicorea: causas autoinmunitarias como colagenopatías, síndrome antifosfolípido, malformaciones cerebrovasculares, consumo de drogas, infecciones, enfermedades metabólicas, endocrinas, tóxicos y neoplasias. Se realizó resonancia magnética del sistema nervioso central con y sin contraste, angiografía, electroencefalograma, estudio polisomnográfico, electrocardiograma, ecocardiograma, examen oftalmológico y auditivo y análisis de laboratorio (ceruloplasmina, antiestreptolisina O, anticuerpos antinucleares y antifosfolípidos, estudios inmunológicos, serologías virales, enzimas musculares, estudios metabólicos en sangre y orina); todos los resultados fueron normales.

Se indicó tratamiento con trihexifenidilo y clorpromacina, sin observar mejoría clínica.

A los dos meses de internación se generalizó el cuadro de corea, continuando con atetosis y

distonías. Ante la sospecha de SD GLUT-1, se decide realizar una punción lumbar. El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) mostró 1 leucocito, proteínas 40 mg/dl, hipoglucoorraquia 32 mg/dl con glucemia normal (95 mg/dl), índice LCR glucoorraquia/glucemia: 0,33.

Las manifestaciones clínicas sumadas a la hipoglucoorraquia con un índice 0,33 de glucoorraquia/glucemia orientan al diagnóstico de SD GLUT-1 de fenotipo no clásico. De inmediato, se inició el tratamiento específico para esta entidad: la dieta cetogénica. A la semana, se observó una mejora sustancial de los movimientos anormales e involuntarios que el niño tenía, que luego desaparecieron completamente hasta la actualidad.

Se realizó el seguimiento clínico del niño a lo largo de nueve años, con muy buen cumplimiento de la dieta cetogénica por parte de él y acompañado por su familia. Actualmente tiene 14 años y su rendimiento escolar es acorde al año que le corresponde según la edad.

DISCUSIÓN

Uno de los objetivos de la presentación es elevar el índice de sospecha de esta entidad en un niño que presenta con movimientos anormales, forma no clásica del SD GLUT-1. La importancia de realizar el diagnóstico es indicar un tratamiento inmediato que disminuya los movimientos anormales y evite el progreso de la enfermedad que lleva al deterioro cognitivo. La mayoría de los niños no tratados, o tratados en forma tardía, tienen dificultades en el lenguaje como disartria y disfluencia y cursan con afectación intelectual que va desde problemas leves de aprendizaje a retraso mental profundo.⁴

El diagnóstico se confirma con los hallazgos clínicos sugestivos, más:²

En el LCR: hipoglucoorraquia <40 mg/dl con glucemia normal; y el cociente de glucoorraquia/glucemia en el rango de 0,19 a 0,59 y lactato normal o bajo.

El análisis genético identifica variantes patogénicas heterocigotas del gen *SLC2A1* en el 81 % al 89 %.⁵

El dato metabólico más importante en el diagnóstico del SD GLUT-1 es la hipoglucoorraquia.²⁻⁵ La mayoría de los expertos consideran que dos de los tres criterios son suficientes para el diagnóstico.⁵ En nuestro caso, no era posible realizar el estudio genético, pero los hallazgos clínicos sugestivos más la hipoglucoorraquia confirmaron el diagnóstico.

En ausencia de variantes *SLC2A1* se puede realizar la prueba de captación de glucosa 3-O-metil-D-glucosa en los hematíes, donde se observará disminución significativa entre el 35 % al 74 % de la captación como una medida sustituta de la disminución de la función del transportador de GLUT-1.⁵⁻⁶

Se deben realizar estudios por imágenes como resonancia magnética de cerebro y electroencefalograma, con y sin ayuno, para identificar otras causas estructurales o epilépticas de encefalopatías.

