

# Encefalopatia por deficiência de GLUT-1: relato de caso

## Encephalopathy by GLUT-1 deficiency: case report

Renato Arantes Lima Simões<sup>1</sup>, Thaís Nabhan<sup>2</sup>, Lara Godela Delatore<sup>1</sup>, Roberta Molinari Gazola<sup>1</sup>, Regina Célia Ajeje Pires de Albuquerque<sup>3</sup>, Debora de Cassia Tomaz Fernandes<sup>4</sup>

### RESUMO

**Importância do problema:** A Síndrome da Deficiência do Transportador de Glicose tipo 1 (GLUT1DS), descrita pela primeira vez por De Vivo em 1991, é causada por um deficitário transporte de glicose na barreira hematoencefálica e nos astrócitos devido à mutações na maioria das vezes *de novo* heterozigóticas no gene SLC2A1, responsável pela codificação do transportador de glicose tipo 1 (GLUT-1). Essa mutação limita a disponibilidade de glicose cerebral, levando a sua deficiência energética, sendo o mecanismo gerador de suas manifestações clínicas. Os sintomas sugestivos são convulsões, atraso no desenvolvimento, microcefalia, hipotonia, espasticidade e complexas alterações no movimento, consistindo de ataxia e distonia. Em pacientes GLUT1DS, substratos energéticos alternativos são de fundamental importância. Inúmeros trabalhos recomendam a utilização da dieta cetogênica de maneira imperiosa como mecanismo padrão ouro de tratamento. Esta, nos primeiros anos de vida em pacientes com GLUT1DS, garante um melhor resultado cognitivo e melhora nos aspectos psicomotores. **Comentários:** A GLUT1DS, por ser uma doença de recente descoberta, ter poucos casos descritos na literatura, características clínicas heterogêneas e falta substancial de casuística é muitas vezes subdiagnosticada. Nesse sentido, critérios de suspeição e algoritmos diagnósticos se fazem necessários. Dessa maneira, o objetivo deste artigo é chamar a atenção da comunidade médica brasileira para essa síndrome, com vistas a incrementar seu diagnóstico e melhorar o prognóstico de epilepsias de difícil controle.

**Palavras-chave:** Epilepsia. Dieta Cetogênica. Proteínas Facilitadoras de Transporte de Glucose.

### ABSTRACT

Glut-1 deficiency syndrome (GLUT1DS), first described by De Vivo in 1991, is caused by a deficient glucose transport in the blood-brain barrier and astrocytes by heterozygous mutations, mostly *de novo*, in the gene SLC2A1 encoding the glucose transporter type 1 (GLUT-1). This mutation limits the availability of cerebral glucose leading to energy deficiency, which is the underlying mechanism of the clinical manifestations. The suggestive symptoms are convulsions, developmental delay, microcephaly, hypotonia, spasticity, and complex changes in movement consisting of ataxia and dystonia. In

1. Discente do curso de medicina da Faculdade Ceres (FACERES), São José do Rio Preto-SP, Brasil.
2. Discente do curso de medicina da UNILAGO, São José do Rio Preto-SP, Brasil.
3. Docente do curso de medicina da FAMERP, São José do Rio Preto-SP, Brasil.
4. Docente do curso de medicina da FACERES, São José do Rio Preto-SP, Brasil.

CORRESPONDÊNCIA:  
Renato Arantes Lima Simões  
Avenida Anísio Haddad, nº 7700  
15080-310 – São José do Rio Preto/SP – Brasil  
[renato-simoes@hotmail.com](mailto:renato-simoes@hotmail.com)

Recebido em 13/10/2018  
Aprovado em 22/02/2019

GLUT1DS patients, alternative energy substrates are of fundamental importance. Numerous studies recommend the use of a ketogenic diet in an imperative manner as a gold standard therapy method. This diet, in the first years of life in patients with GLUT1DS, guarantees a better cognitive result and improvement in psychomotor aspects. Because GLUT1DS is a disease of recent discovery, with a few cases described in the literature, heterogeneous clinical features and a substantial lack of casuistry is often underdiagnosed. In this sense, suspicion criteria and diagnostic algorithms become necessary. Thus, the purpose of this article is to draw the attention of the Brazilian medical community to this syndrome to increase its diagnosis and improve the prognosis of difficult-to-control epilepsy.

