

Monografia para o melhor diagnóstico e a melhor clínica das doenças mitocondriais

Paulo Jorge de Oliveira Ferreira

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Medicina
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutor Francisco Alvarez

abril de 2021

Dedicatória

Para o meu avô que até depois de 80 anos de vida tinha o sonho de me ver formado. Consegui, espero que estejas a ver vô.

Agradecimentos

Em primeiro lugar gostaria de agradecer á FCS e á UBI por estes 6 anos incríveis e por me terem dado os meios para ter o conhecimento que tenho hoje.

Gostaria de agradecer também ao Professor Doutor Francisco Alvarez por me ter orientado na realização desta tese, e por ter sempre disponibilidade para me ajudar em todo o processo.

Depois, tenho de agradecer aos meus grandes amigos que estiveram sempre presentes nestes 6 anos, que mesmo longe de minha casa, no Porto, me ajudaram a construir outra casa na Covilhã. Por todos os momentos de risos, de palhaçada, por todos os jantares e pós jantares, por todos os incansáveis cafés e por todas as ajudas em tudo o que era necessário. A todos estes amigos enormes, e com um carinho extra ao CarnáZé, o meu grande obrigado!

Como é óbvio também não me posso esquecer dos meus amigos que não estão na Covilhã, mas que também me ajudaram muito nestes 6 anos. Mesmo estando longe, e muitas vezes sem ir a casa durante meses, quando sabiam que eu ia a casa, perdiam sempre um bocado do seu tempo para ir tomar um café comigo. Nunca perderam uma oportunidade para falar comigo e fizeram muita companhia pelo computador! Obrigado do fundo do coração, porque mesmo longe terem-me dado sempre motivação para continuar e por nunca me deixaram esquecer de vocês.

Por último, mas o mais importante, quero agradecer à minha família. Aos meus avós por terem sempre o desejo de me verem alcançar esta etapa e por nunca terem duvidado das minhas capacidades. Aos meus irmãos por serem aqueles que nunca duvidaram de que era possível eu chegar onde cheguei, deram-me sempre imensa força, fizeram-me rir imensas vezes e foram das pessoas que mais contribuíram para a pessoa que sou hoje, obrigado por terem sido irmãos mais velhos, incríveis e por me terem sempre ajudado desde que me lembro, obrigado por todas as palhaçadas e todas as discussões e obrigado por tudo o que fizeram por mim. Aos meus pais por terem sempre apostado em mim sem medo, por me terem proporcionado todas as condições possíveis e impossíveis para eu ter conseguido chegar onde cheguei hoje, lutaram sempre comigo, choraram comigo e riram comigo, já perdi a conta da quantidade de “sacrifícios” que fizeram por mim e já perdi a conta do tempo que perderam por minha causa. São as únicas pessoas que posso dizer que, sem vocês nunca teria chegado aqui, por isso, um obrigado não chega, seria uma falta de respeito, por isso para vocês só digo, amo-vos.

Resumo

As doenças mitocondriais podem ser devido a mutações tanto no DNA mitocondrial (DNAm) como no DNA nuclear (DNAn), são doenças não tão raras como se pensa (prevalência maior que 1:5000 adultos) e, devido às suas vastas e diferentes apresentações clínicas, são de muito difícil diagnóstico e tratamento (1, 2). São doenças passadas à descendência pelo DNA materno e por isso o estudo familiar pode indicar a presença de alguma doença (1,2). Nesta monografia, para além de apresentarmos o conceito e genética das doenças mitocondriais, iremos reunir e verificar quais as apresentações comuns, os melhores métodos de diagnóstico e quais os melhores tratamentos destas doenças.

Palavras-chave

Doenças Mitocondriais; Classificação; Tratamento; Diagnóstico; Apresentações Clínicas.

Abstract

The mitochondrial diseases can be the result of mutations in the mitochondrial DNA or in the nuclear DNA. They are rare diseases, but not as rare as people think (the prevalence is higher than 1:5000 adults) and, because of their vast and different clinical presentations, they are hard to diagnose and to treat (1,2). The mitochondrial diseases are passed by the maternal DNA, so the family study can indicate the presence of a disease (1, 2). In this monography, we will get together and verify the most common presentations, the best diagnostic methods and the best treatments to these diseases.

Keywords

Mitochondrial Diseases; Classification; Treatment; Diagnosis; Clinical Presentations.

Índice

1	Introdução e Metodologia	1
1.1	Introdução	1
1.2	Metodologia	2
2	Genética das Doenças Mitocondriais	3
3	Epidemiologia das Doenças Mitocondriais	4
4	Clínica	5
4.1	Manifestações Musculares	5
4.2	Manifestações do Sistema Nervoso Central	6
4.3	Manifestações do Sistema Nervoso Periférico	7
4.4	Manifestações Psiquiátricas	7
4.5	Manifestações Intestinais	7
4.6	Outras Manifestações	8
5	Síndromes Clínicas Mitocondriais	9
5.1	MELAS – Mitochondrial, Encephalomyopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes	9
5.2	MERRF – Myoclonic Epilepsy with Ragged Red-Fiber Myopathy	9
5.3	Oftalmoplegia Externa Progressiva	10
5.4	Síndrome de Kearns-Sayre	10
5.5	Miopatia Mitocondrial sem OEP	11
5.6	Encefalomiopatia Neurogastrointestinal Mitocondrial	11
5.7	Síndrome NARP – Neuropathy, Ataxia, Retinitis Pigmentosa	11
5.8	Síndrome de Leigh – Encefalomiopatia Necrotizante subaguda	12
5.9	Neuropatia Ótica Hereditária de Leber	12
5.10	Surdez Neurosensorial	13
5.11	Síndrome de Depleção de DNA mitocondrial	13
6	Diagnóstico	14
6.1	História Clínica	14
6.2	Testes Bioquímicos	15
6.3	Testes Cardíacos	16
6.4	Imagiologia	16
6.5	Biopsia Muscular	17
6.6	Testes Genéticos	18
7	Tratamento	22
7.1	Conselho Genético	22

7.2 Exercício Físico	23
7.3 Dieta	23
7.4 Aumento da Função da Cadeia Transportadora de Eletrões	23
7.5 Arginina	25
7.6 Carnitina	26
7.7 Terapia de Genes	26
7.8 Outros	26
8. Conclusão	28
9. Referências Bibliográficas	29

Lista de Figuras

Figura 1 – 'Ragged-red fibers (RRF) revealed by the modified Gomori trichrome stain. Abnormal accumulations of mitochondria appear as reddish blotches, mostly at the periphery of muscle fibers'.....	17
Figura 2 - Proposta de algoritmo para o diagnóstico das doenças mitocondriais.....	21

Lista de Acrónimos

DNA	Acido Desoxirribonucleico
RNA	Ácido Ribonucleico
DNAmt	Ácido Desoxirribonucleico mitocondrial
DNA _n	Ácido Desoxirribonucleico nuclear
OPE	Oftalmoplegia Progressiva Externa
CK	Creatinina quinase
AVC	Acidente Vascular Cerebral
SNP	Sistema Nervoso Periférico
tRNA	Ácido Ribonucleico Transportador
rRNA	Ácido Ribonucleico Ribossómico
ATP	Trifosfato de Adenosina
NGS	Sequenciação da Próxima Geração
WES	Sequenciação de Exoma Completo
WGS	Sequenciação de Genomas Completos
CoQ ₁₀	Coenzima Q ou Ubiquinona
SNHL	Surdez Neurosensorial

Capítulo 1 – Introdução e Metodologia

1.1 Introdução

Em 1988 foram identificadas as primeiras doenças devido a defeitos no DNAm (3). Desde essa data, o número de doenças associadas a mutações do DNAm tem aumentado rapidamente, com a identificação de várias doenças como encefalomiopatia mitocondrial (MELAS), epilepsia mioclônica com fibras vermelhas (MERRF), fraqueza muscular neurogênica (NARP), síndrome de Kearns-Syre e Síndrome de Leigh herdada matematicamente (1, 3).

As mitocôndrias são os componentes celulares que têm como principal responsabilidade a produção de ATP a partir da via de fosforilação oxidativa. As mitocôndrias têm a particularidade de ter o seu próprio DNA, pensa-se que devido à transformação de bactérias intracelulares nas atuais mitocôndrias, transformação que ocorreu ao longo de milhões de anos (4). O DNAm pode ser mutado e passado à geração seguinte apenas pela mãe.

Estima-se que mais de 85% das proteínas das mitocôndrias são codificadas a partir do DNAn (1). Sendo assim, as mitocôndrias podem também sofrer modificações por alteração do DNAn que pode mudar estruturalmente a mitocôndria ou influenciar qualquer uma das fases de transcrição do DNAm.

A partir de análises das proteínas das mitocôndrias, sabe-se que o genoma mitocondrial codifica 13 proteínas, que aproximadamente 1500 proteínas estão relacionadas com várias funções mitocondriais e que mais de 200 genes estão implicados no desenvolvimento de doenças (5).

Estas doenças mitocondriais podem ser muito heterogêneas, e manifestarem-se de várias maneiras, podendo atingir tanto o Sistema Nervoso Central como o Sistema Nervoso Periférico (5). Desta maneira, tanto a clínica como o diagnóstico destas doenças são de uma dificuldade extrema, pois é necessário conseguir relacionar a história familiar com a clínica apresentada e com vários valores laboratoriais específicos. Normalmente, não são o primeiro pensamento em caso clínico e por vezes passam despercebidas, no entanto, são um dos grupos mais comuns de doenças genéticas.

