

## MIOPATIA POR DEFICIÊNCIA DE SUCCINATO-CITOCROMO-C-REDUTASE

POSSIVEL DEFEITO NO COMPLEXO II DA CADEIA RESPIRATÓRIA

LINEU CESAR WERNECK \* — SALVATORE DIMAURO \*\*

---

**RESUMO** — Relato do caso de mulher de 24 anos de idade que apresentava astenia desde a puberdade, com agravamento nos últimos anos, cuja biópsia muscular revelou grande acúmulo de mitocôndrias. As dosagens dos enzimas mitocondriais mostrou importante redução da succinato-citocromo-C-redutase, sugerindo defeito na cadeia respiratória a nível do complexo II. Medicada com altas doses de vitamina C e K, melhorou da força muscular. São feitas considerações a respeito das principais síndromes com miopatias mitocondriais, bem como a respeito dos métodos de investigação em defeitos da cadeia respiratória.

**Myopathy due to succinate-cytochrome-C-reductase deficiency: possible deficiency in the complex II of the respiratory chain.**

**SUMMARY** — The case of a 24 years-old woman with weakness since the teens and progressive loss of muscle strenght is reported. The muscle biopsy showed increased number of mitochondria. In two occasions the respiratory chain enzymes showed important reduction of the succinate-cytochrome-C-reductase, suggesting a possible defect in the complex II of the respiratory chain. Large doses of vitamins C and K were prescribed. There was improvement of muscle strenght. A discussion about the most common syndromes marked by mitochondrial abnormalities in muscle is made, as well as about the type of work-up that should be done in suspect cases of respiratory chain defects.

---

A fosforilação oxidativa é um dos principais mecanismos na produção de energia no músculo esquelético e é realizada nas mitocôndrias. Nestes, produtos oriundos da glicólise, ácidos graxos e amino-ácidos são transformados em ATP (energia) e participam da cadeia respiratória celular<sup>20</sup>. Essas reações são catalisadas por diversas enzimas e a deficiência delas determina várias doenças, que estão sendo descritas nos últimos anos<sup>2</sup>. Como estas enzimas se encontram principalmente nas mitocôndrias, podem coexistir alterações morfológicas destas que, apesar de não terem especificidade, permitem suspeitar de defeito enzimático nessas estruturas celulares e induzir a investigação especializada<sup>2,14</sup>.

Estamos relatando o caso de uma paciente com alterações histológicas sugestivas de miopatia mitocondrial, na qual as dosagens bioquímicas revelaram deficiência enzimática na cadeia respiratória.

