



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Dieta Cetogénica no tratamento de Epilepsia Refratária na Síndrome de Rett

Camila dos Santos Gonçalves

Julho'2019



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Dieta Cetogénica no tratamento de Epilepsia Refratária na Síndrome de Rett

Camila dos Santos Gonçalves

Orientado por:

Dr. Tiago Filipe Proença dos Santos

Julho'2019

Resumo

A Síndrome de Rett é um distúrbio raro do desenvolvimento neurológico associado a mutações no gene MECP2 no cromossoma X. Tipicamente o diagnóstico é clínico e feito numa criança com desenvolvimento psicomotor aparentemente normal e que nos primeiros meses de vida inicia uma regressão das várias áreas do desenvolvimento. Não é conhecido tratamento específico, sendo feita uma abordagem sintomática. A epilepsia está presente em 50 a 90% destas doentes e é por vezes de natureza refratária, contribuindo nestes casos para a gravidade do fenótipo e conseqüentemente para a diminuição da qualidade de vida.

A dieta cetogénica é um regime dietético em que o aporte calórico tem por base um alto conteúdo de gordura e baixo de hidratos de carbono e de proteína. Desde há muito que se conhece o seu efeito antiepilético, sendo cada vez mais considerada enquanto medida precoce no tratamento da epilepsia refratária. A aplicação da dieta no contexto da epilepsia refratária na Síndrome de Rett está descrita em poucos casos, mas consistentemente associada a um grande benefício da mesma. Aqui reporta-se o caso de duas irmãs gémeas com o diagnóstico de Síndrome de Rett, em que a dieta cetogénica teve um enorme benefício, não só na redução da frequência e intensidade das crises epiléticas, mas também em melhorias da interação e capacidades motoras.

Palavras-Chave: Síndrome de Rett; Epilepsia Refratária; Dieta Cetogénica.

Siglas: ADPM: Atraso do Desenvolvimento Psicomotor; DPM: Desenvolvimento Psicomotor; Glut1DS: Síndrome da Deficiência da Proteína Transportadora de Glucose 1; LGIT: Tratamento de Baixo Índice Glicémico; MAD: Dieta Modificada de Atkins; MCT: Dieta de Triglicéridos de Cadeia Média; MECP2: Gene codificador da Proteína *Methyl-CpG-binding 2*; MeCP2: proteína *Methyl-CpG-binding 2*; PDHD: Deficiência de Piruvato Desidrogenase; PEA: Perturbações do Espectro do Autismo.

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da Faculdade de Medicina de Lisboa.

Abstract

Rett Syndrome is a X-linked rare neurodevelopmental disorder associated MECP2 mutations. The diagnose is clinical and made in the face of a child with an apparently normal psychomotor development who, in the first months of life, initiates a stage of regression in several areas of her development. There is no known specific treatment and the approach is symptomatic. Epilepsy, present in 50 to 90% of these patients, is sometimes intractable, having a strong contribute to the severity of the phenotype and thus to the worsening of the quality of life.

The ketogenic diet is based on a high fat and low carbohydrates and protein content. Its long-known antiepileptic effect leads to it being more and more considered as an early treatment option in intractable epilepsy. The use of the diet in the setting of intractable epilepsy in Rett Syndrome has been reported in few cases, albeit consistently associated with a great benefit. Here is reported the case of two twin sisters with the diagnose of Rett Syndrome, who benefited enormously from the implementation of the ketogenic diet, having not only a reduction in seizure frequency and intensity, as well as improvements in their interaction and motor abilities.

Key Words: Rett Syndrome; Intractable Epilepsy; Ketogenic Diet.

Índice

Resumo	2
Abstract.....	3
Introdução	5
Caso Clínico	9
Discussão	12
Agradecimentos	19
Bibliografia.....	20

Introdução

A Síndrome de Rett é um distúrbio raro do desenvolvimento neurológico associado ao cromossoma X (1). Descrita pela primeira vez em 1966 pelo Dr. Andreas Rett (2), a presença de sintomatologia semelhante numa população de 35 raparigas foi posteriormente distinguida, empregando-se o epónimo “Rett” para denominar a síndrome e propondo-se os primeiros critérios de diagnóstico para a mesma (3). Estes critérios foram desde então alvo de revisões de modo a refletir o curso clínico dinâmico e com complexo envolvimento multissistémico que caracteriza a doença (4). A Síndrome tem um largo espectro fenotípico e pode ser subclassificada em dois grupos: Rett típico ou clássico e Rett atípico ou variante (4).

Para efetuar o diagnóstico de Rett típico é necessária a associação de um período de regressão à presença de todos os critérios *major* e de exclusão. Os 4 critérios *major* incluem a regressão do uso funcional das mãos, o desenvolvimento de estereotípias das mesmas, a regressão da linguagem e o desenvolvimento de alterações na marcha. Os critérios de exclusão implicam a exclusão de outras causas possíveis de doença neurológica e de casos nos quais se verifiquem grandes alterações no desenvolvimento psicomotor nos primeiros seis meses de vida. Por sua vez, o diagnóstico de Rett Atípico é feito na presença de um período de regressão psicomotora seguido de estabilização ou recuperação, sendo adicionalmente necessário o cumprimento de pelo menos dois dos quatro critérios *major* e a presença de cinco dos onze critérios de suporte do diagnóstico (4).

Mutações patológicas esporádicas no gene codificador de *Methyl-CpG-binding Protein 2* (MECP2) no locus Xq28, estão frequentemente associadas à Síndrome, sendo a sua identificação possível em 92-97% dos casos de Rett clássico e numa percentagem inferior (50-70%) dos casos de Rett atípico (4; 5; 6; 7; 8; 9). Contudo, a presença de uma mutação no gene MECP2 não é necessária ou suficiente para efetuar o diagnóstico, motivo pelo qual este permanece um diagnóstico clínico (9; 10).

