

Doenças da Cadeia Respiratória: A Propósito de 8 Casos Clínicos

JOSÉ PAULO MONTEIRO *, TERESA TASSO *, FILOMENA EUSÉBIO *, MARGARIDA TELLO ***,
MARIA JOÃO SILVA **, ANA GASPAR *, AGUINALDO CABRAL *

* *Unidade de Doenças Metabólicas. Serviço de Pediatria. Hospital de Santa Maria. Lisboa*

** *Centro de Patogénese Molecular. Faculdade de Farmácia de Lisboa*

*** *Unidade de Cardiologia Pediátrica. Serviço de Pediatria. Hospital de Santa Maria. Lisboa*

Resumo

Objectivos: Os autores apresentam uma casuística de oito casos de doenças da cadeia respiratória seguidos no Serviço de Pediatria do Hospital de Santa Maria cujo diagnóstico foi realizado no período de 1994 a 1997.

Material e Métodos: Estudo retrospectivo de processos clínicos. Foram analisados os seguintes parâmetros: idade, sexo, antecedentes familiares e pessoais, manifestações clínicas, exames complementares, terapêutica e evolução.

Resultados: A hipotonia, o atraso psicomotor, as alterações oculares e a cardiomiopatia foram as manifestações clínicas mais frequentes. A maioria das crianças apresentava elevação do ácido láctico no plasma e/ou no LCR, associado a elevação da razão Lactato/Piruvato e dos corpos cetónicos no período pós-prandial. O estudo da actividade enzimática realizado no músculo esquelético ou miocárdio confirmou o diagnóstico. Os subtipos mais frequentemente observados foram o defeito dos complexos I e IV. Quatro das crianças faleceram no primeiro ano de vida.

Conclusões: As doenças da cadeia respiratória podem originar múltiplos sinais e sintomas em qualquer órgão ou tecido, em todos os grupos etários, com padrões de transmissão hereditária distintos. No momento actual, a ausência de terapêuticas satisfatórias, bem como as dificuldades no diagnóstico pré-natal contribuem para o seu prognóstico reservado.

Palavras-Chave: Doenças da Cadeia Respiratória, Doenças Mitocondriais, Hipotonia, Cardiomiopatia, Hiperlactacidemia, Biópsia Muscular.

Summary

Objectives: The authors present eight patients with mitochondrial respiratory chain disorders. Their diagnosis was made between 1994 and 1997 in the Department of Pediatrics of St. Mary's Hospital.

Material and Methods: Retrospective analysis of the following parameters: age, sex, family history, personal history, clinical manifestations, complementary investigations, therapeutics and evolution.

Results: The most frequent clinical manifestations observed were: hypotonia, development delay, ocular disorders and cardiomyopathy. Plasma lactate and/or LCR lactate was high in most patients, as well as the ratio Lactate/Piruvate. Post-prandial ketosis was present in some cases. Diagnosis was confirmed after muscular biopsy, with study of enzyme activity. Defects of Complex I and Complex IV were the most prevalent in our series. Four of the patients died in the first year of life.

Conclusions: Respiratory chain disorders constitute an heterogeneous group of diseases that affect mitochondrial energy metabolism, with a clinical presentation extremely variable. Effective treatment is very limited and does not alter the poor prognosis. Prenatal diagnosis is not currently reliable, as the relation between phenotype and genotype is quite unpredictable.

Key-Words: Respiratory Chain Disorders, Mitochondrial Diseases, Hypotonia, Cardiomyopathy, Hiperlactacidemia, Muscular Biopsy.

Introdução

Todas as células do organismo consomem ATP, a «divisa energética» produzida nas mitocôndrias através da fosforilação oxidativa. O cérebro e o músculo, tecidos de elevado consumo energético, são os mais vulneráveis a qualquer defeito da produção de energia. As doenças da cadeia respiratória, descritas pela primeira vez em 1962 por Luft, foram durante muitos anos consideradas como tendo uma expressão exclusivamente neuromuscular. Actualmente sabe-se que qualquer tecido ou órgão pode estar envolvido. Nos últimos anos tem sido descrito um enorme espectro de manifestações clínicas (não neuromusculares) que resultam de defeitos genéticos da fosforilação oxidativa em outros tecidos e órgãos como coração, fígado, rim, medula óssea, órgãos sensoriais e a pele^(1, 2, 3). Por outro lado, a transmissão hereditária deste grupo de doenças é extremamente heterogénea, uma vez que as enzimas da cadeia respiratória são codificadas quer pelo DNA nuclear (DNAn), quer pelo DNA mitocondrial (DNAm_t)^(1, 2, 3, 4, 5, 6, 7).

