

Síndrome de MELAS: fisiopatologia, métodos diagnósticos e tratamentos disponíveis

MELAS syndrome: pathophysiology, diagnostic methods and available treatments

Beatriz Cruz de Souza^a, Renata Ruoco Loureiro^b

a: Graduanda do Curso de Biomedicina do Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas – FMU, Brasil

b: Biomédica, Docente do Curso de Biomedicina do Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas – FMU, Brasil

RESUMO

A síndrome de MELAS é uma desordem genética rara de origem mitocondrial que não há cura, ocasionando diversos eventos de importância clínica. Suas manifestações clínicas típicas incluem crises de epilepsia associadas a episódios semelhantes a AVC isquêmico, miopatias mitocondriais, acúmulo de lactato sérico e encefalopatias como demência, esses sintomas são ocasionados devido a uma mutação gênica a nível de DNA mitocondrial relacionado ao RNA transportador de leucina, que dá origem a mitocôndrias não funcionais. O diagnóstico é realizado através de quadro clínico que apresentam elevação de ácido láctico sérico, presença de fibras vermelhas rasgadas (RRF) em biópsia muscular e episódios semelhantes ao acidente vascular cerebral (AVC), também são utilizados testes moleculares para constatar a alteração genética do DNA mitocondrial. Os tratamentos disponíveis consistem em aliviar as complicações da síndrome, mas há alguns estudos de terapia gênica que obtiveram resultados significativos para a recuperação de alguns fenótipos da doença. Nesta revisão de literatura elucidamos a fisiopatologia da síndrome de MELAS, métodos diagnósticos e tratamentos disponíveis que conduzem a melhora da qualidade de vida do paciente.

Descritores: síndrome de melas, miopatia mitocondrial, encefalopatia, acidose láctica

ABSTRACT

MELAS syndrome is a rare genetic disorder of mitochondrial origin which there is no cure, causing several events of clinical importance. Its typical clinical manifestations including epileptic seizures associated with stroke-like episodes, mitochondrial myopathies, accumulation of serum lactate and encephalopathies such as dementia, these symptoms are caused due to a gene mutation at the level of mitochondrial DNA related to leucine RNA transporter, which gives rise to non-functional mitochondria. The diagnosis is conducted through clinical picture of elevated serum lactic acid, presence of ragged red fibers (RRF) in muscle biopsy and stroke-like episodes, molecular tests are also used to verify the genetic alteration of mitochondrial DNA. The available treatments consist in relieve the complications of the syndrome, but there are some gene therapy studies that obtained significant results for the recovery of some disease's phenotypes. In this literature review, we elucidate the pathophysiology of the MELAS syndrome, available diagnostic methods and palliative treatments that lead to an improvement in the patient's quality of life.

Descriptors: melas syndrome, mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis

INTRODUÇÃO

Nosso corpo é composto por trilhões de unidades funcionais denominadas células, cada célula possui organelas citoplasmáticas responsáveis pelo funcionamento homeostático dos tecidos que elas compõem através da realização de suas funções como produção, armazenamento, transporte e degradação de moléculas, proteínas, enzimas e outros compostos extracelulares, além de atuarem também em sua própria divisão celular.^[1] Tudo isso é possível graças ao código genético armazenado no DNA nuclear (nDNA) que transcreve através de seus genes, mensagens que serão traduzidas no citoplasma celular através de sua maquinaria, dando síntese a todos os elementos figurados que compõem os organismos vivos.^[1]

Destacaremos a mitocôndria, organela citoplasmática de dupla membrana responsável pela fosforilação oxidativa (OXPHOS), ou seja, responsável pela respiração celular, é nessa organela que ocorre a síntese de moléculas denominadas adenosina trifosfato (ATP), unidade de energia obtida através da “queima” de moléculas de alimentos que é de extrema importância para o funcionamento de diversos processos biológicos na maioria dos seres vivos.^{[1][2][3]} Cada célula possui centenas de mitocôndrias em seu citoplasma, é na matriz mitocondrial que provém a maior quantidade de ATP gerados através única molécula de glicose.^{[1][2]}

O nDNA não é o único responsável pelo armazenamento de genes que codificam a síntese de tudo que dá vida a vida apesar de ser o protagonista de sua função, as mitocôndrias também possuem um DNA dupla fita próprio de formato circular conhecido como DNA mitocondrial (mtDNA), esse mtDNA abrange cerca de 16.500 pares de bases e 37 genes que são responsáveis por codificar 13 subunidades de enzimas que participam do processo de OXPHOS, além de 22 RNAs transportadores (tRNA) e 2 RNAs ribossômicos (rRNA) essenciais para tradução de proteínas funcionais que mantêm a maquinaria mitocondrial em perfeito funcionamento.^[2]

