

DIETA CETOGÊNICA TERAPÊUTICA APLICADA À SÍNDROME DA DEFICIÊNCIA DO TRANSPORTADOR DE GLICOSE DO TIPO 1 - RELATO DE CASO

EDUARDA COUTO PLÁCIDO NUNES¹; MARINA DOS SANTOS²; MARIA VERÔNICA MARQUÉZ DA COSTA³; SIMONE MUNIZ PACHECO⁴; CLÁUDIA LÓREA⁵; SANDRA COSTA VALLE⁶

¹Hospital Escola-EBSERH, Universidade Federal de Pelotas – nutri.eduardaplacido@yao.com.br

²Hospital Escola-EBSERH, Universidade Federal de Pelotas – marina.wicks@gmail.com

³Hospital Escola-EBSERH, Universidade Federal de Pelotas – verom Marquez15@hotmail.com

⁴Hospital Escola-EBSERH, Universidade Federal de Pelotas – simonemunizpacheco@gmail.com

⁵Departamento de Medicina, Universidade Federal de Pelotas – claudia.lorea@ebserh.gov.br

⁶Departamento de Nutrição, Universidade Federal de Pelotas – sandracostavalle@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

O transportador de glicose tipo 1 (GLUT1) é uma glicoproteína codificada pelo gene *SLC2A1*, responsável pelo transporte de D-glucose, D-galactose e D-glucosamina. Sua expressão é elevada nas células endoteliais da barreira hematoencefálica e nos astrócitos. Variantes patogênicas no gene *SLC2A1* produzem a síndrome da deficiência de GLUT1 (SDGLUT1) resultando em perda de função do GLUT1 e prejuízo no metabolismo encefálico, especialmente no transporte da glicose (KOEPEL, 2020). Sua prevalência foi estimada em 1:24000, sendo que até o ano de 2012 haviam sido identificados 200 pacientes no mundo. Contudo, é uma doença subdiagnosticada na prática clínica em razão de suas características heterogêneas e da escassez de casos descritos na literatura (KLEPPER, 2012). O diagnóstico da SDGLUT1 pode ser feito por exame do liquor, cuja concentração de glicose e lactato abaixo dos valores normais apoia a suspeita clínica. Análise genética confirmatória pode ser realizada através de sequenciamento e MLPA do gene *SLC2A1*. Essa síndrome caracteriza-se por epilepsia fármaco-resistente, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM), microcefalia adquirida, espasticidade, ataxia e desordens mistas do movimento (GRAS, 2014).

Em pacientes com SDGLUT1 substratos energéticos alternativos são fundamentais para o desenvolvimento e manutenção das atividades neuronais. Contudo, o encéfalo não é adaptado ao uso de aminoácidos ou gordura como fonte de energia. Para isso, a conversão hepática de ácidos graxos a corpos cetônicos, substâncias capazes de penetrar no SNC por difusão facilitada, precisa ser metabolicamente estimulada. Nesse caso a dieta cetogênica é a estratégia terapêutica recomendada, sendo os melhores resultados obtidos com a oferta de 3 a 4 g de lipídeos para cada 1g de carboidrato + proteína (KEPPLER, 2020). A introdução de dieta cetogênica nos primeiros anos de vida garante um melhor resultado cognitivo e melhora os distúrbios de movimento, mas a dieta deve ser mantida por toda a vida. Contudo, a implementação de uma dieta 3 ou 4:1 é um desafio as famílias e requer dos profissionais de saúde um conjunto de estratégias com vistas a melhorar a execução, adesão e manutenção da dieta. Neste estudo será relatado a implementação de dieta cetogênica com finalidade terapêutica para SDGLUT1.

2. RELATO DE CASO E DISCUSSÃO

Paciente do sexo feminino, três anos de idade, natural e procedente de Pelotas- RS, segunda filha de pais não consanguíneos, gravidez sem intercorrências, nasceu de parto cesariana, idade de gestacional de 39 semanas e 4 dias, peso ao nascimento de 4,2 kg, APGAR 9/9. Histórico de epilepsia na família paterna (avó, tio e prima). Aos 11 meses e 14 dias de vida apresentou a primeira crise convulsiva, necessitando de internação.

Com 1 ano e mês de vida, foi iniciado acompanhamento neurológico por epilepsia mioclônica e ADNPM e iniciado tratamento com fenobarbital. O tratamento foi eficaz por 6 meses, quando a menina voltou a apresentar diariamente hipertonia de membros, cerca de 6 episódios/dia. Vários medicamentos foram testados para o controle das crises, mas os efeitos eram temporários.

