

SÍNDROME PSICÓTICA EVOLUINDO COM DEMÊNCIA COMO MANIFESTAÇÃO CLÍNICA DE DELEÇÃO DO DNA MITOCONDRIAL

Luiz Felipe Rocha Vasconcellos¹, Ana Claudia Celestino Leite¹, José Luis Sá Cavalcanti¹, Denise Madeira Moreira², Denise Feijó³, Carolina Fischinger Moura de Souza⁴

RESUMO - As manifestações das doenças mitocondriais são variadas, acometendo, mais freqüentemente, órgãos com alto metabolismo aeróbico em que são mais abundantes, como, por exemplo, o sistema nervoso. O início dos sintomas em geral é observado na infância havendo relatos de início na idade adulta. Apresentamos caso atípico de doença mitocondrial associada à deleção do DNA mitocondrial em um homem de 39 anos com sintomas psiquiátricos configuraram quadro clínico inicial e somente 12 anos após o início dos sintomas surgiram alterações neurológicas. O diagnóstico da doença mitocondrial foi confirmado por biópsia de músculo sendo documentada deleção do DNA mitocondrial.

PALAVRAS-CHAVE: demência, síndrome psicótica, mitocondriopatia, genética.

Psychotic syndrome developing into dementia as a clinical manifestation of mitochondrial DNA deletion

ABSTRACT - The manifestations of mitochondrial disease are variable, affecting more frequently the organs with high aerobic metabolism in which they are more abundant, for example the nervous system. The beginning of symptoms in general is observed at childhood, but some patients presented on adult age. We present an atypical case associated with mitochondrial DNA deletion. A 39-years-old man with psychiatric symptoms that configured initial clinical picture and only after 12 years of the beginning of symptoms neurological alterations became noticeable. The diagnosis of mitochondrial illness was confirmed by muscle biopsy being documented mitochondrial DNA deletion.

KEY WORDS: dementia, psychotic syndrome, mitochondriopathy, genetic.

As mitocôndrias são estruturas citoplasmáticas que desempenham funções vitais na produção aeróbica de energia, sendo a única organela das células eucarióticas a possuir DNA próprio, designado DNA mitocondrial (mtDNA). As mitocondriopatias são doenças que ao nível celular se caracterizam por disfunção na produção de energia em forma de adenosina trifosfato (ATP), resultado final da fosforilação oxidativa de glicose, ácidos graxos e aminoácidos pela mitocôndria¹. A grande variabilidade na expressão clínica desse grupo de doenças se deve não só às importantes funções metabólicas que a mitocôndria desempenha na vida celular, mas também ao número variável de mitocôndrias nos diferentes tecidos e à sua característica particular de conter seu próprio DNA. Os órgãos preferencialmente acometidos nas doenças mitocondriais são aqueles que dependem de metabolismo aeróbico intenso, ou seja, sistema

nervoso central e periférico, muscular, ocular, cardíaco, hepático, renal, endócrino, hematopoiético e gastrointestinal¹. Costuma-se dividir as desordens mitocondriais de acordo com as alterações do DNA em três categorias: deleção única, deleção múltipla, duplicação e mutação de ponto². O diagnóstico das doenças mitocondriais implica uma investigação multidisciplinar que envolve, além da análise molecular, avaliação clínica, o estudo morfológico e o estudo bioquímico (estudo das enzimas da cadeia respiratória mitocondrial), preferencialmente realizado em material coletado por biópsia muscular. As formas clássicas das doenças mitocondriais incluem MELAS (encefalopatia mitocondrial, acidose láctica, e episódios "stroke-like"), MERRF (epilepsia mioclônica com fibras vermelhas rompidas), oftalmoplegia externa progressiva (PEO), síndrome de Kearns-Sayre (KSS), encefalomiotopia neurogastrointestinal mitocondrial (MNGIE),

Instituto de Neurologia Deolindo Couto/Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil (INDC/UFRJ); Hospital Pró-Cardíaco, Rio de Janeiro, Brasil; Serviço de Genética, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil: ¹Neurologista; ²Radiologista; ³Psiquiatra; ⁴Geneticista.

