

## DISTÚRBIOS DO METABOLISMO MITOCONDRIAL E SUAS IMPLICAÇÕES PARA O APARELHO LOCOMOTOR E O CORAÇÃO: PARTE I

PAULO EURÍPEDES MARCHIORI, GIANCARLA GAUDITANO, LAÍS LAGE FURTADO DE MENDONÇA, MILBERTO SCAFF, JOSÉ ANTONIO F. RAMIRES

A organização estrutural dos seres vivos permite a extração de substâncias do meio ambiente, das quais obtêm a energia necessária para a homeostase da máquina biológica, com produção de vários tipos de energia. Estas são geralmente interconvertíveis, exceto a calorífera, apenas parcialmente conversível a outros tipos em alguns sistemas termodinâmicos. Para os organismos vivos, que permanecem em temperatura relativamente constante, devemos considerar: 1) energia calorífera, para manter a temperatura corporal; 2, energia livre, disponível para realizar trabalho necessário, invertendo um processo ordinariamente espontâneo ou rompendo um estado naturalmente em equilíbrio.

A principal fonte de energia na célula é representada pela oxidação da glicose e ácidos graxos, formando dióxido de carbono e água no interior das mitocôndrias. Os dois metabólitos precisam ser convertidos preliminarmente a acetato (acetil-coenzima A), liberando energia útil. A principal fração de energia, entretanto, é produzida pela oxidação ulterior de unidades de acetato.

Durante a oxidação, átomos de hidrogênio, resultantes de metabólitos, são conduzidos ao longo de uma cadeia de catalizadores de oxidações, levando à formação de adenosina-trifosfato (ATP), rico em energia facilmente liberada e utilizada nas atividades celulares. As reações de oxidação, em relação a todas as demais reações bioquímicas que podem ocorrer em ambiente fisiológico, são as que proporcionam o maior rendimento energético por mol de compostos. Talvez seja por esse motivo que os organismos vivos, em todos os graus de complexidade, utilizem as oxidações como principal fonte de energia.

As reações de fosforilação oxidativa para a obtenção de energia ocorrem quase que exclusivamente no interior da mitocôndria<sup>13</sup>.

### Mitocôndrias

As mitocôndrias são dificilmente visíveis no microscópio óptico<sup>4</sup>. A microscopia eletrônica permite

verificar que as mitocôndrias são delimitadas por duas membranas, sendo a externa lisa, enquanto a membrana interna forma projeções para o seu interior, conhecidas como cristas mitocondriais. A extensão das cristas pode variar nos diferentes tipos celulares, pois parecem estar relacionadas com a função celular dos diferentes tecidos<sup>5</sup>.

As membranas mitocondriais formam dois compartimentos: a) interno, ocupado por fluido usualmente mais denso que o citoplasma circunjacente; e b) a matriz mitocondrial, onde estariam localizadas as enzimas do ciclo de Krebs. As enzimas oxidativas da cadeia respiratória e as enzimas fosforilativas estão ligadas à membrana interna mitocondrial<sup>3-5</sup>.

O número de mitocôndrias é variável com a função celular. As células mais ativas consomem mais energia e apresentam grande parte do volume ocupado por essa organela, pois o ATP é produzido sempre próximo ao local de consumo<sup>5</sup>.

A matriz mitocondrial é rica em proteínas e contém um ou mais filamentos circulantes de ácido desoxirribonucléico (DNA) e grânulos arredondados densos de elétrons. O ADN da mitocôndria é semelhante ao "cromossoma" das bactérias: tem a forma de filamentos circulares e não está ligado a proteínas. A matriz possui ribossomas sintetizados na própria mitocôndria. São menores que os citoplasmáticos e das mesmas dimensões dos ribossomas bacterianos. A mitocôndria sintetiza seu ADN e é capaz de transcrevê-lo em ácido ribonucléico (RNA).

O DNA mitocondrial é de dupla hélice (mtDNA) e tem seu próprio sistema de translocação e transcrição. O mtDNA codifica 13 polipeptídeos e o DNA nuclear controla a síntese de 90% das proteínas mitocondriais. Os polipeptídeos codificados e conhecidos de origem mitocondrial estão localizados no interior da membrana mitocondrial, onde se encontram sob a forma de subunidades de complexos oligoméricos<sup>7</sup>. Os componentes da cadeia transportadora de elétrons localizam-se dentro da membrana interna, enquanto as enzimas do ciclo de Krebs e das oxidações de ácidos graxos (AG), na matriz mitocondrial. A membrana ex-

Trabalho realizado nos Departamentos de Neurologia, Clínica Médica e no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

terna da mitocôndria é pobre em enzimas 3-s. Os complexos oligoméricos incluem três grandes subunidades: citocromo-c-oxidase (subunidades I e III), a apoproteína do citocromo-b (tanto bt como bk) e uma subunidade de ATPase<sup>7</sup>.

