

DEFICIÊNCIA DE TUFM: DA FALHA NA TRADUÇÃO MITOCONDRIAL AO ESPECTRO CLÍNICO-RADIOLÓGICO DA COXPD4

TUFM Deficiency: From Mitochondrial Translation Failure to the Clinical-Radiological Spectrum of COXPD4

 [10.5281/ZENODO.19672872](https://doi.org/10.5281/ZENODO.19672872) - PUBLICADO ORIGINALMENTE EM JCSI.UFRDJ.COM

Sophya Amaral Neves Braga¹, Bruna Freitas Vinagre², Andressa Araújo Matos Lopes¹, Maria Eduarda de Lima Dacier Lobato¹, Fernando Augusto Rezende Souza², Yasmim Góes Borralho¹

Correspondente: sophyaamaral@gmail.com

¹ Curso de Medicina, Centro Universitário Metropolitano da Amazônia (UNIFAMAZ), Belém, Pará, Brasil.

² Curso de Medicina, Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA), Belém, Pará, Brasil.

RESUMO

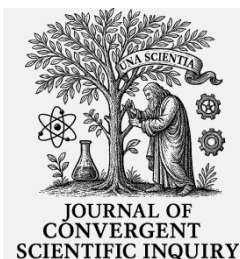
A deficiência de TUFM, associada à deficiência combinada da fosforilação oxidativa tipo 4 (COXPD4), constitui doença mitocondrial autossômica recessiva rara decorrente de falha na tradução proteica intramitocondrial. Esta revisão narrativa analisou criticamente o corpus disponibilizado sobre os mecanismos moleculares, os achados bioquímicos, o espectro clínico-radiológico e as implicações diagnósticas da condição. Os dados mostram que a disfunção do fator de alongação Tu mitocondrial compromete a síntese de proteínas codificadas pelo DNA mitocondrial e produz deficiência combinada de múltiplos complexos da cadeia respiratória, com hiperlactatemia e alta vulnerabilidade neurológica, cardíaca e multissistêmica. O fenótipo, antes considerado quase exclusivamente infantil e fatal, hoje inclui formas intermediárias e apresentações adultas leves, ampliando o diagnóstico diferencial das encefalopatias mitocondriais e das leucoencefalopatias.

Palavras-chave: TUFM; COXPD4; tradução mitocondrial; doença mitocondrial; leucoencefalopatia.

ABSTRACT

TUFM deficiency, associated with combined oxidative phosphorylation deficiency type 4 (COXPD4), is a rare autosomal recessive mitochondrial disorder caused by impaired intramitochondrial protein translation. This narrative review critically examined the provided corpus regarding molecular mechanisms, biochemical findings, clinical-radiological spectrum, and diagnostic implications of the disease. Available evidence indicates that dysfunction of mitochondrial elongation factor Tu disrupts the synthesis of mitochondrial DNA-encoded proteins and leads to combined respiratory-chain deficiency, hyperlactatemia, and marked neurological, cardiac, and multisystem vulnerability. A phenotype once regarded as almost exclusively infantile and fatal now includes intermediate forms and milder adult presentations. This expansion modifies prognostic interpretation and broadens the differential diagnosis of mitochondrial encephalopathies, leukodystrophies, and selected cardiomyopathies.

Keywords: TUFM; COXPD4; mitochondrial translation; mitochondrial disease; leukodystrophy.



© **Acesso Aberto.** Este artigo está licenciado sob a **Licença Creative Commons Atribuição-NãoComercial-SemDerivações 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0)**, que permite uso, compartilhamento, distribuição e reprodução em qualquer meio ou formato, exclusivamente para fins não comerciais, desde que: (1) os autores originais e a fonte sejam devidamente creditados; (2) seja fornecido o link para a licença Creative Commons; e (3) seja indicado se alterações foram realizadas no material licenciado. Não é permitido compartilhar material adaptado derivado deste artigo ou de partes dele. As imagens e demais materiais de terceiros incluídos neste artigo estão cobertos pela mesma licença CC BY-NC-ND 4.0, salvo indicação contrária na linha de crédito do respectivo material. Caso o material não esteja coberto por esta licença ou o uso pretendido não seja permitido por disposição legal ou exceda o uso autorizado, a permissão deverá ser obtida diretamente junto ao titular dos direitos autorais. Para visualizar uma cópia desta licença, acesse: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.pt>

