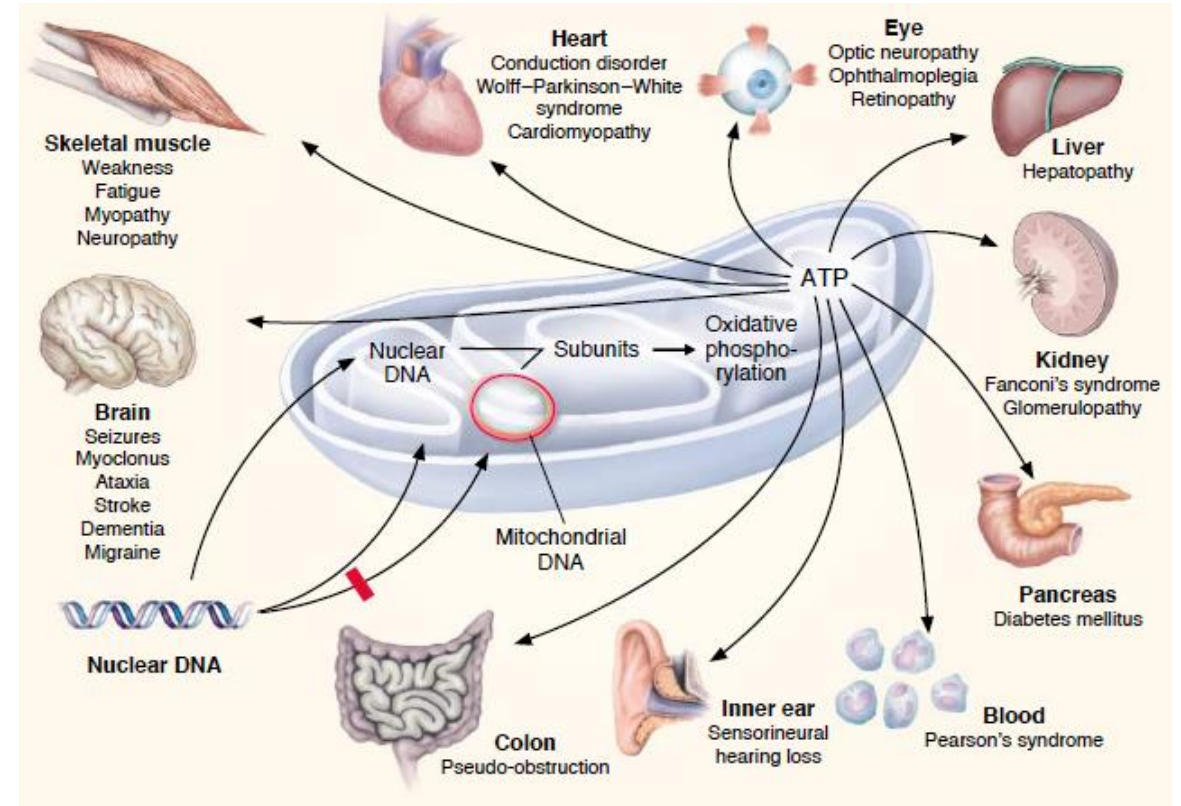


Митохондријске болести

Доц Др Александра М.Павловић

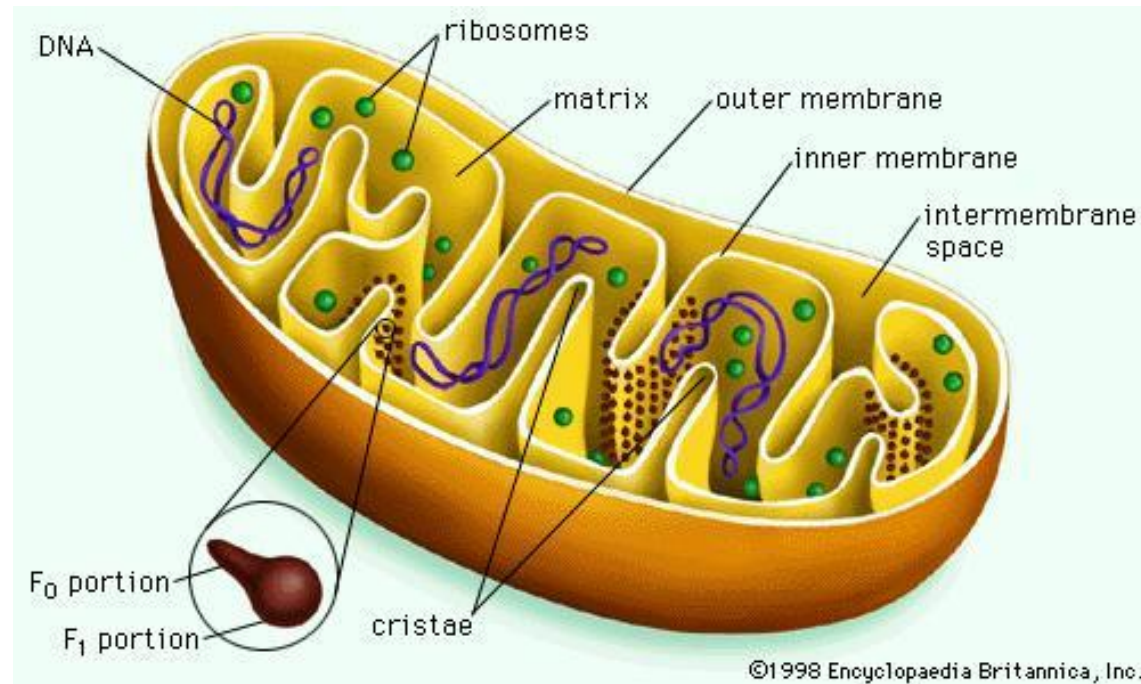
Патогенеза

- ▶ Болести митохондрија су хетерогена група обољења настала услед поремећаја митохондрија
- ▶ Промене могу да настану на биохемијском, генетском и структурном нивоу
- ▶ Основна промена је прогресивни пад продукције аденозин трифосфата (АТП)
- ▶ Ово доводи до смањења расположиве енергије и потом оштећења ћелије



Патогенеза

- ▶ Главни процес у митохондријама је систем оксидативне фосфорилације у унутрашњој мембрани митохондрија
- ▶ Ово је сложени систем са 5 мултикомпонентних ензимских комплекса



Патогенеза

- ▶ Митохондрије садрже сопствени наследни материјал – митохондријски геном који се готово ексклузивно наслеђује од мајке
- ▶ Скоро све митохондрије у заметку су порекла јајне ћелије
- ▶ Свака митохондрија садржи до 10 копија малих молекула митохондријске дезоксирибонуклеинске киселине (мтДНК)
- ▶ Свака ћелија садржи стотине митохондрија



Патогенеза

- ▶ мтДНК кодира 13 протеина од укупно 80 протеина респираторног ланца
- ▶ Дакле већину митохондријских протеина кодира једарна ДНК

Поремећаји функције митохондрија могу да настану:

- ▶ Мутацијом мтДНК
- ▶ Мутацијом једарне ДНК
- ▶ У истој ћелији могу да перзистирају и нормалне и мутиране мтДНК што се назива **хетероплазмија**, а у нормални су све мтДНК немутиране што се назива **хомоплазмија**



Патогенеза

- ▶ Када број мутираних мтДНК пређе одређени праг, настаје поремећај енергетског метаболизма – **ефекат прага**
- ▶ Праг је различит за различита ткива
- ▶ Митохондрије су укључене у процесе старења и неуродегенерације
- ▶ Поремећај митохондрима смањује расположиву енергију и доводи до ћелијске смрти
- ▶ Најосетљивија ткива су она са највећим енергетским потребама тј. **нервни систем** и **мишићи** тако да постоји посебна група
- ▶ **митохондријских енцефало-мио-неуропатија**