Aos 2 anos 10 meses, foi iniciado o acompanhamento no Núcleo de Neurodesenvolvimento da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas. Na primeira avaliação a paciente apresentava: fala monossilábica, alteração na marcha com uso da pontas dos pés, ausência de crises epiléticas desde os 11 meses de vida, crises diárias de hipertonia seguidas de ausência, sem período pós-ictal, sem perda de controle dos esfíncteres. Apresentava crescimento linear e ganho ponderal dentro do esperado para faixa etária. A paciente foi encaminhada para fonoaudiologia, oftalmologia e fisioterapia e aguardava para realização de novo eletroencefalograma (EEG). Após 4 meses de ajustes de anticonvulsivantes a mãe relatou redução do número e intensidade das crises hipertônicas, mantendo apenas uma crise diária com duração de cerca de 5 a 7 segundos, sem período pós ictal. No eletroencefalograma foi constatada anormalidade paroxística. O diagnóstico de deficiência de GLUT-1 foi confirmado pela identificação da variante p.gly76Ala no gene *SLC2A1* através sequenciamento de nova geração (NGS) associado ao quadro clínico sugestivo.

A partir do diagnóstico, a paciente foi encaminhada para o Ambulatório de Nutrição Clínica Materno-infantil, da Universidade Federal de Pelotas, para início da dieta cetogênica terapêutica. Na admissão a paciente tinha peso de 15,2kg e estatura aproximada de 96-97cm, correspondendo ao diagnóstico de peso adequado para a idade (0,37ez), estatura adequada para a idade (0,29ez) e peso adequado para estatura (0,73ez). A avaliação dietética indicou ingestão energética adequada, com uma distribuição de macronutrientes conforme recomendado para crianças sem SDGLUT1, com predomínio de carboidratos farináceos. Na primeira consulta a mãe foi esclarecida sobre a trajetória para o alcance de uma dieta cetogênica que atendesse plenamente a necessidade da criança e da doença, sobre o papel da família nesse processo, foi entregue solicitação para aquisição de medidor de cetonas, orientação sobre as etapas do tratamento. O planejamento dietético foi organizado para que em 3 meses houvesse uma progressão da proporção de lipídeos: carboidrato + proteína de 2:1→3:1→4:1. Nesta ocasião, foi realizada a primeira modificação dietética com a restrição de carboidratos da dieta a 4 porções ao dia e incluída 6 porções de gordura na alimentação.

No retorno 15 dias após a primeira consulta o estado nutricional da menina estava preservado, a adição de gordura de coco e azeite de oliva teve boa aceitação, mas seus pais tinham muitas dúvidas sobre os alimentos e nutrientes a serem restringidos. Seus exames laboratoriais estavam adequados e havia

presença de cetonas na urina (+). As orientações foram revisadas, fornecidas receitas isentas de carboidrato, contato para inclusão em grupo de apoio a pais de crianças com epilepsia, laudo para solicitação de fórmula metabólica 4:1 e contato para esclarecimento e dúvidas. Foi realizado contato com a assistência médica para revisão do fármaco Depakene® visto que este continha açúcar em sua composição.

Houve mais dois retornos com progressivo ajuste da dieta ao padrão cetogênico, sendo que na quarta consulta foi implementada a meta terapêutica, a dieta 4:1, contendo 90kcal/kg de peso ideal (17kg), 90% de lipídeos (153g/dia), 6 % de proteína (23g/dia) e 4 % (15g/dia) de carboidrato. Suplementada em vitaminas e minerais. Foram elaboradas receitas na proporção adequada de nutrientes para os lanches e refeições principais. Apesar disso, na consulta seguinte, foi relatado grande dificuldade em manter a dieta, com recusa das preparações cetogênicas e inclusão de alimentos fonte de carboidratos.

Considerando esse contexto a estratégia dietética foi modificada com vistas a assegurar a manutenção do esquema cetogênico, dessa forma foi estabelecida a dieta Atkins modificada, com proporção de lipídeos: carboidrato + proteína de 1:1, correspondendo a 70% de lipídeos (130g), 4,7% de carboidratos (20g) e 25,3% (110g) de proteína. Foi ainda desenvolvido um método para cálculo de dieta e uma lista de substituição específica para atender a necessidade da paciente permitindo maior flexibilidade e controle do teor máximo de carboidrato a ser consumido diariamente. Considerando, a extensa restrição de alimentos fonte de carboidratos os pacientes em uso dessa dieta devem ser permanentemente suplementados com minerais, vitaminas, L-carnitina e ácido lipóico, de acordo com a idade e o sexo (ACOSTA, 2001; CORNEJO, 2001). Neste caso até a elaboração do presente relato a fórmula metabólica não havia sido disponibilizada, em razão disso passou-se a utilizar suplemento alimentar de vitaminas e minerais isento de açúcares.

