

# El transportador de glucosa tipo 1: un nuevo gen en las epilepsias

Juan José García Peñas

Sección de Neurología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

## INTRODUCCIÓN

### Transportadores de glucosa

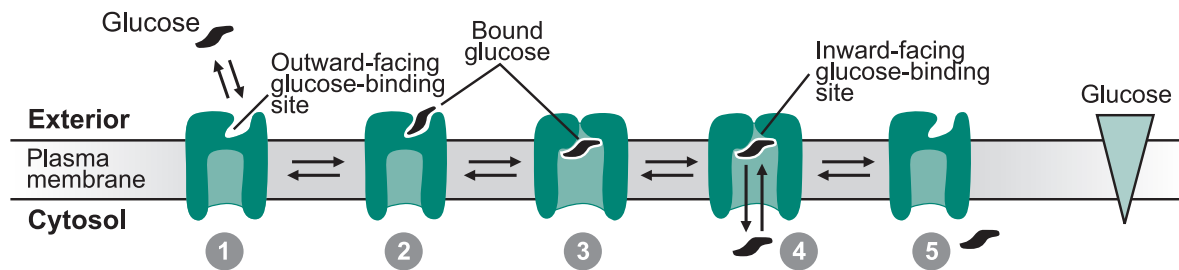
El transportador de glucosa tipo 1, también conocido como GLUT1 o SLC2A1 (*"Solute carrier family 2"*, o *"facilitated glucose transporter, member 1"*), es una proteína que, en la especie humana, se codifica por el gen SLC2A1<sup>1</sup>.

El GLUT1 se incluye en el grupo de proteínas transportadoras de glucosa denominadas genéricamente como GLUT o familia SLC2A. Estas proteínas de membrana se caracterizan por facilitar el transporte de glucosa a través de las membranas plasmáticas de las células de los mamíferos<sup>1-4</sup>.

Los GLUT son una familia de transportadores de glucosa que catalizan la difusión de este glúcido a través de las membranas celulares mediante un mecanismo de transporte pasivo (figura 1) independiente de los procesos de producción de energía celular ligados al ATP. Esta peculiaridad los diferencia radicalmente de los denominados "transportadores activos de glucosa o cotransportadores" que funcionan mediante un gradiente electroquímico ligado a corrientes de sodio para concentrar la glucosa intracelularmente<sup>1-3</sup>.

Los GLUT son proteínas de membrana que contienen 12 dominios helicoidales transmembrana con los extremos aminoterminal y carboxiterminal dirigidos hacia la vertiente citoplasmática de la membrana celular<sup>2</sup>. Estas estructuras proteicas transportan glucosa y otras hexosas similares siguiendo un modelo de configuración alternante. Este modelo supone que el transportador exhibe un punto de ligazón de sustrato hacia el interior o hacia el exterior de la célula. La fijación de la glucosa a este punto o *locus* produce un cambio en la configuración estructural del GLUT asociado con el transporte celular y va a liberar el azúcar al otro lado de la membrana celular (figura 1). Estos puntos de ligazón de glucosa del GLUT se localizan específicamente en los segmentos o dominios transmembrana números 9, 10 y 11<sup>1-3</sup>. Por otra parte, el segmento 7 parece relacionarse con la selección y afinidad específica por un determinado sustrato glucídico<sup>3</sup>.

Se describen diversos tipos o isoformas de los transportadores GLUT. Cada isoforma desempeña un papel bien definido en el metabolismo de la glucosa determinado por su patrón de expresión tisular, especificidad por un sustrato determinado, cinética y regulación funcional según disponibilidad de sustrato y respuesta al ayuno<sup>2,3</sup>. En la actualidad se conocen al menos 13 miembros de la familia GLUT/SLC2. Según



**Figura 1. Mecanismo funcional de los transportadores pasivos de glucosa tipo GLUT.**

Modificado de: Augustin R. The protein family of glucose transport facilitators: It's not only about glucose after all. IUBMB Life 2010; Mar 5 [Epub ahead of print].

