

Síndrome de deficiencia del transportador de glucosa cerebral (GLUT-1): Reporte de caso y variante patogénica nueva del gen SLC2A1

Glucose Transporter Deficiency Syndrome (GLUT-1): Case Report and Novel Pathogenic Variant of the SLC2A1 Gene

Juliana Trujillo Gómez^a, Irina Suley Tirado Pérez^b, María José Jiménez Villegas^{c,d},
Gustavo Adolfo Giraldo Ospina^{e,f}

^aHospital General de Medellín Luz Castro de Gutierrez. Medellín, Colombia.

^bDepartamento de Ciencias de la Salud, Posgrado de Pediatría, Corporación Universitaria Remington (CUR). Medellín, Colombia.

^cClínica SOMER. Rionegro, Colombia.

^dInstituto Neurológico de Colombia. Medellín, Colombia.

^eHospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia

^fClínica Universitaria Bolivariana, Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

Recibido: 12 de enero de 2024; Aceptado: 29 de enero de 2025

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

GLUT1-DS es una enfermedad metabólica causada por un defecto en el transporte de la glucosa al encéfalo. Los fenotipos son variables. La mayoría de los casos se producen por mutaciones de novo del gen SLC2A1. La dieta cetogénica es el tratamiento de elección.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Reportamos el caso de una paciente con un fenotipo clásico de GLUT1-SD con la mutación c.1300T>A (p.Phe434Ile) en el gen SLC2A1, previamente reportada como de significado incierto, pero que consideramos patogénica y responsable de esta enfermedad basados en el cuadro clínico, análisis de conservación y estudios bioinformáticos. Este caso nos recuerda la importancia del análisis del LCR y estudios moleculares en pacientes con ciertos fenotipos de epilepsia y/o retrasos del neurodesarrollo.

Resumen

El síndrome de deficiencia del transportador de glucosa 1 (GLUT-1 SD) es causado por mutaciones en el gen SLC2A1 en la mayoría de los pacientes, dando como resultado un transporte deficiente de glucosa al encéfalo. Se puede presentar una variedad de fenotipos, que incluyen epilepsia, discapacidad intelectual y trastornos del movimiento. **Objetivo:** Reportar un caso de GLUT-1 SD asociado nueva variante del gen SLC2A1. **Caso Clínico:** Escolar femenina de seis años, con diagnóstico de epilepsia desde los dos años de difícil manejo, que inició manejo farmacológico desde los 4 años. Presenta microcefalia y retraso del neurodesarrollo. Ingresa por exacerbación de crisis epilépticas.

Palabras clave:

Transportador de Glucosa de Tipo 1; Síndrome de Deficiencia de GLUT-1 (GLUT 1); Dieta Cetogénica; Epilepsia; SLC2A1

Correspondencia:
Juliana Trujillo Gómez
julianatrujillog@gmail.com

Editado por:
Carolina Heresi Venegas

Cómo citar este artículo: Andes pediatri. 2025;96(3):386-392. DOI: 10.32641/andespediatr.v96i3.5170

Tiene panel genético con variante en gen SLC2A1 - A>T, que sustituye el aminoácido fenilalanina en codón 434 por isoleucina (p. Phe434Ile), variante no descrita en la literatura médica, probablemente patogénica. El estudio bioquímico de glucosa en líquido cefalorraquídeo mostró hipoglucorraquia confirmando el diagnóstico. Se inició dieta cetogénica con disminución franca de crisis epilépticas. **Conclusiones:** GLUT-1 SD es una enfermedad neurometabólica infrecuente, en la cual el diagnóstico oportuno es fundamental con el fin de iniciar el tratamiento principal con dieta cetogénica, la cual ha demostrado ser el manejo de elección para el control de las crisis y probablemente tener impacto positivo sobre función cognitiva y motora. El caso presentado tiene una variante en SLC2A1 que puede considerarse patogénica.