Durante a divisão celular mitótica, todas as organelas e nDNA são multiplicados e segregados de forma controlada da célula mãe para a célula filha, com exceção das mitocôndrias, que ao realizar a duplicação do mtDNA, distribui suas cópias em mitocôndrias recém-sintetizadas de forma aleatória, as novas mitocôndrias também são distribuídas de forma aleatória para as células filhas, caracterizando o processo de segregação replicativa.^[2] Considerando que uma célula disponha de mitocôndrias normais, mas há mutação no mtDNA de uma única mitocôndria e, por conta da segregação replicativa, essa mitocôndria mutante acabe por produzir diversas cópias de seu mtDNA durante a divisão celular e dispor-as em novas mitocôndrias recém-sintetizadas, as células filhas poderão receber da célula mãe tanto

mitocôndrias selvagens (funcionais) quanto mitocôndrias mutantes, existe também a possibilidade da célula mãe doar apenas mitocôndrias mutantes para as células filhas, uma vez que esse processo é realizado de forma aleatória.^[2]

O mesmo acontece na divisão celular meiótica, onde os ovócitos recebem de forma aleatória cópias das mitocôndrias recém-sintetizadas, estes podem ser heteroplásmicos quando há a doação de mitocôndrias que dispõem tanto de mtDNA mutante quanto de mtDNA selvagem, ou homoplásmicos quando há doação apenas de mitocôndrias que dispõem de mtDNA mutante.^[2] Sabendo que o mtDNA é uma herança materna devido as mitocôndrias dos gametas masculinos serem eliminadas no embrião e supondo que a mãe seja portadora de uma mutação no mtDNA, mesmo sendo uma mutação que provoca fenótipos brandos ou quase que imperceptíveis na mãe, ela pode doar mitocôndrias não funcionais de forma exacerbada para sua prole que podem se direcionar e aglomerar em determinados tipos de tecidos durante o desenvolvimento embrionário e fetal, desencadeando uma síndrome mitocondrial.^[2]

Todas as características supracitadas cooperam para o quadro multiforme das síndromes que estão relacionadas ao mtDNA, o objetivo deste estudo tratou de abordar a fisiopatologia da síndrome de MELAS, seus sinais e sintomas, métodos diagnósticos e tratamentos paliativos disponíveis atualmente através de revisões bibliográficas acerca do tema.^[2]

JUSTIFICATIVA

A síndrome de MELAS é uma doença genética rara que acomete drasticamente a qualidade de vida do seu portador, é comum que pacientes portadores desta síndrome desenvolvam dificuldade de deambular, de deglutir, fadiga excessiva, crises convulsivas e episódios semelhantes ao AVC isquêmico, necessitando de cuidados paliativos e até mesmo hospitalizações durante sua vida. É importante ressaltar que o diagnóstico da síndrome de MELAS pode, em muitos casos, não ser tão claro no início devido a seu quadro clínico multiforme, além de sintomas subjacentes que o paciente pode ou não apresentar, sendo facilmente confundida com outras patologias durante os primeiros anos de vida, tornando moroso o encaminhamento ao médico geneticista e podendo levar anos até seu diagnóstico.

Exposto a problemática acima, faz-se importante que o quadro clínico da síndrome de MELAS seja melhor elucidado, através da produção de conteúdo científico sobre sua progressão, quadro clínico, métodos diagnósticos e tratamentos paliativos disponíveis atualmente, visando estimular através da disseminação de conhecimento sobre o tema, a melhora da qualidade e expectativa de vida do portador através do diagnóstico precoce e tratamento adequado, como

já é de praxe em outras doenças genéticas por haver grandes quantidades de conteúdos e pesquisas ativas acerca dos temas no âmbito da genética médica.

MÉTODOS

Elaboração de artigo científico teórico através de revisões bibliográficas acerca do tema abordado, utilizando livros e as bases de dados SciELO e PubMed, a plataforma Google Acadêmico também foi consultada para coleta de artigos, foram coletados preferencialmente artigos entre os anos 2000 e 2023. Durante as pesquisas para coleta de dados foram utilizados os termos: síndrome de MELAS, encefalopatias associadas a síndrome de MELAS, miopatias mitocondriais, episódios semelhantes ao AVC na síndrome de MELAS, MELAS syndrome, mutação de tRNA de leucina na síndrome de MELAS, acidose láctica na síndrome de MELAS.

