



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

VIORICA TARANU

***Síndrome de défice de GLUT1: variabilidade do espetro clínico e
subdiagnóstico***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DOUTORA CRISTINA DUARTE PEREIRA

PROFESSORA DOUTORA LUISA MARIA DE ABREU FREIRE DIOGO MATOS

ABRIL/2021

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**SÍNDROME DE GLUT1: VARIABILIDADE DO ESPETRO CLÍNICO
E SUBDIAGNÓSTICO**

Artigo de Revisão

Trabalho Final do 6ºano com vista à atribuição de grau de mestre no âmbito do ciclo de estudos de Mestrado Integrado em Medicina

Viorica Taranu ¹

Cristina Duarte Pereira ^{2,3}

Luisa Maria de Abreu Freire Diogo Matos ^{2,4}

¹ Mestrado Integrado em Medicina, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

² Clínica Universitária de Pediatria, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

³ Neuropediatria, Neurofisiologia do Hospital Pediátrico e Centro de Referência de Epilepsia Refratária, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

⁴ Doenças Hereditárias do Metabolismo do Hospital Pediátrico e Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

Endereço de Correio Eletrónico: vivotita@gmail.com

Morada Institucional: Pólo III – Pólo das Ciências da Saúde, Azinhaga de Sta Comba, Celas
3000-548 Coimbra

ÍNDICE:

1. Siglas e acrónimos	2
2. Figuras e tabelas	4
3. Resumo	5
4. Abstract	7
5. Introdução	9
6. Materiais e Métodos	12
7. Manifestações clínicas	13
7.1. Epilepsia	14
7.2. Doenças do movimento	18
7.3. Alterações motoras	20
7.4. Alterações da marcha	23
7.5. Perturbações do desenvolvimento e cognição	25
7.6. Microcefalia e dismorfismos	28
7.7. Manifestações atípicas	29
8. Discussão e Conclusão	32
9. Anexo	34
10. Referências bibliográficas	35

1. Siglas e acrónimos:

AVC – Acidente Vascular Cerebral

CE – Crise epilética

CPE – Coreoatetose Paroxística com Espasticidade

DC – Dieta Cetogénica

DHC – Défice de Hormona do Crescimento

DP – Desvio Padrão

DPIE – Discinesia Paroxística Induzida por Exercício

EAIP – Epilepsia de Ausência de Início Precoce

ECMA – Epilepsia com Crises Mioclónico-Atónicas

EEG – Eletroencefalograma

EGG – Epilepsia Generalizada de causa Genética

EMBI – Epilepsia Mioclónica Benigna da Infância

¹⁸F-FDG-PET – Tomografia por Emissão de Positrões com Fluordesoxiglicose

FLAIR – Recuperação da Inversão Acentuada por Fluídos

ILAE – Liga Internacional Contra a Epilepsia

GLUT1 – Transportador de Glicose 1

GLUT1-DS – Síndrome de Défice de GLUT1

HChr – Hormona de Crescimento Humano Recombinante

LCR – Líquido Cefalorraquidiano

MOP – Movimentos Oculares Paroxísticos

SLC2A1 – Transportador de Solutos Família 2 Membro 1

SNC – Sistema Nervoso Central

PC – Paralisia Cerebral

PEA – Perturbação do Espectro Autista

PEH – Paraparésia Espástica Hereditária

QI – Quociente de Inteligência

QIEA – Quociente de Inteligência Escala Completa

QIR – Quociente de Inteligência de Realização

QIV – Quociente de Inteligência Verbal

RM-ce: Ressonância Magnética Crânio-encefálica

2. Figuras e Tabelas:

Figura 1- Classificação de CE. Adaptado de “Operational classification of seizures by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology” de Epilepsia, 2017

Gráfico 1- Evolução do QI entre T0 e T1 (T0- antes do início da DC e T1- após 18 meses de DC) Adaptado de “Overall cognitive profiles in patients with GLUT1 Deficiency Syndrome” de Brain and Behaviour 2019.

Tabela 1- Dois casos de indivíduos com ataxia, em que o Caso 1 descreve o fenótipo clássico de GLUT1-DS com epilepsia, mesmo que com início mais tardio, e o Caso 2 é um fenótipo atípico sem epilepsia.

Tabela 2- Três casos com leucoencefalopatia associada a GLUT1-DS e a relação com a DC.

3. Resumo:

A síndrome de déficit da proteína transportadora de glicose 1 (GLUT1-DS) é causada por variantes patogénicas no gene *SLC2A1*. A proteína GLUT1 está presente na barreira hematoencefálica e na membrana plasmática astrocitária. A sua disfunção causa um déficit de energia cerebral que gera um leque variado de manifestações clínicas. Nesta revisão, a clínica está dividida em sete categorias: epilepsia, doenças do movimento, alterações motoras, alterações da marcha, perturbações do desenvolvimento e da cognição, microcefalia e dismorfismos e manifestações atípicas.

As características clínicas que sugerem com maior probabilidade o diagnóstico de GLUT1-DS são: (1) epilepsia com início no primeiro ano de vida, particularmente quando há atraso no desenvolvimento ou outras manifestações neurológicas, (2) a associação de epilepsia com discinesia paroxística e (3) microcefalia adquirida. Mesmo que estas três particularidades não sejam patognomónicas da doença, a sua presença combinada sugere o diagnóstico de GLUT1-DS.

Na GLUT1-DS a suspeita clínica é corroborada pela constatação de hipoglicorraquia com lactato normal ou diminuído no líquido cefalorraquidiano. O estudo do gene *SLC2A1* permite confirmar o diagnóstico. Podem ainda ser usados exames complementares de diagnóstico como o eletroencefalograma, a ressonância magnética crânio-encefálica e a tomografia por emissão de positrões com fluordesoxiglicose. O tratamento com a dieta cetogénica (DC) permite usar os corpos cetónicos como fonte cerebral de energia alternativa à glicose.

O objetivo deste trabalho foi elaborar uma revisão narrativa dos diversos fenótipos dos doentes com GLUT1-DS descritos até a data, ampliando a sua divulgação. O estabelecimento de um diagnóstico atempado evita tratamentos ineficazes, possibilita o início precoce da DC e, conseqüentemente, uma melhoria do prognóstico dos doentes.

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica na plataforma PubMed e selecionados artigos de revisão e relatos de casos clínicos publicados entre 2010 e 2020. Incluíram-se ainda alguns artigos mais antigos, referidos na bibliografia dos anteriores, por se considerarem fundamentais para a compreensão do tema. Foram selecionados apenas artigos redigidos em inglês e castelhano. A pesquisa foi feita recorrendo aos seguintes termos: "Glucose Transporter Type 1/deficiency"[MeSH] OR "Glucose Transporter Type 1 Deficiency" OR "Glut1 deficiency syndrome".

Palavras-chave: Déficit de GLUT1, GLUT-1, *SLC2A1*, fenótipo, dieta cetogénica.

4. Abstract:

Glucose transporter type 1 deficiency syndrome (GLUT1-DS) is caused by pathogenic variants of the *SLC2A1* gene. GLUT1 protein is located across the blood-brain barrier and astrocyte plasma membrane. The dysfunction of this protein causes a brain energy deficit which leads to a diverse clinical spectrum. In this review article the clinical presentation is divided into seven groups: epilepsy, movement diseases, disorders of motility, gait abnormalities, developmental and cognitive disturbances, microcephaly and dysmorphisms and atypical manifestations.

The clinical characteristics that allow the diagnosis of GLUT1-DS with greater probability are: (1) epilepsy starting in the first year of life, particularly when there is developmental delay or other neurological manifestations, (2) the association of epilepsy with paroxysmal dyskinesia and (3) acquired microcephaly. Even though these three features are not pathognomonic of the disease, their combined presence determines the diagnosis of GLUT1-DS.

The clinical suspicion of GLUT1-DS is confirmed by the presence of hypoglycorraquia with low or normal lactate levels in the cerebrospinal fluid. Diagnosis is achieved by the study of the *SLC2A1* gene. Complementary diagnostic studies using an electroencephalogram, cranial magnetic resonance or a ¹⁸F-deoxyglucose positron emission tomography can also be useful. Treatment with ketogenic diet (KD) allows for an alternative brain energy source by using the ketone bodies instead of glucose.

The purpose of this study is to elaborate a narrative review of the diverse phenotypes of patients with GLUT1-DS that were described to date, spreading its knowledge. A timely diagnosis is of utmost importance since it prevents ineffective treatments and allows the early onset of KD and improvement in disease prognosis.

A bibliographic search was performed on the PubMed platform and review articles and case report articles that were published between 2010 and 2020 were selected. A few older articles, referred to in the bibliography of the former, were included, as they were considered essential for the understanding of the topic. Only articles written in English and Castilian were chosen. The keywords used in the research were: "Glucose Transporter Type 1/deficiency"[MeSH] OR "Glucose Transporter Type 1 Deficiency" OR "Glut1 deficiency syndrome".

Keywords: GLUT1 Deficiency, GLUT-1, *SLC2A1*, phenotype, ketogenic diet.

5. Introdução:

A síndrome de déficit de GLUT1 (GLUT1-DS) foi descrita pela primeira vez por De Vivo em 1991 (1) ao apresentar o quadro clínico de duas crianças com encefalopatia epilética infantil, atraso do desenvolvimento psicomotor, microcefalia adquirida, descoordenação e espasticidade (2).

