

CONFERENCIA

DEFICIT EN GLUT1 – DE LA INFANCIA A LA VIDA ADULTA

Por el profesor Dr. KLEPPER



Introducción al Síndrome de glut1

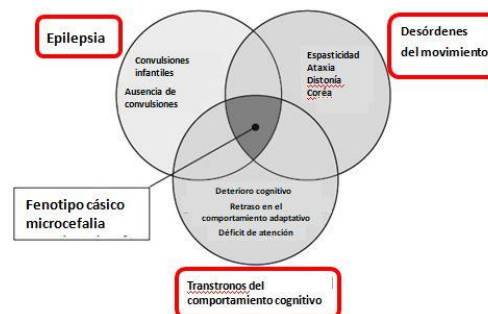
El principal alimento del cerebro es la glucosa, cuando esta falta se produce un déficit energético. La glucosa está en la sangre y necesita un transportador para traspasar la barrera hematoencefálica e ir al cerebro: el GLUT1.

Para diagnosticarlo se realiza una punción lumbar y se analiza la glucosa en el LCR (la glucosa del líquido cefalorraquídeo y del cerebro que son iguales) si esta es menor que en la sangre se puede pensar que se trata de un Glut1Ds. Otra forma de diagnóstico es la realización de pruebas genéticas para descubrir la mutación del gen SLC2A1. Y últimamente se pueden hacer pruebas para la captación de la glucosa con un sencillo análisis de laboratorio.

Cuando en el cerebro hay falta de energía podemos observar cualquiera de estas tres manifestaciones:

- Epilepsia (convulsiones, ausencias, mioclónicas)
- Desórdenes del movimiento. Corea, espasticidad, ataxia y distonía
- Deterioro cognitivo, retraso en el comportamiento adaptativo e hiperactividad. (a muchos niveles, difícil de catalogar).

Glut1D: síntomas



Pearson TS. 2013
Curr Neurol Neurosci Rep.

De bebés a adolescentes.

El abanico de posibilidades es muy amplio podemos encontrar pacientes muy afectados en los que observamos convulsiones, retraso psicomotor y otros donde simplemente se observan desórdenes del movimiento.

La principal solución para evitar la crisis por falta de energía es ofrecer grasas (lípidos). La grasa es muy energética, aunque no podemos introducirla directamente en el cerebro, para llegar él hemos de transformarla en una sustancia que si pueda entrar en el cerebro, por eso ha de ser convertida en cetonas o cuerpos cetónicos que entraran en el cerebro a través de otro tipo de transportadores.

Esto es lo que conseguimos con la dieta cetogénica; la sustitución de un combustible por otro.

Para la mayor parte de las personas, hemos visto como evitamos las crisis, pero no corregimos el deterioro cognitivo, ni el retraso adaptativo, hiperactividad, ni los desórdenes del movimiento, o movimientos involuntarios.

Con el paso del tiempo, según se fue avanzando en el estudio de la enfermedad, comprendimos que había otros síntomas de los que no nos habíamos percatado antes, y que forman igualmente parte del síndrome de deficiencia Glut1:

- eventos paroxísticos que no son crisis, sino tipos de movimientos descontrolados que aparecen en la pubertad. Y algunos pacientes ahora son adultos (cien) y desarrollan otro tipo de síntomas.

También comprendimos que no sólo funcionaba un tipo de dieta, sino que todos son válidos y efectivos:

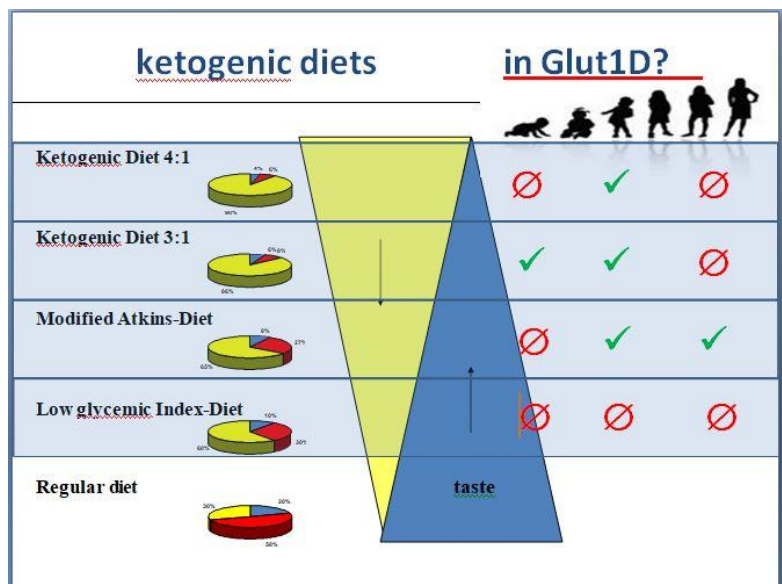
4.1

3.1

MAD

LGID (dieta de bajo índice glucémico)

Hemos de ir adaptándolas a las diferentes edades de los pacientes:

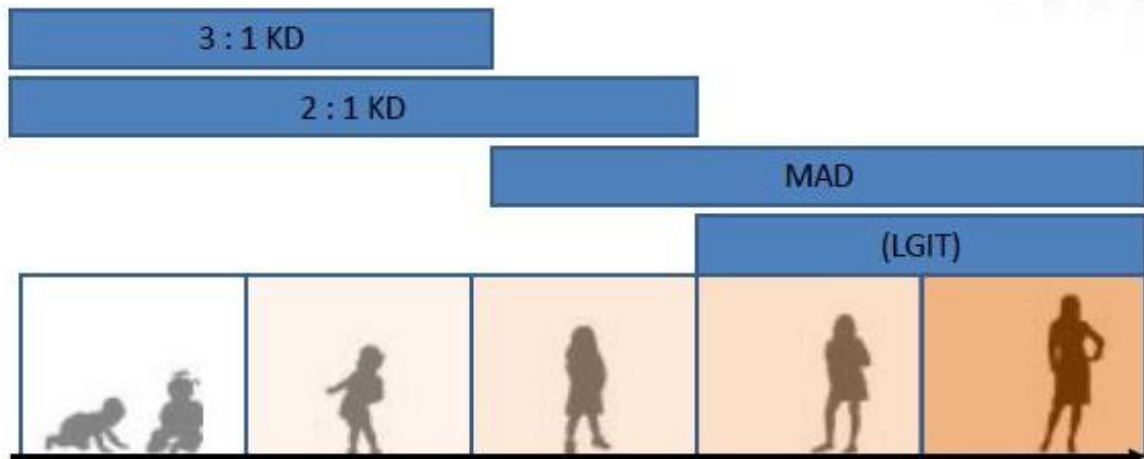


Intentar corregir y evitar las crisis fue nuestro principal objetivo, pero sabemos que estas aparecen en la primera infancia, en bebés hasta los 3-6 años, con el paso de los años se estabilizan y mejoran. Como adulto, las convulsiones no son el problema, pero sí los desórdenes del movimiento.

El retraso en el desarrollo aparece en la infancia, pero no es problemático en la edad adulta, es decir, no se incrementa, se mantiene el adquirido con tendencia a una ligera mejoría.

A lo largo de todos estos años, también comprendimos que no existe un solo fenotipo, sino que nos encontramos con varios fenotipos para un mismo genotipo (alteración genética).

DE BEBES A ADOLESCENTES



Convulsiones
Mov. Oculares

Retraso en el desarrollo
Cognitivo

Desórdenes del movimiento

Eventos paroxísticos

Migrañas, calambres
en las manos y
hemiplegia alternante.

BEBÉS:



El 70% de los niños presenta convulsiones en los primeros 6 meses de vida. Las crisis son muy variables, podemos distinguir entre:



- Espasmos cianótico.
- Ausencias.
- Convulsiones locales.
- Convulsiones generalizadas
- Mioclonías- pérdidas de tono

-

INFANCIA:

El retraso en el desarrollo es evidente.

Los desórdenes del movimiento (disonía) a menudo aumentan. En los casos no diagnosticados, los padres encuentran estas disfunciones. A menudo los tratamientos antiepilépticos tienen poco efecto.

Este tipo de movimientos son relativamente característicos de un Glut1. No es específico, pero en combinación con otros elementos, nos tienen que hacer sospechar de un posible caso de glut1.

ADOLESCENCIA:

Desarrollo cognitivo.