**Keywords:** Epilepsy. Diet, Ketogenic. Glucose Transport Proteins, Facilitative.

## INTRODUÇÃO

O cérebro é um órgão de alto requerimento energético em humanos.<sup>1</sup> Embora represente somente 2% do peso corporal, no organismo em repouso, recebe cerca de 15% do débito cardíaco sanguíneo, consome 20% do oxigênio corporal e utiliza 25% da glicose corporal total.<sup>2</sup> Já em crianças, o consumo de glicose pode chegar a até 80% do suprimento de glicose corporal total.<sup>3</sup>

A difusão da glicose através da barreira hematoencefálica é facilitada pelo transportador de glicose tipo 1 (GLUT-1), uma glicoproteína de membrana presente em eritrócitos, na microcirculação cerebral e astrócitos.<sup>4</sup> É a responsável exclusiva pelo transporte de glicose no sistema nervoso central (SNC). O gene SLC2A1, presente no braço curto do cromossomo 1, é o responsável pela codificação dessa glicoproteína.<sup>2,5</sup> Mutações ou deleções nesse gene resultam em sua perda de função, alterando o transporte de glicose no SNC.<sup>2</sup> A disponibilidade insuficiente de glicose ocasiona uma deficiência energética cerebral, sendo provavelmente deletéria para o desenvolvimento e impeditiva para o funcionamento normal do SNC.<sup>2</sup>

Em 1991, um trabalho pioneiro realizado por De Vivo *et al.* (1991)<sup>6</sup> reportou dois pacientes com uma nova síndrome clínica caracterizada por encefalopatia epiléptica de início na infância associada com atraso no desenvolvimento neurológico, desaceleração do perímetro cefálico, microcefalia adquirida, incoordenação e espasticidade. Nomeada de Síndrome da Deficiência do Transportador de Glicose Tipo 1 (GLUT1DS), tem sido investigada ao longo dos anos por diversos grupos de pesquisa. Até 2012, somente 200 pacientes foram identificados com a doença em todo o mundo, porém, um grande número pode

estar subdiagnosticado, devido ao seu complexo e pleiotrópico fenótipo.<sup>7</sup>

A maioria dos pacientes com GLUT1DS apresenta mutações heterozigóticas *de novo*, resultando em casos esporádicos.<sup>5</sup> Foram descritas formas familiares, cuja herdabilidade manifesta-se através de transmissão autossômica dominante e também autossômica recessiva, embora nesta última esteja ligada a mutações com menos efeitos funcionais no transporte de glicose.<sup>2</sup> Casos de mutações bialélicas no gene SLC2A1 (homozigóticos) são letais na maioria dos casos intra-útero.<sup>8</sup> A idade de início das manifestações clínicas é variada<sup>5</sup>, porém, a maioria dos casos relatados é com crianças abaixo de um ano.<sup>5,6,7</sup>

Em artigo de revisão, autores franceses<sup>2</sup> caracterizaram de forma ampla o espectro de sinais clínicos da GLUT1DS, realizando uma interligação entre o fenótipo clássico (84% dos pacientes) com outras formas de manifestação da doença. A base dos sinais clínicos da "forma clássica" é manifestada pela presença de epilepsia fármaco-resistente, atraso no desenvolvimento, microcefalia adquirida, espasticidade, ataxia e distúrbios mistos do movimento. Junto ao fenótipo clássico, podem também estar presentes as "manifestações clínicas permanentes", que compreendem distúrbios crônicos da marcha (ataxia e/ou espasticidade), síndrome cerebelar (disartria), distúrbios de movimentos complexos (distonia, coreoatetose, mioclonia e tremor), função cognitiva prejudicada (problemas no aprendizado) e atraso psicomotor. Os eventos relacionados a "manifestações clínicas paroxísticas" incluem diversos tipos de epilepsias, disforias, fraqueza, paralisias e letargias paroxísticas.