INTRODUÇÃO

As doenças mitocondriais constituem um grupo clínico e geneticamente heterogêneo em que defeitos da fosforilação oxidativa convergem para insuficiência bioenergética, sobretudo em tecidos de alta demanda metabólica, como cérebro, miocárdio, músculo esquelético e fígado (NG et al., 2021). Nesse conjunto, os distúrbios da tradução mitocondrial ocupam posição estratégica, porque interrompem a síntese das subunidades codificadas pelo DNA mitocondrial e, por isso, tendem a produzir defeitos combinados da cadeia respiratória em vez de falhas isoladas de um único complexo (ANTOLÍNEZ-FERNÁNDEZ et al., 2024).

O gene TUFM codifica o fator de alongação Tu mitocondrial, uma GTPase indispensável para a entrega de aminoacil-tRNAs ao ribossomo mitocondrial durante a alongação da cadeia polipeptídica. Quando essa etapa falha, a consequência necessária é a redução da tradução intramitocondrial; quando a tradução intramitocondrial se reduz, a montagem e a estabilidade dos complexos respiratórios dependentes de subunidades codificadas pelo mtDNA se tornam insuficientes; quando isso ocorre, instala-se um defeito bioenergético sistêmico com repercussão clínica multiorgânica (ANTOLÍNEZ-FERNÁNDEZ et al., 2024; DI NOTTIA et al., 2017).

A deficiência de TUFM foi classicamente enquadrada como deficiência combinada da fosforilação oxidativa tipo 4, entidade rara de herança autossômica recessiva que, nas descrições iniciais, parecia associar-se quase invariavelmente a encefalopatia progressiva grave, hipotonia profunda, acidose láctica precoce e morte na infância (DI NOTTIA et al., 2017; HERSHKOVITZ et al., 2019; GOKALP et al., 2024). Essa leitura histórica, embora correta para parte substancial dos casos mais antigos, tornou-se insuficiente à medida que novos relatos demonstraram maior variabilidade fenotípica.

Os relatos mais recentes deslocaram o eixo interpretativo da condição. Se antes a deficiência de TUFM era lida principalmente como encefalopatia infantil letal, hoje ela deve ser compreendida como um contínuo clínico que pode incluir cardiomiopatia predominante, leucoencefalopatia pouco progressiva de início tardio, acometimento renal, alterações sensoriais e, mais raramente, fenótipos reprodutivos, como insuficiência ovariana prematura (CHEN et al., 2023; ZHANG et al., 2023; VILLENEUVE-CLOUTIER et al., 2026).

Essa ampliação do espectro não tem apenas valor descritivo. Ela altera o raciocínio diagnóstico, porque desloca a suspeita de TUFM para cenários anteriormente pouco intuitivos, como cardiomiopatia metabólica sem encefalopatia exuberante ou anormalidades multifocais da substância branca que mimetizam esclerose múltipla (CHEN et al., 2023; HERSHKOVITZ et al., 2019). Em doenças raras, a expansão fenotípica não é detalhe: ela redefine o limiar de reconhecimento clínico.

Diante disso, o objetivo desta revisão narrativa é integrar, em um único eixo interpretativo, os níveis molecular, bioquímico, clínico e neurorradiológico da deficiência de TUFM, demonstrando como a falha da tradução mitocondrial se projeta sobre o espectro clínico-radiológico da COXPD4 e quais implicações decorrem dessa relação para o diagnóstico, a estratificação prognóstica e a compreensão contemporânea da doença.

METODOLOGIA

Realizou-se revisão narrativa estruturada, construída exclusivamente a partir do corpus bibliográfico encontrado

nas bases Scielo, PubMed e Lilacs/BvS, composto por relatos de caso, estudo funcional, modelo experimental e revisões de contextualização sobre tradução mitocondrial e doença mitocondrial em adultos. O recorte foi deliberadamente temático e não sistemático, porque o objetivo não foi estimar frequência nem produzir síntese quantitativa, mas reconstruir a coerência causal entre defeito molecular, desarranjo bioquímico e apresentação clínico-radiológica.

