

Síndrome de deficiencia del transportador de glucosa tipo 1 (GLUT1): reporte de caso

María Amparo Acosta Aragón ^a, Juan Camilo Tobar Solarte ^b,
David Fernando Pupiales Figueroa ^c, Daniel Felipe Muñoz Otero ^d

- a. Médica, MSc en Biología – Genética Clínica, PhD en Genética de Poblaciones Humanas y Genética Forense. Profesora Titular, Departamento de Pediatría, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0513-8127>
- b. Médico residente, Departamento de Pediatría, Universidad del Cauca. Hospital Universitario San José, Popayán, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3722-3887>
- c. Médico general, Hospital Universitario San José, Popayán, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0605-0383>
- d. Médico general, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4362-3833>

[DOI: 10.22517/25395203.25778](https://doi.org/10.22517/25395203.25778)

Resumen

El cerebro humano representa aproximadamente el 2% del peso corporal, pero consume cerca del 25% de la energía total del organismo, la cual se suministra principalmente en forma de glucosa. Este nutriente debe atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) mediante el transportador de glucosa tipo 1 (GLUT1), proteína esencial para el suministro energético cerebral. Las deficiencias en este transportador pueden alterar significativamente la función neurológica.

El síndrome de deficiencia de GLUT1 (GLUT1-DS) es una enfermedad neurometabólica poco frecuente, de herencia autosómica dominante en la mayoría de los casos —con aproximadamente un 90% de mutaciones de novo— y, en menor proporción, autosómica recesiva. Se presenta el caso de un paciente adulto con epilepsia refractaria y deterioro neurológico progresivo, en quien el diagnóstico fue confirmado mediante análisis molecular que identificó una mutación patogénica en el gen SLC2A1. Este reporte enfatiza la importancia de considerar el GLUT1-DS como diagnóstico diferencial en pacientes con epilepsia farmacorresistente y trastornos del neurodesarrollo, dado el impacto que tiene la instauración temprana de tratamiento, como la dieta cetogénica.

Palabras clave: GLUT1; síndrome de deficiencia de GLUT1; epilepsia refractaria; dieta cetogénica; trastorno neurometabólico.

Abstract

The human brain represents only 2% of an adult individual's body weight. However, it requires 25% of the energy consumed by the body. This energy, primarily delivered to the brain in the form of the nutrient glucose, must cross the blood-brain barrier (BBB) through glucose transporter 1 (GLUT1), the main cerebral hexose transporter. Therefore, the levels of this transporter could affect brain function.

It is now recognized that Glut1 Deficiency Syndrome is significantly underreported. It follows an autosomal dominant inheritance pattern, with 90% of cases resulting from de novo mutations, while a small percentage are inherited in an autosomal recessive manner.

This report reviews the case of an adult patient with refractory epilepsy and progressive deterioration, whose clinical characteristics and genetic study confirmed the SLC2A1 mutation, establishing the diagnosis and highlighting the importance of considering this condition in differential diagnoses.

Keywords: Glut1; Glut1 deficiency syndrome; SDGLUT1; epilepsy; ketogenic.

Presentación del caso

Se trata de un paciente masculino de 25 años de edad. Antecedentes obstétricos maternos: madre de 25 años, gestación 2, cesáreas 2, siendo el paciente producto de la primera gestación. Los padres no presentan consanguinidad.

El nacimiento fue a término (40 semanas), por cesárea electiva debido a hemorroides maternas. Apgar 9-9-10, con peso y talla adecuados para la edad gestacional, sin requerimiento de hospitalización en unidad neonatal.

El neurodesarrollo fue aparentemente normal hasta los 7 meses, logrando sostén cefálico, sedestación e inicio del gateo. Posteriormente, presentó retraso progresivo en las pautas del desarrollo, con involución de algunos hitos previamente alcanzados, como el propio gateo.

Presenta antecedentes de múltiples intervenciones quirúrgicas ortopédicas debido a pie equino varo bilateral congénito y displasia deformativa de cadera y columna. A los 7 años requirió colocación de placas de osteosíntesis femorales bilaterales. Adicionalmente, tiene diagnóstico de hipotiroidismo, posiblemente secundario al uso prolongado de valproato, y desmineralización ósea.