Abstract

Glucose transporter 1 deficiency syndrome (GLUT-1 DS) is caused by mutations in the *SLC2A1* gene in most patients, resulting in impaired glucose transport to the brain. A variety of phenotypes may present, including epilepsy, intellectual disability, and movement disorders. **Objective:** To report a case of GLUT-1 DS associated with a new variant of the *SLC2A1* gene. **Clinical Case:** A six-year-old female patient diagnosed with refractory epilepsy at the age of two. Pharmacological management was initiated when she was four years old. Microcephaly and delayed neurodevelopment were observed. She was admitted due to an exacerbation of seizures. A genetic panel revealed a variant in the *SLC2A1* gene (A>T), which replaces the amino acid phenylalanine at codon 434 with isoleucine (p.Phe434Ile). This variant has not been previously described in the medical literature but is likely pathogenic. Biochemical analysis of cerebrospinal fluid glucose showed hypoglycorrhachia, confirming the diagnosis. A ketogenic diet was initiated, leading to a marked reduction in seizures. **Conclusions:** GLUT-1 DS is a rare neurometabolic disease, in which timely diagnosis is essential to initiate the primary treatment with a ketogenic diet. This approach has been demonstrated to be the treatment of choice for seizure control and may also have a positive impact on cognitive and motor function. The presented case features a variant in the *SLC2A1* gene that can be considered pathogenic.

Keywords:

Glucose Transporter Type 1;
Glucose Transporter 1 Deficiency Syndrome (GLUT-1 SD);
Ketogenic Diet;
Epilepsy;
SLC2A1

Introducción

El síndrome de deficiencia de GLUT-1 (GLUT-1 SD por sus siglas en inglés) fue descrito por primera vez en 1991. Inicialmente se describió como una encefalopatía epiléptica de inicio temprano¹. Sin embargo, con el tiempo se ha demostrado un cuadro clínico mucho más amplio, con manifestaciones variadas e incluso con presentaciones en edad adulta. Es causado por una alteración en el transporte de glucosa a través de la barrera hematoencefálica. La alteración del transportador de glucosa facilitado GLUT-1 repercute en niveles bajos de glucosa en líquido cefalorraquídeo (LCR) o hipoglucorraquia².

La mayoría de los pacientes son portadores de mutaciones en el gen SLC2A1 que codifica el transportador GLUT-1². Cada vez se reportan más casos debido a la disponibilidad de estudios moleculares. En un estudio poblacional reciente en Escocia se reportó una incidencia de 1:24.000 teniendo en cuenta pacientes con debut de epilepsia antes de los tres años³.

El fenotipo clásico es de una encefalopatía epiléptica de inicio temprano (menores dos años) con trastornos del movimiento en combinación con eventos paroxísticos, microcefalia y retraso del neurodesarrollo.

La baja concentración de glucosa en el LCR teniendo una glicemia normal representa la característica bioquímica de la enfermedad. En contexto de una creciente complejidad de síntomas, mutaciones y regímenes terapéuticos, el diagnóstico y manejo del GLUT-1 SD se ha convertido en un desafío^{3,4}.

Esta creciente complejidad llevó a la publicación reciente de un consenso para el diagnóstico y tratamiento de GLUT-1 SD⁵. La importancia de realizar el diagnóstico de manera oportuna radica en que el manejo con dieta cetogénica ha demostrado buen control de las crisis epilépticas, con un impacto positivo en el pronóstico y comorbilidades asociadas. El objetivo de este reporte es presentar un caso de GLUT-1 SD con epilepsia refractaria, retraso del desarrollo y microcefalia asociado a una nueva variante del gen SLC2A1.

Caso Clínico

Paciente de sexo femenino, 6 años de edad, natural de Venezuela, residente en Medellín-Colombia. Nace a término. A los 2 años de vida inició crisis epilépticas frecuentes, presentando dos tipos de semiología: unas con postura tónica y somnolencia posterior de 1-2 minutos

de duración, a veces precedidas de gritos y visión de luces, y otras con detención del comportamiento y mirada fija. Adicionalmente presentaba marcha inestable, microcefalia (-2 DE) y retraso global del neurodesarrollo, con una marcha independiente lograda a los dos años, e inicio del lenguaje a los tres años. Fue evaluada por neurología infantil en nuestra institución a la edad de 5 años. Al momento de la valoración se comunicaba con frases cortas, presentando alteraciones del lenguaje expresivo. En ese momento estaba en tratamiento con Oxcarbazepina (45 mg/k/día), sin lograr adecuado control de las crisis. El electroencefalograma fue anormal por actividad epileptiforme generalizada espontánea con complejos punta onda lenta (POL) 3 HZ y la resonancia magnética encefálica fue informada normal.