Deficiencias específicas en el lenguaje, atención (especialmente visual)

Puntos fuertes: Una comprensión muy aceptable, son chicos muy sociables y de fácil convivencia. Esta sociabilidad parece ser una característica de Glut1. No hay regresión en el desarrollo. Pero para mejorar la comprensión es mejor secuenciar los procesos o presentarlos más desglosados.

Ejemplo: no se presenta un bosque sino un árbol, luego otro, y luego otro (proceso secuencial) que finalmente constituye un conjunto que es un bosque!

Tras la realización de un cuestionario pasado a 73 pacientes se observó que tres cuartas partes de los pacientes presentaban una serie de eventos paroxísticos consistentes en caídas, molestias, calambres, desórdenes del movimiento, El origen de estos episodios se suele situar en la pubertad.

Con lo que podemos resumir que en esta etapa los problemas son fundamentalmente motóricos, musculares, trastornos del lenguaje (principalmente en las niñas). En la actualidad no se conoce ningún tipo de solución médica ni de otro tipo para este tipo de trastornos.

ADULTOS:

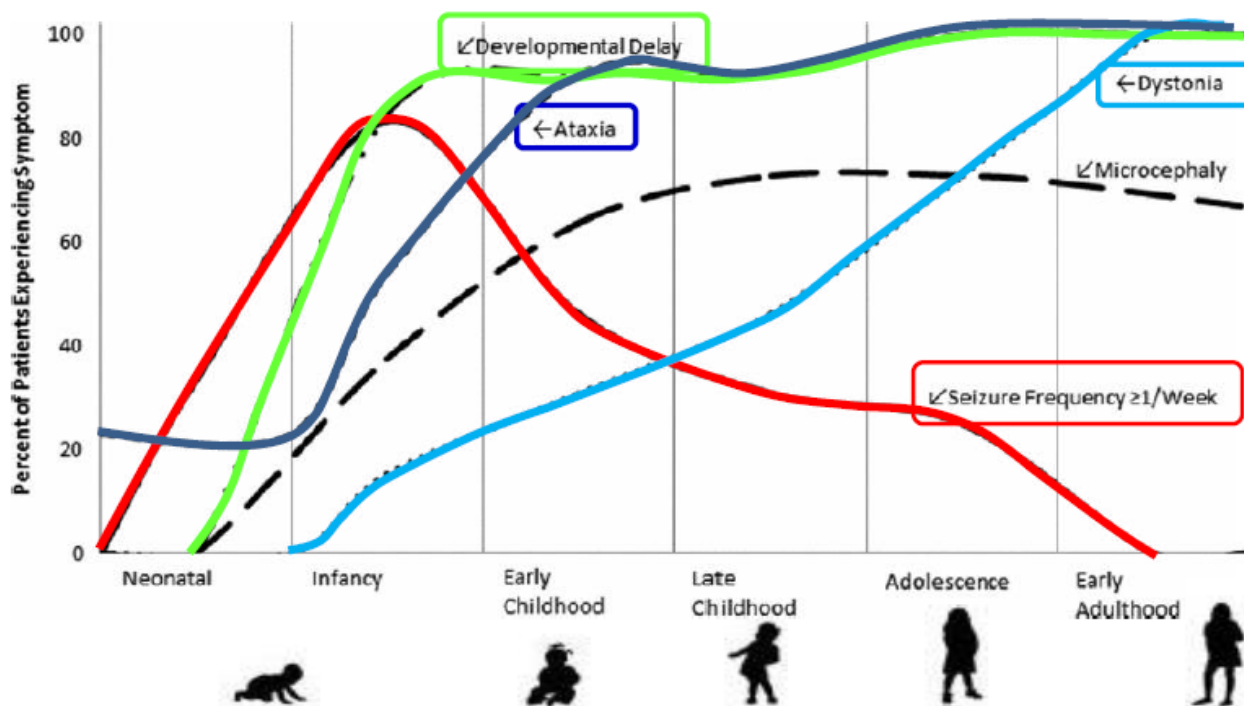
Otros síntomas son:

- Hemiplegia lateral alternante
- Las migrañas

Long-Term Clinical Course of Glut1 Deficiency Syndrome

Journal of Child Neurology
2015, Vol. 30(2) 160-169

Aliza S. Alter, MD¹, Kristin Engelstad, MS¹, Veronica J. Hinton, PhD^{1,2},
Jacqueline Montes, PT, EdD¹, Toni S. Pearson, MD¹,
Cigdem I. Akman, MD¹, and Darryl C. De Vivo, MD¹



<http://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0883073814531822> (acceso restringido)

Preguntas Frecuentes:

¿Existen otros transportadores de glucosa?

