

Epilepsia mioclônica com fibras vermelhas rasgadas (MERRF): uma revisão da literatura

Myoclonic epilepsy associated with red fibers (MERRF): literature revision

Rafael D. Soto¹; Marcus Vinícius de O. Limones¹; Cintia M. de Jesus¹;
Ranielle R. de Oliveira¹; Alzira B. Cecilio¹

Departamento de Biomedicina, Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Campus Betim, Rua do Rosário, 1081, Bairro Angola, CEP32604-115, Betim, Minas Gerais. alziracecilio@hotmail.com

ABSTRACT: The objective of this paper is to perform a review on Myoclonic Epilepsy with Torn Red Fibers. We conducted a systematic literature review between the period 15/08/2016 to 10/10/2016 in PubMed, Scielo, Bireme, Virtual Health Library databases as well as books related to the subject. Myoclonic epilepsy associated with red fibers (MERRF) is a mitochondrial disorder characterized by myoclonus, epilepsy, generalized seizures, ataxia, and myopathy. The MERRF mainly occurs due to a mutation of A to G in mtDNA 8344 which disrupts the mitochondrial gene for tRNA (Lys). Its pathogenesis is associated with a dysfunction caused by oxidative phosphorylation in mitochondria system, responsible for cellular energy supply. This dysfunction causes changes in neuronal and muscle cells leading the clinical features of the disease. MERRF is a serious, degenerative disease that needs a quick and accurate diagnosis, since it can be confused with other diseases and even be associated with other diseases with mitochondrial origin.

Keywords: MERRF; myoclonic epilepsy; mitochondrial disorders; torn red fibers

RESUMO: O objetivo deste artigo foi realizar uma revisão bibliográfica sobre Epilepsia Mioclônica com Fibras Vermelhas Rasgadas. Foi realizada uma revisão bibliográfica, sistemática da literatura, entre o período de 15/08/2016 até 10/10/2016, nos bancos de dados PubMed, Scielo, Bireme, Biblioteca Virtual de Saúde além de livros relacionados com o assunto. Epilepsia Mioclônica associada com fibras vermelhas (MERRF) é um distúrbio mitocondrial caracterizado por mioclônias, epilepsia, crises generalizadas, ataxia e miopatia. A MERRF ocorre principalmente devido a uma mutação de A para G no mtDNA 8344 que interrompe o gene mitocondrial para tRNA(Lys). Sua patogenia está associada com uma disfunção causada no sistema de fosforilação oxidativa da mitocôndria, responsável pelo fornecimento de energia celular. Essa disfunção causa alterações nas células neuronais e musculares levando as características clínicas da doença. MERRF é uma doença grave, degenerativa que necessita de um diagnóstico

rápido e preciso, uma vez que ela pode ser confundida com outras doenças e até mesmo estar associada a outras enfermidades com origens mitocondriais.

Palavras chave: MERRF, Epilepsia mioclônica, Doenças mitocondriais, Fibras vermelhas rasgadas.

INTRODUÇÃO

As doenças mitocondriais são um grupo heterogêneo de desordens clínicas que surgem como um resultado de uma disfunção da cadeia respiratória mitocondrial (CHINNERY PF, 2014). O sistema de fosforilação oxidativa (OXPHOS) é um importante sistema funcional da mitocôndria e compreende complexos da cadeia respiratória, I a IV e ATPase. Esse complexo é responsável pela função de transportar elétrons e transformação de ATP, principalmente muscular e cerebral, pois ambas as células demandam de grande aporte energético.

O sistema nervoso central demanda uma alta concentração de energia e se torna mais sintomático devido à diminuição de ATP e aumento de Glutamato. Isso ocorre quando OXPHOS é menos eficiente (BINDOFF LA; ENGELSEN BA, 2012). A deficiência na OXPHOS pode ser causada por mutação de genes codificados por qualquer DNA nuclear ou do DNA mitocondrial (mtDNA). Em 1990, foi descrito uma mutação pontual, afetando o gene codificante de RNA transportador de Lisina (tRNALys) no mtDNA na posição 8344 pela troca do nucleotídeo A por G (A8344G), no músculo de pacientes com MERRF (SHOFFNER JM, 1990 & YONEDA M., 1990). Esse gene mitocondrial tRNALys, conhecido também como MT-TK ou TRNK, está localizado entre os nucleotídeos 8295 e 8364 no mtDNA, e é responsável por decodificar os códons AAR (R= A ou G) (YASUKAWA, 2005).

