Os autores reconhecem a mais valia das alterações sugeridas e efetuaram a revisão do artigo tendo em conta os comentários do editor e dos revisores. O artigo final apresenta um total de palavras e imagens superior ao recomendado, de acordo com as alterações sugeridas pelo revisor B. Foi efetuada uma revisão e certificação do artigo em Inglês. Foi ainda efetuada uma atualização das referências bibliográficas. A resposta a cada um dos comentários encontra-se assinalada.

Notas do Editor:
- É obrigatória a revisão do idioma inglês por um profissional
devidamente habilitado. A certificação deste profissional e o seu
relatório final deverão ser inseridos na plataforma electrónica da Acta
Médica Portuguesa como documento suplementar à submissão;
- não são admissíveis abreviaturas no título;
- não são admissíveis abreviaturas no resumo e abstract;
- as abreviaturas deverão sempre ser designadas por extenso quando forem
mencionadas pela primeira vez no corpo do manuscrito;
- as referências no corpo do manuscrito estão assinaladas num estilo
diferente ao da Acta Médica Portuguesa.

Resposta:

O Inglês foi revisto por um professional habilitado (certificação em anexo);

Foram retiradas as abreviaturas do título, resumo e abstract.

Foram revistas as abreviatiras e designadas inicialmente por extensor quando mencionadas a primeira vez;

Foram revistas e actualizadas as referências no corpo do manuscrito para o estulo da Acta Médica Portuguesa.

Revisor B:

P: Título: é informativo e curto? Reflecte o conteúdo de forma sucinta?
R: Eu sugeria corrigir para:
Heterogeneidade fenotípica de uma família com MIDD causada pela mutação
no mtDNA A3243G
Family phenotypic heterogeneity of MIDD caused by mtDNA mutation A3243G

Resposta: O título foi corrigido de acordo com as sugestões apresentadas, não se utilizando contudo as abreviaturas especificas da doença (MIDD).

P: Resumo: reflecte o conteúdo do manuscrito? É estruturado? Resume o conteúdo de forma eficiente?
R: O resumo parece-me adequado, no entanto, fica por explicar se a cardiomiopatia hipertrófica é considerada como parte do síndrome.

Em vez de O síndrome maternally inherited diabetes and deafness (MIDD) é
uma forma rara de diabetes que resulta da mutação A3243G do DNA
mitocondrial  eu escreveria O síndrome diabetes e surdez de transmissão
materna (MIDD)  é uma forma rara de diabetes que resulta da mutação
A3243G do DNA mitocondrial

Resposta: foram efectuadas as alterações sugeridas no resumo, incluindo o facto da miocardioapia hipertrofica fazer parte do syndrome.

P: Introdução: os objectivos são claramente mencionados? Justifica a
relevância do estudo?
 R: Aqui notam-se erros a nível da língua inglesa. A primeira frase é
incompreensível. No entanto, e por todo o manuscrito, notam-se vários
erros que deveriam ser corrigidos.
R.: Continua por explicar se a cardiomiopatia hipertrófica é considerada
como parte do síndrome.

Resposta: o inglês foi revisto por um professional habilitado (certificado em anexo).

Foi explicado na discussão do artigo que a cardiomiopatia hipertrófica é parte do síndrome MIDD, com referência para o artigo: “Bates MG, Bourke JP, Giordano C, d'Amati G, Turnbull DM, Taylor RW. Cardiac involvement in mitochondrial DNA disease: clinical spectrum, diagnosis, and management. European heart journal 2012;33:3023-33. “

Saliento ainda o parágrafo das guidelines da Sociedade Europeia de Cardiologia, “2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC)”:

*“Primary mitochondrial disorders are caused by mutations in nuclear or mitochondrial DNA that are transmitted as autosomal dominant, autosomal recessive, X-linked and maternally inherited traits.39 The most frequent are those caused by mutations in genes that code for the respiratory chain protein complexes (Web Table 3).21 The clinical presentation of mitochondrial disease typically varies in age at onset and in the range and severity of organ involvement.”*

P.: Métodos: descreve como os objectivos foram realizados? O desenho de estudo e metodologia são apropriados para os objectivos? Há falhas metodológicas? Há rigor na estatística? A metodologia nos manuscritos de caráter epidemiológico são adequados?

