



# Faculdade Santo Agostinho REVISTA **SAÚDE** [em foco]

[www4.fsanet.com.br/revista](http://www4.fsanet.com.br/revista)

Rev. Saúde em Foco. Teresina, v. 3, n. 1, art. 1, p. 107-123, jan./jun. 2016

ISSN Eletrônico: 2358-7946

## **ANÁLISE DAS DOENÇAS RELACIONADAS AO DNA MITOCONDRIAL: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

## **ANALYSIS OF DISEASES RELATED TO MITOCHONDRIAL DNA: A LITERATURE REVIEW**

**Conceição de Maria Costa**

Acadêmicas de Medicina do 3º período do Centro Universitário Uninovafapi  
Email: concitacosta@hotmail.com

**Samara Malta Vilanova**

Acadêmicas de Medicina do 3º período do Centro Universitário Uninovafapi  
Email: samara.malta@hotmail.com

**Fernanda Mendes de Santana**

Acadêmicas de Medicina do 3º período do Centro Universitário Uninovafapi  
Email: fernandamendesdesantana@gmail.com

**Daniela Parente**

Mestre em biologia molecular e imunologia Rede Nordeste de Biotecnologia  
Docente da Disciplina de Genética Médica do Centro Universitário Uninovafapi  
Email: danielaparente@novafapi.com.br

---

Endereço: Daniela Parente

Rua Vitorino Orthiges Fernandes, 6123 - Uruguai, Teresina - PI, 64073-505

Editora-chefe: Dra. Regina da Silva Santos Artigo recebido em 26/11/2014. Última versão recebida em 07/08/2015. Aprovado em 08/08/2015.

Avaliado pelo sistema Triple Review: a) Desk Review pelo Editor-Chefe; e b) Double Blind Review (avaliação cega por dois avaliadores da área).

### RESUMO

**Introdução:** O presente artigo tem como objetivo analisar as doenças relacionadas ao DNA mitocondrial, tais disfunções podem afetar um único órgão ou apresentar-se como uma doença multissistêmica, de manifestação na infância ou na vida adulta, podendo ter um padrão de herança materna ou mendeliana. **Metodologia :** Trata-se de revisão de literatura baseado em textos encontrados nas bases de dados SCIELO, LILACS e MEDLINE. Foram encontrados 42 artigos e destes selecionados 30, nos idiomas Português, Inglês e Espanhol, datados de 2001 a 2013. **Discussão:** As alterações no DNA mitocondrial resultam em uma vasta diversidade de disfunções como surdez, diabetes mellitus, miopatias, glaucoma e em síndromes como: encefalomiopatia mitocondrial com acidose láctica e episódios de AVC; de Leigh e de Kearns-Sayre; dentre outras. **Conclusão:** Assim, como tratam-se de doenças que interferem na qualidade de vida dos indivíduos afetados e até mesmo na diminuição da expectativa de vida dos mesmos, essas disfunções tem ser estudadas tanto do ponto vista genético quanto bioquímico visando um diagnóstico precoce e tratamentos adequados.

**Palavra-chaves :** Genética Médica; DNA mitocondrial, Doenças mitocondriais.

### ABSTRACT

**Introduction:** This article aims to analyze the diseases related to mitochondrial DNA, such disorders may affect only one organ or present as a multisystemic disease manifestation in childhood or adulthood and may have a pattern of maternal inheritance or Mendelian. **Methodology:** This is literature review based on texts found in SCIELO databases, LILACS and MEDLINE. Were selected 42 articles and these 30 found, in Portuguese, English and Spanish, dating from 2001 to 2013. **Discussion:** Changes in mitochondrial DNA result in a wide variety of disorders such as deafness, diabetes mellitus, myopathies, glaucoma and syndromes such as: mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke episodes; Leigh and Kearns-Sayre; among others. **Conclusion:** Thus, as these are diseases that affect the quality of life of affected individuals and even in reducing the life expectancy of the same, these disorders has to be studied both the genetic point of view as biochemical seeking early diagnosis and appropriate treatments.

**Keywords:** Genetics medical; DNA mitochondrial; Mitochondrial Diseases.

## 1. INTRODUÇÃO

Os genes (unidades de informação genética) são codificados no DNA do genoma, organizados nos cromossomos no núcleo de cada célula do corpo humano (NUSSBAUM *et al*,2008). De acordo com Kumar, a maioria dos genes estão localizados nos cromossomos nucleares e são herdados de uma forma mendeliana clássica. Há vários genes mitocondriais, porém, são herdados de uma forma bem diferente. Uma característica única ao mtDNA (DNA mitocondrial) é a herança materna. Nussbaum, concorda com essa visão de Kumar e complementa que essa peculiaridade existe porque os óvulos contêm várias mitocôndrias em seus citoplasmas abundantes, enquanto os espermatozoides contêm nenhuma ou pouquíssimas mitocôndrias. Portanto, o complemento de mtDNA do zigoto é derivado inteiramente do óvulo. Assim, as mães transmitem o mtDNA para seus filhos, homens ou mulheres; porém, as filhas, mas não os filhos, transmitem o DNA para a próxima geração (NUSSBAUM, *et al* 2008, KUMAR, *et al* 2010).

