

Deficiencia del transportador de glucosa tipo 1 (Glut1): manifestaciones de un síndrome neurológico hereditario

J.M. Pascual^a, B. Lecumberri^b, D. Wang^a, R. Yang^a, K. Engelstad^a, D.C. De Vivo^a

TYPE 1 GLUCOSE TRANSPORTER (GLUT1) DEFICIENCY:
MANIFESTATIONS OF A HEREDITARY NEUROLOGICAL SYNDROME

Summary. Aim. To define this genetic syndrome. Development. The constellation of infantile epilepsy, acquired microcephaly and hypoglychorrachia is characteristic of glucose transporter type 1 (Glut1) deficiency syndrome, a prototype neuro-metabolic disorder caused by inheritable mutations in the gene SLC2A1. All known mutations reduce the function of Glut1 in the blood brain barrier and thus limit brain glucose availability. As the cerebral metabolic rate for glucose increases during infancy, patients become gradually symptomatic, a phenomenon that underscores the importance of early diagnosis via lumbar puncture and treatment, which has met with some success in ameliorating several –but not all– features of the disease. Conclusion. The increasing number of mild phenotypic variants being described, owing to the improved awareness of the disease, has led to the consideration of Glut1 deficiency in the diagnosis of infantile seizures, mental retardation, familial epilepsy and movement disorders. [REV NEUROL 2004; 38: 860-4]

Key words. Blood brain barrier. Epilepsy. Hypoglychorrachia. Ketogenic diet. Microcephaly.

INTRODUCCIÓN

El acercamiento más fructífero al estudio de las enfermedades genéticas del sistema nervioso (SN) previamente desconocidas se centra en la caracterización clínica de rasgos fenotípicos comunes a un grupo de individuos, seguido de la formulación de complejos síndromos que permitan la identificación de genes candidatos a causar el fenotipo de interés. Cuanto mejor se conoce la fisiopatología molecular, más certera resulta ser la atribución genética del fenotipo. Una vez que el gen candidato se ha identificado, los esfuerzos de los investigadores se dedican entonces a la demostración de que la mutación del gen en cuestión es la causa indudable de la enfermedad en estudio y a la aplicación de métodos de diagnóstico genético a poblaciones más amplias que no comparten estrictamente los criterios síndromicos originales, lo que permite la identificación de variantes del fenotipo primario.

Tal es el caso del síndrome de deficiencia del transportador de glucosa tipo 1 (Glut1), descubierto en 1991 por De Vivo et al [1]. La deficiencia de Glut1 es causada por mutaciones del gen *SLC2A1* y se asocia a un amplio espectro –todavía en expansión– de alteraciones neurológicas de la infancia que pueden ser lo suficientemente poco específicas –aun cuando son graves– como para pasar inadvertidas en numerosas ocasiones, a pesar de que existen métodos asequibles de diagnóstico y de tratamiento.

En el presente trabajo describimos las características clínicas del síndrome, sus aspectos moleculares, los recientes avances experimentados en su diagnóstico, y tratamiento. Prestamos especial atención a la eficacia e inconvenientes de este último, y planteamos observaciones recientes que conducen a la revisión y ampliación de las características fenotípicas de la enfermedad. Se enfatizará que, si bien la deficiencia del Glut1, desde su descripción hasta muy recientemente, se consideraba como una de las causas esporádicas de encefalopatía epiléptica de la infancia, actualmente debe incluirse en el proceso diagnóstico del retraso mental, con o sin epilepsia, en niños y adultos, que se manifiesta tanto de forma esporádica como hereditaria [2].

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Los pacientes son aparentemente normales en el momento del nacimiento, que típicamente culmina un embarazo y parto sin complicaciones. En concreto, el peso y talla neonatales y las medidas de madurez neurológica de uso clínico común (perímetro cefálico y puntuación de Apgar) suelen ser normales. Los pacientes experimentan seguidamente el desarrollo de una encefalopatía epiléptica, que se desencadena en la temprana infancia y que se asocia con un retraso del desarrollo neurológico, microcefalia progresiva, la aparición de ataxia y el establecimiento de espasticidad (Tabla).

Las manifestaciones de la enfermedad se explican en el contexto del metabolismo de la glucosa, su transporte y utilización por el cerebro humano (véase más adelante).

