

Deficiencia del transportador de glucosa tipo 1: aspectos clínicos, diagnóstico y terapéutica

Gabriel M. Veneruzzo^a , Mariana A. Loos^b , Marisa Armeno^c , Cristina N. Alonso^a , Roberto H. Caraballo^b 

RESUMEN

El síndrome de deficiencia del transportador de glucosa tipo 1 es una enfermedad de causa genética, que involucra el gen *SLC2A1*. En general, se presenta durante los primeros años de vida con retraso en la adquisición de pautas madurativas, epilepsia farmacorresistente y desórdenes del movimiento. La clínica y la disminución de glucosa en líquido cefalorraquídeo permiten sospechar el diagnóstico, el cual debe ser confirmado mediante el estudio molecular del gen *SLC2A1*.

Debido a que se trata de una enfermedad poco frecuente y de expresión clínica variable, el diagnóstico precoz suele representar un desafío para los equipos de salud. Este es importante, ya que la implementación de la terapia cetogénica logra controlar las manifestaciones clínicas y mejora el pronóstico a largo plazo.

Presentamos una revisión sobre el déficit del transportador de glucosa tipo 1, que abarca sus características clínicas, bioquímicas, moleculares y terapéuticas.

Palabras clave: transportador de glucosa de tipo 1, *SLC2A1*, discinesias, epilepsia, dieta cetogénica.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02677>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02677.eng>

Cómo citar: Veneruzzo GM, Loos MA, Armeno M, Alonso CN, Caraballo RH. Deficiencia del transportador de glucosa tipo 1: aspectos clínicos, diagnóstico y terapéutica. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(1):e202202677.

^a Laboratorio de Genómica; ^b Servicio de Neurología; ^c Servicio de Nutrición.

Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Gabriel Veneruzzo: gabrielveneruzzo@gmail.com

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 5-4-2022

Aceptado: 3-6-2022



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

LISTA DE SIGLAS

DFGLUT1: deficiencia del transportador de glucosa tipo 1.

GLUT1: transportador de glucosa tipo 1.

DC: dieta cetogénica.

TDC: terapia con dieta cetogénica.

SNC: sistema nervioso central.

LCR: líquido cefalorraquídeo.

DAM: dieta de Atkins modificada.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de deficiencia del transportador de glucosa tipo 1 (DFGLUT1) es un desorden neurometabólico que generalmente se inicia en los primeros meses de vida y es secundario a variantes de secuencia deletéreas en el gen *SLC2A1*.¹ Este gen codifica el transportador de glucosa tipo 1 (GLUT1), que es el principal responsable del ingreso de la glucosa al sistema nervioso central (SNC).² La pérdida de función de uno de los alelos del gen *SLC2A1* es suficiente para comprometer el transporte y desencadenar esta enfermedad.¹

El denominado fenotipo clásico representa la gran mayoría de los casos reportados en la bibliografía.³⁻⁵ Se caracteriza por presentarse durante los primeros años de vida, con crisis epilépticas resistentes a los tratamientos farmacológicos, retraso psicomotor, microcefalia adquirida, espasticidad, ataxia y desórdenes del movimiento.⁶⁻⁸ Desde su descripción inicial, y en gran medida gracias a la identificación de la causa genética, el espectro fenotípico se ha expandido notablemente. En las últimas décadas, se ha reconocido un conjunto diverso de síndromes epilépticos relacionados.⁹⁻¹⁶ Asimismo, han sido descritas formas menos graves que generalmente tienen inicio en etapas más tardías de la vida.^{5,7,17-19}

Históricamente, los pacientes con DFGLUT1 suelen demorar entre 6 y 11 años en recibir un diagnóstico de certeza.^{4,5,20,21} La baja frecuencia con la que se presenta esta patología en la práctica diaria y su amplia heterogeneidad fenotípica, junto con la falta de acceso al diagnóstico molecular, pueden ser las características claves que expliquen este retraso. El diagnóstico temprano es importante, dado que permite comenzar rápidamente con la dieta cetogénica (DC), que en la actualidad es la terapia de elección. El inicio precoz de la DC ha demostrado un mejor control de las crisis epilépticas y una mejor evolución clínica en general.²¹⁻²³

El objetivo del presente trabajo es contribuir con una revisión bibliográfica sobre el DFGLUT1, enfatizando en sus características clínicas, moleculares, diagnósticas y terapéuticas.

SITUACIÓN DEL DFGLUT1 EN EL MUNDO Y EN LA ARGENTINA

En la bibliografía internacional, se han propuesto valores dispares para la incidencia del DFGLUT1, que van desde 1 cada 90 000 recién nacidos vivos hasta 1 cada 24 000.^{13,24,25}

El Equipo Interdisciplinario de Terapia con Dieta Cetogénica del Hospital Garrahan asiste actualmente a 6 pacientes con este diagnóstico y estima la existencia de al menos 30 casos confirmados en el país (datos no publicados). Existe una brecha clara entre el número de pacientes estimados en el territorio y el esperado según las estadísticas internacionales. Si consideramos la población argentina actual, y asumimos que la incidencia local se encuentra dentro del rango planteado internacionalmente, esperaríamos la presencia de entre 450 y 1670 individuos con esta patología en el territorio.²⁶

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El DFGLUT1 es un desorden de fenotipo clínico amplio, que abarca desde trastornos leves del movimiento hasta formas graves con encefalopatía, epilepsia y retraso en el desarrollo psicomotor.

El fenotipo clásico (MIM #606777) es la forma más frecuente y representa alrededor del 85 % de los casos reportados.³⁻⁵ Se caracteriza por ser una encefalopatía de inicio temprano, con crisis epilépticas resistentes a los tratamientos anticonvulsivantes, retraso psicomotor y desaceleración del crecimiento del perímetro cefálico con microcefalia adquirida. A su vez, estos pacientes suelen presentar compromiso motor como ataxia, espasticidad, y distonía.^{5,7}

En los últimos años el espectro fenotípico de las formas no clásicas se ha expandido notablemente; se observan casos de inicio tardío con compromiso psicomotor leve, síndromes epilépticos puros como la epilepsia mioclónica-atónica o la epilepsia con ausencias de inicio temprano, e incluso pacientes que cursan sin epilepsia, en quienes los desórdenes permanentes y paroxísticos del movimiento son las manifestaciones preponderantes.^{5,7,17,27}

A continuación, se describen las características clínicas más importantes.

a. Epilepsia

El DFGLUT1 debe considerarse dentro del diagnóstico diferencial en todo paciente que se presente con epilepsia de inicio temprano, especialmente en los casos resistentes a los tratamientos farmacológicos y cuando se asocian con desórdenes del movimiento.²⁸

Las crisis epilépticas tienen una semiología variable; se describen crisis focales, generalizadas e inclusive espasmos epilépticos.^{4,8,20} Constituyen el signo clínico inicial en la mayoría de los pacientes y son el principal problema clínico en los primeros años de vida, si bien tienden a resolverse en etapas posteriores.²⁹⁻³²