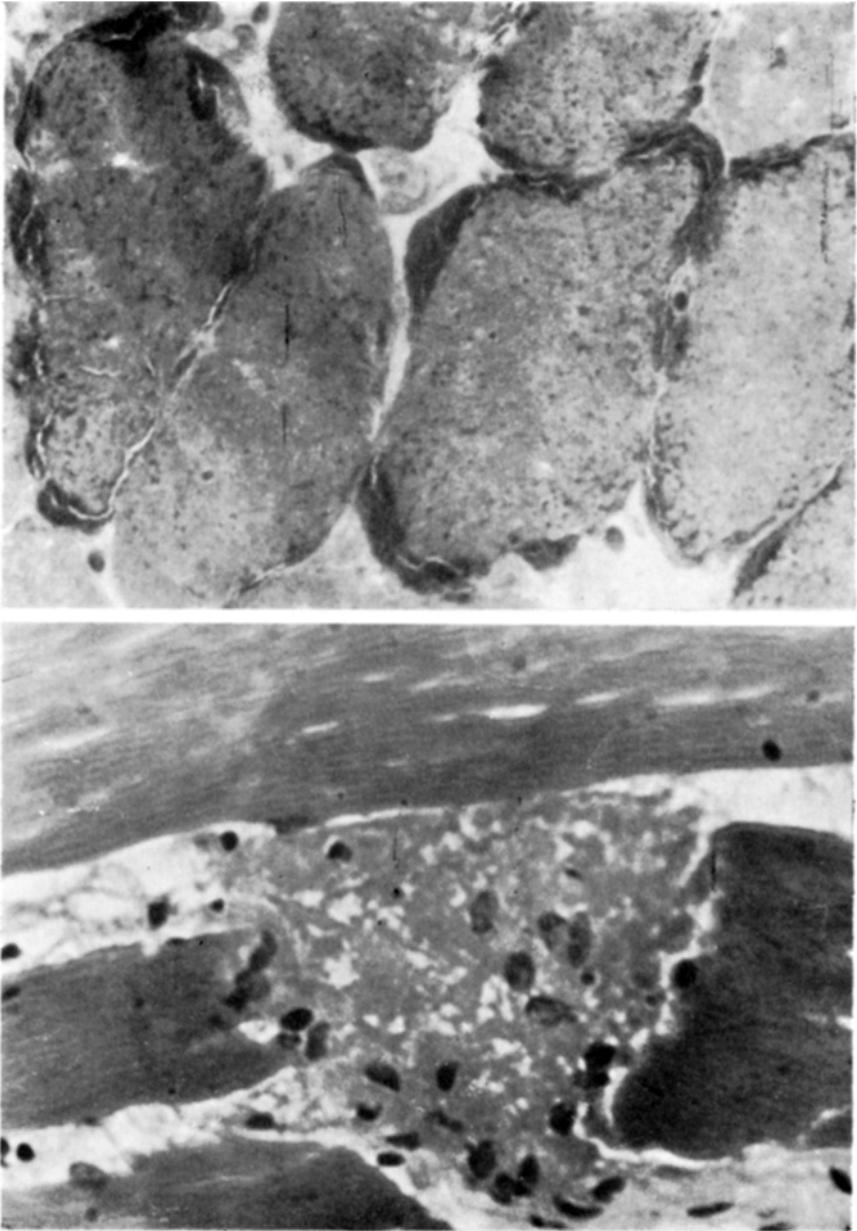
---

Trabalho realizado no Serviço de Doenças Neuromusculares do Hospital de Clínicas, Especialidade de Neurologia do Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal do Paraná (\* Professor Adjunto de Neurologia) e no H. Houston Merritt Research Center for Muscular Dystrophy and Related Diseases, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York (\*\* Professor de Neurologia).

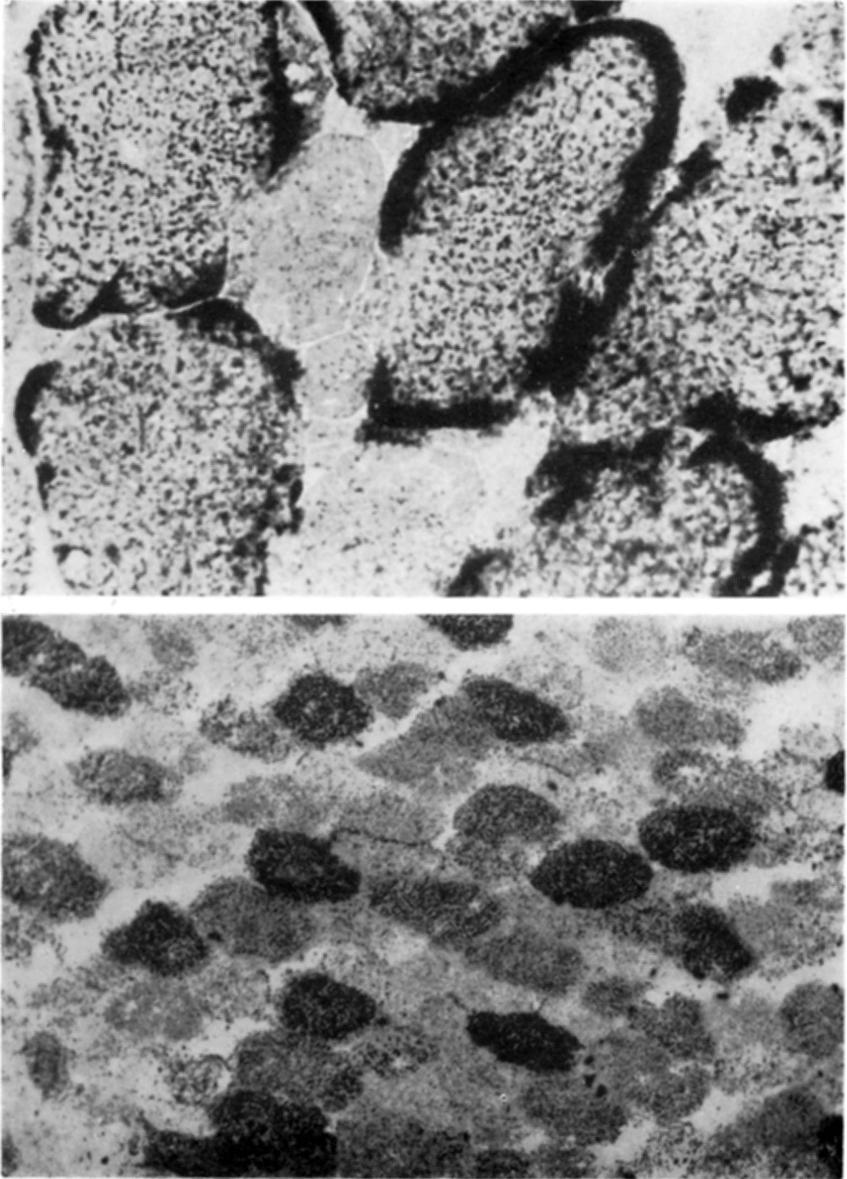
*Serviço de Doenças Neuromusculares, Especialidade de Neurologia, Departamento de Clínica Médica, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná — Rua General Carneiro 181, 3º andar — 80060 Curitiba PR — Brasil.*