Após essa descrição inicial, outro estudo mostrou que a mutação A8344G é responsável pela maioria dos casos de MERRF (HAMMANS SR., 1991). Sabe-se também que há outros genes responsáveis pela doença, entretanto eles correspondem a menos de 10% dos casos. Enquanto algumas doenças mitocondriais afetam apenas um único órgão (por exemplo, o olho neuropatia óptica hereditária de Leber [LHON]), muitos envolvem sistemas de múltiplos órgãos e apresentam frequentemente desordens neurológicas e miopatias proeminentes. Doenças mitocondriais podem se apresentar em qualquer idade. Muitos indivíduos com uma mutação do mtDNA exibem um conjunto de características clínicas que se

enquadram em uma discreta síndrome, como epilepsia mioclônica com fibras vermelhas rasgadas (MERRF) (CHINNERY, 2014).

MERRF é uma doença multissistêmica, mitocondrial caracterizada por mioclonia (frequentemente o primeiro sintoma), epilepsia generalizada, ataxia, fraqueza, e demência. O início é geralmente na infância, ocorrendo após o desenvolvimento precoce normal (DI MAURO, 2015). Embora a principal manifestação deste grupo de pacientes com doença mitocondrial é a presença de mioclonia e epilepsia, outras alterações multissistêmicas podem ser encontrados como se segue: surdez, intolerância ao exercício, demência, neuropatia periférica, estatura baixa, a condução cardíaca anormal, cardiomiopatias, oftalmoplegia, retinopatia pigmentar e lipoma, entre outros (HIRANO; DI MAURO, 2002). Em alguns indivíduos, o quadro clínico é característico de uma patologia mitocondrial específica e o diagnóstico pode ser confirmado pela identificação de uma variante do mtDNA patogênico no teste genético molecular de DNA extraído a partir de uma amostra de sangue.

Em alguns portadores de MERRF, é necessária uma abordagem mais estruturada, incluindo história familiar, análise sanguínea e da concentração de lactato CSF, neuroimagem, avaliação cardiológica. Em outros portadores nos quais o teste genético molecular não pode confirmar um diagnóstico, uma investigação mais aprofundada da doença mitocondrial envolve uma série de diferentes testes clínicos e também biópsia muscular para averiguação da função da cadeia respiratória.

As doenças mitocondriais possuem um vasto campo para pesquisas, devido ao fato de suas recentes descobertas, sendo assim delinearemos uma revisão bibliográfica sobre o assunto, uma vez que ainda há muita coisa a ser aprofundada. Sendo assim, visamos fazer um levantamento de dados sobre a MERRF verificando qual é a patogenia, qual o diagnóstico e tratamento preferível para doença.

MATERIAL E MÉTODOS

Coleta e análise de dados:

Foram consultadas referências como livros e publicações científicas a respeito da Epilepsia Mioclônica. Foram consultados 18 trabalhos científicos e 01 livro científico. Com base neste levantamento, foi correlacionado a patogênese, as mutações genéticas e o diagnóstico da doença com seu respectivo tratamento.

RESULTADOS

Patogênese

As mutações reduzem a quantidade de tRNALys carregado na mitocôndria em 50% a 60%, diminuindo a eficiência da tradução e possibilitando que peptídeos anormais sejam produzidos. Polipeptídeos com um grande número de resíduos de lisina têm apenas uma pequena probabilidade de serem completos. Portanto, tais mutações resultam em graves defeitos na tradução de genes mitocondriais, causando deficiências na cadeia respiratória celular, como a redução da atividade de certas enzimas. Podem ser afetadas a NADH desidrogenase, a citocromo c oxidase, a ATP sintetase.

As atividades dos complexos I e IV podem ser reduzidas de modo drástico. Estes desarranjos moleculares na mitocôndria causam déficit na fosforilação oxidativa, o que pode ser observado pela desregulação iônica e de outras moléculas na célula. Por isso, tecidos com maior demanda de ATP, como o muscular e o nervoso, são os mais afetados nesta doença (THOMPSON & THOMPSON, 2002). Correlações entre manifestações clínicas e fisiopatologia em pacientes MERRF não estão completamente esclarecidos, e duas hipóteses principais foram consideradas para explicar sua patogênese (LORENZONI e cols,2014).

