

SÍNDROME DE MELAS: RELATO DE CASO

MELAS SYNDROME: A CASEREPORT

Rodrigo Benedetti Gassen¹ e Michele Rorato Sagrillo²

RESUMO

Existem muitas organelas dentro de uma célula eucariota, cada qual com a sua função, a mitocôndria é uma das que desempenham um papel essencial para a energia do nosso organismo como um todo. Devido a essa importância, se caso sua formação for deficitária, suas funções também serão, ocasionando síndromes. A síndrome em questão é MELAS ou Encefalomiopatia mitocondrial, que é caracterizada por acidose láctica e enfartes cerebrais. Mostra o sofrimento de uma família e seus cuidados a um ente que passa por muitos médicos até ser corretamente enviado a um geneticista, enfatizando a importância do diagnóstico precoce.

Palavras-chave: mitocôndria, genética, célula eucariota.

ABSTRACT

There are many organelles within an eukaryotic cell, each with its function. Mitochondrion is one which play an essential role for the energy of the human body as a whole. If its formation is deficient, its functions will also be, and they may cause syndromes. The one on evidence is the MELAS syndrome or Mitochondrial Encephalomyopathy, which is characterized by lactic acidosis and cerebral infarcts. The article shows the suffering of a family and the caring of one of its member who goes through many doctors before being correctly sent to a geneticist. It shows the importance of an early diagnosis.

Keywords: mitochondria, genetics, eukaryotic cell.

INTRODUÇÃO

O corpo humano é formado por trilhões de células, ambas com diferentes funções e diferentes formas, especializadas de acordo com o local em que se encontram. Existem algumas que se regeneram rapidamente como as da pele e outras que emitem impulsos elétricos como os neurônios fazendo as sinapses dos neurotransmissores.

Essas células só conseguem realizar todas suas funções devido ao que se encontra dentro dela, o seu DNA, um filamento muito fino que está dentro do núcleo celular na forma de cromossomos. Porém se por algum motivo, esse DNA é formado de maneira errada, na maioria das vezes, nós também seremos. Isso é a causa das mutações e doenças genéticas.

¹ Trabalho de Iniciação Científica - UNIFRA.

² Acadêmico do Curso de Farmácia - UNIFRA

³ Orientadora - UNIFRA.

A mitocôndria é uma das principais organelas que se encontram nas células. Elas têm diversas funções no metabolismo e biologia celular, entre elas a síntese de ATP, uma molécula de energia que é essencial para a sobrevivência do ser humano.

A síndrome de MELAS é um erro no DNA fazendo com que o núcleo não produza proteína suficiente para formar uma mitocôndria eficiente, consecutivamente um DNA mitocondrial falho, causando problema com todas as rotas metabólicas e funções da mitocôndria.

A partir dos estudos realizados na disciplina de Genética Médica, cursada no primeiro semestre de 2009, como atividade de aprovação na matéria e vontade própria, surgiu a ideia da elaboração de um artigo científico sobre a síndrome de MELAS. Devido ao pequeno número de relatos em artigos científicos e até mesmo em livros, a pesquisa ficou resumida em pouca referência bibliográfica, mas contou com relatos de parentes de um portador da síndrome que já foi a óbito. Foram realizadas entrevistas com a mãe e irmã do portador da síndrome, ambas acompanharam o mesmo até o momento de sua morte, revelando todas as vivências que tiveram com ele. Neste artigo, descreve-se um caso real da síndrome tratada, com o objetivo de relatar um caso de doença mitocondrial rara, que não possui relatos clínicos até agora publicados.

MITOCÔNDRIA

Uma das organelas mais importantes presente nas células eucarióticas, que é responsável por diferentes rotas metabólicas, sendo vital para as células e para todo o organismo que as contém. A mitocôndria está presente em órgãos e regiões de tecidos que necessitem de muita energia, como é o caso de músculos estriados e nos flagelos dos espermatozoides, mas também estão presentes em uma grande diversidade de células em menos quantidade.

As organelas são substituídas constantemente dentro das células para suprimir as que foram morrendo pelo uso, ou pelo crescimento celular. As proteínas da formação das mitocôndrias são provenientes tanto do DNA nuclear, quanto do DNA mitocondrial que faz uma pequena, mas importante contribuição. “Elas contêm DNA e os três tipos de RNA(rRNA, tRNA e mRNA) e todo o sistema molecular necessário para a síntese de algumas proteínas, além de seus mRNAs não formarem íntrons (partes que não codificam proteínas), mas só éxons (partes que são traduzidas em proteína) (JUNQUEIRA, 1998).