Recebido 16 Junho 2006, recebido na forma final 4 Outubro 2006. Aceito 11 Novembro 2006.

Dr. Luiz F.R. Vasconcellos - Rua Conde de Bonfim 211 / 702 - CEP 20520-050 Rio de Janeiro RJ - Brasil. E-mail: luizneuro@terra.com.br

síndrome de Leigh e NARP (neuropatia, ataxia e retinite pigmentosa)².

Apresentamos caso de mitocondriopatia em que sintomas psicóticos exuberantes configuraram a abertura do quadro, que foi seguido de síndrome demencial grave.

CASO

Homem, 39 anos. Nascido de parto eutócico, sem história de sofrimento fetal, com desenvolvimento psicomotor normal. Aos 16 anos iniciou isolamento social com embotamento afetivo associado a sintomas psicóticos produtivos tais como alucinações auditivas e visuais e ideação delirante de cunho persecutório. Nesta época recebeu diagnóstico de esquizofrenia, sendo tratado com neurolépticos. Aos 28 anos, desenvolveu alteração da marcha, com base alargada e incoordenação motora. Passou a apresentar amnésia progressiva para fatos recentes e heteroagressividade. Na idade de 32 anos evoluiu com alteração na fala (fala escandida) e incontinência urinária e fecal. Segundo familiares, desde os 36 anos apresentava esporadicamente contrações involuntárias de grupos musculares que, pela descrição, sugeriam mioclonias. Familiares procuraram o Instituto de Neurologia Deolindo Couto/ Universidade Federal do Rio de Janeiro (INDC/UFRJ) para esclarecimento diagnóstico. Não havia casos semelhantes na família e história de consanguinidade.

Ao exame observava-se baixa estatura, hipertricose, catarata bilateral, pouca cooperação com o examinador com emissão de sons incompreensíveis, amiotrofia generalizada, hipertonia plástica-espástica; sinal de Babinski bilateral, hiporreflexia em membros superiores e dos reflexos aquileus; reflexos axiais da face exacerbados. O exame da força muscular e dos nervos cranianos estava normal.

Dos exames complementares relevantes para a investigação do caso, observou-se: (1) Eletrencefalograma em vigília e sonolência: padrão anormal, generalizado, com

predomínio fronto-temporal bilateral às custas de ondas lentas (2,5-7 Hz) isoladas ou em grupos, as mais lentas predominando nas regiões fronto-temporais bilateralmente; (2) Eletroneuromiografia: diminuição da velocidade de condução motora do fibular; (3) Ressonância magnética (RM) de encéfalo com espectroscopia protônica: acentuada atrofia córtico-subcortical difusa, hiperssinal na substância branca demonstrada nas seqüências T2 e *Flair* (Figs 1A 1B). A espectroscopia na região do cíngulo revelou acentuada redução de amplitude do pico de N-acetilaspártato (Naa) e elevação do pico de mio-inositol expressando perda neuronal e alteração da mielina astrocitária, respectivamente, podendo estar relacionada com demência. Devido à importante atrofia hipocampal não foi possível obter espectroscopia dessa região; (4) Biópsia de músculo: atrofia de fibras musculares isoladas, migração de núcleos da periferia para o centro em aproximadamente 5 a 7% das fibras examinadas e fibras angulares. A coloração pelo tricromo de Gomori modificado mostrou presença de "ragged red fibers" (Figs 2A e 2B); (5) Pesquisa das 5 mutações de ponto freqüentes no mtDNA [A3243G (MELAS, tRNA^{Leu} (UUR)), 3271-T (MELAS, tRNA^{Leu} (UUR)), A8344G (MERRF, tRNA^{Lys}), T8356C (MERRF, tRNA^{Lys}) e T8993G (NARP/Leigh, ATPase6)] foram negativas.

O diagnóstico molecular obtido por pesquisa de deleção do DNA mitocondrial no músculo foi o exame confirmatório (método *Southern Blot*, Fig 3).