Com uma incidência de 1:10,000 (4; 11), afeta quase exclusivamente crianças do sexo feminino e é uma das formas mais comuns de incapacidade grave no mesmo sexo, tendo um tremendo impacto na qualidade de vida destas doentes (4; 10). A presença de mutações no gene MECP2 no sexo masculino associa-se frequentemente a morte pré-natal ou no período neonatal, devido a encefalopatia grave. Contudo, num pequeno

número de casos, crianças do sexo masculino com uma mutação neste gene desenvolvem sintomatologia semelhante à encontrada em Rett Clássico (4; 12).

A proteína MeCP2 (4) tem funções de regulação do genoma, sendo mediadora na ativação e repressão transcripcional, modulação da transcrição e promoção de *imprinting* genómico (13; 14). Por este motivo, mutações no gene condicionam uma função deficiente da proteína e, conseqüentemente, expressão alterada dos seus múltiplos genes alvo. Outras hipóteses que procuram explicar a fisiopatologia da síndrome incluem a falha na maturação e manutenção sináptica no córtex causada pela deficiência de MeCP2 normal (13) e o desenvolvimento e funcionamento neuronal perturbado por uma homeostasia do colesterol alterada a nível cerebral, também conseqüente a deficiência de MeCP2 (15).

A história natural da síndrome na sua vertente clássica caracteriza-se por períodos pré-natais e neonatais normais, desenvolvimento aparentemente normal ao longo dos primeiros 6 meses de vida e posterior regressão global do desenvolvimento psicomotor (4). Muitas das manifestações da síndrome são idade-dependentes, podendo-se organizar o curso da doença em quatro fases (11; 16). Tipicamente, a uma fase inicial de aparente desenvolvimento normal, segue-se uma fase regressiva com início aos 12-18 meses de idade, com perda de discurso e do uso funcional das mãos e surgimento simultâneo de manifestações de disfunção motora extrapiramidal, nomeadamente de movimentos estereotipados das mãos e alterações da marcha. As estereotipias são incessantes na vigília e têm padrões típicos de *grasping*, *wringing*, *tapping* e *clapping* (9; 17). Está descrito um posterior período, entre os 2 e 10 anos de idade, de parcial recuperação de comunicação não-verbal e melhoria no uso das mãos, com disfunção motora e manifestações epiléticas mais proeminentes. Numa última fase, há uma deterioração motora tardia, estabilização das funções cognitiva e comunicativa e melhoria da epilepsia. Outras manifestações associadas à Síndrome incluem alterações do padrão de respiração, perturbações do sono, atraso no crescimento ponderal e dificuldades na alimentação (4; 18; 19). Não é conhecido um tratamento específico, pelo que a abordagem terapêutica se baseia no controlo sintomático (1).

Ainda que cada um dos sintomas tenha um claro e inequívoco contributo para a gravidade do fenótipo e conseqüentemente para a morbilidade da doença, a epilepsia quando presente é um forte indicador de gravidade clínica (20; 21). Está presente em 50

a 90% das doentes com Rett (10; 11), e tem descrita uma maior prevalência associada a alguns tipos específicos de mutações (10). Apesar do seu impacto, há pouca evidência relativamente ao uso, eficácia e duração adequada da terapêutica antiepilética na Síndrome de Rett, não estando disponíveis recomendações claras relativamente ao tratamento de epilepsia nestas doentes (1; 11). O antiepilético cujo uso neste contexto é mais frequentemente reportado em monoterapia é o Valproato de Sódio, sendo descrita por alguns autores uma redução da frequência das crises superior a 50% em 59% das doentes (11; 22). A Carbamazepina em monoterapia parece também ser eficaz neste contexto, estando associada a uma taxa de 56% de controlo de crises. A Lamotrigina é também frequentemente usada, havendo, contudo, inconsistências entre estudos relativamente à sua eficácia (11). Entre 60 a 75% das doentes com Rett têm remissão de crises após um ou dois esquemas de antiepiléticos em monoterapia. Porém, é por vezes necessário associar pelo menos dois fármacos para este fim, havendo uma remissão das crises em mais de 40% destes casos. Nestas situações, os antiepiléticos Topiramato e Leviteracetam têm frequentemente eficácia descrita (10).

Contudo, em até 50% dos casos, há falência no controlo das crises com o uso de antiepiléticos, tendo a epilepsia uma natureza refratária (11; 22). Define-se enquanto epilepsia refratária aquela na qual não há sucesso no alívio sustido de crises após tratamento com dois esquemas de antiepiléticos tolerados, escolhidos e usados de modo adequado (23). Perante estes casos, revela-se necessária a ponderação de abordagens terapêuticas não-farmacológicas, uma das quais, a dieta cetogénica (11).

A dieta cetogénica clássica, usada desde o início do século passado, consiste num regime alimentar que combina a ingestão de alto conteúdo de gordura e baixo de hidratos de carbono e de proteína numa proporção de 4:1. O mecanismo de ação permanece, em grande parte, por esclarecer, sendo provável uma etiologia multifatorial (24; 25). A restrição em hidratos de carbono e o maior teor em triglicérideos resulta em alterações metabólicas similares a estados de jejum prolongado com promoção da lipólise e beta-oxidação e conseqüente produção de corpos cetónicos, sendo em compensação a glicólise menos ativa (24; 26; 27). É proposto que esta alteração no metabolismo resulte na estabilização sináptica e na redução da excitabilidade cortical, com conseqüente redução da frequência de crises (25; 28). A estabilização sináptica parece ainda resultar de alterações em aminoácidos chave, entre os quais o ácido gama-

aminobutírico (GABA), o principal neurotransmissor inibitório, estando descrita uma elevação dos níveis do mesmo no líquido cefalorraquidiano em doentes submetidos a dieta cetogénica.

