Reporte de caso

Centeno-Arispe José J,[1]
Escalante-Canorio Jorge,[1]
Escalante-Gavancho Carlos[1]

[1]Servicio neuropediatria del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, Lima, Perú.

Síndrome de déficit de GLUT1: Reporte de un fenotipo atípico

GLUT1-deficiency syndrome: Report of an atypical phenotype

Resumen

Introducción: El síndrome de déficit de de la proteína transportadora de glucosa tipo 1 (GLUT1) es poco raro. Se presenta generalmente en la edad pediátrica y se produce por un déficit de GLUT-1, producida por una mutación en el gen *SLC2A1* ubicado en el cromosoma 1p34.2. Se manifiesta con fenotipo clásico, caracterizado por retraso mental, trastornos del movimiento y epilepsia; y fenotipo no clásico, con trastornos del movimiento sin epilepsia; y formas atípicas como discinesias paroxísticas inducidas por el ejercicio puras. La hipoglucorraquia en ausencia de neuroinfección sugiere el diagnóstico.

Reporte de caso: Niño de 7 años de edad, con desarrollo psicomotor adecuado, que después de realizar actividades físicas de moderada intensidad presenta movimientos coreicos en miembros inferiores, que remiten espontáneamente. Al examen físico no presenta alteraciones neurológicas. Concentración de glucosa en LCR 1.94 mmol/L (rango de referencia 2.5-3.7 mmol/L). El estudio de video electroencefalograma mostró pequeñas puntas bioccipitales y puntas seguidas de ondas lentas en regiones bifrontales, sin crisis electroclínicas. La evaluación neuropsicológica demostró una capacidad intelectual limítrofe, CI 75.

Conclusión: El reporte de caso muestra una condición neurológica infrecuente, que puede debutar en la edad pediátrica con discinesias paroxísticas inducidas por el ejercicio, acompañada o no de otras alteraciones neurológicas. La hipoglucorraquia en ausencia de neuroinfección sugiere el diagnóstico y es un hallazgo altamente sensible como marcador bioquímico del síndrome de deficiencia de GLUT-1.

Palabras clave

Corea, discinesia paroxística inducida por el ejercicio, epilepsia, hipoglucorraquia, síndrome de déficit de Glut1.

Abstract

Introduction: Glucose transporter protein type 1 (GLUT1)-deficiency syndrome is rare. It usually occurs in children and is caused by an alteration of GLUT1, secondary to a mutation in the *SLC2A1* gene located on chromosome 1p34.2. It manifests itself as a classic phenotype characterized by mental retardation, movement disorders and epilepsy. The so-called non-classical phenotype is characterized by movement disorders without epilepsy, and the atypical phenotype as paroxysmal dyskinesia induced by exercise. The hypoglycorrhachia in absence of neuroinfection suggests the diagnosis.

Case report: We present the case of a 7-year-old boy with normal psychomotor development, who after physical activity of moderate intensity presented self-limiting choreic movements in the lower limbs. He had a normal physical exam. CSF glucose concentration was 1.94mmol/L (reference range: 2.5-3.7 mmol/L). The study of video-electroencephalogram showed small bilateral occipital spikes followed by bilateral frontal spike-and-slow-wave complexes without clinical seizures. Neuropsychological assessment showed borderline intellectual capacity, with an intelligence quotient of 75.

Conclusion: This case report shows a rare neurological condition, which may present in children with paroxysmal exercise-induced dyskinesia, with or without other neurological disorders. Hypoglycorrhachia in the absence of neuroinfection suggests the diagnosis and is a highly sensitive biochemical marker of GLUT-1 deficiency syndrome.

Keywords

Chorea, paroxysmal dyskinesia induced by exercise, epilepsy, hypoglycorrhachia, Glut1 deficiency syndrome.

Correspondencia:
José J. Centeno-Arispe. Jr.
Ancash número 1271, Lima, Perú.
Teléfono: +51987788381.
Correo electrónico: jcentenoarispe@hotmail.com

Introducción

Las discinesias paroxísticas inducidas por el ejercicio (DPIE) son desórdenes neurológicos infrecuentes y cuando se asocian a otras alteraciones neurológicas forman parte del síndrome de déficit de GLUT1 (SD-GLUT1). Mount y Reback en 1940, hicieron la primera descripción de un trastorno familiar, caracterizado por episodios repentinos de corea y balismo, introduciendo el término "coreoatetosis paroxística".[1] Lance en 1977, describió episodios coreoatetósicos paroxísticos producidos por el ejercicio sostenido.[2] De Vivo en 1991, realizó el primer reporte de trastornos neurológicos relacionados con el déficit de transportador de glucosa tipo 1 (GLUT1) describiendo alteraciones cognitivas y crisis epilépticas en sus pacientes,[3] desde entonces y hasta la fecha se ha incrementado el reconocimiento de la asociación de trastornos cognitivos, epilepsia, DPIE e hipoglucorraquia como parte del SD-GLUT1.[4,5]

