

Trastornos de movimiento en el síndrome de deficiencia de GLUT1: una revisión sistémica de la literatura

Autores: Zeno Bercini^{1,2}, Annalisa Gessani¹, Jessica Rossi², Maria Chiara Bassi³, Valentina Fioravanti², Giulia Di Rauso^{2,4}, Edoardo Monfrini⁵, Anna Latorre⁶, Elisa Menozzi⁶, Eoin Mulroy⁶, Franco Valzania², Miryam Carecchio⁷, Elena Moro⁸, Alessio Di Fonzo⁵, Roberto Erro^{9,10} e Francesco Cavallieri².

Este artículo es una revisión sistemática de la literatura que recopila y analiza los datos de 96 personas con síndrome de deficiencia de GLUT1 (GLUT1DS) que presentaban trastornos del movimiento. Los autores examinaron 68 estudios publicados para determinar cuáles son los problemas motores más frecuentes, cómo se presentan, qué factores genéticos los afectan y hasta qué punto son eficaces las terapias disponibles.

Los resultados más importantes

1. Los trastornos del movimiento son muy frecuentes

En aproximadamente un tercio de los pacientes (34%), el primer síntoma de la enfermedad no fue la epilepsia sino un problema motor. Esto significa que muchos pacientes podrían ser diagnosticados más tarde porque no muestran el cuadro "clásico" de GLUT1DS.

2. El diagnóstico suele tener muchos años de retraso.

La edad media de aparición de los primeros síntomas fue de unos 3 años, mientras que el diagnóstico se produjo en promedio a los 17 años, con un retraso diagnóstico medio de 14 años. En algunos casos, el retraso llegó a superar los 60 años.

Este es uno de los mensajes más importantes del trabajo: los trastornos del movimiento pueden "ocultar" el diagnóstico de GLUT1DS durante muchos años.

3. Las manifestaciones motoras más frecuentes

Las dos formas más comunes resultaron ser:

- discinesias paroxísticas (63,5%)
- ataxia (47,9%)

Muchos pacientes tenían más de un trastorno al mismo tiempo.

¿Qué es la discinesia paroxística?

Son episodios repentinos y transitorios de movimientos anormales. En GLUT1DS:

a menudo son provocadas por el ejercicio físico;

pueden aparecer durante una caminata, una carrera u otras actividades;

tienden a variar de una persona a otra;

son a menudo el síntoma que lleva al paciente a la atención del neurólogo.

El dato interesante es que estas manifestaciones parecen particularmente asociadas a tipos específicos de mutación genética.

¿Qué es la ataxia?

La ataxia es una dificultad para coordinar los movimientos.

Puede manifestarse con:

- Inestabilidad en el caminar
- Torpeza
- Problemas de equilibrio
- Mayor riesgo de caídas

Los pacientes con ataxia tienden a tener:

- Aparición más temprana de los síntomas
- Mayores de dificultades cognitivas
- Mayor frecuencia microcefalia y trastornos del habla

Los autores identificaron otros trastornos del movimiento, aunque en menor frecuencia como:

- Temblor (17%)
- Distonía (15 %)
- Corea (7%)
- Mioclonías (6%)

También se han descrito casos raros de tic, balismo, estereotipias y síndrome de las piernas inquietas. Esto confirma que el cuadro motor de GLUT1DS es extremadamente variable.

El papel de la genética

Uno de los aspectos más innovadores del estudio se refiere a la relación entre genética y síntomas. Los autores observaron que:

Mutaciones *missense** (Mutación de sentido erróneo. Las mutaciones que modifican una sola parte de la proteína) se asocian más frecuentemente con:

- Discinesia paroxística
- Inicio más tardío de la enfermedad

Mutaciones *nonsense** (mutación sin sentido. Deleciones, mutaciones absurdas, frameshift, etc.) se asocian con:

- Inicio más temprano
- Formas clínicamente más severas
- Mayor frecuencia de ataxia

En otras palabras, el tipo de alteración genética parece afectar la forma en que se manifiesta la enfermedad.

*Cuando se produce una mutación nonsense, la proteína Nav1. 1 que se sintetiza a partir de SCN1A es más corta y, por lo general, pierde su función. Una mutación missense, por el contrario, mantiene la longitud normal de Nav1. 1, con un efecto en su función que dependerá de dónde exactamente se encuentre la mutación.

¿Funciona la dieta cetogénica?

La respuesta es sí, en la mayoría de los casos, pero con algunas precauciones. Entre los pacientes para los que se disponía de datos:

- El 91% mostró una mejoría en las crisis epilépticas
- El 72% mostró mejoras cognitivas
- Aproximadamente el 91% mostró una mejoría en los trastornos motores entre los casos en que se informó el resultado

Las mejoras más frecuentes fueron:

- Reducción de la frecuencia de episodios paroxísticos
- Mejora de la andadura
- Mayor estabilidad motora

Sin embargo, los autores señalan que los datos provienen principalmente de informes de casos y estudios pequeños, por lo que se necesitan estudios prospectivos más rigurosos para cuantificar con precisión el beneficio.

¿Por qué es importante este artículo?

Por qué define algunos conceptos fundamentales:

1. Los trastornos del movimiento son un componente central de GLUT1DS, no un síntoma secundario.
2. La enfermedad puede presentarse sin epilepsia, especialmente en las formas más tardías.
3. Muchos pacientes son diagnosticados tarde, a veces después de años o décadas de síntomas.
4. La dieta cetogénica sigue siendo el tratamiento de referencia, con beneficios evidentes también en el lado motor.
5. La genética ayuda a entender las diferentes manifestaciones clínicas, abriendo el camino a una medicina cada vez más personalizada.

Conclusiones del resumen

La revisión muestra que el síndrome de deficiencia de GLUT1 no es solo una enfermedad epiléptica infantil, sino un trastorno neurológico mucho más amplio, en el que los problemas de movimiento como ataxia y discinesia pueden ser el síntoma principal. Reconocer estas señales en una etapa temprana es fundamental, porque la GLUT1DS es una de las pocas enfermedades neurológicas raras para las que existe un tratamiento metabólico y terapéutico: la dieta cetogénica.

Afiliaciones de los autores/as

1 Department of Biomedical, Metabolic and Neural Sciences, University of Modena and Reggio Emilia, Módena, Italia.

2 Neurology Unit, Neuromotor & Rehabilitation Department, Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia, Reggio Emilia, Italia.

3 Medical Library, Azienda Unità Sanitaria Locale - IRCCS di Reggio Emilia, Reggio Emilia, Italia.

4 Clinical and Experimental Medicine PhD Program, University of Modena and Reggio Emilia, Módena, Italia.

5 Unidad de Neurología, Fundación IRCCS Ca' Granda Hospital Policlínico Maggiore, Milán, Italia.

6 Department of Clinical and Movement Neurosciences, UCL Queen Square Institute of Neurology, Londres, Reino Unido.

7 Unidad de Trastornos del Movimiento, Departamento de Neurociencia, Universidad de Padua, Padua, Italia.

8 Division of Neurology, Grenoble Institute of Neurosciences, INSERM, CHU de Grenoble, Grenoble Alpes University, Grenoble, Francia.

9 Center for Neurodegenerative Diseases (CEMAND), Department of Medicine, Surgery and Dentistry "Scuola Medica Salernitana", University of Salerno, Salerno, Italia.

10 IRCCS Synlab SDN, Nápoles, Italia.

Autor corrispondente: Francesco Cavallieri (francesco.cavallieri@ausl.re.it).