Foram incluídos, como núcleo analítico, os trabalhos diretamente relacionados ao TUFM e à COXPD4, complementados por revisões de apoio para interpretação mecanística e enquadramento diagnóstico. A extração qualitativa concentrou-se em cinco eixos: função do TUFM na tradução mitocondrial; padrão bioquímico de deficiência da cadeia respiratória; manifestações clínicas centrais e atípicas; achados neurorradiológicos; e elementos de correlação genótipo-fenótipo, prognóstico e terapêutica experimental.

A síntese final foi redigida segundo o sistema autor-data, com uniformização terminológica, eliminação de redundâncias citacionais e exclusão de citação no resumo, no abstract e nas considerações finais. Por se tratar de revisão narrativa de corpus dirigido, não se aplicaram protocolo PRISMA, avaliação formal de risco de viés ou metassíntese quantitativa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

TUFM, tradução mitocondrial e falha bioenergética

A relação entre TUFM e COXPD4 torna-se inteligível quando o defeito molecular é lido no ponto certo da cascata. O TUFM não participa periféricamente da homeostase mitocondrial; ele ocupa uma etapa central da alongação traducional. Logo, sua perda funcional não gera apenas desorganização inespecífica da organela, mas um bloqueio direto da síntese de proteínas mitocondriais essenciais para a fosforilação oxidativa (ANTOLÍNEZ-FERNÁNDEZ et al., 2024; DI NOTTIA et al., 2017).

Esse encadeamento explica a assinatura bioquímica da doença. Se a tradução do mtDNA é defeituosa, então as subunidades codificadas pelo genoma mitocondrial tornam-se quantitativamente insuficientes; se essas subunidades faltam, os complexos respiratórios que delas dependem tornam-se funcionalmente deficitários; se múltiplos complexos falham ao mesmo tempo, a produção de ATP cai e o metabolismo desloca-se para maior dependência glicolítica, com acúmulo de lactato. Por isso, a hiperlactatemia não é achado acessório, mas consequência metabólica direta da falência bioenergética primária (DI NOTTIA et al., 2017; GOKALP et al., 2024; LI et al., 2024).

Os relatos disponíveis confirmam esse modelo. Foram descritos padrões de deficiência combinada envolvendo sobretudo os complexos I e IV, ou I, III e IV, além de reduções em medidas normalizadas de atividade respiratória quando comparadas ao complexo II, o que é coerente com um defeito de tradução de subunidades codificadas pelo mtDNA e não com uma deficiência isolada de um complexo nuclearmente determinado (DI NOTTIA et al., 2017; HERSHKOVITZ et al., 2019; CHEN et al., 2023). A convergência entre mecanismo e bioquímica reforça a plausibilidade causal das variantes bialélicas em TUFM.

O modelo experimental em peixe-zebra fortalece ainda mais esse raciocínio ao demonstrar, em organismo inteiro, comprometimento da tradução proteica mitocondrial, defeitos de fosforilação oxidativa e supressão relevante do ciclo do ácido tricarbóxico (LI et al., 2024). O interesse desse modelo não reside apenas na reprodução fenotípica, mas no fato de mostrar que a perturbação de tufm repercute

simultaneamente sobre estrutura, função e metabolismo mitocondriais. Isso ajuda a explicar por que o fenótipo humano raramente se limita a um único órgão.

Do fenótipo infantil fatal ao contínuo clínico multisistêmico

O núcleo histórico da COXPD4 é grave. Os casos iniciais e parte substancial dos relatos posteriores descrevem início precoce, encefalopatia progressiva, hipotonia, atraso ou regressão do desenvolvimento, acidose láctica importante e morte na infância, compondo um quadro de descompensação energética sistêmica de elevada letalidade (DI NOTTIA et al., 2017; HERSHKOVITZ et al., 2019; GOKALP et al., 2024). Nesse cenário, a apresentação neurológica é dominante porque o encéfalo combina alto consumo energético, baixa tolerância à falência oxidativa e grande sensibilidade a acidose, excitotoxicidade e instabilidade redox.