Sobre a estrutura física, a molécula de DNA mitocondrial possui 16kb de comprimento (menos que 0,03% do comprimento do menor cromossomo nuclear) e codifica somente 37 genes. Mais de 100 rearranjos diferentes e 100 diferentes pontos de mutação que podem provocar doença humana foram identificados no mtDNA, frequentemente envolvendo os sistemas nervoso central e musculoesquelético. Contudo, percebe-se que as mutações nos genes mitocondriais têm sido demonstradas em várias heranças maternas como doenças esporádicas. Vale ressaltar, que distúrbios provocados por mutações do DNA mitocondrial demonstram uma série de características incomuns que resultam das características singulares da biologia e da função mitocondrial. Os produtos desses genes atuam na mitocôndrias, embora a maioria das proteínas dentro desta, sejam, de fato, produtos dos genes nucleares (NUSSBAUM *et al*,2008).

Assim, é importante destacar que, a disfunção mitocondrial pode afetar um único órgão ou ser uma doença multissistêmica, de manifestação na infância ou na vida adulta, podendo ter um padrão de herança materna ou mendeliana. Dessa forma, o diagnóstico é complexo e requer uma investigação criteriosa, passo-a-passo, com atenção a história clínica, exames laboratoriais, neuroimagem e, muitas vezes, a biópsia muscular para análise histoquímica, bioquímica e genética (SOUZA,2005).

Há vários tipos de doenças relacionadas ao DNA mitocondrial, dentre as síndromes mais raras, portanto, com menos frequência, temos a síndrome de Kearns-Sayre (SKS), a oftalmoplegia externa crônica progressiva (OECP) e a síndrome de Pearson (SERVIDEI,2001, PIATTO *et al.*,2005).

Portanto, esse artigo tem como objetivo a análise e compreensão das doenças relacionadas ao DNA mitocondrial, visto que essas doenças são presentes na sociedade e se manifestam de diversas maneiras.

### 2. METODOLOGIA

Este artigo trata-se de uma revisão de literatura, que foi baseado em textos encontrados na literatura médica encontrada nas bases de dados MEDLINE, PUBMED, SCIELO. Os descritores utilizados foram: Genética Médica; DNA mitocondrial, Doenças mitocondriais e Keywords: Genetics medical; DNA mitochondrial; MitochondrialDiseases.

Foram encontrados 42 artigos e destes selecionados 31, nos idiomas Português, Inglês e Espanhol, datados de 2001 a 2013. Para a seleção dos textos procedeu-se a leitura seletiva, procurando informações que pudessem estar relacionadas aos objetivos e temáticas propostas, ou seja, Doenças relacionadas ao DNA mitocondrial. Na introdução foi utilizado para embasamento teórico livros-texto e uma tese de doutorado.

Os critérios de seleção foram a ligação ou não do artigo com o tema proposto (Doenças relacionadas ao DNA mitocondrial). Os critérios de exclusão foram os artigos que apenas citavam a doenças, mas que não aprofundavam no tema e, portanto, não colaboraram com este artigo de revisão.

### 3. RESULTADO E DISCUSSÃO

As doenças mitocondriais não são tão raras como se pensava antigamente; sua estimativa de prevalência está entre 10 a 15 casos por 100.000 pessoas, mostrando-se com prevalência similar às doenças neurológicas bem conhecidas, como ELA (Esclerose Lateral Amiotrófica) e distrofias musculares. O correto funcionamento das mitocôndrias depende da interação de dois genomas, o nuclear e o mitocondrial. As doenças mitocondriais são doenças por deficiência mitocondrial primária. Já foram descritas várias alterações bioquímicas causadoras dessas doenças. As doenças mitocondriais mais estudadas e mais comuns, em seu conjunto clínico, são as que afetam a cadeia respiratória (NASSEH *et al.*, 2001) .

Sabe-se que a herança materna é altamente sugestiva de um defeito no DNAm. Cada mitocôndria pode conter de 5 a 10 genomas mitocondriais, e cada célula, dezenas a centenas de moléculas, dependendo do tecido. Assim, quando existe uma mutação no DNAm, a célula pode apresentar 100% de DNAm mutado ou 100% de DNAm normal, condição denominada de homoplasmia; ou pode apresentar uma mistura dos dois tipos de DNAm, mutado e normal, condição denominada de heteroplasmia (NASSEH *et al.*, 2001).