O responsável pelo paciente assinou Termo de Consentimento Livre e Esclarecido autorizando a publicação do caso e imagens.

O paciente descontinuou o acompanhamento na instituição de origem após oito meses de acompanhamento ambulatorial.

DISCUSSÃO

Vários acrônimos foram criados para identificar as mitocôndriopatias (como MELAS, MERRF, PEO,

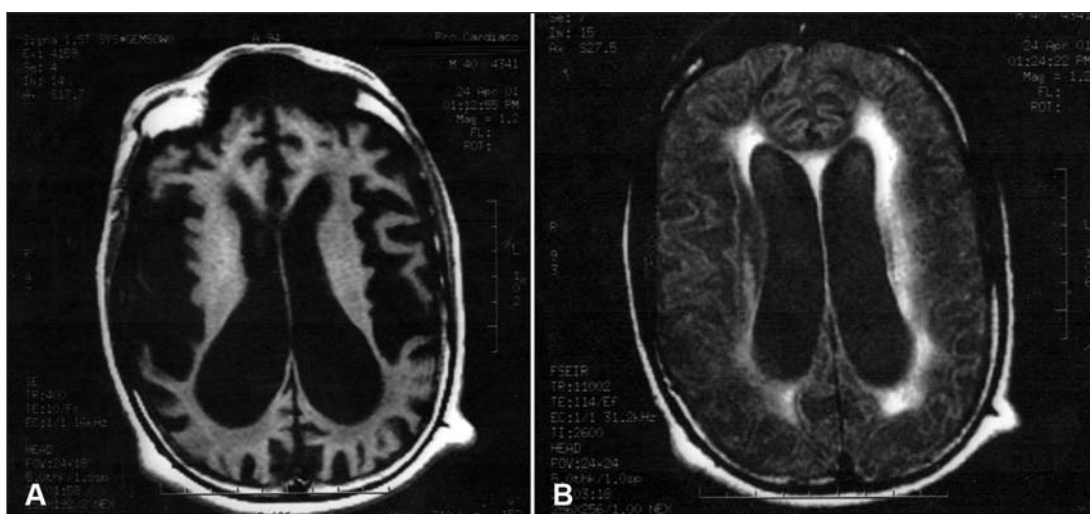


Fig 1. RM de crânio corte axial T 1 (A) e *Flair* (B), revelando marcada atrofia encefálica, hidrocefalia ex-vácuo e hiperssinal da substância branca.

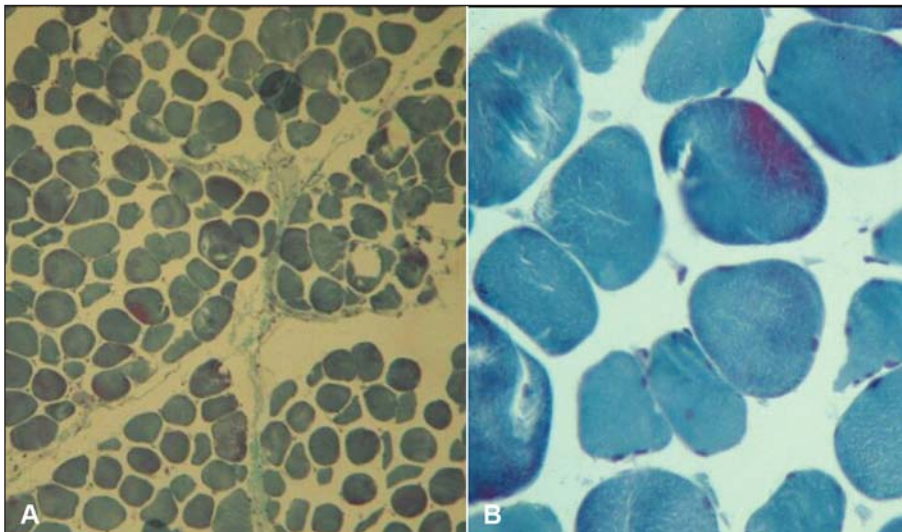


Fig 2. Biópsia muscular: (A) atrofia de fibras musculares isoladas; presença de migração dos núcleos da periferia para o centro em aproximadamente 5 a 7% das fibras examinadas e fibras angulares; (B) A coloração com Tricrômio de Gomori modificado mostra "ragged red fibers".