El síndrome de déficit de GLUT1 (SD-GLUT1) es una condición neurológica poco frecuente, que se presenta típicamente en la edad pediátrica, pero con un rango de presentación amplio desde el primer año de vida hasta los 53 años.[4,6–8] Se produce por una alteración en la proteína transportadora de glucosa ubicada en los eritrocitos y microvasculatura de la barrera hematoencefálica.[3,4,6,9] Esta alteración puede ser la expresión fenotípica de una mutación en el gen *SLC2A1* ubicado en el cromosoma 1p34.2, identificada hasta en el 95% de los casos.[10,11] Se manifiesta con un amplio espectro clínico, como un fenotipo clásico en el 85% de los casos,[7] caracterizado por trastornos del movimiento y epilepsia. Fenotipo no clásico que se presenta con trastornos del movimiento sin epilepsia.[3,6] Y además de formas atípicas como DPIE Pura.[12–14] El diagnóstico se establece con la demostración de hipoglucorraquia <2.2 mmol/L y/o cuando la relación de glucosa en líquido cefalorraquídeo/suero es <0.45.[6]

Reporte de caso

Varón de 7 años de edad, nacido de parto eutócico, con desarrollo psicomotor adecuado y buen desempeño escolar, sin antecedentes de crisis epilépticas u otra alteración neurológica. Ocho meses antes de su ingreso y después de haber realizado una actividad física de moderada intensidad presentó de forma súbita movimientos coreicos en miembros inferiores, a predominio distal, que dificultaban la marcha, el episodio duró aproximadamente 15 minutos y remitió espontáneamente. Los episodios paroxísticos se repitieron en 6 ocasiones, todos ellos después del esfuerzo físico moderado de duración entre 15 a 30 minutos. Al examen físico de ingreso, no se encuentran alteraciones neurológicas y la función cognitiva clínicamente esta conservada. Durante su permanencia y después de realizar actividad física moderada por 40 minutos, presenta movimientos coreo-atetósicos focales y simétricos en miembros inferiores de predominio distal, con dificultad para la deambulación, el episodio duró 20 minutos y cedió espontáneamente. No se evidenciaron otros movimientos anormales como ataxia o distonía. No se registraron crisis epilépticas focales, generalizadas o de ausencia durante su hospitalización. Los estudios de bioquímica y hematimetría están en rango normales. El estudio de líquido cefalorraquídeo mostró hipoglucorraquia de 1.94 mmol/L (rango de referencia 2.5-3.7 mmol/L) con una relación glucosa LCR/suero de 0.39 (rango de referencia 0.50-0.8). La resonancia magnética cerebral fue normal. El estudio de video electroencefalograma (video-EEG) en sueño, evidencia pequeñas puntas bioccipitales, además de grafoelementos bifrontales de breve duración tipo puntas seguidas de ondas lentas de 4 ciclos por segundo, sin crisis electroclínicas *(Figura 1).*