FISIOPATOLOGIA DA SÍNDROME DE MELAS

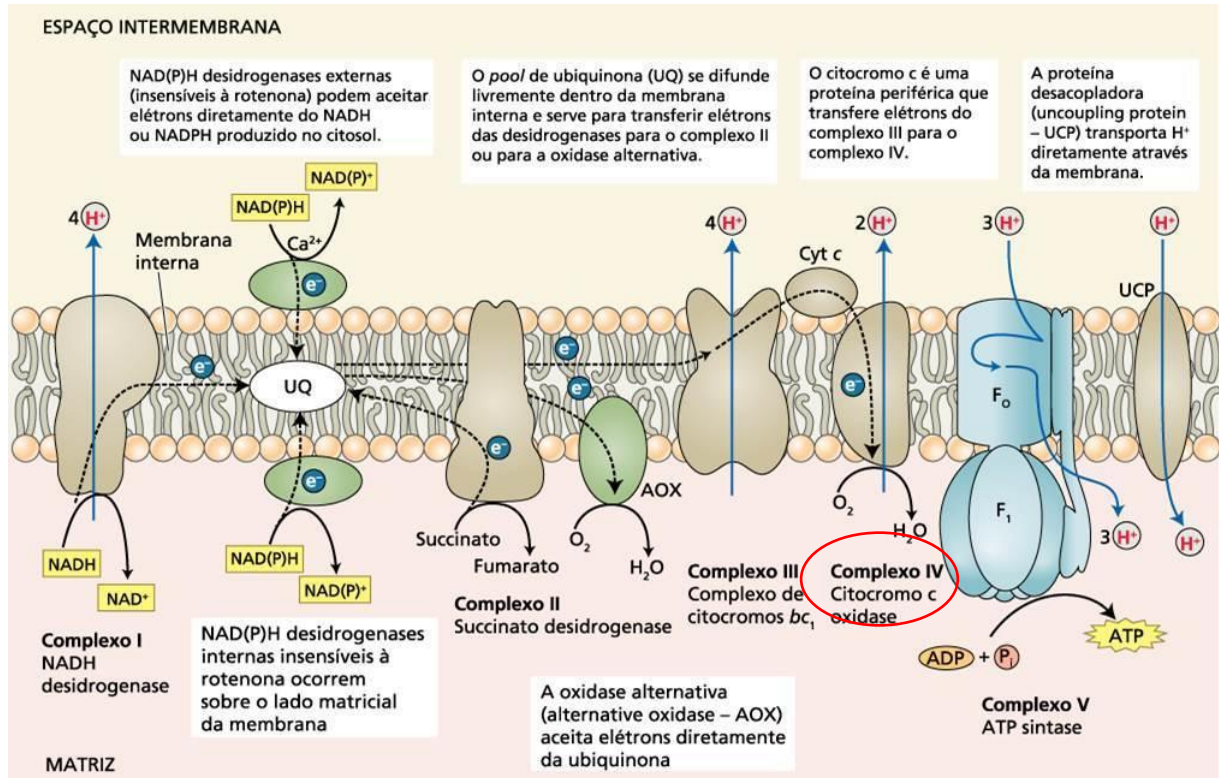
A síndrome de MELAS é uma doença genética de herança materna ocasionada por mutações pontuais no mtDNA que provocam diversas manifestações clínicas, cerca de 80% das pessoas que possuem síndrome de MELAS apresentam a mutação pontual A3243G do RNA transportador de leucina tRNA-UUA, também conhecido como gene MT-TL1, onde há a substituição de base nitrogenada do tipo adenina pelo tipo guanina na posição 3243 da região do mtDNA codificante para o tRNA-UUA, outros 7,5% dos casos estão associados a mutação pontual T3271C, que também se trata de uma substituição de base nitrogenada na mesma região codificadora, desta vez do tipo timina para o tipo citosina na posição 3271 do mtDNA, ambas as mutações ocasionam a tradução do tRNA-UUA não funcional.^{[4][5]}

Não é totalmente compreendida a relação entre as mutações e os fenótipos que a doença apresenta, entretanto as alterações supracitadas no mtDNA provocam a deficiência de aminoacilação do tRNA onde o mesmo apresenta dificuldades em disponibilizar a leucina na cadeia de aminoácidos durante a síntese proteica mitocondrial, afetando o processo de OXPHOS que é parcialmente dependente das proteínas sintetizadas in situ, uma vez que algumas delas são codificadas pelo nDNA.^[6] Ocorre também a modificação de sua posição para o reconhecimento do anticódon UUG, resultando em uma redução da atividade mitocondrial e, conseqüentemente, baixos níveis de produção de moléculas de ATP.^[6]

O complexo IV da OXPHOS (figura 1), responsável pela transferência de elétrons do complexo III para o complexo IV destaca-se na síndrome de MELAS uma vez que a proteína citocromo

C oxidase (COX) atuante nesse complexo possui 3 de suas 13 subunidades codificadas pelo mtDNA, resultando em sua disfunção e baixa atividade, o que compromete o processo de OXPHOS num todo.^[7]

FIGURA 1 – Funcionamento normal dos complexos que compõem a cadeia respiratória dentro da matriz mitocondrial, em destaque o complexo IV (ação da proteína citocromo C oxidase), que é afetado na síndrome de MELAS:



Fonte: Taiz, L; Zeiger, E [2012] ^[8]

Os miócitos e neurônios estão mais suscetíveis ao dano, uma vez que demandam particularmente de uma grande quantidade de mitocôndrias que supram o gasto energético através da produção de moléculas de ATP para esses exercerem suas funções fisiológicas corretamente.^[3] Havendo a presença de distúrbios mitocondriais, as células desses tecidos são severamente acometidas, apresentando falhas funcionais em suas fisiologias.^[3] Entretanto, a síndrome de MELAS pode atingir diversos tecidos e possuir sintomas subjacentes como o desenvolvimento de Diabetes Mellitus (DM), manifestações psiquiátricas, cardiopatias, ataxia e baixa estatura.^[9]

SINAIS E SINTOMAS DA SÍNDROME DE MELAS

É importante salientar que a síndrome de MELAS é uma doença de quadro clínico multiforme onde os sintomas podem iniciar nos primeiros anos de vida ou no início da vida adulta, mas também há casos de início tardio em adultos.^[3] Suas alterações variam de paciente para

paciente de acordo com sua carga de heteroplasmia, entretanto alguns sintomas são comumente encontrados em quase todos os casos de mutação do tRNA^{leu(UUR)}, essas principais alterações fisiopatológicas consistem em: miopatia mitocondrial, encefalopatia, acidose láctica e episódios semelhantes ao acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico.^{[4][5]}