Na formação do zigoto, todas as mitocôndrias provêm do óvulo da mãe e, portanto, o genoma mitocondrial parece ser transmitido por herança materna de maneira “vertical”, não mendeliana<sup>7</sup>. A transmissão materna estrita do mtDNA tem sido documentada em herança através de ensaios com DNA plaquetário<sup>6</sup>. Assim, as alterações patológicas dependentes do mtDNA devem ser transmitidas por herança materna e apenas as filhas poderão transmitir o defeito herdado, apesar de todos os filhos serem afetados. A expressão fenotípica de um gen codificado pela mitocôndria depende das mutações do mtDNA contidas na célula, já que elas podem ocorrer a cada divisão mitocondrial, sendo mais freqüente que a duplicação celular<sup>5,6</sup>.

**Metabolismo Mitocondrial para a Geração de Energia**

A energia utilizada pelas células provém de aminoácidos (AA), ácidos graxos (AG) e carboidratos (fig. 1).

O metabolismo dos carboidratos, principal fonte de energia, ocorre no citoplasma através da glicólise e glicogenólise. A glicólise ocorre em anaerobiose e possui baixo rendimento energético, com o fornecimento de apenas duas moléculas de ATP para cada molécula de glicose. É pouco utilizada em condições normais, porém apresenta a vantagem de ser um processo rápido, que é acionado frente à necessidade de fornecimento imediato da energia, como nos esforços musculares. O produto final da glicólise é o ácido pirúvico, que em condições anaeróbicas é reduzido a L-lactato pela desidrogenase láctica e pelo nucleotídeo adenina difosfato desidrogenase (NADH).

Em presença de oxigênio, o ácido pirúvico é transportado do hialoplasma para a matriz mitocondrial e é oxidado a CO<sub>2</sub> e água, ao invés de reduzir-se a lactato. Se um período de anaerobiose for seguido por outras de aerobiose, o lactato acumulado se oxida a piruvato por ação da desidrogenase láctica, sendo a adenina nicotinamida dinucleotídeo (NAD) o aceptor de hidrogênio. Portanto, em qualquer caso, o piruvato é o composto inicial a ser considerado no metabolismo aeróbico estrito dos hidratos de carbono.

No interior da matriz mitocondrial, o piruvato, através de reações de desearboxilação oxidativa, transformam-se em acetil-coenzima-A que, além de sua participação na oxidação dos carboidratos, se forma ao curso do catabolismo dos AG e de certos aminoácidos<sup>2,3,6,8</sup>.

Os AG são catabolizados originalmente por oxidação. A degradação dos AG inicia-se no citosol, onde são “ativados” para a forma de ésteres-CoA. Subseqüentemente, são transportados para o interior da mitocôndria, através da membrana mitocondrial, por

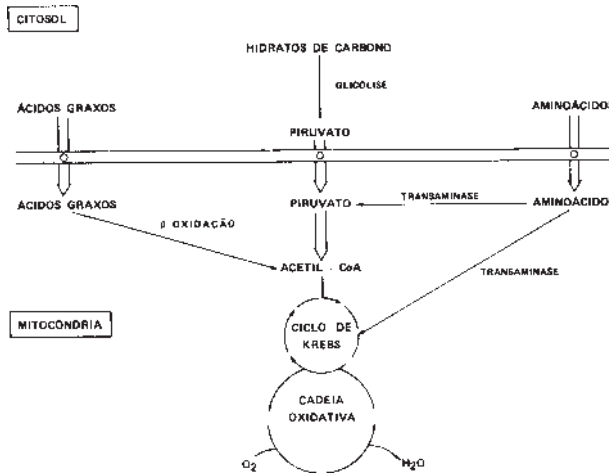


Fig. 1 - Representação esquemática do metabolismo mitocondrial. CoA = Coenzima A; NAD = Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo; NADH = Nicotinamida Desidrogenase.