Considerando os aspectos clínicos e as bases fisiopatológicas citadas, observou-se que, para o completo desenvolvimento e manutenção das ati-

vidades neuronais em pacientes GLUT1DS, substratos energéticos alternativos são de fundamental importância. O cérebro não é adaptado ao uso de aminoácidos ou gordura para sua produção energética. Para isso, no fígado, ácidos graxos são convertidos em corpos cetônicos, substâncias capazes de penetrar no SNC por difusão facilitada mediada por transportadores de monocarboxilato 1 (MCT1).<sup>3</sup> Esse mecanismo é particularmente efetivo em bebês e crianças pequenas, em que a extração de corpos cetônicos é cerca de três a quatro vezes maior que em adultos.<sup>4</sup>

Baseado nesse conhecimento metabólico, inúmeros trabalhos recomendam a utilização da dieta cetogênica de maneira imperiosa como mecanismo padrão ouro de tratamento.<sup>7,9</sup> Desenvolvida na Universidade John Hopkins, representa uma dieta com altos teores de gordura e conteúdo restrito de carboidratos (por exemplo: 4 gramas de gordura para cada 1 grama de proteína e carboidratos combinados), mimetizando o estado catabólico do jejum, em que o metabolismo da glicose é substituído pela formação dos corpos cetônicos.<sup>3</sup> A introdução de dieta cetogênica nos primeiros anos de vida em pacientes com GLUT1DS garante um melhor resultado cognitivo e melhora os aspectos psicomotores.<sup>3</sup>

## HISTÓRIA CLÍNICA

L.H.F, masculino, três anos, natural e procedente de São José do Rio Preto - SP, primeiro filho de pais não consanguíneos, gravidez sem intercorrências, nasceu de parto cesárea, com peso ao nascimento de 3270 g, choro imediato, alta hospitalar no segundo dia de vida. Com 45 dias de vida, começou a apresentar crises epiléticas evidenciadas por eletroencefalograma (EEG) e caracterizadas por perda de contato com o meio, olhar fixo, hipotonia, palidez cutânea e sialorreia, com duração de aproximadamente 30 segundos, na frequência de três episódios semanais, resistentes ao tratamento com fármacos antiepiléticos. Apresentava, também, movimentos paroxísticos da cabeça e dos olhos com duração de aproximadamente 20 segundos, cerca de dois a três episódios por dia, sem correlação eletrográfica ao exame de vídeo EEG. Foram realizados exa-

mes laboratoriais de rotina e neuroimagem, com todos os resultados dentro da normalidade. Aos sete meses de vida, foi encaminhado ao centro de reabilitação, devido a atraso global do desenvolvimento neuropsicomotor. Aos três anos, apresentava marcha com base alargada e trocava poucos passos com apoio de terceiros, falava poucas palavras, com dificuldade de interação com o meio. Fazia uso de Oxcarbamazepina e Levetiracetam, permanecendo ainda com crises refratárias ao tratamento medicamentoso. Foi então solicitado um painel de epilepsia identificando a mutação no gene SLC2A1. Iniciado tratamento com dieta cetogênica, já no primeiro mês de tratamento as crises epiléticas e os movimentos paroxísticos da cabeça e dos olhos cessaram. Após seis meses do início do tratamento com a dieta cetogênica associada ao uso de Levetiracetam, foi observado melhora importante no estado de alerta, comportamento, socialização, equilíbrio de tronco e da marcha, passando a trocar alguns passos de forma independente.

