

## **Síndrome de deficiencia del transportador de glucosa tipo 1. Reporte de un caso de rehabilitación**

### **Glucose transporter type1 deficiency syndrome. A case report**

**Dra. Milene Sánchez del Río, Lic. Jorge A Mateo Díaz, MSc. Lic. Yolanda Aguilera Martínez, Dr. Pablo O Castillo Monterrey**

Instituto de Neurología y Neurocirugía "Dr. Rafael Estrada". La Habana. Cuba

---

#### **RESUMEN**

El síndrome de deficiencia del transportador de glucosa cerebral tipo 1, es un desorden metabólico raro que comúnmente suele manifestarse por epilepsia refractaria al tratamiento, retardo del neurodesarrollo, trastornos del movimiento y otras manifestaciones asociadas a hipoglucorraquia. La dieta cetogénica constituye su estándar de tratamiento. Se presenta el caso de una escolar de 10 años de edad con diagnóstico de este síndrome, único paciente reportado en Cuba. El presente trabajo tiene como objetivo determinar la repercusión de las manifestaciones clínicas de la enfermedad en el desempeño funcional de la paciente y determinar las variaciones neurológicas, funcionales y complicaciones a corto plazo ante la introducción del ejercicio. Se detectó variación en la función motora gruesa tras un programa de fisioterapia. La paciente toleró el ejercicio submáximo sin fatiga y sin complicaciones.

**Palabras clave:** transportador de glucosa tipo 1, dieta cetogénica, ejercicio.

---

#### **SUMMARY**

Glucose transporter type1 deficiency syndrome is a rare metabolic disorder that classically is characterized by drug resistant seizures, neurodevelopmental delay, movement disorders and other manifestations associated to hypoglycorrhachia. The ketogenic diet is its standard of care. This is a 10 years old girl diagnosed with this syndrome, the only patient reported in Cuba. The goal of this investigation is to determine the impact of clinical manifestations on the patient functional

performance and to determine neurological, functional changes and early onset complications induced by the introduction of physical exercise. There was variation in the gross motor function after the physiotherapy program. Submaximal exercise was well tolerated by the patient without fatigue or complications.

**Keywords:** Glucose transporter type1, ketogenic diet, exercise.

---

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de deficiencia del transportador de glucosa cerebral tipo 1 (GLUT-1 DS) es un desorden metabólico raro donde existe un impedimento del transporte de la glucosa al cerebro a consecuencia de una mutación en el gen SLC2A1<sup>1,2</sup>. En su fenotipo clásico la enfermedad se manifiesta por crisis epilépticas refractarias a tratamiento, retardo del neurodesarrollo y complejos trastornos del movimiento caracterizados por ataxia, distonía, corea, mioclonias (Fig.). Estos pueden aparecer en cualquier combinación y ser paroxístmicos, continuos o continuos con fluctuaciones en cuanto a la severidad, también pueden ser influenciados por factores externos como el ayuno, la fiebre o las infecciones. Otras manifestaciones que pueden estar presentes son: microcefalia adquirida, desaceleración del perímetro cefálico, disfunción cognitiva, trastornos del lenguaje y del tono muscular. En su fenotipo no clásico, la enfermedad puede manifestarse de forma diferente<sup>3,4</sup>.



**Fig.** Trastornos del movimiento en un paciente con GLUT-1 DS.

El metabolismo cerebral de la glucosa, que es bajo durante la etapa fetal, se incrementa de forma lineal después del nacimiento y alcanza su pico máximo alrededor de los 3 años de vida, manteniéndose elevado durante la primera década para después descender gradualmente en la segunda hasta alcanzar la tasa de utilización de la glucosa observada en los adultos jóvenes. Por ello se infiere que el riesgo de expresión de las manifestaciones clínicas de la enfermedad es bajo durante la etapa fetal para incrementarse después durante la infancia temprana.<sup>5</sup>

Asociado a las manifestaciones clínicas, para apoyar el diagnóstico, resulta significativo el hallazgo de bajas concentraciones de glucosa en el líquido cefalorraquídeo (hipoglucorraquia) en ausencia de hipoglicemia, aunque el diagnóstico definitivo se realiza mediante estudios genéticos que confirmen la mutación del gen SLC2A1<sup>2-7</sup>.