El primer episodio convulsivo ocurrió a los 7 meses de edad, con un promedio de 5 a 6 crisis diarias. Actualmente presenta distonías que duran aproximadamente cinco minutos, con una frecuencia de un episodio diario, sin pérdida de la conciencia y no desencadenadas por estímulos externos. Desde el inicio del cuadro epiléptico se instauró tratamiento con valproato de magnesio, al que se añadió levetiracetam a los 7 años por persistencia de las crisis. Simultáneamente recibió terapia de neurodesarrollo.

Inicialmente fue diagnosticado con parálisis cerebral infantil y síndrome de hipoplasia cerebelosa, considerados posiblemente sindrómicos debido a las malformaciones asociadas. La madre refiere que en algún momento se realizó prueba molecular para enfermedad de Wilson, reportada como positiva, aunque el cariotipo fue 46,XY normal, e inició tratamiento con penicilamina.

En la resonancia magnética cerebral (29/10/2018) se identificaron alteraciones en las regiones insulares posteriores, compatibles con cambios secundarios a hipoxia-isquemia perinatal, además de reducción del volumen en topografía frontal. Se observó una colección en fosa posterior comunicada con el cuarto ventrículo, asociada a hipoplasia del vermis cerebeloso, hallazgo compatible con quiste de la bolsa de Blake.

A los 19 años, pese a no presentar nuevas crisis convulsivas, fue valorado por genética clínica. Se solicitaron los siguientes estudios:

- Cariotipo de alta resolución en sangre periférica (resultado normal).
- Cromatografía de aminoácidos en sangre (dentro de la normalidad).
- Cromatografía de aminoácidos en orina, donde se detectaron bandas migrando en la posición de cistina, lisina-histidina-ornitina y glicina-serina, sin hallazgos sugestivos de aminoacidopatía.

En el contexto de la sospecha de enfermedad de Wilson, se identificó una variante heterocigota c.4301C>T (p.Thr1434Met) en el gen ATP7B, de significado clínico conflictivo, dado que los niveles de ceruloplasmina y cobre sérico fueron normales en 2018. Posteriormente se realizó análisis de deleciones y duplicaciones en el gen ATP7B, con resultado negativo.

Se solicitó tamizaje metabólico complementario (pruebas de carbohidratos por Benedict, Seliwanoff y glucosa oxidasa en orina, además de ácido pirúvico y amonio sérico), pero no fueron autorizadas por la EPS.

Finalmente, con el objetivo de definir la etiología genética del cuadro, se realizó secuenciación de exoma trío, la cual reveló una variante patogénica heterocigota de novo c.972+1G>T en el gen SLC2A1, ubicada en un sitio canónico de splicing (intrón 7/9). Este hallazgo es compatible con diagnós-

tico de síndrome de deficiencia de GLUT1 (GLUT1-DS) de inicio infantil y herencia autosómica dominante. Los padres no son portadores de esta mutación.