O diagnóstico de uma doença mitocondrial dependerá essencialmente da suspeita clínica. A avaliação deve começar pela história e exame físico cuidadoso, juntamente com o estudo da história da família e antecedentes pessoais. Os sintomas inespecíficos isolados sozinhos não explicam uma doença, mas em geral, o envolvimento de três ou mais sistemas orgânicos sem o diagnóstico ajuda a suspeitar dessa doença. Em pacientes pediátricos, a apresentação clínica é muito mais intensa, observa-se grave atraso psicomotor, hipotonia, acidose láctica e falha cardiorrespiratória. Da mesma forma, a criança maior ou adulto desenvolve alguns sinais insidiosos, que serão estimulados por infecções, parto, cirurgias e outros (RUIZ-SIEBALD *et al.* 2013)

As doenças mitocondriais podem ser classificadas geneticamente quando forem: de aparecimento esporádico (por rearranjos do DNAm-duplicações ou deleções); por herança materna (tipicamente por mutações de ponto no DNAm); por herança mendeliana (tipicamente por defeitos do DNA nuclear) (NASSEH *et al.*, 2001).

Os exemplos típicos de Doenças mitocondriais de aparecimento esporádico são a síndrome de Kearns-Sayre (SKS), a oftalmoplegia externa crônica progressiva (OECP) e a síndrome de Pearson (SERVIDEI, 2001, PIATTO *et al.*, 2005). Já entre o grupo das doenças mitocondriais por herança materna, incluem-se as síndromes clínicas clássicas das doenças mitocondriais caracterizadas por uma mutação de ponto localizada em diversos sítios do DNAm. Até o momento já foram descritas 128 mutações, e as mais freqüentes são a A3243G, a A8344G e a T8996G. É o grupo de doenças mitocondriais mais ostensivamente estudado. Incluem-se nesse as seguintes síndromes clínicas: epilepsia mioclônica e miopatia com RRF (myoclonic epilepsy and ragged-red fiber, MERRF); encefalomiopatias mitocondriais, acidose láctica e episódios similares a acidentes vasculares cerebrais (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes, MELAS); doença de Leigh e neuropatia, ataxia,

retinite pigmentosa – NARP; Neuropatia óptica hereditária de Leber (SERVIDEI,2001, PIATTO *et al.*,2005).

As doenças mitocondriais de herança mendeliana podem ser categorizadas como: defeitos em genes codificadores de proteínas estruturais da mitocôndria (não discutidos nessa revisão); defeitos diretos em genes codificadores de enzimas da cadeia respiratória; defeitos em genes codificadores necessários para a montagem ou a importação de proteínas mitocondriais; defeitos na sinalização intergenômica (SERVIDEI,2001, PIATTO *et al.*,2005).

Existem características clínicas que sugerem doenças mitocondriais mas não se enquadram em síndrome específica, como exemplo pode-se citar a surdez. Em um estudo com 70 famílias espanholas com surdez, 27% tinham mutação para mtDNA 1555 (PIATTO *et al.*,2005).

Em um estudo feito nos países desenvolvidos, descobriu-se que aproximadamente 1/1000 crianças apresentam deficiência auditiva severa ou profunda ao nascimento ou na infância, na fase pré-lingual. Dentre as formas de herança, a autossômica recessiva é a mais frequente (75%-85%), seguida pela dominante (12-13%) e ligada ao X ou mitocondrial por 2%-3% dos casos de deficiência auditiva não-sindrômica (PIATTO *et al.*,2005).

As doenças relacionadas ao DNA mitocondrial são transmitidas para ambos os sexos, somente pela mãe, podendo ser síndromicas ou não-síndromicas. O DNA mitocondrial codifica 13 RNA-mensageiros (RNA-m), 2 RNArribossômicos (RNA-r) e 22 RNA-transportadores (RNA-t) (NASSEH *et al.*, 2001).

A mutação 1555A->G foi detectada no gene mitocondrial 12S rRNA em pacientes com deficiência auditiva familiar e também em casos isolados com deficiência induzida pelo uso de antibióticos aminoglicosídeos. Essa mutação torna os indivíduos suscetíveis à deficiência auditiva após tratamento com aminoglicosídeos em concentrações que normalmente não afetariam a audição. Até o momento, as outras mutações não-síndromicas mitocondriais descritas, que ocasionam deficiência auditiva acompanhadas ou não por outras alterações, estão localizadas no gene do RNA-transportador – o gene tRNA Ser (UCN): 7445A->G= ceratodermapalmoplantar; 7472insC= disfunção neurológica – ataxia, disartria e mioclonia; 7510T->C e 7511T->C= apenas deficiência auditiva (SERVIDEI,2001).

As mutações mitocondriais síndromicas também estão localizadas no RNA-t, ocasionando deficiência auditiva associada a síndromes neuromusculares ou diabetes

## ANÁLISE DAS DOENÇAS RELACIONADAS AO DNA MITOCONDRIAL

melitus. Estudos recentes sugerem que mutações mitocondriais, como as deleções del4977 pb, del4834 pb e del3867 pb podem ser responsáveis por casos familiares de presbiacusia, que é a diminuição auditiva relacionada ao envelhecimento, por alterações degenerativas (NASSEH *et al.*, 2001, SERVIDEI,2001).