En general, el electroencefalograma interictal suele ser normal; sin embargo, de acuerdo a la edad, es posible observar diferentes patrones: en los lactantes lo más frecuente es el enlentecimiento y la actividad epiléptica focal, mientras que en los niños de 2 años o más se observa un patrón de punta-onda generalizado de 2,5 a 4 Hz. Una característica peculiar, cuando está presente, es la alteración del electroencefalograma preprandial que mejora con la alimentación a medida que se restaura la glucosa en el cerebro.^{33,34}

Es importante destacar que el DFGLUT1 puede manifestarse con diferentes síndromes epilépticos, como la epilepsia con ausencias de inicio temprano (10 %), la epilepsia mioclónica-atónica (5 %) y la epilepsia generalizada idiopática (1 %).^{9,11-16}

b. Desórdenes del movimiento

Los desórdenes del movimiento, asociados o no a epilepsia, son sugestivos de DFGLUT1.^{4,5,30} Estos pueden ser continuos y/o paroxísticos, y pueden fluctuar en respuesta a diferentes factores de estrés, como el ayuno, las infecciones, el ejercicio prolongado y la ansiedad, entre otras emociones.

Los movimientos paroxísticos oculocefálicos representan el segundo signo inicial más frecuente después de las convulsiones.^{29,32,35} Se caracterizan por ser movimientos oculares bilaterales multidireccionales y caóticos, generalmente acompañados de movimientos cefálicos en la misma dirección.³⁵ También son frecuentes los eventos de discinesia paroxística inducida por el ejercicio, episodios de hemiplejía alternante y ataxia intermitente. El mioclono generalmente es de origen epiléptico, aunque de forma menos frecuente es posible observar

mioclonos de sobresalto, de acción y postural.

Los trastornos paroxísticos del movimiento generalmente se intensifican con el tiempo o incluso pueden aparecer durante la adolescencia y la vida adulta.³⁰

Los desórdenes motores persistentes pueden manifestarse con espasticidad, ataxia y distonía, los cuales a menudo provocan compromiso de la marcha. También es posible observar, con menor frecuencia, la presencia de corea y temblor.^{4,5,8,36,37}

c. Desarrollo psicomotor y función cognitiva

El deterioro intelectual en pacientes con DFGLUT1 varía ampliamente. Es frecuente observar retraso del lenguaje y dificultades en el lenguaje expresivo, posiblemente asociadas con problemas en el habla, como la disartria, dificultades de aprendizaje y compromiso cognitivo. Este último puede ser leve, moderado o grave, pero sin un perfil neuropsicológico característico.^{4,5,8,38} En general, el deterioro cognitivo suele ser proporcional a la edad de inicio y a la gravedad de las restantes manifestaciones neurológicas.^{4,5,32,39}

Es posible también observar problemas de comportamiento, trastorno por déficit de atención con hiperactividad y depresión.^{5,39,40}

d. Manifestaciones atípicas

Incluyen calambres del escribiente, episodios de ataxia intermitente, parálisis corporal total, parkinsonismo y calambres musculares nocturnos en las piernas.⁴¹

Con menor frecuencia, se han descrito pacientes con hemiplejía alternante de la infancia, migraña hemipléjica, vómitos cíclicos y episodios similares a ictus con hemiparesia transitoria, disartria o afasia.^{17,42-44}

De manera excepcional, el DFGLUT1 puede acompañarse de anemia hemolítica.⁴⁵⁻⁴⁷

e. Patrón temporal de las manifestaciones clínicas

Los síntomas se desarrollan con un patrón específico según la edad y el momento de inicio de la manifestación clínica: los movimientos paroxísticos de los ojos y la cabeza, junto con las convulsiones, son características de presentación temprana en la infancia.^{29,35} El deterioro del desarrollo se vuelve cada vez más evidente y es seguido por ataxia y distonía inducida por el esfuerzo, entre otras anomalías del movimiento que se desarrollan con el tiempo. Con frecuencia,

los trastornos del movimiento se convierten en los principales síntomas en pacientes adolescentes y adultos.^{30,31} El curso temporal de las principales manifestaciones clínicas en el DFGLUT1 se esquematiza en la *Figura 1*.

MECANISMO, CARACTERÍSTICAS MOLECULARES Y PATRONES DE HERENCIA

GLUT1 es una proteína integral de membrana que consta de 492 aminoácidos (*Figura 2 a*). Su función principal consiste en el transporte de D-glucosa, entre compartimientos (*Figura 2 b*).² Se expresa principalmente en eritrocitos, células estromales de la placenta, células de la glía y células endoteliales de la barrera hematoencefálica, donde facilita el pasaje de glucosa desde la circulación periférica hacia el SNC.⁵¹⁻⁵³

Esta proteína es codificada por el gen *SLC2A1*, que se localiza en el brazo corto del cromosoma 1 y está constituido por 10 exones, todos ellos codificantes (1 y 10 en forma parcial) (*Figura 2 c*).^{54,55}

El DFGLUT1 se manifiesta cuando, a causa de una alteración en el gen *SLC2A1*, la calidad o cantidad de la proteína GLUT1 no es suficiente para asegurar un suministro adecuado de glucosa hacia el SNC, lo que afecta la función y el desarrollo neurológico.^{1,2} Se ha establecido que la gravedad del cuadro clínico es inversamente proporcional a la actividad residual de GLUT1 y que una actividad menor al 25 % no sería

compatible con la vida.^{38,56-58}

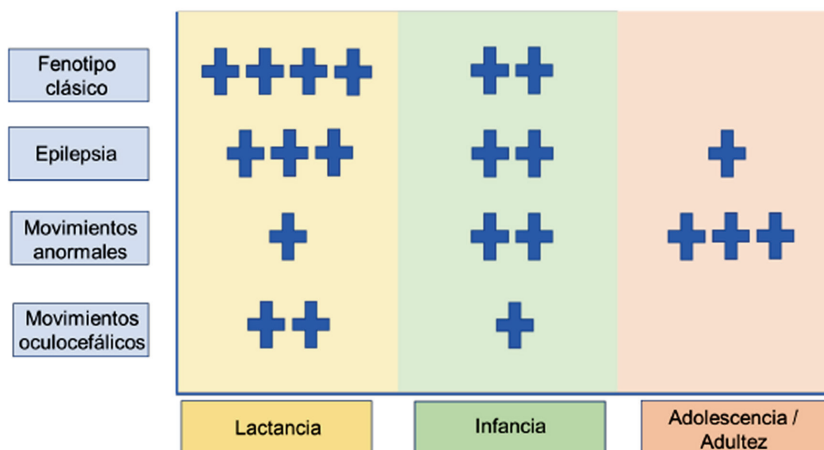
Mientras que la mayoría de los pacientes con DFGLUT1 presentan una variante *de novo* y en heterocigosis en el gen *SLC2A1*, alrededor del 10 % posee un progenitor afectado con quien comparte dicha variante y, por lo tanto, presenta un patrón de herencia autosómico dominante.^{4,5,17,18,41,59,60} Adicionalmente, existen unos pocos casos documentados de herencia autosómica recesiva.^{5,56,61}