O diagnóstico de uma doença da cadeia respiratória deve ser considerado sempre que surgir uma associação inexplicada de sinais e sintomas com evolução progressiva, em órgãos aparentemente sem relação entre si. A determinação da relação lactato/piruvato e corpos cetónicos no plasma, pode seleccionar os pacientes em risco para este grupo de doenças. A confirmação diagnóstica requer um estudo enzimático do tecido envolvido (músculo esquelético, linfócitos, fígado, miocárdio), que deve ser processado num centro de referência^(8, 9, 10, 11).

O objectivo deste trabalho foi a de caracterizar as crianças com o diagnóstico de doença da cadeia respiratória seguidas no Serviço de Pediatria do Hospital de Santa Maria.

Material e Métodos

Realizámos um estudo retrospectivo dos processos clínicos de oito crianças com o diagnóstico de doença da cadeia respiratória. Cinco destas crianças (A, B, C, D, E) eram seguidas na Unidade de Doenças Metabólicas e três

(F, G, H) na Unidade de Cardiologia Pediátrica do Hospital de Santa Maria. Analisámos os seguintes dados: idade, sexo, antecedentes familiares, antecedentes pessoais, manifestações clínicas, exames complementares realizados, terapêutica instituída e evolução clínica.

Resultados

A idade na altura do diagnóstico estava compreendida entre o 1.º dia de vida e 21 anos (Quadro 1), com predomínio no primeiro ano de vida. Observou-se um predomínio do sexo masculino (7/8 casos). Existia consanguinidade em três casos (pais primos em 1.º grau). Duas das crianças eram irmãos, tendo falecido ambos por miocardiopatia nos primeiros meses de vida. Uma terceira criança tinha um irmão mais novo que faleceu com 5 anos com miopatia congénita de etiologia desconhecida.

O início das manifestações clínicas ocorreu entre o 1.º dia de vida e os 10 anos de idade (Quadro 2). As formas mais precoces surgiram como hipotonia neonatal, cardiomiopatia hipertrófica, asfixia e convulsões neonatais. As manifestações que surgiram durante o 1.º ano de vida foram sobretudo hipotonia axial, atraso de desenvolvimento psicomotor, má progressão estatura-ponderal e dificuldades alimentares. Uma criança (H) iniciou aos 13 meses quadro clínico de miocardiopatia dilatada. Finalmente, um jovem (E) iniciou com 10 anos má progressão ponderal, ptose palpebral e hipotonia. Com 13 anos foi-lhe diagnosticado retinopatia pigmentar e deficiência auditiva. Aos 20 anos foi constatada oftalmoplegia, elevação da proteinorraquia e com 21 anos foi realizada biópsia muscular que revelou padrão histológico e histoquímico compatível com «ragged-red fibers» e defeito do complexo I e IV da cadeia respiratória.

Dos exames realizados destacam-se a elevação do lactato plasmático em 7 crianças (7/8), da razão lactato/piruvato em seis (6/8) e cetose paradoxal em quatro (4/8). O ácido láctico do LCR estava elevado em três crianças (3/8), sendo de salientar que em uma delas (E) o ácido láctico plasmático encontrava-se dentro dos

QUADRO 1
Características da população

Doentes	A	B	C	D	E	F	G	H
Sexo	M	M	M	M	M	M	M	F
Idade	1M	2M	6M	11A	21A	1d	2M	7A
Consanguinidade	-	-	-	-	-	s	s	s
História familiar	-	-	-	-	-	Irmão com miocardiop.	Irmão com miocardiop.	Irmão com miocardiop.

valores de referência. A alanina plasmática estava elevada em três casos (3/8).

Sete das oito crianças realizaram estudo enzimático (Quadro 3). Apenas uma criança (G), falecida em 1994 com dois meses de idade por miocardiopatia hipertrófica não fez estudo enzimático; o exame histológico do miocárdio revelou «ragged-red fibers». Um irmão (F), nascido 3 anos mais tarde com idêntica sintomatologia, apresentava defeito dos complexos I, II, III e IV da cadeia respiratória. Na nossa amostra, ocorreu um predomínio do déficit do complexo I e IV.