La dieta cetogénica resulta altamente efectiva en el control de las crisis epilépticas (80 %) reportándose también mejoría de los trastornos del movimiento, de la marcha y de la función cognitiva, pues los cuerpos cetónicos, al utilizar otro tipo de transportadores para atravesar la barrera hematoencefálica, pueden ser utilizados como energía alternativa para el metabolismo cerebral y suplir el 70 % de las necesidades del cerebro pero para ello los niveles de cetonas en sangre deben alcanzar valores entre 4 y 5 mmol/L.<sup>4,5</sup>

Aunque la dieta cetogénica generalmente se refiere como bien tolerada, no es del todo benigna, ya que tiene efectos indeseables a corto y a largo plazo, algunos predecibles, prevenibles y tratables, entre ellos la deshidratación, la hipoglicemia, la acidosis, los trastornos gastrointestinales, renales, cardiovasculares, hepáticos, óseos entre otros.<sup>8-11</sup>

En Cuba es un trastorno raro, solo ha sido reportado un caso, diagnosticado en el Instituto de Neurología y Neurocirugía (INN). En la literatura se encuentran diversos estudios sobre la enfermedad pero ninguno relacionado con la influencia del ejercicio físico los pacientes.

El presente trabajo tiene como objetivo determinar la repercusión de las manifestaciones clínicas de la enfermedad en el desempeño funcional de la paciente y determinar las variaciones neurológicas, funcionales y complicaciones a corto plazo ante la introducción del ejercicio.

## REPORTE DEL CASO

Escolar femenina de 10 años de edad en el momento de la consulta, con antecedentes de padres sanos, jóvenes y no consanguíneos; ingresada en el INN para realizar estudio evolutivo. Antecedentes pre natales, perinatales negativos y postnatales aparentemente normales hasta la edad de 5 meses en que sus padres notan cierta torpeza para realizar los volteos. Alrededor de esta edad tiene un primer evento convulsivo, que se repite meses después y se indica tratamiento antiepiléptico. A partir de ese momento se evidencia el retardo en la adquisición de habilidades acordes a su edad e inicia fisioterapia con impresión diagnóstica de una lesión estática del sistema nervioso central. Gradualmente adquirió hitos del desarrollo, de forma tal que alrededor de los 18 meses logra ambulación independiente aunque con cierta inestabilidad. Entre los 3 y 4 años comienza con movimientos involuntarios y trastornos de la marcha, razón por la cual fue admitida en Centro Nacional de Rehabilitación Hospital "Julio Díaz" donde mostró buena evolución. A los 5 años, cuando inicia la vida escolar, aparecen posturas anómalas, movimientos involuntarios que dificultaban progresivamente la realización de actividades manuales y principalmente la ambulación, de forma tal que fue necesario el uso de silla de ruedas para desplazamientos mayor de 20 m. Asociado a ello coexistían trastornos del habla y el lenguaje; mostraba conducta hiperactiva, con dificultad marcada para la concentración, además, las crisis epilépticas se tornaron muy frecuentes y de difícil control. En el año 2011, con estos antecedentes, cuadro clínico y determinación de bajas concentraciones de glucosa en el líquido cefalorraquídeo (hipoglucorraquia) en ausencia de hipoglicemia, en el

INN se realizó el diagnóstico de síndrome de deficiencia del transportador de glucosa tipo 1. Se indicó la dieta cetogénica, con total regresión de crisis epilépticas y mejoría de los trastornos del movimiento y funciones cognitivas. Se realizó interconsulta con la especialidad de Medicina Física y Rehabilitación por presentar trastornos de la coordinación, el equilibrio y la marcha para su evaluación y orientación terapéutica.

### Evaluación del paciente

Al examen físico se constató marcha independiente con amplia base de sustentación, incoordinada, con presencia de movimientos involuntarios de tronco y miembros tipo distónicos y coreicos. En reposo se observó movimientos distónicos en los miembros inferiores caracterizados por desviación del pie hacia la línea media con extensión del primer artejo, fuerza muscular conservada, dismetría, disdiadococinesia, control esfinteriano vesical y anal sin dificultades; paciente cooperativa.

Se realizó el test de caminata de 6 min al inicio. La distancia recorrida fue de 375 m (representa un 57 % de los valores predichos para su sexo y edad comparada con niños sanos), no hubo detenciones de la marcha durante el test, la intensidad del ejercicio percibida fue de ligero a moderada según escala de Borg y se evidenció empeoramiento de los trastornos del movimiento a medida que progresaba la prueba.