Las variantes deletéreas asociadas a DFGLUT1 se distribuyen a lo largo de todo el gen *SLC2A1*, si bien el exón 4 concentra un mayor número de ellas, y algunos aminoácidos se encuentran alterados con mayor frecuencia que otros (*Figura 3*).^{3-5,62}

Aproximadamente el 90 % de las variantes reportadas en pacientes afectados con DFGLUT1 involucran una o unas pocas bases del gen *SLC2A1*.^{5,17} En mucha menor medida se han reportado casos con grandes deleciones o duplicaciones, que incluso pueden involucrar el gen completo.^{5,17,65,66}

Se ha descrito cierto grado de asociación entre el tipo de variante patogénica y la gravedad del cuadro clínico, mientras que no se encontró relación entre el genotipo y el grado de respuesta a la DC.^{4,5,23,38} De todas formas, cabe aclarar que el DFGLUT1 posee una gran heterogeneidad fenotípica e incluso pacientes con un mismo genotipo pueden presentar características clínicas muy diferentes.^{5,59}

FIGURA 1. Representación esquemática del patrón temporal de las principales manifestaciones clínicas en pacientes con DFGLUT1



Muy frecuente: ++++.
 Frecuente: +++.
 Moderadamente frecuente: ++.
 Poco frecuente: +.

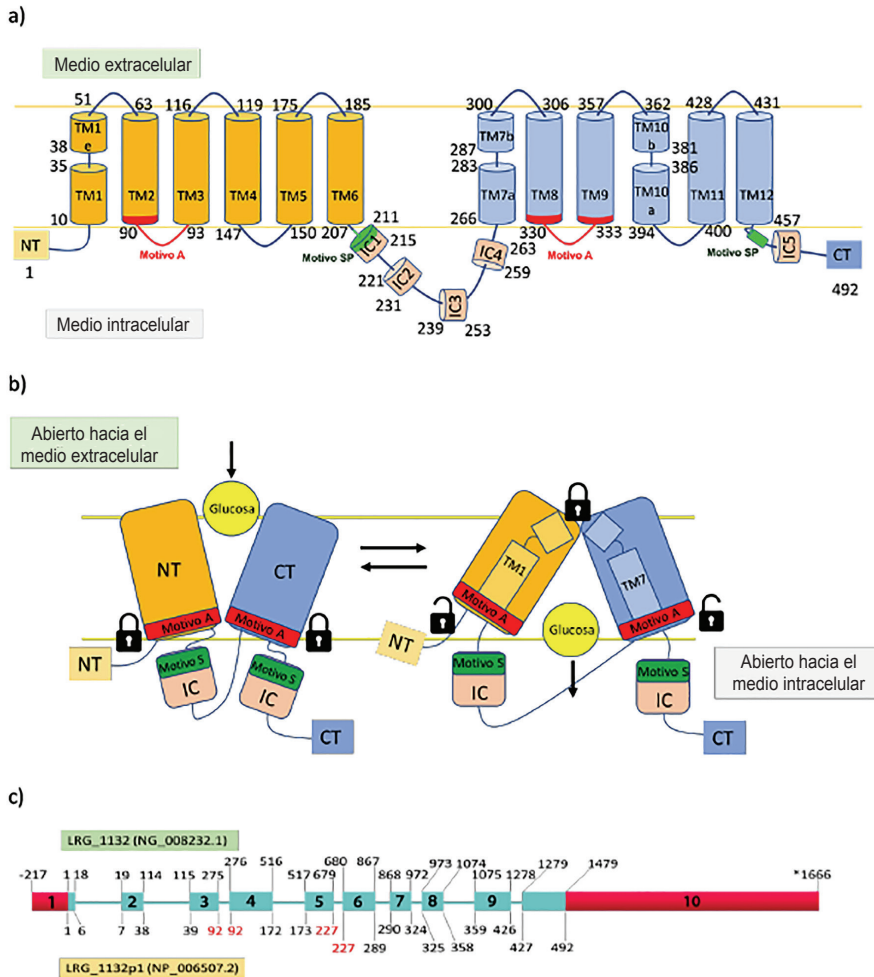
DIAGNÓSTICO

a. Estudio del líquido cefalorraquídeo

El biomarcador por excelencia del DFGLUT1 es la hipoglucorraquia, confirmada en presencia

de normoglucemia.^{3,38,67} El 90 % de los pacientes presenta niveles de glucorraquia por debajo de 40 mg/dl.^{57,67,68} La punción lumbar debe realizarse con un ayuno previo de 4 a 6 horas para

FIGURA 2. Características del gen SLC2A1 y la proteína GLUT1

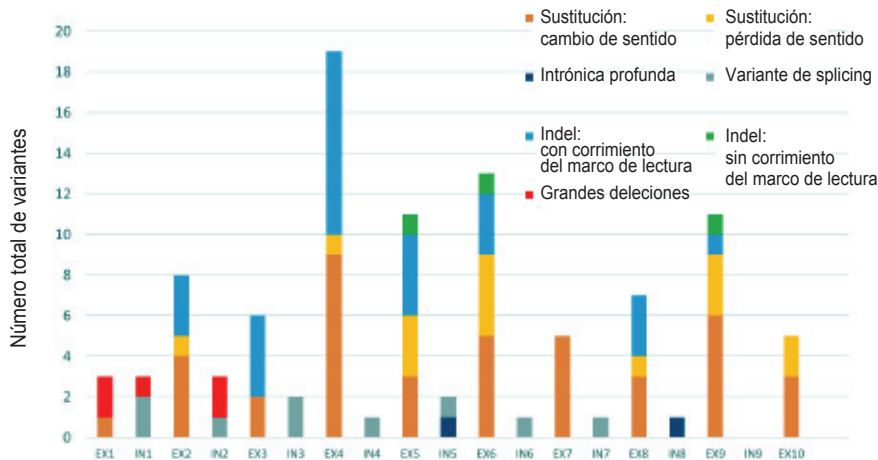


a) Distribución topográfica de la proteína GLUT1 en la membrana plasmática. Los primeros 6 segmentos transmembrana (TM1-TM6) forman el dominio aminoterminal (NT). Los siguientes 6 (TM7-TM12), el dominio carboxiterminal (CT). El largo segmento intracitoplasmático que conecta ambos dominios contiene 4 hélices o dominios intracitoplasmáticos (IC1-IC4). La posición de IC5 en el extremo CT no se conoce con exactitud. GLUT1 posee dos firmas propias de la superfamilia principal de proteínas transportadoras (MFS por su sigla en inglés), llamados **Motivos A**. Una copia entre TM2 y TM3 ($G_{84}LFVNRFGRR_{93}$) y otra entre TM8 y TM9 ($L_{32}5FVVERAGRR_{334}$). Asimismo, se encuentran presentes dos firmas propias de la subfamilia de transportadores de azúcares o **Motivos SP**, una copia en el dominio NT, a continuación de TM6 ($P_{208}ESPR_{212}$) y una copia en el dominio CT, a continuación de TM12 ($P_{208}ESPR_{212}$).^{48,49}