Teniendo en cuenta el cuadro clínico, se decidió ampliar estudio con panel genético para epilepsias, el cual reportó mutación en heterocigosis gen SLC2A1, variación A > T, que sustituye el aminoácido fenilalanina en codón 434 por isoleucina (p. Phe434Ile), variante no descrita previamente en la literatura médica, clasificada como de significado incierto, pero reportada como probablemente patogénica⁶. Variantes patogénicas en heterocigosis en gen SLC2A1 están asociados a síndrome de deficiencia del transportador GLUT-1.

Con este resultado genético se procedió a realizar estudio de LCR, que mostró hipoglucorraquia (21.6 mg/dl y relación glucorraquia/glicemia: 0.44), con lo cual se confirmó la sospecha clínica de GLUT-1 SD, considerándose además una variante nueva no reportada antes. Con este resultado se decidió inicio de dieta cetogénica modificada, con lo cual mostró franca mejoría clínica y control total de las crisis epilépticas.

Discusión

El GLUT-1 SD se trata de un error innato del metabolismo con un tratamiento específico. El diagnóstico se basa en los síntomas clínicos y se confirma por los resultados del LCR y las variantes patogénicas del gen SLC2A1^{7,8}. Nuestra paciente presenta un cuadro clínico y bioquímico compatible y una mutación que no había sido reportada en la literatura hasta ahora.

Existen dos fenotipos descritos de GLUT-1 SD: clásico y no clásico. El fenotipo clásico (90%) se caracteriza por crisis epilépticas que usualmente inician antes de los dos años de vida, microcefalia adquirida, retraso del desarrollo psicomotor o discapacidad intelectual y trastorno del movimiento que pueden ser desde trastornos paroxísticos oculares, ataxia, distonía o corea. En el fenotipo no clásico (10%) usualmente no hay crisis epilépticas, y tienen disquinesias o trastornos del movimiento como ataxia intermitente, coreoatetosis, distonía o hemiplejía alternante^{2,9}.

El caso reportado es acorde al fenotipo clásico, con crisis epilépticas tipo ausencias tempranas y crisis focales, en este caso de inicio en el rango superior de los descrito en la literatura (2 años), pero descrito también en otras series de casos^{8,9}. Adicionalmente la paciente presentaba microcefalia, retraso del neurodesarrollo y marcha atáxica.

La proteína GLUT-1 es codificada por el gen SLC2A1 (1p34.2). La mayoría de los casos del síndrome de deficiencia Glut-1 se produce por mutaciones heterocigóticas patogénicas o probablemente patogénicas en este gen. Usualmente son mutaciones de novo con penetrancia completa. La proteína codificada consta de 492 aminoácidos y se encuentra principalmente en la superficie celular; tiene una distribución ubicua, se expresa en gran medida en el cerebro y en los eritrocitos, siendo el principal responsable de la captación celular de glucosa¹⁰. Las manifestaciones clínicas se dan por un fallo energético cerebral al no poder utilizar el combustible principal que es la glucosa⁹.

