



Capítulo 3

Déficit del transportador de glucosa GLUT-1

Dr. Isidro Vitoria Miñana^{*,}, Dra. Patricia Correcher Medina^{*}**

** Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital Universitario La Fe. Valencia*

*** Profesor Asociado de Pediatría. Universitat de Valencia*

1. Introducción

1.1 Recuerdo de la enfermedad

Los pacientes con déficit de GLUT1 tienen un defecto en el transporte de la glucosa al cerebro a través de la barrera hematoencefálica, de modo que los niveles de glucosa en el líquido cefalorraquídeo (LCR) son bajos (hipogluorraquia).

1.1.1 Clínica

El espectro fenotípico del déficit de GLUT1 actualmente se conoce como un espectro continuo que incluye cuadros de distonía, epilepsia mioclónica astática, ataxia intermitente, coreoatetosis y hemiplejía alternante.

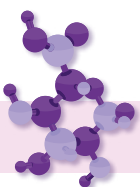
1.1.1.1 Fenotipo clásico

El fenotipo clásico de déficit de GLUT1 se caracteriza por una encefalopatía epiléptica precoz con tres datos característicos:

- Convulsiones graves.
- Retraso en el desarrollo neurológico.
- Trastornos complejos del movimiento.

Las convulsiones:

- Comienzan antes de los 2 años en, aproximadamente, el 90 % de casos.
- Pueden ser de varios tipos:
 - Tónico-clónica:
 - Generalizada.
 - Focal.
 - Mioclónica.
 - Ausencia atípica.
 - Atónica.
 - Otras.



- La frecuencia, severidad y tipo de convulsiones varían entre los individuos afectados y no están relacionados con la gravedad de la enfermedad.
- Estas convulsiones suelen ser refractarias al tratamiento antiepiléptico.

El retraso psicomotor es grave, sobre todo en el área del lenguaje.

El crecimiento del perímetro cefálico se ralentiza, lo que conduce a microcefalia.

El cuadro clásico grave suele iniciar su sintomatología entre los 1 y 4 meses de vida tras un embarazo y parto normales. La prevalencia es desconocida.

Con el aumento de la edad se añaden trastornos complejos del movimiento, incluyendo signos de distonía, ataxia, corea y espasticidad. Los pacientes pueden desarrollar una marcha atáxica, distonía de miembros o temblores distónicos. Además, a menudo desarrollan situaciones paroxísticas no epilépticas de ataxia, debilidad, parkinsonismo, hemiplejía alterante. El trastorno del movimiento complejo de ataxia, distonía y corea puede producirse en cualquier combinación y puede ser continuo, paroxístico o continuo, con fluctuaciones en la gravedad, influenciados por factores ambientales tales como el ayuno, la fiebre y la infección intercurrente.

1.1.1.2 Fenotipos no clásicos

En los últimos años se vienen describiendo pacientes con parte de la sintomatología antes referida. Así, hay pacientes cuyo deterioro cognitivo se limita a problemas de aprendizaje o en los que el trastorno del movimiento es aislado, sin convulsiones. Otros signos descritos en este tipo de pacientes son dispraxia y mioclonus.

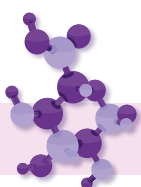
1.1.2 Fisiopatología

GLUT1 es una proteína glicosilada de membrana que facilita el paso de glucosa a través de la barrera hematoencefálica. Como la glucosa es la principal fuente energética del sistema nervioso central, el defecto de GLUT1 impide un paso adecuado de glucosa a las neuronas y a las células gliales, lo que condiciona la sintomatología neurológica. Además, hay una menor velocidad de crecimiento cerebral y una astrocitosis reactiva.

Aproximadamente el 80 % de los pacientes son heterocigotos para mutaciones de GLUT1 (gen SLC2A1). En la mayoría de ocasiones se ha descrito herencia autosómica dominante, aunque en algunos casos se ha descrito la herencia recesiva. Muchas de las mutaciones son *de novo*.

Recuerde: El fenotipo clásico de déficit de GLUT1 se caracteriza por la tríada de convulsiones, retraso neurológico y trastornos del movimiento. El fenotipo no clásico de déficit de GLUT1 incluye casos con clínica menos llamativa.