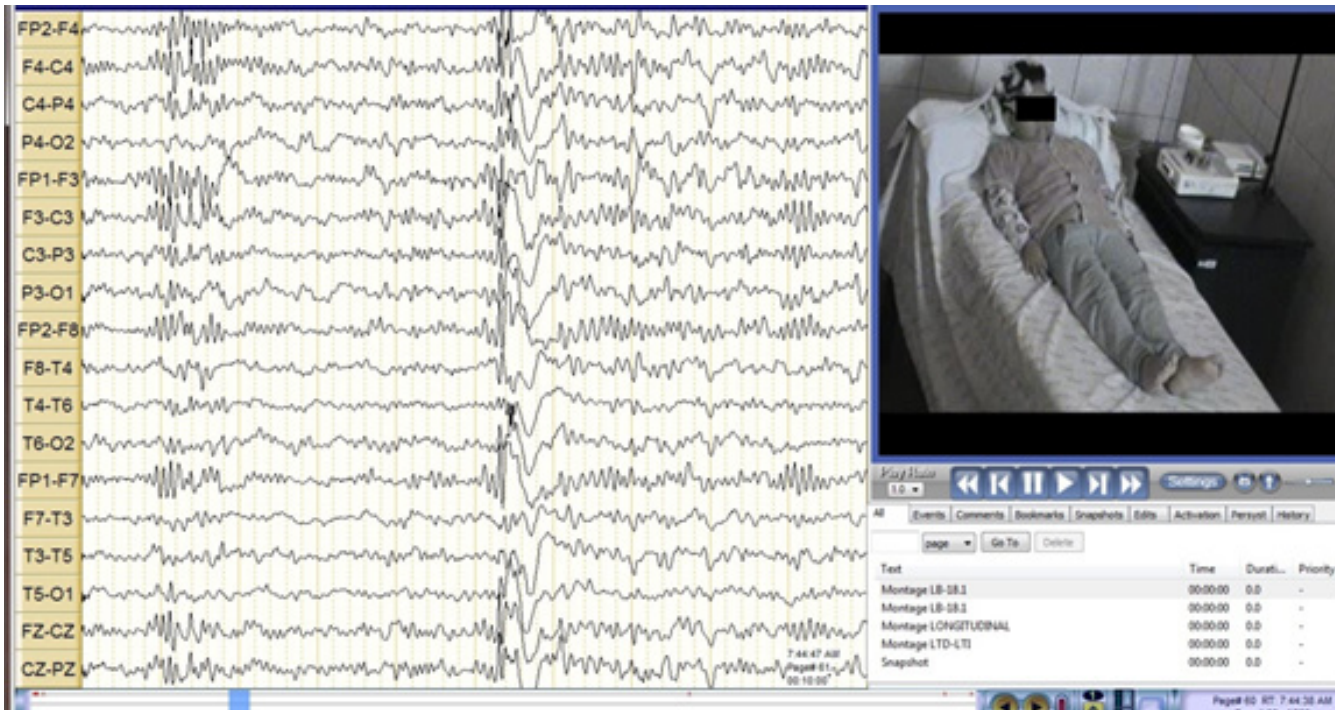

Figura 1. Video-electroencefalograma en sueño espontáneo muestra puntas bioccipitales, además de grafoelementos bifrontales de breve duración tipo puntas seguidas de ondas lentas de 4 ciclos por segundo, sin crisis electroclínicas.

Evaluación neuropsicológica capacidad intelectual limítrofe con bajas habilidades neurocognitivas, en atención y memoria, con CI 75. Al alta se recomienda limitación de la actividad física intensa, durante el seguimiento a los 3 meses no presentó nuevos episodios paroxísticos, ni crisis convulsivas.

Reporte de caso

El diagnóstico del SD-GLUT1 se basa en hallazgos bioquímicos del LCR. En el caso reportado se aprecia hipoglucorraquia de 1.94 mmol/L, con una relación glucosa LCR/suero de 0.39, en ausencia de meningitis. Cumpliendo de esta forma los criterios establecidos para el diagnóstico de SD-GLUT1, que son: la presencia de hipoglucorraquia en un valor inferior a 2.2 mmol/L o una relación glucosa LCR/suero menor de 0.45.[6] Estos hallazgos son más sensibles en pacientes sin antecedentes familiares, en donde el rango de hipoglucorraquia puede encontrarse entre 0.9-2.4 mmol/L con una media de 1.8 mmol/L.[7] A diferencia de pacientes con antecedente familiar donde la concentración de glucosa en LCR puede ser incluso normal (2.4 mmol/L) y ubicarse en rangos de 1.8-3.6 mmol/L.[8]

La falta de identificación de una mutación en el gen *SLC2A1* no excluye el diagnóstico de SD-GLUT1. Se han identificado mutaciones a nivel del gen *SLC2A1* en el 90-95% de los pacientes con SD-GLUT1, y en el 5-10% restantes con diagnóstico bioquímico, no se identificó ninguna mutación en éste gen, probablemente porque puede haber mutaciones en otros genes asociados a GLUT1 que aún no han sido identificados.11 En el caso presentado no se realizó el estudio genético, al no estar disponible en nuestro país, sin embargo cumple los criterios bioquímicos establecidos.

Los trastornos del movimiento más frecuentes en el SD-GLUT1 son las discinesias paroxísticas. En el caso reportado estas se manifestaron como movimientos coreo atetósicos focales limitados a los miembros inferiores. Esto guarda similitud con la serie descrita por Suls y colaboradores en 2008, donde alrededor de 50% de sus pacientes presentaron

la misma distribución.[8] Se han reportado además movimientos coreicos a nivel focal, unilateral y rara vez generalizada.[8,15] Aún se desconocen las causas de estas diferencias en la distribución del movimiento coreico. Por otro lado, el paciente no presentó otros movimientos anormales como distonías, a pesar que en algunas series, la describen como principal manifestación de las discinesias paroxísticas,[9] debe tenerse en cuenta que estas descripciones se hicieron en grupos pequeños de pacientes y su presencia estaría en relación a la coexistencia de los movimientos distónicos y coreicos como expresiones fenomenológicas de una sola entidad nosológica, en este caso la deficiencia de GLUT1.