Como diz Donald Basel, hoje em dia, as mitocôndrias tendem a ter uma má reputação por todo o mundo. Parece que todos os blogs, vlogs e fóruns de saúde mediáticos atribuem qualquer sintoma clínico inexplicável para disfunção mitocondrial (6). Desta maneira, com esta monografia irei apresentar a base da genética e epidemiologia das doenças mitocondriais, para além disso, irei expor que

manifestações clínicas que mais frequentemente encontramos nestas síndromes, que patologias já estabelecidas existem relacionadas com as doenças mitocondriais, como podemos chegar ao diagnóstico destas tão variadas doenças e, por fim, como podemos intervir e tratar os doentes com este tipo de doenças. Assim, o objectivo desta monografia será orientar e encontrar a melhor maneira de realizar o diagnóstico de doenças mitocondriais e os melhores tratamentos existentes hoje em dia.

1.2 Metodologia

A realização desta monografia foi baseada em artigos, em inglês, usando como base de dados o pubmed. Como critério principal de seleção dos artigos foram considerados o fator de impacto e número de citações. Foram priorizados artigos mais recentes, mas a data de publicação não foi um critério de exclusão.

As palavras usadas na pesquisa bibliográfica foram “Mitochondrial Disease”, “Classification”, “Treatment”, “Diagnosis”, “Clinical Apresentations”, entre outras. Esta pesquisa foi realizada desde setembro de 2020 a abril de 2021.

Capítulo 2 – Genética das Doenças Mitocondriais

O genoma mitocondrial é constituído por múltiplas cópias de 16,569 pb, por duplas fitas de moléculas de DNAm_t e estão adjacentes ao sistema OXPHOS na matriz (1). Apenas 37 genes (13 proteínas estruturais, 22 RNA's de transferência e 2 RNA's ribossomais) são codificados pelo DNAm_t (7). As restantes proteínas (maioria das subunidades das cadeias respiratórias, fatores de montagem da cadeia respiratória, envolvidas na manutenção e expressão do DNAm_t, transcrição e translocação do DNAm_t e controlo dinâmico da mitocôndria) são codificadas no DNAn, sintetizadas no citosol e transportadas para as mitocôndrias (1, 8).

O DNAm_t tem 3 propriedades específicas:

- É herdado pelo lado materno, todo o DNA mitocondrial é herdado da mãe, isto significa que havendo mutações, estas são expressas em ambos os sexos, mas só podem ser transmitidas por doentes do sexo feminino (2, 8, 9);
- Heteroplasmia, isto é, normalmente todas as cópias do DNAm_t são iguais, no entanto, por vezes ocorrem mutações em locais pontuais do DNAm_t, isto implica que na mesma célula pode haver tanto DNAm_t anormal (mutante) como DNAm_t normal. Quanto maior a razão DNAm_t anormal/DNAm_t normal, maior o nível de disfunção mitocondrial e mais severa a doença. Para finalizar, é necessário um número mínimo de genoma mitocondrial mutado para a doença se expressar, este fenómeno tem o nome de “threshold effect”, este valor pode variar consoante a necessidade energética do tecido ou célula num dado momento (8, 9).
- Segregação mitótica, isto é, quando as mitocôndrias se replicam e dividem, a proporção de DNAm_t anormal passado à descendência pode não ser idêntico a da mitocôndria original. Sendo assim, em resposta às necessidades metabólicas, DNAm_t mutado e DNAm_t normal podem se replicar a diferentes velocidades. Este fenómeno, explica em parte o porquê de algumas pessoas, dentro da mesma família, expressarem uma doença mais agressiva do que as outras (8, 9).

Capítulo 3 – Epidemiologia das Doenças Mitocondriais

As doenças mitocondriais eram consideradas, inicialmente, doenças raras. Isto acontecia, pois, a medicina ainda não tinha as ferramentas necessárias para diagnosticar estas doenças, para piorar ainda mais esta situação, a clínica destas doenças continua a ser uma das principais barreiras para o seu diagnóstico por ter muitas formas de apresentação diferentes, por ser muito heterogênea e por atingir vários grupos etários. No entanto, hoje em dia, devido ao grande investimento na investigação destas doenças, houve um grande crescimento nesta área da medicina e assim tornou-se mais fácil o diagnóstico das doenças mitocondriais. Assim, foram realizados vários estudos para saber a prevalência destas doenças na população e chegou-se à conclusão que, ao contrário do que se pensava, eram das doenças genéticas mais comuns.

Com os atuais dados epidemiológicos tanto em crianças como em adultos, estima-se que 1 em cada 5000 pessoas tenha uma doença mitocondrial (10). Gorman et al. (2015) calculou a prevalência total de doença mitocondrial no adulto, incluindo mutações patogénicas tanto no genoma mitocondrial como no nuclear (1 em 4300) como sendo uma das doenças neurológicas herdadas mais comuns (11). Um estudo americano estimou que a prevalência de alguém ter uma mutação patogénica com risco de desenvolver doença mitocondrial seria de 1 em 200 (12).

Dentro das mutações do DNAm, a mais comum, no nordeste inglês, é a m.3243>G, tendo uma prevalência de 7.8/100000 (10).

Em relação ao prognóstico, doenças mitocondriais agressivas na infância, como a síndrome de Leigh, têm uma mortalidade de 10-50% por ano desde o diagnóstico clínico. Nos adultos, a mortalidade diminui para 5-20% por ano desde o diagnóstico clínico (13).

Capítulo 4 – Clínica

Como já foi dito anteriormente, os grandes obstáculos para o diagnóstico das doenças mitocondriais são a sua grande variedade de apresentações clínicas, a sua grande heterogeneidade e o seu início em vários grupos etários. O envolvimento neurológico é o mais comum e inclui os sistemas nervoso central, periférico e muscular (3). Isto acontece porque os tecidos e células que são mais dependentes do metabolismo oxidativo são mais vulneráveis à depleção de energia (3).

4.1 Manifestações Musculares

São os sintomas mais flagrantes das doenças mitocondriais particularmente miopatia ocular e intolerância ao exercício.

- **Oftalmoplegia progressiva externa (OPE)** é caracterizada por fraqueza progressiva ou parestesia dos músculos extraoculares que levam a limitação do movimento ocular bilateral em todas as direções associado a ptose (1, 3, 14).
- **Miopatia ou hipotonia** começam normalmente na adolescência ou durante a vida adulta, sendo raramente congênita. Quanto mais cedo o início destes sintomas, maior a probabilidade de a miotonia e a hipotonia ocorrerem em conjunto. Nos doentes com apresentação mais tardia, há maior probabilidade da miopatia se manifestar em conjunto com outros sintomas neurológicos. A fraqueza é lentamente progressiva, simétrica e maioritariamente proximal, embora em alguns casos possa ser mais distal. A classificação vai de suave a severa, estas últimas podem levar a falha respiratória. Qualquer que seja a severidade da miopatia, a atividade da creatinina quinase (CK) está, tipicamente, apenas modestamente elevada (3, 14, 15, 16).
- **Intolerância ao exercício** é a incapacidade de manter um nível expectado de força durante uma contração muscular sustida ou repetida. Está relacionada com uma redução do consumo de oxigénio máximo, com um excesso de dióxido de carbono produzido, aumentando assim uma resposta circulatória hiperdinâmica, causando assim fadiga e astenia. Aparece progressivamente com câibras, mialgias e fadiga e pode estar em combinação com náuseas, dispneia e tonturas ou podem mesmo ocorrer após atividades de vida diárias (3, 16, 17).

4.2 Manifestações do Sistema Nervoso Central

O SNC também é muito afetado nas doenças mitocondriais e pode ter várias apresentações.

- **Ataxia** é uma das manifestações do SNC mais frequentes, no entanto não é específica. Normalmente a ataxia é cerebelar, atinge o cerebelo, ou sensorial, devido a lesões periféricas ou espinhais (3, 15, 16).
- **Epilepsia e convulsões** aparecem maioritariamente numa fase mais tardia das doenças mitocondriais, e raramente são um sinal isolado. A epilepsia apresenta-se em 60% dos pacientes com doença mitocondrial bioquimicamente diagnosticada e a maioria destes apresentam convulsões refratárias ao tratamento. Num estudo com crianças com convulsões refratárias e sem diagnóstico, quase um terço tinham evidências de disfunção mitocondrial (16). As convulsões podem se apresentar de várias maneiras, motoras ou não motoras, simples ou complexas e bilaterais ou focais. As doenças mitocondriais também podem se manifestar como encefalopatia epiléptica progressiva, epilepsia mioclonica progressiva, síndromes de Lennox-Gastaut e de West (3, 15, 16).
- **Episódios semelhantes a AVC's** são episódios que ocorrem devido a um defeito regional na produção de energia celular agudo e relativamente intenso. Normalmente ocorrem em indivíduos jovens (<45 anos). Como a lesão não é, primariamente, devido a uma redução do fornecimento de sangue, as lesões não seguem uma distribuição vascular, no entanto, mimetizam um AVC com a apresentação de cefaleia, encefalopatia, convulsões, alterações de consciência e défices focais (hemiparesia, hemianopsia, cegueira cortical) e, por vezes, vômitos. Este achado clínico tem uma correlação muito grande com a síndrome de MELAS (1, 3, 15, 16).
- **Alterações no movimento** são frequentemente observadas e incluem a mioclonia, distonia, coreia, coreoatetose e parkinsonismo (1, 3, 15, 16).
- **Manifestações clínicas mais inespecíficas:**
 - Enxaquecas, por vezes com aura e que necessitam de um tratamento mais agressivo do que o normal (1, 3);
 - Encefalopatia ou regressão psicomotora maioritariamente episódicas, normalmente quando acompanhada de défices focais e distúrbios da consciência e podem ser fixas (1, 3).