## OBSERVAÇÃO

IP, paciente com 24 anos de idade, do sexo feminino, branca, professora primária. Relatava que desde a adolescência vinha apresentando astenia importante durante exercícios, com dificuldade para acompanhar as colegas nas aulas de educação física e ginástica. Nos últimos anos a progressão foi mais intensa, conseguindo agora deambular somente 400 metros sem parar para descansar, devido a intensa astenia. Ainda apresenta grande dificuldade para subir escadas e para dirigir automóvel, pois não consegue segurar o volante por tempo prolongado. Ocasionalmente apresenta câimbras em repouso e após exercícios. Desde o início da doença apresenta edema nos membros inferiores. Durante as aulas, tem dificuldade em escrever no quadro negro, quando tenta manter os braços acima do nível do ombro. Há 6 anos, biópsia de músculo processada pela parafina recebeu laudo de normal, sendo na investigação afastado hipertireoidismo, colagenose e miastenia grave com teste de tensilon. Há 5 anos desenvolveu estado de mal epiléptico e, na investigação, uma arteriografia foi normal. Há dois anos apresentou novamente crises convulsivas e nova arteriografia revelou massa no hemisfério cerebral direito; realizada craniotomia, foram drenados cisticercos. Desde então, vem utilizando difenil-hidantoína e primidona. Nega casos semelhantes na família. Exame físico — Pressão arterial 110x80mmHg, frequência cardíaca 84 bpm, temperatura 36,5°C. Cabeça, pescoço, tórax, pré-córdio, abdome e extremidades normais. Exame neurológico — Nervos cranianos normais. Discreta atrofia dos músculos proximais dos braços, com força 4- (MRCM) em deltóides, bíceps braquiais e íleoosos; os demais músculos apresentavam grau 4+. Tono e provas de coordenação motora normais. Arreflexia profunda de estilogradiais e aquilianos; hiporreflexia profunda de bicipitais, tricipitais e patelares; reflexo idiomuscular aumentado; ausência do sinal de Babinski. Hipoestesia para dor no membro inferior esquerdo (que surgiu após a craniotomia); redução discreta do senso de vibração nos membros inferiores. Investigação — Hemograma, glicemia, sódio, potássio, creatinquinase, desidrogenase láctica, aldolase e transaminases normais. Eletromiografia com mínimas alterações, recebendo o laudo de limitrofe para desinervação. Biópsia muscular — A biópsia muscular, realizada em duas ocasiões e utilizando técnicas descritas anteriormente<sup>21</sup>, revelou inúmeras fibras com acúmulo de estruturas de coloração rosa clara na hematoxilina-eosina e vermelha no tricromo de Gomori modificado que, às vezes, estavam localizadas nas porções sub-sarcolemais e, noutras ocasiões, invadiam as fibras inteiras, formando fibras granulares ('ragged reds') (Fig. 1). As fibras que possuíam intenso acúmulo dessas estruturas ocasionalmente mostravam necrose segmentar com fagocitose (Fig. 1). Essas estruturas violetas reagiam fortemente na NADH-tetrazolium reductase e na desidrogenase succínica (Fig. 2), indicando tratarem-se de mitocôndrias. Os acúmulos de mitocôndrias localizavam-se exclusivamente em fibras tipo I. Nas fibras tipo I existia importante aumento de lipídios, evidenciado pelo 'oil red O', às vezes dispersos nas fibras e noutras ocasiões próximos aos acúmulos de mitocôndrias (Fig. 2). Existiam fibras atrofícas ocasionais, pertencentes tanto ao tipo I como ao II. Na fosfatase ácida, havia discreto aumento da atividade nas fibras necrosadas e aumento focal ocasional. Esterase inespecífica, PAS, cresil violeta, nifosforilase e fosfatase alcalina encontravam-se normais. Dosagens de enzimas musculares — Foram determinadas por métodos espectrofotométricos, conforme técnicas publicadas anteriormente<sup>1</sup>, cujos resultados se encontram na tabela 1. Existia importante deficiência de succinato-citocromo-C-redutase, com níveis normais das demais enzimas e aumento importante de citrato-sintetase, que sugeria defeito no complexo II da cadeia respiratória (Fig. 3). Evolução — Foi medicada com vitamina C e vitamina K e, um ano após, estava conseguindo executar exercícios por tempo mais prolongado, com redução da astenia, embora ainda com limitações, principalmente ao deambular grandes distâncias. No período surgiu dispnéia aos esforços e raramente apresentava câimbras em repouso. No exame neurológico, a força muscular era grau 5 (MRCM) generalizada. Dois anos após a admissão inicial, passou a apresentar períodos de dispnéia importante, taquicardia e necessitou de broncodilatadores e oxigênio algumas vezes. Continuava com vitamina C e K, conseguindo desempenhar normalmente suas tarefas. No exame, apresentava jugulares engurgitadas, edema de 2+ nos membros inferiores, arreflexia generalizada e fenômeno miotônico à percussão dos oponentes dos polegares. Ecocardiograma, eletrocardiograma, teste ciclo-ergométrico, enzimas séricos e raios X de tórax foram normais. Foi aumentada a dose de vitamina C e vitamina K. Dois anos após, está conseguindo trabalhar normalmente, ainda com limitações para exercícios físicos, principalmente nos meses de inverno. Engravidou e deu à luz criança que, no último contato, estava com 20 meses e normal.