Miopatia mitocondrial

As miopatias mitocondriais tem sua patogênese diretamente relacionada a taxa de consumo de ATP que o tecido muscular necessita para realizar suas funções, como por exemplo a movimentação músculo esquelética, havendo a falha mitocondrial e redução dos níveis de ATP disponíveis os músculos são comprometidos e o paciente manifesta sintomas como fraqueza muscular, perda da capacidade de deglutição (necessitando de suplemento alimentar por sonda nasogástrica, sonda nasoentérica e até mesmo gastrostomia), oftalmoplegia (paralisia/fraqueza dos músculos oculares), dificuldade de fala, dificuldade para deambular, entre outras.^{[9][10][11]}

Encefalopatia

As encefalopatias provocadas pela síndrome de MELAS possuem o mesmo mecanismo de patogênese que a miopatia mitocondrial, os neurônios consomem altas quantidades de moléculas de ATP para realizar suas funções fisiológicas, havendo a baixa da produção destas moléculas logo haverá o comprometimento desse tecido, progredindo para sintomas como demência, cefaléia, convulsões, ataxia, perda auditiva, entre outros.^{[5][11]}

Alguns destes sintomas também estão correlacionados às zonas de infarto ocasionadas pelos episódios semelhantes ao AVC e angiopatias de pequenos vasos cerebrais, pois há perda extensa de células neuronais, comprometendo a atividade funcional destas regiões.^[7]

Acidose láctica

A acidose láctica no quadro da síndrome de MELAS é resultado da ativação das vias anaeróbicas para produção de energia, essa via pode ser ativada pelo organismo através da identificação de músculo esquelético muito ativo ou de um estado de hipóxia, a razão dessa hipóxia pode ser por ausência do oxigênio propriamente dito ou alterações na cadeia respiratória celular, onde há presença do oxigênio, porém as mitocôndrias por algum motivo não são capazes de produzir veemente as moléculas de ATP necessárias, essa baixa de produção de ATP é sinalizada e o organismo a compreende como ausência de matéria prima

para a OXPHOS, como por exemplo o oxigênio, passando a ativar as vias anaeróbicas para suprir essa pseudo ausência como acontece na síndrome de MELAS, esse processo obtém como produto o ácido láctico elevando seus níveis séricos, reduzindo o pH sanguíneo, e, provocando uma acidose metabólica seguida de sintomas como vômitos recorrentes, fadiga extrema, dispneia e fraqueza muscular.^{[5][12]}

Episódios semelhantes ao AVC

Os episódios semelhantes ao AVC são eventos não totalmente elucidados em sua patogênese, porém resultam em zonas de infarto no córtex cerebral, chama-se “semelhante” pois seus sintomas são indistinguíveis ao AVC isquêmico ocasionado por hipóxia tecidual derivada de obstrução circulatória proveniente de um coágulo sanguíneo, entretanto não é ocasionado pelo mesmo motivo.^[5] Estudos relacionam os episódios semelhantes ao AVC com angiopatias provenientes da disfunção mitocondrial do endotélio de pequenos vasos cerebrais, ocasionando oclusão do lúmen vascular, também está correlacionado com as encefalopatias, descrevendo a falha de suporte energético como um dos motivos que levam ao dano neuronal (morte celular), o que desencadeia alguns sintomas subjacentes como: perda de visão, perdas de movimentos e demência.^[13] Os sintomas relacionados aos episódios semelhantes ao AVC propriamente dito resumem-se a hemiparesia, desvio de rima, afasia, cefaleia, alterações na visão e até convulsões.^[14]

A angiopatia na síndrome de MELAS também pode estar relacionada ao funcionamento e produção de óxido nítrico (NO) na circulação, o NO é produzido através da arginina, pela ação da enzima óxido nítrico sintase (NOS), catalisando a conversão de arginina em citrulina, o reverso ocorre a partir da ação das enzimas argininosuccinato sintase e argininosuccinato liase, estas por sua vez são capazes de converter a citrulina em arginina, desta forma ambas são consideradas matéria prima para a produção de NO, sendo a citrulina um aminoácido não essencial, produzido nos enterócitos do intestino delgado através de ações de enzimas mitocondriais e, estas por sua vez estarem comprometidas no quadro de síndrome de MELAS, é considerado uma possível baixa de NO prejudicial, uma vez que o NO possui papel fundamental no relaxamento da musculatura lisa endotelial, necessária para manter o fluxo circulatório viável, uma vez que há baixa na produção de NO esse relaxamento endotelial é comprometido, provocando o comprometimento circulatório da microvascularização em diversos tecidos.^[15]

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DISPONÍVEIS

Destacam-se para o diagnóstico da síndrome de MELAS o aumento de lactato sérico, a presença de fibras vermelhas rasgadas (RRF) e vasos sanguíneos fortemente reativos a succinato-desidrogenase (SSV) em biópsia muscular e episódios semelhantes a AVC isquêmico evidenciados em exames de ressonância magnética (RM) ou tomografia computadorizada (TC) do encéfalo.^[10]