A proteína GLUT1 está presente na barreira hematoencefálica e na membrana plasmática astrocitária. O transporte de glicose através da barreira hematoencefálica e da membrana plasmática astrocitária é realizado exclusivamente pelo GLUT1, proteína codificada pelo gene *SLC2A1* (Transportador de Solutos Família 2 Membro 1), localizado no cromossoma 1p34.2. Variantes patogénicas deste gene foram identificadas em doentes com a GLUT1-DS, sendo que a primeira foi detetada em 1998 (3). Esta síndrome é de transmissão autossómica dominante, sendo causada por uma variante de novo em 90% dos casos (4). As mutações herdadas estão habitualmente associadas a manifestações clínicas mais ligeiras do que as mutações de novo. A mesma mutação pode ter uma expressão fenotípica heterogénea, mesmo em indivíduos da mesma família (5).

A taxa metabólica cerebral da glicose é baixa durante o desenvolvimento fetal e tem um aumento linear após o nascimento. Atinge um pico aos três anos e permanece alta até ao fim da primeira década de vida. Ao longo da segunda década decresce gradualmente, atingindo um “plateau” no início da idade adulta. Estas variações poderão ser a razão pela qual este distúrbio tem, geralmente, o início do quadro clínico na infância (6).

A GLUT1-DS não tem predileção por género ou etnia (7). A clínica é influenciada por fatores como o “stress” emocional, fadiga, jejum, privação de sono, medicação, mudanças na temperatura, febre ou infeção (4). As manifestações clínicas podem enquadrar-se em sete categorias: 1) epilepsia, 2) doenças do movimento, 3) alterações motoras, 4) alterações da marcha, 5) perturbações do desenvolvimento e da cognição, 6) microcefalia e dismorfismos e 7) manifestações atípicas (8).

As crises epiléticas (CE) farmacorresistentes afetam cerca de 90% dos doentes com GLUT1-DS e são o primeiro sinal de doença mais comum, afetando maioritariamente crianças. A sua incidência diminui na adolescência e idade adulta. A idade média de início da epilepsia é aos oito meses, no entanto, em média, o diagnóstico é confirmado aos cinco anos, indicando um atraso significativo entre início sintomático e diagnóstico (4,8).

Os distúrbios do movimento podem ser paroxísticos ou persistentes. O primeiro sinal mais comum de doença na categoria dos distúrbios do movimento é o movimento ocular paroxístico (MOP). Outros eventos paroxísticos motores tendem a surgir na infância mais tardiamente, com gravidade variável e uma diminuição da frequência e intensidade na idade adulta. Os eventos paroxísticos não motores que podem estar presentes incluem cefaleias, problemas comportamentais, vômitos cíclicos e distúrbios do sono (3).

O diagnóstico definitivo de GLUT1-DS requer a presença de 1) um quadro clínico característico, 2) hipoglicorraquia [nível de glicose no líquido cefalorraquidiano (LCR) inferior a 2.2 mmol/L, ou entre 2.2 - 2.9 mmol/L em fenótipos ligeiros] associada a normoglicemia, com rácio entre a glicose do LCR e a do sangue de 0.19 a 0.59 e níveis de lactato no LCR normais/ baixos para a idade (9) e 3) variante patogénica do gene *SLC2A1*. Segundo alguns autores, a existência de clínica compatível e mais um dos outros dois critérios é suficiente para fazer o diagnóstico (8,10).

Não há relação entre o genótipo e o fenótipo. A razão pela qual existe um amplo espectro clínico associado a cada mutação do gene *SLC2A1* não é clara (4,11).

Os exames complementares de diagnóstico como o eletroencefalograma (EEG), exames de neuroimagem como a ressonância magnética crânio-encefálica (RM-ce) e a tomografia por emissão de positrões com fluordesoxiglicose (¹⁸F-FDG-PET) podem ser um complemento útil ao diagnóstico diferencial. O EEG interictal de doentes com GLUT1-DS é frequentemente normal. Na infância apresenta mais frequentemente alterações do tipo lentificação focal e/ou atividade paroxística. Nas crianças de dois ou mais anos é observado um padrão de ponta-onda com frequências entre os 2.5 e os 4 Hz. Outra característica típica é as alterações pré-prandiais do EEG melhorarem com a alimentação. A RM-ce é útil para excluir encefalopatias epiléticas estruturais ou neurometabólicas com tradução imagiológica. Um em cada quatro doentes tem alterações não específicas da RM-ce: hiperintensidade das fibras de associação subcorticais, espaços perivasculares de Virchow proeminentes e atraso na mielinização para a idade. Na ¹⁸F-FDG-PET, os sinais típicos de GLUT1-DS são hipometabolismo da glicose no cerebelo, tálamo e córtex cerebral e hipermetabolismo no corpo estriado, particularmente no núcleo caudado, (8).

O tratamento de eleição é a dieta cetogénica (DC) que fornece ao cérebro em desenvolvimento energia de uma fonte metabólica alternativa. De uma forma geral tende a controlar as CE, os distúrbios do movimento e as perturbações do desenvolvimento e cognição (12). A dieta de Atkins modificada é uma alternativa para adolescentes e

adultos. Os resultados da dieta dependem da idade de início dos sintomas e idade de diagnóstico (sendo este o fator de prognóstico mais importante) (13).

O diagnóstico precoce é essencial para assegurar uma fonte de energia alternativa com a DC durante o período de acentuado crescimento cerebral, nas crianças pequenas. Evita submeter os doentes a tratamentos sintomáticos com antiepiléticos possivelmente ineficazes ou eventualmente prejudiciais. Além disso, se o déficit de glicose no sistema nervoso central (SNC) persistir durante muitos anos, pode ser responsável por alterações da microvasculatura, atrofia cerebral, uma redução moderada, mas persistente, do quociente de inteligência (QI) e pela manutenção da epilepsia e das perturbações incapacitantes do movimento (8,14).

O objetivo deste estudo é fazer uma revisão do grande leque de manifestações clínicas da GLUT1-DS para possibilitar, através da sua divulgação, um diagnóstico precoce e evitar o uso inapropriado de terapêutica antiepilética em vez da DC e utilização precoce desta, promovendo um melhor prognóstico para os doentes afetados.

6. Materiais e Métodos

Na realização deste trabalho foi utilizada a base de dados PubMed, com a pesquisa de artigos de revisão e relatos de casos clínicos relativos a GLUT1-DS publicados entre 2010 e 2020. Incluíram-se ainda alguns artigos mais antigos, referidos na bibliografia dos anteriores, por se considerarem fundamentais para a compreensão do tema e construção do trabalho. Foram selecionados artigos completos redigidos em inglês e castelhano.

A pesquisa foi feita recorrendo aos seguintes termos: "Glucose Transporter Type 1/deficiency"[MeSH] OR "Glucose Transporter Type 1 Deficiency" OR "Glut1 deficiency syndrome".

Foram igualmente consultados artigos em www.ilae.org (website da ILAE) e www.epilepsydiagnosis.org para obtenção das definições e classificações mais recentes de epilepsia e crises epiléticas e o website www.amboss.com para obtenção de outras informações relevantes.

7. Manifestações Clínicas

Nos doentes com GLUT1-DS podem ser reconhecidos diversos fenótipos (clássico ou atípico / grave, moderado ou ligeiro). O mais comum (fenótipo clássico) consiste em CE de início na infância, microcefalia adquirida, espasticidade, ataxia e desenvolvimento psicomotor anormal. Esta forma de apresentação é caracterizada por sintomas persistentes envolvendo todos os três domínios (CE, distúrbios do movimento e distúrbios cognitivos/comportamentais). Em 10% dos indivíduos com GLUT1-DS o fenótipo aparenta ser mais ligeiro do que o clássico (15). Outro quadro clínico comum é caracterizado por perturbações motoras e intelectuais sem CE, sendo um fenótipo ligeiro, já que apresenta sintomas em apenas um ou dois domínios (4).

Outra classificação possível distingue os fenótipos em três grupos: o grupo clássico, o grupo com epilepsia dominante e o grupo com distúrbios do movimento predominantes. Em algumas famílias existe uma tendência para a epilepsia estar presente nos indivíduos mais novos e os distúrbios motores serem mais típicos em idades mais avançadas (16). As funções cognitivas aparentam estar estáveis ao longo da vida (17).

Os fenótipos ligeiros/moderados podem permanecer sem diagnóstico e é frequente serem detetados só após a identificação de um membro da mesma família com um quadro mais grave. Outro facto importante é que se estima que os fenótipos mais ligeiros não são frequentemente sujeitos a testes genéticos, o que pode indicar que este distúrbio pode ter uma prevalência maior do que a atualmente reconhecida. Até os fenótipos mais graves podem não ser diagnosticados devido ao desconhecimento da síndrome e à aplicação limitada de estudos de LCR e dos testes genéticos.

As características clínicas que sugerem com maior probabilidade o diagnóstico de GLUT1-DS são: (1) epilepsia com início no primeiro ano de vida, particularmente quando há atraso no desenvolvimento ou outras manifestações neurológicas, (2) a associação de epilepsia com discinesia paroxística e (3) microcefalia adquirida. Mesmo que estas três particularidades não sejam patognomónicas da doença, a sua presença combinada sugere o diagnóstico de GLUT1-DS. Em contraste, a GLUT1-DS é altamente improvável em doentes com epilepsia ou distúrbios do movimento isolados (18).

7.1. Epilepsia

Uma CE é definida como a presença de sinais e/ou sintomas transitórios resultantes de uma atividade neuronal síncrona e excessiva, estando a sua classificação na Figura 1 (19).