*Fig. 1 — Caso IP. Em cima, fibras musculares com acúmulo de estruturas sub-sarcolemais (mitocôndrias); tricromo de Gomori modificado, 400X. Em baixo, fibras musculares com necrose segmentar e fagocitose nos locais de grande acúmulo de mitocôndrias; tricromo de Gomori modificado, 400X.*



*Fig. 2 — Caso IP. Em cima, fibras musculares com aumento do número, volume e acúmulo de mitocôndrias sub-sarcolemais em fibras do tipo I; atrofia de fibras do tipo II; desidrogenase succínica, 400X. Em baixo, fibras musculares com importante aumento de lipídios; oil red O, 100X.*

Miop. Def. Suc-Cit.-C Redutase

Werneck & DiMauro

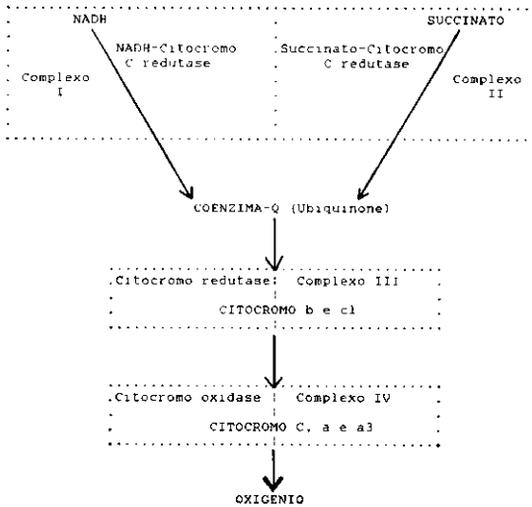


Fig. 3 — Esquema do transporte de elétrons pela ação enzimática na cadeia respiratória.