b) Mecanismo de transporte simplificado. La proteína alterna entre dos estructuras, una con la hendidura de unión a la glucosa hacia el medio extracelular y una segunda estructura con la hendidura hacia el interior celular. La primera es estabilizada por la formación de uniones electrostáticas entre aminoácidos cargados en los Motivos A y SP en cada mitad de la proteína, donde también contribuyen los dominios IC. La segunda estructura es estabilizada por la interacción entre los segmentos TM7 y TM1. La mitad CT aporta la mayoría de los aminoácidos que participan en la unión a la glucosa, mientras que el dominio NT es el que rota para permitir el pasaje entre las estructuras alternativas.^{48,49,50} La energía necesaria para el transporte la aporta el gradiente de glucosa entre compartimentos.²

c) Representación del gen SLC2A1. Las regiones exónicas codificantes se representan con cajas celestes, mientras que las no traducibles se representan en rojo. En la parte superior, se indica la posición de los nucleótidos en los límites de cada exón. En la inferior, se indica el rango de aminoácidos codificados. La posición de aquellos traducidos a partir codones que se forman del empalme exón-exón se marca con rojo.

FIGURA 3. Distribución a lo largo del gen *SLC2A1* de las variantes reportadas a ClinVar, asociadas a DFGLUT1 y clasificadas como patogénicas o posiblemente patogénicas, sin conflicto de interpretación (102 variantes totales; base de datos actualizada al 14-7-2021)



Las variantes en el número de copias se asignan al exón/intrón que contiene la primera base comprometida. No se encuentran, en esta base, grandes duplicaciones que cumplan estos criterios, lo que sugiere que son infrecuentes en el DFGLUT1.^{63,64}

EX: exón.

IN: intrón.

Indel: deleción-insersión.

estabilizar los niveles de glucosa en el líquido cefalorraquídeo (LCR).^{28,69} La concentración de glucosa en sangre periférica debe determinarse inmediatamente antes de la punción, de manera tal que tenga relación temporal con la glucorraquia y evite la fase de hiperglucemia por estrés que puede asociarse a esta maniobra.

El cociente entre el valor de glucosa en el LCR y en sangre periférica también es un marcador diagnóstico de utilidad, siendo en la mayoría de los casos menor a 0,4.^{3,67}

Los pacientes con DFGLUT1 presentan hipoglucorraquia acompañada de niveles normales o bajos de ácido láctico en LCR, lo que ayuda a diferenciarlos de otras condiciones que también cursan con hipoglucorraquia, como los procesos infecciosos bacterianos del SNC y algunas enfermedades mitocondriales.⁷⁰⁻⁷²

Las características citoquímicas del LCR reportadas en un grupo de 157 pacientes con DFGLUT1 por Leen y cols. se resumen en la *Tabla 1*.⁶⁸

b. Estudio del gen *SLC2A1*

El estudio molecular de elección para caracterizar al DFGLUT1 comienza con la secuenciación Sanger del gen *SLC2A1*. Se deben analizar sus 10 exones, incluidas al menos 10 bases intrónicas flanqueantes de cada uno de ellos. Si la secuenciación resulta negativa, se debe analizar la presencia de grandes deleciones o duplicaciones mediante una metodología sensible a este tipo de variantes, como por ejemplo la técnica de MLPA (por la sigla en inglés de *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*).

TABLA 1. Características generales del líquido cefalorraquídeo, obtenidas a partir de 157 pacientes con DFGLUT1

Característica	Valor
Recuento de células	Dentro del rango de referencia del laboratorio
Niveles de proteínas	Dentro del rango de referencia del laboratorio
Glucorraquia	En el rango de 16,2 a 50,2 mg/dl (la mayoría < 40 mg/dl)
CGLU	En el rango de 0,19 a 0,59 (la mayoría < 0,4)
Ácido láctico	Disminuido o dentro de los valores de referencia del laboratorio

CGLU: cociente entre el valor de glucosa en líquido cefalorraquídeo y en sangre periférica.

La secuenciación masiva en paralelo y la hibridación genómica comparada ofrecen la ventaja de estudiar el gen *SLC2A1* en simultáneo con una gran cantidad de genes, lo que puede resultar útil a los fines del diagnóstico diferencial.⁷³ Sin embargo, el acceso en la Argentina a este tipo de estudios es aún limitado y su costo, elevado en comparación con la combinación clásica Sanger/MLPA.⁷⁴

Actualmente el Hospital Garrahan ofrece la estrategia de estudio clásica del gen *SLC2A1* a aquellos pacientes atendidos por el Servicio de Neurología que cumplen los criterios clínicos y citoquímicos en LCR de DFGLUT1.

Una vez caracterizado y confirmado molecularmente el caso índice, es recomendable extender el estudio genético a sus padres, para descartar el origen familiar de la patología.⁶⁰