Entretanto, a noção de que a deficiência de TUFM seria obrigatoriamente uma encefalopatia infantil letal não se sustenta mais. O material recente demonstra que o mesmo defeito genético pode produzir trajetórias intermediárias ou tardias, em que o comprometimento neurológico é discreto, ausente ou secundário a manifestações predominantemente cardíacas e sistêmicas (VILLENEUVE-CLOUTIER et al., 2026). A implicação clínica é inequívoca: a ausência de encefalopatia devastadora não exclui TUFM.

A cardiomiopatia ilustra bem essa expansão. Já foi descrita forma dilatada em criança com acidose láctica sem encefalopatia progressiva, o que desloca o gene para o diagnóstico diferencial das cardiomiopatias metabólicas de início pediátrico (HERSHKOVITZ et al., 2019). Em sentido complementar, um relato adulto mais recente descreveu cardiomiopatia hipertrófica associada a insuficiência renal crônica, novamente sem o predomínio da encefalopatia clássica, sugerindo que a sobrevida prolongada é possível quando há função residual suficiente ou quando a expressão tecidual do defeito é menos devastadora para o sistema nervoso central (VILLENEUVE-CLOUTIER et al., 2026).

Outros órgãos também entram nesse espectro. Disfunção hepática, atrofia óptica, perda auditiva neurosensorial, síndrome de Wolff-Parkinson-White e insuficiência ovariana prematura foram relatadas em associação a variantes patogênicas bialélicas em TUFM (GOKALP et al., 2024; ZHANG et al., 2023; VILLENEUVE-CLOUTIER et al., 2026). A leitura correta desses dados não é a de uma coleção dispersa de sinais raros, mas a de um defeito de tradução mitocondrial com capacidade de se manifestar em qualquer tecido cuja reserva energética seja estreita ou cuja homeostase dependa fortemente de integridade mitocondrial.

Essa heterogeneidade também modifica a história natural. O que antes parecia curso invariavelmente fulminante passa a ser entendido como distribuição assimétrica de gravidade. Em uma extremidade, mantêm-se formas neonatais ou infantis rapidamente progressivas; na outra, surgem casos com relativa estabilidade ao longo de anos. Entre esses polos, persistem fenótipos intermediários com morbidade relevante, porém sem fatalidade precoce inevitável (CHEN et al., 2023; VILLENEUVE-CLOUTIER et al., 2026).

Leucoencefalopatia, substância branca e mimetismo de esclerose múltipla

No plano neurorradiológico, a deficiência de TUFM é particularmente instrutiva porque mostra que a disfunção mitocondrial pode assumir tanto padrão de leucoencefalopatia grave do neurodesenvolvimento quanto imagem multifocal relativamente estável em adultos. Nos casos mais severos, destacou-se a leucodistrofia macrocística displástica com micropoligiria, associação que sugere não apenas dano energético progressivo, mas

também interferência na organização estrutural cerebral (DI NOTTIA et al., 2017).

Esse ponto merece ênfase. Quando um defeito mitocondrial compromete precocemente a tradução intramitocondrial, a consequência não se limita à desmielinização tardia; ela pode alcançar etapas de maturação, migração e organização tecidual durante o neurodesenvolvimento. Assim, a presença de anomalias corticais associadas a doença da substância branca não é um desvio interpretativo, mas uma pista de agressão metabólica em janela crítica do desenvolvimento cerebral (DI NOTTIA et al., 2017).

Em contraste, o relato adulto de variantes compostas em TUFM demonstrou anormalidades multifocais da substância branca em substância branca cerebral, tronco encefálico, pedúnculos cerebelares médios e hemisférios cerebelares, com padrão capaz de mimetizar esclerose múltipla (CHEN et al., 2023). A relevância diagnóstica desse achado é imediata: lesões de substância branca disseminadas no tempo ou no espaço nem sempre são inflamatórias ou desmielinizantes adquiridas; em contexto metabólico apropriado, podem refletir doença mitocondrial de progressão lenta.