Segundo Champe (2006), a maior parte das proteínas mitocôndrias são sintetizadas no citoplasma, com o mRNA que veio do DNA nuclear e com ribossomos presentes no citoplasma. Diferente da síntese de proteínas que acontece na mitocôndria, quando os ribossomos utilizados estão presentes na matriz mitocondrial. A função das mitocôndrias está baseada na transformação de carboidratos, lipídios e demais moléculas em energia (ATP). Para isso faz uso de várias rotas metabólicas, e as mesmas provêm metabólitos importantes para outras rotas que não são exclusivas da mitocôndria.

DOENÇAS DO DNA MITOCONDRIAL

A estrutura da mitocôndria é formada principalmente de proteínas advindas do DNA nuclear, “as 13 proteínas formadas pelo DNA mitocôndria são as subunidades da fosforilação oxidativa” (SOUZA, 2001).

As mutações do DNA mitocondrial podem ser herdadas (maternamente) ou adquiridas como mutações somáticas. As doenças resultantes de mutações no DNA mitocondrial apresentam padrões distintos de herança devido a três aspectos do cromossomo mitocondrial: segregação replicativa, homoplasmia e heteroplasmia e a herança materna (NUSSBAUM et al., 2008).

A segregação replicativa tem como conceito a multiplicação do DNA mitocondrial e quando acontece a replicação celular, esse DNA é distribuído entre as células filhas. A homoplasmia seria a presença de um único tipo de DNA, pode ser mutante ou normal. A heteroplasmia quando existe a mistura de DNA mutante e normal. E a herança materna do DNA mitocondrial vem a ser exclusiva porque no momento da fecundação, quando o ovócito se liga ao espermatozoide, o mesmo que necessita de muita energia para a movimentação do flagelo, e por isso que nele que se encontra a bainha mitocondrial, o espermatozoide perde seu flagelo nessa entrada, perdendo junto com ele todas as mitocôndrias de origem paterna.

As mulheres portadoras de mutações de ponto heteroplasmáticas no mtDNA ou de duplicações do mtDNA, geralmente transmitem alguns mtDNA mutantes para seus descendentes. As mães com alta proporção de moléculas mtDNA mutantes provavelmente tem mais chances de ter descendentes clinicamente afetados (NUSSBAUM et al., 2008).

As causas das doenças que acometem o mtDNA são mutações gênicas pontuais, que ocorrem somente em um locus gênico específico, podendo envolver deleções, substituições, adição e perda de uma única base. Segundo Mcinnes (2008), existem três tipos de mutações foram identificadas no mtDNA: mutações de sentido trocado, mutações nos genes dos tRNA e rRNA e rearranjos gerando deleções e duplicações do mtDNA. O genoma do DNA mitocondrial sofre mutações em uma taxa cerca de 10 vezes maior em relação ao DNA nuclear, um fato, até o momento, inexplicado. As doenças clínicas resultantes de mutações do mtDNA são diversas, embora ocorra predominância de doenças neuromusculares.

Essas mutações ocorrem nas regiões codificantes de genes que alteram a atividade de proteínas da fosforilação oxidativa, todavia proibindo a mitocôndria de desempenhar sua principal função de formação de Adenosina-Trifosfato(ATP). Essas doenças podem caracterizar diferentes fenótipos clínicos, que são ordenados pelo local em que a mitocôndria está deficitária.

Geralmente acometem aqueles tecidos que dependem de uma fosforilação oxidativa intacta para satisfazer a alta demanda de energia metabólica. Conseqüentemente a produção diminuída de ATP caracteriza várias doenças do mtDNA, e provavelmente causando disfunção e morte celular (NUSSBAUM et al., 2008).

Assim foi constatado que os sistemas mais afetados são aqueles que necessitam de mais energia, e portando causando “encefalopatias, miopatias, ataxia, problemas oculares, perda de musculatura, insuficiência gastrointestinal, renal e cardíaca” (NUSSBAUM et al., 2008).

A mutação mais comum no mtDNA é a substituição 3243A>G no gene tRNA leucina UUR. Essa substituição é mais comumente associada ao fenótipo MELAS, uma acrônimo para encefalopatia mitocondrial com acidose láctica e episódios semelhantes a acidente vascular cerebral (NUSSBAUM et al., 2008).

Os estudos de Patel (2007), demonstram que crianças com a heteroplasmia de MELAS, geralmente têm intolerância a exercícios, crescimento lento, vômitos, convulsões, amnésia e algum problemas relacionados à visão e audição. A mutação que está presente em quase todos os casos é no ponto quente 3243 do tRNA da leucina, porém existam outras 2 mutações em locais diferentes que geram a mesma patologia. Devido à importância e gravidade da patologia descrita acima, segue-se o relato de um caso clínico de MELAS.