La primera manifestación clínica de encefalopatía la constituyen las convulsiones, que comienzan normalmente entre el primer y cuarto mes de edad. En ocasiones, ciertos fenómenos paroxísticos preceden a los episodios convulsivos durante varias semanas o meses; en particular, se pueden presentar crisis de apnea, de movimientos oculares anormales que simulan opsoclonías, y otras manifestaciones motoras transitorias de más difícil caracterización que, comúnmente, llaman la atención, pero suelen permanecer sin interpretación.

Las convulsiones infantiles se manifiestan clínicamente de manera fragmentaria –nunca generalizada–, como es característico a esta edad. El electroencefalograma en esta etapa puede

Recibido: 02.12.03. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 13.01.04.

^a Colleen Giblin Laboratories. Neurological Institute of New York. College of Physicians & Surgeons. Columbia University. New York, EE.UU. ^b Departamento de Endocrinología. Clínica Puerta de Hierro. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid, España.

Correspondencia: Dr. Juan M. Pascual. Neurological Institute. 710 W 168th Street. New York, NY 10032. USA. Fax: (212) 305-0431. E-mail: VeryNervous@neuro.columbia.edu

Agradecimientos. A Pamela Kranz-Eble, Hong Yang, Ronald van Heertum, Dalina Stiner y Xia Mao, todos ellos de la Universidad de Columbia, por su valiosa asistencia.

Trabajo financiado por la Colleen Giblin Foundation, la Will Foundation, el National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) y la generosa colaboración de pacientes y familias.

© 2004, REVISTA DE NEUROLOGÍA

Tabla. Características de la deficiencia de Glut1.

Rasgos clínicos primarios
Epilepsia infantil
Microcefalia adquirida
Disartria
Espasticidad
Ataxia
Retraso mental
Rasgos clínicos secundarios
Dependencia prandial
Trastorno del movimiento
Herencia autosómica dominante
Datos complementarios
Hipoglicorraquia (glucosa en LCR menor de 40 mg/dL)
Reducción de la captación eritrocitaria de glucosa
Alteración característica del PET cerebral

ser normal o, por el contrario, puede mostrar descargas anómalas con morfología de puntas en localización multifocal. Conforme avanza la maduración del cerebro, las convulsiones se convierten en generalizadas y se correlacionan con descargas sincronizadas. El ritmo de base interictal puede mostrar puntas y ondas generalizadas con una frecuencia entre 2,5 y 4 Hz. Sin embargo, en numerosos casos, este ritmo es simplemente excesivamente lento, o puede ser incluso normal. En general, se manifiestan cuatro tipos principales de convulsiones: generalizadas tónicas o clónicas, mioclónicas, ausencias, parciales y atónicas. Pueden, además, presentarse otros tipos de convulsiones más difíciles de clasificar según los criterios semiológicos habituales [3]. La frecuencia convulsiva varía de un paciente a otro: algunos las sufren varias veces cada hora; otros, semanal o mensualmente. Recientemente, hemos identificado tres casos en los que nunca se han detectado convulsiones clínicas.

Otras manifestaciones paroxísticas características de la enfermedad incluyen ataxia intermitente, episodios de confusión, letargia o somnolencia, hemiparesia, anomalías del movimiento o de la postura, parálisis total del cuerpo, trastornos del sueño y dolores de cabeza repetitivos [4,5]. Por el momento, no se sabe si estas manifestaciones son de origen epiléptico. Estos síntomas neurológicos son específicamente de carácter fluctuante, y sobre ellos influyen de forma adversa el ayuno o la fatiga.

Todos los pacientes presentan dificultades en el lenguaje hablado en distinta medida. La disartria es una manifestación extraordinariamente común y se asocia a la disfluencia (habla con excesivas interrupciones). No obstante, ambos aspectos del lenguaje (receptivo y expresivo) son deficitarios, pero con una desproporcionada discapacidad en la esfera expresiva. Se presentan, además, diversos grados de dificultad intelectual: desde dificultades leves del aprendizaje hasta retraso mental profundo, y existe una fuerte correlación entre las alteraciones detectables en el examen neurológico y la capacidad intelectual evaluada psicométricamente. Sin embargo, el buen comportamiento

social de los pacientes es uno de los rasgos más llamativos y positivos de la enfermedad. Los pacientes se habitúan fácilmente a estar en grupo y son dóciles en el ambiente escolar, donde interaccionan adecuadamente con sus compañeros de edad.