A dieta cetogénica clássica pertence a um grupo de terapêuticas dietéticas cetogénicas, no qual também se incluem a Dieta de Triglicéridos de Cadeia Média (MCT), a Dieta Modificada de Atkins (MAD) e o Tratamento de Baixo Índice Glicémico (LGIT). Os últimos dois regimes são frequentemente aplicados no tratamento de epilepsia refratária em adolescentes e adultos, por se associarem a maior adesão nestes grupos. Por sua vez, o regime clássico é preferido em crianças com menos de dois anos. Contudo, todos eles têm reconhecidos benefícios, sendo a escolha feita caso a caso (29).

É o tratamento de eleição em alguns defeitos congénitos no metabolismo da glucose, dos quais são exemplo a Síndrome de Deficiência da Proteína Transportadora de Glucose 1 (Glut1DS) ou a Deficiência de Piruvato Desidrogenase (PDHD) (25; 29; 30). Apesar de ser previamente usada como último recurso em crianças com epilepsia refratária (29; 31), os seus comprovados efeitos anticonvulsivantes e neuroprotetores (12; 24; 26; 27) têm levado à sua introdução mais precoce enquanto abordagem alternativa em epilepsias de diversas etiologias (29). A sua aplicação enquanto modalidade de tratamento na epilepsia refratária da Síndrome de Rett parece ser igualmente promissora. Estão publicados três artigos nos quais foram identificados benefícios provenientes do seu uso neste contexto. O primeiro remete à década de 80 e descreve uma redução das crises em pelo menos 50% em cinco de sete doentes com os diagnósticos de Rett e epilepsia refratária submetidas à dieta, nas quais foi ainda constatada uma melhoria no comportamento e função motora (32). Um caso posterior revelou uma redução de 70% das crises epiléticas numa criança tratada com a dieta cetogénica ao longo de 4 anos, com adicionais benefícios na sua interação, linguagem e comportamento (33). O caso mais recente identificou benefícios semelhantes na diminuição da atividade epilética e na melhoria da interação resultante da implementação da dieta numa doente com Rett Atípico (34). Está ainda disponível um artigo com evidência de melhoria nas componentes motora e comportamental decorrente do uso da dieta num modelo animal de ratinhos com Rett (12).

Apesar da sua eficácia, é uma dieta muito restritiva e frequentemente não tolerada pelos doentes, sendo muitas vezes descontinuada (28).

Caso Clínico

LBOM e MBOM são as primeiras filhas de pais saudáveis e não consanguíneos, sem antecedentes familiares de doenças de carácter hereditário. Fruto de gravidez gemelar planeada e vigiada, com suplementação adequada e sem intercorrências de relevo. Parto distócico prematuro por cesariana às 32 semanas de gestação. Período neonatal sem intercorrências, com realização de rastreio metabólico alargado sem quaisquer alterações.

Na consulta do Pediatra assistente foram verificados atrasos em etapas do desenvolvimento ao longo dos primeiros meses de vida. Aos 3 meses já tinham controlo cefálico, ainda que se tenha observado em ambas hipotonia axial. Aos 6 meses de idade não eram ainda capazes de se sentarem sem apoio e observava-se uma posição tendencial das mãos fechadas.

Aos 9 meses mantendo ADPM foram, pela primeira vez, avaliadas em consulta de Pedopsiquiatria. À data, mantinham hipotonia axial, incapacidade de se sentarem sem apoio, sendo ainda observada a ausência de preensão palmar e de exploração de objetos, vocalizações monótonas e contacto ocular pobre. Foi colocada a hipótese de diagnóstico de PEA e ADPM. Mantiveram acompanhamento em consulta da especialidade, verificando-se aos 15 meses regressão da área de linguagem, não tendo aquisição de marcha autónoma, intencionalidade comunicativa ou resposta quando chamadas pelo nome. Isto motivou o início de acompanhamento em Medicina Física e Reabilitação e em Psicomotricidade e o encaminhamento para consulta de Neuropediatria.

Aos 22 meses na avaliação em Neuropediatria, objetivou-se a ausência de dismorfias e lesões cutâneas, a presença de estereotípias das mãos na linha média, marcha atáxica e alimentação parcialmente autónoma, grandemente dificultada pelas estereotípias das mãos e pela perda parcial de funcionalidade das mesmas. Apresentavam ainda Bruxismo diurno e sintomas de Refluxo Gastroesofágico, sendo por isso referenciadas a consulta de Gastroenterologia Pediátrica.

Neste contexto, foi feito o diagnóstico clínico inaugural de Síndrome de Rett, pelo cumprimento dos critérios diagnósticos definidos pelo *RettSearch Consortium*, sendo posteriormente feita a confirmação genética com identificação da mutação patológica *p.Arg133Cys* no gene MECP2.

Com 3 anos identificaram-se alterações de contacto com desvio ocular e no registo de Eletroencefalograma, o qual se apresentava mal estruturado e com registo de atividade paroxística sub-contínua de predomínio parieto-temporal, ainda que não havendo aparentes crises. Iniciaram tratamento com Levetiracetam, tendo-se posteriormente trocado pelo Valproato de Sódio por falta de resposta clínica ao Levetiracetam. Posteriormente associou-se Clobazam, o qual foi mais tarde suspenso por agitação noturna.

Durante o ano seguinte as crises foram fluando, associando-se alterações da consciência com cianose, episódios de piscar de olhos, perda breve do tónus axial e mioclonias, a deterioração progressiva do desenvolvimento, perda da marcha e autonomia alimentar, necessitando de sonda nasogástrica para alimentação. Concomitantemente a atividade epilética no EEG foi-se tornando mais contínua, principalmente no período noturno. Para controlo clínico e eletroencefalográfico tentou-se associar ao Valproato de Sódio, Clonazepam, Lamotrigina e Topiramato, com aparente decréscimo transitório da frequência de crises, mas que recidivavam em poucas semanas. LBOM evidenciou consecutivamente maiores dificuldades associadas à marcha e pior evolução ponderal, em comparação com a irmã.