4.3 Manifestações do Sistema Nervoso Periférico

- **Polineuropatia** é frequentemente relatada em pessoas com doenças mitocondriais, mas raramente é uma manifestação isolada (3, 15, 16).
- **Alterações no neurónio motor inferior** compatíveis com atrofia muscular espinhal ou esclerose lateral amiotrófica (3, 15, 16).

4.4 Manifestações Psiquiátricas

Sintomas psiquiátricos são frequentes nas doenças mitocondriais e a maior parte das vezes precedem o diagnóstico da doença mitocondrial. Podem-se apresentar como um síndrome depressivo com características psicóticas, o mais comum, mas também como psicose, ansiedade, perturbação bipolar ou perturbação obsessiva compulsiva (3). Num estudo cohort, 54% dos doentes com doença mitocondrial bioquimicamente provada tinham depressão, 17% doença bipolar e 11% ansiedade e ataques de pânico (16).

Qualquer doença mitocondrial que levam a uma diminuição cognitiva e demência, pode levar a mudança de personalidade e psicose. As alterações cognitivas apresentam-se, mais comumente, na infância como retardamento psicomotor e/ou debilidade intelectual, e no adulto como demência ou diminuição cognitiva (3).

4.5 Manifestações Intestinais

Pacientes com doenças mitocondriais têm frequentemente refluxo gastroesofágico secundário, esvaziamento gástrico lento e obstipação. Em alguns doentes, os sintomas de dismotibilidade aparecem alguns anos antes de problemas neurológicos e encefalopatia (14). No entanto, os pacientes já apresentam uma ressonância magnética anormal com doença de matéria branca. A única diferença da dismotibilidade da doença mitocondrial e de outras etiologias, é a sua evolução, pois nos pacientes com doença mitocondrial, a dismotibilidade tende a piorar drasticamente com o tempo enquanto com as outras etiologias permanece relativamente constante (1, 14, 16).

4.6 Outras Manifestações

Como já vimos as doenças mitocondriais são muito sistêmicas e podem se manifestar de muitas maneiras. Outras manifestações não tão típicas, mas que também podem acompanhar estas doenças mitocondriais são:

- Manifestações de disfunção endócrina como a Diabetes Mellitus, a Diabetes Insípida, Hipoparatiroidismo, deficiência de hormona de crescimento, hipogonadismo, disfunção adrenal e doença tiroideia (18);

- Manifestações pulmonares como a hipertensão pulmonar (19, 20);

- Manifestações cardíacas como cardiomiopatia isolada, cardiomiopatia hipertrófica, defeitos na condução (muitos levam à necessidade de usar pacemaker e mais associada à síndrome de Kearns-Sayre) e síndrome de pré-excitação (5, 21)

Capítulo 5 – Síndromes Clínicas

Mitocondriais

5.1 MELAS – Mitochondrial encephalomyopathy, Lactic Acidosis and Stroke-Like episodes

MELAS é herdada a partir da herança materna. É uma doença multiorgânica e tem como principais manifestações encefalomiopatia, baixa estatura, episódios semelhantes a AVCs (ocorre em 84-99% dos doentes com MELAS), vômitos, tonturas e acidose láctica (94% dos doentes com MELAS). Aparece maioritariamente em crianças ou adultos jovens (1, 22).

Os doentes com MELAS acabam por desenvolver outras manifestações com o decorrer da doença. Em termos neurológicos pode ocorrer demência (40-90%), défices de função motora, epilepsia (71-96%), défices auditivos (71-77%), cefaleias migratórias recorrentes (54-91%), neuropatia periférica (22-77%). Como sintomas extra neurológicos pode haver cardiomiopatia (18-30%), síndrome de Wolff-Parkinson-White (13-27%), complicações gastrointestinais (64-77%, sendo a mais frequente vômitos cíclicos), diabetes (21-33%) (22).

O achado radiológico comum é o aparecimento de lesões do córtex cerebral, que poupam a matéria branca, afetam principalmente os lobos parietal e occipital e que não se conformam a territórios vasculares. Na biopsia muscular, a maioria dos doentes apresenta fibras vermelhas rasgadas (1, 22).

Aproximadamente 80% dos doentes com MELAS têm a mutação pontual m.3243A>G no gene MT-TL1 que codifica o tRNA^{Leu(UUR)} (1, 22).

5.2 MERRF – Myoclonic Epilepsy with Ragged Ref-Fiber Myopathy

MERRF é herdada a partir da herança materna. Caracteriza-se por ser uma encefalomiopatia com mioclonia (frequentemente o primeiro sintoma), epilepsia, ataxia cerebelar, miopatia com fibras vermelhas rasgadas, demência, fraqueza e intolerância ao exercício físico. Aparece maioritariamente em crianças ou adultos jovens, mas pode aparecer em todos os grupos etários (1, 23).

Normalmente, esta síndrome começa com epilepsia mioclónica sensível a estímulos. Durante a infância costuma haver um agravamento da ataxia e retardamento mental. Os doentes podem ainda desenvolver cardiomiopatia, baixa estatura, surdez, atrofia ótica, oftalmoplegia externa progressiva, lipomas cutâneos, ptose, perda

auditiva, disritmias cardíacas como a síndrome Wolff-Parkinson-White e neuropatia periférica (1, 23).

Como podemos ver, as apresentações clínicas podem facilmente ser confundidas com a MELAS, sendo assim necessário uma boa recolha de sinais clínicos e de exames complementares de diagnóstico (1, 23).

Aproximadamente 80% dos doentes com MERRF têm a mutação pontual m.8344A>G que é uma variante patogénica do gene mitocondrial MT-TK (1, 23).

5.3 Oftalmoplegia Externa Progressiva

Isoladamente, OEP com ptose progressiva é uma manifestação muito frequente de doenças mitocondriais e quando esta manifestação clínica está presente devemos iniciar o estudo de doença mitocondrial. Esta síndrome inicia-se normalmente antes dos 20 anos ou depois dos 50. Há uma evolução lenta de fraqueza muscular extraocular simétrica (1, 24).

A oftalmoplegia externa progressiva caracteriza-se por ptose bilateral progressiva e redução difusa da mobilidade ocular. Normalmente ocorre com outras manifestações sistémicas. Retinopatia e sequelas neurooftalmológicas podem ocorrer (1, 24).

Uma esporádica deleção clonal única do DNAm_t é o defeito genético mais comum nestes doentes (1, 24).

5.4 Síndrome de Kearns-Sayre

Esta síndrome é definida pela tríade de oftalmoplegia externa progressiva, início antes dos 20 anos e uma das seguintes: retinopatia pigmentária, ataxia cerebelar, bloqueio cardíaco e/ou proteína CSF elevada (>100mg/dL) (1, 2).

Os doentes podem ter miopia progressiva de um membro e frequentemente necessitam de um pacemaker devido aos bloqueios aurículo ventriculares. Muitos destes doentes são de baixa estatura, têm diminuição cognitiva e atrasos de capacidades motoras (1, 2).

Muitos doentes com Síndrome de Kearns-Sayre com sintomas do sistema nervoso central ou cardíacos morrem entre os 20 e 40 anos (1, 2).

A quase totalidade dos casos de Síndrome de Kearns-Sayre é devida a uma grande deleção clonal do DNAm_t que aparece no oócito materno (1, 2).

5.5 Miopatia Mitocondrial sem OEP

O espectro clínico desta síndrome varia muito. Pode ir de fraqueza proximal dos membros até miopatia infantil severa com acidose láctica que pode levar à morte em 1 ano (1, 25).

O achado clínico mais comum é a fadiga associada à intolerância ao exercício físico. A fadiga, no entanto, pode aparecer noutras circunstâncias e pode ter outras apresentações como a deglutir, a efetuar atividades de vida diárias e pode mesmo se cruzar com sintomas psiquiátricos. Alguns doentes com esta síndrome acabam por desenvolver OEP mais tardiamente, outros podem começar a ter sintomas correlacionados com MELAS ou MERRF (1, 25).

A forma mais comum de miopatia é a miopatia proximal e o grau de fraqueza é muito variável e muitas vezes fatigante (1, 25).

5.6 Encefalomiopatia Neurogastrointestinal Mitocondrial

Síndrome rara e devastadora, é uma doença mitocondrial progressiva autossômica recessiva, que se deve a vários tipos de alterações secundárias do DNAm. Inicia-se normalmente na adolescência e a maioria dos doentes morre antes dos 40 anos (1, 26).

Normalmente apresenta-se com ptose, OEP, dismotilidade gastrointestinal severa que levam a episódios de pseudobstrução, caquexia e neuropatia periférica. A ressonância magnética mostra leucoencefalopatia difusa. Nos exames laboratoriais e histopatológicos encontramos sinais disfunção mitocondrial com acidose láctica e/ou fibras vermelhas rasgadas (1, 26).

Esta síndrome é, na grande maioria das vezes, causada por mutações no gene TYMP que codifica a enzima timidina fosforilase que atua na homeostase dos nucleótidos mitocondriais. Sendo assim, pode ser diagnosticada a partir de análises sanguíneas que mostram uma diminuição da atividade da timidina fosforilase ou uma elevação dos níveis plasmáticos de timidina e deoxiuridina. Para uma maior certeza diagnóstica devemos confirmar uma história familiar consistente com a herança autossômica recessiva, bem como um teste genético para o gene TYMP (1, 26).