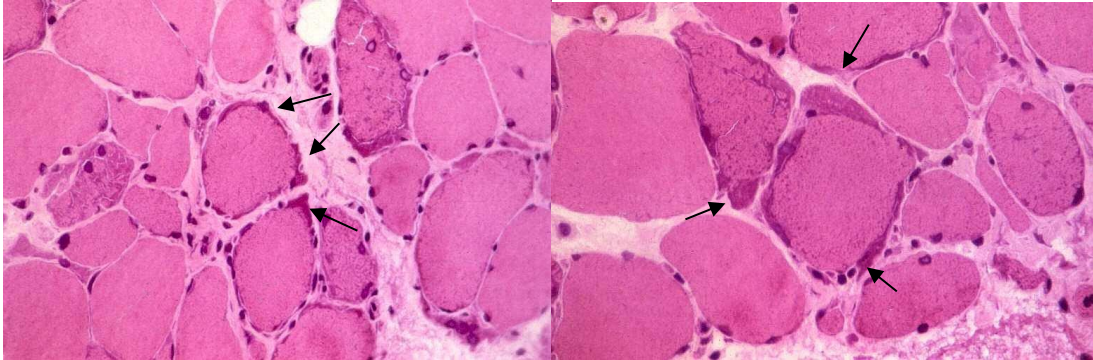
Lactato sérico

O lactato sérico dosado através de exame bioquímico por ensaio enzimático colorimétrico, durante o método utiliza-se reagentes de kits disponíveis na indústria que através das reações obtidas e análise da capacidade de absorvância da amostra de sangue do paciente em comparação com uma amostra controle disposta no kid utilizado, é possível determinar os níveis de lactato sérico do paciente, o valor de referência gira em torno de 0,5 a 1,6 mmol/L.^{[5][12][16]} Níveis anormais, especificamente níveis superiores ao valor de referência, indicam que as vias anaeróbicas lácticas estão sendo utilizadas veemente, esse achado laboratorial combinado com os demais achados supracitados enquadram-se no quadro clínico da síndrome de MELAS.^{[5][12][16]}

Biópsia muscular com presença de RRF e SSV

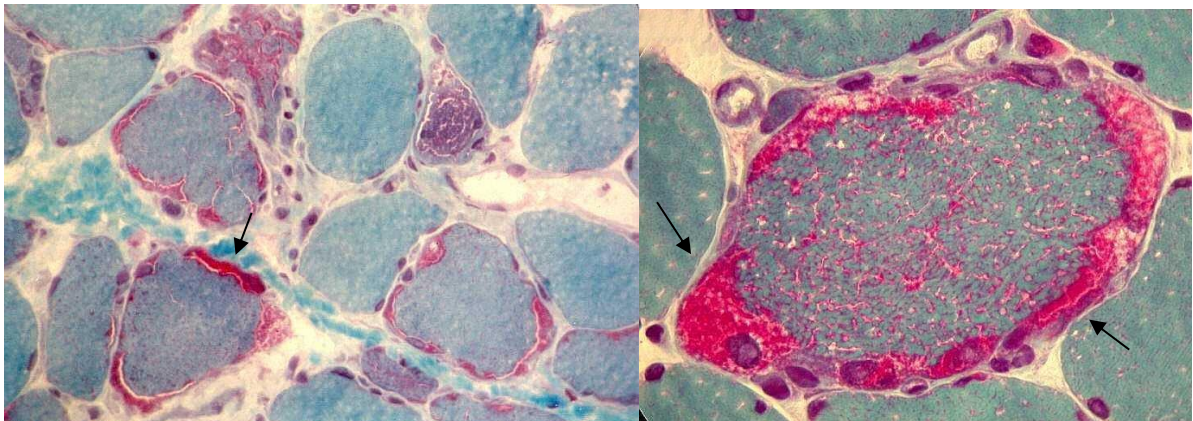
A biópsia muscular é coletada para análise histológica, utiliza-se como marcador a succinato desidrogenase (SDH), enzima característica das membranas mitocondriais, que em coloração de hematoxilina-eosina (HE) apresentam uma cor arroxeada em volta das fibras musculares, formando um anel que evidencia a presença de mitocôndrias em quantidades acima do que é considerado normal (figura 2).^{[10][17]} Já no método de coloração tricrômico de gomori (modificado para músculo) as mitocôndrias se apresentam em vermelho, são conhecidas como *ragged red fibers* (RRF) ou, em português, fibras vermelhas rasgadas, ficam dispostas nas bordas das fibras e se apresentam em espessuras irregulares (figura 3).^[17]

FIGURA 2 – Análise histopatológica em coloração HE evidenciando, através das setas, anéis arroxeados formados por quantidade de mitocôndrias elevadas envolta das fibras musculares:



Fonte: Anatpat-UNICAMP [internet]. [18]

