

SÍNDROME DA DEFICIÊNCIA DO TRANSPORTADOR DE GLICOSE TIPO 1 (GLUT1): UMA SÉRIE DE CASOS

(1) SOBRINHO Livia Maria Ferreira (1); SILVA Thiago Oliveira (1); REFOSCO Lilian Farret (1); POLONI Soraia (1), POSWAR Fabiano Oliveira (1); SOUZA Carolina Fischinger Moura (1); SCHWARTZ Ida Vanessa Doederlein
(1) Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Brasil. lfsobrinho@hcpa.edu.br

Introdução: A Síndrome da Deficiência de Transportador de Glicose do tipo 1 (GLUT1) é uma condição genética, de herança autossômica dominante, e corresponde a um espectro de sinais e sintomas. **Objetivos:** Apresentar a experiência do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre no acompanhamento clínico de pacientes com Síndrome da Deficiência de GLUT1. **Métodos:** Trata-se de estudo retrospectivo de séries de casos. **Resultados:** Cinco pacientes, três do sexo masculino, com idade entre três anos e sete meses e 35 anos foram incluídos no estudo. Todos os pacientes apresentavam diagnóstico clínico e genético da Síndrome da Deficiência do Transportador de GLUT1. Pacientes apresentavam atraso variável do desenvolvimento neuropsicomotor e distúrbio de movimento. Quatro pacientes tinham histórico de convulsão. Todos realizam tratamento com dieta cetogênica. A idade ao diagnóstico variou entre 3 e 30 anos. A idade de início da dieta também variou de três a 30 anos. Três pacientes apresentavam crises convulsivas no momento do início da dieta cetogênica e houve controle das crises após o início da dieta. Os efeitos colaterais mais comumente relatados foram náusea e constipação intestinal. Houve melhora nos sintomas de ataxia e do atraso motor em todos os pacientes. **Conclusões:** Na Síndrome da deficiência de GLUT1, o transporte de glicose no cérebro encontra-se deficiente, causando déficit energético e justificando as manifestações neurológicas. Os sintomas geralmente melhoram substancialmente quando uma dieta cetogênica é iniciada precocemente. Nesse sentido, o diagnóstico deve ser estabelecido precocemente pela possibilidade do sucesso terapêutico com o manejo nutricional adequado.

Palavras-chave: Síndrome da deficiência de GLUT1; dieta cetogênica; epilepsia.

1. INTRODUÇÃO

A deficiência do transportador de GLUT 1 é um Erro Inato do Metabolismo. A condição foi descrita pela primeira vez em 1991 em um paciente de dois anos e seis meses que apresentava crises convulsivas e hipoglicorraquia com glicose plasmática normal⁷.

A Síndrome da deficiência de GLUT 1 é causada por variantes patogênicas no gene *SLC2A1*. O Gene *SLC2A1* encontra-se localizado na região 1p34.2 e possui dez exons codificantes do principal transportador de glicose no cérebro, placenta e eritrócitos, GLUT 1.

A forma de herança mais comum dessa síndrome é a autossômica dominante, sendo que 90% são fruto de mutações novas, já em dez por cento dos casos os pais são portadores da variante patogênica no gene. Filhos de pessoas afetadas tem 50% de chance de serem afetados¹².

Raramente, a deficiência de GLUT 1 pode ser herdada de maneira autossômica recessiva. Nesse caso a cada gestação de progenitores portadores, há um risco de 25% de terem filhos afetados¹².

O metabolismo da glicose é fundamental para a atividade neural. Normalmente a glicose atravessa a barreira hematoencefálica através de difusão facilitada utilizando transportadores GLUT 1. Variantes patogênicas no gene *SLC2A1* levam a deficiência da expressão desses receptores cerebrais, e em consequência a deficiência de glicose e energia cerebral (figura 1)⁸.

A síndrome de deficiência de GLUT 1 apresenta um amplo espectro de manifestações clínicas⁷.