Se aplicó la escala Gross Motor Function Measure- 88 (GMFM-88) al inicio y al final del programa de tratamiento. Se detectó afectación en todas las dimensiones exploradas, las más afectadas fueron las relacionadas con actividades como: caminar, correr, saltar y bipedestación. Al concluir el tratamiento se pudo evidenciar el aprendizaje de habilidades motoras en todas las dimensiones exploradas durante dicho periodo (Tabla 1).

**Tabla 1.** Función motora gruesa según GMFM- 88 inicial y final de programa de fisioterapia

Dimensión	% pretratamiento	% postratamiento
A: decúbito y rolado	90,1 %	92 %
B: sedestación	98,3 %	100 %
C: gateo y marcha en 2 puntos	85,7 %	88 %
D: bipedestación	82 %	91 %
E: caminar, correr, saltar	59,7 %	62 %
Total	83,16 %	86,6 %

A partir de datos obtenidos en el interrogatorio, el examen físico y la evaluación funcional, se confeccionó programa de fisioterapia a realizar durante el periodo de hospitalización (Tabla 2).

En cada sesión se determinaron cifras de glicemia y cuerpos cetónicos en sangre capilar al inicio y final de las mismas (Tabla 3).

**Tabla 2.** Programa de Fisioterapia

Tipo de programa	Personalizado, supervisado, con periodos de reposo intercalados
Intensidad del ejercicio	Percepción del esfuerzo entre 11 y 14 (ligero a moderado) según escala de Borg
Duración	3 h de kinesioterapia con periodos de reposo intercalados, dividida en dos sesiones de trabajo
Frecuencia	5 veces por semana
Modalidades terapéuticas	Ejercicios en colchoneta: fortalecedores, de equilibrio, coordinación, ejercicios funcionales de independización Ejercicios respiratorios Entrenamiento de la marcha Mesa universal
Otros aspectos	Aporte de suficiente líquido, dieta según estricto horario, dosificación de glucemia y cetonas en sangre capilar previo y postejercicio

**Tabla 3.** Determinación en sangre capilar de glucosa y cuerpos cetónicos en cada sesión de ejercicios

Determinación en sangre capilar	Promedio Pre-ejercicio	Promedio Post- ejercicio
Glucemia	86 mg/dL	72,5 mg/dL
Cuerpos cetónicos	4,9 mmol/L	5,2 mmol/L

## DISCUSIÓN

La prueba de caminata de 6 min es un test funcional y submáximo, disponible para evaluar la capacidad física en pacientes y refleja la capacidad del mismo para realizar actividades cotidianas. Tienen como objetivo evaluar la tolerancia al ejercicio mediante de la provocación de un estrés fisiológico en los sistemas cardiorrespiratorio y muscular en condiciones de demanda aeróbica<sup>12-14</sup> y se considera como un excelente instrumento de evaluación en pacientes con GLUT-1 DS<sup>15</sup>, permite determinar la tolerancia al ejercicio, realizar análisis de la marcha, evaluar severidad de la enfermedad y evolución periódica del paciente. Su aplicación permitió conocer que, a pesar que la velocidad de la marcha fue menor en comparación con niños sanos de su mismo sexo y edad, la paciente toleró, sin fatiga, el ejercicio submáximo, lo cual se relaciona con el estudio realizado por Blumenschine y cols<sup>15</sup>, de forma tal que se puede inferir que la paciente es capaz de realizar, sin fatigarse, muchas de las actividades de la vida diaria acordes a su edad y un programa de rehabilitación de intensidad leve a moderada. Las disquinesias inducidas por el ejercicio físico son ampliamente descritas en la literatura y forman parte de las manifestaciones clínicas de la enfermedad.<sup>1-5</sup>

La *Gross Motor Function Messure* fue diseñada por Russell et al en 1989 como una escala específica para detectar cambios en la función motora gruesa a lo largo del tiempo en niños con parálisis cerebral, pero su uso ha sido ampliado en otras enfermedades<sup>16-18</sup>. En el presente caso permitió identificar, de forma objetiva, las alteraciones presentes en cada dimensión de la misma, establecer objetivos de tratamiento y diseñar programa de tratamiento, asimismo permitirá apreciar evolución clínica y respuesta a la terapia física. A pesar del corto periodo de

tratamiento se evidenció aprendizaje de algunas habilidades motoras. No fue posible comparar estos resultados con otros similares.