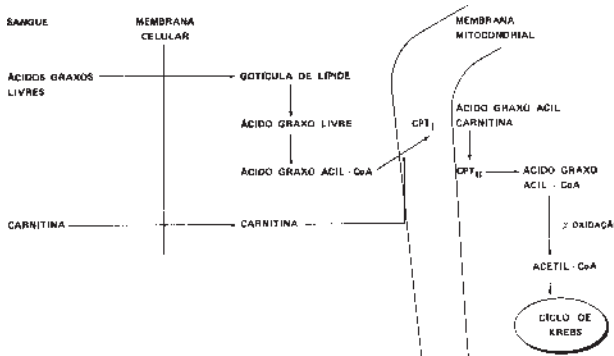


Fig. 2 - Representação esquemática do metabolismo lipídico. CPT = Carnitina Palmitoil Transferase.

carreador molecular, representado pela camitina e pelas enzimas carnitina-palmitoil-transferase I (CPTI), localizada na face interna da membrana externa, e carnitina-palmitoil-transferase II, na face interna da membrana interna mitocondrial. Uma vez na matriz mitocondrial, os AG são degradados a acetil-CoA, através de reações de beta-oxidação (fig. 2)<sup>3,5-7,9,10</sup>.

A acetil-coenzima-A na matriz mitocondrial entra no ciclo de Krebs, ocorrendo sua oxidação através de uma série de reações enzimáticas, com liberação de oito íons de hidrogênio. Seis desses íons reduzem a NAD e dois reduzem a adenina flavina nucleotídeo (FAD), grupo prostético da succinato desidrogenase. Esses equivalentes reduzidos passam por uma série de carreadores na cadeia respiratória, através de uma seqüência de eventos de oxidação. O aceptor final de hidrogênio é o oxigênio molecular, resultando como produto final a água. Os quatro pares de átomos de hidrogênio são transportados para a reação final com o oxigênio molecular e liberam grande quantidade de energia, que é conservada na maior parte sob a forma de ATP, formado a partir da fosforilação oxidativa do difosfato de adenosina (ADP) (fig. 3).

De acordo com a hipótese químico-osmótica de Mitchell, durante o transporte de elétrons pela cadeia respiratória, forma-se gradiente de pH e carga elétrica, através da membrana interna da mitocôndria. Essa força motiva de prótons é a origem primária de energia para a formação de ATP, e é catalizada da ATPase<sup>2,6,7,11</sup>.

A oxidação de substratos dependentes de NAD envolve a cadeia respiratória como um todo, formando três moléculas de ATP para cada átomo de oxigênio reduzido. Por outro lado, a oxidação dos substratos dependentes de FAD envolve apenas os últimos dois sítios fosforilativos e resulta em duas moléculas de ATP<sup>2,5,6,11</sup>.

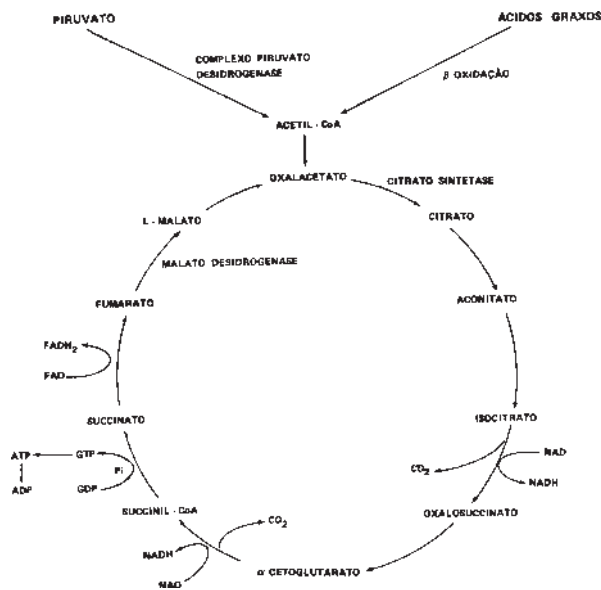


Fig. 3 - Representação do ciclo de Krebs.

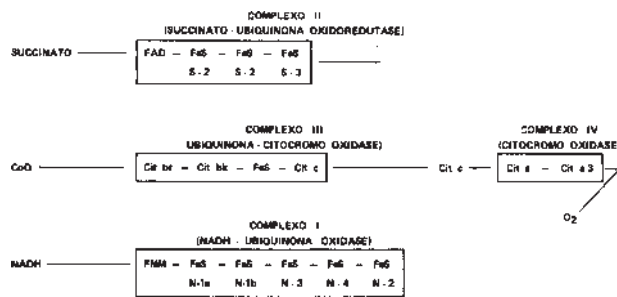


Fig. 4 - Representação da cadeia respiratória mitocondrial.