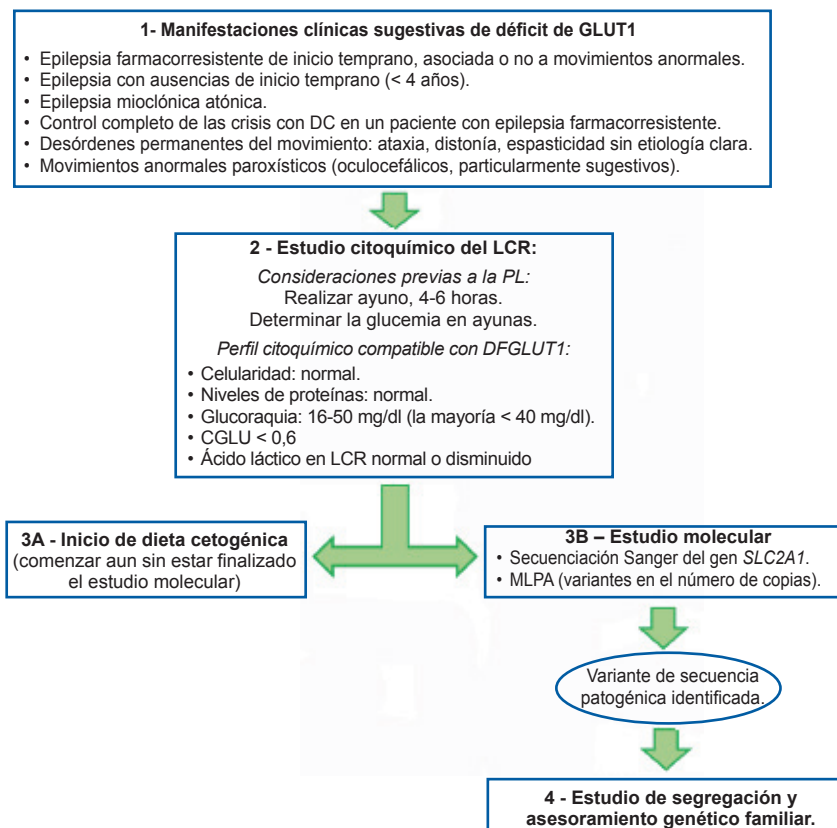
Un pequeño porcentaje de pacientes con

diagnóstico clínico de DFGLUT1 presentan un estudio molecular del gen *SLC2A1* negativo.⁷⁵ Es posible que, en estos casos, la variante responsable se encuentre en regiones génicas no estudiadas rutinariamente, como el promotor y las regiones intrónicas profundas.^{66,75,76} Recientemente se ha planteado que variantes patogénicas en otros genes podrían causar un cuadro similar al DFGLUT1, ya sea por sí mismos o indirectamente alterando el funcionamiento del gen *SLC2A1*.^{77,78}

ESQUEMA PARA EL DIAGNÓSTICO Y MANEJO INICIAL DE LOS PACIENTES CON DFGLUT1

A partir de la información presentada, proponemos el siguiente esquema para el diagnóstico y manejo inicial de los pacientes con DFGLUT1 (*Figura 4*).

FIGURA 4. Esquema para el diagnóstico y manejo inicial de los pacientes con DFGLUT1



DC: dieta cetogénica.

LCR: líquido cefalorraquídeo.

PL: punción lumbar.

CGLU: cociente entre el valor de glucosa en líquido cefalorraquídeo y en sangre periférica.

MLPA: Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification.

TRATAMIENTO ESPECÍFICO

El tratamiento de elección para el DFGLUT1 es la DC, una dieta alta en grasas que produce un cambio metabólico hacia la cetosis nutricional. Al aumentar los cuerpos cetónicos en sangre, estos pueden reemplazar la glucosa en su papel como fuente de carbono y energía del SNC.^{79,80}

La terapia con dieta cetogénica (TDC) debe iniciarse lo antes posible para obtener los mejores resultados, aun en ausencia del estudio molecular confirmatorio.^{21,22,81,82} Una revisión reciente sobre la eficacia de la TDC en 270 pacientes con DFGLUT1 demostró que el 83 % de los pacientes mejoraron su epilepsia con la dieta y que este efecto se correlacionó con la edad al inicio del tratamiento.⁸³

De manera análoga, tanto los desórdenes del movimiento como los trastornos neurocognitivos también presentan mejoría significativa con la TDC.^{23,31,59}

Aunque el manejo general de la TDC ha sido publicado en el reciente consenso sobre epilepsias refractarias, hay consideraciones específicas de esta terapia para el manejo de los pacientes con DFGLUT1 (*Tabla 2*).⁸⁴

La DC clásica y la dieta de Atkins modificada (DAM) han demostrado una alta eficacia en el control de las crisis: una reducción significativa en el 80 % de los pacientes tratados y disminución de fármacos antiepilépticos en el 64 %.²²

La DC clásica provee altos niveles de cetosis y es la que se prefiere en niños pequeños,

especialmente en aquellos menores de 3 años.²³ En adolescentes y adultos, la DAM puede indicarse para mejorar la adherencia, el cumplimiento y la calidad de vida. No se recomienda la dieta de bajo índice glucémico, ya que provee muy poca cetosis y no hay evidencia de beneficio en el DFGLUT1.⁸¹

En cuanto a la seguridad relacionada a este tratamiento, los trabajos publicados muestran que la mayoría de los pacientes no presentan efectos adversos.⁸³ Quizás la complicación más frecuente observada sea la falta de adherencia a la dieta en el largo plazo.⁸³

En relación con la duración del tratamiento, se lo considerará hasta la adolescencia e incluso hasta la edad adulta. Para prevenir los efectos adversos de la dieta a largo plazo, se aconseja un seguimiento nutricional y metabólico minucioso en manos de especialistas.⁸⁵

A pesar de la alta eficacia que ha demostrado la TDC en el DFGLUT1, un porcentaje de estos pacientes no responde a esta en cuanto al control de las convulsiones y los movimientos anormales, así como a alcanzar una mejora apreciable a nivel cognitivo.^{83,86} Por tales motivos, se están buscando tratamientos para usar como complemento de la DC. Uno de ellos es el caso de la triheptanoína, un triglicérido sintético que sirve como sustrato para generar los intermediarios del ciclo de Krebs que no pueden ser suplidos por la glucosa. Este fármaco mostró resultados iniciales alentadores al ser probado en cohortes

TABLA 2. Comparación de las indicaciones y recomendaciones de tratamiento con terapia cetogénica para la epilepsia infantil farmacorresistente y el déficit de Glut1

Criterio	DC para epilepsia infantil farmacorresistente	DC para DFGLUT1
Indicación:		
Epilepsia	Control de crisis insuficiente luego de 2 o más FAE	Primera línea de tratamiento
Desorden del movimiento	No está indicada	Primera línea de tratamiento
Desarrollo psicomotor	No está indicada	Primera línea de tratamiento
Tratamiento:		
Inicio	Opcional	Al diagnóstico, a cualquier edad, cuanto antes
Duración	2 años o más	Hasta la adultez
Cetosis y radio cetogénico	Variable	Lo más alto tolerable
DBIG	Opcional	No recomendable
Monitoreo de cetosis	En orina o sangre	En sangre
Medir niveles de carnitina	Opcional	Recomendado
Monitoreo de efectos adversos	Recomendado	Imprescindible

DC: dieta cetogénica

FAE: fármacos antiepilépticos

DBIG: dieta de bajo índice glucémico

pequeñas de pacientes, particularmente en el control del número y la duración de los eventos paroxísticos motores y no motores.⁸⁷⁻⁸⁹ Sin embargo, un ensayo clínico posterior no demostró eficacia clínica en cuanto al control de las crisis y los desórdenes del movimiento.⁹⁰

Otra alternativa son las cetonas y los cetoésteres orales que, si bien se encuentran ampliamente disponibles en el mercado, no cuentan con recomendaciones para su uso en el DFGLUT1.

Una serie de moléculas pequeñas han despertado el interés por su habilidad de aumentar la actividad de GLUT1, como por ejemplo el ácido alfa lipoico (ácido tióctico), el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1R), el factor de transcripción inducible por hipoxia-1a (Hif1a), la proteína morfogénica ósea 2 (BMP2) y el factor de crecimiento fibroblástico 21 (FGF21).⁹¹

Finalmente, la terapia génica es la gran promesa para mejorar la calidad de vida de estos pacientes en el futuro próximo. Recientemente se han obtenido resultados prometedores en modelos de ratón y cerdo, tratados con vectores adenovirales recombinantes que portan una copia funcional del gen *SLC2A1*.^{92,93}

CONCLUSIÓN

El síndrome de DFGLUT1 es una entidad que se presenta con un amplio espectro clínico, sin embargo, hay manifestaciones que son altamente sugestivas, como los movimientos oculocéfálicos anormales y las convulsiones farmacorresistentes de inicio en los primeros años de vida, se asocian estas últimas o no con movimientos anormales.