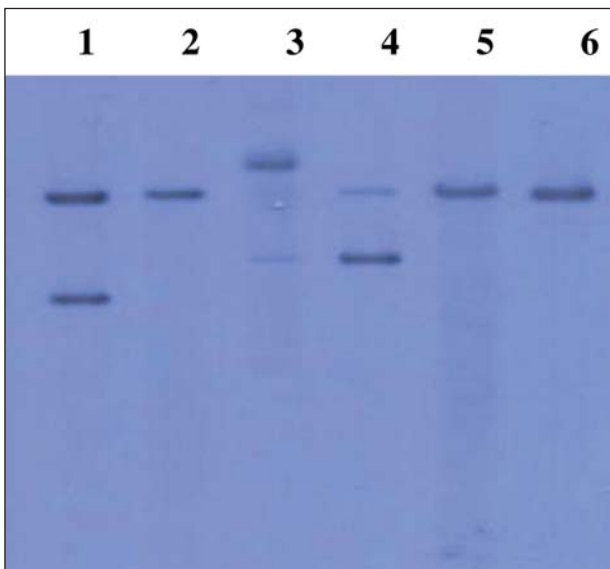


Fig 3. Análise do DNA mitocondrial pelo método Southern blot: Linha 1: controle positivo; linha 2: controle negativo; linha 3: amostra não digerida de paciente com deleção do DNA mitocondrial; linha 4: amostra de paciente com deleção do DNA mitocondrial (análise do paciente relatado); linhas 5 e 6: amostras de pacientes que não apresentam deleção do DNA mitocondrial.

NARP). Mais recentemente, têm sido relatados casos que não se enquadram em uma síndrome e sim em uma superposição destas síndromes^{3,4}.

O caso relatado é atípico tendo em vista que as formas mais comumente associadas à deleção do DNA mitocondrial são síndrome de Kearns Sayre, PEO, Pearson, MNGIE, não sendo observado tais fenótipos no paciente. Na descrição clínica, chama atenção a abertura do quadro com sintomas psicóticos, que

evoluiu 12 anos após, com progressivo e grave quadro demencial. Apesar de infreqüente, transtornos psiquiátricos estão associados à manifestação inicial de mitocondriopatia⁵. Amemiya et al. relataram caso de paciente com história de sintomas psicóticos desde os 29 anos, evoluindo com quadro demencial, miopatia, mioclonias, convulsão, ataxia e íleo paralítico⁵.

Alterações de fâneros como alopecia, "rash" cutâneo, acrocianose e hipertricose têm sido descritas em associação com mitocondriopatias, havendo exuberante hipertricose no caso relatado, outro aspecto que chamou atenção ao exame físico⁶. Observamos ainda catarata bilateral dado este já relatado previamente em associação com doenças mitocondriais⁷.

O estudo radiológico pode revelar atrofia cerebral, cerebelar e de tronco cerebral, calcificações, hidrocefalia ex-vácuo, alterações de sinal na substância branca principalmente periventricular^{4,7,8}. No presente caso foram observadas essas alterações.

As lesões encefálicas devidas aos episódios "stroke-like" podem regredir completamente, sugerindo assim uma fisiopatologia diferente do AVC⁴. Seu mecanismo está relacionado à isquemia celular devida à alteração mitocondrial e estreitamento do lúmen capilar, secundário ao edema celular endotelial⁹.

O estudo histopatológico muscular destes pacientes, em geral, demonstra fibras vermelhas rotas rajadas (RRF), porém a sua ausência não invalida o diagnóstico^{3,4,8}. Há ainda possibilidade de não haver RRF inicialmente e em outro momento estarem presentes de acordo com a progressão da doença.

O estudo através da análise molecular de DNA extraído de fibra muscular, neste caso revelou deleção

do DNA mitocondrial. No contexto das mitocondriopatias, a deleção do mtDNA parece estar associada a maior variabilidade fenotípica^{10,11}.