## DISCUSSÃO

A GLUT1DS, por ser uma patologia recente<sup>6</sup> e com poucos casos descritos na literatura mundial<sup>7</sup>, torna-se um desafio diagnóstico ao clínico que lida com epilepsias na infância. Por suas características heterogêneas e falta substancial de casuística, muitas vezes é subdiagnosticada por não ser considerada dentre as hipóteses conhecidas. Em nosso caso, não foi diferente, visto que L.H.F apresentou o início de suas crises epiléticas aos 45 dias de idade e até os três anos passou por diversos serviços e profissionais sem tratamento eficaz e diagnóstico definitivo.

Ao longo dos anos, nos estudos da GLUT1DS, houve um avanço no entendimento tanto de sua fisiopatologia quanto das estratégias de diagnóstico e tratamento.<sup>2,3</sup> O conhecimento de suas características clínicas e os passos para o diagnóstico são de fundamental importância à medida que casos de difícil resolução são apresentados.

Nesse sentido, o início do processo diagnóstico foi baseado em uma anamnese e exame físico detalhados. Muitos dos sinais clínicos referidos pe-

los pais só foram visualizados em vídeos realizados em residência, possibilitando a equipe avaliar de forma mais precisa os movimentos paroxísticos e determinar seu período de duração. Caracterizamos essa abordagem como de suma importância, visto que, em visitas ao consultório, seria grande a possibilidade de os sinais clínicos estarem ausentes durante a avaliação clínica. Atualmente, diversos trabalhos publicados na literatura médica dispõem materiais suplementares em forma de vídeos, facilitando o reconhecimento de sinais clínicos e síndromes complexas. Com esses recursos, pesquisadores<sup>10</sup> disponibilizaram seus vídeos, o que ajudou nossa equipe a caracterizar os movimentos paroxísticos da cabeça e olhos de L.H.F.

De forma concomitante, foram solicitados exames complementares com o objetivo de melhorar a investigação e descartar outras patologias coexistentes. Primeiramente, o paciente foi submetido a um exame de imagem cerebral por ressonância magnética (RM), com o intuito de descartar processos expansivos, alterações ventriculares e congênitas que eventualmente poderiam estar presentes. Como resultado, não foram evidenciadas alterações morfológicas de qualquer natureza, caracterizando seus achados normais para a idade e condições do paciente. Ausência de anormalidades também são relatadas por diversos autores<sup>2,3,7,8,11</sup> em pacientes com GLUT1DS. Pequenas anormalidades não específicas como leve hipotrofia cerebral<sup>12</sup> e atraso leve na mielinização foram também consideradas. Devido a essas características de normalidade encontradas nos diversos estudos e ausência de características específicas a RM, esse exame não é útil para o diagnóstico de GLUT1DS.<sup>2,7</sup> Dessa forma, consideramos que o exame de imagem é mais relevante para descartar outras patologias, e não para uma investigação mais detalhada sobre GLUT1DS.

Em continuidade às manobras de investigação do caso, o paciente realizou vídeo-EEG, com a finalidade de caracterizar seu quadro clínico. Foi observada discreta desorganização dos ritmos em sono e raros paroxismos de espículas e ondas agudas em regiões frontocentrais, exclusivamente durante o sono, não ocorrendo, entretanto, a presença de crises epileptiformes. Os movimentos observados de cabeça e olhos não apresentaram correlação eletrográfica, caracterizando, dessa

forma, o quadro como movimentos paroxísticos e involuntários, o que está de acordo com estudos<sup>8</sup> que evidenciaram ausência de alterações durante o período interictal e relatam estes serem os padrões mais comuns de ocorrência em seus estudos eletroencefalográficos. Quando anormalidades ocorrem, a presença de descargas generalizadas de pontas ondas ou polipontas ondas com alentecimento focal são os padrões evidenciados. Ausência de achados clássicos e padrões de EEG normais também estão em conformidade com outros estudos.<sup>13,14</sup> Sendo assim, o exame de EEG convencional não se caracteriza como de grande importância na avaliação final para o diagnóstico de GLUT1DS, entretanto, a realização de vídeo-EEG foi determinante na observação de paroxismos com ausência de correlação eletrográfica.