A avaliação cardiológica (Quadro 4), realizada nas oito crianças (8/8), revelou cardiomiopatia dilatada

em 3 casos, cardiomiopatia hipertrófica em 2, comunicação interventricular e persistência do canal arterial num caso e aspectos dentro da normalidade em 2 casos.

Quanto aos aspectos imagiológicos (Quadro 5), quatro crianças realizaram TAC CE, duas crianças realizaram RMN CE.

A avaliação neurooftalmológica foi realizada em quatro crianças (Quadro 6).

Quanto à evolução clínica, quatro doentes (A, C, F, G) faleceram (Quadro 1). O tempo médio de «follow-up» dos quatro sobreviventes (B, D, E, H) é de 90 meses (7,5 anos).

QUADRO 2
Manifestações clínicas

Doentes	A	B	C	D	E	F	G	H
Idade de início dos sintomas	1.º dia	1.º dia	1.º dia	2.º mês	10 anos	Pré-natal	Pré-natal	13 meses
Clínica	Hipotonia Dificuldade Alimentar Convulsões Miocardiop. hipertrófica	Asfixia Convulsões Hipotonia Microsomia Miocardiop. dilatada	Hipotonia Sinais piramidais Contacto visual pobre Dificuldades alimentares	Hipotonia Ptose Escoliose Miocardiop. Dilatada	Dificuldade alimentar Ptose Retinopatia Surdez Oftalmoplegia Hiperproteí-norraquia	Dismorfias ACIU CIV PCA	Dismorfias ACIU Miocardiop. hipertrof	Miocardiop. dilatada
Evolução	Faleceu com 1 mês vida	Atraso psicomotor 6 meses idade	Faleceu com 11 meses	Mantém hipotonia 11 Anos	Mantém hipotonia 22 Anos	Faleceu 1.º dia vida	Faleceu com 2 meses	8 anos idade

QUADRO 3
Exames realizados

Doentes	A	B	C	D	E	F	G	H
Lactato J/PP (0.63-2.44 mM)	10,1/11,6	4,56/3,94	5,25/6,21	3,86/4,32	1,84	11,6	4,41/5,19	4,68/6,89
L/P J/PP (<20)	37/36	34,5/22,6	15/17	33/27	22	nr	22,5	34/32
L/P LCR (<20)	41	nr	elevado	nr	28	nr	nr	nr
Cetose paradoxal	S	N	S	N	nr	nr	S	S
Alanina (235-409 mM)	2195.9	N	Limite sup. do N	N	N	nr	N	565
Biópsia Músculo esquelético Miocárdio	Deficit I (16%) IV (19%)	Deficit IV (17%)	Deficit I (50%)	Deficit IV (20%)	Deficit I (31%) IV (25%)	Deficit I (7%) II (18%) III (27%) IV (21%)	Não fez estudo enzimático	Deficit IV (8%)

QUADRO 4
Avaliação cardiológica

Cardiomiopatia dilatada	3 casos (B, D, H)
Cardiomiopatia hipertrófica	2 casos (A, G)
Comunicação Intraventricular e canal arterial patente	1 caso (F)
Exame normal	2 casos (C, E)

QUADRO 5
Avaliação imagiológica

TAC CE	«Exame considerado normal» (A) «Alterações da substância branca subcortical frontal e parietal bilateral» (B) «Alteração estrutural da corona radiata e cerebello sugestiva de doença de Leigh» (C)
RMN CE	«Aspectos compatíveis com doença de Kearns-Sayre. Extensa desmielinização simétrica da substância branca subcortical de predomínio fronto-parietal. Não há lesões dos núcleos da base. Atrofia cerebral difusa de predomínio cortical» (E). «Hipodensidades bilaterais e simétricas ao nível da substância branca na junção capsulo-lenticular» (C).
Não realizada	(D) (F) (G) (H)

QUADRO 6
Avaliação neurooftalmológica

«Ausência de contacto visual»	- 1/8 casos
«Retinopatia pigmentar. Ptose palpebral bilateral»	- 1/8 casos
«Considerada normal»	- 1/8 casos
Não realizada	- 5/8 casos

Discussão

As doenças da cadeia respiratória constituem um grupo relativamente frequente do universo das doenças metabólicas ^(1, 2, 3, 4, 5). Em Portugal, só a partir de 1994 foi possível dispôr do apoio laboratorial necessário para o seu diagnóstico. Em apenas quatro anos, o número de casos confirmados não parou de crescer.