### Cadeia Respiratória

Quatro tipos de enzimas de oxidação-redução, ou proteínas de transferência de elétrons, participam do fluxo de elétrons de substratos orgânicos para o oxigênio molecular: 1) desidrogenases ligadas à piridina, que requerem NAD ou NADP como coenzimas; 2) desidrogenases ligadas à flavina adenina-dinucleotídeo (FAD) ou flavina mononucleotídeo (FMN), como gru-

po prostético; 3) proteínas com ferro-enxofre (FeS); 4) citocromos que contêm grupos prostéticos de ferro-porfirina. Além dessas proteínas, a coenzima solúvel em lípidos, coenzima-Q, também funciona como transportadora de elétrons.

A cadeia respiratória é constituída por quatro sub-unidades ou complexos, cada um composto por várias proteínas (fig. 4). O complexo I (NADH-coenzima-Q redutase), carrega hidrogênio do NADH para a coenzima-Q. Esse complexo contém 26 polipeptídeos e o grupo prostético é a flavina mononucleotídeo e seis ou sete centros de ferro-sulfúrico, não heme. O complexo II (succinato-coenzima-Q-redutase) contém cinco polipeptídeos, incluindo a enzima dependente de FAD, succinato-desidrogenase, e alguns centros de ferro-sulfúrico não heme. O complexo III (coenzima-Q reduzida citocromo-c-redutase) carrega elétrons da coenzima-Q para o citocromo-c. É composto por 10 polipeptídeos e citocromo-b, que é uma hemoproteína. Dois tipos de citocromo-b têm sido identificados: o citocromo-bk que é rapidamente oxidado e o citocromo-bt, que reage mais lentamente. O complexo IV (citocromo-c oxidase) é composto por dois citocromos (a e a<sub>3</sub>), dois átomos de cobre, e pelo menos sete unidades protéicas. A coenzima-Q e o citocromo-c atuam como unidades que fazem pequenas “viagens” entre os complexos e são também conhecidos como carreadores móveis (fig 4)<sup>2, 3, 5, 6, 11</sup>.

### DISTÚRBIOS MITOCONDRIAIS NAS MIOPATIAS

O conceito de miopatia mitocondrial, foi introduzido em 1962, por Luft e col<sup>12</sup>, com a descrição de quadro clínico de hipermetabolismo de origem não tireoidiana, acometendo mulher jovem, cujas manifestações clínicas podiam ser explicadas por disfunção mitocondrial. Através de estudos histológicos de fibras musculares, demonstraram-se alterações morfológicas. A nível bioquímico, detectou desacoplamento entre as reações de oxidação e fosforilação, com a conseqüente perda do controle fisiológico exercido pelo ADP na regulação da taxa respiratória mitocondrial. Deste modo, esta taxa ocorreria em níveis máximos, independente da fosforilação, e a energia produzida seria excessiva e não utilizada, liberada sob a forma de calor.

A partir de então, outras miopatias mitocondriais foram descritas, a maioria das quais fundamentada em alterações morfológicas das mitocôndrias, usualmente representadas por “ragged red fibers” observadas ao microscópio óptico pela coloração do tricromo de Gomori modificada. Porém, a definição de miopatia mitocondrial tendo como base somente critérios morfológicos é inapropriada por diversas razões: a) as alterações são inespecíficas e não distinguem as diferentes miopatias mitocondriais; b) não se restringem unicamente às síndromes resultantes de erros primários do metabolismo das mitocôndrias; c) não são encontradas em pacientes com erro definido do metabolismo mitocondrial, como na deficiência de carnitina

palmitoil-transferase (CPT) ou de piruvato desidrogenase (PDH).

De modo geral, a proliferação mitocondrial e os tras alterações estruturais parecem traduzir alterações da cadeia respiratória ou de distúrbios de acoplamento da oxidação-fosforilação, mas não parecem ocorrer nos defeitos de utilização do substrato. Apesar de todas as limitações, as alterações morfológicas são de importância diagnóstica e alertam o clínico para estudar a fosforilação oxidativa, de grande utilidade para a descoberta de diferentes defeitos na cadeia respiratória<sup>3,4,9,13</sup>.

Embora o termo miopatia mitocondrial seja inadequado para traduzir as alterações bioquímicas a nível mitocondrial, pois na maioria dos pacientes o músculo não é o único tecido alterado, os estudos bioquímicos e morfológicos são realizados, na maioria das vezes, se não exclusivamente, no músculo esquelético<sup>6,9</sup>.

As manifestações clínicas da doença podem estar presentes desde o nascimento ou exteriorizar-se tardiamente. Fraqueza muscular pode ser estática, progressiva ou reversível; oftalmoplegia externa progressiva, síndrome fâscio-escápulo-humeral; quadros de ataxia, demência e convulsões, entre outros<sup>9,14,15</sup>.