FISIOPATOLOGÍA MOLECULAR

La glucosa constituye la principal fuente de combustible del metabolismo cerebral, y el transportador de glucosa Glut1, que es producto del gen *SLC2A1*, es el vehículo fundamental mediante el cual el monosacárido ingresa en el SN [6].

La tasa de utilización cerebral de glucosa es relativamente baja durante el desarrollo fetal hasta el momento del nacimiento. Dicha tasa aumenta gradualmente desde el nacimiento hasta alcanzar su máximo aproximadamente a los tres años de edad, cuando el consumo se ha triplicado. Posteriormente, la utilización de glucosa se eleva durante el resto de la primera década de la vida y disminuye de modo gradual durante la segunda década hasta la tasa de consumo propia del adulto, que duplica la neonatal [7]. Por tanto, puede postularse que los enfermos con deficiencia de Glut1 presentan menor susceptibilidad a manifestar alteraciones clínicas durante el desarrollo fetal y el período perinatal, hasta experimentar el aumento de la tasa metabólica cerebral de glucosa, que evoluciona durante las primeras etapas de la infancia y no puede satisfacerse con un adecuado suministro de sustrato, a causa de la disminución del transporte. Al sobrepasar la pubertad, la demanda metabólica descende y se estabiliza. Tales consideraciones parecen concordar con la evolución natural de la enfermedad, establecida mediante observación clínica longitudinal.

El síndrome de deficiencia de Glut1 es causado por mutaciones del gen *SLC2A1*, situado en el cromosoma 1p35-p31.3, en el cual se han podido demostrar mutaciones en cada uno de los enfermos estudiados [8,9]. Se ha descrito una gran variedad de mutaciones, algunas de ellas comunes a varios pacientes y familias [10-12]. El espectro de anomalías genéticas oscila entre delecciones a gran escala de la región donde el gen se asienta –detectable mediante hibridización fluorescente *in situ* (FISH)–, hasta mutaciones puntuales que cambian la composición de un aminoácido de la proteína o que truncan el producto polipeptídico Glut1. En un caso, se han descubierto mutaciones en los dos alelos del mismo individuo, lo que produce un fenotipo muy grave [13].

El transportador de glucosa Glut1 es una proteína integral de la membrana plasmática compuesta por 492 aminoácidos y con un peso molecular de unos 45 o 55 kDa –según el estado de glicosilación–, que se inserta en la membrana flanqueada por sus terminaciones amino y carboxilo expuestas al medio intracelular [14]. Contiene 12 regiones transmembrana que probablemente cruzan la bicapa lipídica en conformación de α -hélice. La estructura transmembrana probablemente delimita un poro o canal a través del cual la glucosa –y otros sustratos– se translocan pasivamente mediante un proceso de difusión [15,16]. La función del transportador, por tanto, no consume energía, y actúa a favor del gradiente de concentración de la glucosa.

Glut1 se expresa predominantemente en la barrera hematoencefálica, y facilita el transporte de glucosa a través de las membranas lumenales y ablumenales del endotelio de la microcirculación cerebral. Además, facilita el transporte de glucosa a través de la membrana plasmática del astrocito y constituye, por tanto, el vehículo fundamental a través del cual la glucosa acce-

de a las neuronas cerebrales. Por consiguiente, el recorrido de la glucosa desde el plasma hasta el interior neuronal encuentra al menos tres barreras de membrana reguladas por la presencia y actividad de Glut1. Además, el transportador reconoce y facilita el tránsito de otros productos, como la galactosa, ciertos glicopéptidos, el agua y el ácido dehidroascórbico, alguno de los cuales posiblemente se trasloque en cantidades significativas y, por tanto, pueda contribuir de forma relevante a la patogénesis de la enfermedad, aunque en el momento presente estas especulaciones son hipotéticas [15].