14 de la familia de los GLUT y 6 de la familia del los SGLT, pero uno que requiere un interés especial es el Glut 1, por ser el encargado de traspasar la barrera ehmatocefálica e introducir la glucosa en el cerebro.

No entendemos aún todos los mecanismos de funcionamiento de estos transportadores, lo mismo nos ocurre con los transportadores de cetona, no conocemos su funcionamiento exacto a nivel cerebral.

Hay un nuevo método diagnóstico de Glut1 lanzado en Francia que trabaja con glóbulos rojos. Un anticuerpo está integrado en la muestra de sangre. Este anticuerpo genera luz y se adhiere a las proteínas Glut1. En un paciente Glut1, habrá una identificación de proteína significativamente baja. Eficaz y rápido, pero presenta el problema de los falsos negativos. Si todas las proteínas Glut1 están presentes pero no funcionan, entonces la prueba es negativa.

Mi hijo no tiene una mutación Glut1. ¿Se puede diagnosticar Glut1?

Si, ninguna mutación en el gen pero quizás otros genes u otros elementos pueden haber mutado. Estamos trabajando en esto y no podemos descartar el origen genético-

Ejemplo: Un trabajador trabaja en una fábrica de BMW. Si la fábrica tiene un problema, no puede producir un coche. Igual que Glut1, 85% de los casos, la planta (el gen) funciona mal. Para el 15% restante, la planta puede funcionar pero algo en la planta puede funcionar mal ... Puede haber un mecanismo desconocido afectado.

¿Otros tejidos afectados?

Sabemos que Glut1 afecta la retina, músculo, corazón. ¿Habrán otros problemas en la edad adulta? Aun no conocemos la respuesta. Pero pensamos que otros GLUTs compensarán estas deficiencias (por ejemplo Glut3 para la retina, etc.).

No hay un solo régimen alimenticio.

Cuanto mayor sea la cetosis, mayor será la dificultad para administrar / aplicar la dieta. Régimen clásico (3.1, 4.1) más bien para lactantes y niños pequeños.

Para adolescentes y adultos, las dietas menos restrictivas están bien (MAD). LGID aún no lo recomendado.

Los padres usan sus propios recursos para adaptarse a sus hijos y las limitaciones. Ellos prueban.

Un estudio realizado el año pasado en 92 pacientes:

60% en la dieta convencional pero 1/3 utilizan el MAD. Los resultados son muy buenos. El 90% de las convulsiones están controladas en el 80% de los pacientes. Prácticamente sin medicaciones anticonvulsivas.

¿Tratamiento por cuánto tiempo?

Un cerebro en desarrollo necesita más energía. Un niño de un año necesita tanta energía como un adulto. Esto significa que la dieta debe ser estricta en la infancia, siempre y cuando se puede dar a continuación, modificándola con la evolución de los niños.

¿Qué pasa con las consecuencias a largo plazo? ¿Grasa, colesterol, ataques al corazón?

Los trabajos son variados pero:

En 10 pacientes de más de 10 años: el colesterol no cambió, los triglyceride tampoco. Después de 10 años con la dieta, las arterias están bien (no encontrando diferencias significativas con la base de la población normal).

Triheptanoína (C7) o cetonas artificiales.

Además de los cuerpos cetónicos convencionales con un número par de átomos de carbono, Se ha crehado este compuesto con átomos de carbono impares (3C) que también se asimilan con un efecto beneficioso. Sobre el que se encuentran realizando ensayos clínicos en la actualidad por la farmacéutica Ultragenix.



Pero los estudios en un principio se realiza sobre pacientes que no están en dieta cetogénica.

Lo que es alentador es que el interés en la dieta cetogénica está en constante aumento, cada vez se publican más artículos.

El diagnóstico temprano es esencial para comenzar la dieta lo antes posible.

Ya en el primer encuentro del Glut 1 europeo en Milán, De Vivo pudo presentar su trabajo y una genoterapia sobre la implantación de un virus Glut1 en ratones.