A primeira hipótese se diz a respeito de um distúrbio eletrolítico entre cálcio, sódio e potássio, que foi desenvolvido com o objetivo de explicar a perda neuronal e disfunção de hiperexcitabilidade (JAMES, 1999). A hipótese ocorre da seguinte maneira: 1) Mutação no mtDNA 2) Prejuízo na fosforilação oxidativa 3) diminuição de ATPsintetase 4) diminuição de ATP/ADP 5) distúrbios na bomba de sódio/ potássio 6) diminuição do efluxo de cálcio 7) aumento da concentração de Cálcio intracelular (leva a perda neuronal) 8) Aumento da liberação de Glutamato, que por sua vez, aumenta o influxo de Cálcio aumentando ainda mais a concentração intracelular de Cálcio e potencializando a perda neuronal. Essa disfunção iônica permite que ocorra uma alteração no limiar no potencial de membrana da célula causando uma hiperexcitabilidade neuronal.

A segunda hipótese ocorre de forma diferente, porém causa uma sintomatologia parecida com a primeira hipótese. A mutação no mtDNA provoca um aumento intracelular, excessivo, de Cálcio que soma a Produtos reativos de Oxigênio (ROS) e ambos, levam a uma

morte neuronal que levam a crises convulsivas. Ao mesmo tempo em que ocorre essa morte neuronal, há uma disfunção na fosforilação oxidativa que leva a um dano nos canais iônicos e no transporte de neurotransmissores, levando os neurônios a um estado de hiperexcitação levando, também, a crises convulsivas.

No entanto, nenhuma destas hipóteses por si só poderia explicar exhaustivamente todas as principais manifestações da doença em pacientes MERRF, e apresentações semelhantes podem ocorrer em outras doenças mitocondriais. A formação de ATP em mitocôndrias é essencial tanto para a excitabilidade e auto preservação do neurônio (FOLBERGROVÁ, 2012 & JAMES, 1999).

Mutações Genéticas

O genoma mitocondrial é compacto e sem íntrons (região não codificante). As moléculas de mtDNA contém cerca de 37 genes que codificam 22 RNAs transportadores (RNAt) e 13 RNAs mensageiros (RNAm) e estes produzem cerca de 13 polipeptídios. Outros 90 genes do DNA nuclear também codificam proteínas que são transportadas para as mitocôndrias para participar da fosforilação oxidativa. Estas proteínas são essenciais para 4 dos 5 complexos responsáveis pela fosforilação oxidativa mitocondrial. Cerca de 50 mutações em mtDNA já foram encontradas e que causam doença em humanos, onde 35 ocorrem em genes de tRNA (RNA transportador) (SPANEMBERG, 2001). As doenças mitocondriais ocorrem por herança autossômica recessiva ou por herança mitocondrial, as mitocôndrias são todas maternas (SILVA, 2012). Uma das mutações de mtDNA mais estudadas está na transição (substituição) de Adenina para Guanina na posição 8344 do gene do tRNA de Lisina, mutação que mais ocorre na MERRF, com cerca de 80-90% dos casos (altamente específica, mas não exclusiva). Isto causa uma terminação prematura da tradução em cada ou perto de cada códon de lisina, provocando a deficiência na sua aminoacilação (50 a 60%). Isto leva a um severo defeito na síntese proteica mitocondrial em mioblastos e fibroblastos de músculo estriado esquelético de pacientes afetados. Muitos dos casos restantes são devidos a uma transição de Timina para Citosina na região 8363 do mesmo gene. Outra mutação ocorre no gene RNAt Leucina, pela transição de Adenina para Guanina na região 3243, usualmente ligada à Acidose Lática e Acidente Vascular Cerebral. A diminuição da síntese proteica leva a um déficit geral na taxa de respiração mitocondrial, produção de ATP e do consumo de oxigênio em células e seus respectivos tecidos (SPANEMBERG, 2001). Em casos raros, a presença do tipo deleção no mtDNA, rearranjo ou a presença de mutações recessivas em missense (alteração em um aminoácido em uma proteína, decorrente de uma mutação

pontual em um único nucleotídeo) no DNA nuclear tem sido associada com MERRF (LORENZONI, 2014). A proporção de mtDNA mutante parece ser semelhante na maioria dos diferentes tecidos afetados em pacientes com MERRF (VIRGILIO e cols, 2009). Esta observação permite o mtDNA usado para o estudo molecular de pacientes com MERRF pode ser extraído de leucócitos de sangue periférico, sendo possível obtenção de resultados semelhantes aos dos pacientes com mtDNA extraídos de músculo, neste caso a obtenção de material biológico é mais acessível através dos leucócitos presentes na corrente sanguínea (LORENZONI et al, 2014).