Pacientes com GLUT1DS possuem movimentos oculares paroxísticos anormais<sup>12</sup>, sendo o primeiro evento neurológico em 38% dos pacientes.<sup>15</sup> Esses movimentos foram denominados como olhares sacádicos aberrantes, cujos episódios ocorreram antes dos seis meses de idade em 83% dos pacientes, com preservação da consciência, em sua maioria breves, com frequência variável e ausência de crises epiléticas.<sup>10</sup> Por meio de vídeo, observaram que os movimentos oculares foram rápidos, multidirecionais e frequentemente acompanhados por movimentos da cabeça na mesma direção.<sup>10</sup> A fisiopatologia desse mecanismo permanece desconhecida, porém, postula-se que a deficiência energética nesse período de maturação visual seja um importante fator no desencadeamento desses sinais.<sup>10</sup> Nosso paciente, L.H.F, apresentava, também, movimentos paroxísticos da cabeça e dos olhos com duração de aproximadamente 20 segundos, cerca de dois a três episódios por dia, sem correlação eletrográfica ao exame de vídeo EEG, corroborando os dados de literatura e sugerindo um possível caso de GLUT1DS em vigência.

Em conformidade a esses achados, ausência de diagnóstico etiológico e epilepsias refratárias ao tratamento medicamentoso, a equipe optou pela realização do painel multigene de investigação de epilepsia, que consiste em um teste genético de triagem capaz de investigar mutações em 95 genes relacionados a quadros de epilepsias como principal sintoma. Como resultado, foi

obtida a mutação do gene SLC2A1, característica da GLUT1DS, permitindo, dessa maneira, seu diagnóstico definitivo. Aproximadamente de 70 a 80% dos pacientes com GLUT1DS apresentam mutações no gene SLC2A1<sup>5</sup> e testes genéticos comerciais estão disponíveis em vários países. Consiste na realização de reação em cadeia da polimerase (PCR) com o sequenciamento de todos os 10 exons, avaliação dos locais de união (*splice sites*) e regiões promotoras para a detecção de mutações.

A partir desse ponto, foi iniciada a dieta cetogênica, considerada como tratamento padrão ouro para GLUT1DS<sup>2</sup>, mantendo-se o uso de Levetiracetam. Em apenas um mês de tratamento, constatou-se melhora significativa na frequência e intensidade das crises epiléticas, assim como dos movimentos paroxísticos da cabeça e olhos. Evidentes acréscimos também foram observados em relação à cognição e desenvolvimento neuropsicomotor após completar 6 meses de dieta de forma ininterrupta.

A dieta cetogênica deve ser iniciada o mais precocemente possível e mantida até pelo menos a fase de adolescência.<sup>1,3</sup> Faltam estudos avaliando o real benefício da dieta cetogênica em adultos.<sup>2</sup> Postula-se que sua combinação seja eficaz em estabilizar a função sináptica e limitar a hiperexcitabilidade neuronal.<sup>16</sup> Além disso, pode exercer efeitos neuroprotetores, limitando a produção de espécies reativas ao oxigênio e melhorando as funções mitocondriais, com efeito em aumento de energia celular.<sup>1</sup> Em casos de boa resposta à dieta cetogênica, a melhora nas crises convulsivas, distúrbios paroxísticos e desordens motoras interictais são evidenciadas em poucas semanas ou em meses do início da terapia.<sup>5,13,14</sup> Esses estudos corroboram nossos resultados com a terapia cetogênica em L.H.F, visto que, após iniciado tratamento com dieta cetogênica, já no primeiro mês de tratamento, as crises epiléticas e os movimentos paroxísticos da cabeça e dos olhos cessaram, e, após seis meses, houve melhora do equilíbrio de tronco e da marcha, passando a trocar alguns passos de forma independente. Além dos aspectos motores, observamos melhora importante no estado de alerta, comportamento e socialização do paciente. Esses resultados confrontam alguns trabalhos que não evidenciaram efeitos benéficos da dieta cetogênica nas funções cognitivas

e neurodesenvolvimento.<sup>13,17</sup> Entretanto, diversos autores reportaram que houve melhoras no estado de alerta e atividade quando em uso de dieta cetogênica e que a introdução nos primeiros anos de vida garante um melhor resultado cognitivo.<sup>3</sup>