Aos 5 anos de idade foram internadas por agravamento das crises, maior sonolência e por regressão no desenvolvimento psicomotor, com perda progressiva de marcha e da funcionalidade das mãos e dificuldades de deglutição, condicionando alimentação quase exclusiva por sonda nasogástrica. Ao longo do internamento tiveram apoio de Medicina Física e de Reabilitação e da Psicomotricidade, sendo ainda feita avaliação nutricional em consulta de Gastroenterologia Pediátrica.

O aparente insucesso dos vários esquemas terapêuticos aplicados motivou a implementação de dieta cetogénica 4:1 por sonda nasogástrica, em associação com o esquema terapêutico prévio de Topiramato, Valproato de Sódio e Lamotrigina.

Verificou-se uma grande melhoria nas três semanas iniciais do regime dietético, com diminuição da frequência de crises (LBOM sem crises identificáveis pelos pais e MBOM com crises muito espaçadas, com mais que uma semana de intervalo) e maior interatividade. Porém, 1,5 meses após iniciarem a dieta, por persistirem frequentes crises de ausência atípica substituiu-se paulatinamente Valproato de Sódio por Sultiame. Desde então mantiveram-se estáveis e com melhoria progressiva do DPM.

Aos 6 anos de idade, nove meses após a introdução da dieta, ambas as doentes se encontram sem crises visíveis, com boa tolerância da dieta e boa evolução ponderal. A

alimentação é feita por ambas por via oral, já sem necessidade de sonda, com recuperação da marcha e melhorias na interação. Encontra-se ainda patente dificuldade em cumprir dieta em todas as refeições, com consequentes variações nas cetonémias, mantendo acompanhamento periódico com dietista e em consulta de Neuropediatria a cada 3 meses.

Discussão

A Síndrome de Rett associa-se a um grave comprometimento das vertentes cognitiva e motora das afetadas, implicando a prestação de cuidados continuados por parte dos pais ou de cuidadores, os quais têm um papel preponderante no seu desenvolvimento. Em contrapartida, os mesmos estão expostos a desafios com grande impacto na sua qualidade de vida (35), variando a mesma em proporção inversa à gravidade da doença das filhas (36; 37). Enquanto uma unidade, a família de uma criança com Rett sofre efeitos significativos nas dimensões física, psicológica e social, sendo por isso proposto que as intervenções feitas nestas doentes não se limitem às necessidades da criança e procurem igualmente a melhoria da qualidade de vida de toda a família, devendo ser adaptadas aos domínios especificamente mais afetados em cada caso (36).

Na perceção dos pais, as perturbações do sono, dificuldades na alimentação, alterações da respiração e crises epilépticas e não-epilépticas associadas à Síndrome, são os principais agravantes neste contexto (36; 38). As crises influenciam as capacidades comunicativas, de aprendizagem e o comportamento da criança, afetam a marcha e estão, na perspetiva dos pais, ainda associadas a consequências psicossociais. Fatores como a longa duração, a tipologia generalizada, a associação com cianose e um carácter refratário das mesmas são apontados enquanto tendo uma pior correlação com a qualidade de vida das filhas (39). O controlo da atividade epiléptica revela-se, por isso, extremamente importante.

Apesar de a identificação de uma mutação no gene MECP2 não ser necessária para efetuar o diagnóstico de Rett, o estudo genético com deteção do tipo de mutação e a mutação específica presente mantém grande relevância, nomeadamente pelas suas implicações no prognóstico e planeamento familiar. O padrão de inativação do cromossoma-X é também um dos fatores que condiciona o prognóstico e o largo espectro de gravidade em doentes com o diagnóstico (9). Pressupõe-se existir uma correlação entre a mutação de base e gravidade do fenótipo. Estão descritas mais de 200 mutações patológicas de MECP2 associadas a Rett, existindo maior frequência de nove: R133C, R294X e mutações truncantes do terminal-C, as quais estão associadas a

fenótipos mais leves; R168X, R255X, R270X e T158M, associadas a fenótipos mais graves; e R306C e R106W (8; 9; 21).

Encontra-se também descrita uma associação entre o genótipo e a presença e gravidade da epilepsia na Síndrome de Rett, com algumas mutações mais frequentemente implicadas, inclusivamente na epilepsia refratária (10). Neste contexto, mutações consideradas mais severas, das quais são exemplo deleções de grandes dimensões e mutações *missense* do domínio de ligação *Methyl Binding Domain* (MBD), foram associadas a epilepsia mais grave ou com início mais precoce enquanto que mutações truncantes tardias ou deleções do C-terminal foram associadas a um efeito protetor no surgimento de epilepsia (21). A gravidade da epilepsia na Síndrome de Rett pode ser avaliada em função da frequência de crises, o tipo predominante das mesmas e o comprometimento associado. Os tipos de crises mais frequentemente identificados em estudos são as crises parciais complexas e as crises generalizadas tónico-crónicas, tónicas e mioclónicas (11). É importante salientar a dificuldade no diagnóstico diferencial entre as crises, as estereotipias e outras alterações do movimento, fator que pode levar a uma sobrestimação da ocorrência de epilepsia nesta população, condicionando uma abordagem clínica e aconselhamento familiar desafiante (11). Nestes comportamentos incluem-se estereotipias das mãos, cianose, períodos de hiperventilação e apneia, discinésias oro-faciais, comportamentos motores anormais como tremores, espasticidade e episódios de atonia, movimentos oculares atípicos e episódios de choro ou riso incontroláveis (40). Neste contexto, uma avaliação contínua com Eletroencefalograma (EEG) revela-se uma ferramenta diagnóstica fundamental de epilepsia, permitindo a distinção entre fenómenos não-epiléticos e “verdadeiras” crises (10).