5.7 Síndrome NARP – Neuropathy, Ataxia, Retinitis Pigmentosa

Síndrome caracterizada por neuropatia, ataxia e retinite pigmentosa. A sua severidade está relacionada com a quantidade de DNAm mutado. Para além destes sintomas, esta síndrome pode ser acompanhada por fraqueza muscular

predominantemente proximal, epilepsia e convulsões. Estas últimas, no entanto, são muito raras quando a síndrome tem início na adolescência ou no adulto (1, 27).

É uma síndrome rara, herdada pela parte materna e deve-se à mutação pontual no m.8993T>G no gene MTATP6, na subunidade 6 do complexo V (1, 27).

5.8 Síndrome de Leigh – Encefalomiopatia Necrotizante

Aguda

A síndrome de Leigh é uma doença mitocondrial familiar ou esporádica (1, 28, 19).

Mais de 50% dos casos apresentam-se no primeiro ano de vida, normalmente antes dos 6 meses. Normalmente estas crianças morrem antes dos 3 anos. Muito raramente há um início mais tardio está relacionado com uma maior heterogeneidade (1, 28, 19).

Há muitas dificuldades em relacionar um conjunto de apresentações clínicas com esta síndrome devido a ser tão heterogênea, estas diferenças de quadros clínicos até se apresentam entre doentes da mesma família. Os principais achados desta síndrome são as lesões simétricas nos gânglios basais e do tronco cerebral, vistos na ressonância magnética, e a rápida deterioração tanto cognitiva como motora que podem ser acompanhados por mais sintomas neurodegenerativos. Estes achados junto com a prova de haver uma causa hereditária, genética e heterogénica envolvendo o metabolismo mitocondrial, são as chaves do diagnóstico desta síndrome e o que define a síndrome de Leigh (1, 28, 19).

A mutação mais comum da síndrome de Leigh é a mutação m.8993T>G do gene MTATP6 do DNAm herdada maternamente. Algumas mutações, mais raras, podem seguir uma herança paterna autossômica ou ligadas ao sexo (1, 28, 19).

5.9 Neuropatia Ótica Hereditária de Leber

Síndrome mais frequente em homens, normalmente entre os 15 e os 35 anos (1, 30).

As características mais típicas da síndrome de LHON são:

- A história familiar que mostra uma herança hereditária, embora possam ocorrer casos de LHON esporádica;
- Apresentam uma neuropatia ótica bilateral subaguda onde há perda de visão indolor e central, inicialmente afetando só um olho, e posteriormente afeta o outro olho causando então uma significativa perda de visão ou até mesmo cegueira;

- Homens com esta mutação patogénica desenvolvem mais sintomas da síndrome de LHON do que mulheres com a mesma mutação patogénica. Cerca de 50% dos homens e 10% das mulheres vão ser afetados. (1, 30)

Na fundoscopia há anormalidades tanto no doente como nos familiares assintomáticos. Durante a fase aguda pode haver hiperemia do nervo ótico, dilatação e tortuosidade dos vasos periféricos, edema das fibras nervosas e hemorragia focal (1, 30).

A perda de visão é devido a uma afetação central ou dos campos centroceais, e normalmente é permanente. Em conjunto com estes sintomas, pode haver dificuldades de movimento como distonia (1, 30).

Há 3 mutações pontuais do DNAm_t predominantes na síndrome de LHON, a m.11778G>A, a m.14484T>C e a m.3460G>A. Estas 3 mutações juntas correspondem a 80-95% dos casos de LHON (1, 30).

5.10 Surdez Neurosensorial

A SNHL ocorre em muitas doenças mitocondriais como a MELAS, a diabetes e surdez com hereditariedade materna (MIDD), MERRF e síndrome de Kearns-Sayre. A apresentação de surdez neurosensorial com um fenótipo complexo multissistémico sugere doença mitocondrial (1, 31).

O grau de surdez varia de médio a profundo e geralmente é simétrico. As frequências elevadas são normalmente mais afectadas (1, 31).

Pode ser devido a uma mutação mitocondrial no m.1555A>G no gene 12S rRNA ou do gene de tRNA da serina (1, 31).

5.11 Síndrome de Depleção do DNA Mitocondrial

Síndrome autossómica recessiva causada por uma redução na quantidade de DNAm_t. Já foram descritas uma forma miopática e uma hepatocerebral, ambas são normalmente fatais em crianças (1).

Esta síndrome pode ser causada por defeitos recessivos na maquinaria de replicação do DNAm_t ou por defeitos na manutenção dos reservatórios de desoxirribonucleotídeos fosfatados necessários na replicação do DNAm_t (1).

Capítulo 6 – Diagnóstico

A complexa genética e a heterogeneidade clínica das doenças mitocondriais muitas vezes resultam num diagnóstico incorreto ou tardio. Este atraso pode resultar num aumento da mortalidade ou da morbilidade e pode levar a que haja uma falta de aconselhamento genético quando um casal com a doença não sabe que a tem (32).

Na prática clínica, a apresentação mais comum de doenças mitocondriais não é específica e pode incluir os seguintes problemas:

- Combinação sem explicação de sintomas neuromusculares e não neuromusculares;
- Curso progressivo;
- Envolvimento de um número crescente de órgãos não relacionados;
- Sintomatologia flutuante;
- Intolerância ao exercício causada por uma fadiga prematura após atividades leves. (1, 33)

6.1 História Clínica

O primeiro passo para o diagnóstico correto de doença mitocondrial, é fazer uma história clínica completa e detalhada, pois antecedentes familiares com sintomas semelhantes ou relacionados poderão indicar a vertente genética desta doença (1, 32, 33). Para além disso, como vimos anteriormente, isoladamente um sintoma raramente indica doença mitocondrial como uma das principais causas, no entanto, em conjunto com outros sintomas pode e deve ser sempre posta a opção de haver doença mitocondrial concomitante.

Um ponto a salientar é que apresentações raras como episódios semelhantes a AVCs, oftalmoplegia crónica e transtornos de movimentos em crianças, devem ser sinais de alarme para doença mitocondrial (1, 10, 32, 33).

Os doentes e a família, muitas vezes, referem períodos de fadiga severa aquando de períodos de doença, trauma ou cirurgia e referem que desenvolvem exacerbações ou novos sintomas aquando de uma doença minor (1).

Concluindo, a história clínica é a base do diagnóstico de doença mitocondrial. Sem ela não será possível, muito provavelmente, chegar ao diagnóstico final e assim vamos estar a pôr em risco o doente.

6.2 Testes Bioquímicos

Lactato plasmático

Elevados níveis de lactato plasmático basais estão associados a várias doenças mitocondriais, no entanto pode encontrar-se normal ou pouco elevado. Os resultados podem estar alterados por incorreta recolha, e podem ser falsos positivos se houver uma baixa oxigenação/perfusão do tecido. Um estudo examinou os níveis de acidose láctica 235 crianças com doenças mitocondriais e mostraram que 30% tinham níveis elevados de lactato venoso. (1, 10, 14, 32, 33, 34, 35).

Lactato no líquido cefalorraquidiano

Melhor marcador do que o lactato recolhido no plasma. Lactato cerebelar elevado é consistente com a síndrome de Leigh, especialmente em doentes com defeitos na cadeia de transporte de eletrões da mitocôndria confirmada (14, 32, 33).

Espectroscopia de Fósforo

Técnica não invasiva que permite a quantificação de metabólitos energéticos, como a fosfocreatina (PCr), fósforo inorgânico (PI) e ATP (32, 34).

Uma diminuição dos valores de fosfocreatina e ATP revelam uma possível disfunção mitocondrial. Os níveis de PI são mais úteis aquando de estudos com exercícios físicos, para fazer melhorias energéticas do tratamento (32, 34).

Aminoácidos plasmáticos

Quando analisado os aminoácidos plasmáticos, nas doenças mitocondriais pode haver um aumento da alanina. No entanto a especificidade destes valores é baixa, pois podem ser devidos a muitas outras alterações metabólicas (14, 33).

Ácidos orgânicos da urina

Acidúria láctica é comum nas doenças mitocondriais e devem ser feitas análises à urina para excluir outras causas (14, 32).

O ácido 3-metilglutaconico, como é um biomarcador específico da função mitocondrial pode ser útil. Elevação nos intermediários do ciclo do ácido tricarboxílico podem sugerir doença mitocondrial, mas também pode sugerir doença hepática ou fome. Os aminoácidos na urina também podem estar elevados nas doenças mitocondriais (14, 32).

6.3 Testes Cardíacos

Eletrocardiograma

Cardiomiopatia, pré-excitação ou bloqueio cardíaco incompleto fazem parte dos sinais de encefalomiopatia mitocondrial e episódios semelhantes a AVCs. No caso de síndrome de Kearns-Sayre há defeitos na condução auriculoventricular (1, 5, 32).

Ecocardiograma

Disfunção sistólica é um achado frequente nas doenças mitocondriais. Na MELAS é comum hipertrofia ventricular esquerda concêntrica e na síndrome de Barth a cardiomiopatia dilatada (1, 5, 32).

6.4 Imagiologia

Ressonância magnética cerebral

As doenças mitocondriais produzem várias anormalidades imagiológicas e alguns padrões são típicos. Atrofia cerebral e cerebelar são frequentes nas doenças mitocondriais tanto em crianças como em adultos (32).