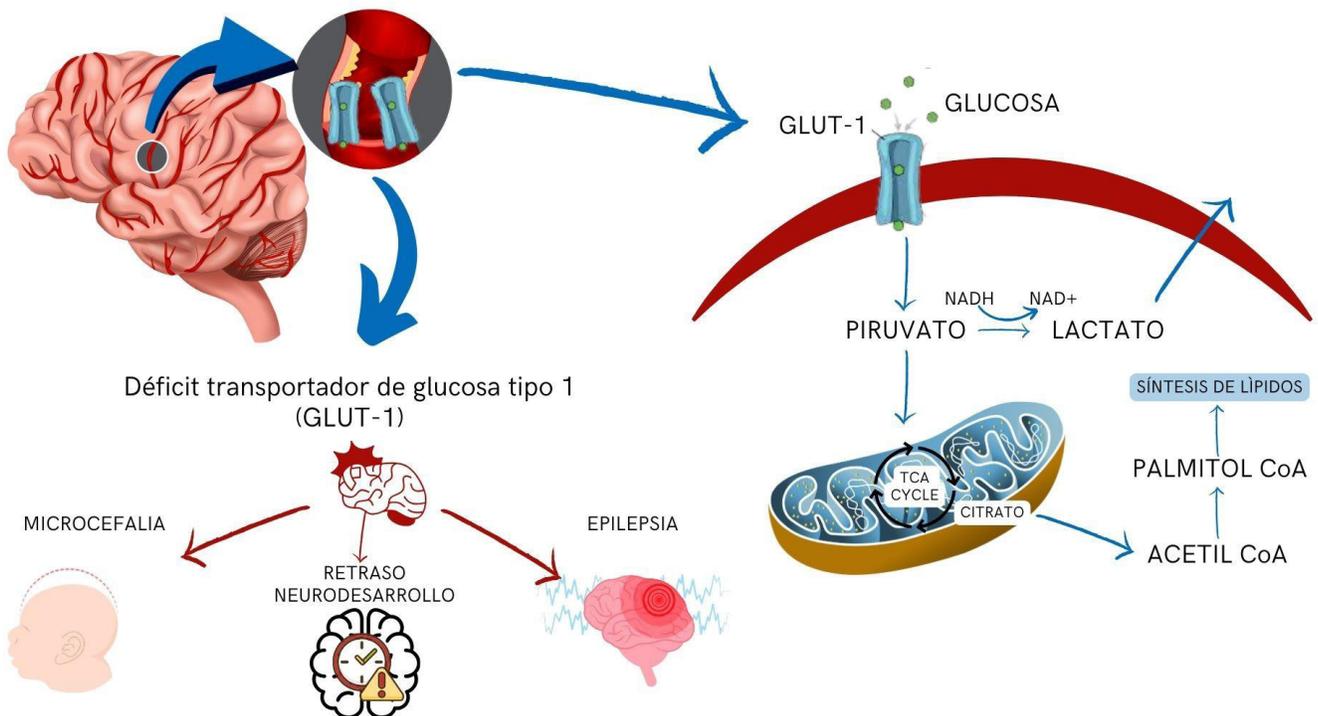
Discusión

El síndrome de deficiencia del transportador de glucosa tipo 1 (GLUT1) es una encefalopatía epiléptica tratable causada por un defecto en la proteína GLUT1, expresada predominantemente en las células endoteliales de la barrera hematoencefálica (BHE) y en los astrocitos, mientras que el transportador GLUT3 se localiza principalmente en las neuronas (2).

Este síndrome fue descrito por primera vez en 1991 (3). Gracias a las herramientas actuales de diagnóstico molecular, se ha determinado una incidencia de aproximadamente 1 por cada 240.000 nacidos vivos con epilepsia de inicio en los primeros tres años de vida. Estudios retrospectivos han estimado una prevalencia de 1:83.000 en Dinamarca y 1:90.000 en Australia (4).

El déficit de GLUT1 genera una escasez de glucosa en el cerebro, que resulta en una encefalopatía energética de inicio temprano (2). Ver Figura 1.

Figura 1. Consecuencias neurometabólicas del déficit del transportador de glucosa tipo 1 (GLUT1): encefalopatía energética de inicio temprano.



La alteración en el transporte de glucosa a través de la BHE y hacia los astrocitos produce una “crisis energética cerebral” que se manifiesta clínicamente con epilepsia de inicio en la infancia —frecuentemente farmacorresistente—, retraso del crecimiento cefálico, deterioro del desarrollo neurológico y trastornos complejos del movimiento, incluidos movimientos paroxísticos de la cabeza y los ojos (5).

El síndrome tiene herencia autosómica dominante (6). El gen SLC2A1, localizado en el cromosoma 1p34.2, codifica el transportador GLUT1, una glicoproteína conformada por 492 aminoácidos, organizada en 10 exones y 9 intrones. Se ha observado que las concentraciones de GLUT1 y GLUT3 son bajas al nacer y se normalizan progresivamente hacia el destete, periodo crítico de desarrollo y maduración cerebral (2). Aproximadamente el 90% de las mutaciones son de novo y un bajo porcentaje sigue un patrón autosómico recesivo. En el caso presentado, se identificó la variante heterocigota de novo c.972+1G>T en SLC2A1, con ambos padres negativos para la misma.