A dieta cetogénica é já aplicada com sucesso no tratamento de alguns distúrbios metabólicos (25; 30), estando a eficácia desta no tratamento da epilepsia refratária também descrita (27; 41). É proposto por vários autores (11; 29; 31) que uma abordagem precoce com a dieta neste contexto deva ser considerada, sendo esta recomendação adicionalmente suportada pela evidência de que a eficácia antiepilética da dieta não é inferior à de medicação antiepilética em casos nos quais ambas são comparadas enquanto modalidade de primeira linha de tratamento (31). A dieta cetogénica tem também promissora aplicabilidade no controlo de crises refratárias a tratamento na Síndrome Rett, integrando esta condição uma lista de doenças com

provável benefício do tratamento com esta dieta (42). Na mesma lista, incluem-se outras condições, entre as quais Esclerose Tuberosa Complexa, Espasmos Infantis, Síndrome de *Doose* e Síndrome de *Dravet*. Como resultado da crescente evidência a este favor, a Síndrome foi também identificada pelo *International Ketogenic Diet Study Group* como tendo moderado benefício da aplicação da dieta cetogénica (29). Todavia, o seu uso requer exclusão de casos nos quais a mesma é absolutamente contraindicada, nomeadamente na Deficiência de Piruvato Carboxilase, porfirias, defeitos da β -oxidação e Deficiência Primária de Carnitina; ou relativamente contraindicada, como em epilepsias cirúrgicas e em casos de baixa adesão à dieta por parte dos cuidadores ou dos doentes (29).

Não é uma dieta fisiológica e considerando os problemas nutricionais e atraso do crescimento que estão com frequência associados à Síndrome (18; 19), deve ser iniciada com precaução. A evolução ponderal é uma preocupação acrescida com o uso da dieta nestas doentes, considerando que o baixo conteúdo em proteínas tem uma potencial influência negativa a longo prazo no crescimento (43).

As dificuldades na alimentação e consequente uso de gastrostomia ou sonda para este fim, que se encontram numa percentagem considerável destas doentes (19), facilita neste subgrupo a implementação da dieta. Nestes casos, o uso de formulações líquidas permite minorar questões relacionadas com a sua baixa tolerabilidade e baixa de adesão à mesma (11; 26).

Previamente à sua implementação, recomenda-se que seja realizado aconselhamento dos pais da criança, revisão da medicação antiepilética, avaliação do estado nutricional basal da criança, avaliação analítica com um hemograma completo, ionograma, funções renal e hepática e perfil lipídico, e um Eletrocardiograma (ECG) (29). Deve ainda ser discutida a realização de suplementação vitamínica e mineral, sendo recomendada a toma de um suplemento multivitamínico diário e uma associação de Cálcio com Vitamina D. É também importante que os pais sejam alertados e capacitados para o reconhecimento de possíveis efeitos adversos da dieta. Neste grupo incluem-se efeitos agudos, entre os quais desidratação, hipoglicémia, letargia e acidose metabólica (28). Adicionalmente, pode com frequência desenvolver-se sintomatologia gastrointestinal (obstipação, vómitos e dor abdominal) e efeitos negativos no crescimento, estando ainda descrita a possibilidade de Nefrolitíase (29). A dieta exige também, em fases posteriores, uma monitorização analítica e clínica periódica.

O caso em estudo faz o relato de duas crianças que, de modo consistente com a história de apresentação clássica da síndrome, nasceram após uma gestação sem intercorrências, com um período neonatal normal. Tiveram acompanhamento inicial com o Pediatra assistente, sendo constatados atrasos em várias etapas do desenvolvimento ao longo dos primeiros meses de vida. Com 9 meses de idade apresentavam hipotonia axial, incapacidade de se sentarem sem apoio, ausência de preensão palmar e de exploração de objetos, vocalizações monótonas e contacto ocular pobre. Estes achados motivaram a referência a consulta de Pedopsiquiatria com as hipóteses de diagnóstico de PEA e ADPM.

Aos 15 meses de idade houve uma regressão da linguagem, não tendo até aí desenvolvido marcha autónoma ou intencionalidade comunicativa. Foram nesta altura encaminhadas para consulta de Neuropediatria na qual, com 22 meses, se identificaram manifestações de disfunção motora, nomeadamente a presença de marcha atáxica, estereotípias das mãos na linha média e perda parcial de funcionalidade das mesmas. Verificou-se a presença dos critérios necessários ao diagnóstico de Síndrome de Rett definidos pelo *RettSearch Consortium* (4), nomeadamente a presença de um período de regressão seguido de estabilização e a presença de todos os critérios de exclusão e os critérios major. Estes abrangem a perda parcial da funcionalidade das mãos, a presença de movimentos estereotípicos das mesmas, a observação de anomalias da marcha e a perda da linguagem adquirida.

Foi posteriormente identificada a mutação patológica *p.Arg133Cys* no gene MECP2, associada a fenótipos menos graves e a razoável prognóstico (8; 9). Nesta idade foram também descritos sintomas de Refluxo Gastroesofágico e bruxismo diurno, manifestações com descrita associação à Síndrome de Rett (4; 19).

No decurso do acompanhamento médico foram, aos 3 anos, identificadas alterações no contacto e no registo de Eletroencefalograma. Tal é consistente com observações de que, após os 2-4 anos de idade, todas as crianças com o diagnóstico desenvolvem um traçado de Eletroencefalograma anormal (44). Iniciaram nesta altura tratamento com Levetiracetam, posteriormente trocado por Valproato de Sódio por falta de resposta clínica ao primeiro.

