

CASOS CLÍNICOS

Síndrome de deficiencia del transportador de glucosa tipo 1 (SDGLUT-1) tratado con dieta cetogénica. Caso clínico

Verónica Cornejo E^{1a}, Juan Francisco Cabello A¹,
Marta Colombo C², Erna Raimann B¹.

Glucose transporter type 1 deficiency syndrome (GLUT-1 SD) treated with ketogenic diet. Report of one case

The glucose transporter type 1 deficiency syndrome (GLUT-1 SD) (OMIM 606777) is an inborn error of metabolism of brain glucose transport. The characteristic clinical manifestations are seizures, hypotonia, developmental delay, microcephaly and hypoglycorrhachia. We report a girl with normal weight and height at birth. At 6 weeks of age she started with convulsions reaching up to 20 myoclonic seizures a day. She was treated with valproate, phenobarbital and carbamazepine without response. Blood analysis including aminoacids and acylcarnitines were all normal. The brain MRI showed frontal atrophy with an increased subarachnoidal space and Electroencephalography was abnormal. Blood glucose was 84 mg/dl and spinal fluid glucose 26 mg/dl with a ratio of 0.31 (Normal Ratio >0.65±00.1). These results suggested the diagnosis of GLUT-1 SD, and was confirmed with erythrocyte glucose uptake of 44% (Normal range 80-100%). A molecular study found the mutation 969del, C971T in exon 6 of the gene Glut-1. Treatment with a ketogenic diet was started immediately and after 7 days with this diet seizures ceased. Anticonvulsants were progressively suspended. At present, the patient is 6 years old, she continues on a ketogenic diet and supplements with L-carnitine, lipoic acid, vitamins and minerals. Growth and development are normal with an intelligence quotient of 103. It is concluded that it is necessary to include GLUT-1 SD in the differential diagnosis of children with early seizures that are non responsive to pharmacological treatment (Rev Méd Chile 2007; 135: 631-5).

(Key words: Brain diseases, metabolic, inborn; Glucose transporter type 1; Seizures)

Recibido el 9 de mayo, 2005. Aceptado el 28 de agosto, 2006.

¹Laboratorio de Enfermedades Metabólicas, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile. ²Laboratorio de Enfermedades Metabólicas, Hospital Van Buren, Valparaíso.

³Nutricionista, Magíster en Nutrición Humana

Correspondencia a: Prof. Verónica Cornejo E. INTA, Universidad de Chile. Casilla 13811, Santiago, Chile. Fax: 56-2-2941254. E mail: vcornejo@inta.cl

En 1991, De Vivo describió el síndrome de deficiencia del transportador de glucosa cerebral tipo 1 (SDGLUT-1) (OMIM 606777), en dos pacientes que presentaron encefalopatía epiléptica que evolucionaron con retraso del desarrollo psicomotor, detención del crecimiento craneano, microcefalia, incoordinación y espasticidad. Además, detectó que había disminución del nivel de glucosa y de lactato en líquido cefalorraquídeo (LCR), pero no encontró hipoglicemia¹.

El SDGLUT-1 tiene herencia autosómica dominante². El transportador Glut-1 es una glicoproteína formada por 492 aminoácidos, responsable de transportar glucosa a través de la barrera hematoencefálica, que se expresa en células endoteliales vasculares, astrocitos y neuronas. El gen ha sido codificado en el brazo corto del cromosoma 1 (p34.2) y está compuesto por 10 exones y 9 intrones. A la fecha, se han descrito más de 30 mutaciones. Se ha demostrado que concentraciones de Glut1 y Glut3 son bajas al nacer y que se normalizan al momento del destete, período correspondiente a un mayor crecimiento y maduración. Algunos autores han demostrado que esta glicoproteína es inhibida por fenobarbital³.

La historia pre y perinatal de un niño afectado con esta patología, es aparentemente normal hasta los 2 meses de edad, cuando aparecen episodios de apnea y movimientos oculares del tipo opsoclonus, que pueden preceder a las crisis epilépticas. Las crisis infantiles son clínicamente fragmentadas, el EEG muestra descargas multifocales y se han descrito del tipo tónico generalizadas, mioclonías, ausencia atípica, atónica y no clasificadas. La frecuencia puede ser diaria, ocasional o sin crisis⁴. Estas crisis no responden a los anticonvulsivantes. También se pueden detectar eventos paroxísticos no epilépticos como ataxia intermitente, confusión mental, letargia, somnolencia, hemiparesia, movimientos anormales, parálisis, alteraciones del sueño, microcefalia o desaceleración del crecimiento craneano⁵.