Mais importante ainda foi a relativa estabilidade clínica e radiológica observada durante o seguimento desse caso, o que contrasta com a dinâmica habitualmente esperada na esclerose múltipla inflamatória ou nas encefalopatias mitocondriais infantis mais graves (CHEN et al., 2023). Em outras palavras, o padrão de imagem isolado pode induzir erro; a integração com lactato, fenótipo sistêmico, herança recessiva e genética molecular reposiciona o diagnóstico.

Essa vulnerabilidade da substância branca não é arbitrária. As revisões sobre doença mitocondrial em adultos sugerem que a integridade da mielina e o funcionamento dos oligodendrócitos dependem intensamente de metabolismo oxidativo, o que torna plausível a recorrência de leucoencefalopatia em defeitos de tradução mitocondrial (NG et al., 2021). Portanto, o envolvimento da substância branca na COXPD4 não deve ser lido como manifestação excepcional, mas como expressão coerente do defeito bioenergético em tecido de elevada exigência metabólica.

Variantes, correlação genótipo-fenótipo e limites da previsão prognóstica

O conjunto de variantes relatadas até o momento inclui alterações homozigóticas e heterozigóticas compostas, sobretudo missense, mas também variantes truncantes e de mudança de quadro em combinações bialélicas (DI NOTTIA et al., 2017; CHEN et al., 2023; VILLENEUVE-CLOUTIER et al., 2026). Foram descritas, entre outras, as variantes p.Val1342Gly, p.Arg339Gln, p.His115Pro e p.Gly175Ala, além de combinações compostas em pacientes com fenótipo neurológico adulto (GOKALP et al., 2024; HERSHKOVITZ et al., 2019; DI NOTTIA et al., 2017; CHEN et al., 2023; VILLENEUVE-CLOUTIER et al., 2026).

Há sinais de correlação genótipo-fenótipo, mas não em grau que permita determinismo clínico. Variantes compatíveis com alguma função residual parecem associar-se com apresentações menos catastróficas e sobrevida prolongada, ao passo que alterações com impacto funcional mais profundo tendem a acompanhar fenótipos neurológicos mais precoces e graves (DI NOTTIA et al., 2017; VILLENEUVE-CLOUTIER et al., 2026). Contudo, a base amostral permanece pequena, e a extrapolação rígida do genótipo para o prognóstico ainda seria metodologicamente imprudente.

O que os relatos sustentam com maior segurança é outra proposição: a interpretação de variantes em TUFM exige, com frequência, um nível funcional adicional. Estudos com expressão proteica, modelagem molecular, avaliação de

ligação a aminoacil-tRNAs e demonstração de defeito traducional em sistemas celulares ou experimentais foram decisivos para consolidar a patogenicidade de variantes novas ou raras (DI NOTTIA et al., 2017; ZHANG et al., 2023). Em doenças ultrarraras, a genética sem fenótipo e sem bioquímica pode sugerir; a genética integrada à função convence.

Essa necessidade decorre de uma razão estrutural. Como TUFM opera em etapa central, diferentes variantes podem preservar graus distintos de atividade residual, afetar domínios funcionais diversos e interagir com fatores modificadores ainda mal caracterizados. Logo, a mesma classe molecular ampla, como missense, não implica automaticamente gravidade semelhante. O efeito funcional concreto importa mais do que a taxonomia simplificada da variante.

Reconhecimento clínico e confirmação molecular

O diagnóstico da deficiência de TUFM deve começar menos pela raridade do gene e mais pela lógica do fenótipo. Quando encefalopatia, hipotonia, acidose láctica e anormalidades de neuroimagem coexistem, uma doença mitocondrial por defeito da tradução intramitocondrial torna-se hipótese de alto valor. Quando o quadro é menos típico, a combinação entre cardiomiopatia, hiperlactatemia, sinais multissistêmicos e herança recessiva deve manter TUFM no horizonte, especialmente se a neuroimagem revelar doença de substância branca desproporcional ou atípica (HERSHKOVITZ et al., 2019; CHEN et al., 2023; VILLENEUVE-CLOUTIER et al., 2026).