Ao longo do ano seguinte houve uma flutuação das crises associada a deterioração progressiva do desenvolvimento com perda da marcha e autonomia alimentar, e concomitante atividade no EEG tendencialmente mais contínua. Por este motivo,

procedeu-se à associação de antiepiléticos, nomeadamente Valproato de Sódio, Clonazepam, Lamotrigina e Topiramato, sem que tal resultasse no controlo sustido destas crises. Aos 5 anos de idade foi necessário o internamento de ambas as irmãs por um agravamento das crises associado a regressão no desenvolvimento psicomotor e dificuldades de deglutição, condicionando alimentação quase exclusiva por sonda nasogástrica.

Ao longo dos anos, foram sujeitas a tratamento com um total de cinco antiepiléticos, sendo a terapêutica descontinuada ou ajustada por intolerância ou ausência de controlo das crises. Neste contexto, foi iniciada a dieta cetogénica clássica por sonda nasogástrica, num rácio 4:1, em associação com o esquema terapêutico prévio de Topiramato, Valproato de Sódio e Lamotrigina. A medida em causa resultou numa diminuição inicial da frequência das crises e numa maior interatividade por parte das doentes. Foi necessário um ajuste terapêutico nos primeiros meses após o início da dieta, por persistência de crises de ausência atípica, pelo que se substituiu o Valproato de Sódio por Sultiame. Esta medida resultou em posterior estabilização e melhoria do desenvolvimento psicomotor.

Nove meses decorridos desde a introdução da dieta, ambas as doentes se encontram sem crises visíveis. Foram verificadas melhorias na interação e na função motora, havendo recuperação da marcha e sendo a alimentação já feita por via oral.

O envolvimento multissistémico e a ausência de um tratamento específico implica a necessidade de uma abordagem coordenada multidisciplinar (1), conforme ilustrado no caso destas doentes. Ao longo do seu percurso, tiveram acompanhamento em Pedopsiquiatria, Neuropediatria, Medicina Física e Reabilitação e Gastroenterologia Pediátrica, revelando a importância da intervenção personalizada de várias especialidades, conforme as queixas e sintomas das doentes. Neste caso específico, o crescimento ponderal afetado em particular numa das gémeas observadas, a suspeita de Refluxo Gastroesofágico, a presença de bruxismo diurno e o agravamento em determinado período das capacidades de deglutição previamente à introdução da dieta surgem enquanto fatores potencialmente agravantes da má evolução ponderal que pode resultar da mesma (19). Destaca-se por isso, uma vez mais, a importância do acompanhamento e vigilância nutricional periódica após a introdução da dieta. Estas doentes mantêm este acompanhamento em consulta com dietista onde revelam, de forma consistente, boa evolução ponderal. Mantém também seguimento em consulta de Neuropediatria com o objetivo de avaliar a eficácia da dieta, proceder a ajustes

terapêuticos e realizar controlos analíticos, conforme previsto nas mais recentes recomendações (29).

O presente caso clínico, quando contextualizado com os restantes casos já reportados do uso da dieta cetogénica na epilepsia refratária da Síndrome de Rett, mostra benefícios idênticos. A dieta foi tolerada por ambas as doentes, verificando-se após nove meses da sua introdução, a ausência de crises visíveis, havendo uma redução destes eventos aparentemente superior à relatada por *Haas et al* (32) (50%), e por *Liebhaber* (33) (70%). De forma igualmente concordante, os efeitos da dieta foram além do controlo de crises epiléticas, observando-se em ambas as doentes melhorias no grau de interação (33; 34) e na função motora (32), evidenciado pela recuperação da marcha autónoma. Contudo, não foram verificados benefícios na linguagem como os identificados num dos casos já mencionados (33). Um outro artigo sugere advirem benefícios da aplicação da dieta cetogénica na melhoria da função motora, na redução da ansiedade e na conseqüente melhoria no comportamento, sendo estes dados baseados na evidência adquirida num modelo animal de ratinho de Rett (12). Esta informação parece ser compatível com o observado nas publicações supracitadas, nas quais se evidenciaram também melhorias a nível do comportamento das doentes em tratamento com esta dieta (32; 33).

As observações feitas no caso em causa mostram um efeito claramente benéfico da dieta cetogénica no contexto da epilepsia refratária na Síndrome de Rett, nomeadamente no controlo das crises, melhoria da marcha, da interação social e da autonomia na alimentação. À luz dos benefícios já previamente descritos na literatura, estas observações apoiam a proposta de que a dieta cetogénica seja validada e considerada enquanto medida terapêutica para a epilepsia refratária em Rett mais precocemente, como também se encontra proposto na epilepsia refratária de outras etiologias. A aplicação da mesma deve ser primeiro alvo de uma cuidada avaliação do contexto de cada indivíduo, com exclusão da presença de contraindicações ao uso da dieta e com garantia de condições por parte dos pais para uma boa adesão ao regime alimentar e de acompanhamento médico de longa duração. Face a observações com evidência de atenuação da gravidade de epilepsia na fase adulta de doentes com Rett (10; 11), parece razoável equacionar uma descontinuação da dieta numa fase posterior, após um período livre de crises. De modo concordante, as recomendações da *International Ketogenic Diet Study Group* consideram plausível ponderar a sua descontinuação após 2 anos, nos

casos nos quais se tenham observado reduções das crises em mais de 50%. Para este fim, é proposta uma diminuição gradual do rácio da dieta ao longo de um período de 1 a 3 meses (29).

Os dados trabalhados e as conclusões aqui feitas sobre a temática têm essencialmente por base relatos de caso e revisões sistemáticas, sendo por isso limitados no nível de evidência disponível nesta  rea. São vários os desafios apresentados pelo estudo de uma doença rara do desenvolvimento neurológico que contribuem para a encontrada carência de informação. Um destes desafios é precisamente imposto pela evolução dinâmica da Síndrome, com grande heterogeneidade clínica e da sua gravidade, o que dificulta com frequência o desenvolvimento de ensaios clínicos (1).

