

DISTÚRBIOS DO MOVIMENTO NA DEFICIÊNCIA DE GLUT1

Izabela de Souza Moreira¹;

Lucas Novais Rosa².

RESUMO: A Síndrome da Deficiência do Transportador de Glicose Tipo 1 (GLUT1-DS) é uma doença genética rara que afeta o transporte de glicose para o cérebro. Isso resulta em diversos desafios para os pacientes, incluindo distúrbios do movimento, tais como: ataxia, distonia, coreia, tremor e distúrbios de marcha, compondo uma complexa rede de fenótipos clínicos motores que variam em gravidade e combinação. Através de uma revisão narrativa realizada em bases de dados consolidadas em divulgação científica, foram analisados diversos artigos relacionados aos distúrbios do movimento decorrentes da deficiência de GLUT-1 para elucidar suas causas, prognósticos e respostas a terapias interdisciplinares direcionadas. Concluiu-se que a dieta cetogênica, embora atualmente seja a terapêutica mais eficaz nas convulsões, não se apresenta da mesma forma ao lidar com as outras faces dessa síndrome, evidenciando a necessidade de estudos e propostas mais abrangentes para buscar novas abordagens que obtenham respostas positivas em um ou mais fenótipos sem afetar negativamente outros, visando a qualidade de vida dos pacientes e conseqüentemente, seus pares e familiares.

PALAVRAS-CHAVE: Neurodesenvolvimento. SLC2A1. Neuroglicopenia.

MOVEMENT DISORDERS IN GLUT1 DEFICIENCY

ABSTRACT: Glucose Transporter Type 1 Deficiency Syndrome (GLUT1-DS) is a rare genetic disorder that impair glucose uptake into the brain, leading to a spectrum of neurological phenotypes. Movement disorders pose a significant challenge for those patients, encompassing: ataxia, dystonia, chorea, tremor, and gait disturbances. This complex network of phenotypes can be presented in a variety of degrees of severity and combinations. A comprehensive narrative review across established scientific databases was conducted to analyze relevant articles about GLUT1DS movement disorders, elucidating their underlying mechanisms, clinical outcomes, and therapeutic responses. The findings revealed that while the ketogenic diet has emerged as the most effective treatment for seizures in GLUT1DS, its efficacy in addressing other manifestations of the syndrome remains limited. This highlights the need for more comprehensive studies and therapeutic approaches that target the broader spectrum of GLUT1DS symptoms beyond seizures, aiming to develop interventions that yield positive outcomes in one or more phenotypes without exacerbating others, ultimately

enhancing the quality of life for patients and their families.

KEY-WORDS: Neurodevelopmental. SLC2A1. Neuroglycopenia.

INTRODUÇÃO

Asíndrome de Vivo, também conhecida como Síndrome da Deficiência do Transportador de Glicose Tipo 1 (GLUT1-DS), é uma doença causada por variações patogênicas no gene SLC2A1 (Transportador de Solutos Família 2 Membro 1). Por conseguinte, o transporte de glicose no cérebro é comprometido, uma vez que essa proteína transportadora é a principal responsável por viabilizar seu suprimento do sangue para os neurônios, pela sua característica singular de atravessar a barreira hematoencefálica e a membrana plasmática dos astrócitos, comprometendo o metabolismo energético do cérebro e as funções neurais. [6]

Os pacientes apresentam classicamente epilepsia de início infantil, desaceleração do crescimento da cabeça, comprometimento do crescimento e desenvolvimento neurológico e distúrbios complexos do movimento. Os sintomas se desenvolvem em um padrão específico para a idade: movimentos paroxísticos da cabeça e dos olhos e convulsões são características de manifestação precoce na infância [4].

O diagnóstico é confirmado pela presença desses sinais clínicos, hipoglicorraquia documentada por punção lombar e análise genética mostrando variantes patogênicas do SLC2A1 [4].

As manifestações clínicas da patologia podem afetar diversos sistemas. De acordo com Pons R, *et al.*, (2010), a dieta cetogênica (livres de carboidratos) se apresenta como a terapia mais eficiente para o controle das crises de convulsão, que são muito frequentes em pacientes com GLUT1-DS (82%).

Os distúrbios do movimento estão presentes em até 90% dos pacientes com deficiência de GLUT1, os mais comuns são: Ataxia (dificuldade de coordenação e equilíbrio) – 89%; Espasticidade (aumento do tônus muscular) – 89%; Distonia (contrações musculares involuntárias) – 86%; Coreia (movimentos involuntários bruscos) – 75%; e Tremor (oscilações rítmicas involuntárias de uma parte do corpo) – 70% [4].

Trazer a consciência da patologia aos profissionais da saúde e população é de extrema importância, tendo em vista que o diagnóstico tardio acarreta o comprometimento do desenvolvimento neuropsicomotor do indivíduo, além de afetar a microvasculatura cerebral [4,7].