Os cinco complexos da cadeia respiratória são constituídos por cerca de 70 polipéptidos. Destes, 13 são codificados pelo DNAm. Apesar de o DNAm ter sido descoberto há cerca de 30 anos, só a partir de 1988 se identificaram mutações com importância clínica ^(1, 2, 3, 4, 5, 6, 7). Actualmente sabemos que o DNAm está sujeito a

uma taxa de mutações 5-10 vezes superior à do DNAn e que apresenta uma menor eficácia dos sistemas de reparação de DNA, devido à pobreza em histonas ^(3, 11, 12). O número de mutações aumenta todos os anos, bem como o número de situações patológicas descritas que, como vimos, não são exclusivamente neuromusculares, podendo envolver virtualmente todos os órgãos e sistemas ^(13, 14, 15, 16, 17, 18, 19). Existe uma enorme heterogeneidade entre o genotipo e o fenotipo, o que torna extremamente difícil o seu diagnóstico ^(1, 3, 15, 20, 21).

Outro aspecto da importância da mitocôndria reside nas chamadas teorias mitocondriais do envelhecimento, que assentam basicamente em três elementos fundamentais: a) a fosforilação oxidativa produz continuamente

radicais livres de oxigénio, b) esses radicais livres de oxigénio são mutagénicos para o DNAm. c) a acumulação de mutações do DNAm bloqueia a biogénese mitocondrial, levando à morte celular por falência de produção de energia ^(1, 5, 12). Assim, a produção de radicais livres de oxigénio pela mitocôndria encontra-se na etiopatogenia de algumas doenças degenerativas do SNC (D. Parkinson, D. Alzheimer) e existem até autores que sustentam ser o envelhecimento a doença mitocondrial mais comum ⁽¹²⁾.

Existem outras características da genética mitocondrial, como a hereditariedade materna, a heteroplasmia e o efeito-limiar que explicam a extrema heterogeneidade clínica ^(1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10).

Assim, durante a fecundação, apenas o núcleo do espermatozóide penetra no óvulo. Algumas mitocôndrias paternas podem penetrar no óvulo mas degeneram rapidamente, pelo que um indivíduo do sexo masculino afectado não transmite a doença (hereditariedade materna).

Por outro lado, na divisão celular, as mitocôndrias são repartidas ao acaso pelas células-filhas, o que leva a que na mesma célula e no mesmo tecido coexistam diferentes formas de DNAm (heteroplasmia). Isto leva a que numa mesma família possam surgir indivíduos com formas extremamente graves (ex. acidose láctica congénita fatal no período neonatal) e outros com formas ligeiras ou até assintomáticas ⁽²¹⁾.

Sabe-se também ser necessário um número crítico de DNAm para haver compromisso do metabolismo energético de um determinado órgão ou tecido (efeito-limiar). Esta vulnerabilidade é distinta consoante o órgão, a idade e o estado funcional do mesmo.

O início da sintomatologia pode ocorrer ainda «in útero», como nos dois irmãos (F, G) com miocardiopatia, em que surgiram dismorfias e atraso de crescimento, ou muito mais tardiamente, como no jovem com síndrome de Kearns-Sayres (E), com manifestações iniciais da doença aos 10 anos. Frequentemente decorre um período longo entre o início dos sintomas e o diagnóstico. Três dos nossos doentes (D, E, H) tinham já realizado uma biópsia muscular cujo resultado tinha sido inconclusivo. O predomínio do sexo masculino observado na nossa casuística não é descrito na maioria das séries, pelo que o atribuímos ao reduzido número de doentes.

Quanto à história familiar, apenas identificamos consanguinidade em três crianças (F, G, H), o que poderia surgir um padrão de transmissão hereditária autosómico recessivo.

As crianças da nossa série que surgiram com manifestações clínicas no período neonatal (A, B, C, F, G) tiveram uma evolução extremamente grave, vindo quatro delas a falecer, com quadros neuromusculares e cardíacos.