En el caso reportado se realizó prueba genética que demostró mutación puntual en el gen SLC2A1, en la cual se sustituye el aminoácido fenilalanina en codón 434 por isoleucina (p.Phe434Ile), de significado incierto/probablemente patogénica. La fenilalanina en la posición 434 (figura 1) es importante para la formación de un hélix. La mutación c.1300T > A (p.Phe434Ile) del gen SLC2A1 no había sido reportada antes en la literatura en la base de datos *The Human Gene Mutation Database* ni en *Clinvar*^{11,12}. Esta mutación de tipo *missense* tiene un score de conservación phyloP100: 9.18, conservada en la mayoría de especies (tabla 1). La mayoría de los programas bioinformáticos mencionan que esta variante es patogénica (Mutationtester, Provean, Polyphen2), y valoración en Varsome⁶ la clasifica como probablemente patogénica dado que cumple con PP3 (*Pathogenic Supporting*- predicciones de patogenicidad in silico), PM5 (*Pathogenic Moderate*- nuevo cambio en un aminoácido donde un cambio diferente ya se considera patogénico), PM2 (*Pathogenic Moderate*- baja frecuencia o ausencia en controles), PP2 (*Pathogenic Supporting*- missense en un gen en el que hay pocas missense en controles y donde este tipo de variantes son causa de enfermedad) según las recomendaciones de la *American College of Medical Genetics* (ACMG)¹³. Previamente se ha reportado la mutación SLC2A1 c.1300T > G (p. Phe434Val) rs1570590528 la cual se menciona como probablemente patogénica y se asocia con un síndrome de deficiencia GLUT1 tipo 2 (OMIM #612126), lo cual confirma que la alteración en este aminoácido puede ocasionar una alteración en la proteína.

La paciente descrita en este reporte tenía un cuadro clínico típico, y frente al hallazgo en el estudio genético se realizó el perfil bioquímico, mostrando hipoglu-

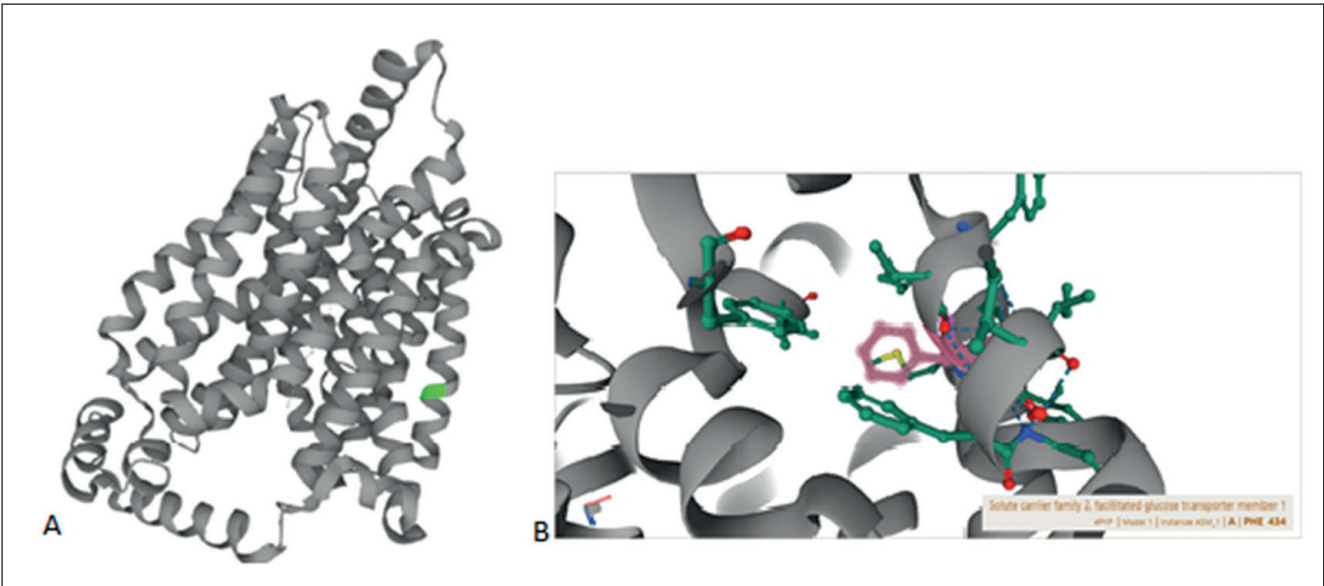


Figura. 1. Estructura tridimensional de la proteína utilizando UniProtKB²⁰. **A)** Se observa la proteína y en verde se observa la localización del aminoácido Phe en la localización 434. **B)** Se observa la fenilalanina de la posición 434 en sus posibles interacciones.