R.: Uma vez que se trata de um caso clínico, a descrição da metodologia consiste essencialmente na história clínica. A meu ver, os autores falham ao não detalharem um pouco sobre o teste genético realizado: foi feito no laboratório de referencia? Foram testados outros tecidos para além do sangue?

Resposta: O teste genético foi realizado inicialmente no sangue e em um dos membros da família, em diferentes tecidos. As amostras foram avalaidos no laboratório de Coimbra e no Instituto de Genética Médica Jacinto Magalhães.

P.: Resultados: a apresentação e análise dos dados é rigorosa? São claros e convincentes? Os quadros e tabelas são legíveis, elaborados de forma correcta?

R.: A história clínica foi descrita de forma resumida. Fica por descrever no texto a cardiomiopatia hipertrófica e dos défices neurocognitivos apresentados pelos familiares, apesar de estarem na tabela. Valia a pena fazer um pequeno resumo da tabela no texto.

Resposta: dadas as limitações em termos de caracteres na descrição do caso clínico os autores optaram por não duplicar a informação presente na tabela no texto, enquadrando apenas a história clínica das doentes para percepção da tabela.

Para além disso, ficou por dizer se a doente e a família foram referenciadas a um serviço de genética para aconselhamento.

Resposta: foi revisto o ultimo paragrafo da história clínica, de forma a responder a pergunta colocada:

“After a detailed family history and counselling genetic testing was offered to the patients and the first-degree relatives. The III.1, III.2, III.3 cases, who are all under 30 years old, agreed to participate in genetic screening and the result was a positive test to A3243G mitochondrial DNA mutation. They were referred to genetic counselling. Currently none of them shows signs of the disease.”

P.: Discussão: explica as implicações dos achados? Examina limitações? Identifica áreas que necessitam mais estudo?

R.:Uma coisa que poderia enriquecer o manuscrito seria a comparação desta família com outros casos descritos na literatura. Há alguma diferença, alguma característica que não tenha sido previamente descrita? Os autores deveriam ainda abordar algumas outras causas familiares de
diabetes como diagnósticos diferenciais, por ex. MODY, Renal Cysts And Diabetes Syndrome ligado ao gene HNF1B, formas genéticas de hiperinsulinismo (genes ABCC8, SUR1, KCNJ11, GLUD1, HNF4A e UCP2) que podem manifestar-se como diabetes no adulto; e mesmo outras doenças mitocondriais (a mutação m.3243A>G é a mais comum, mas não é a única). Esta
discussão seria importante. Também se deve fazer referencia as implicações destes diagnósticos para a família, e a importância de referenciar a uma consulta de genética.

Resposta:
Os autores consideram esta discussão muito importante, mas salientam as limitações de se tratar de um caso clínico, com limite de caracteres apresentados. Foi incluindo um paragrafo relativamente ao diagnostico diferencial com MODY:

“A suspicion for mitochondrial diabetes is provided by strong familial clustering of diabetes. This is also seen in MODY (maturity onset diabetes of the young) but mitochondrial diabetes is distinguished from MODY on the presence of maternal transmission in conjunction with hearing impairment or macular dystrophy. [8](#_ENREF_8)”

Relativamente às mutações testadas, salientam-se: T1095C, A1555G, A7445G,7472insC, T7510C, T7511C, A3260G C3303T, A4269G, G8363A, T9997C, A3271G, A8344G, T8356C, T8993C, T8993G, todas negativas.

A família não apresentava características clínicas e analíticas de outras formas genéticas de hiperinsulinismo (genes ABCC8, SUR1, KCNJ11, GLUD1, HNF4A e UCP2). Relativamente as mutações ABCC8, KCNJ11, SUR1 – os doentes não apresentavam clínica de hipoglicemia desde a infância/período neonatal, hiperinsulinismo ou lesões focais ou difusas do parênquima pancreático. De facto, a progressão da diabetes ocorreu apenas a partir dos 30 anos e as doentes não têm registos de hipoglicémias.

Em termos da cardiomiopatia hipertrófica, os autores deveriam abordar o facto de haver formas de cardiomiopatia hipertrófica genéticas, associados a morte súbita e arritmias, e cujo diagnóstico tem implicações no tratamento e no aconselhamento genético. Os autores estão convencidos que a cardiomiopatia hipertrófica é explicada pela mutação m.3243A>G?