Em cerca de 90% dos afetados apresentarão os sintomas clássicos da doença, caracterizados por convulsões de início antes dos dois anos de idade, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, disartria, microcefalia pós-natal e distúrbios do movimento, como distonia, ataxia e coreia. Porém, dez por cento dos pacientes apresentarão sintomas atípicos, caracterizados por ataxia intermitente, coreatetose, distonia e hemiplegia⁷.

Observou-se uma correlação entre o tipo específico de variante patogênica em *SLC2A1* e a expressividade fenotípica. Sabe-se que as variantes *missenses* ocorreram predominantemente no espectro clínico leve, enquanto as variantes *nonsense*, *frameshift* e deleções de exons estão relacionadas a fenótipos clínicos mais graves¹¹.

Em especial, a variante p.Thr295Met se correlaciona a fenótipo clássico de apresentação da doença.

O diagnóstico da síndrome da deficiência de GLUT 1 é confirmado em indivíduos que apresentem os achados clínicos sugestivos, hipoglicorraquia com glicose plasmática normal (relação glicose no liquor / glicose plasmática menor do que 0,45) e a identificação de uma variante patogênica em heterozigose (ou raramente, em homozigose) no gene *SLC2A1*⁹.

Indivíduos que apresentam dois dos três requisitos para a confirmação diagnóstica (achados clínicos, hipoglicorraquia e variante patogênica no gene *SLC2A1*), não têm a confirmação diagnóstica, mas podem ser definidos como “provável Síndrome da deficiência de GLUT1”. Já indivíduos que preenchem apenas um dos critérios podem ser definidos como “possível Síndrome da Deficiência de GLUT1”⁸.

O tratamento com dieta cetogênica está indicado para pacientes classificados como síndrome da deficiência de GLUT 1 – confirmada ou “síndrome da deficiência de GLUT 1 provável”. Pacientes classificados como “síndrome da deficiência de GLUT 1 – possível” podem ser avaliados individualmente sobre a possibilidade de início.

A dieta cetogênica é altamente eficaz no controle das convulsões, distúrbios do movimento e na aquisição de habilidades neuropsicológicas e é geralmente bem tolerada pelos pacientes diagnosticados com a Síndrome da Deficiência de GLUT1¹⁰.

Muito pouco se sabe sobre a história natural da Síndrome da Deficiência de GLUT 1. Estimativas exatas sobre a prevalência da doença ainda não puderam ser feitas. Registros de pacientes com a condição podem ajudar na definição de aspectos epidemiológicos, melhor compreensão do curso da doença, na melhor delimitação do fenótipo e na correlação genótipo-fenótipo.

Atualmente existe um registro mundial de pacientes com diagnóstico da Síndrome da Deficiência de GLUT 1 (<https://www.g1dregistry.org>). Trata-se de um questionário de autoavaliação, voluntário disponível aos pacientes em todo o mundo. O registro está alocado no Health Insurance Portability and Accountability Act — servidores do Centro Médico do Sudoeste do Texas. Através do registro é possível esclarecer desafios em torno do diagnóstico e tratamento de pacientes com a condição e apresenta uma oportunidade de explorar fenótipos, histórico de tratamento e genótipos.

Apesar da iniciativa, estimativas de bases de populações afetadas específicas ainda são escassas. Não existem estudos que sobre a epidemiologia, apresentação fenotípica e genotípica de pacientes com diagnóstico da Síndrome da Deficiência de GLUT 1 na população brasileira.

O objetivo deste estudo é apresentar a experiência do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – RS no acompanhamento clínico de pacientes com Síndrome da Deficiência de GLUT1 que foram tratados com dieta cetogênica clássica.