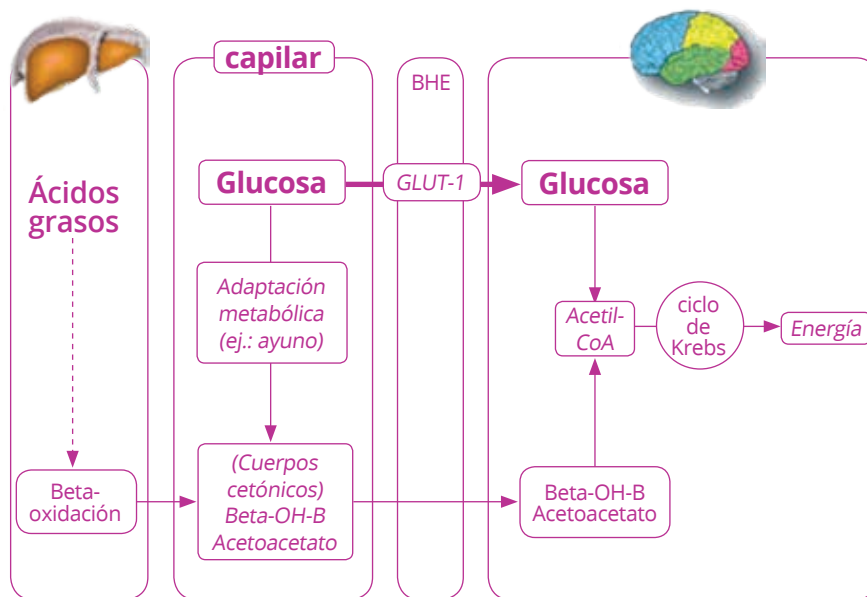
La mayoría de déficits de GLUT1 son por herencia autosómica dominante.



1.1.3 Tratamiento

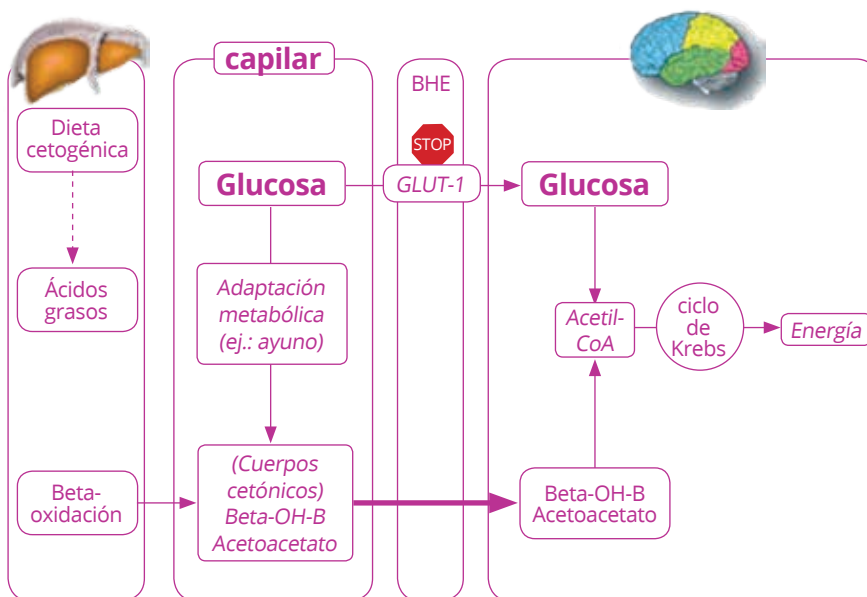
El objetivo principal del tratamiento es dotar de una fuente de energía alternativa a la glucosa para el cerebro. Los cuerpos cetónicos atraviesan la barrera hematoencefálica por medio de otro transportador y proporcionan energía adecuada, por lo que muchos niños con déficit de GLUT1 son tratados con una dieta cetogénica (figuras 1 y 2).

Figura 1. Paso de glucosa a través de la barrera hematoencefálica (BHE) en condiciones fisiológicas

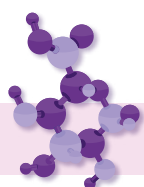


Beta-OH-B: beta-hidroxibutirato.
Fuente: Artuch R. et al. 2014.

Figura 2. Paso de glucosa a través de la barrera hematoencefálica (BHE) en el déficit de GLUT1 tratado con dieta cetogénica



Beta-OH-B: beta-hidroxibutirato.
Fuente: Artuch R. et al. 2014.



Con este tipo de dieta se pretende tener unos cuerpos cetónicos en sangre por encima de 2 mmol/l y en orina superiores a 4-8 mmol/l.

La dieta cetogénica en el caso de GLUT1 debe mantenerse durante la infancia y la adolescencia.