Provavelmente poderemos afirmar que quanto mais precoce fôr o quadro clínico, mais grave o defeito enzimático subjacente e mais grave o prognóstico. Porém, algumas crianças que faleceram tinham uma actividade enzimática residual mais elevada do que outras que sobreviveram e que se encontram até com uma evolução aparentemente favorável. Estes aspectos sublinham a dificuldade em estabelecer correlações entre o defeito enzimático e o quadro clínico ^(1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 21).

No que diz respeito às manifestações clínicas observadas, podemos afirmar que apenas encontramos sinais e sintomas neuromusculares, cardíacos e sensoriais (auditivos e oftalmológicos). Pensamos que com a progressiva sensibilização dos Pediatras para este grupo de patologias o envolvimento de outros órgãos e sistemas (aparelho digestivo, genito-urinário, hematológico, endócrino) será seguramente observado.

Analisando os aspectos laboratoriais, verificamos que sete das nossas crianças apresentavam lactato plasmático elevado, o que parece demonstrar que este será um bom método de «rastreo» deste grupo de patologias ^(2, 7, 8, 9). Contudo, em pelo menos quatro destas crianças o lactato fora normal em determinações anteriores. O aumento de lactato no plasma pode ser intermitente, sendo por vezes necessárias determinações seriadas em tempos diferentes da evolução da doença, para documentar a sua elevação ^(2, 7, 8, 9, 10). Em alguns casos, nomeadamente aqueles em que a expressão clínica é sobretudo a nível do sistema nervoso central, o lactato plasmático pode ser normal, mas elevado no LCR ^(2, 9), como aconteceu no jovem com síndrome de Kearns-Sayres.

A cetose paradoxal, muito valorizada por alguns autores ^(2, 7, 9), foi pesquisada em seis crianças, tendo sido documentada em quatro. Esta alteração foi intermitente, sendo importante a sua repetição sempre que exista convicção diagnóstica. A cromatografia de aminoácidos permitiu em três casos revelar uma hiperalaninémia, dado que é sugestivo de uma hiperlactacidémia ^(2, 7, 8, 9).

A biópsia muscular e/ou de outros órgãos-alvo é fundamental na avaliação diagnóstica destes doentes ^(1, 2, 7, 8, 9, 10) permitindo estudos histológicos, histoquímicos e ultraestruturais, assim como o estudo espectralométrico da actividade enzimática dos complexos da cadeia respiratória (Instituto de Genética Médica Dr. Jacinto Magalhães. Porto).

Nem sempre, contudo, o músculo exprime o defeito enzimático que, como se disse, tem frequentemente manifestações extra-neuromusculares. Estes produtos orgânicos terão que ser colhidos e transportados nas melhores condições técnicas, de modo a garantir um diagnóstico correcto.

Sete dos nossos pacientes realizaram biópsias, seis de músculo esquelético e um, que faleceu no período

neonatal (F), de fígado e miocárdio. Uma das biópsias musculares foi efectuada no Hospital Necker-Enfants Malades (Paris).

Os defeitos enzimáticos predominantes na nossa casuística foram os do complexo I e IV, de acordo aliás com outras séries^(1, 9).

Nenhum dos doentes tem actualmente identificada mutação no DNAn ou DNAm subjacente ao seu déficite enzimático.

Quanto à avaliação cardiológica, encontramos manifestações de miocardiopatia hipertrófica em duas crianças (A, G), que iniciaram precocemente as suas manifestações clínicas, o que está descrito na literatura^(1, 2, 18). Uma das três crianças com miocardiopatia dilatada surgiu no 1.º ano de vida (B), o que não é habitual. Nas outras duas (D, H) a miocardiopatia dilatada surgiu mais tarde, aos 13 meses e 13 anos. É importante salientar que apenas três crianças estavam sintomáticas do ponto de vista cardíaco, sendo fundamental neste grupo de patologias a investigação de órgãos-alvo como o coração, podendo evidenciar patologia subclínica desde que a procuremos.