### Aspectos Laboratoriais

Alguns exames, embora não específicos, podem auxiliar a investigação diagnóstica: a) aumento das concentrações de ácido láctico sanguíneo, por defeito na utilização do piruvato no ciclo de Krebs, e b) aumento da utilização de glicogênio e atividade glicolítica no músculo, traduzindo defeito no metabolismo aeróbico. O piruvato pode ser reduzido a lactato pela lactato-desidrogenase ou é transaminado a alanina pela alanina-transaminase, aumentando os níveis de piruvato, lactato e alanina. Em concentrações normais ou discretamente elevadas de lactato, exercícios moderados em bicicleta ergométrica podem induzir a aumento desproporcional do lactato venoso. As concentrações de lactato podem também estar aumentadas no líquido cefalorraquidiano de pacientes com encetalomiopatia, sugerindo alteração funcional de mitocôndrias cerebrais.

Glicosúria, fosfatúria e aminoacidúria, em criança flácida com acidose láctica, pode ocorrer na deficiência da citocromo-c-oxidase.

Na última década, consideráveis avanços foram alcançados na identificação de defeitos bioquímicos específicos. As principais miopatias mitocondriais revelam disfunções de acordo com a fase de comprometimento metabólico mitocondrial: defeito na utilização do substrato, defeito de acoplamento da oxidação e fosforilação e defeito na cadeia respiratória. Anticorpos monoclonais às enzimas podem auxiliar na pesquisa do déficit enzimático.

### Defeitos na Utilização do Substrato

1) *Defeitos do metabolismo lipídico*, produzidos por deficiências de diversas enzimas, como a carnitina palmitoil-transferase (CPT). Descrita em 1973, é doença autossômica recessiva, mais freqüente em homens, manifestando-se geralmente na adolescência, sob a forma de mioglobinúria. Usualmente é precipitada por exercícios prolongados, jejum ou ambos, quando então os ácidos graxos de cadeia longa seriam necessários como fonte alternativa de substrato para o fornecimento de energia a nível muscular. Em sua ausência, o organismo lança mão do metabolismo protéico de fibras musculares.

2) A *deficiência de carnitina* foi descrita também em 1973, em mulher jovem com fraqueza progressiva e acentuada diminuição de carnitina no músculo esquelético, porém normal no soro. O quadro clínico assemelha-se sob a forma de fraqueza muscular nos membros e tronco, que geralmente se inicia na infância e apresenta graus variados de exteriorização. A biópsia muscular mostra acúmulo de inúmeras gotículas de gordura no citoplasma e mais abundantes nas fibras tipo I. Muito embora a coloração histoquímica pelo método de Sudan ou "Oil Red O" permita a verificação do depósito de gordura, apenas a dosagem de carnitina muscular confirma o diagnóstico. A reposição de L-carnitina e/ou o emprego de corticosteróides propiciam a entrada de ácidos graxos através da parede mitocondrial<sup>6,7,9,16</sup>.

3) *Deficiência sistêmica de carnitina*. A forma visceral manifesta-se por encefalopatia hepática recorrente na infância, geralmente desencadeada por alguma doença intercorrente, iniciando-se com vômitos, seguidos por estupor, letargia e coma. O quadro de fraqueza geralmente é de aparecimento tardio. Durante os ataques, detecta-se hipoglicemia, hiperamoniemia, elevação de enzimas hepáticas e níveis baixos de protrombina. A biópsia hepática e muscular mostra o acúmulo de lípidos. Os níveis de carnitina encontram-se baixos no fígado, músculo e soro. Por tratar-se de doença com tratamento efetivo, através da administração crônica de carnitina, seu diagnóstico é de grande importância<sup>6,9,16</sup>.

4) *Alterações do metabolismo do piruvato*. A deficiência de piruvato carboxilase associa-se a quadros de retardo do desenvolvimento, convulsões e hipotonia generalizada. O defeito enzimático não foi documentado no músculo, mas o envolvimento bioquímico desse tecido é sugestivo, pela falta das isoenzimas-tecido específicas. As alterações histológicas a nível muscular consistem no acúmulo de gotículas de gordura nas fibras tipo I. As mitocôndrias parecem normais<sup>6,7,9,16</sup>.