Em um estudo brasileiro, investigou-se a prevalência da mutação mitocondrial A1555G, em pacientes com deficiência auditiva sensorineural não síndrômica com e sem exposição aos aminoglicosídeos, conclui-se que assim como nas Américas, no Brasil essa associação entre a mutação desse gene, a surdez e o uso de aminoglicosídeos não é tão prevalentes como em outros países, assim é importante esse rastreamento molecular da deficiência auditiva assim como identificação de causas subjacentes da deficiência auditiva é fundamental para auxiliar na terapêutica, além de garantir o aconselhamento genético e reabilitação precoce, evitando a exclusão dos pacientes da sociedade (MANIGLIA *et al.*, 2008).

Pesquisou-se, em outro estudo realizado também no Brasil, a relação da mutação mitocondrial C1494T no gene 12SrRNA (relacionada com a ligação dos aminoglicosídeos na bactéria) com a surdez. Tal relação não foi detectada nos resultados, sugerindo que em nenhuma das amostras a deficiência auditiva dos indivíduo está relacionada com essa mutação, demonstrando que a mesma não é frequente na população brasileira. Estas mutações parecem alterar a estrutura secundária do 12S rRNA, de modo que se assemelhe a subunidade ribossomal bacteriana, conduzindo dessa forma a um aumento na susceptibilidade aos aminoglicosídeos e conseqüentemente a seu efeito ototóxico, dentre eles, o déficit auditivo. Vale ressaltar que a mutação A1555G, investigada no estudo exposto anteriormente é estruturalmente equivalente à mutação C1494T. (POSTAL *et al.*, 2009).

Uma pesquisa semelhante foi desenvolvida no México, e obteve resultados consoantes com os estudos brasileiros, no entanto, em dois dos 67 pacientes da amostra, no sítio 1189 no gene 12S rRNA encontrou-se uma alteração (timina para citosina). Assim, a variante T1189C, está aparentemente associada a tratamento com aminoglicosídeo. (MEZA *et al.*, 2011).

Dois casos relatados em um estudo de 2006, realizado com duas crianças brasileiras explicitam a relação entre fatores de risco para deficiência auditiva (consanguinidade e doença mitocondrial), o que justificaria a recorrência da doença nos casos relatados, uma vez que os pacientes do estudo são irmãos. (SILVEIRA; GIL, 2008).

## ANÁLISE DAS DOENÇAS RELACIONADAS AO DNA MITOCONDRIAL

Um trabalho realizado, também no Brasil, com nove membros de uma família portadora de deficiência auditiva sensorineural não-sindrômica com herança mitocondrial, observou a presença da mutação A1555G no gene do RNAr 12S do DNA mitocondrial em todos os membros da família, sendo que apenas um deles, quanto a caracterização audiológica foi considerado assintomático. Infelizmente, não pôde-se estabelecer uma relação entre o desencadeamento ou agravamento da perda auditiva pelo uso de aminoglicosídeos, pois os indivíduos não sabiam relatar com exatidão sobre o uso desses antibióticos (PUPO *et al.*,2008).

Outra doença relacionada ao Dna Mitocondrial é o Diabetes Mellitus- conhecido como Maternal Inherited Diabetes and Deafness (MIDD)- que está, geralmente, associado à mutação mitocondrial A3243G (a substituição de A por G na posição 3243 no gene do RNAt da leucina). Esta mutação promove alteração dos componentes do DNA codificado de transporte de elétrons da cadeia mitocondrial. Assim, a síntese de ATP a partir da glicose que é uma etapa essencial para a secreção de insulina, estará prejudicada. Além disso, essa redução da produção de ATP nas células da borda marginal do ouvido interno causa perda auditiva neurosensorial (CATALDO *et al.*,2013).

A prevalência desse subtipo de diabetes na população diabética varia de 0,5 a 3%, dependendo do grupo populacional estudado. Geralmente, a suspeita clínica dessa doença é feita pela presença de perda auditiva neuro-sensorial, transmissão materna do diabetes, índice de massa corporal normal ou baixo e baixa estatura, e pode ser confirmada a partir da análise do DNA dos casos suspeitos (SALLES *et al.*,2007).

No Brasil, a mutação A3243 têm uma prevalência geral de 0,4%, de acordo com Salles et al (2007) está associada ao encontro de diabetes mellitus, peso adequado ou baixo associado a disacusia. Tal prevalência é similar à encontrada em uma população brasileira do Rio Grande do Sul portadora de diabetes tipo 2, e entre caucasianos europeus, porém inferior ao reportado entre franceses ou japoneses.

Encontrou-se uma alta incidência global de 12 mutações do mtDNA em pacientes diabéticos tipo 2 com suspeita clínica de MIDD, a maioria tem sido associados com a mutação A3243G, como já citado anteriormente, mas outras mutações também foram observadas. A identificação dos pacientes que apresentam MIDD é fundamental, principalmente, porque alguns desses indivíduos podem apresentar alguns sintomas graves, muitas vezes atribuídos apenas à diabetes e podem necessitar de um tratamento diferente em relação aos outros pacientes que não possuem alterações no mtDNA (CRISPIM *et al.*,2008).