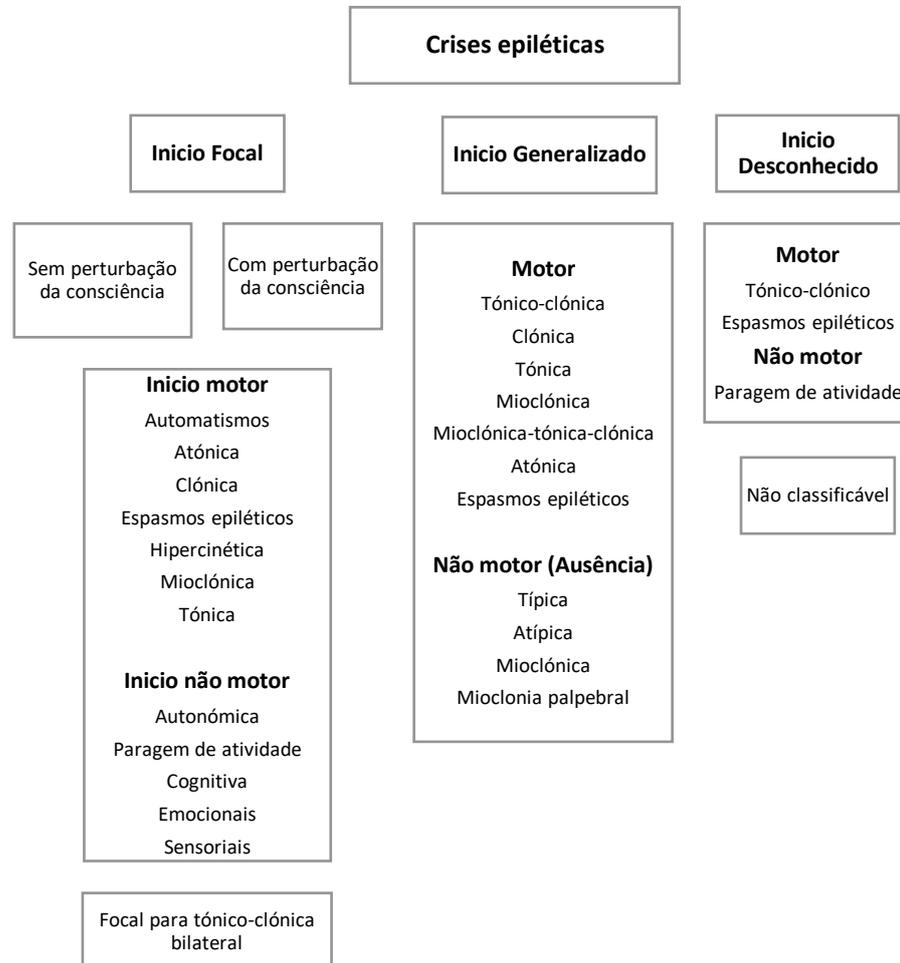


Figura 1- Classificação de CE. Adaptado de “Operational classification of seizures by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology” de Epilepsia, 2017.

A Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE) define a epilepsia como uma doença cerebral assente em qualquer um dos seguintes critérios: (1) pelo menos duas CE não provocadas (ou reflexas) ocorrendo com mais de 24 horas de intervalo; (2) uma CE não provocada e a probabilidade de ocorrência de mais CE equivalentes ao risco geral de recorrência (pelo menos 60%) nos 10 anos seguintes; (3) diagnóstico de uma síndrome epiléptica (20).

A classificação da epilepsia assenta em três níveis, sendo o primeiro o tipo de CE, o nível seguinte é o diagnóstico do tipo de epilepsia (epilepsia focal, epilepsia generalizada, epilepsia focal e generalizada e epilepsia de tipo desconhecido) e o terceiro nível é o da síndrome epilética (define-se com base no conjunto de características que tendem a ocorrer em associação e que englobam a idade de início, o tipo de CE, o EEG e a patofisiologia). Esta classificação incorpora a etiologia em cada um dos níveis, estando esta dividida em seis subgrupos: estrutural, genética, infecciosa, metabólica, imunológica e desconhecida (21).

Frequentemente, o primeiro sinal de GLUT1-DS são as CE refratárias de início precoce (antes dos quatro anos). A baixa taxa de doentes com CE antes das duas semanas de vida pode dever-se ao facto de nessa faixa etária haver maior tolerância à privação de glicose por um aumento dos corpos cetónicos no final da gravidez, permanecendo em concentrações elevadas após o nascimento. Os recém-nascidos têm uma capacidade cinco vezes maior que os adultos na remoção e oxidação dos corpos cetónicos da circulação arterial pelo que são menos suscetíveis à neuroglicopenia.

Nos doentes com GLUT1-DS pode observar-se qualquer tipo de CE e em mais de dois terços ocorrem vários tipos de CE (22). Os tipos de CE mais frequentes são as de ausência, mioclónicas e não classificáveis (7). As epilepsias generalizadas são mais comuns que as focais e qualquer tipo de epilepsia associada a distúrbios de movimento deve fazer suspeitar de GLUT1-DS (8). As epilepsias generalizadas habitualmente surgem numa fase da maturação cerebral mais tardia, quando já é possível a sincronização típica das CE generalizadas. A frequência de CE é variável, podendo ser diárias ou com intervalos de dias, semanas ou meses. A frequência das CE não se relaciona com a gravidade fenotípica. Cerca de 10-15% dos indivíduos diagnosticados com GLUT1-DS nunca chegam a ter CE clínicas (23).

Epilepsia generalizada de causa genética (EGG)

A GLUT1-DS é uma causa potencialmente tratável de EGG. Deve ser considerada nos casos de epilepsia de ausência de início precoce (EAIP) ou em doentes com epilepsia e discinesia paroxística induzida por exercício (DPIE) (24).

As variantes patogénicas do *SLC2A1* são a causa de 1% de todas as EGG. Este valor sobe para 10% nos casos de EAIP (7).

A EAIP é caracterizada por ausências com início antes dos quatro anos, sendo mais difícil de tratar do que a epilepsia de ausência infantil (25).

Um fenótipo com EAIP foi descrito (4) associado a função intelectual normal ou com déficit ligeiro e em alguns casos com sintomas motores tais como: ataxia e DPIE. A resposta à medicação antiepilética foi diversa: em alguns casos houve resposta a fármacos antiepiléticos em monoterapia e outros foram refratários.

Quanto maior o número de características atípicas presentes (ausências de início precoce, déficit intelectual, associação de outros tipos de CE, refratariedade ao tratamento e a existência de familiares de primeiro grau com ausência epilética/descargas ictais atípicas no EEG) em doentes com ausências epiléticas, maior a probabilidade de GLUT1-DS (26).

Epilepsia mioclónica

Algahtani et al, 2020 (27) descreve uma nova variante herdada com um fenótipo de epilepsia mioclónica pura, desenvolvimento e cognição normais e clínica com início na segunda infância em vez do habitual na primeira infância. O doente descrito foi tratado com medicação antiepilética pois já não foi responsivo a DC, talvez porque esta foi iniciada apenas em idade adulta, não sendo tão importante a alternativa energética com corpos cetónicos nesta altura. Nos doentes com epilepsia farmacorresistente isolada não se suspeita habitualmente de GLUT1-DS, pelo que o diagnóstico costuma ser tardio (28).

Appavu et al, 2015 (29) sugere que a GLUT1-DS pode ser uma causa de epilepsia mioclónica da infância, incluindo manifestações como opsoclónus e por vezes pode mimetizar a epilepsia mioclónica benigna da infância (EMBI). Logo, os doentes que se apresentem com EMBI devem ser testados para GLUT1-DS. É ainda sugerido que se deve suspeitar de GLUT1-DS quando existe uma epilepsia refratária infantil responsiva aos esteroides. Uma razão apontada para esta resposta é a hiperglicemia induzida pelos esteroides.

Os doentes com CE mioclónicas têm déficit intelectual e distúrbios do movimento mais graves do que os com EAIP, sendo um preditor de pior prognóstico (30). Hully et al, 2015 (31) observou que os doentes com CE mioclónicas têm maior probabilidade de compromisso cognitivo.

Síndrome de Doose

A Síndrome de Doose ou a epilepsia com crises mioclónico-atónicas (ECMA) foi classificada pela ILAE em 1989 como uma epilepsia generalizada sintomática. Os genes associados a ECMA incluem o *SLC2A1*, entre outros. Ao contrário da grande maioria das encefalopatias epiléticas, o prognóstico da ECMA é diverso, variando entre cognição normal e défice intelectual, com resultados favoráveis se as CE entrarem em remissão e o EEG não mostrar alterações persistentes. Por essa razão, a identificação rápida de ECMA e o início de terapêutica eficaz afeta o prognóstico das CE e da cognição. Infelizmente, ECMA é difícil de diagnosticar devido a uma falta de consenso acerca da sua definição clínica. Existe ainda uma variabilidade de critérios de diagnóstico. Além disso, não existe um consenso relativamente ao tratamento recomendado, tendo sido reportada como uma síndrome refratária ao tratamento. Antiepiléticos como o ácido valpróico, topiramato e levetiracetam, entre outros, revelaram ser eficazes em vários estudos. A DC está associada a resolução das CE em 18-58% dos casos, e redução de mais de 50% das CE em 35-55% dos casos. Outro estudo reportou que em 25/39 dos doentes a frequência das CE reduziu mais de 50% com o uso da dieta de Atkins modificada (32).

Síndrome de Jeavons

A Síndrome de Jeavons ou ausências com mioclonias palpebrais, é caracterizada por mioclonia palpebral, CE desencadeadas pelo encerramento palpebral, paroxismos no EEG e fotossensibilidade (33). Em múltiplos indivíduos, a Síndrome de Jeavons é refratária aos antiepiléticos. O caso descrito por Pearson et al, 2019 (34) foi diagnosticado com GLUT1-DS e teve remissão completa das CE quatro semanas após o início de DC, com uma melhoria das queixas motoras e do quociente de inteligência (QI).