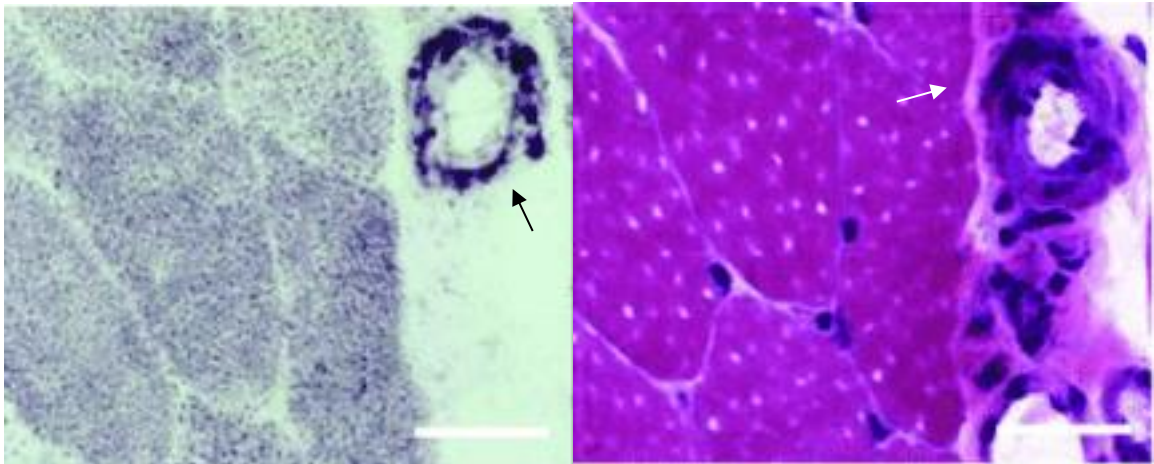
FIGURA 3 - Análise histopatológica com coloração de tricrômico de gomori modificado evidenciando, através das setas, fibras musculares que apresentam acúmulo de atividade mitocondrial demonstrada em espessuras irregulares nas bordas com coloração avermelhada, as conhecidas fibras vermelhas rasgadas (RRF):



Fonte: Anatpat-UNICAMP [internet]. [18]

Vasos sanguíneos fortemente reativos a succinato desidrogenase (SSV) também são observados em biópsia no quadro clínico da síndrome de MELAS indicando a presença de mitocôndrias em níveis elevados, na análise histopatológica é possível visualizar uma forte coloração com granulações nas paredes dos vasos sanguíneos e esse evento é descrito como uma das possíveis causas dos episódios semelhantes ao AVC devido ao dano endotelial e oclusão de pequenos vasos cerebrais (figura 4).^[5]

FIGURA 4 – SSV visualizada através de fortes granulações arroxeadas nas paredes dos vasos sanguíneos (identificado por setas), análise histopatológica através de coloração SDH e HE respectivamente:

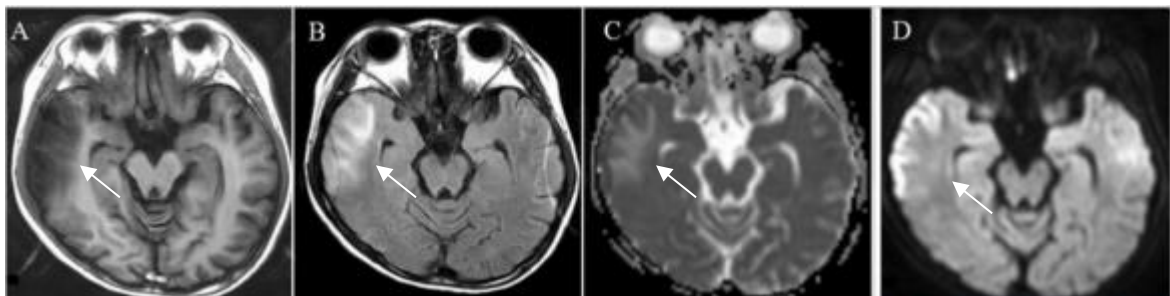


Fonte: Lorenzoni PJ, Scola RH, Kay CSK, Arndt RC, Freund AA, Bruck I [2009] [19]

Diagnóstico por Imagem

Os exames de imagem são de extrema importância para o diagnóstico da síndrome de MELAS, através de exames de RM e TC do encéfalo é possível observar achados clínicos que indicam os episódios semelhantes ao AVC isquêmicos e comprometimento tecidual ocasionado por encefalopatias, apresentando zonas com lesões corticais, necrose em áreas focais, calcificações dos gânglios da base, perda de volume e edemas (figura 5) provenientes destes eventos de importância clínica.^[7]

FIGURA 5 – RM de encéfalo em corte axial apresentando por meio de setas brancas zonas hipodensas e hiperdensas (a depender do método utilizado) que evidenciam espessamento (edema) do córtex do lobo temporal direito na área de infarto (episódio semelhante ao AVC). A refere imagem de T1, B refere imagem FLAIR, C e D referem imagem DWI:



Fonte: Fan HC, Lee HF, Yue CT, Chi CS [2021] [20]