La variabilidad genética en este síndrome genera un amplio espectro fenotípico. Aunque algunos pacientes tienen un desarrollo inicialmente normal durante los primeros meses de vida, las crisis convulsivas suelen comenzar antes de los seis meses. Estas pueden incluir crisis generalizadas, clónicas, focales, mioclónicas y de ausencia, además de episodios como apnea y movimientos oculares anómalos tipo opsoclonus, los cuales, en algunos casos, preceden a las crisis epilépticas (7,8). En el paciente reportado, las crisis iniciaron a los siete meses de edad, con características concordantes con la literatura.

El diagnóstico debe sospecharse ante la combinación de clínica sugestiva y hallazgos bioquímicos de hipogluorraquia (<60 mg/dL o <3,3 mmol/L) con niveles de lactato en líquido cefalorraquídeo normales o bajos (<9 mg/dL o <0,5 mmol/L) (9,10). La confirmación se realiza mediante análisis molecular, identificando mutaciones en el gen SLC2A1, que se han asociado no solo con el síndrome clásico, sino también con otras formas epilépticas, como crisis de ausencia de inicio temprano (10% de los casos), epilepsias generalizadas genéticas (1%) y epilepsia mioclónico-astática (5%) (11). El diagnóstico molecular permite además reclasificar variantes previamente consideradas de significado incierto y ampliar la comprensión fenotípica y terapéutica de la enfermedad.

El tratamiento de elección es la dieta cetogénica (12), un régimen nutricional alto en grasas, bajo en carbohidratos y con cantidad adecuada de

proteínas, que simula el estado metabólico del ayuno. Bajo estas condiciones, el organismo genera cuerpos cetónicos —principalmente beta-hidroxibutirato y acetoacetato— que suplen las necesidades energéticas del cerebro en ausencia de glucosa.

Los mecanismos anticonvulsivos de la dieta cetogénica incluyen cambios en el metabolismo cerebral, reducción de la excitabilidad neuronal, modulación en la transmisión de neurotransmisores y acción de factores circulantes con efecto neuromodulador.

El uso de medicamentos anticonvulsivantes en el contexto del síndrome de deficiencia de GLUT1 es controvertido y, en general, desaconsejado. Estas terapias no corrigen el defecto metabólico subyacente y, además de ser ineficaces en la mayoría de los casos, pueden inducir efectos adversos considerables (2,13).

Se ha estudiado el potencial del ácido lipoico, conocido por facilitar el transporte de glucosa en células musculares a través de GLUT4. Los estudios *in vitro* han demostrado un efecto similar sobre GLUT1, lo que ha llevado a proponer su uso como suplemento en esta patología. Sin embargo, la evidencia clínica es limitada, y las dosis requeridas para obtener efectos comparables a los modelos experimentales son inalcanzables por vía oral, por lo que su beneficio en la práctica clínica es, en el mejor de los casos, modesto (14).

Recientemente se ha planteado que las cetonas poseen efectos anticonvulsivos directos, y se ha propuesto que los ácidos grasos poliinsaturados también podrían desempeñar un papel en la protección neuronal. No obstante, estas hipótesis aún no cuentan con respaldo suficiente en ensayos clínicos (15). Las investigaciones actuales apuntan hacia el desarrollo de terapias biológicas dirigidas a favorecer la expresión y función del transportador GLUT1, aunque estas se encuentran en fase experimental.

Conclusiones

Se presenta el caso de un paciente con síndrome de deficiencia del transportador de glucosa tipo 1 (GLUT1-DS), cuya clínica fue consistente con lo descrito en la literatura y cuyo diagnóstico fue confirmado mediante secuenciación genética, identificándose la variante patogénica heterocigota de novo c.972+1G>T en el gen SLC2A1.

Este caso destaca la importancia del abordaje integral en pacientes con epilepsia de inicio temprano, farmacorresistente y con retraso en el neurodesarrollo, donde debe considerarse dentro del diagnóstico diferencial este síndrome neurometabólico tratable.