En un número significativo de pacientes afectados por la deficiencia de Glut1, la enfermedad es hereditaria. Por razones todavía desconocidas, la gravedad de la enfermedad aumenta en generaciones sucesivas, en lo que constituye un ejemplo de anticipación patogénica. En los casos familiares conocidos, los abuelos o padres de los individuos más afectados manifiestan la enfermedad de forma muy leve o incluso subclínica [11,12,17]. En resumen, la enfermedad debe considerarse como un estado de haploinsuficiencia, causado por la pérdida de función del gen *SLC2A1* en uno de los dos alelos, y que se puede transmitir de manera autosómica dominante.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de deficiencia del transportador de glucosa tipo 1 (Glut1) se establece característicamente en enfermos con síntomas neurológicos –generalmente epilepsia– de comienzo a muy temprana edad (principio de la infancia), asociados a una significativa disminución en la concentración de glucosa del líquido cefalorraquídeo (LCR) –hipogluorraquia–, también manifestada como una disminución del valor del cociente de la glucosa en el LCR con relación a la sangre (véase más adelante). Además, el transporte de glucosa en los eritrocitos –que expresan predominantemente Glut1– se reduce [18]. La tomografía por emisión de positrones (PET) con la utilización de fluorodeoxiglucosa (FDG) revela un hipometabolismo difuso en la corteza cerebral y en el tálamo, con relativo hipermetabolismo en los ganglios basales del cerebro, lo cual constituye un rasgo característico de la enfermedad [19]. En contraste, la estructura cerebral aparece preservada mediante resonancia magnética (RM). El análisis molecular confirmativo de mutaciones del gen *SLC2A1* sólo está disponible con fines de investigación [8].

Los indicadores más útiles para el diagnóstico clínico de la enfermedad incluyen la presentación infantil de convulsiones, que son invariablemente resistentes al tratamiento con fármacos antiepilépticos, seguida de la disminución de la tasa de crecimiento cefálico (microcefalia adquirida), la aparición de retrasos mentales y motores, la presencia de ataxia, el desarrollo de espasticidad con signos de Babinski, la manifestación de disartria, opsoclonías y toda una serie de fenómenos paroxísticos neurológicos, como los mencionados anteriormente, que a menudo suceden preprandialmente.

El dato analítico más importante en el diagnóstico de la enfermedad es la hipogluorraquia. La concentración de glucosa en el LCR de los pacientes afectados del síndrome de deficiencia de Glut1, muy raramente –quizás nunca– excede los 40 mg/dL. El cociente entre la concentración de glucosa en el LCR con relación a la concentración sanguínea debe medirse tras, al menos, una hora de ayuno, y ambas deben determinarse simultáneamente. En estas condiciones, el cociente de los afectados es aproximadamente 0,33 (la mitad del valor normal de 0,65). La

concentración de ácido láctico en el LCR se reduce siempre, y la presencia de elevadas cifras de ácido láctico en el LCR hace sospechar muy significativamente que no existe deficiencia del transportador Glut1 [2].

La captación de glucosa en los eritrocitos es una prueba diagnóstica complementaria de gran utilidad. Glut1 se expresa en los hematíes, y constituye el principal transportador de glucosa en estas células. Es posible demostrar una disminución significativa de la captación de 3-O-metil-D-glucosa en los hematíes de los pacientes, que presentan aproximadamente una reducción de hasta un 50% en la tasa de transporte con respecto a los valores normales [18].

Otro método complementario de utilidad diagnóstica es la PET con FDG, que muestra alteraciones características –citadas anteriormente–; estas alteraciones constituyen un rasgo sobresaliente de la enfermedad y aparecen en la temprana infancia, persisten invariablemente hasta la edad adulta, independientemente de la gravedad de la enfermedad, la presencia de epilepsia o las distintas terapias a las que se haya sometido el paciente.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Diversos procesos neurológicos semejan la deficiencia de Glut1, aunque se deben a mutaciones en distintos genes. Especial mención merecen las causas de hipogluemia intermitente subclínica, como la nesidioblastosis.

Otras enfermedades que se deben considerar –y frecuentemente difíciles de diferenciar por medio de criterios exclusivamente clínicos– son los procesos que cursan con convulsiones neonatales y que se asocian con la disminución de la tasa de crecimiento cefálico, como, en particular, ciertas formas precoces de los síndromes de Rett y de Angelman y formas infantiles de la lipofuscinosis ceroides neuronal.