Em termos laboratoriais, o lactato persistentemente elevado ou descompensado durante infecções é achado recorrente, mas não específico. Seu papel é aumentar a coerência sindrômica, não fechar o diagnóstico. A demonstração bioquímica de deficiência combinada da cadeia respiratória, em músculo, miocárdio ou outros tecidos analisáveis, acrescenta especificidade porque conecta a suspeita clínica ao mecanismo previsto para um defeito de tradução mitocondrial (DI NOTTIA et al., 2017; HERSHKOVITZ et al., 2019; GOKALP et al., 2024).

A confirmação, porém, é genética. Painéis de genes mitocondriais, exoma ou genoma podem identificar variantes bialélicas em TUFM, desde que interpretadas à luz do fenótipo e, quando necessário, de estudos funcionais. Em cenários de apresentação adulta atípica, essa etapa ganha valor adicional porque o gene dificilmente seria lembrado apenas por raciocínio clínico clássico (CHEN et al., 2023; NG et al., 2021).

A neuroimagem, por sua vez, não deve ser tratada como adorno confirmatório, mas como organizadora de hipótese. Leucodistrofia macrocística displástica favorece forma infantil grave; anormalidades multifocais estáveis e com falso aspecto desmielinizante ampliam o diferencial em adultos (DI NOTTIA et al., 2017; CHEN et al., 2023). A principal armadilha diagnóstica é interpretar a imagem fora do contexto metabólico.

Em relação a biomarcadores circulantes, revisões recentes sobre doença mitocondrial em adultos apontam utilidade de FGF21 e GDF15 como marcadores auxiliares em determinados cenários, sobretudo quando há suspeita de defeito primário mitocondrial; ainda assim, sua função é complementar e não substitutiva da correlação clínico-bioquímico-genética (NG et al., 2021). Para TUFM, o diagnóstico continua assentado na tríade coerência fenotípica, evidência bioquímica de deficiência respiratória e confirmação molecular bialélica.

Implicações terapêuticas e horizonte translacional

Até o momento, o tratamento da COXPD4 permanece predominantemente de suporte, orientado por órgão-alvo e

por prevenção de descompensações metabólicas. Isso decorre de um dado simples: se o defeito primário está na tradução mitocondrial, não há, por ora, correção farmacológica estabelecida para a etapa causal em humanos. O manejo, portanto, concentra-se em vigilância neurológica, cardíaca, metabólica e, quando necessário, renal, visual e auditiva, conforme o fenótipo expresso (NG et al., 2021; VILLENEUVE-CLOUTIER et al., 2026).

Ainda assim, o cenário não é estático. O modelo zebrafish de tufm identificou o probucol como candidato terapêutico promissor, com racional experimental baseado na melhora do fenótipo mitocondrial observado no modelo (LI et al., 2024). A importância desse achado deve ser dimensionada com precisão. Ele é relevante porque prova a utilidade da modelagem funcional para triagem terapêutica; porém, não autoriza inferência clínica imediata nem mudança de prática sem validação humana.

Em doenças ultrarraras, o valor translacional de modelos experimentais reside menos em oferecer resposta pronta e mais em organizar uma agenda plausível de pesquisa. No caso do TUFM, essa agenda inclui melhor definição de janelas terapêuticas, identificação de marcadores de progressão, refinamento de correlações genótipo-fenótipo e desenvolvimento de estratégias capazes de modular a tradução mitocondrial ou reduzir o impacto metabólico secundário da sua falência (LI et al., 2024; NG et al., 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A deficiência de TUFM deve ser compreendida como um defeito primário da tradução mitocondrial cuja consequência clínica não é uniforme, mas distribuída ao longo de um contínuo que vai da encefalopatia infantil fatal a apresentações adultas mais brandas, por vezes dominadas por cardiomiopatia ou leucoencefalopatia pouco progressiva. A unidade da doença não está no fenótipo superficial, e sim na cascata causal que liga falha traducional, deficiência combinada da cadeia respiratória, hiperlactatemia e vulnerabilidade multissistêmica. Essa leitura integrada amplia o reconhecimento clínico da COXPD4, evita reducionismos baseados em casos iniciais mais graves e sustenta uma abordagem diagnóstica centrada na articulação entre clínica, bioquímica, neuroimagem e genética molecular.

