Doenças Mitodondriais

Beatriz da Paixão Cruz
Isaias Cavalcante de Oliveira

Introdução

Mitocôndrias são organelas com duas membranas. Nas cristas da interna funciona a cadeia respiratória, que realiza fosforilação oxidativa e gera a maior parte do ATP celular. Em tecidos de alta demanda — cérebro, músculo e coração — elas aparecem em maior número. Além de energia, participam de sinalização por cálcio, apoptose e rotas metabólicas.

CC BY-NC-SA 4.0

Quando essa máquina falha, surgem as doenças mitocondriais, um grupo heterogêneo de distúrbios genéticos que pode afetar vários órgãos, com destaque para os sistemas nervoso, muscular, cardíaco, ocular, endócrino e gastrointestinal.

Síndrome de Leigh

A Síndrome de Leigh é uma encefalomiopatia mitocondrial neurodegenerativa grave. O achado típico são lesões bilaterais e simétricas em regiões específicas do sistema nervoso central, principalmente gânglios da base e tronco encefálico. O quadro geralmente se inicia na infância. Na neuropatologia, observam-se desmielinização, gliose e proliferação vascular nas áreas afetadas. É uma das formas mais severas das doenças mitocondriais.

Genética e herança

A maioria das doenças mitocondriais decorre de mutações que afetam a cadeia de transporte de elétrons. Em Leigh, os complexos I, IV e V são frequentemente envolvidos. As mutações podem estar no DNA mitocondrial (mtDNA) — herdado exclusivamente da mãe — ou no DNA nuclear (nDNA), com herança autossômica recessiva, ligada ao X ou de novo. Como cada célula abriga muitas mitocôndrias, o mtDNA pode estar todo normal ou todo mutado (homoplasmia) ou em mistura com cópias saudáveis (heteroplasmia); essa proporção, que varia entre tecidos, ajuda a explicar a grande variabilidade clínica. Genes destacados no texto: NDUFS4 (complexo I), MT-ATP6 (complexo V) e SURF1 (montagem do complexo IV).

CC BY-NC-SA 4.0

Quadro clínico essencial

A apresentação varia com a idade de início, o gene e a distribuição tecidual da mutação. Em geral, há atraso do desenvolvimento psicomotor, hipotonia, distúrbios respiratórios, crises epilépticas e oftalmoplegia. Acidose láctica é comum. A ressonância magnética mostra lesões bilaterais e simétricas em gânglios da base e/ou tronco encefálico. Com a progressão, ocorre perda de habilidades motoras e disfunções neurológicas; falência respiratória é causa frequente de óbito pediátrico.

Tratamento e perspectivas

Não existe cura estabelecida. O manejo é de suporte: controle de convulsões, cuidados respiratórios e metabólicos, reabilitação, suporte nutricional e psicossocial. Frequentemente se usa um "coquetel mitocondrial" com coenzima Q10, L-carnitina, tiamina e outras vitaminas do complexo B; recomenda-se evitar fármacos e toxinas com efeito mitocondrial adverso, além de álcool e tabaco. Identificação precoce e aconselhamento genético são centrais para orientar famílias. Entre as perspectivas: terapia de reposição mitocondrial e terapia gênica (edição via CRISPR, uso de células-tronco e expressão alotópica — gene mitocondrial reescrito no núcleo para produzir a proteína que será importada pela organela). Há também pesquisa em fármacos que modulam biogênese, dinâmica e função mitocondriais.

CC BY-NC-SA 4.0

Texto completo *online* com figuras

https://atin.icb.usp.br/