En los exámenes de laboratorio se observa una persistente hipoglucoorraquia (bajo 40 mg/dl), puede o no estar disminuido el lactato en LCR (<1,4 mM), y la glucemia es normal. El diagnóstico se establece cuando la razón entre glucosa en LCR y plasma es menor a 0,30 y existe 50% de disminución de la captación de 3-O-metil-D-glucosa en el eritrocito⁶.

El tratamiento se basa en una dieta cetogénica, la que proporcionará la energía necesaria al

cerebro a través de los cuerpos cetónicos. Por la gran restricción de alimentos naturales ricos en hidratos de carbono, que a su vez son fuente de nutrientes esenciales, la dieta debe ser suplementada permanentemente con minerales, vitamina lipó e hidrosolubles, L-carnitina y ácido lipóico, según edad y sexo⁷⁻¹⁰.

Describimos la clínica, bioquímica, estudio molecular y seguimiento a largo plazo, del primer caso de SDGLUT-1 diagnosticado en Chile.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino, padres no consanguíneos, sin antecedentes perinatales de relevancia; peso de nacimiento de 3.450 g, talla de 49,5 cm y circunferencia de cráneo de 35,2 cm. Apgar 9, a los 5 min.

Al mes y medio de edad presentó crisis tónico clónicas generalizadas de segundos de duración, evolucionando con 20 mioclonías al día, agregándose espasmos en flexión. Recibió tratamiento farmacológico con ácido valproico, fenobarbital y carbamazepina, sin respuesta clínica, desencadenando una reacción adversa al ácido valproico con hiperamonemia sintomática.

A los 3 y medio meses de edad se realizaron exámenes para descartar una enfermedad metabólica, encontrándose una lactacidemia de 26,5 mg/dl (VN: 5-15), disminución del lactato en LCR de 5,6 mg/dl (VN: 10,8-18,9 mg/dl). El ácido pirúvico en plasma estaba aumentado (1,4 mg/dl) (VN: 0,3-0,9), pero en LCR era normal (0,43 mg/dl) (VN: 0,5-1,7) y la amonemia fue de 85 µg/dl (35-100 µg/dl). La cuantificación de aminoácidos en suero, acilcarnitinas en sangre total, ácidos orgánicos en orina y carnitina en suero fueron normales.

A los 5 meses, el electroencefalograma (EEG) detectó una actividad theta-delta polimorfa continua, considerada anormal para la edad y la resonancia nuclear magnética mostró atrofia frontal con aumento de espacios subaracnoideos. Evolucionó con retardo en el desarrollo psicomotor y desaceleración del crecimiento craneano, ataxia de tronco y síndrome piramidal bilateral.

A los 7 meses ingresó al Hospital de Niños de Boston, de Estados Unidos de Norteamérica, donde se encontró disminución de la glucosa en LCR de 26 mg/dl y normoglicemia (84 mg/dl), obteniéndose

una razón entre ambos parámetros de 0,31 (valor normal sobre 0,65±0,01), concordante con una hipoglucorraquia, sugiriéndose un SDGLUT-1.

Se ha demostrado que la proteína Glut-1 en el eritrocito es idéntica a la proteína Glut-1 de las células endoteliales de los capilares del cerebro, tanto en la respuesta inmunológica como química. Por esta razón, el transporte de glucosa en el eritrocito es comparable con el transporte de glucosa a través de la barrera hematoencefálica. Considerando este hallazgo, se desarrolló la técnica 3-O-metil D glucosa, que determina la captación de glucosa por el eritrocito, lo que permite la extrapolación con el transporte de glucosa en la barrera hematoencefálica¹¹. En nuestro caso, se aplicó esta técnica, obteniéndose una captación de glucosa de 44% (VN 80%-100%), confirmándose un SDGLUT-1.

En el estudio molecular se utilizó la reacción de polimerasa en cadena (PCR) y el análisis de polimorfismos por fragmentos de restricción (RFLP)^{3,6}, determinándose la mutación del tipo delección 969, C971T, ubicada en el exón 6, de gen Glut-1 (Figura 1) (Estudio molecular realizado por el Dr. D. De Vivo).

La tomografía computada por emisión de fotón único (SPECT) mostró hipometabolismo talámico, parietal izquierdo y temporal bilateral.