Otras consideraciones diferenciales las constituyen el síndrome de opsoclonio-mioclono, las encefalopatías epilépticas acompañadas de retraso mental, las epilepsias familiares de transmisión autosómica dominante y, finalmente, los episodios de disfunción neurológica paroxística, que responden o se previenen por medio de la ingesta de carbohidratos, especialmente cuando se manifiestan como hemiparesis alternante, ataxia, disfunción cognitiva o convulsiones en el contexto de un sustrato neurológico anormal.

TRATAMIENTO

Se han desarrollado diversas opciones terapéuticas, que ofrecen los mejores resultados cuando se aplican en combinación juiciosa; en particular, la dieta cetogénica, el ácido α -lipoico y la supresión de los barbitúricos (usados como antiepilépticos) y de las metilxantinas, han demostrado cierto beneficio en el tratamiento de la deficiencia de Glut1.

La dieta cetogénica se ha utilizado desde la descripción de la enfermedad en 1991, y se basa en la disponibilidad que los cuerpos cetónicos ofrecen como sustrato efectivo para el metabolismo energético cerebral [20]. Esta dieta consiste en el reemplazo de una gran parte de los carbohidratos por lípidos y proteínas en distintas proporciones (normalmente, 1:3 o 1:4). La dieta es altamente efectiva en el control de las convulsiones, y produce su interrupción, frecuentemente, en 24-48 horas después de su comienzo, y se tolera relativamente bien; sin embargo, es de menor utilidad en la mejora de los déficit cognitivos.

El ácido α -lipoico constituye otro tratamiento, ya que aumenta el transporte de glucosa facilitado por el transportador Glut4 en células del músculo esquelético en cultivo [21]. Semejantes resultados, aunque preliminares, se han obtenido *in vitro* en el laboratorio de los autores con fibroblastos humanos, que expresan Glut1 y cuya eficacia transcripcional aumenta [22]. Por esta razón, se recomienda que los pacientes se suplementen con ácido α -lipoico. La respuesta a este compuesto parece ser modesta en el mejor de los casos, aunque las dosis deseables están limitadas significativamente por efectos indeseables de tipo gastrointestinal.

Se ha demostrado experimentalmente que los barbitúricos inhiben el transporte de glucosa a través de Glut1 [23]. De hecho, la mayor parte de los pacientes con convulsiones infantiles suelen tratarse con fenobarbital, el antiepiléptico tradicionalmente usado en este grupo. Ocasionalmente, las familias notan que el fenobarbital no solamente no mejora el control de las convulsiones, sino que parece empeorar el estado de sus hijos. Experimentos realizados *in vitro* en el laboratorio de los autores sugieren que los barbitúricos, en las dosis utilizadas terapéuticamente, agravan el defecto del transporte de glucosa en los eritrocitos de los pacientes mediante la inhibición directa del transportador. Semejantes observaciones se han documentado también con las metilxantinas, que, análogamente, inhiben el transporte de glucosa a través de Glut1 [24]. Por tanto, se recomienda que estos pacientes eviten los barbitúricos y, en edades más avanzadas, las bebidas y alimentos que contengan cafeína.

CONCLUSIÓN

La identificación del gen *SLC2A1* como causante del síndrome de deficiencia del transportador de glucosa Glut1 ha permitido la aplicación de métodos diagnósticos a pacientes que, sin presentar el fenotipo tradicional de encefalopatía epiléptica, disminución de la tasa de crecimiento cefálico y retraso mental e hipoglucorraquia, presentan otra serie de manifestaciones neurológicas, como el retraso mental aislado. La prevalencia de la enfermedad, por tanto, se desconoce, debido a la expansión del fenotipo y a la reticencia a la práctica de la punción lumbar como medio diagnóstico de primer orden en las encefalopatías epilépticas infantiles. La aparición de alteraciones neurorradiológicas en la temprana infancia, que persisten entrada la edad adulta, enfatiza la importancia de establecer el diagnóstico lo más pronto posible y el comienzo de las terapias disponibles. Se espera que emerja una nueva generación de recursos terapéuticos del estudio de animales transgénicos deficientes en Glut1, recientemente creados en el laboratorio de los autores, así como del mejor entendimiento de la fisiopatología molecular de la enfermedad.