Lesões cerebrais focais, bilaterais e simétricas, envolvendo os gânglios basais e a matéria cinzenta periqueductal são sinais típicos da síndrome de Leigh e são patologicamente descritas como necróticas e associadas a desmielinização, proliferação vascular e gliose. (1, 14, 32, 33, 34).

Lesões bilaterais no putamen e nos gânglios basais são as mais prevalentes nas doenças mitocondriais, no entanto podem haver também lesões que envolvem apenas uma sub-região dos gânglios basais (1, 14, 32, 33, 34).

Na MELAS a ressonância pode mostrar lesões semelhantes a AVCs confinadas predominantemente a regiões de matéria cinzenta que não seguem territórios vasculares, estas lesões tem um aparente aumento do coeficiente de difusão(1, 14, 32, 33, 34).

Muitos doentes com défices na cadeia de transporte de elétrons têm anormalidades na matéria branca. Tanto em pacientes com síndrome de Leigh como com MELAS foram encontradas lesões na matéria branca. Em doentes com MELAS pode haver um aumento do sinal T2, principalmente na região occipital (1, 14, 32, 33, 34).

6.5 Biopsia Muscular

Considerado o gold standard dos exames complementares para o diagnóstico das doenças mitocondriais. A partir da biopsia muscular, conseguimos observar o comportamento das células e até mesmo das mitocôndrias, mostrando defeitos no seu tamanho, na sua estrutura, na sua atividade e muitas outras informações (1, 14, 32, 33, 34).

Microscopia ótica

Características da microscopia ótica consistentes com doença mitocondrial incluem anormalidades no tamanho, forma, local, número e arquitetura interna das mitocôndrias. Em alguns casos, estas alterações são tão severas que produzem fibras vermelhas rasgadas (Red Ragged Fibers) que mostram agregados mitocondriais na microscopia ótica (Imagem 1) (1, 14, 32, 33, 34).

Noutros casos, tintas histoquímicas diferentes são mais úteis. As tintas COX e SDH podem ser usadas em tecido muscular congelado para visualizar a distribuição das mitocôndrias e de outros elementos celulares. A tinta tricromo de Gomori permite visualizar agregados de mitocôndrias nas fibras vermelhas rasgadas bem como anormalidades na distribuição de mitocôndrias (1, 14, 32, 33, 34).

Sabe-se que o número de fibras COX-negativas aumenta com a idade, até mesmo em músculos normais. No entanto, um número excessivo destas fibras deve alertar para uma possível doença mitocondrial. Nos casos em que as fibras COX-negativas mostram sobre expressão de SDH deve ser feito um estudo do DNA mitocondrial (1, 14, 32, 33, 34).

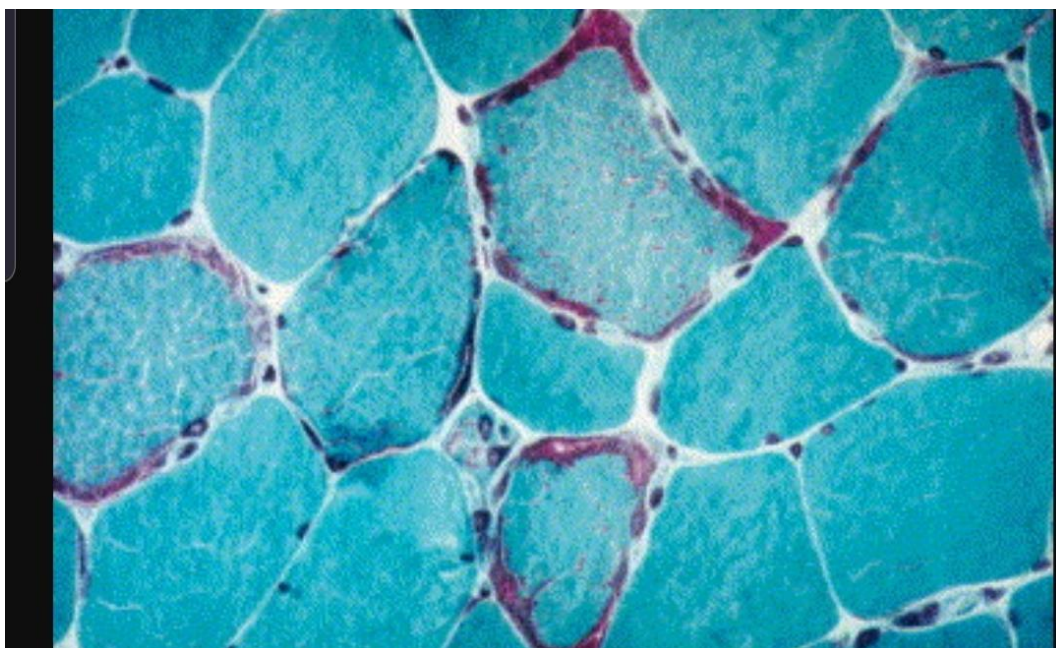


Figura 1 - 'Ragged-red fibers (RRF) revealed by the modified Gomori trichrome stain. Abnormal accumulations of mitochondria appear as reddish blotches, mostly at the periphery of muscle fibers'.

Microscopia eletrônica

A microscopia eletrônica tem maior utilidade na identificação de anormalidades estruturais nas mitocôndrias (1, 14, 32, 33, 34).

A maioria dos pacientes com doenças mitocondriais tem apenas modestas anormalidades ultra estruturais e alguns pacientes não têm nenhuma. No entanto, estas anormalidades modestas são úteis em determinar a relevância de testes genéticos ou testes bioquímicos anormais (1, 14, 32, 33, 34).

Pode também ser útil na distinção de agregados mitocondriais, de outros tipos de agregados patológicos (1, 14, 32, 33, 34).

Testes enzimáticos

A partir destes testes consegue-se avaliar a função enzimática da cadeia respiratória das mitocôndrias a partir da comparação da redução/oxidação de substratos específicos ou análogos (1, 14, 32, 33, 34).

Indivíduos com um defeito nas funções enzimáticas da cadeia respiratória são mais propensos a ter uma doença mitocondrial, no entanto, um paciente com uma doença mitocondrial pode ter as funções enzimáticas desta cadeia completamente normais (1, 14, 32, 33, 34).

6.6 Testes Genéticos

São a única maneira de diagnosticar com 100% de certeza de se tratar de uma doença mitocondrial (1, 10, 14, 32, 33, 34, 35).

Há 3 métodos preferencialmente usados como testes genéticos no caso das doenças mitocondriais, estes são: Painéis de Sequenciação da próxima Geração (NGS panel), Sequenciação de Exoma Completo (WES) e Sequenciação de Genomas Completos (WGS). Quando usados em conjunto são conhecidos como sequenciação tripla (35). Estes testes genéticos conseguem identificar muitos genes já conhecidos, podendo assim identificar todas as doenças mitocondriais, no entanto, se a doença mitocondrial for devido a uma mutação de um gene ainda não conhecido, estes testes genéticos não conseguem chegar ao diagnóstico (9, 10, 35)

Painéis de Sequenciamento da Próxima Geração (NGS panel)

NGS permite sequenciar todo o genoma humano em apenas um dia. Com esta tecnologia, temos também a oportunidade de analisar o DNAm, tanto as suas sequenciações como o nível de heteroplasmia (35, 36).

A heteroplasmia, replicação e número de cópias do DNAm varia de tecido para tecido devido à necessidade energética de cada um. Desta maneira um resultado

negativo não exclui uma mutação do DNAm e, em muitos casos, é necessário obter tecidos musculares ou do trato urinário epitelial, como são tecidos que têm uma elevada necessidade energética, encontramos mutações neles mais facilmente (35, 36).

Os painéis de sequenciamento da próxima geração (NGS panel), são painéis dirigidos a genes que sabemos estarem envolvidos nas doenças mitocondriais e a genes candidatos, isto é, genes que se pensa estarem envolvidos em funções críticas das mitocôndrias. Um estudo heterogêneo cohort mostrou que, hoje em dia, aplicando-se um painel NGS de 300 genes numa população suspeita de ter doença mitocondrial houve uma taxa de diagnóstico de 30% (35, 36).

Desta maneira, só está recomendado utilizar os painéis NGS em doentes com suspeita de doenças mitocondriais, para além disso, não está recomendado o seu uso isolado para excluir diagnóstico, no entanto, para confirmação do mesmo é uma técnica muito segura, fácil e com um alto nível de especificidade (35, 36).

Sequenciação de Exoma Completo (WES)

A WES é uma técnica que faz a sequenciação de todos os exomas, isto é, sequênciam todas as regiões dos genes que codificam proteínas. Desta maneira, o DNAm pode ser analisado, não na sua totalidade, mas apenas nas suas partes “funcionantes” (35, 37, 38, 39).

Esta técnica ainda ganha mais utilidade na população pediátrica, pois há uma maior frequência de mutações no DNAn (35, 37, 38, 39).

A WES é geralmente realizada no sangue onde há, normalmente, baixa heteroplasmia. Assim, um resultado negativo não descarta a presença de DNAm variáveis noutros tecidos. Foram feitos vários estudos para avaliar o uso de WES em doentes com suspeita de doença mitocondrial e alcançou-se uma taxa de diagnóstico entre 35%-70 (35). Esta diferença de taxas deve-se ao método de escolha dos doentes e quanto maior o estudo cohort, maior a diversidade e menor o rigor de doentes escolhidos, e por isso, a taxa de diagnóstico diminuiu nestes casos (35, 37, 38, 39).