Diagnóstico

Primeiramente, há o diagnóstico clínico, embora o início da manifestação clínica ocorra muitas vezes na infância e início da idade adulta, um início tardio em adultos não é incomum em pacientes com MERRF. Além disso, a idade de início pode ser diferente entre os membros afetados da mesma família. O diagnóstico clínico de MERRF baseia-se em quatro características canônicas "mioclonia, epilepsia generalizada, ataxia e fibras vermelhas irregulares (RRF) na biópsia do músculo. O gene *MT-TK* que codifica tRNA Lys no DNA mitocondrial é pesquisado através de exames genéticos (LORENZONI et al, 2014). Variantes patogênicos estão normalmente presentes em todos os tecidos e são convenientemente detectados no mtDNA de leucócitos do sangue. No entanto, a ocorrência de "heteroplasmia" em desordens de mtDNA podem resultar em variações na distribuição do mtRNA entre os diferentes tecidos. Assim, em indivíduos tendo alguns sintomas consistentes com MERRF ou em parentes maternos assintomáticos de um indivíduo afetado, a variante patogênica pode ser indetectável no mtDNA a partir de leucócitos e apenas pode ser detectada em outros tecidos, tais como fibroblastos da pele cultivados, sedimento urinário, mucosa oral, saliva, folículos de cabelo, ou (mais fiavelmente) músculo esquelético. a presença de mioclonia e epilepsia são os critérios de diagnóstico para MERRF, espera-se que todos os pacientes têm ambas as manifestações clínicas. A mioclonia pode ocorrer isoladamente ou em associação com convulsões generalizadas (LORENZONI et al, 2014). A biópsia muscular para se observar fibras vermelhas rasgadas e exames genéticos, buscando o gene causador da doença são exames chaves para o diagnóstico da mesma, entretanto pode-se haver a necessidade da realização de outros exames genéticos, uma vez que há a possibilidade de haver outros genes envolvidos na MERRF, além de outros exames possíveis, sendo estes exames definidos de acordo com cada caso específico (LORENZONI, 2011).

Tratamento

Tal como acontece com outras doenças mitocondriais, não há nenhum tratamento específico para MERRF (SHAHWAN, 2005). Compostos terapêuticos podem melhorar os sintomas em casos individuais; No entanto, as intervenções terapêuticas disponíveis não são capazes de afetar a progressão desta doença (LORENZONI et al, 2014). Atualmente, as estratégias de tratamento visam aumentar a produção de ATP, e na melhoria da qualidade de vida do indivíduo acometido por esta doença. O grupo de medicamentos mais investigado é o da coenzima Q e seus derivados quinona, com regularização do piruvato e do lactato nos pacientes (SPANENBERG, 2001). Entretanto, relatos não evidenciam uma resposta competente no uso destes compostos. É realizada a suplementação de vitaminas, que ajudam alguns pacientes, mas não tem sucesso com outros. Os aceptores de elétrons como a menadiona (vitamina K3), filoquinona (vitamina K1) e o ácido ascórbico (vitamina C) têm sido usados no sentido de melhorar o transporte de elétrons na cadeia respiratória, porém com resultados clínicos ainda insatisfatórios. A riboflavina (vitamina B2) na dose de 50-100 mg/dia age como cofator nos Complexos I e II mitocondriais (SILVA, 2012). O dicloroacetato tem sido usado com algum sucesso na redução das taxas de lactato e piruvato, sendo conhecido por estimular o metabolismo oxidativo e a piruvato desidrogenase, resultando em diminuição dos níveis de ácido láctico em quase todos os pacientes tratados. Infelizmente, o seu uso é restrito a crianças e adultos com altos níveis de ácido láctico no sangue ou líquido, pois o tratamento tem efeitos adversos significativos, como lesão de nervos periféricos, necessitando de cuidadosa monitoração (SPANENBERG, 2001).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na MERRF, o gene afetado mais importante codifica o tRNA mitocondrial que codifica a lisina, ocorrendo falha na produção de certa proteína mitocondrial. Se o mtDNA mostrar as mutações e produzir proteínas anormais, que compõem estas cadeias de transporte, a sua eficiência será reduzida, com diminuição ou a completa parada da sua função. Portanto, os tecidos que necessitam de mais energia (Músculos, SNC) serão os primeiros a serem danificados pela falha da respiração celular. Contudo, nem todas as mitocôndrias tem seu

Soto *et al*

material genético alterado, e com isso nem todas as pessoas serão afetadas com igual gravidade. Entretanto, a MERRF precisa ser diagnosticada o mais rápido possível para que haja uma tentativa de melhorar a qualidade de vida de quem possui a doença, uma vez que, a mesma, não possui a cura, apenas o tratamento pode tentar amenizar um pouco a doença.