7.2. Doenças do Movimento

As doenças do movimento podem ser persistentes ou paroxísticas. Das doenças persistentes fazem parte a espasticidade, a ataxia, a coreia e a distonia, que interferem com a marcha, e o tremor. As doenças paroxísticas afetam cerca de 75% dos indivíduos e incluem os MOP, discinesia paroxística induzida (ou não) por exercício, coreoatetose paroxística com espasticidade (CPE), ataxia intermitente, coreia, distonia, parkinsonismo, mioclonus (mioclonus reflexo e de ação postural) e dispraxia (oculomotora ou orobucal) (4).

Nos lactentes as alterações motoras mais comuns são os MOP (segunda manifestação mais comum da doença). Mais tarde, na infância, ocorrem outros eventos paroxísticos, com gravidade muito variável. Na idade adulta há uma melhoria clínica progressiva, com diminuição da frequência e gravidade sintomática (8).

Pons et al, 2010 (35) registou a frequência de doenças do movimento em 57 indivíduos com GLUT1-DS: distúrbios da marcha (89%), sendo a mais frequente a ataxia com ou sem espasticidade; distonia de membro induzida pelo movimento (86%); coreia ligeira (75%); tremor de ação cerebeloso (70%); eventos paroxísticos não epilépticos (28%); dispraxia (21%) e mioclonia (16%).

Movimentos oculares paroxísticos (MOP)

Os MOP ou “sacadas aberrantes do olhar”, são um dos primeiros sinais da GLUT1-DS e melhoram ao longo da infância e adolescência. São caracterizados por movimentos rápidos, multidirecionais e frequentemente acompanhados de movimento da cabeça no mesmo sentido (36). O mecanismo fisiopatológico destes movimentos não é claro. Resultariam de um fornecimento insuficiente de energia numa fase de desenvolvimento rápido do sistema visual, sendo uma manifestação dependente da idade, já que cessam pelos seis anos, com ou sem tratamento dietético. Existem evidências de que os doentes com GLUT1-DS têm MOP nos primeiros meses de vida e que estes episódios surgem antes dos seis meses em 83% dos casos (37,38). São a primeira manifestação neurológica em mais de um terço dos indivíduos, estando provavelmente a sua presença subestimada. As MOP nem sempre são valorizadas pelos cuidadores da criança e os doentes não são questionados sistematicamente por este sinal específico, tal como aconteceu no caso reportado por Reis et al, 2018 (39). Admite-se ser essencial o reconhecimento destes episódios como um sinal precoce e transitório de GLUT1-DS,

pelo que deve ser feita uma anamnese exaustiva aos cuidadores das crianças, permitindo um diagnóstico mais precoce seguido da rápida implementação da DC e melhoria significativa do prognóstico neurológico.

Castellotti et al, 2019 (18) retrata alguns doentes com MOP, precedidos por epilepsia e erroneamente diagnosticados como CE focais. No entanto, a hipótese de os MOP serem CE focais, apesar de não estar excluída, é muito pouco provável, já que não são acompanhados de outras manifestações clínicas características das CE e o EEG é normal (36).

Discinesia paroxística

Na GLUT1-DS a discinesia (episódios repentinos de movimentos involuntários) tem início típico na infância e é caracterizada por episódios de movimentos involuntários com duração de cinco a trinta minutos. A sua frequência diminui com o avançar da idade.

A DPIE é caracterizada por movimentos súbitos coreicos, atetóticos e distónicos. As discinesias são desencadeadas por movimentos voluntários contínuos com duração superior a quinze minutos e frequentemente ocorrem apenas nos membros que foram utilizados. Foram identificados doentes com DPIE (com ou sem epilepsia) e mutações no gene *SLC2A1* (4).

Na discinesia paroxística cinesigénica, as discinesias são induzidas por movimentos voluntários curtos e repentinos. A discinesia paroxística não cinesigénica ocorre sem ser necessário o movimento, mas podem ser induzidas por cafeína, álcool ou “stress” (25).

7.3. Alterações motoras

Paraparésia espástica

A paraparésia espástica hereditária (PEH) é um distúrbio neurodegenerativo com clínica heterogénea, em que foram identificadas variantes patogénicas em mais de 80 genes.

Existem poucos casos conhecidos de GLUT1-DS e paraparésia espástica. Alguns dos doentes descritos apresentam DPIE e uma forma complexa de PEH e CPE, com início na idade adulta, ataxia ligeira da marcha, compromisso cognitivo ligeiro a moderado e CE (40).

Foram identificadas duas crianças com paraparésia espástica isolada com mutação do gene *SLC2A1*. Pertenciam a um grupo de 140 doentes não relacionados, com PEH puro (76 casos) ou complexo (64) de início pediátrico (65 casos) ou adulto (75), investigados com um painel genético dirigido a PEH. O grupo não incluiu os doentes com paraparésia espástica causada por outras etiologias (leucodistrofias, doenças vasculares, inflamatórias, metabólicas, infecciosas ou malformativas do SNC e outras doenças neurodegenerativas). A prevalência de 1,4% de mutações do *SLC2A1* no grupo investigado aumenta para 3% se apenas forem considerados os casos com início em idade pediátrica.

Embora os doentes com GLUT1-DS clássica possam ter espasticidade e/ou marcha espástica no contexto de uma síndrome neurológica complexa, foram relatados poucos pacientes com um fenótipo associado a PEH. Weber et al, 2011 identificou a mutação R212C no gene *SLC2A1* numa família com 18 afetados, dos quais quatro tinham CPE e um tinha PEH puro (41). Por outro lado, a mutação R126C no mesmo gene, detetada num par de gémeos com CPE e em fenótipos heterogéneos, foi encontrada, mais recentemente, em sete membros de uma família de cinco gerações exibindo uma combinação de paraparésia espástica não progressiva de início infantil, défice cognitivo ligeiro a moderado e epilepsia generalizada (42).

A análise do gene *SLC2A1* é assim obrigatória em todos os pacientes com PEH familiar ou esporádica, com ou sem distúrbios paroxísticos do movimento (43).

Evento paroxístico hemiplégico

Uma minoria de doentes com GLUT1-DS pode manifestar-se com fenómenos paroxísticos não epiléticos, incluindo a hemiparesia (44). Almuqbil M et al, 2018 (45)

relata pela primeira vez hipoperfusão cerebrovascular unilateral transitória na RM-ce durante um episódio agudo de hemiparesia numa menina de nove anos com GLUT1-DS. Estas anomalias transitórias de perfusão têm o mesmo padrão observado na enxaqueca hemiplégica e outros eventos simuladores de acidente vascular cerebral (AVC) pediátrico, sugerindo uma fisiopatologia comum. A doente teve a sua primeira convulsão, tónico-clónica, aos 16 meses. Aos seis anos apresentou um episódio transitório de cefaleias e vômito com alteração do estado de consciência e hemiparesia esquerda aguda envolvendo a face, braço e perna que se repetiu aos nove anos.

Em conclusão, a GLUT1-DS deve ser adicionado à lista de simuladores de AVC pediátrico.

Ataxia

A maioria dos indivíduos com GLUT1-DS que se apresentam com distúrbios paroxísticos do movimento têm ainda outros sintomas clássicos, em especial, a epilepsia, que é considerada a principal característica do fenótipo clássico. No entanto, em casos raros, tal como o Caso 2 (Tabela 1), descrito por Tchapyknikov (46), existe um distúrbio paroxístico do movimento, neste caso a ataxia, sem outros sintomas clássicos. Outra possibilidade é o que sucede no Caso 1 (47), em que, apesar de mais tarde o indivíduo ter apresentado as CE, estas não são o primeiro sintoma, e, por essa razão, ocorre atraso no diagnóstico e na terapêutica.

Tabela 1- Dois casos de GLUT1-DS com ataxia, em que o Caso 1 apresenta o fenótipo clássico com epilepsia, ainda que com início tardio, e o Caso 2 é um fenótipo atípico sem epilepsia.

	Caso 1	Caso 2
Idade	5 anos	4 anos
Sexo	Feminino	Masculino
Ataxia	Marcha atáxica com espasticidade distal ligeira dos membros inferiores	Ataxia episódica isolada
História de CE	CE com início aos 4 anos e 8 meses com duas CE tónico-clónicas generalizadas prolongadas CE de ausência	-
Exame neurológico	Microcefalia Disartria ligeira	Normal

	Défice intelectual ligeiro	
Resposta terapêutica	1º Diazepam retal 2º Valproato de sódio (com controlo das CE tónico-clónicas) 3º Etossuximida (controlo parcial das CE de ausência) 4º DC (resolução completa das CE, redução da ataxia e disartria)	Melhoria na frequência (75%) e na gravidade dos episódios com acetazolamida e resolução após início da DC

7.4. Alterações da marcha

Cerca de 90% dos doentes com GLUT1-DS têm distúrbios paroxísticos ou persistentes da marcha, incluindo marcha atáxica, espástica, atáxico-espástica e distónica.

Verificou-se que no teste de marcha de seis minutos (descrito no Anexo), os doentes com GLUT1-DS, em comparação com os indivíduos controlo, têm desempenho motor afetado, caminham mais lentamente e têm desequilíbrio na marcha (48).

O autor Magrinelli et al, 2020 (49) caracteriza um caso com alteração paroxística da marcha distinta que surge após jejum ou exercício, chamada marcha “criss-cross” (cruzada) caracterizada por coreodiscinesias da parte inferior do corpo em que as pernas se cruzam repetidamente originando passos irregulares com alguma perda do equilíbrio.

Simulador de paralisia cerebral

O termo paralisia cerebral (PC) descreve um grupo de distúrbios permanentes do desenvolvimento do movimento e da postura, causando limitação da atividade, que são atribuídos a distúrbios estáticos que ocorreram no desenvolvimento cerebral fetal ou infantil (50). Os sintomas motores podem incluir hipotonia, espasticidade, fraqueza e movimentos involuntários (mais frequentemente distonia ou coreia), isoladamente ou em combinação. Estes sintomas são frequentemente acompanhados por uma variedade de distúrbios neurológicos não motores, como o défice intelectual, sintomas comportamentais ou CE.