Quanto à investigação imagiológica realizada, esta não foi uniforme, nuns casos a evolução rapidamente fatal não a permitiu, noutros a situação continua em estudo. A expressão imagiológica das doenças da cadeia respiratória é, como não podia deixar de ser, extremamente heterogénea. Estão descritas calcificações ao nível dos núcleos de substância cinzenta no síndrome de Kearns-Sayres, lesões dos núcleos cinzentos da base do cérebro e do tronco cerebral no síndrome de Leigh, hipodensidades multifocais nas áreas corticais, sem sistematização vascular no síndrome de MELAS. Frequentemente observa-se atrofia cortical, embora este dado seja pouco específico. Os achados imagiológicos podem ser intermitentes e evolutivos, o que destaca a importância de avaliações seriadas. O exame de eleição parece ser a ressonância magnética nuclear^(1, 2, 6, 9, 22).

As atitudes terapêuticas possíveis são pouco promissoras, não existindo ainda evidência que alterem a história natural da doença^(1, 2, 3, 5, 10). Estão descritos alguns casos em que foi utilizado o dicloroacetato, associado a cofactores enzimáticos (riboflavina, coenzima Q10)^(23, 24, 25, 26). A carnitina é também utilizada, bem como a vit. K3 (menadiona). Recomenda-se ainda, por exemplo na deficiência do complexo I, uma dieta pobre em hidratos de carbonos e rica em lípidos. Por outro lado, são de evitar o valproato de sódio e os barbitúricos, pelo risco de precipitarem insuficiência hepática⁽²⁷⁾. A utilização de antioxidantes (ácido ascórbico, vit. E, ácido lipóico) poderá evitar lesões secundárias por radicais livres de oxigénio⁽²⁸⁾. Nos nossos doentes, a eficácia das terapêuticas atrás referidas tem sido muito limitada.

Finalmente, o diagnóstico pré-natal é extremamente difícil, devido às múltiplas formas de transmissão hereditária das doenças da cadeia respiratória (esporádica, materna, autossómica recessiva, autossómica dominante). A heteroplasmia e o efeito-limiar da genética mitocondrial tornam extremamente incerto o fenotipo, mesmo nos raros casos em que é possível documentar uma mutação num feto afectado.

Em conclusão, as doenças da cadeia respiratória são um grupo heterogéneo de doenças, relativamente frequentes no universo de doenças metabólicas. É fundamental pensar na sua existência face a uma criança com envolvimento inexplicado e progressivo de diferentes órgãos ou sistemas. A confirmação diagnóstica é difícil, requerendo a conjugação de aspectos clínicos, bioquímicos, histológicos e moleculares. A persistência e convicção são qualidades fundamentais, que permitirão no futuro diagnosticar um número crescente de casos.

BIBLIOGRAFIA

- Shoffner JM, Wallace DC. Oxidative Phosphorylation Diseases. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 1995: 1533-609.
- Munnich A. The Respiratory Chain. In Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G. *Inborn Metabolic Diseases - diagnosis and treatment*, 2nd ed. Springer Verlag 1996: 121-31.
- Kerr DS. Protean manifestations of mitochondrial diseases. A minireview. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997 Jul-Aug; 19(4): 279-86.
- Adams PL, Turnbull DM. Disorders of the electron transport chain. *J Inher Metab Dis* 1996; 19: 463-9.
- Luft R, Landau BR. Mitochondrial medicine. *J Intern Med* 1995; 238: 405-21.
- DiMauro S, Moraes CT. Mitochondrial encephalomyopathies. *Arch Neurol* 1993; 50: 1197-208.
- Munnich A, Saudubray JM. Les cytopathies mitochondriales. *Arch Fr Pediatr* 1991; 48: 163-6.
- Trijbels JMF, Sengers RCA, Ruitenbeek W, Fischer JC, Bakkeren AJM, Janssen AJM. Disorders of the mitochondrial respiratory chain: clinical manifestations and diagnostic approach. *Eur J Pediatr* 1988; 148: 92-7.
- Saudubray JM, Ponsot. Les maladies génétiques de la mitochondrie. *Arch Fr Pediatr* 1992; 49: 295-300.
- Martins E, Barbot C. Citopatias mitocondriais. *Nascer e Crescer* 1995; 4: 1: 27-30.
- Harding AE, Holt IJ. Mitochondrial myopathies. *British Medical Bulletin* 1989; 45: 3: 760-71.
- Harding AE. Growing old: the most common mitochondrial disease of all? *Nature Genetics* 1992; 2: 251-2.
- Moraes CT, diMauro S et al. Mitochondrial DNA deletions in progressive external ophthalmoplegia and Kearns-Sayre Syndrome. *N Engl J Med* 1989; 320: 1293-9.
- Rotig A, Cormier V, Blanche S, Bonnefont JP, Ledest F, Romero N, Schmitz A, Rustin P, Fischer A, Saudubray JM, Munnich A. Pearson marrow-pancreas syndrome. *J Clin Invest* 1990; 86: 1601-8.