las similitudes existentes en su secuencia de aminoácidos, podemos dividir estos transportadores en tres subclases<sup>3</sup>. Así, la clase I comprende los transportadores GLUT1 (glucemia-dependiente), GLUT2 (isoforma de baja afinidad), GLUT3 (isoforma de alta afinidad) y GLUT4 (isoforma regulada por insulina); la clase II incluye los denominados GLUT5 (transportador de fructosa), GLUT7 (isoforma del retículo endoplasmático celular), GLUT9 y GLUT11, mientras que la clase III agrupa a GLUT6, GLUT8, GLUT10, GLUT12 y GLUT13 (transportador de mioinositol).

### Transportador de glucosa GLUT1

Fue el primer transportador de glucosa tipo GLUT en ser descubierto y caracterizado, en el año 1985, por el grupo de Mueckler *et al*<sup>4</sup>. Esta proteína se distribuye ampliamente por todos los tejidos fetales. En el niño se expresa principalmente en los eritrocitos y en las células endoteliales, que constituyen un mecanismo de barrera funcional; por ejemplo, la barrera hematoencefálica (BHE)<sup>1-4</sup>. Este transportador es el responsable del sistema de captación celular basal de glucosa necesario para mantener los mecanismos de respiración celular en las neuronas<sup>4</sup>. La expresión de GLUT1 en las membranas celulares aumenta en relación con la presencia de niveles bajos de glucosa circulante en sangre y disminuye en la situación inversa<sup>1-4</sup>. Por otra parte, GLUT1 es el mayor receptor celular implicado en la recaptación de vitamina C, principalmente en aquellos mamíferos que no producen vitamina C endógena, mientras que en aquellos que sí producen ácido ascórbico va a expresarse en su lugar el GLUT4<sup>3</sup>. Además, es importante recordar que GLUT1 es el receptor celular que utiliza el virus HTLV para acceder a sus "células diana"<sup>4</sup>.

El GLUT1 funciona como una enzima con cinética tipo Michaelis-Menten, con 12 alfa-hélices transmembrana, cada una de las cuales contiene 20 residuos de aminoácidos<sup>4</sup>. Estas hélices tienen un

comportamiento anfipático, con un lado hidropolar y otro hidrofóbico. Hasta un total de 6 de estas alfa-hélices, los dominios números 2, 4, 5, 7, 8 y 10, se agrupan en la membrana celular para constituir un canal polar central por el que puede discurrir el transporte pasivo de la glucosa<sup>3,4</sup>.

El síndrome de deficiencia de GLUT1 es el prototipo de las enfermedades que comparten un fallo en la producción y/o consumo de energía cerebral. Este trastorno neurometabólico se caracteriza por una hipoglucorraquia como expresión final identificable de una neuroglucopenia que va a originar un amplio espectro de manifestaciones clínicas, incluyendo epilepsia, trastornos del movimiento, retraso mental, etc<sup>5</sup>.

### El gen SLC2A1

Este gen se localiza en el brazo corto del cromosoma 1 (región 1p34.2), tiene 35 kb de longitud y está constituido por 10 exones<sup>1,3,5</sup>. La formación de un transportador GLUT1 aberrante puede resultar por la presencia de mutaciones que abrevian la proteína o por cambios genéticos localizados que afectan exclusivamente a las zonas ligadoras de sustrato, o bien por una delección que ocasione una ausencia de proteína GLUT1<sup>5</sup>. La mayoría de las mutaciones de este gen se producen *de novo*. En las formas familiares esta deficiencia parece seguir un modelo de herencia autosómica dominante, con una expresividad fenotípica muy variable, lo cual puede dificultar mucho su categorización como formas hereditarias.