Sequenciação de Genoma Completo (WGS)

A WGS faz a sequenciação de todas as regiões do genoma. Desta maneira, os DNAm e nuclear podem ser analisados completamente e podem ser pesquisadas mutações já conhecidas que causem uma doença mitocondrial (35).

Quando comparada com a WES, apenas teve uma melhoria de 2% na taxa média de diagnóstico (35).

Sequenciação Tripla

Tanto a WES como a WGS devem ser feitas numa sequenciação tripla, isto é, deve ser feito o estudo genético do doente com suspeita de doença mitocondrial, do pai e da mãe. Isto faz com que haja uma maior taxa de diagnóstico (35).

A realização de uma sequenciação tripla numa população pediátrica, mostrou que o tempo de diagnóstico diminuiu bastante o que permitiu uma melhoria significativa da gestão clínica em 65% dos casos (35).

Estudos recentes mostraram também que ao utilizar a sequenciação tripla não só foram reduzidos os custos de exames complementares de diagnóstico, como também foi melhorado o QALY (Quality-Adjusted Life Year), mostrando assim as várias qualidades da sequenciação tripla para o diagnóstico (35).

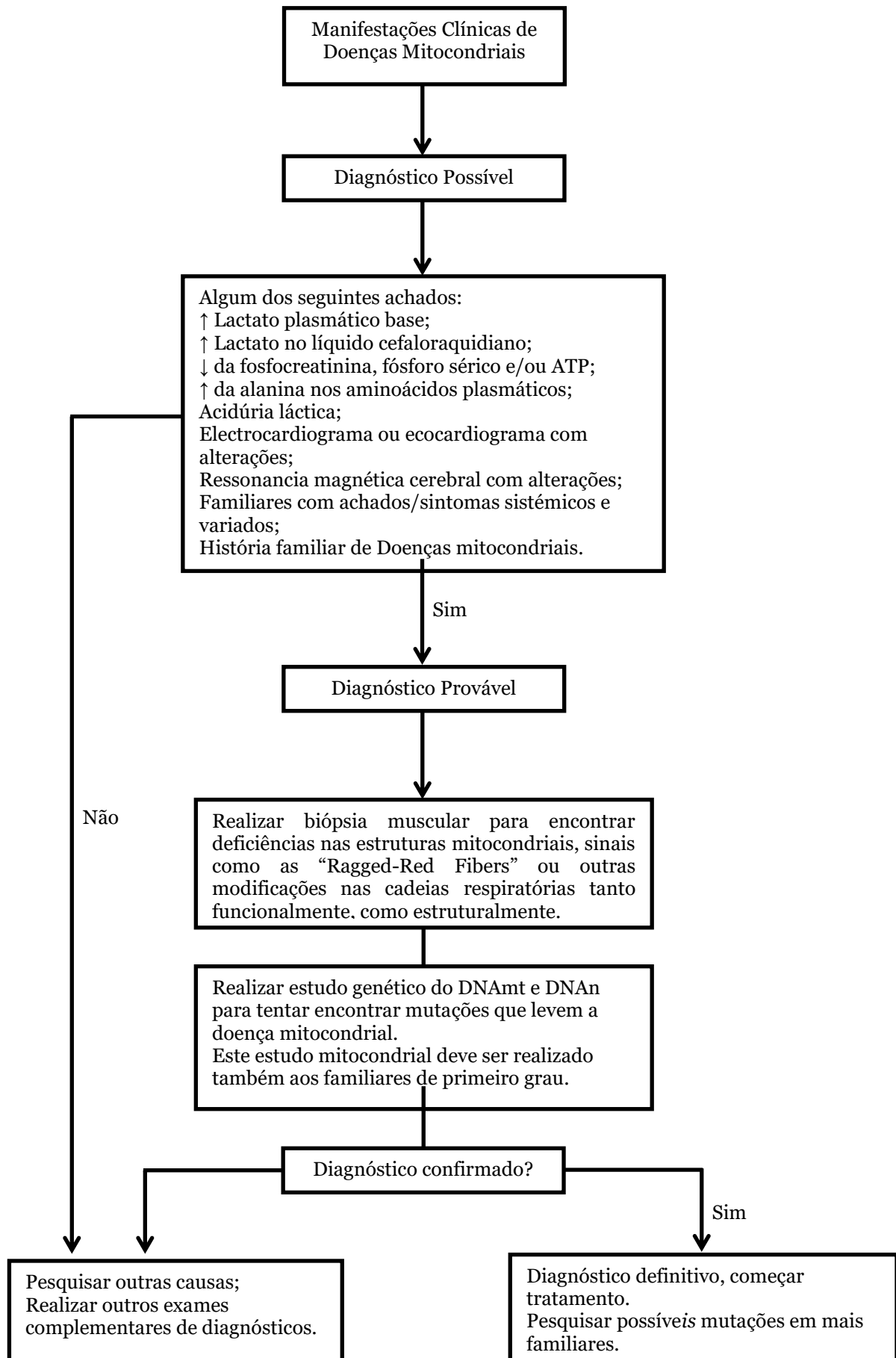


Figura 2 – Proposta de algoritmo para o diagnóstico das doenças mitocondriais.

Capítulo 7 – Tratamento

Não existe uma cura para as doenças mitocondriais. No máximo, podemos tentar retardar a piora clínica para assim obter uma maior esperança de vida e uma menor morbidade do doente.

Há muitos obstáculos para a obtenção de um tratamento das doenças mitocondriais, tais como:

- A sua grande heterogeneidade, muito devido á enorme quantidade de genes que podem estar envolvidos bem como devido à variabilidade intrínseca da genética mitocondrial onde a mesma mutação do DNAm pode levar a diferentes fenótipos até mesmo dentro da própria família;

- Normalmente as doenças mitocondriais são multissistémicas, afetando vários órgãos. Assim, a correção torna-se mais desafiante e de maior dificuldade;

- As doenças mitocondriais afetam muitas vezes o cérebro. Este está protegido pela barreira hematoencefálica que previne uma grande variedade de drogas de chegar ao cérebro.

- Muitas vezes a consequência primária das doenças mitocondriais é um defeito na produção de ATP e ainda não há nenhuma intervenção que possa corrigir permanentemente estas lesões. (40)

Desta maneira, o tratamento das doenças mitocondriais fica muito pelo controlo sintomático.

7.1 Conselho Genético

Se houver uma mutação genética nuclear diagnosticada no período pré-natal devemos dar conselho genético sobre o problema, isto é, deve ser dito quais os problemas que podem aparecer devido a esta mutação, esperança média de vida nestas situações, bem como todos os possíveis outcomes. A seguir, a decisão de continuar ou não com a gravidez deve ser dada aos pais (1, 41, 42).

Se soubermos da existência de alguma doença mitocondrial ou mutação na família, devemos informar sobre as probabilidades de passar a mutação à descendência, informar sobre as possíveis consequências dessa mutação passar para a descendência e informar sobre possíveis maneiras de haver reprodução sem riscos de passar aos filhos a mutação. Hoje em dia, o único método de prevenir a transmissão de doença é a doação de óvulos (1, 41, 42).

7.2 Exercício Físico

A falta de exercício físico em indivíduos saudáveis leva a uma diminuição da atividade da cadeia transportadora de elétrons mitocondrial. Assim, exercício físico, principalmente o treino de resistência pode aumentar a atividade desta cadeia transportadora de elétrons mitocondrial, pode estimular a incorporação de células satélite nas fibras musculares existentes e pode melhorar a função mitocondrial. Assim, está indicado, a pacientes com mutações do DNAm_t, realizar exercícios de resistência, pois pode diminuir a proporção de DNAm_t mutado porque as células satélites têm muito pouco DNAm_t mutado. Este tipo de exercício físico aumenta assim a massa mitocondrial e a força muscular sem ter nenhum tipo de efeito adverso (40, 41, 43, 44).

7.3 Dieta

Não há uma dieta específica que mostrasse benefícios consistentes em indivíduos com doenças mitocondriais (40, 43, 45).

Má nutrição extrema já foi observada em indivíduos com disfunção mitocondrial secundária e alguns indivíduos com doenças mitocondriais têm importe calórico inadequado ou dificuldades em alimentarem-se. Assim, já foi mostrado que otimizar a quantidade e qualidade de calorias mostrou melhorias na capacidade da fosforilação oxidativa em indivíduos com doenças mitocondriais (40, 43, 45).

Se um indivíduo com doença mitocondrial tiver uma deficiência na piruvato desidrogenase, a dieta cetogenica mostrou melhorar a sua longevidade e melhorou o desenvolvimento mental. Num estudo feito, em 5 doentes com doença mitocondrial que foram sujeitos a esta dieta, todos desenvolveram rabdomiolise parando assim a dieta, no entanto, passado 2 anos os pacientes mostraram um aumento da força muscular sugerindo que o dano provocado pela doença estimulou o reparo muscular a partir de células satélite (40, 43, 45).

7.4 Aumento da Função da Cadeia Transportadora de Elétrons

Este tratamento tem como objetivos aumentar os componentes da cadeia transportadora de elétrons ou aumentar o substrato disponível para a cadeia transportadora de electrões (43).

Coenzima Q / Ubiquinona (CoQ₁₀)

A Coenzima Q ou Ubiquinona (CoQ₁₀) é um componente integral da cadeia transportadora de elétrons. A deficiência de CoQ₁₀ resulta de defeitos nas enzimas

envolvidas na produção de CoQ₁₀ e faz com que haja um déficit de ATP e um aumento das espécies reativas de oxigênio (1, 40, 41, 43, 44, 45).