15. Bernes SM, Bacino C, Prezant TR, Pearson MA, Wood TS, Fournier P, Fischel-Ghodsian N. Identical mitochondrial DNA deletion in mother with progressive external ophthalmoplegia and son with Pearson marrow-pancreas syndrome. *J Pediatr* 1993; 123: 598-602.
16. Cormier V, Bonnefont JP, Rustin P, Maurage C, Ogier H, Schmitz J, Ricour C, Saudubray JM, Rotig A. Mitochondrial DNA rearrangements with onset as chronic diarrhea with villous atrophy. *J Pediatr* 1994; 124: 63-70.
17. Robinson BH, Chow W, Petrova-Benedict R, Clarke JTR, Van Allen MI, Becker LE, Boulton JE, Ragan I. Fatal combined defects in mitochondrial multienzyme complexes in two siblings. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 347-52.
18. Ibel H, Endres W, Hadorn HB, Deufel T, Paetzke I, Duran M, Kennaway NG, Gibson KM. Multiple respiratory chain abnormalities associated with hypertrophic cardiomyopathy and 3-methylglutaconic acidemia. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 665-70.
19. Mazziotta MRM, Ricci E, Bertini E, Dionisi C, Servidei S, Burlina AB, Sabetta G, Bartuli A, Manfredi G, Silvestri G, Moraes CT, diMauro S. Fatal infantile liver failure associated with mitochondrial DNA depletion. *J Pediatr* 1992; 121: 896-901.
20. Ferlin T, Landrieu, Rambaud C, Fernandez H, Dumoulin R, Rustin P, Mousson B. Segregation of the G8993 mutant mitochondrial DNA through generations and embryonic tissues in a family at risk of Leigh syndrome. *J Pediatr* 1997; 131: 447-9.
21. Dougherty FE, Ernst SG, Aprille JR. Familial recurrence of atypical symptoms in an extended pedigree with the syndrome of mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS). *J Pediatr* 1994; 125: 758-61.
22. Matthews PM, Tampieri D, Berkovic SF, Andermann F, Silver K, Chityat D, Arnold DL. Magnetic resonance imaging shows specific abnormalities in the MELAS syndrome. *Neurology* 1991; 41: 1043-6.
23. Stacpoole PW, Harman EM, Curry SH, Baumgartner TG, Misbin RI. Treatment of lactic acidosis with dichloroacetate. *N Engl J Med* 1983; 309: 390-6.
24. Toth PP, El-Shanti H, Eivins S, Rhead WJ, Klein JM. Transient improvement of congenital lactic acidosis in a male infant with pyruvate decarboxylase deficiency treated with dichloroacetate. *J Pediatr* 1993; 123: 427-30.
25. Stacpoole PW, Barnes CL, Hurbains MD, Cannon SL, Kerr DS. Treatment of congenital lactic acidosis with dichloroacetate. *Arch Dis Child* 1997; 77: 535-41.
26. Kuroda Y, Michinori I, Naito E, Yokota I, Matsuda J, Saijo T, Kondo S, Myazaki M, Mori K, Iwamoto H. Concomitant administration of sodium dichloroacetate and vitamin B1 for lactic acidemia in children with MELAS syndrome. *J Pediatr* 1997; 131: 450-2.
27. Chabrol B, Mancini J, Chretien D, Rustin P, Munnich A, Pinsard N. Cytochrome C oxidase defect, fatal hepatic failure and valproate: a case report. *Eur J Pediatr* 1994; 153: 133-5.
28. Pitkanen S, Robinson BH. Mitochondrial Complex I deficiency leads to increased production of superoxide radicals and induction of superoxide dismutase. *J Clin Invest* 1996; 98: 345-51.

Agradecimentos: Dr.^a Laura Vilarinho
(Instituto de Genética Médica. Porto).
pelo doseamento da actividade enzimática dos complexos da cadeia respiratória.

Correspondência: José Paulo Monteiro
Serviço de Pediatria
Hospital Garcia de Orta
Pragal - 2800 ALMADA