El diagnóstico se realiza mediante la determinación de los niveles de glucosa en LCR en relación con la glucemia, y se confirma con el estudio completo del gen *SLC2A1*. En los casos en los que este último resulte positivo, se extenderá a los padres del caso índice para poder realizar un adecuado asesoramiento genético familiar.

Ante una fuerte sospecha clínica, la TDC debe iniciarse tempranamente, ya que mejora el pronóstico a largo plazo, inclusive previo a la confirmación molecular, ya que esta última puede demorar o ser negativa en un pequeño porcentaje de estos pacientes.

La sospecha diagnóstica temprana, junto con una adecuada caracterización clínica y la disponibilidad del estudio del gen *SLC2A1* resultan fundamentales para reducir el tiempo

al diagnóstico y acelerar la implementación del tratamiento más eficaz.

Actualmente, en la Argentina no contamos con datos estadísticos sobre el DFGLUT1, por lo cual consideramos que sería importante realizar un relevamiento nacional para conocer con certeza la situación de esta patología en nuestro país. ■

REFERENCIAS

- Seidner G, Álvarez MG, Yen JI, O'Driscoll KR, et al. GLUT-1 deficiency syndrome caused by haploinsufficiency of the blood-brain barrier hexose carrier. *Nat Genet.* 1998; 18(2):188-91.
- Koepsell H. Glucose transporters in brain in health and disease. *Pflugers Arch.* 2020; 472(9):1299-343.
- Klepper J, Leiendecker B. GLUT1 deficiency syndrome - 2007 update. *Dev Med Child Neurol.* 2007; 49(9):707-16.
- 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.
- Hully M, Vuillaumier-Barrot S, Le Bizet C, Boddaert N, et al. From splitting GLUT1 deficiency syndromes to overlapping phenotypes. *Eur J Med Genet.* 2015; 58(9):443-54.
- 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.
- Gras D, Roze E, Caillet S, Méneret A, et al. GLUT1 deficiency syndrome: an update. *Rev Neurol (Paris).* 2014; 170(2):91-9.
- De Giorgis V, Veggiotti P. GLUT1 deficiency syndrome 2013: Current state of the art. *Seizure.* 2013; 22(10):803-11.
- Mullen SA, Marini C, Suls A, Mei D, et al. Glucose transporter 1 deficiency as a treatable cause of myoclonic astatic epilepsy. *Arch Neurol.* 2011; 68(9):1152-5.
- Striano P, Weber YG, Tolia MR, Schubert J, et al. GLUT1 mutations are a rare cause of familial idiopathic generalized epilepsy. *Neurology.* 2012; 78(8):557-62.
- Arsov T, Mullen SA, Rogers S, Phillips AM, et al. Glucose transporter 1 deficiency in the idiopathic generalized epilepsies. *Ann Neurol.* 2012; 72(5):807-15.
- Lebon S, Suarez P, Alija S, Korff CM, et al. When should clinicians search for GLUT1 deficiency syndrome in childhood generalized epilepsies? *Eur J Paediatr Neurol.* 2015; 19(2):170-5.
- Larsen J, Johannesen KM, Ek J, Tang S, et al. The role of *SLC2A1* mutations in myoclonic astatic epilepsy and absence epilepsy, and the estimated frequency of GLUT1 deficiency syndrome. *Epilepsia.* 2015; 56(12):e203-8.
- Mullen SA, Berkovic SF, ILAE Genetics Commission. Genetic generalized epilepsies. *Epilepsia.* 2018; 59(6):1148-53.
- Suls A, Mullen SA, Weber YG, Verhaert K, et al. Early-onset absence epilepsy caused by mutations in the glucose transporter GLUT1. *Ann Neurol.* 2009; 66(3):415-9.
- Arsov T, Mullen SA, Damiano JA, Lawrence KM, et al. Early onset absence epilepsy: 1 in 10 cases is caused by GLUT1 deficiency. *Epilepsia.* 2012; 53(12):e204-7.
- Pearson TS, Akman C, Hinton VJ, Engelstad K, De Vivo DC. Phenotypic spectrum of glucose transporter type 1 deficiency syndrome (Glut1 DS). *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013; 13(4):342.
- Ramm-Petersen A, Nakken KO, Haavardsholm KC, Selmer KK. GLUT1-deficiency syndrome: Report of a four-generation Norwegian family with a mild phenotype.