## ANÁLISE DAS DOENÇAS RELACIONADAS AO DNA MITOCONDRIAL

Há casos ainda em que estão associados à mutação A3243G, presença de diabetes herdada da mãe; surdez neuro-sensorial, que é geralmente associado a um padrão de distrofia macular, que na maioria dos casos é assintomática, mas pode ocorrer em alguns casos cegueira noite, fotofobia e déficit visual. Esta mutação ponto é também pode estar associada à síndrome da encefalomiopatia mitocondrial com acidose láctica e episódios de AVC (MELAS) (SAMPEDRO *et al.*, 2009).

Como já explicitado, as doenças mitocondriais são consideradas multissistêmicas e têm na sua origem alterações do metabolismo energético celular. Tais patologias atingem principalmente o sistema nervoso central, o músculo esquelético ou ambos, sendo por conseguinte na grande maioria encefalomiopatias. Outros órgãos, como o coração, fígado, pâncreas, olho e rim podem também ser afetados, durante o curso da doença. (FERREIRA;AGUIAR;VILARINHO,2008).

Assim, há casos como o relatado por MORY *et al* (2012), em que o paciente durante o acompanhamento de MIDD, apresentou hipoaldosteronismo hiporreninêmico, supõe-se que seja devido ao dano mitocondrial nas células justaglomerulares que é mais acentuado do que em outras células do rim.

A suplementação de L-carnitina, coenzima Q10, tiamina, succinato, ácido fólico, azul de metileno e arginina, por exemplo, foram propostas como estratégia terapêutica em doenças mitocondriais, mas devido o baixo número de indivíduos afetados, estes tratamentos têm sido estudadas em ensaios, muitas vezes, sem um grupo controle adequado. Recentemente, novas terapêuticas voltadas para o estímulo da biogênese mitocondrial, regulação da fusão / cisão mitocondrial vêm sendo alvo de estudos (CATALDO *et al*,2013).

O Glaucoma é uma doença neurodegenerativa que se encontra entre as principais causas de cegueira. Caracteriza-se pela perda acelerada de células ganglionares da retina e seus axônios. A prevalência do glaucoma de ângulo aberto cresce com o avançar da idade. Assim, estudos apontam que a disfunção mitocondrial relacionada com a idade têm um papel importante na etiologia dessa doença. Isso torna as células ganglionares da retina mais suscetíveis às lesões devido à redução da energia disponível para processos de reparação, que predispõe à apoptose. No entanto, a fisiopatologia do glaucoma precisa ser bem elucidada para que seja possível desenvolver tratamentos mais eficazes, visando a proteção do nervo óptico e diminuição da perda da visão (KONG *et al.*,2009; REIS; SILVA; RODRIGUES.,2013).

## ANÁLISE DAS DOENÇAS RELACIONADAS AO DNA MITOCONDRIAL

A Síndrome de Leigh também é uma desordem de origem mitocondrial (há transmissão também recessiva ligada ao X e autossômica recessiva), é conhecida como encefalomielopatianecrosante subaguda, encefalopatia necrosante de Leigh e encefalomielopatianecrosante de Leigh, assim integra o grupo das encefalopatias mitocondriais. A fisiopatologia dessa doença está relacionada à alteração que ocorre no metabolismo energético, sendo a principal causa de defeito na fosforilação oxidativa e geração de ATP celular (ROMA,2008).

Mutações de ponto envolvendo a transcrição T-G e T-C na posição 8993 ou transição A-G na posição 8344, têm sido descritos associados a esta síndrome, provocando alteração do complexo piruvato desidrogenase, assim como dos cinco complexos que constituem a cadeia respiratória. Assim, o diagnóstico dessa síndrome pode ser sugerido, inicialmente, pelas manifestações clínicas, e firmado com os exames complementares, como a Tomografia computadorizada de crânio e a Ressonância magnética, além da quantificação dos níveis de lactato e piruvato no sangue (que deverão estar elevados) e do aminograma plasmático (ROMA,2008).

O início dos sinais clínicos ocorre em geral nos primeiros dois anos de vida, podendo ocorrer manifestações no adulto jovem. Caracteriza-se em crianças menores de um ano de idade com perda do controle da cabeça, hipotonia, deficiência de sugar, anorexia, vômitos, irritabilidade e convulsões. Os sinais e sintomas tendem a agravar-se até óbito, que ocorre entre os 6 e 7 anos, geralmente, embora existam relatos de portadores que viveram até a terceira década de vida. Por ser uma doença rara e de curso progressivo, torna-se fundamental o diagnóstico precoce para início do acompanhamento multidisciplinar e tratamento farmacológico e fisioterápico, para que se tenha o retardando do aparecimento das alterações características da síndrome com o comprometimento neurológico e motor. (ROMA *et al* ,2008; NASCIMENTO; KRUEGER; NEVES,2013)