## ESPECTRO CLÍNICO DE LA DEFICIENCIA DE GLUT1

### Conceptos generales

En el año 1991, De Vivo<sup>6</sup> fue el primer autor en describir la deficiencia de GLUT1 en dos lactantes con

retraso psicomotor, epilepsia, movimientos anormales, microcefalia adquirida, ataxia, espasticidad y retraso de mielinización en los estudios de neuroimagen. En ambos casos el análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) mostró una hipoglucorraquia persistente, en presencia de una glucemia normal, con un cociente entre glucorraquia y glucemia menor de 0,40 (valores normales entre 0,40-0,65) y con un lactato también disminuido en el LCR. Este autor sugirió la presencia de una alteración del transporte de glucosa neuronal mediado por GLUT y diseñó un tratamiento empírico con dieta cetogénica para proporcionar un combustible energético alternativo a las neuronas, consiguiendo con esta terapia el control total de las crisis. Posteriormente se pudo identificar una alteración en la captación celular de glucosa en los eritrocitos y se comprobó una mutación definida en el gen GLUT1/SLC2A1 como causa de la enfermedad<sup>7</sup>.

Desde entonces se ha descrito un espectro cada vez más amplio de signos de disfunción neurológica asociados con la deficiencia del transportador GLUT1, incluyendo<sup>5</sup> diversas formas de epilepsia refractaria, epilepsia ausencia infantil de debut precoz, retraso mental, ataxia, movimientos anormales, microcefalia adquirida y discinesia paroxística inducida por el ejercicio.

### Fenotipo clásico de la deficiencia de GLUT1 (síndrome de De Vivo)

Desde la descripción original de De Vivo<sup>6</sup> se han publicado más de 50 casos de la forma clásica de deficiencia GLUT1 en la última década<sup>5</sup>. Estos pacientes presentan distintas combinaciones de síntomas y signos neurológicos como<sup>5,6</sup> epilepsia de difícil control, retraso psicomotor, microcefalia adquirida, mioclonías, ataxia recurrente, debilidad episódica, parálisis periódicas, cefalea recurrente y trastorno del sueño. Todos los pacientes comparan la presencia de una epilepsia refractaria al tratamiento habitual con fármacos antiepilépticos, con un espectro variado de crisis que incluye ausencias, mioclonías, crisis tónico-clónicas generalizadas, crisis parciales y/o espasmos epilépticos<sup>5</sup>. En el examen neurológico todos estos niños muestran diversos grados de retraso mental, microcefalia, ataxia y espasticidad.

En todos estos casos el examen del LCR en ayunas permite orientar el diagnóstico<sup>5,6</sup>. Es característica la presencia de una hipoglucorraquia (cifras menores de 40 mg/dl), con glucemia nor-

mal (mayor o igual de 50 mg/dl), un cociente entre glucorraquia y glucemia disminuido (en torno a 0,33-0,37) y un lactato también disminuido en LCR (con cifras de 0,5-0,9 mmol/l, para un rango normal entre 1,0-1,6 mmol/l).

El EEG interictal en estos casos puede ser normal o bien mostrar anomalías focales o descargas generalizadas de punta-onda lenta<sup>5,8</sup>.

Los estudios de resonancia magnética cerebral suelen ser normales en estos pacientes, aunque también se han descrito casos con diversos grados de atrofia córtico-subcortical, retraso de mielinización o leucoencefalopatía con afectación de las fibras subcorticales “en U”<sup>5,9</sup>.

Los estudios de tomografía de emisión de positrones con glucosa marcada (PET-FDG) objetivan una disminución de la captación cortical cerebral de glucosa, principalmente en las áreas mesiales temporales y en los tálamos<sup>5,10</sup>.