Um simulador de PC é uma condição que se manifesta com clínica consistente com PC, na ausência de fatores de risco documentados ou achados de neuroimagem consistentes com lesão cerebral, ou malformação cerebral congénita (51).

Até 20% dos doentes diagnosticados com GLUT1-DS manifestam-se com fenótipos atípicos, incluindo síndromes de epilepsia benigna, discinesia paroxística induzida por exercício com/sem epilepsia e um distúrbio do neurodesenvolvimento associado a manifestações motoras variáveis, sendo este último fenótipo o que pode ser diagnosticado erradamente como PC. O início dos sintomas ocorre na primeira infância e os sintomas motores iniciam geralmente com espasticidade e ataxia, enquanto a distonia tende a surgir no final da infância ou adolescência. A diplegia espástica é uma característica estável. Uma pista diagnóstica de GLUT1-DS importante é o facto de a

ataxia e os movimentos involuntários flutuarem em gravidade, piorando com o exercício ou jejum. Por outro lado, um diagnóstico de PC merece reconsideração em qualquer adolescente ou adulto que não tenha uma etiologia clara para a sua síndrome neurológica.

7.5. Perturbações do desenvolvimento e da cognição

A linguagem tem um espectro extremamente variável nos pacientes com GLUT1-DS, mas a maioria dos afetados apresenta alterações. A disartria é uma manifestação comum. A afasia de Broca (expressiva) é mais frequentemente identificada do que a de Wernicke (receptiva).

É frequente a existência de alteração cognitiva, variando de dificuldades de aprendizagem leves a défice intelectual grave, sendo a gravidade do défice intelectual proporcional à gravidade da doença antes da instituição da terapêutica, com alguma melhoria após o início da DC. Em alguns estudos todos os indivíduos apresentam algum grau de défice cognitivo e nos artigos em que não há evidência de défice cognitivo a média de desempenho intelectual é dois desvios-padrão menor do que na população geral.

O comportamento social adaptativo é um ponto forte dos indivíduos afetados (8).

O espectro de manifestações clínicas da GLUT1-DS pode incluir sintomas psiquiátricos como perturbações comportamentais, depressão, perturbação de hiperatividade e défice de atenção, que têm sido descritos apenas esporadicamente (14).

Foi descrito um doente de 14 anos com perturbação do espectro do autismo (PEA) associado a múltiplas deleções heterozigóticas da região 1p34.2 (incluindo a região *SLC2A1*). Tinha CE, alterações da marcha, défice intelectual grave e microcefalia. A clínica peculiar seria devida a deleção de múltiplos genes na região 1p34.2. Apesar de o efeito da DC na cognição não ser muito marcado, está comprovada eficácia nas CE e alterações motoras da GLUT1-DS, pelo que, a deteção da mutação no gene *SLC2A1* tem implicações clínicas importantes. Assim, em doentes com défice intelectual, CE e alterações motoras, a medição do rácio de glicose LCR/plasma é obrigatório, especialmente nos casos em que a clínica é agravada pelo jejum (52).

A atenção sustentada é uma área atingida em pessoas com GLUT1-DS, podendo dever-se à baixa disponibilidade de combustível metabólico no SNC em qualquer momento. Essa teoria é apoiada pela melhoria transitória do desempenho da atenção em fases hiperglicémicas agudas após ingestão oral de glicose ou em melhorias após tratamento com a dieta de Atkins (4).

Num estudo do efeito cognitivo da DC em 25 doentes com GLUT1-DS, realizado por Giorgis et al, 2019, o perfil cognitivo foi avaliado com a Escala de Inteligência de Wechsler: QI Escala Completa (QIEC), QI de realização (QIR) e o QI verbal (QIV). O

Gráfico 1 mostra os resultados do QI em T0 (antes do início da DC) e T1 (após 18 meses de DC).

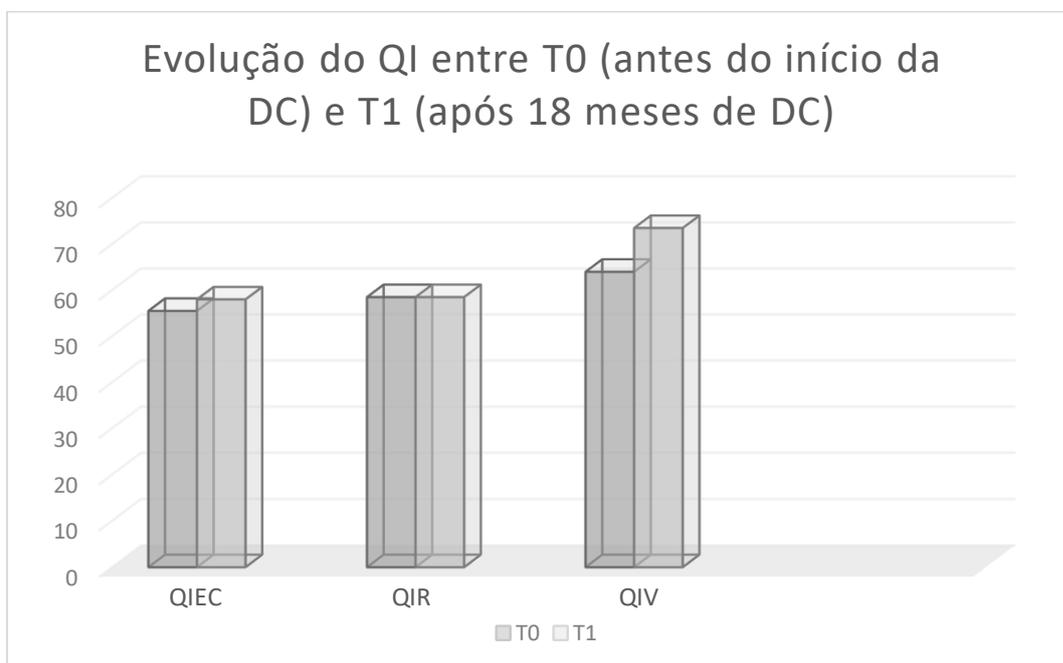


Gráfico 1- Evolução do QI entre T0 e T1 (T0- antes do início da DC e T1- após 18 meses de DC) Adaptado de “Overall cognitive profiles in patients with GLUT1 Deficiency Syndrome” de Brain and Behaviour 2019.

Como foi documentado na figura, a DC demonstrou eficácia no QIEC, mas sobretudo no QIV (53).

Considerando o perfil clínico típico dos doentes com GLUT1-DS com sintomas extrapiramidais proeminentes, como incoordenação motora, disartria, fadiga, distúrbios do movimento persistentes e paroxísticos, especula-se que os resultados das capacidades executivas possam ser consideravelmente influenciados por esta sintomatologia. Mesmo que a DC melhorasse as capacidades executivas, a resposta dos movimentos involuntários à DC não é excelente.

O momento de introdução da DC é importante já que quanto mais cedo é iniciada, mais alto o resultado do QI. Alter et al, 2015 (54) sugeriu a hipótese de haver uma “janela de vulnerabilidade”, entre o primeiro e sexto mês após o nascimento, em que ocorre aumento do metabolismo da glicose cerebral. Como na GLUT1-DS há um défice energético associado, criam-se danos no cérebro imaturo. Consequentemente, o diagnóstico e tratamento durante esse período são essenciais para melhoria do

resultado neurológico. Com base no estudo de Giorgis et al, 2019 (53), a “janela de vulnerabilidade” pode ser expandida para a primeira infância no que diz respeito à cognição, sendo necessária uma maior duração do tratamento para haver uma melhoria clínica dos pacientes com défices mais graves.

O estudo de Giorgis et al, 2019 (53) concluiu ainda que a todos os doentes com GLUT1-DS deve ser aplicada uma avaliação neuropsicológica completa, incluindo as capacidades visuoespaciais e visuomotoras, uma vez que estas estavam comprometidas nos casos desta amostra.

7.6. Microcefalia e dismorfismos

A GLUT1-DS pode ser causa de microcefalia pós-natal. (55). A microcefalia adquirida é um sinal frequente do espectro de apresentação clínica, especialmente no fenótipo clássico e encontra-se presente em cerca de 40% dos doentes com fenótipos moderados e 50% dos fenótipos graves (14).

No estudo de Yu M et al, 2020 (23) 32 dos 58 doentes com GLUT1-DS estudados tinham microcefalia ligeira [inferior a um desvio-padrão (DP) abaixo da média] em 14 casos, moderada (inferior a dois DP) em 10 e grave (inferior a três DP) em oito, havendo correlação entre o grau de microcefalia e a gravidade da doença (8).

A análise morfométrica tridimensional da face de 11 doentes do sexo feminino com GLUT1-DS usando um sistema estereofotogramétrico, face a um grupo controlo, pareado por idade, sexo e etnia, mostrou diferenças maioritariamente na mandíbula e nos olhos. Os doentes tinham um queixo mais anterior (prognatismo), o corpo mandibular era mais longo, os ramos mais curtos e o ângulo goníaco reduzido. Os olhos eram menores e oblíquos com uma distância intercantal reduzida. Este estudo destaca a importância da análise morfométrica para definição das características faciais da GLUT1-DS, potencialmente ajudando no seu diagnóstico precoce e permitindo prever, planear e avaliar o resultado dos tratamentos ortodônticos e ortopédicos dos doentes (56).