Inmediatamente se inició la dieta cetogénica, proporcionando 90 calorías por kilo de peso, con 85% de lípidos, 9% de proteínas y 6% de carbohidratos, con relación de 3:1 entre lípidos y proteínas más carbohidratos, basándose en el protocolo utilizado en el INTA, de la Universidad de Chile^{9,10}. La dieta prohíbe alimentos con sacarosa, sorbitol, fructosa y se restringe el consumo de lactosa, razón por lo cual fue necesario suplementar con calcio (450 mg/día), zinc (5 mg/día), vitaminas, especialmente vitamina C (1 g/día) para prevenir oxidación celular, L-carnitina (50 mg/kg/día) y ácido lipóico (200 mg/día).

Después de 7 días de iniciada la dieta cetogénica, desaparecieron las crisis, y conjuntamente se inició la disminución de los anticonvulsivantes.

Actualmente tiene 6 años de edad, mantiene la dieta cetogénica con 83% de lípidos (27% de ellos corresponde a triglicéridos de cadena mediana) y 17% de proteínas más carbohidratos (razón de 2,5:1). La suplementación de nutrientes es la misma que al inicio, y se han ido adecuando según edad y estado nutricional.

La glicemia se mantiene en valores de 80 a 90 mg/dl, el colesterol total en 187 mg/dl, la HDL en 55 mg/dl y LDL en 121 mg/dl. Calciuria,

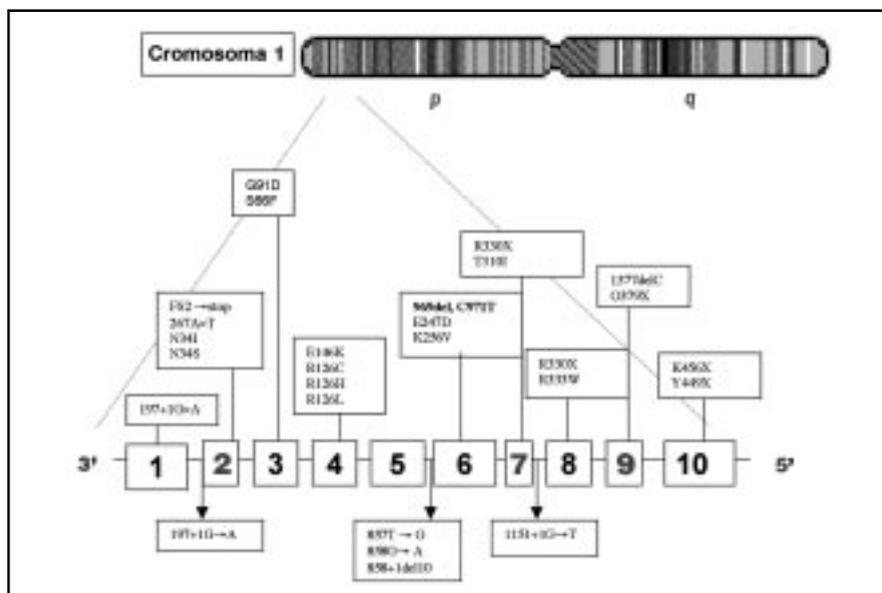


Figura 1. Mutaciones identificadas que causan SDGLUT1. Las barras enumeradas representan los 10 exones y 9 intrones que conforman el gen Glut-1, ubicado en el brazo corto del cromosoma 1 (1p34.2). La mutación 969del-C971T (en negrita) del caso, se encuentra en el exón 6^(3,6).

creatininuria, perfil bioquímico, gases venosos y electrolitos plasmáticos están en rangos de normalidad. El ácido beta hidroxibutirato en ayuno es de 2,5 $\mu\text{M}/\text{l}$ y posprandial de 5,0 $\mu\text{M}/\text{l}$, considerándose cetogénesis cuando este valor se encuentra sobre 2,0 $\mu\text{M}/\text{l}$.

En el examen neurológico destaca una conducta hiperactiva en su examen mental. En los pares craneanos presenta disartria e hipomimia facial. El examen motor muestra tono de tronco y extremidades disminuido, sin compromiso de fuerza ni del trofismo muscular. En el examen cerebeloso existe un temblor fino de intención, presencia de sincinesias, dismetría y discreta disidiococinesia. La marcha es inestable y se caracteriza por un aumento de la base de sustentación, sin lateralización.