Contudo, e ainda que se apresente enquanto doença rara, o tremendo impacto que a Síndrome de Rett tem na qualidade de vida das doentes e nas suas famílias, e a ausência de modalidade de tratamento dirigida destacam a importância do investimento no estudo nesta área, com o desenvolvimento de medidas que permitam um melhor controlo sintomático e uma eventual ação modificadora do curso natural da doença.

Agradecimentos

A concretização deste trabalho e de seis anos de curso não seriam possíveis sem o apoio de algumas pessoas, às quais gostaria de agradecer.

Em primeiro lugar, agradeço ao Dr. Tiago Santos pela confiança, orientação e apoio na realização do presente trabalho.

Agradeço ainda aos assistentes e tutores de seis anos, que pelos seus exemplos, moldaram o meu percurso e me permitiram, passo a passo, perceber o tipo de profissional a que aspiro ser.

Gostaria ainda de agradecer à minha família, por serem uma incessante fonte de apoio e por fazerem tudo ao seu alcance para que estes seis anos fossem mais fáceis.

E por último, agradeço aos meus amigos, a família que escolhi e que me escolheu a mim. Obrigada pela motivação, pela companhia de estudo, pelas pausas do café e por rechearem estes seis anos com tantos momentos e memórias felizes.

Bibliografia

1. Kaufmann, W. E., Stallworth, J. L., Everman, D. B., & Skinner, S. A. (2016). Neurobiologically-based treatments in Rett syndrome: opportunities and challenges. *Expert Opinion on Orphan Drugs*, 4(10), 1043–1055.
2. Rett, A. (1966). On a unusual brain atrophy syndrome in hyperammonemia in childhood. *Wiener Medizinische Wochenschrift (1946)*, 116(37), 723–726.
3. Hagberg, B., Aicardi, J., Dias, K., & Ramos, O. (1983). A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia, and loss of purposeful hand use in girls: Rett's syndrome: Report of 35 cases. *Annals of Neurology*, 14(4), 471–479.
4. Jeffrey L. Neul, J. L., Kaufmann, W. E., Glaze, D. G., Christodoulou, J., Clarke, A. J., Bahi-Buisson, N., ... Percy, A. K. (2010). Rett syndrome: Revised diagnostic criteria and nomenclature. *Annals of Neurology*, 68(6), 944–950.
5. Amir, R. E., Van den Veyver, I. B., Wan, M., Tran, C. Q., Francke, U., & Zoghbi, H. Y. (1999). Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nature Genetics*, 23(2), 185–188.
6. Percy, A. K., Lane, J. B., Childers, J., Skinner, S., Annese, F., Barrish, J., ... MacLeod, P. (2007). Rett Syndrome: North American Database. *Journal of Child Neurology*, 22(12), 1338–1341.
7. Percy, A. K., Neul, J. L., Glaze, D. G., Motil, K. J., Skinner, S. A., Khwaja, O., ... Barnes, K. (2010). Rett syndrome diagnostic criteria: Lessons from the Natural History Study. *Annals of Neurology*, 68(6), 951–955.
8. Charman, T., Neilson, T. C. S., Mash, V., Archer, H., Gardiner, M. T., Knudsen, G. P. S., ... Bailey, M. E. S. (2005). Dimensional phenotypic analysis and functional categorisation of mutations reveal novel genotype -phenotype associations in Rett syndrome. *European Journal of Human Genetics*, 13(10), 1121–1130.
9. Neul, J. L., Fang, P., Barrish, J., Lane, J., Caeg, E. B., Smith, E. O., ... Glaze, D. G. (2008). Specific mutations in Methyl-CpG-Binding Protein 2 confer different severity in Rett syndrome. *Neurology*, 70(16), 1313–1321.
10. Krajnc, N. (2015). Management of epilepsy in patients with Rett syndrome: perspectives and considerations.- Zarządzanie padaczką u chorych na zespół Rett: perspektywy i rozważań. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 11, 925–932.
11. Dolce, A., Ben-Zeev, B., Naidu, S., & Kossoff, E. H. (2013). Rett syndrome and epilepsy: An update for child neurologists. *Pediatric Neurology*, 48(5), 337–345.
12. Mantis, J. G., Fritz, C. L., Marsh, J., Heinrichs, S. C., & Seyfried, T. N. (2009). Improvement in motor and exploratory behavior in Rett syndrome mice with restricted ketogenic and standard diets. *Epilepsy and Behavior*, 15(2), 133–141.
13. Banerjee, A., Miller, M. T., Li, K., Sur, M., & Kaufmann, W. E. (2019). Towards a better diagnosis and treatment of Rett syndrome: a model synaptic disorder. *Brain*, 142(2), 239–248.
14. Johnston, M. V., Blue, M. E., & Naidu, S. (2015). Recent advances in understanding synaptic abnormalities in Rett syndrome. *F1000Research*, 4(0), 1490.
15. Justice, M. J., Buchovecky, C. M., Kyle, S. M., & Djukic, A. (2014). *New clinical findings and potential treatment targets*. (January), 1–6.
16. Hagberg, B. (2002). Clinical manifestations and stages of rett syndrome. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 8(2), 61–65.
17. Carter, P., Downs, J., Bebbington, A., Williams, S., Jacoby, P., Kaufmann, W. E., & Leonard, H. (2010). Stereotypical hand movements in 144 subjects with Rett