7.7. Manifestações atípicas

Como manifestações atípicas da GLUT1-DS estão episódios paroxísticos não motores e não epiléticos que incluem a enxaqueca, vômitos cíclicos, perturbações comportamentais e emocionais como irritabilidade, letargia, confusão, sonolência, disforia e choro inconsolável.

Outras manifestações atípicas encontradas são a paralisia corporal total, câibras musculares noturnas dolorosas das pernas, hemiplegia alternante da infância, enxaqueca hemiplégica, episódios semelhantes a AVC com hemiparesia paroxística, disartria ou afasia, discinesia perioral, anomalia hemolítica associada a DPIE, hepatoesplenomegália, calcificações periventriculares, atrofia cerebral, pseudo-hipercalcemia, catarata e disfunção retiniana (57).

A anemia hemolítica foi descrita pela primeira vez como manifestação da GLUT1-DS numa família com DPIE e epilepsia em que os três doentes tinham um distúrbio multissistémico caracterizado por hemólise com hepatoesplenomegália, uma síndrome neurológica (convulsões com início na infância, atraso mental e anomalias motoras) e cataratas. Um doente descrito por Bawazir et al, 2012 (58), para além da clínica anterior, tinha calcificações periventriculares (4,8).

Num grupo de cinco doentes com GLUT1-DS, que foram acompanhados até a adolescência, Kim H et al, 2019 documentou um atraso significativo entre o início sintomático (idade média nove meses) e o diagnóstico (idade média nove anos). Dois tiveram a evolução clínica típica, com sintomas iniciais de CE e outros eventos paroxísticos, que foram substituídos por sintomas do movimento ao longo da adolescência. No entanto, três dos doentes mostraram uma evolução clínica atípica, em que dois tiveram anomalias do movimento seguidas de epilepsia e um paciente iniciou o quadro com epilepsia e ataxia simultaneamente. Alguns pacientes apresentaram movimentos oculogíricos neonatais que são facilmente confundidos com estrabismo. Esta evolução clínica atípica pode ser um obstáculo ao diagnóstico precoce (59).

Numa família norueguesa com 10 doentes estavam presentes manifestações como neuropatia distal e diminuição do sentido de orientação. Estes sintomas podem ser uma coincidência. No entanto, o diagnóstico de GLUT1-DS nestes indivíduos alerta para a possibilidade de fazerem parte do espectro clínico (60).

Até à data foram detetados muitos mais casos de GLUT1-DS por mutações de novo do que herdadas. Possivelmente, muitos casos hereditários passam despercebidos por terem um fenótipo mais ligeiro (61).

A baixa estatura e o défice de hormona do crescimento (DHC), detetados em alguns doentes GLUT1-DS, têm sido considerados um efeito adverso da DC a longo prazo. No entanto, Tornese et al, 2020 (62) reporta o caso de um rapaz de 10 anos, caucasiano, com baixa estatura e má progressão ponderal e diagnóstico de DHC, tratado com a hormona de crescimento humano recombinante (HChr). Devido à história de CE de início precoce, microcefalia adquirida, ataxia e défice intelectual moderado foram realizadas uma punção lombar e uma análise genética do gene SCL2A1 que confirmaram o diagnóstico de GLUT1-DS. Cinco anos e meio depois do início da HChr e quatro anos após o início da DC a altura normalizou. Outra característica atípica do paciente descrito é a presença de dismorfismo facial leve (epicanto, telecanto e hipertelorismo).

O DHC pode assim representar uma característica clínica atípica da GLUT1-DS, em vez de uma complicação da DC. Assim, em doentes com GLUT1-DS e má progressão estatural deve ser investigado o DHC.

A leucoencefalopatia em doentes com GLUT1-DS foi descrita em três casos. No caso 1 (63), após o início da DC, as lesões RM-ce compatíveis com leucoencefalopatia foram inicialmente atribuídas à DC. Os casos mais recentes, doentes 2 (64) e 3 (65), exibiram lesões na RM-ce antes do início da DC, o que comprovou que a leucoencefalopatia é uma manifestação da GLUT1-DS e não uma consequência da DC.

Tabela 2- Três casos com leucoencefalopatia associada a GLUT1-DS e a relação com a DC.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Manifestação clínica	CE atónicas CE tónicas generalizadas Movimento ocular paroxístico	Microcefalia Espasmos mioclónicos Epilepsia generalizada	Normocefálico Atraso motor Espasmos mioclónicos CE tónico-clónicas
RM-ce	-RM inicial normal; -RM após o início da DC com alterações de sinal bilateralmente na substância branca -RM de <i>follow-up</i> revelou melhoria das lesões	-RM inicial sinal hipointenso, simétrico e confluyente em T1-FLAIR (recuperação da inversão acentuada por fluídos), correspondente a	Sinal hiperintenso, simétrico e confluyente em T2 em ambos os lobos frontais anteriores e hipomielinização

		leucoencefalopatia hipomielinizante -RM após a DC mostrou redução significativa das lesões da substância branca e mielinização de acordo com a idade	
Terapêutica	1º Diazepam + Fenobarbital 2º DC	1º Fenobarbital + levetiracetam 2º DC	DC
Evolução	-	Remissão do quadro epilético e melhoria do desenvolvimento	Remissão das CE com recuperação acentuada do desenvolvimento e resolução das alterações vistas na RM

Estes casos colocam em evidência a importância de a GLUT1-DS ser considerada no diagnóstico diferencial de crianças com suspeita de leucoencefalopatia genética, o que tem implicações importantes no prognóstico, uma vez que para a maioria das leucoencefalopatias não existe um tratamento específico disponível (66).

8. Discussão e Conclusão

As manifestações clínicas da GLUT1-DS podem ser divididas nas sete categorias previamente mencionadas: epilepsia, doenças do movimento, alterações motoras, alterações da marcha, perturbações do desenvolvimento e cognição, microcefalia e dismorfismos faciais e as manifestações atípicas. A epilepsia é mais frequente nos indivíduos mais novos e as alterações motoras são mais típicas em idades mais avançadas. Os dois primeiros sinais de doença mais comuns, por ordem de frequência, são as CE refratárias de início precoce e os MOP. Mesmo quando determinada característica não é patognomónica, a síndrome é mais provável nos casos em que há associação de duas ou mais categorias.

Outro atributo de valor são os precipitantes da clínica, sendo os mais relevantes o jejum, a fadiga e o “stress”, que quando presentes devem levar a suspeita de GLUT1-DS.

Na GLUT1-DS pode ocorrer qualquer tipo de CE, sendo as CE de ausência, as mioclónicas e as não classificáveis as mais frequentes. A epilepsia generalizada é mais comum que a focal. Quanto maior o número de características atípicas presentes a acompanhar a epilepsia de ausência, maior a probabilidade de os doentes terem uma mutação do gene *SLC2A1*.

As alterações motoras da GLUT1-DS podem ser persistentes (ataxia e espasticidade são as mais frequentes) ou paroxísticas (MOP, discinesias paroxísticas, CPE, ataxia intermitente, coreia, distonia, parkinsonismo, mioclonus e dispraxia). A maioria dos doentes tem alterações da marcha associadas.

Dentro das perturbações do desenvolvimento e cognição, os indivíduos podem ter alterações da linguagem (por disartria ou afasia) e algum grau de défice intelectual. Podem também estar associados sintomas psiquiátricos. É importante o diagnóstico dos casos com GLUT1-DS e PEA para permitir o tratamento com DC.

A microcefalia é uma consequência muito comum da síndrome, podendo estar associados dismorfismos faciais, especialmente da mandíbula e dos olhos.

As características atípicas podem ser muito diversas, sendo de particular importância os clínicos terem conhecimento da sua variabilidade e terem possibilidade de realização de uma história clínica pormenorizada para a sua deteção. A GLUT1-DS deve ainda ser adicionada à lista de simuladores de AVC pediátrico e de PC e às causas de PEH. O DHC poderá ser uma característica clínica pouco reconhecida da GLUT1-DS.

Embora as mutações do gene *SLC2A1* herdadas estejam geralmente associadas a manifestações mais ligeiras do que as mutações de novo, o caso índice reportado por Lidia di Vito et al, 2018 mostrou um fenótipo de epilepsia mais grave do que os outros casos esporádicos do estudo. A variabilidade de fenótipo entre os diferentes membros da família afetados que compartilham a mesma mutação sugere que outros fatores, como outros genes e proteínas modificadoras, podem alterar a expressão fenotípica e contribuir para a fisiopatologia deste distúrbio complexo (5).

Em todos os quadros neurológicos deve ser sempre investigado o diagnóstico etiológico, pois, apesar de existir a possibilidade de prescrição de tratamento sintomático independentemente do diagnóstico primário, algumas doenças neurometabólicas, como a GLUT1-DS, têm tratamentos específicos que podem melhorar dramaticamente o prognóstico.

A confirmação de um diagnóstico genético tem ainda implicações significativas para o paciente e a sua família, já que o aconselhamento genético pode prevenir a recorrência da doença em gerações futuras e fornecer informações importantes aos membros da família que se encontram em risco (51).

Em conclusão, para o diagnóstico precoce é necessário não só conhecer a variabilidade de apresentação clínica da GLUT1-DS, mas também a sua evolução temporal e os fatores que nela interferem, tomando especial atenção para os sintomas menos frequentes e os fenótipos mais ligeiros que podem passar despercebidos. Como o fator mais importante para a eficácia terapêutica é a idade de diagnóstico, este deve ser atempado de modo a permitir que a instituição da DC aumente a probabilidade da remissão das CE e uma melhoria das perturbações motoras e do perfil cognitivo dos doentes.