Há casos raros, na literatura de associação de Neuropatia óptica hereditária de Leber (caracterizada por perda bilateral visual que se desenvolve durante a segunda década de vida) com a síndrome de Leigh, estudou-se um caso de uma criança do sexo feminino de cinco anos que apresentava achados clínicos e neurorradiológicos remanescentes de Síndrome de Leigh e desenvolveu essa perda da visão, ambas as disfunções estão relacionadas à mutações no mtDNA (FRUHMANN *et al*,2011)

A ptose miogênica adquirida (é apenas um dos tipos de ptose palpebral adquirida) também é considerada uma miopatia mitocondrial. Trata-se de uma alteração

anatômica caracterizada pela posição da pálpebra superior (PS) abaixo de sua posição normal. A ptose miogênica é relativamente rara e se manifesta de forma grave com reduzida ou ausente função do músculo levantador da PS, redução da motilidade ocular extrínseca e da força muscular facial. O tratamento de escolha é cirúrgico com a transposição da rima palpebral que visa melhorar a qualidade de vida desses pacientes, já que essa miopatia mitocondrial têm cunho progressivo, e ocasiona pela diminuição da motilidade ocular extrínseca e ptose palpebral grave (LUCCI *et al*,2009).

A síndrome de Kearns-Sayre, descrita desde 1958, têm como fatores causais alterações no mtDNA, o defeito mais comum observado é uma ampla deleção entre 1,3 a 8 kilobases do braço do mtDNA. Trata-se uma doença neuromuscular caracterizada por um início antes dos 20 anos idade, manifesta-se com sintomas de fraqueza muscular de membros superiores e inferiores, fadiga, ptose palpebral e baixa da acuidade visual. Além disso, o indivíduo afetado apresenta oftalmoplegia externa progressiva, ptose palpebral moderada a acentuada, degeneração da retina e epitélio pigmentar. Pode apresentar ainda, disfunções multissistêmicas como sinais de disfunção cerebelar como ataxia, bloqueio de condução cardíaco sintomático, diabetes mellitus e surdez (RAMÍREZ-MIRANDA *et al*, 2008; ZAGO FILHO, SHIOKAWA,2009)

Deve-se diagnosticar precocemente essa síndrome bem como fazer o diagnóstico diferencial com outras patologias, já que muitos pacientes desenvolvem bloqueio de condução cardíaco súbito, assim como demência e distúrbios de equilíbrio. Patologias como as síndromes de Usher, Laurence-Moon, Bardet-Biedl, doença de Batten, doença de Refsum e síndrome de Sênior-Loken, têm em comum a retinose pigmentar com a Síndrome de Kearns-Sayre; assim, como com as miopatias inflamatórias, outras doenças mitocondriais e distonias neuromusculares (ZAGO FILHO;SHIOKAWA, 2009).

Manifestação de sintomas psicóticos seguidos de síndrome demencial grave também estão relacionadas a alterações no mtDNA (mais especificamente deleções), embora sejam raros, deve-se considerar encefalomiopatia mitocondrial no diagnóstico diferencial dos casos de demência precedido por distúrbios psiquiátricos, especialmente se as manifestações ocorrem antes da quinta década de vida. Assim, apesar da raridade, transtornos psiquiátricos podem estar associados à manifestação inicial de mitocondriopatia (VASCONCELOS *et al*.,2007).

Outra doença relacionada ao DNA mitocondrial é a miopatia mitocondrial, que tem como uma das principais manifestações a oftalmoplegia externa crônica

## ANÁLISE DAS DOENÇAS RELACIONADAS AO DNA MITOCONDRIAL

progressiva, que ocorre devido ao aumento do número de mitocôndrias na fibra muscular, aumento do tamanho ou a existência de inclusões cristalinas anormais destas mitocôndrias. Esta doença, quando pura, possui herança autossômica dominante, iniciando na infância, adolescência ou idade adulta. De acordo com Zanoteli, amiopatiamicondrial ocorre devido a um mutação no gene DNM2 (GREBOS, *et al* 2005; ZANOTELI, *et al* 2009).

Atualmente, as proteínas mitocondriais (MPs) tornaram-se um alvo atraente para estudo. Isso se deve ao número crescente de doenças humanas associadas à disfunção mitocondrial. Em estudo realizado no Japão, em 2014, com 90 crianças portadoras de desordem da cadeia respiratória mitocondrial (MRCR), foram identificadas as mutações causais em MCDR, mostrando a importância de estudar essa doença a fundo, não apenas as suas mutações, mas sim toda a cadeia (UEHARA, *et al.*, 2014).