5) *Deficiência de piruvato desidrogenase (PDH)*. A PDH é um complexo multienzimático, envolvendo cinco enzimas, duas das quais, a quinase e a fosfatase, regulam a atividade de fosforilação e desfosforilação do primeiro componente da enzima. Duas síndromes

estão associadas a sua deficiência: a) acidose láctica congênita, retardo de desenvolvimento, hipotonia generalizada e morte na infância acompanhada por grave deficiência da PDH; b) quadro de ataxia intermitente nas deficiências parciais de PDH<sup>2, 6, 7, 9</sup>.

#### Defeitos de Acoplamento da Oxidação e Fosforilação

O exemplo mais característico de alteração do acoplamento da oxidação-fosforilação é a doença de Luft ou hipermetabolismo não tireoidiano, com manifestação clínica variável, grande aumento do metabolismo basal e função tireoidiana normal. O eletrocardiograma revela taquicardia sinusal e a eletromiografia apresenta padrão miopático. A biópsia muscular mostra "ragged red fibers" e acentuado aumento de enzimas oxidativas. A microscopia eletrônica evidencia algumas mitocôndrias com tamanho e estrutura normais, mas outras apresentam-se aumentadas, com diversos tipos de inclusões. Estudos de fosforilação oxidativa em mitocôndria muscular isolada, evidenciaram taxa respiratória máxima, mesmo na ausência de ADP, independente da fosforilação, sendo a energia dispendida sob a forma de calor, causando hipermetabolismo e hipertermia. Em nenhum caso evidenciou-se a existência de um fator desacoplador no músculo e a anormalidade detectada parecia ocorrer por defeito intrínseco da mitocôndria<sup>7, 9, 12, 18</sup>.

#### Defeitos na Cadeia Respiratória

A cadeia respiratória é composta por cinco complexos ou subunidades; em todos eles, com exceção do complexo II, foram encontrados defeitos diversos, demonstrados através de estudos da fosforilação-oxidativa, espectros de citocromos reduzido-minus-oxidado e ensaios enzimáticos. O estudo combinado desses ensaios pode indicar o local do defeito, porém a definição da alteração a nível molecular ainda não foi conseguida em nenhum dos pacientes estudados.

1) *Defeitos do complexo I-A* grande maioria dos indivíduos afetados apresentava quadro miopático isolado, com intolerância a exercícios, mialgias ou fraqueza, manifestações essas que se iniciaram na infância ou adolescência. Alguns defeitos detectados nesse complexo podem mais raramente manifestar-se sob forma de encefalomiopatia, traduzida por quadro demencial, atrofia óptica, oftalmoparesia e rigidez distônica. Esses pacientes apresentam "ragged red fibers" ao exame histoquímico muscular, porém miopatia não evidenciada ao exame clínico ou eletromiográfico. Estudos bioquímicos demonstraram diminuição da oxidação de substratos NAD-dependentes (glutamato e maleato), com oxidação normal de succinato que é FAD-dependente. A determinação da atividade enzimática da NADH-desidrogenase mostrou-se normal, assim como as concentrações intramitocondriais de NAD, sugerindo que os defeitos do complexo I, descritos até o momento, ocorram por alteração de uma das proteínas do grupamento ferro-sulfúrico não heme<sup>6, 7</sup>.

<sup>9, 16</sup>.

2) *Defeitos do complexo III* - Os nove casos descritos com deficiência do complexo III apresentavam sintomas musculares, em quatro sob a forma de mialgias, intolerância a exercícios, palpitações e falta de ar, com início na infância. Nos dois pacientes com miopatia, além da intolerância a exercícios e fraqueza de membros, observou-se envolvimento da musculatura extra-ocular, com ptose palpebral e oftalmoparesia. Os outros três apresentavam manifestações sistêmicas. Dois eram pai e filho, e ambos apresentavam fraqueza proximal, ataxia, arreflexia, oftalmoplegia externa progressiva, sinais piramidais e demência; finalmente, o último caso descrito desse grupo apresentava fraqueza, ataxia, mioclonias e demência. Estudos bioquímicos demonstraram que cinco pacientes não apresentavam o citocromo-b redutível, um tinha deficiência parcial de citocromo-b e ausência de citocromo-c<sub>1</sub> e, nos três casos restantes, não se encontraram anormalidades no espectro citocromático, sugerindo defeito na proteína do ferro-sulfúrico não heme, ou na Coenzima-Q<sup>6, 7, 19</sup>.