Las discinesias paroxísticas en el SD-GLUT1 son generalmente inducidas por el ejercicio. En el caso reportado fueron desencadenados por el ejercicio moderado de 15 a 30 minutos de duración. Se han reportado episodios de 5 minutos hasta varias horas de duración, en 95% de los casos claramente desencadenado por el ejercicio, correspondiendo por definición a una DPIE. En el 5% restante de pacientes diagnosticados de SD-GLUT1 se identificaron otros factores precipitantes de discinesias como: el ayuno, estrés, la ansiedad, exposición al frio, vibración muscular o movimientos pasivos, catalogándose como discinesias paroxísticas no kinesigénicas (DPNK).[9,15] Se ha sugerido como mecanismos fisiopatológicos de las DPIE y DPNK alteraciones en el flujo sanguíneo del lóbulo frontal y núcleos basales, así como alteraciones en la regulación dopaminérgicas.[9] En el caso del SD-GLUT1 la fisiopatología estaría en relación al desbalance entre el aporte y la demanda de glucosa en el SNC, al existir una alteración en la proteína GLUT1 ubicada en la membrana de los eritrocitos y la microvasculatura cerebral, ocasionando estados de hipoglucorraquia, que desencadenarían las manifestaciones clínicas en estados de mayor requerimiento energético como el ejercicio, estrés, ansiedad, etc.[6]

El pico máximo de presentación del SD-GLUT1 es la edad infantil. El caso presentado en efecto debuta en la infancia temprana, siendo el rango de 5 a 8 años las edades de inicio comúnmente descritas para esta entidad, aunque se han reportado casos desde el primer año de vida hasta los 53 años.[4,6–8] No se han descrito factores o situaciones que anuncien el tiempo de inicio de la enfermedad, pero sí existe relación entre la edad de inicio de la enfermedad y la severidad de las manifestaciones neurológicas, presentándose los casos más severos en etapas tempranas de la vida.[6]

La DPIE como única manifestación neurológica del SD-GLUT1, en la edad infantil, es una presentación atípica. El caso presentado debuta solo con movimientos coreicos desencadenados por el ejercicio, sin evidencia clínica de otra alteración neurológica. Esta presentación correspondería al fenotipo no clásico del SD-GLUT1 que se presenta en 15% de los casos, dentro de los cuales la ataxia es el desorden del movimiento más frecuente con 75% de los casos, los movimientos coreicos corresponden al 38%.[7] Se mencionan también formas puras de DPIE como parte del espectro del SD-GLUT1 que corresponderían a formas atípicas y comúnmente descritas en edades adultas.[6,10,14] Estas variaciones fenotípicas relacionadas con la edad dependen del desarrollo del sistema nervioso central durante la infancia y las tasas de requerimiento de aporte de glucosa, la cual es mayor a inicios de la vida y su déficit trae consigo mayor daño y discapacidad futura.[4]

La ausencia de compromiso cognitivo en niños con SD-GLUT1 es muy infrecuente. El caso presentado tiene un desarrollo psicomotor adecuado, sin alteraciones cognitivas, sin embargo, en la evaluación neuropsicológica se evidencia una capacidad intelectual limítrofe, al alcanzar un CI de 75 puntos, pero no se consideraría como retardo mental.[16] Este hallazgo contrasta con lo encontrado por descripciones previas donde el compromiso cognitivo llega hasta en un 98% de los pacientes.[6,7] En la serie descrita por Leen y colaboradores el 2010, encontraron retardo mental (CI <70) en la totalidad de los pacientes con fenotipo no clásico, distribuido como leve 50% (CI 50-70), moderado 25% (CI 35-49) y severo 25% (CI 20-34). Estas variaciones estuvieron en relacionadas al tipo de mutación del gen *SLC2A1*, correspondiendo los casos más severos a mutaciones sin sentido.[4]

Las alteraciones más frecuentes en el

electroencefalograma de pacientes con SD-GLUT1 son descargas epileptiformes. En nuestro caso se evidenciaron pequeñas puntas bioccipitales, y puntas seguidas de ondas lentas en regiones bifrontales, sin crisis electroclínicas. En edades pediátricas existen algunos patrones electroencefalográficos que pueden simular descargas epileptiformes, como las espigas occipitales, hipersincronias hipnagógicas, etc.[17] Asimismo se pueden evidenciar descargas epileptiformes generalizadas sin antecedente de crisis convulsivas en casos muy esporádicos.[8,12,13] Estas presentaciones inusuales pueden preceder en el tiempo al desarrollo de crisis epilépticas, tal como lo describen Joshi y colaboradores, en un niño con SD-GLUT1 que a los 7 años muestra un EEG con descargas epileptiformes sin crisis convulsivas, y durante el seguimiento a los 11 años empieza a presentar crisis atónicas, mioclónicas y ausencias atípicas.[13]