### Fenotipo neurológico glucodependiente

En 1999 Brockmann *et al.*<sup>11</sup> publican el caso de dos hermanos, de 8 y 16 años de edad, con retraso motor, hipotonía, ataxia, movimientos anormales, distonía y epilepsia con debut en periodo de lactante. En estos dos pacientes se objetivó una correlación clínica llamativa entre el ayuno y la gravedad de la clínica neurológica, principalmente en cuanto a la frecuencia y gravedad de las crisis epilépticas, las cuales empeoraban claramente en las primeras horas del día, antes del desayuno. Por otra parte, existía una diferencia notable en la actividad epileptiforme del EEG, la cual mejoraba claramente tras la ingesta. El estudio de LCR mostró, en los dos casos, un descenso de las cifras de glucosa y lactato. En estos dos hermanos y en su madre se detectó una mutación en el gen GLUT1/SLC2A1 y se definió un patrón de posible herencia autosómica dominante para la deficiencia de GLUT1. Se ha propuesto realizar un EEG antes y después de una dosis intravenosa de glucosa como prueba de detección sencilla inicial en los casos en que se sospeche una deficiencia de GLUT con fenotipo glucodependiente<sup>5</sup>.

### Movimientos anormales sin epilepsia

En el año 2003, Overweg-Plandsoen *et al.*<sup>12</sup> publicaron el primer caso de deficiencia de GLUT1 con trastorno del movimiento pero sin epilepsia en un niño de 9 años con retraso mental, ataxia, disartria

y distonía. Posteriormente, se han publicado diversos casos con variadas combinaciones de hipotonía, ataxia, disartria, retraso mental, microcefalia, coreoatetosis y distonía<sup>5,13</sup>.

### Discinesia paroxística inducida por el ejercicio físico

En el año 2008, Weber *et al.*<sup>14</sup> describen los primeros casos familiares de discinesia paroxística inducida por el ejercicio físico (DPIE) y epilepsia de difícil control asociados con deficiencia de GLUT1. En estas familias el espectro clínico incluía retraso psicomotor, epilepsia, coreoatetosis, distonía, balismo, migraña, anemia hemolítica y deformidad eritrocitaria tipo equinocitos. Los movimientos involuntarios se desencadenaban tras realizar ejercicio físico mantenido y afectaban sólo a los miembros del cuerpo que realizaron el esfuerzo. En muchos de estos pacientes destacaba que la relación entre glucorraquia y glucemia estaba próxima al rango normal, a diferencia de lo descrito en el fenotipo clásico o síndrome de De Vivo tradicional.

### Formas atípicas del síndrome de deficiencia de GLUT1

En los últimos años se han descrito casos inhabituales de deficiencia de GLUT1, incluyendo<sup>15-17</sup> epilepsia con debut en el niño mayor, fenotipo de epilepsia generalizada idiopática, epilepsia ausencia infantil de debut precoz, ausencia de retraso mental y relación entre glucorraquia y glucemia cercana al rango normal (0,47-0,59).

### Fenotipo clínico de epilepsia ausencia de debut precoz

Los últimos estudios atribuyen un papel cada vez más importante a la deficiencia de GLUT1 como causante del fenotipo clínico de epilepsia ausencia infantil de debut precoz en niños de menos de 4 años de edad<sup>15-17</sup>. Así, en el trabajo de Suls *et al.*<sup>15</sup>, publicado en el año 2009, se estudiaron 34 pacientes con epilepsia ausencia infantil de debut precoz, analizando la presencia de mutaciones del gen SLC2A1 y encontrando cuatro casos (12%) con mutaciones claramente patogénicas, siendo dos de estas mutaciones *de novo* y el resto de tipo familiar. Todos los pacientes publicados con este fenotipo ligado a GLUT1 comparten la existencia de una epilepsia con debut antes de los 4 años de edad, con ausencias como tipo único o predominante de crisis y con un desarrollo psicomotor ini-

cial normal<sup>15-17</sup>. La epilepsia responde fácilmente al tratamiento con fármacos de amplio espectro como valproato sódico o bien se muestra totalmente refractaria<sup>15-17</sup>. El cociente intelectual es normal o existe un retraso mental de grado leve o moderado<sup>15</sup>. Algunos de estos pacientes pueden asociar ataxia y discinesias de grado variable<sup>15</sup>.