Os dados clínicos e laboratoriais observados neste caso (encefalopatia, acidose láctica, miopatia com RRF e mioclonias) associados às alterações histológicas e do DNA encontradas no tecido muscular confirmaram o diagnóstico de doença mitocondrial.

Diante do relato desse caso atípico deve-se considerar encefalomiopatia mitocondrial no diagnóstico diferencial dos casos de demência precedido por distúrbios psiquiátricos, especialmente se as manifestações ocorrem antes da quinta década de vida. Vale ressaltar que desde a descrição inicial por Fukuhara¹⁰, vários estudos têm demonstrado a variabilidade clínico-genotípica desta afecção.

O tratamento pode ser desapontador, dependendo da causa. Nos casos de deficiência primária de carnitina, coenzima Q, defeitos enzimáticos que correspondam a co-fatores ou vitaminas, o tratamento pode gerar melhora significativa¹². Neste paciente optou-se pelo uso de carnitina, coenzima Q, tiamina, cianocobalamina, biotina e vitaminas E e C, com discreta melhora caracterizada por capacidade de expressar desejos simples após três meses de tratamento.

Após oito meses de acompanhamento ambulatorial, o paciente não mais se apresentou às consultas. A sobrevida desses pacientes assim como curso clínico é variável. As causas de óbito em geral devem-se a

insuficiência cárdio-pulmonar, estado de mal epiléptico, pneumonia por broncoaspiração e tromboembolismo pulmonar¹³.

REFERÊNCIAS

1. Johns DR. Mitochondrial DNA and disease. *N Engl J Med.* 1995; 333:638-644.
2. Hughes JAM, Hanna MG. Mitochondrial encephalomyopathies: the enigma of genotype versus phenotype. *Biochem Biophys Acta* 1999; 1410:125-145.
3. Serra G, Piccinu R, Tondi M, Muntoni F, Zeviani M, Mastropaolo C. Clinical and EEG findings in eleven patients affected by mitochondrial encephalomyopathy with MERRF-MELAS overlap. *Brain Dev* 1996;18:185-191.
4. Huang CC, Wai YY, Chu NS, et al. Mitochondrial Encephalomyopathies: CT and MRI findings and correlations with clinical features. *Eur Neurol* 1995;35:199-205.
5. Amemiya S, Hamamoto M, Goto Y, et al. Psychosis and progressive dementia: Presenting features of a mitochondrialriopathy. *Neurology* 2000; 55:600-601.
6. Bodemer C, Rötig A, Rustin P, et al. Hair and skin disorders as sign of mitochondrial disease. *Pediatrics* 1999;103:428-433.
7. Terauchi A, Tamagawa K, Morimatsu Y, Kobayashi M, Sano T, Yoda S. An autopsy case of mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) with a point mutation of mitochondrial DNA. *Brain Dev* 1996;18:224-229.
8. Bataillard M, Chatzoglou E, Rumbach L, et al. Atypical MELAS syndrome associated with a new mitochondrial tRNA glutamine point mutation. *Neurology* 2001;56:405-407.
9. Ohama E, Ohara S, Ikuta F, Tanaka K, Nishizawa M, Miyatake T. Mitochondrial angiopathy in cerebral blood vessels of mitochondrial encephalopathy. *Acta Neuropathol* 1987;74:226-233.
10. Fukuhara N, Tokiguchi S, Shirakawa K, Tsubaki T. Myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibres (mitochondrial abnormalities): Disease entity or a syndrome? *J Neurol Sci* 1980;47:117-133.
11. Vu TH, Sciacco M, Tanji K, et al. Clinical manifestations of mitochondrial DNA depletion. *Neurology*, 1998;50:1783-1790.
12. Pons R, De Vivo DC. Mitochondrial disease. *Curr Treat Options Neurol* 2001;3:271-288.
13. Klopstock T, Jaksch M, Gasser T. Age and cause of death in mitochondrial diseases. *Neurology* 1999;53:855-857.