2. RELATOS DOS CASOS

Caso 1

Paciente do sexo masculino, atualmente com 36 anos e 4 meses > Histórico de primeira crise convulsiva aos 8 meses de idade. Apresentou atraso no desenvolvimento neuropsicomotor: andou aos 2 anos e 6 meses. Tem alteração na marcha, ataxia e atraso na fala. Aos 30 anos de idade foi submetido a painel molecular amplo, evidenciada variante patogênica em heterozigose no gene SLC2A1:c.557T>C; p.Trp186*.

Paciente não tem análise de glicose no líquido. Logo após o diagnóstico foi iniciada dieta cetogênica clássica. Atualmente encontra-se há 63 meses em dieta cetogênica na proporção de 3:1. Após o início da dieta cetogênica houve controle das crises convulsivas, melhora da marcha, cognição e fala. No início da dieta foi relatado náusea e vômito que melhorou com o tempo, sem a necessidade de novas intervenções.

Caso 2

Paciente do sexo feminino de 5 anos e 6 meses. Histórico de crise convulsiva aos 8 meses de idade, andou aos 2 anos e 6 meses. Apresentava alteração na marcha, ataxia e atraso na fala. Realizado painel de doenças tratáveis que evidenciou: *SLC2A1:c.884C>T (p.Thr295Met), em heterozigose, patogênica. Iniciada dieta cetogênica aos 3 anos e 2 meses.*

Iniciou dieta cetogênica com 3.3 apresentava epilepsia antes do início da dieta cetogênica apresentava crises convulsivas. Atualmente há 27 meses em dieta cetogênica e há 24 meses sem crises convulsivas. Além do controle das crises convulsivas houve melhora na marcha, cognição e ataxia. Não houve relato de nenhum efeito colateral associado a dieta.

Caso 3

Paciente do sexo masculino, idade 4 anos e 2 meses. Histórico de parada comportamental com 1 ano e 4 meses. Apresentou atraso de fala, ataxia, relação de glicose no líquido (32)/ glicose plasma (75): 0,42. Idade,. Aos anos foi realizado sequenciamento completo do exoma que evidenciou; *SLC2A1:c.855_856insTT; p. Gly286Leufs*55, em heterozigose. Iniciada dieta cetogênica aos 3 anos. O paciente não apresentava crises convulsivas anteriormente ao início da dieta cetogênica. O paciente está há 14 meses em dieta cetogênica clássica na proporção de 2,5:1. Houve melhora relatada na marcha, cognição e ataxia. Não houve relato de efeitos adversos.*

Caso 4

Paciente do sexo masculino, idade 7 anos e 7 meses. Histórico de crise convulsiva desde os 3 meses de idade, microcefalia, ataxia e espasticidade, caminhou sem apoio aos 5 anos. Realizou paralisia cerebral, que *SLC2A1:c.1075G>T; p.Glu359** heterozigose Patogênica, iniciada dieta cetogênica aos 7 anos e 1 mês.

O paciente apresentava crises convulsivas anteriormente ao início da dieta cetogênica. Iniciada dieta cetogênica clássica na proporção de 3:1. Paciente há 7 meses em dieta cetogênica e há 28 meses sem crises convulsivas. Houve melhora relatada na marcha. Como efeito colateral relatado estava a perda de peso.

Caso 5

Paciente do sexo feminino de 9 anos e 3 meses. Histórico de crises convulsivas desde os 10 meses de idade, associada a ataxia e atraso na fala. Realizou sequenciamento completo do exoma com 8 anos e 7 meses que evidenciou: *SLC2A1:c.1075G>T; p.Glu359** heterozigose Patogênica. Iniciada dieta cetogênica aos 8 anos e 8 meses.

Iniciou a dieta cetogênica com 8.7 anos. Apresentava crises convulsivas anteriormente ao uso da dieta cetogênica. Atualmente em dieta cetogênica clássica na proporção de 2,5/1. Está há 6 meses em dieta cetogênica e há 5 meses sem crises convulsivas. Outros parâmetros de

melhora fora a marcha e ataxia. Como efeito colateral relatado está a constipação intestinal e hipoglicemia.