Las sustancias que inhiben la GLUT1 deben evitarse, tales como:

- Algunos fármacos antiepilépticos: fenobarbital, diazepam, valproato e hidrato de cloral.
- Metilxantinas (teofilina, cafeína).
- Alcohol.
- Té verde.

Además de la dieta cetogénica, actualmente hay ensayos clínicos con triheptanoína, sustancia anaplerótica a nivel del ciclo de Krebs.

En el régimen de emergencia de la mayoría de errores innatos del metabolismo (EIM) se administra glucosa, pero esto puede suprimir la formación de cuerpos cetónicos, con lo que el paciente puede empeorar. El objetivo del régimen de emergencia en el déficit de GLUT1 es mantener la cetosis, junto con una buena hidratación mediante fluidos y electrolitos.

En este protocolo de emergencia solo se aborda el déficit de GLUT1 clásico, asumiendo que está en tratamiento con dieta cetogénica, como suele ser lo habitual.

Recuerde: El fundamento de la dieta cetogénica en el déficit de GLUT1 reside en que los cuerpos cetónicos atraviesan la barrera hematoencefálica y proporcionan la energía que debería aportar la glucosa, que no ha podido ser transportada por la GLUT1.

2. Valoración inicial en urgencias

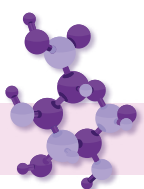
2.1 Consideraciones generales

La mayoría de los pacientes que acuden al hospital por estrés catabólico (fiebre, vómitos o diarrea importante) requerirán ingreso o, al menos, observación en Urgencias. Probablemente muchos de ellos ya habrán iniciado tratamiento domiciliario, lo que debe constar en la anamnesis.

Solo se permitirá el alta si tanto el pediatra como los padres están seguros del estado del niño. La familia debe tener un plan de manejo claro y estar preparada para regresar si el niño no mejora.

2.2 Actitud a seguir

El niño ingresará en una Unidad de Cuidados Intensivos o en una sala, según su estado general.



Debe hacerse una valoración clínica inicial que incluya:

- Índice de Glasgow (aunque no esté en coma, servirá para el control evolutivo en caso de deterioro clínico).
- Toma de tensión arterial.

Si tiene convulsiones, se utiliza preferentemente carbamazepina o fenitoína. Se evitará fenobarbital, valproato, hidrato de cloral y diazepam, ya que inhiben la GLUT1. Los nuevos anticonvulsivos no han sido evaluados y pueden ser usados en una emergencia.

2.3 Analítica de Urgencias

Se realizarán los siguientes análisis en sangre:

- pH-gases en sangre.
- Glucemia capilar y venosa.
- 3-OH-butirato en plasma mediante aparato de determinación rápida (Optium®).
- Acetoacetato en orina mediante tiras reactivas de orina de varios parámetros (Combur®, Labstix®...) o específicos de cetona (Ketostix®, Ketodiabur®...).
- Urea y electrolitos.
- Hemograma.
- Hemocultivo, reactantes de fase aguda de infección.

Recuerde: En caso de convulsiones se debe evitar fenobarbital, valproato, hidrato de cloral y diazepam, por su acción de inhibición de GLUT1.

Los cuerpos cetónicos se pueden determinar en sangre (3-OH-butirato) o en orina (acetoacetato).

3. Medidas farmacológicas o de fluidos

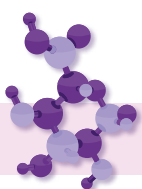
El manejo de este trastorno es distinto de la mayoría de los otros EIM. El objetivo es mantener la cetosis y para ello se recomienda que el tratamiento oral se continúe el mayor tiempo posible.

3.1 ¿Vía oral o vía intravenosa?

La decisión debe basarse principalmente en el estado clínico.

Los factores que influyen en la decisión son:

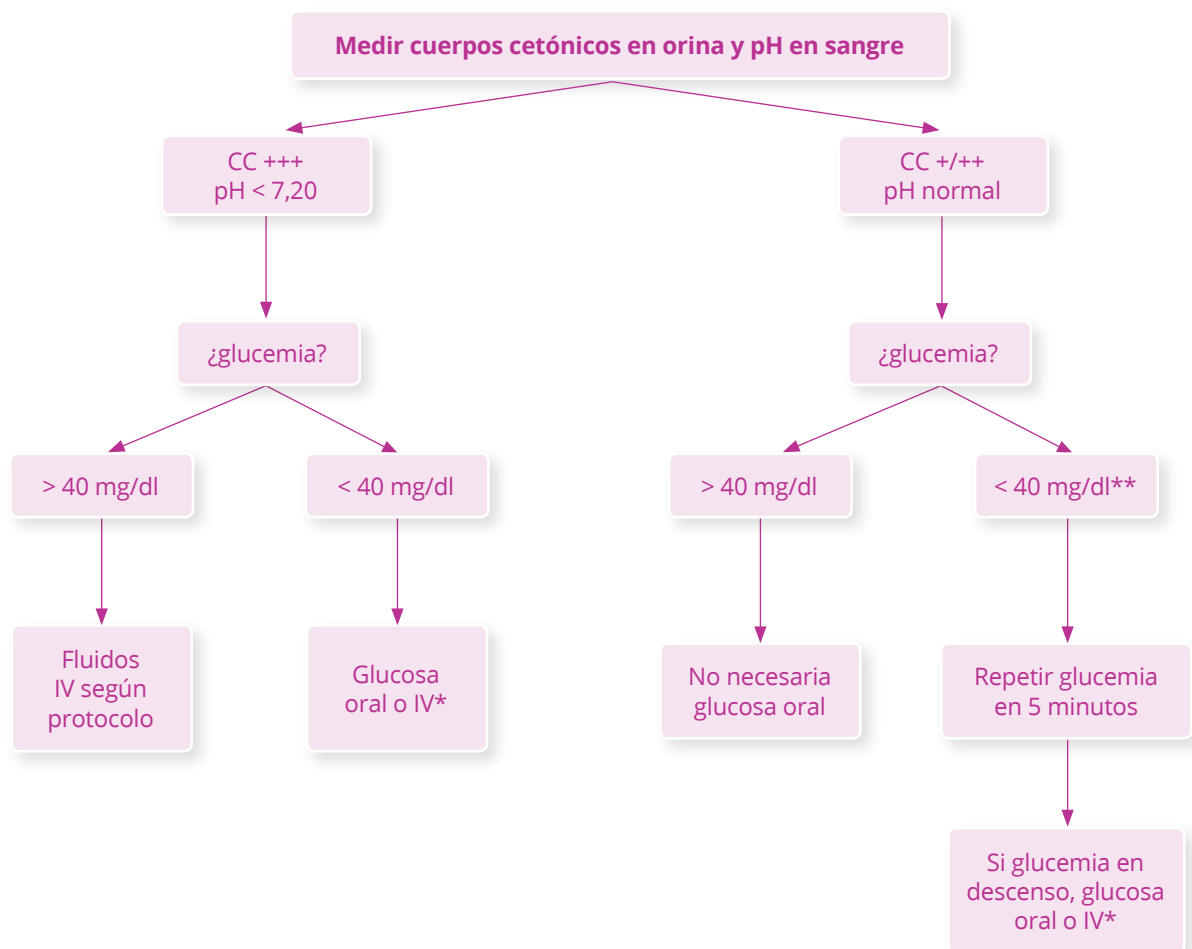
- El grado de gravedad y deshidratación del niño.
- Si el niño puede tolerar líquidos por vía oral.
- En caso de duda, se usará la vía intravenosa.



3.2 Vía oral

La dieta cetogénica no se debe interrumpir en la medida de lo posible. Si, por cualquier razón, la dieta cetogénica no es posible continuarla, se le darán bebidas utilizando una mezcla de rehidratación estándar siguiendo las instrucciones del fabricante en los volúmenes que figuran a continuación (la pequeña cantidad de glucosa en estas mezclas no importa). El régimen de emergencia de rutina (con alto contenido de carbohidratos) no debe ser utilizado, salvo que tenga hipoglucemia (figura 3).

Figura 3. Actitud frente a hipoglucemia en déficit de GLUT1



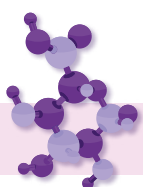
* 200 mg/kg de glucosa IV.

** Si convulsión con glucemia < 40 mg/dl y CC > ++, glucosa IV 200 mg/kg IV.

Fuente: BIMDG, 2018.

Así pues, si el niño está relativamente bien y no está vomitando se administrará:

- Preparado: solución de rehidratación oral.
- Administración: bebida frecuente regular o bolos pequeños. Si tiene náuseas, darlo en fracciones más pequeñas o de forma continua por gastroclisis.