A dieta cetogênica é composta por altos teores de gordura e quantidades restritas de carboidratos e proteínas, mimetizando o estado de jejum corporal. Dessa forma, o principal combustível energético fornecido ao SNC são os corpos cetônicos, substâncias capazes de penetrar pela barreira hematoencefálica.<sup>3</sup> A dieta cetogênica clássica consiste basicamente de 3 a 4 gramas de gordura para cada 1 grama de proteína e carboidrato combinados. Atualmente alternativas como a dieta utilizando triglicérides de cadeia média (MCTs), dieta modificada de Atkins (MAD; 10 gramas de carboidratos/dia em crianças e 15 gramas em adultos) e o tratamento com baixo índice glicêmico (LGIT) são opções a serem consideradas para casos específicos.<sup>3</sup> É recomendado utilizar a dieta cetogênica 4:1 em bebês com até 1 ano com fenótipos severos e a deita 3:1 em pacientes com a mesma idade apresentando fenótipos leves. Pacientes em fase pré-escolar, escolar, adolescentes e adultos devem ser alimentados com a dieta cetogênica 3:1 apresentando tanto os fenótipos leves quanto severos.<sup>3</sup> Esse padrão (3:1) é utilizado em nosso paciente, sem grandes problemas de adaptação e, como já relatado, com excelente resposta terapêutica. Uma opção aos pacientes em idade escolar, adolescentes e adultos é a administração da MAD em pacientes com sintomas leves. Essa dieta é mais bem palatável, melhor tolerada e apresenta controle efetivo dos sintomas nesses pacientes.

Entretanto, a utilização de dieta cetogênica em pacientes com GLUT1DS não é isenta de efeitos adversos.<sup>18</sup> Foi descrita na literatura a presença de distúrbios metabólicos como desidratação (mais comum em protocolos que realizam jejum), hipoglicemia, acidose metabólica, cetose, distúrbios eletrolíticos e tempo de esvaziamento gástrico prolongado, levando a vômitos.<sup>18</sup> Dietas 3:1 estão relacionadas a menos sintomas gastrointestinais quando comparadas às 4:1.<sup>18</sup> Hepatite e pancreatite são complicações fatais raras, porém, cuidado extra deve ser tomado em pacientes que utilizam medicações antiepiléticas tais como o ácido val-

proico.<sup>18</sup> A dieta cetogênica aumenta o risco de formação de cálculos renais de 2 a 6%, podendo aumentar para até 25% em pacientes com ingestão contínua por mais de seis anos.<sup>19</sup> Restrições no crescimento podem ocorrer em pacientes submetidos a dieta cetogênica<sup>20</sup>, podendo ser minimizadas diminuindo a relação gordura: carboidrato/proteína na dieta<sup>21</sup>. Deficiências vitamínicas e minerais têm sido reportadas<sup>22</sup>, observando-se que a deficiência de cálcio e vitamina D podem levar a osteopenia/osteoporose<sup>18</sup> e a de selênio a cardiomiopatias.<sup>23</sup> Finalmente, a dieta cetogênica pode causar hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e elevação da apolipoproteína-B<sup>9</sup>, porém, o efeito a longo prazo dessas dislipidemias na estrutura vascular e na formação de placas de ateroma permanece desconhecido.<sup>18</sup> Dessa maneira, a instituição da dieta deve ser realizada por uma equipe multidisciplinar de saúde especializada na área<sup>24</sup>, além de avaliações individuais por exames específicos, para o efetivo controle das adversidades citadas.<sup>18</sup>