Caso 6

Paciente com diagnóstico de deficiência de GLUT1 aos 7 anos e 1 mes. Tem histórico de crises convulsivas. Está em avaliação para o início da dieta cetogênica.

Table 1 – Description of patients included

| Results | Case 1 | Case 2 | Case 3 | Case 4 | Case 5 | Case 6 |
|--------------------------------|---|-------------------------------|--|--|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Age/sex | 35 y / M | 5 y 3 m / F | 3 y 10m | 7 y 5 m | 8 y 10 m F | 7 y 1 m M |
| Genotype | SLC2A1;c.557T>C; p.Trp186* | SLC2A1;c.884C>T p.Thr295 Met, | SLC2A1;c.855_856insTT; p.Gly286Leufs*55, | SLC2A1;c.1075G>T; p.Glu359* | SLC2A1c.115-1_115-2delAG, | |
| Age at diagnosis | 30 y | 3 y | 3 y | 7 y | 8 y 8 m | 7 y |
| Epilepsy before CD | Yes | Seizures since 8 months | Absence seizures at 1 to 4 months | Seizures since 8 months. Last seizure at 5 years old | Seizures since 10 months | Seizures |
| Other manifestations | Intellectual disability and spastic paraparesis | Speech delay | Delay in neuropsychomotor development, hypotonia, speech delay | Delay in neuropsychomotor development, ataxia and microcephaly | Delay in neuropsychomotor development | Delay in neuropsychomotor development |
| Start age DC | 31 y 1 m | 3 y 4 m | 3 y | 7ya 1 m | 8 y 9 m | - |
| time CD | 5 y | 1y11 m | 10 m | 4 m | 2m | - |
| Type / proportion | Classic/ 3:1 | Classic/ 4:1 | Classic/2,5:1 | Classic/ 2,1:1 | Classic/3:1 | - |
| Epilepsy after CD | No seizures since november 2018 | No seizures. since july 2020 | No seizures. since july 2020 | - | No seizures 1 month ago | - |
| Other clinical findings | Improved gait and speech | Melhora na marcha e na ataxia | Improved gait and ataxia | Improvement in gait | Improvement in gait | - |

| | | | | | | |
|-----------------------------|-------------------------|----|-----------|-----------|--------------|---|
| Most common adverse effects | Nausea and constipation | No | Agitation | Agitation | Constipation | - |
|-----------------------------|-------------------------|----|-----------|-----------|--------------|---|

DISCUSSÃO

Cinco pacientes, três do sexo masculino, com idade entre três anos e sete meses e 35 anos foram incluídos no estudo. Todos os pacientes apresentavam diagnóstico clínico e genético da Síndrome da Deficiência do Transportador de GLUT1. Pacientes apresentavam atraso variável do desenvolvimento neuropsicomotor e distúrbio de movimento. Quatro pacientes tinham histórico de convulsão. Todos realizam tratamento com dieta cetogênica. A idade ao diagnóstico variou entre 3 e 30 anos. A idade de início da dieta também variou de três anos a 30 anos. Três pacientes apresentavam crises convulsivas no momento do início da dieta cetogênica e houve controle das crises após o início da dieta. Os efeitos colaterais mais comumente relatados foram náusea e constipação intestinal. Houve melhora nos sintomas de ataxia e do atraso motor em todos os pacientes.

Na Síndrome da deficiência de GLUT1, o transporte de glicose no cérebro encontra-se deficiente, causando déficit energético e justificando as manifestações neurológicas. Os sintomas geralmente melhoram substancialmente quando uma dieta cetogênica é iniciada precocemente. Nesse sentido, o diagnóstico deve ser estabelecido precocemente pela possibilidade do sucesso terapêutico com o manejo nutricional adequado.

CONCLUSÃO

REFERÊNCIAS