INFORMACIÓN SUPLEMENTARIA

Los siguientes recursos incluyen información de libre acceso destinada a pacientes y médicos interesados en la enfermedad y en su diagnóstico: Gene Reviews (URL: <http://www.genereviews.org>); Online Mendelian Inheritance in Man (URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM>)

BIBLIOGRAFÍA

- 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: 703-9.
- De Vivo DC, García-Álvarez M, Ronen GM, Behmand RA, Trifiletti RR. Glucose transport protein deficiency: An emerging syndrome with therapeutic implications. *Int Pediatr* 1995; 10: 51-6.
- Leary L, Wang D, Nordli D, Engelstad K, De Vivo DC. Seizure characterization and electrographic features in Glut-1 deficiency syndrome. *Epilepsia* 2003; 44: 701-7.
- Friedman JR, Thiele EA, Wang D, De Vivo DC, Penny P, Heidi P. Early onset dystonia/choreoathetosis/ataxia secondary to GLUT-1 deficiency, responsible to ketogenic diet. *Mov Disord* 2004 [in press].
- De Vivo DC, Wang D, Pascual JM, Ho Y-Y. Glucose transporter protein deficiency syndromes. *Int Rev Neurobiol*. Dwyer DS, ed. San Diego: Academic Press; 2002. p. 259-88.
- Ho YY, Wang D, De Vivo DC. Glucose transporters. *Wiley Encyclopedia of Molecular Medicine* 2001; 5: 1441-6.
- Chugani HT, Phelps ME. Maturation changes in cerebral function in infants determined by 18FDG positron emission tomography. *Science* 1986; 231: 840-3.
- Wang D, Kranz-Eble P, De Vivo DC. Mutational analysis of GLUT1 (*SLC2A1*) in Glut-1 deficiency syndrome. *Hum Mutat* 2000; 16: 224-31.
- Seidner G, Álvarez 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. *Nat Genet* 1998; 18: 188-91.
- Brockmann K, Korenke G, Moers A, Weise D, Klepper J, De Vivo DC, et al. Epilepsy with seizures after fasting and retardation – the first familial cases of glucose transporter protein (GLUT1) deficiency. *Europ J Paed Neurol* 1999; 3: 90-1.
- Brockmann K, Wang D, Korenke CG, Von Moers A, Ho YY, Pascual JM, et al. Autosomal dominant glut-1 deficiency syndrome and familial epilepsy. *Ann Neurol* 2001; 50: 476-85.
- Wang D, Brockmann K, Korenke CG, Moers AV, Ho YY, Pascual JM, et al. Glut-1 deficiency syndrome (Glut-1DS): autosomal dominant transmission of the R126H missense mutation. *Ann Neurol* 2001; 50: 125.
- Wang D, Pascual JM, Ho Y-Y, Hinton V, Yang H, Kranz-Eble P, et al. Glut-1 deficiency syndrome (Glut-1 DS): a severe phenotype associated with compound heterozygosity in trans. *Ann Neurol* 2001; 50: 125.
- Mueckler M, Caruso C, Baldwin SA, Panico M, Blench I, Morris HR, et al. Sequence and structure of a human glucose transporter. *Science* 1985; 229: 941-5.
- Klepper J, Vera JC, De Vivo DC. Deficient transport of dehydroascorbic acid in the glucose transporter protein syndrome. *Ann Neurol* 1998; 44: 286-7.
- Iserovich P, Wang D, Ma L, Yang H, Zúñiga FA, Pascual JM, et al. Changes in glucose transport and water permeability resulting from the T310I pathogenic mutation in Glut1 are consistent with two transport channels per monomer. *J Biol Chem* 2002; 277: 30991-7.
- Klepper J, Willemsen M, Verrips A, Guertens E, Herrmann R, Kutzick C, et al. Autosomal dominant transmission of GLUT1 deficiency. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 63-8.
- Klepper J, García-Álvarez M, O'Driscoll KR, Parides MK, Wang D, Ho YY, et al. Erythrocyte 3-O-methyl-D-glucose uptake assay for diagnosis of glucose-transporter-protein syndrome. *J Clin Lab Anal* 1999; 13: 116-21.
- Pascual JM, Van Heertum RL, Wang D, Engelstad K, De Vivo DC. Imaging the metabolic footprint of Glut1 deficiency on the brain. *Ann Neurol* 2002; 52: 458-64.
- De Vivo DC, Lackie M, Ferrendelli J, McDougal D. Chronic ketosis and cerebral metabolism. *Ann Neurol* 1978; 3: 331-7.
- Khamaisi M, Potashnik R, Tirosh A, Demshchak E, Rudich A, Tritschler H, et al. Lipoic acid reduces glycemia and increases muscle GLUT4 content in streptozotocin-diabetic rats. *Metabolism* 1997; 46: 763-8.
- Kulikova-Schupak R, Ho YY, Kranz-Eble P, Yang H, Wang D, De Vivo DC. Stimulation of GLUT-1 gene transcription by thioctic acid and its potential therapeutic value in Glut-1 deficiency syndrome (GLUT-1DS). *J Inherit Metab Dis* 2001; 106 [abstract].
- Klepper J, Fischbarg J, Vera JC, Wang D, De Vivo DC. GLUT1-deficiency: barbiturates potentiate haploinsufficiency in vitro. *Pediatr Res* 1999; 46: 677-83.
- Ho YY, Yang H, Klepper J, Fischbarg J, Wang D, De Vivo DC. Glucose transporter type 1 deficiency syndrome (Glut1DS): methylxanthines potentiate GLUT1 haploinsufficiency in vitro. *Pediatr Res* 2001; 50: 254-60.