Enzimas *	Primeira biópsia	Segunda biópsia	Normal
NADH-dehidrogenase	54,84	59,67	35,21 ± 6,3
NADH-citocromo-C-redutase		1,22	1,17 ± 0,47
Succinato-dehidrogenase	0,654	1,22	1,68 ± 0,45
Succinato-citocromo-C-redutase	0,068	0,108	0,75 ± 0,20
Citocromo-C-oxidase	3,96	4,72	2,86 ± 0,53
Citrato-sintetase	27,65	15,44	11,35 ± 2,4
Carnitina-palmitil-transferase	63,00		76,08 ± 16,39

Tabela 1 — Caso IP. Dosagens bioquímicas no tecido muscular, com redução importante da succinato-citocromo-C-redutase. \* Atividade por umol de substrato usado por minuto/grama de tecido.

COMENTÁRIOS

A apresentação clínica das miopatias mitocondriais varia muito, sendo reconhecidas algumas síndromes que podem ser consideradas típicas, como as de Kearns-Sayre (oftalmoplegia externa crônica progressiva, degeneração retiniana, bloqueio cardíaco e aumento de proteínas no líquido cefalorraquidiano), MERRF ('myoclonus epilepsy with ragged red fibers') (abalos mioclônicos, ataxia, astenia e convulsões), MELAS ('mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke like syndrome') (episódios de vômitos incoercíveis, cegueira cortical, hemiparesias e hemianopsias súbitas sugerindo oclusão vascular cerebral)<sup>2,22</sup>. Elas possuem em comum alguns dados como, por exemplo, baixa estatura, demência, surdez neurossensitiva, acidose láctica e presença de fibras granulares ('ragged reds') na biópsia muscular<sup>2</sup>. Algumas vezes pode existir sobreposição de dados clínicos, ficando difícil a classificação em bases clínico-morfológicas<sup>7,16</sup>. Outro grande grupo de pacientes, que não se enquadra entre os grupos descritos acima, foi sendo relatado. Os pacientes apresentam defeitos específicos no metabolismo das mitocôndrias, como defeitos na utilização do substrato,

(deficiência de carnitina-palmitil-transferase)<sup>23</sup>, deficiência de carnitina<sup>24</sup> e alterações no metabolismo do piruvato e nos mecanismos de oxidação fosforilativa e da cadeia respiratória<sup>2</sup>.

A cadeia respiratória é dividida em 4 complexos funcionais, que se situam na membrana interna das mitocôndrias. O complexo I (ativado pela NADH-coenzima Q redutase) é dependente da NADH-coenzima-Q-redutase e transporta elétrons da NADH para o coenzima Q por formação de compostos intermediários, como flavino-mononucleotídeos e diversos complexos proteicos de sulfato de ferro; o complexo II (ativado pela succinato-coenzima-Q-redutase) transforma o succinato oriundo do ciclo de Krebs para fumarato (succinato-desidrogenase), combinando-se com o complexo enzimático e formando FADH<sub>2</sub>, sendo seus elétrons transferidos para centros com íons Fe-S que irão se combinar com coenzima Q; o complexo III (coenzima-Q-reduzido-citocromo-C-redutase), transporta elétrons do coenzima Q para o citocromo C e é composto de diversos tipos de citocromo b, que reagem lentamente; o complexo IV (citocromo C oxidase) é composto pelos citocromos a e a<sub>3</sub>. Os pontos-chaves nessa cadeia, são o coenzima Q e o citocromo C, que agem como pontes metabólicas, facilitando o transporte de elétrons e permitindo a geração de energia<sup>2,20</sup>.