Es interesante recalcar además que los dos primeros pacientes publicados por De Vivo *et al.*<sup>6</sup> en el año 1991 y hasta el 18% de los casos de deficiencia de GLUT1 con epilepsia presentan ausencias<sup>17</sup>, por lo cual este tipo de crisis podría ser uno de los marcadores semiológicos más característicos de este síndrome neurometabólico.

Dada la importancia que reviste conocer este diagnóstico genético específico por las implicaciones para el pronóstico, el tratamiento específico con dieta cetogénica y la orientación de un consejo genético, algunos autores, como Suls *et al.*<sup>15</sup>, sugieren realizar un estudio de mutaciones del gen SLC2A1 en todos aquellos niños con epilepsia ausencia con debut antes de los 4 años de edad.

### Correlación entre genotipo y fenotipo

Los estudios del grupo de Wang y De Vivo<sup>18</sup> han permitido establecer un posible correlato entre el fenotipo clínico y el genotipo de mutaciones de SLC2A1. Así, el fenotipo clásico o síndrome de De Vivo parece relacionarse con formas homocigotas con mutaciones truncadas o “sin sentido”, mutaciones en la zona de ensamblaje y mutaciones en el marco de lectura del gen, originando una pérdida de un 50% o más de la funcionalidad de la proteína GLUT1. Por otra parte, las formas heterocigotas con mutaciones “aberrantes” o de cambio local de un aminoácido producen un fenotipo más leve en relación con el mantenimiento de un 50-70% de la función de GLUT1. También se han descrito formas graves ligadas a mutaciones heterocigotas con preservación de tan sólo un 25-50% de la función de GLUT1.

Sin embargo, como ya se ha comentado, existe una marcada heterogeneidad fenotípica que sugiere la presencia de otros factores genéticos o epigenéticos implicados como modificadores de la mutación patogénica primaria. Entre los posibles candidatos se ha especulado con el papel de otros GLUT neuronales como GLUT3 y con el grupo de los MCT (transportadores de monocarboxilatos, como el lactato, a nivel neuronal o glial), especialmente el MCT1 y el MCT2<sup>3,5,18</sup>.

## TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE DEFICIENCIA DE GLUT1

### El papel de la dieta cetogénica

Es interesante conocer que uno de los factores más importantes para realizar un correcto y precoz diagnóstico de este cuadro neurometabólico de deficiencia de GLUT1 es que este trastorno tiene un tratamiento específico y claramente eficaz como es la dieta cetogénica (DC).

Esta DC es una dieta rica en grasa y pobre en proteínas y carbohidratos, diseñada para remedar los cambios bioquímicos asociados con el ayuno y conseguir el efecto que éste ejerce en el control de las crisis epilépticas en algunas epilepsias refractarias infantiles.

Esta terapia va a producir cuerpos cetónicos como combustible alternativo neuronal utilizando un transportador de ácidos monocarboxílicos y evitando así el transportador GLUT1 deficiente. La DC en estos casos, que suelen ser refractarios a los fármacos antiepilépticos habituales, va a ser eficaz tanto en el control de crisis como en la mejoría del trastorno del movimiento, así como en cuanto a la recuperación de la curva de crecimiento del perí-

metro craneal en lactantes y niños pequeños<sup>5,19</sup>. Sin embargo, el efecto sobre la alteración neurocognitiva y conductual es mucho menos evidente, incluso en los pacientes con un control total de su epilepsia. Algunos autores<sup>5,18,19</sup> sugieren que los resultados globales sobre el neurodesarrollo parecen mejorar al suplementar la DC con L-carnitina, a dosis de 50-100 mg/kg/día, en lactantes y niños pequeños afectados de deficiencia de GLUT1, aunque no existen estudios aleatorizados al respecto.