Métodos moleculares

Destacam-se para diagnóstico de mutações pontuais para o mtDNA os testes de reação em cadeia da polimerase (PCR) e polimorfismo de comprimento de fragmentos de restrição (RFLP), seguidos de sequenciamento direto.^[19] A amostra utilizada para esse tipo de análise provém da biópsia muscular e a técnica utilizada para extrair o mtDNA da amostra pode ser realizada através de fenol-clorofórmio, o método de PCR/RFLP é realizado primeiramente em forma de triagem para identificação de mutações pontuais onde serão utilizados primers de oligonucleotídeos que mimetizam a região codificadora do tRNA-UUA afetado, dando início a síntese de novos fragmentos de fitas dessa mesma região.^[19] Ciclos de desnaturação, anelamento e extensão são realizados durante um determinado intervalo de tempo e temperatura, após a obtenção dos fragmentos recém-sintetizados pela PCR é realizado a digestão por enzimas endonucleases de restrição específicas, que irão clivar estes fragmentos em locais específicos caso haja a mutação do mtDNA, esses fragmentos clivados possuem determinadas quantidades de pares de base e peso molecular conhecido.^[19] Após a obtenção do resultado da PCR é utilizado a eletroforese em gel para visualização destes fragmentos, eles irão correr pelo gel e se houve a clivagem dos sítios de restrição específicos, haverá também formação de fragmentos com determinadas quantidades de pares de bases, bandas serão formadas no gel a mesma altura do peso molecular previamente conhecido para a mutação do mtDNA que está sendo investigada, resultando em afetado para essa mutação.^[19]

É necessário a realização do sequenciamento direto para confirmação da presença de mutação no mtDNA onde o resultado desse método trará a sequência de pares de bases do mtDNA do paciente, evidenciando ou não a mutação.^[19]

TRATAMENTOS ASSOCIADOS AO PROGNÓSTICO DA SÍNDROME DE MELAS

De forma geral os tratamentos disponíveis associados a síndrome de MELAS consistem em aliviar suas complicações, entretanto não evitam a progressão da doença e faz-se importante ressaltar que não há cura para a síndrome de MELAS até o momento.^[5]

Por se tratar de uma doença acompanhada pela diversidade de fenótipos a depender do tipo de mutação e do nível de heteroplasmia do paciente, o tratamento seguirá de acordo com os quadros que serão apresentados para cada indivíduo acometido e esse deverá ser acompanhado pelo médico geneticista durante toda sua vida.^[5] Algumas terapias medicamentosas, acompanhado da prática de exercícios físicos, são comumente utilizadas para portadores da síndrome de MELAS para finalidade paliativa (tabela 1).^[5]

TABELA 1 – Terapias medicamentosas utilizadas para acompanhamento da síndrome de MELAS:

Medicamento	indicações terapêuticas
Coenzima Q10 Edaravona	Terapia antioxidante
Idebenona	Transtornos neurológicos e cognitivos Distúrbios vasculares cerebrais
L-arginina	Regulação do metabolismo energético
L-carnitina	Geração de energia e disposição no organismo
Vitaminas do complexo B Vitamina C Vitamina E	Suplemento vitamínico e antioxidante (vitamina E)

Fonte: Lorenzoni PJ, Werneck LC, Kay CSK, Silvado CES, Scola RH [2015].^[5]

O manejo da síndrome de MELAS deve incluir também terapias adicionais para os sintomas subjacentes que forem apresentados como desenvolvimento de DM (controle de dieta, agentes hiperglicemiantes e até mesmo terapia com insulina), crises convulsivas (adição de medicamentos anticonvulsivos), cardiopatias (tratamento devidamente adequado para o quadro) cefaleia (adição de medicamentos analgésicos) e antipsicóticos/sedativos caso apresente quadros psíquicos.^[5] O aconselhamento genético é fortemente indicado para os pacientes, principalmente mulheres em idade fértil pois existe o risco de transferência do gene mutante para sua prole.^[5]

Um estudo publicado pela Oxford University Press utilizou de tecnologia do DNA recombinante para sintetizar tRNA de leucina por meio da expressão alotópica de RNAs mitocondriais, ou seja, o gene que expressa o tRNA–UUA nas mitocôndrias foi expressado pelo nDNA e transferido para as mitocôndrias posteriormente, a fim de reduzir os impactos ocasionados pelo mtDNA mutante na síntese de proteínas que participam da OXPHOS.^[6] Esse estudo contou com a utilização do tRNA de lisina de leveduras para recombinação em tRNA de leucina, esses tRNAs modificados foram transferidos para células híbridas afetadas pela mutação do mtDNA em modelo *in vivo* através de um vetor de transfecção, os resultados deste estudo demonstraram sucesso tanto na expressão do gene e síntese do tRNA capaz de transportar a leucina, quanto na transferência deste tRNA para as mitocôndrias, entretanto foram necessárias novas doses de transfecções para manter os níveis destes tRNAs significativos no modelo *in vivo*.^[6] Outro ponto importante destacado no estudo foi a identificação de aumento dos níveis de COX, ou seja, o complexo IV foi consideravelmente beneficiado e houve a redução dos efeitos da mutação, o estudo concluiu que a abordagem da técnica de expressão alotópica de RNAs mitocondriais pode ser uma ferramenta de sucesso para tratamento de doenças ocasionadas pela mutação do mtDNA que afete a tradução de tRNA em nível mitocondrial, especialmente a síndrome de MELAS.^[6]