METODOLOGIA

A vontade de realizar o trabalho foi revelada aos familiares do paciente portador da síndrome de Melas (óbito) quando estes concordaram em relatar as manifestações clínicas apresentadas pelo paciente, bem como os exames realizados na época. Este termo de consentimento livre e esclarecido, bem como o termo de confidencialidade foi assinado pela mãe e irmã do paciente, familiares que foram entrevistadas para a elaboração do artigo.

A entrevista foi constituída de perguntas que abordavam os aspectos clínicos do paciente, progressão da doença, exames realizados, convivência com a família e aceitação pelos mesmos. Não foi construído um questionário prévio, pois além do grau de parentesco e afinidade, as perguntas decorriam de acordo com as respostas da família, que fizeram questão de enfatizar desde o aparecimento dos primeiros sintomas até o óbito.

HISTÓRICO DE CASO

F.R era um neonato sadio, teve uma infância normal como qualquer outra pessoa, exceto pela magreza característica que por muitas vezes foi tratada com suplementos alimentares e tônicos, mas quando iniciou a passagem pela adolescência começaram a aparecer alguns problemas na sua saúde. Quando completa 16 anos algumas manchas começam a aparecer em toda a sua extensão dérmica, petéquias vermelhas arredondadas e diminutas, então o mesmo é levado pela família em um médico de confiança, que solicita a realização de um exame de sangue, e notou-se que o número de plaquetas circulantes era muito abaixo do normal para a idade de F.R, e as suspeitas por uma doença de sangue

começam a aparecer. Os médicos não confirmam nada, apesar de pensarem ser um princípio de leucemia. O então o clínico geral encaminha F.R para um oncologista para a realização de análises mais elaboradas, são dois anos de estudos e exames até se descartar a ideia de leucemia.

Aos 18 anos, o paciente passa por uma cirurgia de retirada do baço que normaliza os números de plaquetas sanguíneas, então não apresentava mais sintomas, e as manchas não existiam mais, foi quando começaram a aparecer dores de cabeça insuportáveis, e que não cessavam, os remédios de uso comum não faziam efeito, então F.R é levado ao pronto socorro e é encaminhado a um Oftalmologista, pois pensam que as dores de cabeça poderiam estar relacionada a um problema de visão, e realmente R.F reclamava de sua visão, dizia que enxergada as coisas duplicadas, ou muito pequenas, porém nos exames nada aparentava ser uma doença, mas sim um simples problema ocular.

As dores de cabeça não paravam e depois de dias é levado ao hospital. É neste local que ocorre a primeira isquemia, deixando F.R totalmente desacordado por 13 dias. A família fica desesperada porque não são informados do que estava acontecendo com R.F, e quando vão visitá-lo o mesmo não sabe quem eles são. F.R tinha perdido a memória, não reconhecia os familiares, amigos e ninguém, e por muitas vezes não conseguia pronunciar palavras, as frases que formava eram sem nexos e totalmente não cognitivas.

O oncologista então no caso passa F.R para um neurologista, que começa com outra bateria de exames. Muitas tomografias são feitas, e as alterações assustam o médico, ele nunca tinha se deparado com um caso tão complicado, não tinha conhecimento sobre o assunto. Assim, toma decisões que estão em seu alcance, prescrevendo medicamentos antidepressivos, devido ao grau de nervosismo e pressão que F.R enfrentava agora com 19 anos.

Em todo esse meio tempo, F.R passa por mudanças em sua vida, pressão pela troca de cidade e troca de escola, mudam suas amizades e o ambiente, deixando o mesmo mais pressionado e angustiado. Depois de um ano da isquemia já está muito melhor na formatação de frases e no diálogo, porém no colégio não consegue mais acompanhar os colegas, e então passa a repetir a mesma série.

Com 20 anos desenvolveu crises de riso, começa a rir compulsivamente e muito alto, isso fazia com que perdesse as forças e se por acaso estivesse andando ou descendo uma escada se desequilibrava e acabava caindo no chão podendo sofrer fraturas ou cortes. Ficava inconsciente no momento da crise, não conseguia se lembrar do ato, e ficava bravo e frustrado quando alguém o ajudava a levantar, ou simplesmente contava o que havia ocorrido, por isso, e porque acabou se tornando alvo de chacota, passou a não frequentar mais a escola.

F.R passou a ser acompanhado por algum familiar agora 24 horas por dia, porque temiam que ele pudesse se machucar devido a duas crises. Também começou a se tratar com um urologista, pois mentalmente pensava estar urinado, porém nada nos exames revelava bexiga flácida ou outro problema, era tudo psicológico.

Mais tarde, com 21 anos F.R, começou a sentir mal estares gastrintestinais, como desconforto

na hora de evacuar e dores intestinais muito fortes ao se alimentar. Isso tudo evoluiu para vômitos rotineiros e então começou a ser tratado por uma médica gastroenterologista, que o acompanhou por toda sua estada no hospital e até mesmo em casa.