Interessante o ensaio realizado por Darley-USmar e col.<sup>20</sup>, no qual a mitocôndria muscular de um paciente com deficiência de complexo III, através do uso de anticorpos contra complexo III de coração bovino, apresentava defeito generalizado do complexo III, maior que o sugerido por análise do espectro citocromático e por ensaio enzimático. Terapêutica racional foi proporcionada a esse paciente, com a administração de menadiona (vitamina K3), que é rapidamente reduzida pela coenzima-Q, e ácido ascórbico (vitamina C), que é redutor do citocromo C, na tentativa de superar o déficit do complexo III, com excelente resposta clínica e melhora da capacidade do exercício<sup>19, 20</sup>.

3) *Defeito do complexo IV* - Diversas síndromes clínicas têm sido associadas à deficiência de citocromo-c-oxidase<sup>21</sup>, isoladamente no músculo, ou conjuntamente ao comprometimento de outros tecidos: a miopatia mitocondrial infantil fatal com ou sem comprometimento renal, a miopatia mitocondrial infantil benigna, a trichopoliodistrofia ou doença de Menkes, a encefalopatia mitocondrial, como a encefalomiopatia subaguda necrosante ou doença de Leigh, e a polidistrofia esclerosante progressiva ou doença de Alper.

A miopatia mitocondrial infantil fatal caracteriza-se por iniciar-se logo após o nascimento e a criança acometida apresenta hipotonia generalizada, com importante insuficiência respiratória e morte antes de um ano de idade. Ocorre acidose láctica acentuada, que representa importante achado diagnóstico. O quadro miopático pode ocorrer isoladamente, porém, é mais freqüentemente acompanhado por disfunção renal (síndrome de Toni-Fanconi-Debrè).

O estudo bioquímico desses pacientes mostra importante diminuição da atividade da citocromo-c-oxidase, e o estudo espectral em mitocôndria muscular

isolada demonstra falha de redutibilidade do

citocromo aa<sup>3</sup> associada a quantidade diminuída de citocromo-b. Alguns pacientes apresentam defeito parcial do citocromo-c-oxidase a nível renal.

Ao contrário dessa forma de evolução fatal da doença, algumas crianças com miopatia grave e acidose láctica logo após o nascimento podem melhorar espontaneamente, com normalização dos níveis de ácido láctico sérico. Os estudos histológicos na fase de estado da doença mostram aumento de mitocôndrias com acúmulo de lípidos e glicogênio; a coloração específica para citocromo-c-oxidase resulta positiva em menos de 5% das fibras musculares. Estudo imunohistoquímico realizado tanto na fase aguda como na fase de recuperação da doença é normal, sugerindo que as enzimas do complexo IV estão presentes no tecido, porém, por algum defeito isolado, há diminuição da atividade da citocromo-c-oxidase transitoriamente.

A diferenciação entre a miopatia mitocondrial fatal pela deficiência de citocromo-c-oxidase e a miopatia mitocondrial infantil de evolução benigna pode ser feita através de reação imunológica, na qual anticorpos contra citocromo-c-oxidase de coração humano são utilizados para demonstrar reatividade cruzada com extratos musculares ou com mitocôndria muscular isolada da criança doente. Crianças com miopatia de evolução fatal mostram baixa quantidade de material "cross-reativo", ao passo que a criança com miopatia mitocondrial infantil benigna mostra quantidades normais de material "cross-reativo" muscular<sup>6, 7</sup>.

A doença de Leigh ou encefalomiopatia necrosante subaguda, revela anormalidades respiratórias, choro fraco, disfunção alimentar, déficit visual e auditivo, ataxia, fraqueza hipotônica, deterioração intelectual e convulsões. O aparecimento da doença costuma ser precoce, embora algumas crianças possam apresentar desenvolvimento normal por alguns meses; a morte costuma ocorrer nos primeiros anos de vida. As alterações patológicas encontradas são focos bilateralmente simétricos de lesões necróticas, acometendo o tálamo, ponte, olivas inferiores e estendendo-se até as colunas posteriores da medula espinhal. Microscopicamente observam-se desmielinização, proliferação vascular e astrocitose. Nesses pacientes, usualmente consegue-se evidenciar deficiência de atividade da citocromo-c-oxidase e, embora o exame histológico muscular possa aparentemente ser normal, a microscopia eletrônica demonstra alterações morfológicas a nível mitocondrial<sup>6, 7</sup>.

A doença de Menkes ou trichopoliodistrofia é uma doença recessiva ligada ao X e caracteriza-se pela ocorrência precoce de convulsões, regressões do desenvolvimento, anormalidades do cabelo (Pili torti), tortuosidade das artérias, fragilidade óssea, hipopigmentação e instabilidade da temperatura corporal. O óbito costuma ocorrer antes dos três anos de idade.