Si bien el análisis molecular es fundamental para la confirmación diagnóstica, es relevante recordar que un porcentaje de pacientes con clínica sugestiva pueden no presentar variantes identificables en SLC2A1, lo cual resalta el valor del diagnóstico clínico basado en el fenotipo.

Por tanto, se subraya la necesidad de un enfoque multidisciplinario —neurología, genética, medicina interna, nutrición y rehabilitación— que permita un manejo integral, dirigido tanto a mejorar la calidad de vida como a prevenir la progresión de las complicaciones asociadas.

Financiación: Ninguna.

Conflictos de intereses: Ninguno.

Correspondencia electrónica: Daferp992@gmail.com

Referencias

1. Tang M, Monani U. Glut1 deficiency syndrome: New and emerging insights into a prototypical brain energy failure disorder. *Ann Clin Transl Neurol.* 2021 Apr 28. <https://doi.org/10.1002/acn3.51353>
2. Klepper J, Leiendecker B, Glut1DS Study Group. 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. <https://doi.org/10.1002/epi4.12409>
3. 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(10):703–9. <https://doi.org/10.1056/NEJM199109053251006>
4. Coman D, Sinclair K, Burke C, Appleton DB, Pelekanos JT, King J, et al. Seizures, ataxia, developmental delay and the general pediatrician: Glucose transporter 1 deficiency syndrome. *J Paediatr Child Health.* 2006;42(5):263–7. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2006.00851.x>
5. Furuse T, Yamada K, Takemoto K, et al. A new mouse model of GLUT1 deficiency syndrome exhibits abnormal sleep-wake patterns and alterations of glucose kinetics in the brain. *Dis Model Mech.* 2019;12(11):dmm038828. <https://doi.org/10.1242/dmm.038828>
6. Brockmann K, Wang D, Korenke GC, et al. Autosomal dominant Glut1 deficiency syndrome and familial epilepsy. *Ann Neurol.* 2001;50(4):476–85. <https://doi.org/10.1002/ana.1124>
7. Wolking S, Becker F, Bast T, Wiemer-Kruel A, Mayer T, Lerche H, et al. Focal epilepsy in glucose transporter type 1 (Glut1) defects: Case reports and a review of literature. *J Neurol.* 2014;261(3):554–60. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-7231-4>
8. Wang D, Pascual JM, De Vivo DC. Glucose Transporter Type 1 Deficiency Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2002.
9. Cornejo E. Síndrome de deficiencia del transportador de glucosa tipo 1 (SDGLUT-1) tratado con dieta cetogénica. Caso clínico. *Rev Med Chil.* 2007;135(5):631–5. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872007000500012>

10. Leen WG, Wevers RA, Kamsteeg EJ, et al. Cerebrospinal fluid analysis in the workup of GLUT1 deficiency syndrome: A systematic review. *JAMA Neurol.* 2013;70(11):1440-4. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.3919>
11. Yang H, Wang D, Engelstad K, et al. Glut1 deficiency syndrome and erythrocyte glucose uptake assay. *Ann Neurol.* 2011;70(6):996-1005. <https://doi.org/10.1002/ana.22541>
12. Becker F, Schubert J, Weckhuysen S, et al. Do Glut1 (glucose transporter type 1) defects exist in epilepsy patients responding to a ketogenic diet? *Epilepsy Res.* 2015;114:47-51. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2015.04.001>
13. Van der Louw EJ, Desadien R, Vehmeijer FO, et al. Concomitant lamotrigine use is associated with decreased efficacy of the ketogenic diet in childhood refractory epilepsy. *Seizure.* 2015;32:75-7. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.09.001>
14. Kulikova-Schupak R, Ho YY, Kranz-Eble P, et al. Stimulation of GLUT1 gene transcription by thioctic acid and its potential therapeutic value in Glut1 deficiency syndrome (GLUT1-DS). *J Inherit Metab Dis.* 2001;24(Suppl 1):S106.
15. 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. <https://doi.org/10.1002/acn3.50851>