Tabla 1. Análisis de conservación. Comparación de especies con un aminoácido mutante de proteínas transportadoras de membrana del transportador de soluto o *Solute Carrier (SLC) Family 2 Member 1*. Adaptado de MutationTaster¹².

species	aa	alignment
Human	434	QYVEQLCGPYVFIIFTVLLVLLFFI
mutated	434	QYVEQLCGPYV I IIFTVLLVLLFF
Ptroglyotes		
Mmulatta	434	QYVEQLCGPYV F IIFTVLLVLLFF
Fcatus		
Mmusculus	434	QYVEQLCGPYV F IIFTVLLVLLFF
Ggallus	432	IAQLCGSYV F IIFTVLLVLLFF
Trubripes	468	QYLVELCGPYV F IIFTVLLVLLFF
Drerio	434	EEVCGAYV F VIFTVFLLCFF
Dmelanogaster	740	PSMKTALENYT F LPFSVFLAIFW
Celegans	473	LPINNLMQQYS F FIFSGFLAFFI
Xtropicalis		

corraquia (niveles de glucosa en el LCR < 40 mg/dl; cociente LCR/glucosa en sangre < 0,45) confirmando diagnóstico de GLUT-1 SD, lo que contribuye a afirmar la patogenicidad de la mutación encontrada.

La punción lumbar no se incorpora de forma rutinaria en la evaluación del primer episodio de crisis

epilépticas afebriles en niños. Sin embargo, la evaluación LCR en ocasiones puede guiar el diagnóstico de condiciones tratables al principio del curso de la enfermedad, lo cual impacta en el pronóstico¹⁴. Los pacientes con GLUT1-SD típicamente tienen epilepsia o trastornos del movimiento como diagnóstico principal. Se

debe estudiar la posibilidad diagnóstica de GLUT1-SD en pacientes con alguna combinación de las siguientes características clínicas que incluyen: epilepsia farmacorresistente de inicio temprano, microcefalia adquirida, trastornos del movimiento y la marcha (ataxia, distonía, corea espasticidad sin causa clara) y movimientos anormales paroxísticos (oculocefálicos en particular son muy sugerentes, pero también otros movimientos/disquinesias paroxísticas), con o sin discapacidad intelectual^{9,15,16}. También se sugiere estudio ante crisis tipo ausencias de inicio temprano (antes de 4 años) y epilepsia con crisis mioclónica-astáticas o Síndrome de Doose⁵. Ante la sospecha diagnóstica de GLUT1-SD la conducta a seguir es el estudio de LCR por medio de punción lumbar, con un ayuno previo de 4 a 6 horas y obtener una glicemia central concomitante. Un perfil de LCR sugerente de GLUT1-SD consiste en hipoglucorraquia (< 40 mg/dl, con un rango entre 16.2 mg/dl y 52 mg/dl) y relación glucosa LCR/sangre menor de 0.4 (con un rango de 0.19 a 0.59), en contexto de niveles de glucosa en sangre y lactato en LCR normales (para descartar otras causas de hipoglucorraquia)^{2,9}. El paso a seguir es el estudio molecular del gen SLC2A1, el cual se realiza ya sea por secuenciación, o de forma más usual en la actualidad por medio de paneles genéticos o exoma dirigido para epilepsia por medio de la secuenciación de siguiente generación (NGS).

El diagnóstico oportuno es crucial para brindar el tratamiento dirigido, que en este caso se trata de dieta cetogénica, la cual proporciona cetonas como un combustible alternativo para el cerebro^{17,18}. La dieta cetogénica es el manejo de elección en GLUT1 SD. Imita un

estado metabólico de ayuno lo cual mantiene la cetosis al reemplazar los carbohidratos y proteínas por grasas en diferente proporción. En el marco de la hipoglucorraquia, las cetonas sirven como combustible alternativo para el cerebro y revertir efectivamente la “crisis de energía” cerebral.

Las crisis epilépticas suelen mejorar de forma importante en la mayoría de los pacientes manejados con dieta cetogénica, así como los trastornos de la marcha y parcialmente los trastornos del movimiento y cognición^{5,17}. En una publicación del año 2019¹⁸ donde se describió la respuesta a dieta cetogénica en 270 pacientes con GLUT1 SD (reportes y series de caso), se encontró que la epilepsia mejoró en el 83% y se mantuvo sin cambios en el 17%, los trastornos del movimiento mejoraron en el 82% y se mantuvo sin cambios en el 17%, y la cognición mejoró en el 59% y se mantuvo sin cambios en el 40% de los pacientes.