Os pacientes portadores dessa afecção têm níveis baixos de cobre e ceruloplasmina, por defeito primário do transporte de cobre a nível intestinal. A maioria dos sintomas, porém, é atribuída à deficiência secundária de enzimas dependentes de cobre, uma das quais é a citocromo-c-oxidase, cuja atividade se encontra acentuadamente diminuída no cérebro, porém normal ou pouco alterada no músculo e no fígado<sup>6, 7</sup>.

## REFERÊNCIAS

1. Coelho AP-Biogenética. In Cantarow A, Schepartz B-Bioquímica. São Paulo, Edgard Blucher, 1973. p. 400.
2. Lehninger AL-Enzimas de oxidação e transporte de elétrons. In Lehninger AL-Bioquímica. São Paulo, Edgard Blucher, 1976, vol. 2, p. 340.
3. Lehninger AL-Forforilação oxidativa, estrutura mitocondrial e compartimentação do metabolismo respiratório. In Lehninger AL-Bioquímica. São Paulo, Edgard Blucher, 1976, vol. 2, p. 360.
4. Ham AW-O citoplasma. In Ham AW-Histologia. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1967, p. 130.
5. Carneiro J-Bases celulares para a fisiopatologia. In Marcondes, Sustovich-Ramos. Clínica Médica-Propedêutica e Fisiopatologia. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1984. p. 141.
6. Di Mauro S, Bonilla E, Zeviani M, Nakatawa M, De Vivo DC-Mitochondrial myopathies. *Ann Neurol*, 17: 521, 1985.
7. Di Mauro S, Miranda AF, Sakoda S, Schon EA, Servidei S, Shanske S, Zeviani M-Metabolic myopathies. *Am J Med Genet*, 25: 635, 1986.
8. Povia-Filho H-Metabolismo dos carboidratos. In Cantarow A, Shepartz B-Bioquímica. São Paulo, Atheneu, 1973. p. 421.
9. Levi JA-Comunicação Pessoal.
10. Coelho AP-Metabolismo de lípidios. In Cantarow A, Shepartz B-Bioquímica. São Paulo, Atheneu, 1973. p. 482.
11. Miller O-Oxidações biológicas. In Cantarow A, Schepartz B-Bioquímica. São Paulo, Atheneu, 1973 p. 374.
12. Luft R, Ikkos D, Palmieri G, Ernster L-A case of severe hypermetabolism of non-thyroid origin with a defect in the maintenance of mitochondrial respiratory control: a correlated clinical, biochemical, and morphological study. *J Clin Invest*, 41: 1776, 1962.
13. Cornelio F, Di Donato S-Enzyme deficiency myopathies. In *Muscularly Distrophies*. Amsterdam, Excerpta Medica, 1985. p. 135.
14. Yiannikas C, McLead JG, Pollard JD, Bavestock J-Peripheral neuropathy associated with mitochondrial myopathy. *Ann Neurol*, 20: 249, 1986.
15. Levy JA-Neuromiopatias. *Arq Neuropsiquiat*. (SP)44: 297, 1986.
16. Levy JA, Mion C, Levy JA-Diagnóstico e tratamento das miopatias metabólicas. *J Bras Med*, 47: 44, 1984.
17. Guazzi GC, Cornélio F, Ciacci G, D'Amore I, Federico A-Mitochondrial myopathy. In *Muscularly Myopathy-Muscularly Distrophies*. Amsterdam, Excerpta Medica, 1984. p. 151.
18. Haydar NA, Conn HL, Afifi A, Wakid N, Ballas S-Severe hypermetabolism with primary abnormality of skeletal muscle mitochondrial. *Ann Inter Med*, 74: 548, 1971.
19. Argov Z, Bank WJ, Maris J, Eleff S, Kennaway NG, Olson RE, Chance B-Treatment of mitochondrial myopathy due to complex III deficiency with vitamins K3 and C: a <sup>31</sup>P-NMR follow-up study. *Ann Neurol*, 19: 598, 1986.
20. Darley-Usmar VM, Kennaway NG, Buist NRM, Capaldi RA-Deficiency in ubiquinona-cytochrome C reductase in a patient with mitochondrial myopathy and lactic acidosis. Citado por: Di Mauro S, Bonilla E, Zeviani M, Nakatawa M, De Vivo DC-Mitochondrial Myopathies. *Ann Neurol*, 17: 521, 1985.
21. Bresolin N, Pegolo G, Bet L, Trevisan C, Armani M, Angelini C-Cytochrome C oxidase deficiency. In *Muscularly Distrophies*. Amsterdam, Excerpta Medica, 1984. p. 72.