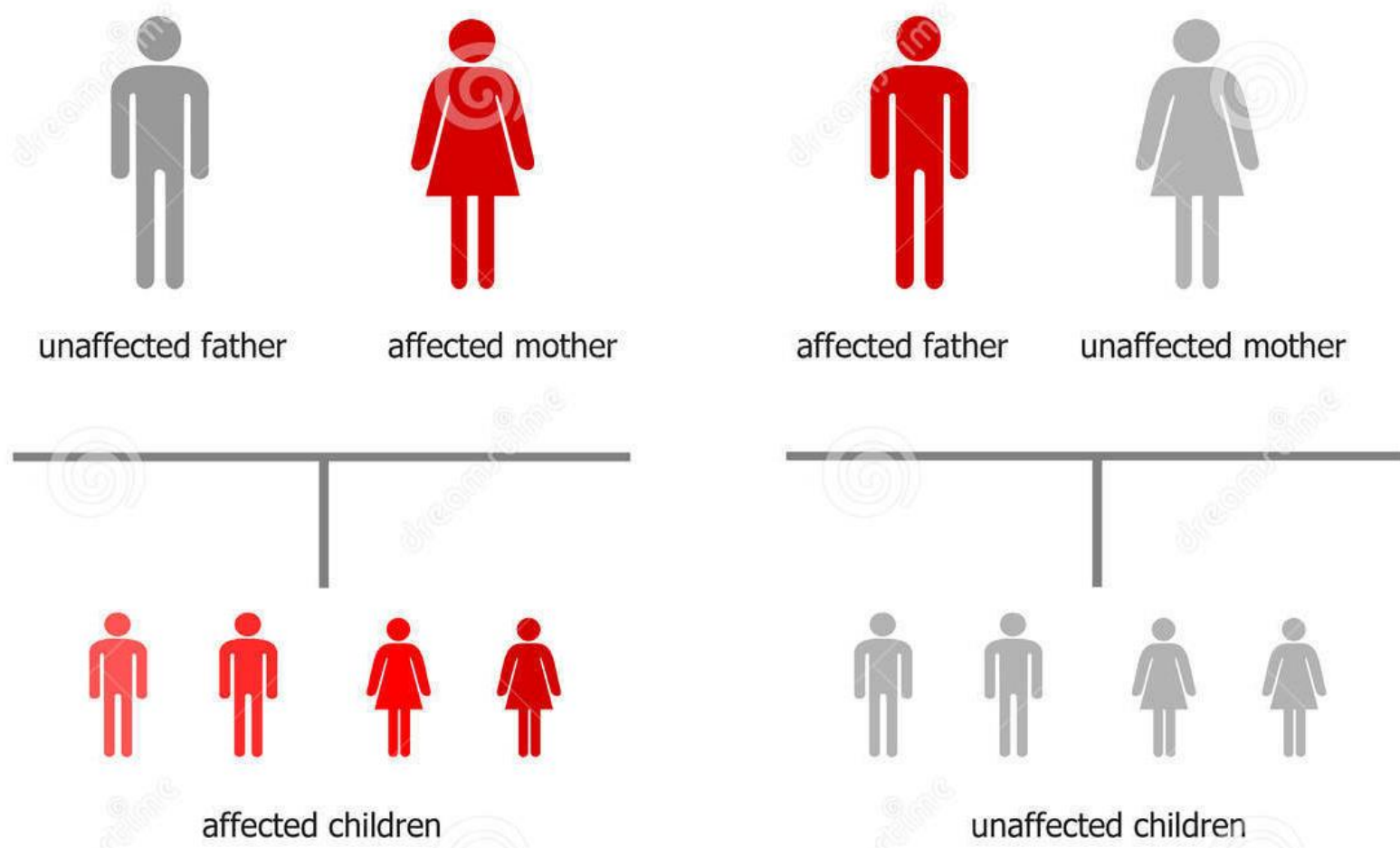


Патогенеза

- ▶ Митохондријска патологија је присутна и у стањима као што су Паркинсонова болест, Алцхајмерова болест, Фридрајхова атаксија, Амиотрофична латерална склероза и др.
- ▶ Болести услед поремећаја митохондрија могу да настану у било ком животном добу