La deshidratación, la hipoglicemia y la acidosis metabólica son complicaciones a corto plazo descritas en pacientes tratados con dieta cetogénica<sup>8-10</sup>. Al parecer, si se garantiza el aporte suficiente y controlado de líquidos, así como el cumplimiento estricto del horario de la dieta, es posible que el paciente portador de esta enfermedad tolere intensidades de actividad física submáxima sin que aparezcan complicaciones y mantenga una cetonemia entre 4-5 mmol/L capaz de garantizar al cerebro la energía necesaria.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. D.C. De Vivo, R.R. Trifiletti, R.I. Jacobson, G.M. Ronen, R.A. Behmand, S.I. Harik. 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.
2. Leen WG, Klepper J, Verbeek MM, Leferink M, Hofste T, Van Engelen BG, et al. Glucose transporter-1 deficiency syndrome: the expanding clinical and genetic spectrum of a treatable disorder. *Brain.* 2010; 133: 655-70.
3. Wang D, Pascual JM, Yang H, Engelstad K, Jhung S, Peng R, et al. Glut-1 Deficiency syndrome: clinical, genetic, and therapeutic aspects. *Ann Neurol.* 2005; 57:111-118.
4. Pong AW, Geary BR, Engelstad KM, A Natarajan, H Yang, De Vivo DC. Glucose transporter type I deficiency syndrome: Epilepsy phenotypes and outcomes. *Epilepsia.* 2012; 53(9):1503-10.
5. Wang D, Pascual JM, De Vivo D. Glucose Transporter Type 1 Deficiency Syndrome. 2002 Jul 30. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al., eds. *GeneReviews™* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2014.
6. Klepper J, Wang D, Fischbarg J, Vera JC, Jarjour IT, O'Driscoll KR, et al. Defective glucose transport across brain tissue barriers: a newly recognized neurological syndrome. *Neurochem Res.* 1999b; 24: 587-94.
7. Klepper J, Voit T. Facilitated glucose transporter protein type 1 (GLUT1) deficiency syndrome: impaired glucose transport into brain—a review. *Eur J Pediatr.* 2002; 161: 295-304.
8. Kang H, Chung DE, Kim DW, Kim HD. Early- and late-onset complications of the ketogenic diet for intractable epilepsy. *Epilepsia.* 2004; 45(9):1116-23.
9. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, Ballaban-Gil KR, Bergqvist AGC, Blackford R, et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: Recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia.* 2008; 1-14.
10. López N. Dieta Cetogénica. *Gastrohnp.* 2011; 13 (2) Suppl 1: 11-19.

11. Raimann X, Marín V, Burón V, Devilat M, Ugalde A. Dieta cetogénica en epilepsia refractaria: Eficacia, evolución y complicaciones a largo plazo. Rev Chil Pediatr. 2007; 78 (5): 477-81.
12. Li AM, Yin J, Yu CC, et al. The six-minute walk test in healthy children: reliability and validity. Eur Respir J. 2005; 25:1057-1060.
13. Geiger R. Six-Minute Walk Test in Children and Adolescents. J Pediatr. 2007; 150:395-9.
14. Gatica D, Puppo H, Villarroel A, San Martín I, Lagos R, Montecino JJ, Lara C, et al. Valores de referencia del test de marcha de seis minutos en niños sanos. Rev Med Chile. 2012; 140: 1014-21.
15. Blumenschine M, Montes J, Rao A, Alter A, Engelstad K, De Vivo D. The Six-Minute Walk Test Captures Weakness and Gait Abnormalities in Glut 1 Deficiency Syndrome. Neurology. 2014; 82 (10): P2.333.
16. Russell DJ, Rosebaum PL, Cadman DT, Gowland C, Hardy S, Jarvis S. The Gross Motor Function Measure: a means to evaluate the effects of physical therapy. Dev Med Child Neurol. 1989; 31:341-52.
17. Cobo EA, Quino AC, Díaz DM, Chacón MJ. Escala Gross Motor Function Measure. Una revisión de la literatura. Ciencia & Salud. 2014; 2(8):11-21
18. Nordmark E, Hagglund G, Jarnlo GB. Reliability of the Gross Motor Function Measure in cerebral palsy. Scand J Rehabil Med. 1997; 29:25-8.

Recibido: 21 de septiembre de 2015

Aceptado: 15 de diciembre de 2015

Dra. *Milene Sánchez del Río*. Email: milene.sanchez@inn.sld.cu