- Epilepsy Behav.* 2017; 70(Pt A):1-4.
19. Afawi Z, Suls A, Ekstein D, Kivity S, et al. Mild adolescent/ adult onset epilepsy and paroxysmal exercise-induced dyskinesia due to GLUT1 deficiency. *Epilepsia.* 2010; 51(12):2466-9.
 20. Pong AW, Geary BR, Engelstad KM, Natarajan A, et al. Glucose transporter type i deficiency syndrome: Epilepsy phenotypes and outcomes. *Epilepsia.* 2012; 53(9):1503-10.
 21. Ramm-Petersen A, Nakken KO, Skogseid IM, Randby H, et al. Good outcome in patients with early dietary treatment of GLUT-1 deficiency syndrome: Results from a retrospective Norwegian study. *Dev Med Child Neurol.* 2013; 55(5):440-7.
 22. Kass HR, Winesett SP, Bessone SK, Turner Z, Kossoff EH. Use of dietary therapies amongst patients with GLUT1 deficiency syndrome. *Seizure.* 2016; 35:83-7.
 23. Hao J, Kelly DI, Su J, Pascual JM. Clinical aspects of glucose transporter type 1 deficiency: Information from a global registry. *JAMA Neurol.* 2017; 74(6):727-32.
 24. 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.
 25. Symonds JD, Zuberi SM, Stewart K, McLellan A, et al. Incidence and phenotypes of childhood-onset genetic epilepsies: A prospective population-based national cohort. *Brain.* 2019; 142(8):2303-18.
 26. Instituto Nacional de Estadística y Censos. Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010: Censo del Bicentenario: resultados definitivos. Serie B N2. Tomo 1. Buenos Aires: INDEC; 2012.
 27. Monese E, Cersósimo R, Escobal N, Sassone A, et al. Early-onset absence epilepsy associated with GLUT 1 deficiency. *J Pediatr Epilepsy.* 2012; 1(2):129-32.
 28. Klepper J. GLUT1 deficiency syndrome in clinical practice. *Epilepsy Res.* 2012; 100(3):272-7.
 29. Akman CI, Yu J, Alter A, Engelstad K, De Vivo DC. Diagnosing Glucose Transporter 1 Deficiency at Initial Presentation Facilitates Early Treatment. *J Pediatr.* 2016; 171:220-6.
 30. Leen WG, Taher M, Verbeek MM, Kamsteeg EJ, et al. GLUT1 deficiency syndrome into adulthood: A follow-up study. *J Neurol.* 2014; 261(3):589-99.
 31. Alter AS, Engelstad K, Hinton VJ, Montes J, et al. Long-term clinical course of Glut1 deficiency syndrome. *J Child Neurol.* 2015; 30(2):160-9.
 32. Ito Y, Takahashi S, Kagitani-Shimono K, Natsume J, et al. Nationwide survey of glucose transporter-1 deficiency syndrome (GLUT-1DS) in Japan. *Brain Dev.* 2015; 37(8):780-9.
 33. Leary LD, Wang D, Nordli DR, Engelstad K, De Vivo DC. Seizure characterization and electroencephalographic features in Glut-1 deficiency syndrome. *Epilepsia.* 2003; 44(5):701-7.
 34. Vaudano AE, Olivetto S, Ruggieri A, Gessaroli G, et al. Brain correlates of spike and wave discharges in GLUT1 deficiency syndrome. *Neuroimage Clin.* 2017; 13:446-54.
 35. Pearson TS, Pons R, Engelstad K, Kane SA, et al. Paroxysmal eye-head movements in Glut1 deficiency syndrome. *Neurology.* 2017; 88(17):1666-73.
 36. Pons R, Collins A, Rotstein M, Engelstad K, De Vivo DC. The spectrum of movement disorders in Glut-1 deficiency. *Mov Disord.* 2010; 25(3):275-81.
 37. Roubergue A, Apartis E, Mesnage V, Doummar D, et al. Dystonic tremor caused by mutation of the glucose transporter gene GLUT1. *J Inherit Metab Dis.* 2011; 34(2):483-8.
 38. Wang D, Pascual JM, Yang H, Engelstad K, et al. Glut-1 deficiency syndrome: Clinical, genetic, and therapeutic aspects. *Ann Neurol.* 2005; 57(1):111-8.
 39. Tzadok M, Nissenkorn A, Porper K, Matot I, et al. The many faces of glut1 deficiency syndrome. *J Child Neurol.* 2014; 29(3):349-59.
 40. Liu Y, Bao X, Wang D, Fu N, et al. Allelic variations of glut-1 deficiency syndrome: The Chinese experience. *Pediatr Neurol.* 2012; 47(1):30-4.
 41. Wang D, Pascual JM, De Vivo D. Glucose Transporter Type 1 Deficiency Syndrome. In Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace E (eds). GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2002. [Acceso: 1 de marzo de 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1430/>
 42. Rotstein M, Doran J, Yang H, Ullner PM, et al. Glut1 deficiency and alternating hemiplegia of childhood. *Neurology.* 2009; 73(23):2042-4.
 43. Braakman HMM, Engelen M, Nicolai J, Willemsen MAAP. Stroke mimics add to the phenotypic spectrum of GLUT1 deficiency syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018; 89(6):668-70.
 44. Weller CM, Leen WG, Neville BGR, Duncan JS, et al. A novel SLC2A1 mutation linking hemiplegic migraine with alternating hemiplegia of childhood. *Cephalalgia.* 2015; 35(1):10-5.
 45. Bawazir WM, Gevers EF, Flatt JF, Ang AL, et al. An infant with pseudohyperkalemia, hemolysis, and seizures: Cation-leaky GLUT1-deficiency syndrome due to a SLC2A1 mutation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(6):E987-93.
 46. Flatt JF, Guizouarn H, Burton NM, Borgese F, et al. Stomatin-deficient cryohydrocytosis results from mutations in SLC2A1: A novel form of GLUT1 deficiency syndrome. *Blood.* 2011; 118(19):5267-77.
 47. Weber YG, Storch A, Wuttke T V, Brockmann K, 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(6):2157-68.
 48. Custódio TF, Paulsen PA, Frain KM, Pedersen BP. Structural comparison of GLUT1 to GLUT3 reveal transport regulation mechanism in sugar porter family. *Life Sci Alliance.* 2021; 4(4):e202000858.
 49. Deng D, Xu C, Sun P, Wu J, et al. Crystal structure of the human glucose transporter GLUT1. *Nature.* 2014; 510(7503):121-5.
 50. Yan N. Structural advances for the major facilitator superfamily (MFS) transporters. *Trends Biochem Sci.* 2013; 38(3):151-9.
 51. Vannucci SJ, Clark RR, Koehler-Stec E, Li K, et al. Glucose Transporter Expression in Brain: Relationship to Cerebral Glucose Utilization. *Dev Neurosci.* 1998; 20(4-5):369-79.
 52. Frolova AI, Moley KH. Quantitative analysis of glucose transporter mRNAs in endometrial stromal cells reveals critical role of GLUT1 in uterine receptivity. *Endocrinology.* 2011; 152(5):2123-8.
 53. Moley KH. Diabetes and Preimplantation Events of Embryogenesis. *Semin Reprod Med.* 1999; 17(2):137-52.
 54. Shows TB, Eddy RL, Byers MG, Fukushima Y, et al. Polymorphic human glucose transporter gene (GLUT) is on chromosome 1p31.3→p35. *Diabetes.* 1987; 36(4):546-9.
 55. Fukumoto H, Seino S, Imura H, Seino Y, Bell GI. Characterization and expression of human HepG2/erythrocyte glucose-transporter gene. *Diabetes.* 1988; 37(5):657-61.
 56. Rotstein M, Engelstad K, Yang H, Wang D, et al. Glut1 deficiency: inheritance pattern determined by haploinsufficiency. *Ann Neurol.* 2010; 68(6):955-8.