Com 22 anos começou a ter internações hospitalares rotineiras, passava mais tempo no hospital do que em casa. Devido a não metabolização dos alimentos, não sentia fome, nem vontade de se alimentar, pois sabia que iria vomitar e sentir dor, a família até achava muito estranho e pensava ser criancice dele, mas ele passava semanas sem comer nada. Foi então que os médicos decidiram fazer uma cirurgia e colocar uma sonda nasal para introduzir os alimentos na forma líquida, porém mesmo assim ele vomitava tudo que entrava pela sonda, e quando o fazia a sonda saia junto, e a introdução da mesma era muito dolorida, então dias depois fizeram mais um cirurgia para colocar outra sonda diretamente no intestino delgado. Em uma de suas crises, não controla suas ações e acaba por retirar uma das sondas intestinais, tendo que fazer a cirurgia novamente.

A partir desse momento, a gastroenterologista que vinha acompanhando diretamente o caso, juntamente com um neurologista, encaminhou F.R para Porto Alegre afim de realizar exames genéticos com uma Geneticista. A médica, depois de vinte e um dias de exames, nos quais F.R parou de tomar a medição que vinha a tomar desde seus 18 anos, descobriu que o mesmo era portador de uma síndrome rara, chamada síndrome de MELAS ou Encefalomiopatia mitocondrial, que se caracteriza por acidose láctica e infarctes cerebrais resultante de uma mutação no DNA mitocondrial.

A consulta genética foi de total importância, pois somente ela conseguiu resultados concretos. Descobriu-se que a doença é de herança materna e pode aparecer em famílias sem histórias de casos progressivos. Então, como aconselhamento, a geneticista pediu que todos os parentes de origem materna (irmã, mãe, tios e avós de F.R) fizessem o exame, e os mesmos apresentaram negatividade para MELAS. A mutação encontrada em 90% dos casos é no gene *MTTL1* que codifica o aminoácido leucina, sendo que somente uma guanina é substituída por uma adenina, levando a um decréscimo de síntese da proteína mitocondrial.

F.R agora já tinha em suas mãos o seu tão esperado resultado, e se sentia melhor, aliviado, porém sua doença estava muito avançada, seus medicamentos foram mais uma vez trocados. Agora com um tratamento para a síndrome em si, não somente os sintomas, ele passou a tomar um coquetel de três vitaminas, tomava também carnitina e coenzima A em cápsulas, ambas moléculas importantes para glicólise de carboidratos e Beta-oxidação de lipídeos para formação de ATP nas mitocôndrias.

Aos 23 anos, F.R não tinha mais força para andar, e as crises de ácido láctico elevado fazia seus músculos retorcerem, ele perdia o controle de braços e pernas, havia momentos que se batia freneticamente nas bordas da cama, e tinha que ser sedado. A família que estava sempre ao lado não aguentava aquele sofrimento, nem ele aguentava, dizia que sua hora tinha chegado. Em um dia, quando as crises musculares foram muito altas, foi sedado e entrou em coma, a partir de então, nunca mais falou, e três dias depois, no dia 12 de julho de 2003 ele faleceu na CTI.

CONCLUSÃO

A pesquisa foi de grande valia para demonstrar aos interessados na área de genética médica a existência de doenças que afetam DNAs de estruturas, no caso organelas, diferentes do DNA nuclear, que é o mais aprofundado frequentemente. O relato de caso trouxe uma visão mais real e emocionante, demonstrando a dificuldade e envolvimento de profissionais de diferentes áreas para se chegar ao diagnóstico de doenças pouco comuns. O conhecimento da síndrome pelos diferentes profissionais poderia ter evitado consequências mais graves, e a demora dos médicos em procurar um profissional mais habilitado para o caso. Um geneticista poderia ter diagnosticado a síndrome mais precocemente e com uma conduta genética correta poderia ter começado o tratamento, evitando o óbito do paciente.

REFERÊNCIAS

CHAMPE, Pamela C, et al ; **Bioquímica Ilustrada**, 3ª ed, São Paulo, Artmed Editora SA, 2006.

JUNQUEIRA, Luis Carlos U.;CARNEIRO, José. **Biologia celular e molecular**, 7ª ed, Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 1998.

NUSSBAUM, R. L.; WILLARD, H. F.; MCINNES, R. R. **Thompson & Thompson: genética médica**, 7ª ed, Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2008.

PATEL, I. B., et al. Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like syndrome (MELAS): a case report, presentation, and management. **South Med J.**, v. 100, p. 70-72, 2007.

SOUZA, A. F. M., Giugliani R. Doenças Mitocondriais. In: Carakushanski E. **Doenças Genéticas em Pediatria**. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, 2001.