Conclusión

El reporte de caso muestra una condición neurológica poco frecuente, que puede debutar en la edad pediátrica con discinesias paroxísticas inducidas por el ejercicio, acompañada o no de otras alteraciones neurológicas. Ante la sospecha clínica es recomendable la realización de estudios bioquímicos en LCR en búsqueda de hipoglucorraquia, que es un hallazgo altamente sensible para el diagnóstico de SD-GLUT1, principalmente en pacientes con trastornos del movimiento, que clásicamente se acompañan de epilepsia o retraso mental.

Declaración de conflictos de interés
Los autores declaran que en este estudio no existen conflictos de interés relevantes.

Fuentes de financiamiento
No existieron fuentes de financiamiento para la realización de este estudio científico.

Referencias

1. Mount LA, Reback S. Familial paroxysmal choreoathetosis: Preliminary report on a hitherto undescribed clinical syndrome. Arch Neurol Psychiatry 1940; 44: 841-7.
2. Lance JW. Familial paroxysmal dystonic choreoathetosis and its differentiation from related syndromes. Ann Neurol 1977; 2: 285-93.
3. De Vivo DC, Trifiletti RR, Jacobson RI, Ronen GM, Behmand RA, Harik SI. 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.
4. Leen WG, Taher M, Verbeek MM, Kamsteeg EJ, van de Warrenburg BP, Willemsen MA. GLUT1 deficiency syndrome into adulthood: a follow-up study. J Neurol 2014; 261: 589-99.
5. 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: 342.
6. Gras D, Roze E, Caillet S, Méneret A, Doummar D, Billette de Villemeur T, et al. GLUT1 deficiency syndrome: An update. Rev Neurol (Paris) 2014; 170: 91-9.
7. Leen WG, Klepper J, Verbeek MM, Leferink M, Hofste T, Engelen BG van, et al. Glucose transporter-1 deficiency syndrome: the expanding clinical and genetic spectrum of a treatable disorder. Brain 2010; 133: 655-70.
8. Suls A, Dedeken P, Goffin K, Van Esch H, Dupont P, Cassiman D, et al. Paroxysmal exercise-induced dyskinesia and epilepsy is due to mutations in SLC2A1, encoding the glucose transporter GLUT1. Brain J Neurol 2008; 131: 1831-44.
9. Bhatia KP. Paroxysmal dyskinesias. Mov Disord Off J Mov Disord Soc 2011; 26: 1157-65.
10. De Giorgis V, Veggiotti P. GLUT1 deficiency syndrome 2013: Current state of the art. Seizure 2013; 22: 803-11.
11. Klepper J. Absence of SLC2A1 mutations does not exclude Glut1 deficiency syndrome. Neuropediatrics 2013; 44: 235-6.
12. Friedman JRL, Thiele EA, Wang D, Levine KB, Cloherty EK, Pfeifer HH, et al. Atypical GLUT1 deficiency with prominent movement disorder responsive to ketogenic diet. Mov Disord Off J Mov Disord Soc 2006; 21: 241-5.
13. Joshi C, Greenberg CR, De Vivo D, Dong Wang null, Chan-Lui W, Booth FA. GLUT1 deficiency without epilepsy: yet another case. J Child Neurol 2008; 23: 832-4.
14. Schneider SA, Paisan-Ruiz C, Garcia-Gorostiaga I, Quinn NP, Weber YG, Lerche H, et al. GLUT1 gene mutations cause sporadic paroxysmal exercise-induced dyskinesias. Mov Disord Off J Mov Disord Soc 2009; 24: 1684-8.
15. Erro R, Sheerin U-M, Bhatia KP. Paroxysmal dyskinesias revisited: a review of 500 genetically proven cases and a new classification. Mov Disord Off J Mov Disord Soc 2014; 29: 1108-16.
16. Dsm-iv-tr [Internet]. American Psychiatric Association; 2000 [citado 25 de octubre de 2015]. 982 p. Recuperado a partir de: http://dsm.psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.books.9780890420249.dsm-iv-tr
17. Mizrahi EM. Avoiding the pitfalls of EEG interpretation in childhood epilepsy. Epilepsia 1996; 37: S41-51.