- syndrome from the population-based Australian database. *Movement Disorders*, 25(3), 282–288.
18. Tarquinio, D. C., Motil, K. J., Hou, W., Lee, H.-S., Glaze, D. G., Skinner, S. A., ... Percy, A. K. (2012). Growth failure and outcome in Rett syndrome: specific growth references. *Neurology*, 79(16), 1653–1661.
 19. Motil, K. J., Caeg, E., Barrish, J. O., Geerts, S., Lane, J. B., Percy, A. K., ... Glaze, D. G. (2012). Gastrointestinal and nutritional problems occur frequently throughout life in girls and women with Rett syndrome. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 55(3), 292–298.
 20. Tarquinio, Daniel C., Hou, W., Berg, A., Kaufmann, W. E., Lane, J. B., Skinner, S. A., ... Glaze, D. G. (2017). Longitudinal course of epilepsy in Rett syndrome and related disorders. *Brain*, 140(2), 306–318.
 21. Bebbington, A., Anderson, A., Ravine, D., Fyfe, S., Pineda, M., de Klerk, N., ... Leonard, H. (2008). Investigating genotype-phenotype relationships in Rett syndrome using an international data set. *Neurology*, 70(11), 868–875.
 22. Nissenkorn, A., Gak, E., Vecsler, M., Reznik, H., Menascu, S., & Ben Zeev, B. (2010). Epilepsy in Rett syndrome - The experience of a National Rett Center. *Epilepsia*, 51(7), 1252–1258.
 23. Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A. T., Brodie, M. J., Hauser, W. A., Mathern, G., ... French, J. (2010). Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 51(6), 1069–1077.
 24. Rho, J. M. (2017). How does the ketogenic diet induce anti-seizure effects? *Neuroscience Letters*, 637, 4–10.
 25. Hartman, A. L., & Freeman, J. M. (2008). Does the effectiveness of the ketogenic diet in different epilepsies yield insights into its mechanisms? *Epilepsia*, 49(SUPPL. 8), 53–56.
 26. Weijenberg, A., van Rijn, M., Callenbach, P. M. C., de Koning, T. J., & Brouwer, O. F. (2018). Ketogenic Diet in Refractory Childhood Epilepsy. *Child Neurology Open*, 5, 2329048X1877949.
 27. Neal, E. G., Chaffe, H., Schwartz, R. H., Lawson, M. S., Edwards, N., Fitzsimmons, G., ... Cross, J. H. (2008). The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *The Lancet Neurology*, 7(6), 500–506.
 28. D’Andrea Meira, I., Romão, T. T., Do Prado, H. J. P., Krüger, L. T., Pires, M. E. P., & Da Conceição, P. O. (2019). Ketogenic diet and epilepsy: What we know so far. *Frontiers in Neuroscience*, 13(JAN), 1–8.
 29. Kossoff, E. H., Zupec-Kania, B. A., Auvin, S., Ballaban-Gil, K. R., Christina Bergqvist, A. G., Blackford, R., ... Wirrell, E. C. (2018). Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open*, 3(2), 175–192.
 30. Scholl-Bürgi, S., Höller, A., Pichler, K., Michel, M., Haberlandt, E., & Karall, D. (2015). Ketogenic diets in patients with inherited metabolic disorders. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 38(4), 765–773.
 31. Wang, H.-S., & Lin, K.-L. (2013). Ketogenic Diet: An Early Option for Epilepsy Treatment, Instead of A Last Choice Only. *Biomedical Journal*, 36(1), 16.
 32. Haas, R. H., Rice, M. A., Trauner, D. A., & Merritt, T. A. (1986). Therapeutic effects of a ketogenic diet in Rett syndrome. *American Journal of Medical Genetics. Supplement*, 1, 225–246.

33. Liebhaber, G. M., Riemann, E., & Matthias Baumeister, F. A. (2003). Ketogenic Diet in Rett Syndrome. *Journal of Child Neurology*, *18*(1), 74–75.
34. Giampietro, P. F., Schowalter, D. B., Merchant, S., Campbell, L. R., Swink, T., & Roa, B. B. (2006). Widened clinical spectrum of the Q128P MECP2 mutation in Rett syndrome. *Child's Nervous System*, *22*(3), 320–324.
35. Downs, J., & Leonard, H. (2016). Quantitative und qualitative Einblicke in die Erfahrungen von Kindern mit Rett-Syndrom und ihren Familien. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, *166*(11–12), 338–345.
36. Corchón, S., Carrillo-López, I., & Cauli, O. (2018). Quality of life related to clinical features in patients with Rett syndrome and their parents: a systematic review. *Metabolic Brain Disease*, *33*(6), 1801–1810.
37. Killian, J. T., Lane, J. B., Lee, H.-S., Pelham, J. H., Skinner, S. A., Kaufmann, W. E., ... Percy, A. K. (2016). Caretaker Quality of Life in Rett Syndrome: Disorder Features and Psychological Predictors. *Pediatric Neurology*, *58*, 67–74.
38. Sarajlija, A., Djurić, M., & Tepavcević, D. K. (2013). Health-related quality of life and depression in Rett syndrome caregivers. *Vojnosanitetski Pregled*, *70*(9), 842–847.
39. Bahi-Buisson, N., Nadia, B.-B., Guellec, I., Isabelle, G., Nabbout, R., Rima, N., ... Catherine, C. (2008). Parental view of epilepsy in Rett Syndrome. *Brain & Development*, *30*(2), 126–130.
40. Glaze, D. G., Schultz, R. J., & Frost, J. D. (1998). Rett syndrome: characterization of seizures versus non-seizures. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *106*(1), 79–83.
41. Lambrechts, D. A. J. E., de Kinderen, R. J. A., Vles, J. S. H., de Louw, A. J. A., Aldenkamp, A. P., & Majoie, H. J. M. (2017). A randomized controlled trial of the ketogenic diet in refractory childhood epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*, *135*(2), 231–239.
42. Kossoff, E., & Wang, H.-S. (2013). Dietary Therapies for Epilepsy. *Biomedical Journal*, *36*(1), 2.
43. Neal, E. G., Chaffe, H. M., Edwards, N., Lawson, M. S., Schwartz, R. H., & Cross, J. H. (2008). Growth of children on classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets. *Pediatrics*, *122*(2), e334-40.
44. Hagne, I., Witt-Engerström, I., & Hagberg, B. (1989). EEG development in Rett syndrome. A study of 30 cases. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *72*(1), 1–6.