Su coeficiente intelectual (CI), evaluado por la prueba de inteligencia para preescolares de Wechsler (WISP)¹², obtuvo CI total de 103 puntos, límite superior del rango normal promedio, corregido según normas norteamericanas. Presenta, sin embargo, una discrepancia significativa entre la escala verbal y manual, en desmedro de esta última (CI verbal: 119, normal alto y CI manual: 85, normal lento), lo que se traduce en dificultades específicas en la organización visoespacial y visomotricidad.

El estado nutricional es normal: índice de masa corporal de 15,8 kg/m^2 (VN entre 15 y 18 kg/m^2)¹³, con peso (21 kg) para la edad y talla (1,16 m) para la edad, ambos parámetros en el percentil 75 de la tabla de referencia (*National Center for Health Statistics*)¹⁴.

DISCUSIÓN

Desde 1991 hasta hoy, se han diagnosticado cerca de 100 casos en el mundo, todos a través de las manifestaciones clínicas¹⁵.

La mayoría de los casos descritos en la literatura, tuvieron un historia pre y perinatal normal y la primera manifestación clínica fue convulsiones dentro de los primeros 4 meses de edad, sin respuesta al tratamiento con anticonvulsivantes. También hubo disminución de glucosa y lactato en líquido cefalorraquídeo, igual a lo detectado en nuestro caso. Sin embargo, el diagnóstico diferencial se ha ampliado a otros síntomas clínicos, ya que se ha descrito en niños que sólo tenían movimientos oculares anormales y en quienes inicialmente se sospechó un

neuroblastoma oculto. Por tanto, se sugiere que frente a cualquier niño con una clínica sugerente y glucemia normal, se evalúe el valor de glucosa en LCR para descartar un SDGLUT-1³.

Otro punto importante es la respuesta positiva a la dieta cetogénica, que suprime las convulsiones. Los cuerpos cetónicos entran al cerebro a través del transportador monocarboxílico usado por los ácidos grasos de cadena mediana, los que son metabolizados exclusivamente en la matriz mitocondrial a acetil-CoA, transformándose este sustrato en el único combustible cerebral. En el caso clínico presentado, se inició la dieta cetogénica a los 7 meses de edad, cesando las convulsiones inmediatamente. A la fecha mantiene esta dieta y no ha vuelto a manifestar crisis convulsivas⁸.

La dieta cetogénica es usada habitualmente en la epilepsia refractaria, demostrándose que actúa como anticonvulsivante natural, asociándose este efecto a la presencia del ácido betahidroxibutirato. Diversos estudios han demostrado que su uso a largo plazo no produce trastornos en el crecimiento ponderal¹⁶⁻¹⁹. En nuestro caso, la dieta cetogénica tiene relación entre lípidos y proteínas más carbohidratos de 3:1, se ha ido adecuando a los requerimientos nutricionales según edad y peso, dando énfasis en cubrir las necesidades de vitaminas y minerales. Después de casi 6 años de seguimiento, la paciente tiene crecimiento normal, observándose peso y talla en el percentil 75, IMC de 15,8 kg/m^2 , en el rango de normalidad para su edad.

Todos los casos descritos tienen algún deterioro cognitivo, el que varía desde problemas de aprendizaje a un retardo mental severo. Además, se ha observado alteraciones del lenguaje, describiéndose disartria, con alteración del lenguaje expresivo y receptivo¹⁵. Nuestro caso tiene desarrollo cognitivo normal, con CI total de 103 y CI verbal de 119, clasificado este último en el rango normal alto, lo que difiere de lo encontrado en la literatura. Esto podría atribuirse a dos razones: una de ellas es la edad del diagnóstico, ya que la mayoría de los pacientes descritos fueron detectados tardíamente. La otra, es que se ha descrito que algunas mutaciones del tipo ausencias o deleciones se han asociado a una forma clínica moderada. La correlación genotipo/fenotipo propuesta, es una hipótesis que requiere mayor número de casos para poder ser confirmada. Además, la mutación encontrada en nuestro caso, no ha sido descrita en otra familia^{3,20}.