9. Anexo

O teste de marcha de seis minutos consiste em caminhar o mais rápido possível num percurso linear de 25 metros e depois de volta ao ponto de partida. É contado o número de vezes que o percurso foi feito em seis minutos. Também é apontada a distância percorrida a cada minuto durante os seis minutos. As distâncias totais são comparadas a valores padrão de acordo com a idade. A fadiga é determinada a partir da diferença de distância percorrida no primeiro e sexto minuto, em que um valor positivo representa fadiga (67).

10. Referências bibliográficas

1. 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. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 1991 Sep 5 [cited 2021 Feb 7];325(10):703–9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199109053251006>
2. Verrotti A, D'Egidio C, Agostinelli S, Gobbi G. Glut1 deficiency: When to suspect and how to diagnose? Vol. 16, *European Journal of Paediatric Neurology*. W.B. Saunders Ltd; 2012. p. 3–9.
3. Seidner G, Alvarez MG, Yeh JI, O'Driscoll KR, Klepper J, Stump TS, et al. GLUT-1 deficiency syndrome caused by haploinsufficiency of the blood- brain barrier hexose carrier. *Nature Genetics* [Internet]. 1998 [cited 2021 Feb 7];18(2):188–91. Available from: <http://www.nature.com/naturegenetics>
4. Pearson TS, Akman C, Hinton VJ, Engelstad K, de Vivo DC. Phenotypic spectrum of glucose transporter type 1 deficiency syndrome (Glut1 DS). *Current Neurology and Neuroscience Reports* [Internet]. 2013 Feb 27 [cited 2021 Feb 11];13(4):1–9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11910-013-0342-7>
5. di Vito L, Licchetta L, Pippucci T, Baldassari S, Stipa C, Mostacci B, et al. Phenotype variability of GLUT1 deficiency syndrome: Description of a case series with novel SLC2A1 gene mutations. *Epilepsy and Behavior*. 2018 Feb 1;79:169–73.
6. Akman CI, Provenzano F, Wang D, Engelstad K, Hinton V, Yu J, et al. Topography of brain glucose hypometabolism and epileptic network in glucose transporter 1 deficiency. *Epilepsy Research*. 2015 Feb 1;110:206–15.
7. Hao J, Kelly DI, Su J, Pascual JM. Clinical aspects of glucose transporter type 1 deficiency: Information from a global registry. *JAMA Neurology* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2021 Feb 15];74(6):727–32. Available from: [/pmc/articles/PMC5822202/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27222202/)
8. Klepper J, Akman C, Armeno M, Auvin S, Cervenka M, Cross HJ, et al. Glut1 Deficiency Syndrome (Glut1DS): State of the art in 2020 and recommendations of the international Glut1DS study group. *Epilepsia Open* [Internet]. 2020 Sep 13 [cited 2021 Feb 7];5(3):354–65. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/epi4.12414>
9. Leen WG, Wevers RA, Kamsteeg EJ, Scheffer H, Verbeek MM, Willemsen MA. Cerebrospinal fluid analysis in the workup of GLUT1 deficiency syndrome: A systematic review [Internet]. Vol. 70, *JAMA Neurology*. American Medical Association; 2013 [cited 2021 Mar 19]. p. 1440–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23999624/>
10. Jiménez Legido M, Cortés Ledesma C, Bernardino Cuesta B, López Marín L, Cantarín Extremera V, Pérez-Cerdá C, et al. Study of paediatric patients with the clinical and biochemical phenotype of glucose transporter type 1 deficiency syndrome. *Neurologia* [Internet]. 2019 [cited 2021 Feb 15]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31047728/>

11. Koch H, Weber YG. The glucose transporter type 1 (Glut1) syndromes. Vol. 91, *Epilepsy and Behavior*. Academic Press Inc.; 2019. p. 90–3.
12. Kass HR, Winesett SP, Bessone SK, Turner Z, Kossoff EH. Use of dietary therapies amongst patients with GLUT1 deficiency syndrome. *Seizure*. 2016 Feb 1;35:83–7.
13. Bekker YAC, Lambrechts DA, Verhoeven JS, van Boxtel J, Troost C, Kamsteeg EJ, et al. Failure of ketogenic diet therapy in GLUT1 deficiency syndrome. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2019 May 1;23(3):404–9.
14. de Giorgis V, Veggiotti P. GLUT1 deficiency syndrome 2013: Current state of the art [Internet]. Vol. 22, *Seizure*. Elsevier; 2013 [cited 2021 Feb 11]. p. 803–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2013.07.003>
15. Gburek-Augustat J, Heinze A, Abou Jamra R, Merckenschlager A. Hemiplegic Migraine in Glut1 Deficiency Syndrome and Paroxysmal Dyskinesia at Ketogenic Diet Induction: Case Report and Literature Review. *Movement Disorders Clinical Practice* [Internet]. 2020 Nov 6 [cited 2021 Mar 31];7(8):965–70. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mdc3.13087>
16. Winczewska-Wiktor A, Hoffman-Zacharska D, Starczewska M, Kaczmarek I, Badura-Stronka M, Steinborn B. Variety of symptoms of GLUT1 deficiency syndrome in three-generation family. *Epilepsy and Behavior*. 2020 May 1;106:107036.
17. Leen WG, Taher M, Verbeek MM, Kamsteeg EJ, van de Warrenburg BP, Willemsen MA. GLUT1 deficiency syndrome into adulthood: A follow-up study. *Journal of Neurology* [Internet]. 2014 [cited 2021 Mar 26];261(3):589–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24413642/>
18. Castellotti B, Ragona F, Freri E, Solazzi R, Ciardullo S, Tricomi G, et al. Screening of SLC2A1 in a large cohort of patients suspected for glut1 deficiency syndrome: Identification of novel variants and associated phenotypes. *Journal of Neurology* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2021 Feb 27];266(6):1439–48. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09280-6>
19. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr 1;58(4):522–30.
20. Definition of Epilepsy 2014 // International League Against Epilepsy [Internet]. [cited 2021 Mar 20]. Available from: <https://www.ilae.org/guidelines/definition-and-classification/definition-of-epilepsy-2014>
21. ILAE Classification of the Epilepsies (2017) // International League Against Epilepsy [Internet]. [cited 2021 Mar 20]. Available from: <https://www.ilae.org/guidelines/definition-and-classification/ilae-classification-of-the-epilepsies-2017>
22. Pong AW, Geary BR, Engelstad KM, Natarajan A, Yang H, de Vivo DC. Glucose transporter type I deficiency syndrome: Epilepsy phenotypes and outcomes. *Epilepsia* [Internet]. 2012 Sep 1 [cited 2021 Mar 27];53(9):1503–10. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1528-1167.2012.03592.x>

23. Yu M, Sun N, Buajieerguli M, Xie Y, Meng H. The glucose transporter type 1 deficiency syndrome [Internet]. Vol. 53, Chinese Journal of Neurology. Chinese Medical Association; 2020 [cited 2021 Mar 14]. p. 138–42. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1430/>
24. Mullen SA, Berkovic SF. Genetic generalized epilepsies. *Epilepsia* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2021 Mar 31];59(6):1148–53. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/epi.14042>
25. Koch H, Weber YG. The glucose transporter type 1 (Glut1) syndromes [Internet]. Vol. 91, *Epilepsy and Behavior*. Academic Press Inc.; 2019 [cited 2021 Feb 12]. p. 90–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30076047/>
26. Soto-Insuga V, López RG, Losada-Del Pozo R, Rodrigo-Moreno M, Cayuelas EM, Giráldez BG, et al. Glut1 deficiency is a rare but treatable cause of childhood absence epilepsy with atypical features. *Epilepsy Research*. 2019 Aug 1;154:39–41.
27. Algahtani H, Shirah B, Albarakaty A, Al-Qahtani MH, Abdulkareem AA, Naseer MI. A Novel Intronic Variant in *SLC2A1* Gene in a Saudi Patient with Myoclonic Epilepsy. *Journal of Epilepsy Research* [Internet]. 2020 Jun 30 [cited 2021 Feb 8];10(1):40–3. Available from: </pmc/articles/PMC7494885/>
28. Üstyol A, Takahashi S, Hatipoğlu HU, Duman MA, Eevli M, Duru HNS. A novel mutation in *SLC2A1* gene causing GLUT-1 deficiency syndrome in a young adult patient. *Turkish Journal of Pediatrics*. 2019;61(6):946–8.
29. Appavu B, Mangum T, Obeid M. Glucose Transporter 1 Deficiency: A Treatable Cause of Opsoclonus and Epileptic Myoclonus. *Pediatric Neurology*. 2015 Oct 1;53(4):364–6.
30. Hully M, Vuillaumier-Barrot S, le Bizec C, Boddaert N, Kaminska A, Lascelles K, et al. From splitting GLUT1 deficiency syndromes to overlapping phenotypes. *European Journal of Medical Genetics*. 2015 Sep 1;58(9):443–54.
31. Hully M, Vuillaumier-Barrot S, le Bizec C, Boddaert N, Kaminska A, Lascelles K, et al. From splitting GLUT1 deficiency syndromes to overlapping phenotypes. *European Journal of Medical Genetics*. 2015 Sep 1;58(9):443–54.
32. Nickels K, Thibert R, Rau S, Demarest S, Wirrell E, Kossoff EH, et al. How do we diagnose and treat epilepsy with myoclonic-atonic seizures (Doose syndrome)? Results of the Pediatric Epilepsy Research Consortium survey. *Epilepsy Research*. 2018 Aug 1;144:14–9.
33. Madaan P, Jauhari P, Chakrabarty B, Gulati S. Jeavons syndrome in a family with GLUT1-deficiency syndrome. *Seizure*. 2019 Oct 1;71:158–60.
34. Madaan P, Jauhari P, Chakrabarty B, Gulati S. Jeavons syndrome in a family with GLUT1-deficiency syndrome. *Seizure*. 2019 Oct 1;71:158–60.
35. Pons R, Collins A, Rotstein M, Engelstad K, de Vivo DC. The spectrum of movement disorders in Glut-1 deficiency [Internet]. Vol. 25, *Movement Disorders*. *Mov Disord*; 2010 [cited 2021 Mar 13]. p. 275–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20063428/>