Como terapias alternativas para o tratamento de GLUT1DS, são citadas na literatura a utilização de ácido alfa lipoico e Triheptanoína.<sup>2,3,7,9,11</sup> O ácido alfa lipoico é um antioxidante com função de coenzima no metabolismo energético. Age através da neutralização de radicais livres, melhora da captação celular de glicose, redução na inflamação e se liga a metais. Sua recomendação foi baseada em estudos que observaram melhora no transporte de glicose em células musculares *in vitro* pela mobilização do transportador GLUT-1 e GLUT-4 de *pools* intracelulares.<sup>14,25</sup> A Triheptanoína é um triglicérido que vem sendo usado como um substrato anaplerótico (regeneração de tecidos) em humanos para o tratamento de doenças metabólicas hereditárias, sendo degradado em substâncias compostas por cinco carbonos que facilmente atravessam a barreira hematoencefálica pelos MCT1, aumentando o efeito dos corpos cetônicos como substrato energético alternativo ao SNC. Entretanto, os efeitos desses componentes em relação à eficácia em pacientes GLUT1DS são ainda inconclusivos e permanecem ainda sob investigação.<sup>2,3,9</sup>

Embora a dieta cetogênica seja a pedra angular no tratamento da GLUT1DS<sup>2</sup>, drogas podem ser utilizadas para o tratamento residual dos sintomas. A utilização de Lamotrigina, Carbamazepina, Fenitoína, Topiramato e Zonisamida pode ser pre-

ferida para o tratamento da epilepsia<sup>9,14</sup>, enquanto Acetazolamida pode ser a primeira escolha para tratar desordens paroxísticas do movimento.<sup>17</sup> Em pacientes já em utilização de dieta cetogênica, deve-se evitar seu uso concomitante com Valproato, Zonisamida, Acetazolamida e Topiramato.<sup>9</sup> Drogas que potencialmente podem afetar o funcionamento do transportador GLUT1 devem ser evitadas: etanol, metilxantinas, catequinas do chá verde, inibidores da tirosina quinase, genisteína, análogos da guanosina trifosfato, dioxina, andrógenos, anestésicos gerais, hidrato de cloral, cafeína, fenobarbital, diazepam, valproato e antidepressivos tricíclicos.<sup>5</sup>

## CONCLUSÃO

Desde sua descoberta por De Vivo em 1991, a GLUT1DS vem mundialmente sendo alvo de pesquisas. Devido as suas características clínicas complexas e a poucos casos registrados na literatura (casos subdiagnosticados), seu reconhecimento pelo clínico pediatra que trabalha com epilepsias de difícil controle torna-se de fundamental importância. Enfatizamos que atualmente já existem documentados na literatura mundial diversos algoritmos que tornaram mais simples seu diagnóstico e tratamento. O reconhecimento e a instituição precoce de terapia com dieta cetogênica são fundamentais para o controle clínico e possível prevenção de deterioração cerebral, promovendo, dessa forma, uma melhor qualidade de vida para os pacientes e seus familiares.

## REFERÊNCIAS

1. Klepper J. Glucose transporter deficiency syndrome (GLUT1DS) and the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2008; 49: 46-9.
2. 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.
3. De Giorgis V, Veggiotti P. GLUT1 deficiency syndrome 2013: current state of the art. *Seizure (Lond.)*. 2013; 22: 803-11.
4. Vannucci SJ, Maher F, Simpson IA. Glucose transporter proteins in brain: delivery of glucose to neurons and glia. *GLIA*. 1997; 21: 2-21.
5. Klepper J, Leiendecker B. GLUT1 deficiency syndrome – 2007 update. *Dev Med Child Neurol*. 2007; 49: 707-16.