A síndrome MELAS (Miopatia Mitocondrial, Encefalopatia, Acidose Láctica e Episódios Tipo AVC) é uma doença mitocondrial neurodegenerativa, de transmissão materna, de desenvolvimento progressivo e com um fenótipo clínico muito variável. A MELAS caracteriza-se por retardo de crescimento, convulsões generalizadas ou focais e episódios que parecem AVC isquêmico ou acidente isquêmico transitório, que podem progredir para encefalopatia progressiva e acidose láctica. Cerca de 80% dos pacientes com MELAS têm mutação pontual no sítio 3243 ou em algum outro locus, que codificam RNA de transferência. Alterações no genoma mitocondrial das células endoteliais de vasos cerebrais provavelmente são a base para os episódios isquêmicos e enxaquecas. As mutações mais comuns nos pacientes com MELAS são A3243G, A3253G, C3256T, T3271C e T3291C, tanto em homoplasmia quanto em heteroplasmia (LORENZONI *et al.*, 2009); (MARÍN *et al.* 2010).

Realizou-se um estudo com 38 pacientes no Brasil, onde objetivava-se mostrar que os relatos de acidente vascular cerebral com etiologia indeterminada em pacientes jovens estavam conexos com mutações relacionadas à síndrome de MELAS (mutações mitocondriais A3243G e T3271C em 38 indivíduos jovens). Porém, o estudo mostrou que não há utilidade em pesquisar estas mutações para diagnosticar formas oligossintomáticas de MELAS em acidentes vasculares cerebrais criptogênicos na ausência de características da síndrome (CONFORTO *et al.*, 2007).

Outro estudo, realizado na Colômbia, em 2010, mostrou o comportamento da mutação do DNAmT A3243G em algumas famílias da cidade de Antioquia. Nesse caso, 34 pacientes foram estudados e também os seus familiares. A mutação estava presente

não só nos pacientes, mas também em alguns membros de sua família, mostrando também uma possível influência do ambiente na replicação mitocondrial desses genes. (MARÍN *et al.* 2010).

### 4. CONCLUSÃO

Os órgãos que necessitam de grande quantidade de energia, como o tecido muscular e nervoso, células retinianas e cocleares são mais comumente acometidas por disfunções no DNA mitocondrial, como mutações, por dependerem substancialmente do processo de fosforilação oxidativa. Como essas alterações afetam vários órgãos, há uma considerável diversidade de doenças mitocondriais com manifestações clínicas variáveis que vão desde a surdez até síndromes que causam comprometimento neurológico que reduz os anos de vida do indivíduo como nas encefalomielopatias.

O conhecimento da genética, da bioquímica e das manifestações clínicas dessas doenças é necessário, embora sejam doenças raras em nosso meio, para estabelecer um diagnóstico diferencial com outras patologias e iniciar um tratamento adequado. Assim, é fundamental, também que mais estudos sejam realizados acerca dessas doenças para subsidiar sua investigação clínica e terapêutica apropriada.

REFERÊNCIAS

- CATALDO, L. R. *et al.* Heteroplasmia de lamutacióndel ADN mitocondrial m.3243A>G en la diabetes y sordera de herencia materna. **Rev. méd. Chile** [online],v.141, n.3, p. 305-312, 2013.
- CRISPIM, D. *et al.* Prevalence of 15 mitochondrial DNA mutations among type 2 diabetic patients with or without clinical characteristics of maternally inherited diabetes and deafness. **Arq Bras EndocrinolMetabol** . São Paulo, v. 52, n. 8,2008.
- CONFORTO, A. B. *et al.* Mutações relacionadas à síndrome de MELAS em pacientes jovens com acidente vascular cerebral de etiologia indeterminada. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**,v.65, n.2b, p. 371-376,2007.
- FERREIRA, M.; AGUIAR, T. ;VILARINHO, L. Cadeia Respiratória Mitocondrial Aspectos Clínicos, Bioquímicos, Enzimáticos e Moleculares Associados ao Déficit do Complexo I. **ArqMed** ,v.22, n.2-3, p. 49-56,2008.
- FRUHMANN, G. *et al.* Atypical presentation of Leigh syndrome associated with a Leber hereditary optic neuropathy primary mitochondrial DNA mutation. **Mol Genet Metab.**,v. 103, n.2, p.153-60,2011.
- GREBOS, S. P. *et al.* Miopatia mitocondrial: relato de dois casos. **Arq. Bras. Oftalmol.**, vo.68, n.5, p. 675-678, 2005.
- KONG, G.Y. *et al.* Mitochondrial dysfunction and glaucoma. **J Glaucoma**, v.18,n. 2, p. 93-100, Fev,2009.
- KUMAR, V.*et al.* **Robbins e Cotran: Patologia - Bases patológicas das doenças**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.
- LORENZONI, Paulo José *et al.* MELAS: clinical features, muscle biopsy and molecular genetics. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, v.67, n.3a, p. 668-676,2009.
- LUCCI, L. M.D. *et al.* Transposição da rima palpebral em ptose miogênica mitocondrial. **Arq. Bras. Oftalmol.** , v.72, n.2, p. 159-163,2009.
- MANIGLIA, L. P. *et al.* Rastreamento da mutação mitocondrial A1555G em pacientes com deficiência auditiva sensorineural. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.** , v.74, n.5, p. 731-736,2008.
- MARIN, M. V. P. *et al.* Comportamiento de lamutacióndel mtDNA A3243G en dos familiasantioqueñas de pacientes diagnosticados conel síndrome MELAS. **Iatreia**, v.23, n.1, p. 21-33, 2010.
- MEZA, G *et al.* Mutações em DNA mitocondrial, hipoacusia e tratamento de mexicanos com aminoglicosídeos. **Braz. j. otorhinolaryngol.** , v.77, n.5, p. 573-576, 2011.