El manejo de la dieta cetogénica en GLUT-1 SD no difiere sustancialmente de la dieta utilizada para el tratamiento de otros tipos de epilepsia. Sin embargo, el consenso publicado en el 2020 entrega recomendaciones particulares a tener en cuenta, en el inicio y seguimiento de estos pacientes⁵, como lo son el inicio lo más temprano posible en el curso de la enfermedad, la medición de cetonemia periódicamente y los tipos de dieta cetogénica a emplear (tabla 2). La dieta cetogénica clásica produce mayor grado de cetosis y es la preferida en los menores de tres años. Sin embargo, existe otro tipo de dieta cetogénica que puede emplearse en niños mayores y adolescentes como lo es la dieta de Atkins modificada, la cual puede ser mejor tolerada al ser menos

Tabla 2. Comparación de indicaciones y recomendaciones de tratamiento con dieta cetogénica en epilepsia infantil resistente a medicamentos y Glut-1 SD. Adaptado de Keppler, 2020⁵

Criterios	Dieta cetogénica para la epilepsia infantil farmacorresistente	Dieta cetogénica para el síndrome de deficiencia de Glut1
Indicación: Epilepsia Trastorno del movimiento Trastornos del Desarrollo	Control insuficiente de las crisis epilépticas por ≥ dos medicamentos anticonvulsivos	Tratamiento de 1ra línea
Tratamiento: Inicio	Opcional	En el momento del diagnóstico, a cualquier edad, lo antes posible
Duración	2 años/ +	Edad adulta (no hay una “fecha final” clara, pero se piensa que sus beneficios se extienden en el tiempo)
Relación de cetosis y dieta cetogénica	Variable	Tan alto como tolerado
Dieta de bajo índice glucémico (LGIT)	Opcional	No recomendado
Monitoreo de cetosis	Cetonas en sangre y orina	Cetonas en sangre
Niveles de carnitina	Opcional	Recomendado
Monitoreo de efectos secundarios	(+)	(+++)

estricta. Este tipo de dieta también ha sido empleada en GLUT-1 SD con reportes de mejoría¹⁸. Sin embargo, entre mayor la tasa cetogénica y menor la edad de inicio de la TC, se evidencia mayor efectividad¹⁹.