6. 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.
7. Klepper J. GLUT1 deficiency syndrome in clinical practice. *Epilepsy Res.* 2012; 100: 272-7.
8. Wang D, Pascual JM, Yang H, Engelstad K, Jhung S, Sun RP, et al. GLUT1 deficiency syndrome: clinical, genetic, and therapeutic aspects. *Ann Neurol.* 2005; 57: 111-8.
9. Daci A, Bozalija A, Jashari F, Krasniqi S. Individualizing Treatment Approaches for Epileptic Patients with Glucose Transporter Type1 (GLUT-1) Deficiency. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(1).pii: E122. doi: 10.3390/ijms19010122.
10. Pearson TS, Pons R, Engelstad K, Kane SA, Goldberg ME, De Vivo DC. Paroxysmal eye-head movements in GLUT1 deficiency syndrome. *Neurology.* 2017; 88: 1666-73.
11. Verrotti A, D'Egidio C, Agostinelli S, Gobbi G. GLUT1 deficiency: when to suspect and how to diagnose? *Eur J Paediatr Neurol.* 2012; 16:3-9.
12. Ito Y, Gertsen E, Oguni H, Nakayama T, Matsuo M, Funatsuka M, et al. Clinical presentation, EEG studies, and novel mutations in two cases of GLUT1 deficiency syndrome in Japan. *Brain Dev.* 2005; 27: 311-7.
13. Brockmann K. The expanding phenotype of GLUT1 deficiency syndrome. *Brain Dev.* 2009; 31: 545-52.
14. Pong AW, Geary BR, Engelstad KM, Natarajan A, Yang H, De Vivo DC. Glucose transporter type I deficiency syndrome: epilepsy phenotypes and outcomes. *Epilepsia.* 2012; 53: 1503-10.
15. Akman CI, Yu J, Alter A, Engelstad K, De Vivo DC. Diagnosing glucose transporter 1 deficiency at initial presentation facilitates early treatment. *J Pediatr.* 2016; 171: 220-6.
16. Bough KJ, Rho JM. Anticonvulsant mechanisms of the ketogenic diet. *Epilepsia.* 2007; 48: 43-58.
17. Koy A, Assmann B, Klepper J, Mayatepek E. Glucose transporter type 1 deficiency syndrome with carbohydrate-responsive symptoms but without epilepsy. *Dev Med Child Neurol.* 2011; 53: 1154-6.
18. Luat AF, Coyle L, Kamat D. The Ketogenic Diet: A Practical Guide for Pediatricians. *Pediatr Ann.* 2016; 45: e446-e450.
19. Groesbeck DK, Bluml RM, Kossoff EH. Long-term use of the ketogenic diet in the treatment of epilepsy. *Dev Med Child Neurol.* 2006; 48: 978-81.
20. Neal EG, Chaffe HM, Edwards N, Lawson MS, Schwartz RH, Cross JH. Growth of children on classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets. *Pediatrics.* 2008; 122: 334-40.
21. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Rho JM. Ketogenic diets: an update for child neurologists. *J Child Neurol.* 2009; 24: 979-88.
22. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, Buchhalter JR, et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia.* 2009; 50: 304-17.
23. Bergqvist AG, Chee CM, Lutchka L, Rychik J, Stallings VA. Selenium deficiency associated with cardiomyopathy: a complication of the ketogenic diet. *Epilepsia.* 2003; 44: 618-20.
24. Armeno M, Caraballo R, Vaccarezza M, Alberti MJ, Ríos V, Galicchio S, et al. National consensus on the ketogenic diet. *Rev Neurol.* 2014; 59: 213-23.
25. Estrada DE, Ewart HS, Tsakiridis T, Volchuk A, Ramlal T, Tritschler H, et al. Stimulation of glucose uptake by the natural coenzyme alpha-lipoic acid/thioctic acid: participation of elements of the insulin signaling pathway. *Diabetes.* 1996; 45: 1798-804.