### Otras alternativas terapéuticas

Los estudios *in vitro* y la experiencia inicial en grupos reducidos de pacientes sugieren que el ácido tióctico, o ácido alfalipoico, es un antioxidante que podría ser una eficaz alternativa terapéutica potenciando los efectos del transportador GLUT1<sup>5</sup>. Sin embargo, la ausencia de estudios controlados al respecto aconseja ser muy prudentes en cuanto a la recomendación de este tipo de terapia.

Por otra parte, es importante conocer los fármacos que alteran la función de GLUT1 y que deben evitarse siempre en estos niños, incluyendo<sup>5,18</sup> cafeína y derivados xantínicos, fenobarbital, diazepam, hidrato de cloral y antidepresivos tricíclicos.

## Bibliografía

- Mueckler M, Hresko RC, Sato M. Structure, function and biosynthesis of GLUT1. *Biochem Soc Trans*. 1997; 25: 951-4.
- Mueckler M. Facilitative glucose transporters. *Eur J Biochem*. 1994; 219: 713-25.
- Augustín R. The protein family of glucose transport facilitators: It's not only about glucose after all. *IUBMB Life* 2010; Mar 5 [Epub ahead of print].
- 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.
- Brockmann K. The expanding phenotype of GLUT1-deficiency syndrome. *Brain Dev*. 2009; 31: 545-52.
- 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.
- Seidner G, Álvarez MG, Yeh JI, O'Driscoll KR, Klepper J, Stump TS, et al. GLUT1 deficiency syndrome caused by haploinsufficiency of the blood-brain barrier hexose carrier. *Nat Genet*. 1998; 18: 188-91.
- Von Moers A, Brockmann K, Wang D, Korenke CG, Huppke P, De Vivo DC, et al. EEG features of glut1 deficiency syndrome. *Epilepsia* 2002; 43: 941-5.
- Klepper J, Leiendecker B. GLUT1-deficiency syndrome-2007 update. *Dev Med Child Neurol*. 2007; 49: 707-16.
- 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.
- Brockmann K, Korenke GC, von 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. *Eur J Pediatr Neurol*. 1999; 3: A90-1.
- Overweg-Plandsoen WC, Groener JE, Wang D, Onkenhout W, Brouwer OF, Bakker HD, et al. GLUT1 deficiency without epilepsy - an exceptional case. *J Inherit Metab Dis*. 2003; 26: 559-63.
- Friedman JR, Thiele EA, Wang D, Levine KB, Cloherty EK, Pfeifer HH, et al. Atypical GLUT1 deficiency with prominent movement disorder responsive to ketogenic diet. *Mov Disord*. 2006; 21: 241-5.
- Weber YG, Storch A, Wuttke TV, Brockmann K, Kempfle J, Maljevic S, et al. GLUT1 mutations are a cause of paroxysmal exertion-induced dyskinesias and induce hemolytic anemia by a cation leak. *J Clin Invest*. 2008; 118: 2157-68.
- Suls A, Mullen SA, Weber YG, Verhaert K, Ceulemans B, Guerrini R, et al. Early-onset absence epilepsy caused by mutations in the glucose transporter GLUT1. *Ann Neurol*. 2009; 66: 415-9.
- Roulet-Perez E, Ballhausen D, Bonafe L, et al. Glut-1 deficiency syndrome masquerading as idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*. 2008; 49:1955-8.
- Rotstein M, De Vivo DC. Childhood absence epilepsy as a manifestation of GLUT1 deficiency. *Ann Neurol*. 2010; 67: 272-3.
- Wang D, Pascual JM, Yang H, Engelstad K, Jhung S, Sun RP, et al. Glut1 deficiency syndrome: clinical, genetic, and therapeutic aspects. *Ann Neurol*. 2005; 57: 111-8.
- De Vivo DC, Leary L, Wang D. Glucose transporter 1 deficiency syndrome and other glycolytic defects. *J Child Neurol*. 2002; 17(Suppl. 3): 3S15-23.