É importante destacar que a glicose atua não apenas como um substrato energético para o encéfalo, mas também na glicosilação de proteínas que desempenham ação neuroprotetora, a exemplo das proteínas da via da hexosamina. Observou-se que as dietas cetogênicas melhoraram vários, mas nem todos os sintomas de GLUT1-DS (CSAJBOK, 2016; DAULATZAI, 2017).

Independentemente da eficácia da dieta a maioria dos pacientes descontinua a dieta por causa de suas características restritivas. Nos últimos 20 anos, a Dieta de Atkins modificada vem sendo utilizada, uma dieta de baixo índice glicêmico, que embora tenha um alto teor de gordura, permite mais proteínas e não restringe calorias e fluidos. Estudos têm mostrado que as variações da dieta cetogênica podem ter uma eficácia semelhante, porém sempre há necessidade de controle do total de carboidratos e proteínas ingeridos (KOSSOFF et al., 2006); TONEKABONI et al., 2010; COPPOLA et al., 2011; MIRANDA et al., 2012; AMALOU, 2016).

4. CONCLUSÕES

Ao implementar uma dieta cetogênica terapêutica foi necessário adaptar ferramentas de uso rotineiro em consultório, a elaboração e o cálculo de múltiplas opções de receitas, o estabelecimento de uma rede de apoio ao paciente, o investimento em consultas frequentes e a mudança de estratégia clínica com

escolha daquela compatível metabolicamente com vistas a melhorar a adesão ao propósito terapêutico para SDGLUT1.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

KOEPSELL, H., Glucose transporters in brain in health and disease. **European Journal of Physiology**, v. 472, p. 1299–1343, 2020.

KLEPPER, J.. GLUT1 deficiency syndrome in clinical practice. **Epilepsy Res**, v. 100, p. 272-277, 2012.

GRAS, D., Roze E., Caillet S., Méneret A., Doummar D., Billette de Villemeur T., et al. GLUT1 deficiency syndrome: an update. **Rev Neurol (Paris)**, v. 70: p. 91-9, 2014.

KLEPPER, J., Akman, C., Armeno, M., Auvin, S., Cervenka, M., Cross, H.J., De Giorgis, V., Della Marina, A., Engelstad, K., Heussinger, N., et al. Glut1 Deficiency Syndrome (Glut1DS): State of the art in 2020 and recommendations of the international Glut1DS study group. **Epilepsia Open**, v. 5, p. 354–365, 2020.

ACOSTA, P., YANNICELLI, S.. Glucose transport protein defect, pyruvate dehydrogenase complex deficiency and intractable seizures. **Nutrition support protocols: Editorial Abbott Laboratories**, p.279-95, 2001.

CORNEJO, V., Sanjurjo P., Baldellou A.. Dieta Cetogénica en Pediatría: Diagnóstico y Tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. **Editorial Ergon SA**, Madrid, España, p. 111-120, 2001.

CSAJBOK, E. A., Tamas G.. Cerebral cortex: a target and source of insulin? **Diabetologia**, v. 59, p. 1609–1615, 2016.

DAULATZAI, M. A.. Cerebral hypoperfusion and glucose hypometabolism: key pathophysiological modulators promote neurodegeneration, cognitive impairment, and Alzheimer's disease. **J Neurosci Res** v. 95, p. 943–972, 2017.

KOSSOFF, E. H., McGrogan J. R., Bluml, R. M., Pillas, D. J., Rubenstein, J. E., and Vining, E. P.. A modified atkins diet is effective for the treatment of intractable pediatric epilepsy. **Epilepsia** v. 47, 421–424, 2006.

TONEKABONI, S. H., Mostaghimi, P., Mirmiran, P., Abbaskhanian, A., Abdollah Gorji, F., Ghofrani, M., et al.. Efficacy of the Atkins diet as therapy for intractable epilepsy in children. **Arch. Iran. Med**, v. 13, 492–497, 2010.

COPPOLA, G., D'Aniello, A., Messana, T., Di Pasquale, F., della Corte, R., Pascotto, A., et al.. Low glycemic index diet in children and young adults with refractory epilepsy: first Italian experience. **Seizure**, v. 20, 526–528, 2011.

MIRANDA, M. J., Turner, Z., Magrath, G.. Alternative diets to the classical ketogenic diet—Can we be more liberal? **Epilepsy Res**, v. 100, 278–285, 2012.

AMALOU, S., Gras, D., Ilea, A., Greneche, M. O., Francois, L., Bellavoine, V., Delanoe, C., Auvin, S.. Use of modified Atkins diet in glucose transporter type 1 deficiency syndrome. **Dev Med Child Neurol**, v. 58:1193–1199, 2016.