El tratamiento actual es la dieta cetogénica. Se basa en proporcionar fuentes alternativas de energía al cerebro a través del ingreso de cuerpos cetónicos.⁷ Es muy eficaz y seguro para el control de las convulsiones (86 %), mejorar la alteración de la marcha (48 % en el fenotipo clásico y 71 % de en el fenotipo no clásico)⁸ y evitar el deterioro cognitivo;³ sin embargo hay un número de pacientes que no responden a esta dieta. Cuanto más temprano se indica el tratamiento, mejor es el resultado neurológico al nutrir el cerebro inmaduro durante este período crítico de crecimiento y desarrollo. La desaceleración del crecimiento cefálico durante la infancia temprana es un signo ominoso de disfunción cerebral irreversible.

Se están investigando terapias génicas dirigidas a aumentar la expresión de GLUT-1.³⁻⁵

El SD GLUT-1 es una causa infrecuente de epilepsia o de crisis de ausencias. Sin embargo, se recomienda realizar punción lumbar y conocer el índice del LCR glucorraquia / glucemia o realizar prueba genética de la mutación *SLC2A1* en pacientes con comienzo atípico de ausencias (menores de cuatro años) con retraso del desarrollo madurativo o con electroencefalograma patológico y en el síndrome de Doose (epilepsia con crisis mioclónico-atónicas), dado que existe un aumento de variantes patogénicas de *SLC2A1*⁵.

Desde su descripción, y hasta hace muy poco tiempo, el SD GLUT-1 era considerado una causa esporádica de encefalopatía epiléptica de

la infancia. Sin embargo, el amplio espectro de presentación neurológica de este síndrome y la posibilidad de indicar un tratamiento efectivo con la dieta cetogénica obliga a aumentar el índice de sospecha y utilizar la punción lumbar como método accesible y sencillo frente a la sospecha clínica del SD GLUT-1.⁹⁻¹⁰ Se sugiere pesquisar la glucorraquia en el proceso diagnóstico del estudio del retraso mental, con o sin epilepsia, en niños y adultos.⁴ ■

REFERENCIAS

- De Vivo DC, Trifiletti RR, Jacobson RI, Ronen GM, 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(10):703-9.
- Wang D, Pascual JM, De Vivo D. Glucose Transporter Type 1 Deficiency Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, (eds). *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.
- Wang D, Pascual JM, Yang H, Engelstad K, et al. Glut-1 deficiency syndrome: Clinical, genetic, and therapeutic aspects. *Ann Neurol.* 2005;57():111-8.
- Lecumberri B, Pascual JM, Wang D, Yang R, et al. Deficiencia del transportador de glucosa tipo 1 (Glut1): manifestaciones de un síndrome neurológico hereditario. *Rev Neurol.* 2004;38(9):860-4.
- Klepper J, Akman C, Armeno M, Auvin S, et al. Glut1 Deficiency Syndrome (Glut1DS): State of the art in 2020 and recommendations of the international Glut1DS study group. *Epilepsia Open.* 2020;5(3):354-65.
- Klepper J, Garcia-Alvarez M, O'Driscoll KR, Parides MK, et al. Erythrocyte 3-O-methyl-D-glucose uptake assay for diagnosis of glucose-transporter-protein syndrome. *J Clin Lab Anal.* 1999;13(3):116-21.
- Akman CI, Provenzano F, Wang D, Engelstad K, et al. Topography of brain glucose hypometabolism and epileptic network in glucose transporter 1 deficiency. *Epilepsy Res.* 2015;110:206-15.
- Leen WG, Klepper J, Verbeek MM, Leferink M, et al. Glucose transporter-1 deficiency syndrome: the expanding clinical and genetic spectrum of a treatable disorder. *Brain.* 2010;133(Pt 3):655-70.
- Coman DJ, Sinclair KG, Burke CJ, Appleton DB, et al. Seizures, ataxia, developmental delay and the general paediatrician: glucose transporter 1 deficiency syndrome. *J Paediatr Child Health.* 2006;42(5):263-7.
- Soto-Insuga V, Guerrero López RG, Losada-Del Pozo R, Rodrigo-Moreno M, et al. Glut1 deficiency is a rare but treatable cause of childhood absence epilepsy with atypical features. *Epilepsy Res.* 2019;154:39-41.