DEFICIENCIA DEL TRANSPORTADOR DE GLUCOSA TIPO 1 (GLUT1): MANIFESTACIONES DE UN SÍNDROME NEUROLÓGICO HEREDITARIO

Resumen. *Objetivo. Definir este síndrome genético. Desarrollo. El síndrome de deficiencia del transportador de glucosa tipo 1 (Glut1), prototipo de enfermedad neurometabólica, combina manifestaciones como la epilepsia infantil, la microcefalia adquirida y la hipoglicorraquia, debidas a mutación del gen SLC2A1. Todas las mutaciones conocidas en SLC2A1 reducen la función del transportador Glut1 en la barrera hematoencefálica, y limitan la captación de glucosa por el sistema nervioso. A medida que la tasa de consumo cerebral de glucosa aumenta durante la infancia, los pacientes acusan más la sintomatología, lo que justifica la necesidad de establecer el diagnóstico en las etapas iniciales de la enfermedad mediante la punción lumbar y el comienzo del tratamiento lo antes posible. Este último consigue mejorar varias manifestaciones graves del síndrome, aunque no todas ellas, por ahora. Conclusiones. El conocimiento de la enfermedad, junto con el de la existencia de variantes fenotípicas leves o incompletas, han conducido a la consideración de la deficiencia de Glut1 en el estudio de las convulsiones infantiles, el retraso mental, la epilepsia familiar y los trastornos del movimiento. [REV NEUROL 2004; 38: 860-4]*

Palabras clave. *Barrera hematoencefálica. Dieta cetogénica. Epilepsia. Hipoglicorraquia. Microcefalia.*

DÉFICE DO TRANSPORTADOR DA GLICOSE TIPO 1 (GLUT1): MANIFESTAÇÕES DE UMA SÍNDROMA NEUROLÓGICA HEREDITÁRIA

Resumo. *Objetivo. Definição desta síndrome genética. Desenvolvimento. A síndrome de défice do transportador da glicose tipo 1 (Glut1), protótipo da doença neurometabólica, combina manifestações como a epilepsia infantil, a microcefalia adquirida e a hipoglicorraquia, devidas a mutação do gene SLC2A1. Todas as mutações conhecidas em SLC2A1 reduzem a função do transportador Glut1 na barreira hematoencefálica, e limitam a captação de glicose pelo sistema nervoso. À medida que a taxa de consumo cerebral de glicose aumenta durante a infância, os doentes acusam mais a sintomatologia, e justifica-se a necessidade de estabelecer o diagnóstico nas etapas iniciais da doença por punção lombar e o início, quanto antes possível, do tratamento. Este último consegue melhorar várias manifestações graves da síndrome, embora por enquanto não todas. Conclusões. O conhecimento da doença, bem como a existência de variantes fenotípicas ligeiras ou incompletas, conduziram à consideração do défice de Glut1 no estudo das convulsões infantis, do atraso mental, a epilepsia familiar e as perturbações do movimento. [REV NEUROL 2004; 38: 860-4]*

Palavras chave. *Barreira hematoencefálica. Dieta cetogénica. Epilepsia. Hipoglicorraquia. Microcefalia.*