Após a suspeita clínica, laboratorial e histológica de miopatia mitocondrial, para identificar a deficiência enzimática são dosadas diversas enzimas que participam da cadeia respiratória, tentando evidenciar em qual complexo se encontra o defeito. Como o complexo I é dependente de NADH, são dosadas a NADH-dehidrogenase, que inicia a reação no complexo, bem como a NADH-citocromo-C-redutase, em que a reação é contínua até atingir o complexo III, passando pelo coenzima Q. O complexo II é iniciado pela ação da succinato-desidrogenase, levando a cadeia enzimática ativa até o complexo III, também passando pelo coenzima Q. No presente caso, houve redução importante da succinato-citocromo-C-oxidase, reduzindo o aporte de elétrons para a coenzima Q e o complexo III (citocromo b). Pela dosagem de citocromo-C-oxidase verifica-se o complexo IV, que foi normal no presente caso, bem como a NADH do complexo I. O aumento da citrato-sintetase, que é enzima da matriz mitocondrial, encontrada em nosso paciente, vem confirmar o aumento do número de mitocôndrias. O mecanismo de proliferação das mitocôndrias em casos de deficiência de enzimas não está esclarecido, sendo apontado entre eles o de compensação, por exemplo. Já foram descritas deficiências enzimáticas a nível do complexo I<sup>9,12,13</sup>, do complexo III<sup>5,8,11,13,19</sup> e do complexo IV (deficiência de citocromo-C-oxidase)<sup>3,6,10,25</sup>, sendo raros os casos de defeitos no complexo II. A deficiência de succinato-citocromo-C-redutase já foi descrita anteriormente em dois irmãos (menina com 9 anos e menino com 7 anos de idade), que apresentavam ataxia, abalos mioclônicos, convulsões e baixa estatura. A biópsia muscular mostrou presença de fibras granulares, acúmulo de lipídios e mitocôndrias com cristas compactas; ambos apresentavam baixos níveis de succinato-citocromo-C-redutase, sugerindo possível defeito no complexo II da cadeia respiratória celular<sup>17</sup>. Recentemente foi descrito o caso de um paciente com síndrome de Kearns-Sayre, com deficiência do complexo II e, especificamente, de desidrogenase-succínica<sup>18</sup>.

O interesse nessas doenças consideradas raras deixa de ser puramente acadêmico pois, desde que se conheça o local do bloqueio da cadeia respiratória, é possível em alguns casos, como nos de deficiência do complexo III, utilizar vitamina K (menadiona), que é rapidamente reduzida pelo coenzima Q, bem como ascorbato (vitamina C), reduzindo facilmente o citocromo C (complexo IV e final da cadeia respiratória)<sup>4</sup>. Também foi relatado que o uso de coenzima Q10 pode melhorar os sintomas cardíacos e de âmbito neurológico de pacientes com síndrome de Kearns-Sayre, permitindo funcionamento adequado da cadeia respiratória<sup>15</sup>. Acreditamos que esses defeitos metabólicos sejam mais frequentes que se supõe. Só podem eles ser detectados em preparações histológicas a fresco utilizando histoquímica ou, à suspeita clínica de miopatia metabólica comprovada por dosagem de ácido láctico, devem posteriormente ser dosadas as enzimas que participam da cadeia respiratória.

#### REFERÊNCIAS

1. Bresolin N, Zeviani M, Bonilla E, Miller RH, Leech RW, Shanske S, Nakagawa M, DiMauro S — Fatal infantile cytochrome c oxidase deficiency: decrease of immunologically detectable enzyme in muscle. *Neurology* 35:801, 1985.
2. DiMauro S, Bonilla E, Zeviani M, Nakagawa M, DeVivo DC — Mitochondrial myopathies. *Ann Neurol* 17:521, 1985.