OBJETIVO

Sendo os distúrbios de movimento um dos fenótipos clínicos mais comuns na GLUT1-DS o presente resumo teve por objetivo principal elucidar as alterações motoras em pacientes portadores de deficiência do Transportador de Glicose Tipo 1.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão narrativa na base de dados da PubMed para identificar os distúrbios relacionados ao movimento em pacientes com Síndrome da deficiência do Transportador de Glicose Tipo 1. Foram também incluídos artigos julgados de relevância para a compreensão e aprofundamento do estudo. A seleção do conteúdo referenciado contou exclusivamente com os idiomas português e inglês.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Síndrome da Deficiência do Transportador de Glicose Tipo 1 se apresenta com diversos fenótipos: clássico ou atípico; podendo estes serem grave, moderado ou brando. O fenótipo clássico se caracteriza por convulsões com início na infância, até os 6 meses de idade; atrasos no desenvolvimento neurológico; microcefalia adquirida e variados distúrbios do movimento. Esses distúrbios podem se apresentar em qualquer combinação de fenótipos da doença e podem ser contínuos, paroxísticos ou contínuos com flutuações influenciadas por fatores ambientais tais como jejum ou quadros infecciosos. As manifestações paroxísticas são mais comuns nesses casos de jejum, stress infeccioso e em estado pré-prandial [5].

Em seu estudo observacional, Pons *et al.*, (2010), descreveram a frequência de movimentos anormais em 57 pacientes com GLUT1-DS da seguinte forma:

- Distúrbio de marcha (89%);
- Distonia de membros (86%);
- Corea Média (75%);
- Eventos paroxísticos não epiléticos (28%);
- Dispraxia (21%);
- Mioclonia (16%).

O tratamento mais utilizado e amparado por estudos é a adoção de dieta cetogênica para a utilização de corpos cetônicos (acetona, acetoacetato e D-β-hidroxiacetato) como fonte de energia alternativa para as células nervosas, uma vez que estes podem atravessar a barreira hematoencefálica e a membrana plasmática dos astrócitos. As células neurais expressam todas as enzimas para a cetólise (D-β-hidroxiacetato-desidrogenase, β-cetoacil-CoA-transferase e Tiolase) [3,4].

Portanto, nessas condições, as células do sistema nervoso convertem D-β-hidroxiacetil-CoA em acetoacetato, que posteriormente é convertido em seu éster da CoASH e recebe a CoA de uma molécula de succinil-CoA, formando acetoacetyl-CoA e succinato; esse acetoacetyl-CoA por fim, dá origem a duas moléculas de acetil-CoA e este adentra o ciclo do ácido cítrico como substrato para a produção de ATP (adenosina trifosfato). Apesar dessa abordagem terapêutica demonstrar resultados efetivos no fornecimento de substrato energético para o metabolismo cerebral e controle de episódios de convulsão, eles não se apresentam de maneira relevante no que tange a apresentação dos distúrbios cognitivos e de movimento associados à GLUT1-DS [3, 4].

Foi observado um efeito positivo nos pacientes assíduos da dieta cetogênica no que tange os distúrbios severos de marcha. Contudo, todos os outros distúrbios do movimento supracitados raramente apresentaram uma resposta positiva observada pelos pacientes, seus familiares ou avaliações clínicas. Adicionalmente, foram observados em maior proporção distúrbios do movimento naqueles adeptos à dieta cetogênica [4].

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Mediante aos estudos apresentados, podemos elucidar que os distúrbios do movimento existem pelo próprio processo fisiopatológico da doença, mas podem ser exacerbados em alguns aspectos quando associados ao tratamento com a dieta cetogênica.

Ter a compreensão global da patologia, mecanismo fisiopatológico, possibilidades de tratamento e seus efeitos colaterais, pode auxiliar a comunidade clínica e científica a discernir o curso clínico da doença e a necessidade de intervenção multidisciplinar para oportunizar o desenvolvimento global do indivíduo.

Fica evidente que há necessidade de mais estudos com boa qualidade metodológica para análise de casos com deficiência no Transportador de Glicose Tipo 1 para busca de novas abordagens terapêuticas multidisciplinares que viabilizem um curso clínico estável e com menos efeitos adversos para uma melhor qualidade de vida e funcionalidade do indivíduo, tendo em vista que os distúrbios do movimento também têm impactos no dia a dia dos pacientes, seja pelas manifestações motoras propriamente ditas, ou pelo impacto psicológico decorrente desse quadro.

REFERÊNCIAS

Jensen, N. J., Wodschow, H. Z., Nilsson, M., & Rungby, J. (2020). **Effects of Ketone Bodies on Brain Metabolism and Function in Neurodegenerative Diseases**. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(22), 8767. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33233502/>

KLEPPER, J., et al. (2020). **Glut1 Deficiency Syndrome (Glut1DS): State of the art in 2020 and recommendations of the international Glut1DS study group**. *Epilepsia Open*,

5(3), 354-365.

López-Ojeda, W., & Hurley, R. A. (2023). **Ketone Bodies and Brain Metabolism: New Insights and Perspectives for Neurological Diseases**. *American Journal of Psychiatry*, appi.neuropsych.20230017. <https://neuro.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.neuropsych.20230017>

Pons, R., Collins, A., Rotstein, M., Engelstad, K., & De Vivo, D. C. (2010). **The spectrum of movement disorders in Glut-1 deficiency**. *Movement Disorders*, 25(3), 275–281. <https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mds.22808>

WANG, Dong; PASCUAL, Juan M.; DE VIVO, Darryl. **Glucose transporter type 1 deficiency syndrome**. 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1430/>

Pearson, T. S., Akman, C., Hinton, V. J., Engelstad, K., & de Vivo, D. C. (2013). **Phenotypic spectrum of glucose transporter type 1 deficiency syndrome (Glut1 DS)**. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 13(2), 342. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23443458/>

TARANU, Viorica. **Síndrome de défice de GLUT1: variabilidade do espetro clínico e subdiagnóstico**. 2021. Dissertação de Mestrado.