## ANÁLISE DAS DOENÇAS RELACIONADAS AO DNA MITOCONDRIAL

MORY, P. B. *et al.* Maternally-inherited diabetes with deafness (MIDD) and hyporeninemic hypoadosteronism. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v.56, n.8, p. 574-577, 2012.

NASCIMENTO, C. E.; KRUEGER, E.; NEVES, E. B. Tratamento fisioterápico na síndrome de Leigh: estudo de caso. **J Health Sci Inst.**, v. 31, n. 3, p. 330-4, 2013.

NASSEH, I. E. *et al.* Doenças mitocondriais. **Rev. Neurociências**, v.9, n.2, p. 60-69, 2001.

NUSSBAUM, R.L. *et al.* **Thompson & Thompson – Genética Médica**. 7 ed. São Paulo: Elsevier, 2008.

PLATTO, V.B. *et al.* Genética molecular da deficiência auditiva não síndrômica. **Rev Bras Otorrinolaringol**. v.71, n.2, p. 216-23, mar./abr, 2005.

POSTAL, M. *et al.* Mutação mitocondrial C1494T, deficiência auditiva e uso de antibióticos aminoglicosídeos. **Braz. j. otorhinolaryngol.**, v.75, n.6, p. 884-887, 2009.

PUPO, A. C. *et al.* Estudo de família brasileira portadora de deficiência auditiva sensorineural não-sindr mica com herança mitocondrial. **Rev Bras Otorrinolaringol**, v.74, n.5, p.786-9, 2008.

RAMIREZ-MIRANDA, A. *et al.* Detección de delecciones en DNA mitocondrial heteropl smico por medio de PCR en el Síndrome de Kearns-Sayre. **Arch Soc Esp Oftalmol**, v.83, n.3, p. 155-160, 2008.

REIS, L. M.; SILVA, R. E. ; RODRIGUES, F. W. Influência do DNA mitocondrial no glaucoma primário de ângulo aberto sob a visão da cienciometria. **Rev. bras. oftalmol.**, v.72, n.5, p. 301-306, 2013.

1. ROMA, A. C. ; PEREIRA, P. R. A.A.; DANTAS, A. M. Síndrome de Leigh: relato de caso. **Arq. Bras. Oftalmol.**, v.71, n.1, p. 118-121, 2008.

RUIZ-SIEBALD, P., CANALES F, Pilar. Enfermedades mitocondriales: diagnóstico diferencial de enfermedad cerebrovascular en adulto joven a propósito de un caso. **Rev. chil. neuro-psiquiatr**. v.51, n.1, p. 25-31, 2013.

SALLES, J. E. N. *et al.* Diabetes mellitus associado   muta o mitocondrial A3243G: freq ncia e caracteriza o clínica. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 51, n. 4, Junho, 2007.

SAMPEDRO, A. *et al.* Diabetes de herencia materna y sordera. **Arch Soc Esp Oftalmol**, v.84, n.7, p. 359-361, 2009.

SERVIDEI, S. Department of Neurology, Mitochondrial encephalomyopathies: gene mutation. **Neuromusc Disord**, v.11, p332-7, 2001.

SILVEIRA, M. R. M. ; GIL, D. Avalia o audiológica na doença mitocondrial: relato de dois casos. **Rev. CEFAC**, v.10, n.4, p. 598-602, 2008.

## ANÁLISE DAS DOENÇAS RELACIONADAS AO DNA MITOCONDRIAL

SOUZA, C.F.M. **Um estudo clínico, bioquímico, histoquímico e genético-molecular de pacientes com doenças do DNA mitocondrial.** Tese de Doutorado. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Curso de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular, 2005.

UEHARA, N. et al. New MT-ND6 and NDUFA1 mutations in mitochondrial respiratory chain disorders. **Ann ClinTransl Neurol.** v.1, n. 5, p.361-9, maio/2014.

VASCONCELLOS, L. F. R. *et al.* Síndrome psicótica evoluindo com demência como manifestação clínica de deleção do DNA mitocondrial. **Arq. Neuro-Psiquiatr.** v.65, n.1, p. 114-117,2007.

ZAGO FILHO, L.A.; SHIOKAWA, N. Síndrome de Kearns-Sayre: relato de dois casos. **Arq. Bras. Oftalmol.** v.72, n.1, pp. 95-98,2009.

ZANOTELI, E. et al. Mitochondrial alterations in dynamin 2-related centronuclear myopathy. **Arq. Neuro-Psiquiatr.** v.67, n.1, p. 102-104,2009