3. DiMauro S, Mendell JR, Sahenk A, Sahenk Z, Bachman D, Scarpa A, Scofield R, Reiner C — Fatal infantile mitochondrial myopathy and renal dysfunction due to cytochrome c oxidase deficiency. *Neurology* 30:795, 1980.
4. Eleff S, Kennaway NG, Buist NR, Darley-Usmar VM, Capaldi RA, Bank WJ, Chance B — <sup>31</sup>P NMR study and improvement in oxidative phosphorylation by vitamin K3 and C in a patient with a defect in electron transport at complex III in skeletal muscle. *Proc Nat Acad Sci USA* 81:3529, 1984.
5. Hayes DJ, Lecky BRF, Landon DN, Morgan-Hughes JA, Clark JB — A new mitochondrial myopathy: biochemical studies revealing a deficiency in the cytochrome bc<sub>1</sub> complex (complex III) of the respiratory chain. *Brain* 107:1165, 1984.
6. Heimann-Patterson TD, Bonilla E, DiMauro S, Foreman J, Schotland DL — Cytochrome c oxidase deficiency in a floppy infant. *Neurology* 32:898, 1982.
7. Ishitsu T, Miike T, Kitano A, Haraguchi Y, Ohtani Y, Matsuda I, Shimoji A, Kimura H — Heterogenous phenotypes of mitochondrial encephalomyopathy in a single kindred. *Neurology* 37:1867, 1987.
8. Kennaway NG, Buist NR, Darley-Usmar VN, Papadimitriou A, DiMauro S, Kelley RI, Capaldi RA, Blank NK, D'Agostinho A — Lactic acidosis and mitochondrial myopathy associated with deficiency of several components of complex III of the respiratory chain. *Pediatr Res* 18:991, 1984.
9. Land JM, Morgan-Hughes JA, Clark JB — Mitochondrial myopathy: biochemical studies revealing a deficiency of NADH-cytochrome b reductase activity. *J Neurol Sci* 50:1, 1981.
10. Minchon PE, Dormer RL, Hughes IA, Stansbie D, Cross AR, Henry CA, Jones OT, Johnson MA, Sherratt HS, Turnbull DM — Fatal infantile mitochondrial myopathy due to cytochrome c oxidase deficiency. *J Neurol Sci* 60:453, 1983.
11. Morgan-Hughes JA, Darveniza P, Kahn SN, Landon DN, Sherratt RM, Land JM, Clark JB — A mitochondrial myopathy characterized by a deficiency in reducible cytochrome b. *Brain* 100:617, 1977.
12. Morgan-Hughes JA, Darveniza P, Landon DN, Land JM, Clark JB — A mitochondrial myopathy with a deficiency of respiratory chain NADH-CoQ reductase activity. *J Neurol Sci* 43:27, 1979.
13. Morgan-Hughes JA, Hayes DJ, Clark JB, Landon DN, Swash M, Stark RJ, Rudje P — Mitochondrial encephalomyopathies: biochemical studies in two cases revealing defects in the respiratory chain. *Brain* 105:553, 1982.
14. Morgan-Hughes JA, Landon DN — Mitochondrial respiratory chain deficiency in man: some histochemical and fine-structural observations. In Scarlato G, Cerri C (eds): *Mitochondrial Pathology in Muscle Diseases*. Piccin Medical Books, Padua, 1983.
15. Ogasahara S, Nishikawa Y, Yorifuji S, Soga F, Nakamura Y, Takahashi M, Hashimoto S, Kono N, Tarui S — Treatment of Kearns-Sayre syndrome with coenzyme Q10. *Neurology* 36:45, 1986.
16. Petty RHK, Harding AE, Morgan-Hughes JA — The clinical features of mitochondrial myopathy. *Brain* 109:915, 1986.
17. Riggs JE, Schochet SS Jr, Fakadej AV, Papadimitriou A, DiMauro S, Crosby TW, Gutmann L, Moxley RT III — Mitochondrial encephalomyopathy with decreased succinate-cytochrome c reductase activity. *Neurology* 34:48, 1984.
18. Rivner MH, Shamsnia M, Swift TR, Trefz J, Rosel RA, Carter AL, Yanamura W, Hommes FA — Kearns-Sayre syndrome (mitochondrial encephalomyopathy) and a complex II deficiency. *Neurology* 38 (Suppl): 188, 1988.
19. Spiro AJ, Moore CL, Prineas JW, Strasberg PM, Rapin I — A cytochrome-related inherited disorder of the nervous system and muscle. *Arch Neurol* 23:103, 1970.
20. Stryer L — *Biochemistry*. Ed 3. WH Freeman, New York, 1983.
21. Werneck LC — O valor da biópsia muscular em neurologia. *Rev Bras Clin Terap* 10: (ed esp): 2, 1981.
22. Werneck LC, Abdalla H, Lohr A — MELAS (mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke like episodes). *Arq Neuro-Psiquiat* (São Paulo) 45:288, 1987.
23. Werneck LC, Boer CA, Papadimitriou A, DiMauro S — Miopatía por deficiência de carnitina-palmitil-transferase. *Arq Neuro-Psiquiat* (São Paulo) 41:337, 1983.
24. Werneck LC, DiMauro S — Deficiência muscular de carnitina. *Arq Neuro-Psiquiat* (São Paulo) 43:281, 1985.
25. Zeviani M, Nonaka I, Bonilla E, Okino E, Moggio M, Jones S, DiMauro S — Fatal infantile mitochondrial myopathy and renal dysfunction due to cytochrome c oxidase deficiency: immunological studies in a new patient. *Ann Neurol* 17:414, 1985.