REFERENCIAS

1. DE VIVO D, TRIFILETTI R, JACOBSON R, RONEN G, BEHMAND R, HEIK S. 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. WANG D, BROCKMANN K, KORENKE CG, VON MOERS A, HO YY, PASCUAL JM ET AL. Glut-1 deficiency syndrome: autosomal dominant transmission of the R126H missense mutation. *Ann Neurol* 2001; 50: S124.
3. WANG D, PASCUAL J, YANG H, ENGELSTAD K, JHUNG S, PENG SUN R, DE VIVO D. Glut-1 deficiency syndrome: clinical, genetic and therapeutic aspects. *Ann Neurol* 2005; 57: 111-18.
4. VON MOERS A, BROCKMANN K, WANG D, KORENKE CG, HUPPKE P, DE VIVO DC, HANEFELD F. EEG features of glut-1 deficiency syndrome. *Epilepsy* 2002; 43: 941-5.
5. PASCUAL J, WANG D, LECUMBERRI B, YANG H, MAO X, YANG R, DE VIVO D. GLUT1 deficiency and other glucose transporter diseases. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 627-33.
6. PASCUAL J, VAN HEERTUM R, WANG D, ENGELSTAD K, DE VIVO D. Imaging the metabolic footprint of Glut1 deficiency on the brain. *Ann Neurol* 2002; 52: 458-64.
7. ACOSTA P. Glucose transport protein defect, pyruvate dehydrogenase complex deficiency and intractable seizures. En: Acosta P, Yannicelli S. eds. *Nutrition support protocols*: Editorial Abbott Laboratories, 2001; 279-95.
8. KLEPPER J, DIEFENBACH S, KOHLSCHÜTTER A, VOIT T. Effects of the ketogenic diet in the glucose transporter 1 deficiency syndrome. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004; 70: 321-7.
9. CORNEJO V. La dieta cetogénica en el tratamiento de la epilepsia refractaria. *Rev Chil Nutr* 2000; 27: 326-31.
10. CORNEJO V. Dieta Cetogénica en Pediatría. En: Sanjurjo P, Baldellou A, eds. *Diagnóstico y Tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*: Editorial Ergon SA, Madrid, España, 2001; 111-120.
11. KLEPPER J, GARCIA ALVAREZ M, O'DRISCOLL K, PARIDES M, WANG D, YUAN HO Y, DE VIVO DC. Erythrocyte 3-O. methyl-D glucose uptake assay for diagnosis of glucose-transport-protein syndrome. *J Clin Lab Anal* 1999; 13: 116-21.
12. WECHSLER D. *Manual for the Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised*. San Antonio Texas: Editorial The Psychological Corporation, Harcourt Brace Jovanovich, Inc. 1974.
13. KUCZMARSKI R, OGDEN C, GRUMMER-STRAWN L. *CDC Growth Charts: United States. Advanced data from vital and health statistics*; No. 314. Hyattsville, Maryland: Editorial National Center for Health Statistics 2000.
14. VILLALOBOS N, VERGARA A, JARA C, ORELLANA N, MAGGI A, TORRES M, GONZÁLEZ I. Manejo ambulatorio de la malnutrición por déficit y exceso en el niño (a), menor de 6 años. Ministerio de Salud, Gobierno de Chile 2005: 7-14.
15. GORDON N, NEWTON R. Glucose transporter type 1 (GLUT-1) deficiency. *Brain Dev* 2003; 27: 477-80.
16. BAILEY E, PFEIFER H, THIELE E. The use of diet in the treatment of epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2005; 6: 4-8.
17. VAMECQ J, VALLÉE L, LESAGE F, GRESSENS P, STABLES J. Antiepileptic popular ketogenic diet: emerging twists in an ancient story. *Prog Neurobiol* 2005; 75: 1-28.
18. COUCH S, SCHWARZMAN F, CARROLL J, KOENIGSBERGER D, NORDLI D, DECKELBAUM R ET AL. Growth and nutritional outcomes of children treated with the ketogenic diet. *J Am Diet Assoc* 1999; 99: 1573-5.
19. LIU Y, WILLIAMS S, BASUALDO-HAMMOND C, STEPHENS D, CURTIS R. A prospective study: growth and nutritional status of children treated with the ketogenic diet. *J Am Diet Assoc* 2003; 103: 707-12.
20. WANG D, KRANZ-EBLE P, DE VIVO DC. Mutational analysis of GLUT1 (SLC2A1) in Glut-1 deficiency syndrome. *Hum Mutat* 2000; 16: 224-31.

Agradecimientos

Al Hospital de Niños de Boston, especialmente al Dr. Darryl De Vivo, quien realizó el estudio molecular del caso.