57. Yang H, Wang D, Engelstad K, Bagay L, et al. Glut1 deficiency syndrome and erythrocyte glucose uptake assay. *Ann Neurol*. 2011; 70(6):996-1005.
58. Ohtsuki S, Kikkawa T, Hori S, Terasaki T. Modulation and compensation of the mRNA expression of energy related transporters in the brain of glucose transporter 1-deficient mice. *Biol Pharm Bull*. 2006; 29(8):1587-91.
59. De Giorgis V, Teutonico F, Cereda C, Balottin U, et al. Sporadic and familial glut1ds Italian patients: A wide clinical variability. *Seizure*. 2015; 24:28-32.
60. Klepper J, Willemssen M, Verrips A, Guertsen E, et al. Autosomal dominant transmission of GLUT1 deficiency. *Hum Mol Genet*. 2001; 10(1):63-8.
61. Klepper J, Scheffer H, Elsaid MF, Kamsteeg E-J, et al. Autosomal recessive inheritance of GLUT1 deficiency syndrome. *Neuropediatrics*. 2009; 40(5):207-10.
62. Pascual JM, Wang D, Yang R, Shi L, et al. Structural signatures and membrane helix 4 in GLUT1: inferences from human blood-brain glucose transport mutants. *J Biol Chem*. 2008; 283(24):16732-42.
63. Landrum MJ, Chitipiralla S, Brown GR, Chen C, et al. ClinVar: improvements to accessing data. *Nucleic Acids Res*. 2020; 48(D1):D835-44.
64. Pérez-Palma E, Gramm M, Nürnberg P, May P, et al. Simple ClinVar: an interactive web server to explore and retrieve gene and disease variants aggregated in ClinVar database. *Nucleic Acids Res*. 2019; 47(W1):W99-105.
65. Aktas D, Utine EG, Mrasek K, Weise A, et al. Derivative chromosome 1 and GLUT1 deficiency syndrome in a sibling pair. *Mol Cytogenet*. 2010; 3(1):10.
66. Hashimoto N, Kagitani-Shimono K, Sakai N, Otomo T, et al. *SLC2A1* gene analysis of Japanese patients with glucose transporter 1 deficiency syndrome. *J Hum Genet*. 2011; 56(12):846-51.
67. De Vivo DC, Wang D. Glut1 deficiency: CSF glucose. How low is too low? *Rev Neurol (Paris)*. 2008; 164(11):877-80.
68. Leen WG, Wevers RA, Kamsteeg EJ, Scheffer H, et al. Cerebrospinal fluid analysis in the workup of GLUT1 deficiency syndrome: A systematic review. *JAMA Neurol*. 2013; 70(11):1440-4.
69. Brockmann K. The expanding phenotype of GLUT1-deficiency syndrome. *Brain Dev*. 2009; 31(7):545-52.
70. Hoffmann GF, Surtees RA, Wevers RA. Cerebrospinal fluid investigations for neurometabolic disorders. *Neuropediatrics*. 1998; 29(2):59-71.
71. Cunha BA. Cerebrospinal fluid (CSF) lactic acid levels: a rapid and reliable way to differentiate viral from bacterial meningitis or concurrent viral/bacterial meningitis. *J Clin Microbiol*. 2012; 50(1):211.
72. Leen WG, De Wit CJ, Wevers RA, Van Engelen BG, et al. Child neurology: Differential diagnosis of a low CSF glucose in children and young adults. *Neurology*. 2013; 81(24):e178-81.
73. Atli EI, Atli E, Yalcintepe S, Demir S, et al. Customized targeted massively parallel sequencing enables more precisely diagnosis of patients with epilepsy. *Intern Med J*. 2021[Online ahead of print].
74. Vishnopolaska SA, Turjanski AG, Herrera Piñero M, Groisman B, et al. Genetics and genomic medicine in Argentina. *Mol Genet Genomic Med*. 2018; 6(4):481-91.
75. Klepper J. Absence of *SLC2A1* mutations does not exclude glut1 deficiency syndrome. *Neuropediatrics*. 2013; 44(4):235-6.
76. Liu YC, Lee JWA, Bellows ST, Damiano JA, et al. Evaluation of non-coding variation in GLUT1 deficiency. *Dev Med Child Neurol*. 2016; 58(12):1295-302.
77. Sánchez-Lijarcio O, Yubero D, Leal F, Couce ML, et al. The clinical and biochemical hallmarks generally associated with GLUT1DS may be caused by defects in genes other than *SLC2A1*. *Clin Genet*. 2022 [Online ahead of print].
78. Mayorga L, Gamboni B, Mampel A, Roqué M. A frame-shift deletion in the *PURA* gene associates with a new clinical finding: Hypoglycorrhachia. Is GLUT1 a new *PURA* target? *Mol Genet Metab*. 2018; 123(3):331-6.
79. Nordli DRJ, De Vivo DC. The ketogenic diet revisited: back to the future. *Epilepsia*. 1997; 38(7):743-9.
80. Klepper J. Glucose transporter deficiency syndrome (GLUT1DS) and the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2008; 49(Suppl 8):46-9.
81. 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.
82. Ruiz Herrero J, Cañedo Villarroya EC, González Gutiérrez-Solana L, García Alcolea B, et al. Classic ketogenic diet and modified atkins diet in *SLC2A1* positive and negative patients with suspected glut1 deficiency syndrome: A single center analysis of 18 cases. *Nutrients*. 2021; 13(3):840.
83. Schwantje M, Verhagen LM, van Hasselt PM, Fuchs SA. Glucose transporter type 1 deficiency syndrome and the ketogenic diet. *J Inher Metab Dis*. 2020; 43(2):216-22.
84. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, Ballaban-Gil KR, et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open*. 2018; 3(2):175-92.
85. Armeno M, Araujo C, Sotomontesano B, Caraballo RH. Actualización sobre los efectos adversos durante la terapia con dieta cetogénica en la epilepsia refractaria pediátrica. *Rev Neurol*. 2018; 66(6):193-200.
86. Bekker YAC, Lambrechts DA, Verhoeven JS, van Bostel J, et al. Failure of ketogenic diet therapy in GLUT1 deficiency syndrome. *Eur J Paediatr Neurol*. 2019; 23(3):404-9.
87. Pascual JM, Liu P, Mao D, Kelly DI, et al. Triheptanoin for glucose transporter type 1 deficiency (G1D): Modulation of human ictogenesis, cerebral metabolic rate, and cognitive indices by a food supplement. *JAMA Neurol*. 2014; 71(10):1255-65.
88. Mochel F, Hainque E, Gras D, Adanyeguh IM, et al. Triheptanoin dramatically reduces paroxysmal motor disorder in patients with GLUT1 deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016; 87(5):550-3.
89. Hainque E, Gras D, Meneret A, Atencio M, et al. Long-term follow-up in an open-label trial of triheptanoin in GLUT1 deficiency syndrome: A sustained dramatic effect. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019; 90(11):1291-3.
90. Globe Newswire UPI. Ultragenyx announces negative topline results from phase 3 study of UX007 in patients with Glut1 DS with disabling movement disorders. 2018. [Acceso: 1 de marzo de 2018]. Disponible en: <https://ir.ultragenyx.com/node/11226/pdf>
91. Tang M, Park SH, De Vivo DC, Monani UR. Therapeutic strategies for glucose transporter 1 deficiency syndrome. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019; 6(9):1923-32.
92. Nakamura S, Muramatsu SI, Takino N, Ito M, et al. Gene therapy for Glut1-deficient mouse using an adeno-associated virus vector with the human intrinsic GLUT1 promoter. *J Gene Med*. 2018; 20(4):e3013.
93. Nakamura S, Osaka H, Muramatsu SI, Takino N, et al. Intra-cisterna magna delivery of an AAV vector with the GLUT1 promoter in a pig recapitulates the physiological expression of *SLC2A1*. *Gene Ther*. 2021; 28(6):329-38.