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A síndrome de MELAS é caracterizada por um quadro clínico multiforme, característica essa que explica a dificuldade de seu diagnóstico pois durante os primeiros anos de vida é facilmente confundida com outras condições patológicas. Durante a produção deste artigo foi possível constatar a baixa quantidade de conteúdos científicos disponíveis nas bibliografias acerca do tema, as literaturas que citam a doença possuem poucas informações sobre um quadro tão extenso com inúmeras alterações importantes. Alguns de seus sintomas como os episódios semelhantes ao AVC isquêmico não possuem sua origem totalmente elucidada, o que dificulta o entendimento da doença, bem como seu diagnóstico precoce. Dado exposto a problemática, concluímos necessária a abordagem da síndrome de MELAS neste artigo com o objetivo de alimentar a base pré-existente sobre a doença, é cabível também alertar sobre a importância do desenvolvimento de mais pesquisas e trabalhos acerca do tema, principalmente sobre os tratamentos disponíveis e relatos de casos, visando estimular, através da disseminação de conhecimento confiável, que profissionais do âmbito pediátrico, clínico e genético estejam aptos a direcionar o paciente ao diagnóstico preciso e precoce da doença, iniciando o tratamento adequado que possibilite um bom prognóstico, a fim de beneficiar sua qualidade e expectativa de vida. É necessário também frisar a importância do encaminhamento ao aconselhamento genético para os pacientes e familiares que lidam com essa síndrome.

REFERÊNCIAS

1. Junqueira LCU, Carneiro J. Biologia celular e molecular. Rio De Janeiro: Guanabara Koogan; 2015.
2. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson genética médica. Rio De Janeiro: Elsevier; 2008.
3. Alberts B. Biologia molecular da célula. Porto Alegre: ArtMed: 2017.
4. Pasternak JJ, Ida Cristina Gubert. Genética molecular humana: mecanismos das doenças hereditárias. Barueri: Editora Manole; 2002.
5. Lorenzoni PJ, Werneck LC, Kay CSK, Silvado CES, Scola RH. When should MELAS (Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes) be the diagnosis? Arquivos De Neuro-Psiquiatria. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26517220>
6. Karicheva OZ, Kolesnikova OA, Schirtz T, Vysokikh MY, Mager-Heckel AM, Lombès A, et al. Correction of the consequences of mitochondrial 3243A>G mutation in the MT-TL1 gene causing the MELAS syndrome by tRNA import into mitochondria. Nucleic Acids Research. 2011 Oct 1;39(18):8173–86. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21724600/>

7. Betts J, Jaros E, Perry RH, Schaefer AM, Taylor RW, Abdel-All Z, et al. Molecular neuropathology of MELAS: level of heteroplasmy in individual neurones and evidence of extensive vascular involvement. *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 2006 Aug 1; 32(4):359–73. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16866982/>
8. Taiz L, Zeiger E. *Fisiologia e Desenvolvimento Vegetal*. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2012. 820 p.
9. Luchesi KF, Soares AS, Silva EAA dos S, Melo JP, Trilha R. Evolução da disfagia em um caso de síndrome MELAS: o olhar dos cuidados paliativos. *Audiol, Commun res*. 2018. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-983917>
10. Baek MS, Kim SH, Lee YM. The Usefulness of Muscle Biopsy in Initial Diagnostic Evaluation of Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-Like Episodes. *Yonsei Medical Journal*. 2019 Jan 1; 60(1):98–105. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6298893/>
11. Hall JE, Guyton AC. *Tratado de fisiologia médica*. 13ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2017.
12. Nelson DL, Cox MM. *Leningher Princípios de Bioquímica*. 6ª ed. Porto Alegre, ArtMed; 2014.
13. Bhatia KD, Krishnan P, Kortman H, Klostranec J, Krings T. Acute Cortical Lesions in MELAS Syndrome: Anatomic Distribution, Symmetry, and Evolution. *American Journal of Neuroradiology*. 2019 Dec 5;41(1):167–73.
14. Cai SS, von Coelln R, Kouo TJ. Migratory stroke-like lesions in a case of adult-onset mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) syndrome and a review of imaging findings. *Radiology Case Reports*. 2016 Dec;11(4):425–9.
15. El-Hattab AW, Adesina AM, Jones J, Scaglia F. MELAS syndrome: Clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2015 Sep;116(1-2):4–12.
16. Henry JB, Gubert IC. *Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais*. 21º ed. Barueri, Manole; 2012.
17. Graça CR, Kouyoumdjian JA, Marie SKN. Biópsia muscular com estudo histoquímico: experiência inicial da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto. *Arq ciênc. saúde*. 2008;24–8. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-516790>
18. Anatpat-Unicamp [Internet]. anatpat.unicamp.br. Disponível em: <https://anatpat.unicamp.br/musmiopmitoc.html#:~:text=As%20fibras%20com%20borda%20vermelha>
19. Lorenzoni PJ, Scola RH, Kay CSK, Arndt RC, Freund AA, Bruck I, et al. MELAS: clinical features, muscle biopsy and molecular genetics. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2009 Sep;67(3a):668–76.
20. Fan HC, Lee HF, Yue CT, Chi CS. Clinical Characteristics of Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like Episodes. *Life*. 2021 Oct 20;11(11):1111.

CONTATO

Beatriz Cruz de Souza: bea.cruzs98@gmail.com