A suplementação de CoQ₁₀ restaura o fluxo dos elétrons e melhora as manifestações clínicas associadas à sua deficiência. Nos pacientes com esta deficiência de CoQ₁₀, esta suplementação pode mesmo em quase completa remissão das anormalidades. As melhorias esperadas com esta suplementação são uma melhoria neuromuscular e benefícios neurológicos embora menos evidentes (47). Embora seja uma grande ajuda, por razões desconhecidas só 20% dos pacientes com défices primários ou secundários de CoQ₁₀ apresentam resposta a este tratamento (1, 40, 41, 43, 44, 45).

A CoQ₁₀, noutros ensaios clínicos, também teve eficácia na miopatia induzida por inibidores redutase HMG-CoA. Ainda há muitos ensaios clínicos a decorrer para verificar se este suplemento consegue ser uma via de tratamento viável para todas as doenças mitocondriais devido à sua capacidade de aumentar a eficácia da cadeia transportadora de elétrons nas mitocôndrias (1, 40, 41, 43, 44, 45).

Idebenona

A idebenona é um análogo da CoQ₁₀ mas tem uma maior eficácia e um perfil farmacocinético mais favorável. Tem sido usado para o tratamento da síndrome de LHON (40, 41, 43, 44, 45).

No tratamento desta síndrome, os resultados mais promissores vêm da sua eficácia a proteger da perda de visão futura e da perda de cores na visão. Este tratamento também teve maior eficácia em doentes com acuidade visual discordante. Um ensaio clínico mostrou que a idebenona melhorou o estado clínico de pacientes com ataxia de Friedreich (40, 41, 43, 44, 45).

Riboflavina (Vitamina B12)

A riboflavina ou vitamina B12 atua como um precursor dinucleotido de flavina e adenina das cadeias das cadeias de transporte de elétrons e transporta elétrons entre as cadeias 1 e 2. Assim, a riboflavina resgata enzimas da β -oxidação das mitocôndrias (41, 43, 45).

O tratamento com riboflavina já mostrou, em ensaios clínicos, benefícios em doentes com deficiência da cadeia transportadora de elétrons 1 devido à deficiência de acyl-CoA desidrogenase. Nestes indivíduos, a riboflavina melhora os sintomas e aumenta a atividade da cadeia transportadora de elétrons 1 (41, 43, 45).

Tiamina (Vitamina B1)

A tiamina ou vitamina B1 aumenta a atividade da piruvato desidrogenase aumentando assim a oxidação de piruvato e a geração de cofatores reduzidos (NADH e FADH₂) (41, 43, 45).

A tiamina tem sido usada em indivíduos com doenças mitocondriais tanto individualmente como em combinação com outros agentes terapêuticos. Ensaios clínicos mostraram que o uso de tiamina melhora a acidose láctica e a miopatia (41, 43, 45).

Análogos da Vitamina E

A EPI-743 é um derivado da CoQ₁₀ e um análogo da vitamina E. Pode atravessar a barreira hematoencefálica facilmente e tem como alvo a repleção de glutathione intracelular reduzida. É um dos tratamentos mais promissores, pois em vários ensaios clínicos já mostrou eficácia em doentes com doenças mitocondriais como síndrome de Leigh e síndrome de LHON, retardando o desenvolvimento das síndromes e melhorando a sintomatologia (40, 43, 45).

Quanto maior foi a melhoria destes doentes, maior era a absorção de technetium exametazime pelo cerebelo, mostrando uma melhoria da perfusão cerebral e desta maneira um melhor prognóstico da doença (40, 43, 45).

7.5 Arginina

A arginina tem um efeito vasoativo (vasodilatação) a partir da via do óxido nítrico. A arginina é um substrato do óxido nítrico sintase aumentando assim o metabolismo do óxido nítrico (43, 45).

Em vários ensaios clínicos, a arginina mostrou benefícios em doentes com MELAS e episódios semelhantes a AVCs. Nestes doentes, a arginina aumentou o fluxo sanguíneo nas áreas do cérebro onde ocorreram os episódios semelhantes a AVCs em apenas 30 minutos. A arginina reduziu também o dano tecidual isquémico melhorando a microcirculação (43, 45).

Assim, a arginina é recomendada a doentes que tenham um episódio semelhante a AVC e a doentes com história de episódios semelhantes de AVC, pois também mostrou eficácia na prevenção dos mesmos (43, 45).

7.6 Carnitina

A carnitina está envolvida na transferência de ácidos gordos através da membrana mitocondrial interna. Estes ácidos gordos são posteriormente usados na β -oxidação e na produção de adenosina trifosfato (ATP). A carnitina também é um antioxidante potente e protege os tecidos de dano oxidativo (41, 43, 45).

A carnitina só está indicada no caso de deficiência da mesma no doente, com vista a melhorar a clínica no geral (41, 43, 45).

7.7 Terapia de Genes

A terapia de genes é o tratamento mais promissor em relação às doenças mitocondriais. O possível uso de terapia de genes consiste na prevenção de doenças mitocondriais a partir da modificação dos genes mitocondriais no oócito (42, 44, 46, 47).

Há vários tipos de terapias de genes a serem testadas, um deles consiste na eliminação de DNAm_t mutado do oócito usando nucleases criadas para se unirem e removerem sequências específicas de DNAm_t. Outra terapia de gene a ser testada, denominada sistema CRISPR/Cas9 consiste em utilizar uma guia de RNA simples que transporta uma nucleasse Cas9 até à mutação, onde quebra o DNA que posteriormente é reparado (42, 44, 46, 47).

Outra terapia de genes muito promissora consiste em forçar uma troca na heteroplasmia, reduzindo o ratio de genoma mutado ao inibir seletivamente a replicação de DNAm_t mutado (42, 44, 46, 47).

Ainda não há nenhum resultado em humanos para este tipo de terapias, afinal esta terapia é algo muito recente e que tem muitos obstáculos ainda a ultrapassar, não só científicos, mas também éticos (42, 44, 46, 47).

7.8 Outros

Há mais tratamentos que variam muito de acordo com as manifestações patológicas que o doente tem. São exemplos:

- A terapia física para a hipotonia e atrasos motores;
- Aparelhos auditivos ou implantes cocleares para a perda auditiva;
- Infusão lenta de bicarbonato de sódio durante exacerbações agudas de acidose láctica;
- Pacemaker cardíaco para anormalidades rítmicas cardíacas;
- Correção cirúrgica de ptose;
- Administração de enzimas pancreáticas para disfunções pancreáticas;

- Tratar a diabetes mellitus com dieta, sulfonilureias ou insulino-terapia
(43).

Capítulo 7 – Conclusão

As doenças mitocondriais são e vão continuar a ser alvo de investigação nos próximos anos. Para além de recentes, são bastante frequentes na população, tem um diagnóstico muito difícil e poucas vezes esquecido e não há nenhum tratamento definitivo para estas doenças.

Os pilares hoje em dia continuam a ser a prevenção a partir de testes genéticos nos familiares mais próximos e o diagnóstico destas doenças continuam a ser um desafio constante para os médicos.

É necessário começar a ter as doenças mitocondriais como um diagnóstico diferencial mais vezes, afinal, como vimos, estas doenças tem uma clínica muito vasta e podem se manifestar de muitas maneiras, em muitos órgãos e em diferentes intensidades, devemos também continuar a apostar e a investir nos estudos e investigações sobre estas doenças e principalmente em novos tipos de tratamentos como a terapia de genes, afinal, nos dias de hoje os poucos meios que temos são para controlo sintomático, e mesmo esses têm pouca eficácia.

Referencias Bibliográficas

1. Daroff, Robert B., Joseph Jankovic, John C. Mazziota, & Scott L., 2016, “Bradley’s Neurology in Clinical Practice” 7th edition, Elsevier, London.
2. Ropper, A. H., Brown, R. H., Adams, R. D., & Victor, M., 2014, “Adams and Victor’s Principles of Neurology” 10th edition, McGraw-Hill Medical Pub. Division, London.
3. Chausseot, A., & Paquis-Flucklinger, V. (2014). An overview of neurological and neuromuscular signs in mitochondrial diseases. *Revue Neurologique*, 170(5), 323–338. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2014.03.007>
4. Nunnari, J., & Suomalainen, A. (2012). Mitochondria: In sickness and in health. *Cell*, 148(6), 1145–1159. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.02.035>
5. Ng, Y. S., & Turnbull, D. M. (2016). Mitochondrial disease: genetics and management. *Journal of Neurology*, 263(1), 179–191. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7884-3>
6. Basel, D. (2020). Mitochondrial DNA Depletion Syndromes. *Clinics in Perinatology*, 47(1), 123–141. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2019.10.008>
7. Alston, C. L., Rocha, M. C., Lax, N. Z., Turnbull, D. M., & Taylor, R. W. (2017). The genetics and pathology of mitochondrial disease. *Journal of Pathology*, 241(2), 236–250. <https://doi.org/10.1002/path.4809>
8. Saneto, R. P. (2017). Genetics of Mitochondrial Disease. *Advances in Genetics*, 98, 63–116. <https://doi.org/10.1016/bs.adgen.2017.06.002>
9. Davis R, Sue C (2011) The genetics of mitochondrial disease. *Semin Neurol* 31:519–530. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1299790>
10. Molnar, M. J., & Kovacs, G. G. (2018). Mitochondrial diseases. *Handbook of Clinical Neurology* (1st ed., Vol. 145). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802395-2.00010-9>
11. Gorman, G. S., Schaefer, A. M., Ng, Y., Gomez, N., Blakely, E. L., Alston, C. L., ... McFarland, R. (2015). Prevalence of nuclear and mitochondrial DNA mutations related to adult mitochondrial disease. *Annals of Neurology*, 77(5), 753–759. doi:10.1002/ana.24362
12. Saneto, R.P., Sedensky, M.M. Mitochondrial Disease in Childhood: mtDNA Encoded. *Neurotherapeutics* 10, 199–211 (2013). <https://doi.org/10.1007/s13311-012-0167-0>