- Cantidad a administrar:

| Edad (años) | Volumen diario total |
|-------------|----------------------|
| 0-1 | 150-200 ml/kg |
| 1-2 | 100 ml/kg |
| 2-6 | 1.200-1.500 ml |
| 6-10 | 1.500-2.000 ml |
| > 10 | 2.000 ml |

El volumen total diario se puede dividir por 12 y dar esa cantidad cada 2 horas.

3.3 Vía intravenosa

Si el paciente tiene cetosis, no se deben de usar fluidos intravenosos que contengan glucosa, salvo que haya cetoacidosis o hipoglucemia (figura 3).

Principales indicaciones de la vía intravenosa:

- Vómitos incoercibles.
- Regular estado general.
- Deshidratación grave.

Fluidos:

- Solución salina 10 ml/kg (20 ml/kg si *shock* o circulación periférica deficiente) en bolo.
- Continuar con solución salina 10 ml/kg/h y calcular el déficit y mantenimiento.
- Solución IV.

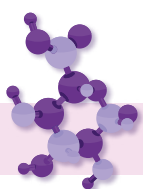
Cantidad: déficit + mantenimiento.

- Déficit: estimación a partir de signos clínicos si no hay peso reciente disponible. Se debe corregir en 24 horas.
- Mantenimiento:
 - 100 ml/kg para los primeros 10 kg.
 - 50 ml/kg para los siguientes 10 kg.
 - 20 ml/kg a partir de 20 kg.

Deducir el fluido ya dado del total para las primeras 24 horas.

Perfusión: solución salina excepto si hipernatremia ($Na > 148$ mmol/l), en cuyo caso se sustituye por salino 0,45 %.

Ritmo: líquido calculado administrado en 24 horas. Añadir potasio cuando orine si K normal en plasma.



Recuerde: En caso de administrar líquidos por vía oral, se utiliza solución de rehidratación oral y no maltodextrina, como en la mayoría de errores innatos del metabolismo intermediario.

Aunque el objetivo es mantener el estado de cetosis, en caso de cetoacidosis grave e hipoglucemia, debe administrarse glucosa intravenosa.

Cetoacidosis: si el pH de la sangre es menor de 7,2 después de la corrección de la circulación periférica, es indicativo de cetosis excesiva. En este caso se administrará solución salina 0,45 %/glucosa 2,5 %. Si después de 3-4 horas todavía persiste la cetoacidosis, se cambiará a solución salina 0,45 %/glucosa 5 %.

3.4 Valoración de la evolución

A las 4-6 horas, o menos, volver a valorar si se ha producido algún deterioro o no ha habido mejoría. La valoración clínica debe incluir la escala de coma de Glasgow y la presión arterial.

Análítica a controlar: pH-gases, glucosa, urea, electrolitos, cuerpos cetónicos en sangre y orina.

3.5 Reintroducción de fluidos por vía oral

Si a las 6 horas deja de vomitar y está consciente, se debe iniciar con solución de rehidratación oral, aumentando el volumen en función de la tolerancia.

En cuanto mejore la tolerancia oral y el estado de alerta, se debe iniciar con la dieta cetogénica lo más pronto posible.

4. Alta

Solo se permitirá el alta si tanto el pediatra como los padres están seguros del estado del niño. La familia debe tener un plan de manejo claro y estar preparada para regresar si el niño no mejora.

Bibliografía recomendada

- Artuch R, O' Callaghan MM, Meavilla S, Egea N, Pérez-Dueñas B. Síndrome de deficiencia del transportador de glucosa GLUT1. En: Sanjurjo P, Baldellou P, eds. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 4.ª ed. Madrid: Ed. Ergón. 2014;443-54.
- British Inherited Metabolic Disease Group: BIMDG. Emergency Guidelines. Glut1 deficiency. http://www.bimdg.org.uk/store/guidelines/ER-GLUT_v4_476168_09092016.pdf (acceso 8-1-18).
- Santer R, Klepper J. Disorders of Glucose Transport. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter JH, eds. Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and treatment. 6th ed. Springer. Heidelberg. 2016;178-9.
- Vitoria I, Tomás M. Déficit del transportador de glucosa tipo I (Glut1). En: Enfermedades raras metabólicas. Procedimientos de urgencias y de situaciones de riesgo. Aldámiz L, Couce ML, González-Lamuño D, García MC, eds. Madrid: Ed. Ergón. 2017;119-23.
- Wang D, Pascual JM, De Vivo D. Glucose Transporter Type 1 Deficiency Syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Smith RJH, Stephens K, eds. Gene Reviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; (1993-2015). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1430/> (acceso 8-1-18).