36. Pearson TS, Pons R, Engelstad K, Kane SA, Goldberg ME, de Vivo DC. Paroxysmal eye-head movements in Glut1 deficiency syndrome. *Neurology* [Internet]. 2017 Apr 25 [cited 2021 Mar 26];88(17):1666–73. Available from: [/pmc/articles/PMC5405761/](#)
37. Pearson TS, Pons R, Engelstad K, Kane SA, Goldberg ME, de Vivo DC. Paroxysmal eye-head movements in Glut1 deficiency syndrome. *Neurology* [Internet]. 2017 Apr 25 [cited 2021 Mar 9];88(17):1666–73. Available from: [/pmc/articles/PMC5405761/](#)
38. Akman CI, Yu J, Alter A, Engelstad K, de Vivo DC. Diagnosing Glucose Transporter 1 Deficiency at Initial Presentation Facilitates Early Treatment. *Journal of Pediatrics*. 2016 Apr 1;171:220–6.
39. Reis S, Matias J, Machado R, Monteiro JP. Paroxysmal ocular movements – an early sign in Glut1 deficiency Syndrome. *Metabolic Brain Disease* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2021 Mar 9];33(4):1381–3. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11011-018-0225-3>
40. Weber YG, Kamm C, Suls A, Kempfle J, Kotschet K, Schüle R, et al. Paroxysmal choreoathetosis/spasticity (DYT9) is caused by a GLUT1 defect. *Neurology* [Internet]. 2011 Sep 6 [cited 2021 Mar 14];77(10):959–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21832227/>
41. Weber YG, Kamm C, Suls A, Kempfle J, Kotschet K, Schüle R, et al. Paroxysmal choreoathetosis/spasticity (DYT9) is caused by a GLUT1 defect. *Neurology* [Internet]. 2011 Sep 6 [cited 2021 Apr 5];77(10):959–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21832227/>
42. Diomedi M, Gan-Or Z, Placidi F, Dion PA, Szuto A, Bengala M, et al. A 23 years follow-up study identifies GLUT1 deficiency syndrome initially diagnosed as complicated hereditary spastic paraplegia. *European Journal of Medical Genetics* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2021 Apr 5];59(11):564–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27725288/>
43. Nicita F, Schirinzi T, Stregapede F, Vasco G, Bertini E, Travaglini L. SLC2A1 mutations are a rare cause of pediatric-onset hereditary spastic paraplegia. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2019 Mar 1;23(2):329–32.
44. Yu M, Sun N, Buajieerguli M, Xie Y, Meng H. The glucose transporter type 1 deficiency syndrome [Internet]. Vol. 53, *Chinese Journal of Neurology*. Chinese Medical Association; 2020 [cited 2021 Mar 13]. p. 138–42. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1430/>
45. Almuqbil M, Rivkin MJ, Takeoka M, Yang E, Rodan LH. Transient regional cerebral hypoperfusion during a paroxysmal hemiplegic event in GLUT1 deficiency syndrome. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2018 May 1;22(3):544–7.
46. Tchapyjnikov D, Mikati MA. Acetazolamide-responsive Episodic Ataxia Without Baseline Deficits or Seizures Secondary to GLUT1 Deficiency: A Case Report and Review of the Literature [Internet]. Vol. 23, *Neurologist*. Lippincott Williams and Wilkins; 2018 [cited 2021 Mar 14]. p. 17–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29266039/>
47. Messana T, Russo A, Vergaro R, Boni A, Santucci M, Pini A. Glucose transporter type 1 deficiency syndrome: Developmental delay and early-onset ataxia in a novel mutation of the SLC2A1 gene. *Journal of Pediatric Neurosciences* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2021 Feb 18];13(4):496–9. Available from: [/pmc/articles/PMC6413611/](#)

48. Blumenschine M, Montes J, Rao AK, Engelstad K, de Vivo DC. Analysis of Gait Disturbance in Glut 1 Deficiency Syndrome. *Journal of Child Neurology* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2021 Mar 26];31(13):1483–8. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0883073816661662>
49. Magrinelli F, Mulroy E, Schneider SA, Latorre A, di Lazzaro G, Hennig A, et al. Criss-cross gait: A clue to glucose transporter type 1 deficiency syndrome. *Neurology* [Internet]. 2020 Sep 15 [cited 2021 Feb 12];95(11):500–1. Available from: <http://n.neurology.org/subscribers/advertise>
50. Bax M, Goldstein M, Rosenbaun P, Leviton A, Paneth N, Dan B, et al. Proposed definition and classification of cerebral palsy, April 2005 [Internet]. Vol. 47, *Developmental Medicine and Child Neurology*. Cambridge University Press; 2005 [cited 2021 Mar 29]. p. 571. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16108461/>
51. Pearson TS, Pons R, Ghaoui R, Sue CM. Genetic mimics of cerebral palsy. *Movement Disorders* [Internet]. 2019 May 26 [cited 2021 Feb 23];34(5):625–36. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mds.27655>
52. Lee MS, Kim YJ, Kim EJ, Lee MJ. Overlap of autism spectrum disorder and glucose transporter 1 deficiency syndrome associated with a heterozygous deletion at the 1p34.2 region. Vol. 356, *Journal of the Neurological Sciences*. Elsevier B.V.; 2015. p. 212–4.
53. de Giorgis V, Masnada S, Varesio C, Chiappedi MA, Zanaboni M, Pasca L, et al. Overall cognitive profiles in patients with GLUT1 Deficiency Syndrome. *Brain and Behavior* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2021 Mar 4];9(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30714351/>
54. Alter AS, Engelstad K, Hinton VJ, Montes J, Pearson TS, Akman CI, et al. Long-term clinical course of Glut1 deficiency syndrome. *Journal of Child Neurology* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2021 Mar 7];30(2):160–9. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0883073814531822>
55. Arroyo HA. Microcephaly. *Medicina* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2021 Mar 23];78:94–100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30199373/>
56. Pucciarelli V, Bertoli S, Codari M, de Amicis R, de Giorgis V, Battezzati A, et al. The face of Glut1-DS patients: A 3D Craniofacial Morphometric Analysis. *Clinical Anatomy* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2021 Mar 15];30(5):644–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28459125/>
57. Shibata T, Kobayashi K, Yoshinaga H, Ono H, Shinpo M, Kagitani-Shimono K. Another Case of Glucose Transporter 1 Deficiency Syndrome with Periventricular Calcification, Cataracts, Hemolysis, and Pseudohyperkalemia. *Neuropediatrics* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2021 Mar 15];48(5):390–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28582795/>
58. Bawazir WM, Gevers EF, Flatt JF, Ang AL, Jacobs B, Oren C, et al. An infant with pseudohyperkalemia, hemolysis, and seizures: Cation-leaky GLUT1-deficiency syndrome due to a SLC2A1 mutation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 2012 Jun [cited 2021 Apr 5];97(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22492876/>

59. Kim H, Lee JS, Lee Y, Kim SY, Lim BC, Kim KJ, et al. Diagnostic challenges associated with GLUT1 deficiency: Phenotypic variabilities and evolving clinical features. *Yonsei Medical Journal* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2021 Feb 16];60(12):1209–15. Available from: [/pmc/articles/PMC6881708/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30115503/)
60. Ramm-Pettersen A, Nakken KO, Haavardsholm KC, Selmer KK. GLUT1-deficiency syndrome: Report of a four-generation Norwegian family with a mild phenotype. *Epilepsy and Behavior* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2021 Mar 31];70(Pt A):1–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28407523/>
61. Ramm-Pettersen A, Nakken KO, Haavardsholm KC, Selmer KK. GLUT1-deficiency syndrome: Report of a four-generation Norwegian family with a mild phenotype. *Epilepsy and Behavior*. 2017 May 1;70:1–4.
62. Tornese G, Patti G, Pellegrin MC, Costa P, Faletra F, Faleschini E, et al. A case report of glucose transporter 1 deficiency syndrome with growth hormone deficiency diagnosed before starting ketogenic diet. *Italian Journal of Pediatrics* [Internet]. 2020 Aug 26 [cited 2021 Feb 14];46(1):119. Available from: <https://ijponline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13052-020-00888-3>
63. Shiohama T, Fujii K, Takahashi S, Nakamura F, Kohno Y. Reversible white matter lesions during ketogenic diet therapy in glucose transporter 1 deficiency syndrome. *Pediatric Neurology*. 2013 Dec 1;49(6):493–6.
64. Hung PC, Huang WL. Leukoencephalopathy in infancy with glucose transporter type 1 deficiency syndrome. *Pediatrics and Neonatology*. 2021 Jan 1;62(1):117–8.
65. Ismayilova N, Hacoen Y, MacKinnon AD, Elmslie F, Clarke A. GLUT-1 deficiency presenting with seizures and reversible leukoencephalopathy on MRI imaging. *European Journal of Paediatric Neurology* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2021 Mar 21];22(6):1161–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30115503/>
66. Ismayilova N, Hacoen Y, MacKinnon AD, Elmslie F, Clarke A. GLUT-1 deficiency presenting with seizures and reversible leukoencephalopathy on MRI imaging. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2018 Nov 1;22(6):1161–4.
67. Montes J, Blumenschine M, Dunaway S, Alter AS, Engelstad K, Rao AK, et al. Weakness and fatigue in diverse neuromuscular diseases. *Journal of Child Neurology* [Internet]. 2013 Oct 11 [cited 2021 Mar 31];28(10):1277–83. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0883073813493663>