13. Naviaux, R. K. (2004). Developing a systematic approach to the diagnosis and classification of mitochondrial disease. *Mitochondrion*, 4(5-6 SPEC. ISS.), 351–361. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2004.07.002>
14. Koenig, M. K. (2008). Presentation and Diagnosis of Mitochondrial Disorders in Children. *Pediatric Neurology*, 38(5), 305–313. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2007.12.001>
15. Ghaoui, R., & Sue, C. M. (2018). Movement disorders in mitochondrial disease. *Journal of Neurology*, 265(5), 1230–1240. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8722-6>
16. Parikh, S. (2010). The neurologic manifestations of mitochondrial disease. *Developmental Disabilities Research Reviews*, 16(2), 120–128. <https://doi.org/10.1002/ddrr.110>
17. Dimmock, D. P., & Lawlor, M. W. (2017). Presentation and Diagnostic Evaluation of Mitochondrial Disease. *Pediatric Clinics of North America*, 64(1), 161–171. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2016.08.011>
18. Chow, J., Rahman, J., Achermann, J. C., Dattani, M. T., & Rahman, S. (2017). Mitochondrial disease and endocrine dysfunction. *Nature Reviews Endocrinology*, 13(2), 92–104. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.151>
19. Rahman, S. (2020). Mitochondrial disease in children. *Journal of Internal Medicine*, 287(6), 609–633. <https://doi.org/10.1111/joim.13054>
20. 76. Marshall J.D., Bazan I., Zhang Y., Fares W.H., Lee P.J. Mitochondrial dysfunction and pulmonary hypertension: Cause, effect, or both. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2018;314:L782–L796. doi: 10.1152/ajplung.00331.2017.
21. Chi, C. S. (2015). Diagnostic approach in infants and children with mitochondrial diseases. *Pediatrics and Neonatology*, 56(1), 7–18. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2014.03.009>
22. El-Hattab, A. W., Adesina, A. M., Jones, J., & Scaglia, F. (2015). MELAS syndrome: Clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. *Molecular Genetics and Metabolism*, 116(1–2), 4–12. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.06.004>
23. Velez-Bartolomei F, Lee C, Enns G. MERRF. 2003 Jun 3 [Updated 2021 Jan 7]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1520/>

- 24.** McClelland, C., Manousakis, G., & Lee, M. S. (2016). Progressive External Ophthalmoplegia. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 16(6). <https://doi.org/10.1007/s11910-016-0652-7>
- 25.** Ahmed, S. T., Craven, L., Russell, O. M., Turnbull, D. M., & Vincent, A. E. (2018). Diagnosis and Treatment of Mitochondrial Myopathies. *Neurotherapeutics*, 15(4), 943–953. <https://doi.org/10.1007/s13311-018-00674-4>
- 26.** Haghighi, A. B., Nabavizadeh, A., Sass, J. O., Safari, A., & Lankarani, K. B. (2009). Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. *Archives of Iranian Medicine*, 12(6), 588–590. <https://doi.org/10.1097/00004836-200204000-00013>
- 27.** Keränen, T., & Kuusisto, H. (2006). NARP syndrome and adult-onset generalised seizures. *Epileptic Disorders*, 8(3), 200–203.
- 28.** Lake, N. J., Bird, M. J., Isohanni, P., & Paetau, A. (2015). Leigh Syndrome: Neuropathology and Pathogenesis. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 74(6), 482–492. <https://doi.org/10.1097/NEN.0000000000000195>
- 29.** Baertling, F., Rodenburg, R. J., Schaper, J., Smeitink, J. A., Koopman, W. J. H., Mayatepek, E., ... Distelmaier, F. (2014). A guide to diagnosis and treatment of Leigh syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 85(3), 257–265. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-304426>
- 30.** Bi R, Logan I, Yao YG. Leber Hereditary Optic Neuropathy: A Mitochondrial Disease Unique in Many Ways. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;240:309-336. doi: 10.1007/164_2016_1. PMID: 27787713.
- 31.** Wormald, R., Viani, L., Lynch, S. A., & Green, A. J. (2010). Sensorineural hearing loss in children. *Irish Medical Journal*, 103(2). <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-44308-1.50145-8>
- 32.** Friedman, S. D., Shaw, D. W. W., Ishak, G., Gropman, A. L., & Saneto, R. P. (2010). The use of neuroimaging in the diagnosis of mitochondrial disease. *Developmental Disabilities Research Reviews*, 16(2), 129–135. <https://doi.org/10.1002/ddrr.103>
- 33.** Dimmock, D. P., & Lawlor, M. W. (2017). Presentation and Diagnostic Evaluation of Mitochondrial Disease. *Pediatric Clinics of North America*, 64(1), 161–171. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2016.08.011>
- 34.** Siciliano, G., Volpi, L., Piazza, S., Ricci, G., Mancuso, M., & Murri, L. (2007). Functional diagnostics in mitochondrial diseases. *Bioscience Reports*, 27(1–3), 53–67. <https://doi.org/10.1007/s10540-007-9037-0>

- 35.**Stenton, S. L., & Prokisch, H. (2020). Genetics of mitochondrial diseases: Identifying mutations to help diagnosis. *EBioMedicine*, 56, 102784. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102784>
- 36.**Behjati, S., & Tarpey, P. S. (2013). What is next generation sequencing? *Archives of Disease in Childhood: Education and Practice Edition*, 98(6), 236–238. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-304340>
- 37.**Pronicka, E., Piekutowska-Abramczuk, D., Ciara, E., Trubicka, J., Rokicki, D., Karkucinska-Wieckowska, A., Pajdowska, M., Jurkiewicz, E., Halat, P., Kosinska, J., Pollak, A., Rydzanicz, M., Stawinski, P., Pronicki, M., Krajewska-Walasek, M., & Płoski, R. (2016). New perspective in diagnostics of mitochondrial disorders: Two years' experience with whole-exome sequencing at a national paediatric centre. *Journal of Translational Medicine*, 14(1), 1–19. <https://doi.org/10.1186/s12967-016-0930-9>
- 38.**Wortmann, S. B., Koolen, D. A., Smeitink, J. A., van den Heuvel, L., & Rodenburg, R. J. (2015). Whole exome sequencing of suspected mitochondrial patients in clinical practice. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 38(3), 437–443. <https://doi.org/10.1007/s10545-015-9823-y>
- 39.**R.W., T., E.L., B., L., H., C.L., A., J.W., Y., G.S., G., D.M., T., R., M., A., P., H., G., J., D., T., S., V.C., N., A., B., M., S.-K., R., H., P.F., C., J., K., U., S., ... V., R. (2014). Use of whole-exome sequencing to determine the genetic basis of multiple mitochondrial respiratory chain complex deficiencies. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 312(1), 68–77. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.7184>.Use
- 40.** Viscomi, C., & Zeviani, M. (2020). Strategies for fighting mitochondrial diseases. *Journal of Internal Medicine*, 287(6), 665–684. <https://doi.org/10.1111/joim.13046>
- 41.**DiMauro, S., & Mancuso, M. (2007). Mitochondrial diseases: Therapeutic approaches. *Bioscience Reports*, 27(1–3), 125–137. <https://doi.org/10.1007/s10540-007-9041-4>
- 42.**Craven, L., Alston, C. L., Taylor, R. W., & Turnbull, D. M. (2017). Recent Advances in Mitochondrial Disease. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 18(April), 257–275. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-091416-035426>
- 43.**El-Hattab, A. W., Zarante, A. M., Almannai, M., & Scaglia, F. (2017). Therapies for mitochondrial diseases and current clinical trials. *Molecular Genetics and Metabolism*, 122(3), 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.09.009>

- 44.** Scarpelli, M., Cotelli, M. S., Mancuso, M., Tomelleri, G., Tonin, P., Baronchelli, C., Vielmi, V., Gregorelli, V., Todeschini, A., Padovani, A., & Filosto, M. (2010). Current options in the treatment of mitochondrial diseases. *Recent Patents on CNS Drug Discovery*, 5(3), 203–209. <https://doi.org/10.2174/157488910793362412>
- 45.** Finsterer, J., & Bindu, P. S. (2015). Therapeutic strategies for mitochondrial disorders. *Pediatric Neurology*, 52(3), 302–313. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.06.023>
- 46.** Murayama, K., Shimura, M., Liu, Z., Okazaki, Y., & Ohtake, A. (2019). Recent topics: the diagnosis, molecular genesis, and treatment of mitochondrial diseases. *Journal of Human Genetics*, 64(2), 113–125. <https://doi.org/10.1038/s10038-018-0528-6>
- 47.** Paiva Coelho, M., Martins, E., & Vilarinho, L. (2019). Diagnosis, management, and follow-up of mitochondrial disorders in childhood: a personalized medicine in the new era of genome sequence. *European Journal of Pediatrics*, 178(1), 21–32. <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3292-x>