Conclusiones

El síndrome de deficiencia del transportador de glucosa cerebral (GLUT1-DS) es una entidad neuro-metabólica con tratamiento específico, que se presenta con un espectro fenotípico amplio. El diagnóstico se basa en un conjunto de manifestaciones clínicas acompañado de hipoglucorraquia y confirmación con variantes genéticas características. La mutación c.1300T > A (p.Phe434Ile) en el gen SLC2A1 por la clínica del paciente, análisis de conservación y estudios bioinformáticos la consideramos causante de esta enfermedad (patogénica). La importancia del diagnóstico precoz radica en que el tratamiento con dieta cetogénica impacta de manera importante sobre el control de las crisis y probablemente contribuye a la mejoría de la función motora y cognitiva.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- 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(10):703-9. doi: 10.1056/NEJM199109053251006. PMID: 1714544.
- Wang D, Pascual JM, De Vivo D. Glucose Transporter Type 1 Deficiency Syndrome. 2002 Jul 30 [updated 2018 Mar 1]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. PMID: 20301603.
- Symonds JD, Zuberi SM, Stewart K, et al. Incidence and phenotypes of childhood-onset genetic epilepsies: a prospective population-based national cohort. *Brain*. 2019;142(8):2303-2318. doi: 10.1093/brain/awz195. PMID: 31302675; PMCID: PMC6658850.
- Klepper J. GLUT1 deficiency syndrome in clinical practice. *Epilepsy Res*. 2012;100(3):272-7. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2011.02.007. Epub 2011 Mar 5. PMID: 21382692.
- Klepper J, Akman C, Armeno M, et al. Glut1 Deficiency Syndrome (Glut1DS): State of the art in 2020 and recommendations of the international Glut1DS study group. *Epilepsia Open*. 2020;5(3):354-365. doi: 10.1002/epi4.12414. PMID: 32913944; PMCID: PMC7469861.
- VarSome the human genomics community. [acceso Octubre 22 de 2024]. Disponible en: <https://varsome.com/>
- Liu J, Tong L, Song S, et al. Novel and de novo mutations in pediatric refractory epilepsy. *Mol Brain*. 2018;11(1):48. doi: 10.1186/s13041-018-0392-5. Erratum in: *Mol Brain*. 2018;11(1):59. doi: 10.1186/s13041-018-0399-y. PMID: 30185235; PMCID: PMC6125990.
- Bourque DK, Cordeiro D, Nimmo GAM, Kobayashi J, Mercimek-Andrews S. Phenotypic and Genotypic Spectrum of Glucose Transporter-1 Deficiency Syndrome. *Can J Neurol Sci*. 2021;48(6):826-830. doi: 10.1017/cjn.2021.3. Epub 2021 Jan 12. PMID: 33431108.
- Veneruzzo GM, Loos MA, Armeno M, Alonso CN, Caraballo RH. Glucose transporter type 1 deficiency syndrome: clinical aspects, diagnosis, and treatment. *Arch Argent Pediatr*. 2023 Feb 1;121(1):e202202677. English, Spanish. doi: 10.5546/aap.2022-02677.eng. Epub 2022 Nov 3. PMID: 36315575.
- Vulturar R, Chiş A, Pintilie S, et al. One Molecule for Mental Nourishment and More: Glucose Transporter Type 1-Biology and Deficiency Syndrome. *Biomedicines*. 2022;10(6):1249. doi: 10.3390/biomedicines10061249. PMID: 35740271; PMCID: PMC9219734.
- The Human Gene Mutation Database. [acceso 5 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>
- MutationTaster. [acceso 5 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.mutationtaster.org/>
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30. Epub 2015 Mar 5. PMID: 25741868; PMCID: PMC4544753.
- Angeli M, Vergadi E, Niotakis G, Raissaki M, Galanakis E. Abnormal gait and hypoglycorrhachia in a toddler with seizures. *Pediatr Investig*. 2022 Feb 21;6(1):47-49. doi: 10.1002/ped4.12311. PMID: 35382425; PMCID: PMC8960915.
- Hewson S, Brunga L, Ojeda MF, et al. Prevalence of Genetic Disorders and GLUT1 Deficiency in a Ketogenic Diet Clinic. *Can J Neurol Sci*. 2018;45(1):93-96. doi: 10.1017/cjn.2017.246. Epub 2017 Nov 16. PMID: 29144225.
- Takahashi S, Tanaka R, Takeguchi R, Kuroda M, Akaba Y, Ito Y. The role of molecular analysis of SLC2A1 in the

- diagnostic workup of glucose transporter 1 deficiency syndrome. *J Neurol Sci.* 2020;416:117041. doi: 10.1016/j.jns.2020.117041. Epub 2020 Jul 16. PMID: 32712428.
17. Tang M, Park SH, De Vivo DC, Monani UR. Therapeutic strategies for glucose transporter 1 deficiency syndrome. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019;6(9):1923-1932. doi: 10.1002/acn3.50881. Epub 2019 Aug 28. PMID: 31464092; PMCID: PMC6764625.
 18. Schwantje M, Verhagen LM, van Hasselt PM, Fuchs SA. Glucose transporter type 1 deficiency syndrome and the ketogenic diet. *J Inherit Metab Dis.* 2020;43(2):216-22. doi: 10.1002/jimd.12175. Epub 2019 Nov 13. PMID: 31605543; PMCID: PMC7078900.
 19. Hao J, Kelly DI, Su J, Pascual JM. Clinical Aspects of Glucose Transporter Type 1 Deficiency: Information From a Global Registry. *JAMA Neurol.* 2017;74(6):727-732. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.0298. PMID: 28437535; PMCID: PMC5822202.
 20. UniProtKB - P11166 Feature Viewer [Internet]. UniProt. 2023 [citado 2025 Ene 27]. Disponible en: <https://www.uniprot.org/uniprotkb/P11166/feature-viewer>