Resposta: as guidelines da Sociedade Europeia de Cardiologia, “2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC)” salientam que cerca de 5% das HCM é devido a patologia mitocondrial. Neste sendito, f

foi acrescentado um paragrafo relativamente à cardiomiopatia hipertrófica:

“Cardiopathy is known to be another important feature of mitochondrial disease. Hypertrophic remodelling is the dominant pattern of cardiomyopathy in all forms of mitochondrial disease, occurring in up to 40% patients. Recent cohort studies using echocardiography have identified left ventricular hypertrophy in 38-56% patients harbouring the A3243G mutation and have revealed a correlation between skeletal muscle mutant load and indexed left ventricular mass.[12](#_ENREF_12) Follow-up and detection of both cardiac conduction abnormalities and heart failure must be made regularly and start at an early stage. “

Finalmente, os autores abordam possíveis terapias em estudo, mas omitem as técnicas reprodutivas de transplante nuclear (Mitochondrial Gene Transfer; ler, por exemplo Amato P et al. Three-Parent IVF: Gene Replacement for the Prevention of Inherited Mitochondrial Diseases. Fertil Steril. 2014 Jan; 101(1): 31–35. PMCID: PMC4005382).

Resposta: também neste sentido foi adicionado um paragrafo sobre terapêutica genética:

“There is no treatment for mitochondrial diseases. Gene therapy is a challenge because of polyplasmy and heteroplasmy, but interesting experimental approaches are being pursued. Preventive therapy through genetic counseling and prenatal diagnosis is becoming increasingly important for nuclear DNA-related disorders. [13](#_ENREF_13) Pre-implantation genetic technique can help to identify mitochondrial diseases. However, there is currently no clear evidence supporting the use of any intervention in mitochondrial disorders. Further research is needed to establish the role of a wide range of therapeutic approache. [14](#_ENREF_14)”

P.: Conclusão: as conclusões são relevantes? Estão relacionadas com os objectivos? São baseadas nos resultados apresentados?

R.: Os autores não escreveram uma conclusão.

Resposta: foi adicionada uma conclusão ao artigo.

P.: Referências: a literatura existente foi considerada de forma apropriada? Seguem o estilo da AMP? Os artigos citados possuem, de facto, a informação descrita no manuscrito? Algum artigo recente ou relevante foi omitido? A percentagem de referências recentes é adequada?

R.: Alguns artigos deveriam ser adicionados de acordo com os meus
comentários anteriores.

Foi revista a bibliografia e foram adicionados artigos mais recentes.

P.: Tabelas / Figuras: a sua mensagem é bem clara sem ser necessário a
referência no texto principal? Estão claramente identificadas e legíveis?

R.: Sim, eu apenas sugeria uma imagem da RMN cerebral para ilustrar as anomalias descritas no texto.

Resposta: apesar da limitação de imagens imposta pela Acta Médica, foram anexadas imagens de RMN-CE da doente.

------------------------------------------------------

------------------------------------------------------
Revisor D:
Este trabalho apresenta um caso bem documentado de MIDD, tornando-se
interessante uma vez que alerta para este diagnóstico, dando indicações
quanto à forma de investigação (história clínica e exames
complementares) a seguir.
Contudo, apesar de o trabalho ser de interesse devem ser tido em conta, e
revistos, alguns pontos. De uma maneira geral, a escrita em Inglês deve ser
retificada, assim como o resumo em português (devem ser corrigidos os erros
das linhas 5, 7 e 10; assim como deve ser definida a abreviatura DM).
O uso de abreviatura no título parece-me pouco adequado. Além disso, ao
longo do manuscrito o uso de abreviaturas nem sempre está definido
oportunamente.
Algumas referências bibliográficas são antigas pelo que se sugere a
inclusão de algumas mais recentes (por exemplo, sugiro leitura de
“Exploring the association between diabetes mellitus and hearing loss:
Genetic mutation, neuropathy and microangiopathy”; Akbar (2016)). A
referência número 5 não segue o estilo indicado.

Resposta: de acordo com as respostas prévias o inglês foi revisto e retificado. Foram retiradas as abreviaturas do título. Foram revistas e atualizadas as referências bibliográficas.