REFERÊNCIAS

BINDOFF L.A., Engelsen B.A. **Mitochondrial diseases and epilepsy**. *Epilepsy*. 2012. p. 92–97. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22946726>>. Acesso em 26 nov. 2017.

HAMMANS, S.R.; Sweeney, M.G.; Brockington, M.; Morgan-Hughes, J.A.; Harding, A.E. **Mitochondrial encephalopathies: molecular genetic diagnosis from blood samples**. *The Lancet*. 1991. p.1311-1313. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)92981-7](http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736(91)92981-7)>. Acesso em: 26 nov. 2017.

HIRANO M.; Di Mauro S. **MERRF: Myoclonic Epilepsy Associated with Ragged Red Fibers** *GeneReviews*2015. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1520/>>. Acesso em 26 nov. 2017.

JAMES A.M., Sheard P.W., Wei Y.H., Murphy M.P. **Decreased ATP synthesis is phenotypically expressed during increased energy demand in fibroblasts containing mitochondrial tRNA mutations**. *The Febs Journal*,1999; vol. p. 462- 269. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1046/j.1432-1327.1999.00066.x>> Acesso em 26 nov. 2017.

LORENZONI PJ, Scola RH, Kay CS, Arndt RC, Silvado CE, Werneck LC. **MERRF: Clinical features, muscle biopsy and molecular genetics in Brazilian patients**. *Mitochondrion*,2011; p. 528-532. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.mito.2011.01.003>>. Acesso em 26 nov. 2017.

LORENZONI, P J; et al. **When should MERRF (myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers) be the diagnosis**. Departamento de Neurologia, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba PR, Brazil, 2014. Disponível em < <http://www.scielo.br/pdf/anp/v72n10/0004-282X-anp-72-10-803.pdf>>. Acesso em: 26 nov 2017.

SHAHWAN, A; Farrel, M; Delanty, N. **Progressive myoclonic epilepsies: A review of genetic and therapeutic aspects**. *Lancet Neurol*, p. 239-248, 2005.

Soto *et al*

SHOFFNER, JM; Lott; M.T.; Lezza, A; Seibel, P; Ballinger, S.W.; Wallace, DC. **Myoclonic epilepsy and ragged-red fiber disease (MERRF) is associated with a mitochondrial DNA tRNA^{Lys} mutation.** Cell Press. 1990.p. 931-937. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2112427>>. Acesso em 26 nov. 2017.

SILVA, F. L. P.; Pinto, F. C. A.; Pessoa, L. C. S. T.; Alves, M. B. C.; Cruz, S. M. F. Da; Oliveira, V. S. **Artigo sobre Biologia Celular e Molecular: "Epilepsia Mioclônica com Fibras Rotas Vermelhas (MERRF)".** Centro de Ciências da Saúde, Faculdade de Farmácia, UFRN. Natal/RN - 2012. Disponível em: < <http://djalmanetoeabiologia.blogspot.com.br/2013/12/>>. Acesso em 26 nov. 2017.

SPANEMBERG, L.; Peixoto, M. M.; Possa, M. A.; Ronchetti, R.; Oliveira, N. B. **Artigo sobre Genética Básica: "Doenças Mitocondriais – Uma Revisão sobre a MERRF".** Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre. Porto Alegre/RS – 2001. Disponível em: < <http://djalmanetoeabiologia.blogspot.com.br/2013/12/>>. Acesso em 26 nov. 2017.

VIRGILIO, R. et al. **Mitochondrial DNA G8363A mutation in the tRNA^{Lys} gene: Clinical, biochemical and pathological study.** Journal of the Neurological Sciences. 2009. Volume 281 p. 85-92. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022510X0900046X>>. Acesso em: 26 nov. 2017.

THOMPSON & THOMPSON. **Genética Médica.** 6ª edição. Ed. Guanabara Koogan. Rio de Janeiro. 2002.

YONEDA, M.; Tanno, Y.; Horai, S.; Ozawa, T.; Miyatake, T.; Tsuji, S. **A common mitochondrial DNA mutation in the tRNA-lys of patients with myoclonus epilepsy associated with agged-red fibers.** Europe PMC. 1990. p. 789-796. Disponível em: < <http://europepmc.org/abstract/med/2124116>>. Acesso em: 26 nov. 2017.

YASUKAWA, T. et al. **Wobble modification deficiency in mutant tRNAs in patients with mitochondrial diseases.** FEBS Letters. 2005.p.2948-2952. Disponível em: < <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/j.febslet.2005.04.038/full>>. Acesso em 26 nov. 2017.

Fluxo Editorial

Submetido em: 15/05/2017

Revisado em: 30/10/2017

Aceito em: 06/11/2017