FINANCIAMENTO

O presente estudo não recebeu auxílio financeiro específico de agências de fomento dos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

DISPONIBILIDADE DE DADOS

Não foram gerados ou analisados conjuntos de dados originais neste estudo, por se tratar de uma revisão da literatura.

APROVAÇÃO ÉTICA E CONSENTIMENTO PARA PARTICIPAÇÃO

Não se aplica.

CONSENTIMENTO PARA PUBLICAÇÃO

Não se aplica.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

DECLARAÇÃO SOBRE O USO DE FERRAMENTAS DE IA

Os autores utilizaram modelos de linguagem baseados em inteligência artificial apenas para refinar a linguagem e melhorar a clareza do texto. Todo o conteúdo foi revisado e aprovado pelos autores, que assumem total responsabilidade pela versão final do manuscrito.

RECEBIDO: 03 de abril de 2026
ACEITO: 06 de abril de 2026
PUBLICADO ONLINE: 18 de abril de 2026

REFERÊNCIAS

ANTOLÍNEZ-FERNÁNDEZ, Á.; ESTEBAN-RAMOS, P.; FERNÁNDEZ-MORENO, M. Á.; CLEMENTE, P. Molecular pathways in mitochondrial disorders due to a defective mitochondrial protein

- synthesis. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, v. 12, e1410245, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fcell.2024.1410245>. Acesso em: 30 jan. 2026.
- CHEN, S.; MITCHELL, G. A.; SOUCY, J. F.; et al. TUFM variants lead to white matter abnormalities mimicking multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, v. 30, n. 10, p. 3400-3403, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ene.15982>. Acesso em: 30 jan. 2026.
- DI NOTTIA, M.; MONTANARI, A.; VERRIGNI, D.; et al. Novel mutation in mitochondrial elongation factor EF-Tu associated to dysplastic leukoencephalopathy and defective mitochondrial DNA translation. *Biochimica et Biophysica Acta: Molecular Basis of Disease*, v. 1863, n. 4, p. 961-967, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.01.022>. Acesso em: 30 jan. 2026.
- GOKALP, S.; INCI, A.; KILIC, A.; et al. A very rare presentation of mitochondrial elongation factor Tu deficiency-TUFM mutation and literature review. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, v. 37, n. 6, p. 571-574, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1515/jpem-2023-0569>. Acesso em: 30 jan. 2026.
- HERSHKOVITZ, T.; KUROLAP, A.; GONZAGA-JAUREGUI, C.; et al. A novel TUFM homozygous variant in a child with mitochondrial cardiomyopathy expands the phenotype of combined oxidative phosphorylation deficiency 4. *Journal of Human Genetics*, v. 64, n. 6, p. 589-595, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s10038-019-0592-6>. Acesso em: 30 jan. 2026.
- LI, T.; AZIZ, T.; LI, G.; et al. A zebrafish tufm mutant model for the COXPD4 syndrome of aberrant mitochondrial function. *Journal of Genetics and Genomics*, v. 51, n. 9, p. 922-933, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jgg.2024.05.009>. Acesso em: 30 jan. 2026.
- NG, Y. S.; BINDOFF, L. A.; GORMAN, G. S.; et al. Mitochondrial disease in adults: recent advances and future promise. *The Lancet Neurology*, v. 20, n. 7, p. 573-584, 2021. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00098-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00098-3). Acesso em: 30 jan. 2026.
- VILLENEUVE-CLOUTIER, N.; WARMAN-CHARDON, J.; BOURQUE, D. K. Expanding the phenotype of TUFM-related combined oxidative phosphorylation deficiency 4. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 2026. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.70136>. Acesso em: 30 jan. 2026.
- ZHANG, J.; ZHOU, X. Y.; WANG, A.; et al. Novel Tu translation elongation factor, mitochondrial (TUFM) homozygous variant in a consanguineous family with premature ovarian insufficiency. *Clinical Genetics*, v. 104, n. 5, p. 516-527, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/cge.14403>. Acesso em: 30 jan. 2026.