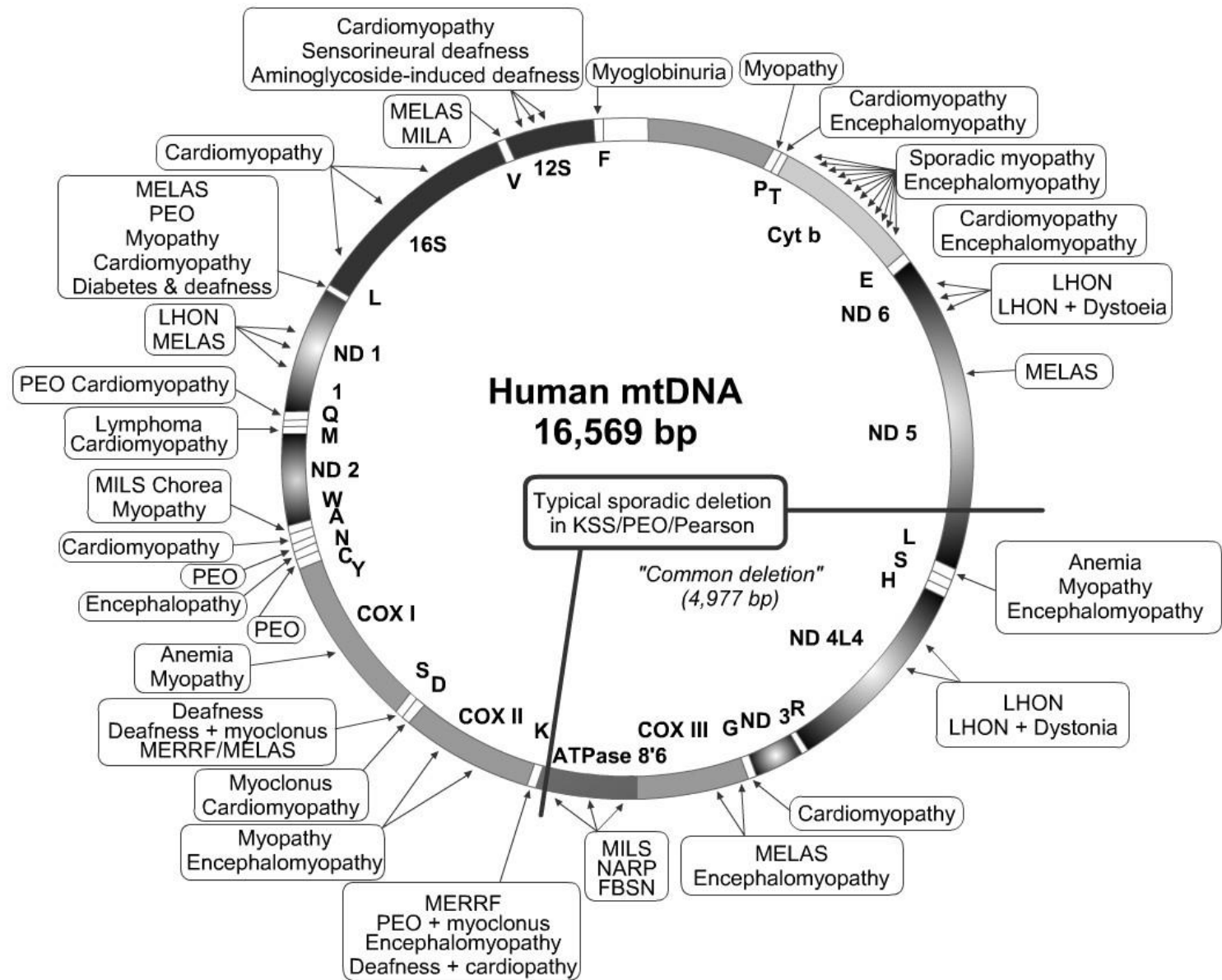


Mitochondrial inheritance



Degree depends on the amount of affected mitochondria.





Клинички знаци

- ▶ Треба посумњати на митохондријске енцефаломионеуропатије уколико постоје подаци о:
 - ▶ понављаним спонтаним побачајима
 - ▶ раној неонаталног смрти
 - ▶ постојању шећерне болести, možданог удара, мигрене, срчаних болести у породици, по мајчиној линији (митохондријско наслеђивање)



Клинички знаци

Мултисистемско испољавање сметње на

- ▶ нервном систему
- ▶ скелетним мишићима
- ▶ покретачима очних јабучица
- ▶ срчаном мишићу
- ▶ слушном систему
- ▶ јетри и
- ▶ бубрезима



Клинички знаци

У оквиру нервног система може да се јави

- ▶ интелектуална ометеност
- ▶ деменција
- ▶ миоклонус, генерализовани епилептички напади
- ▶ главобоље налик мигрени
- ▶ епизоде код младих које личе на мождани удар
- ▶ атаксија, дистонија, Паркинсонизам
- ▶ поремећаји вида и слуха
- ▶ спинална мишићна атрофија
- ▶ полинеуропатија
- ▶ оптична неуропатија
- ▶ хиперпротеинорахија (обично више од 1 г/мл)



Клинички знаци

У **мишићном систему** могу да настану

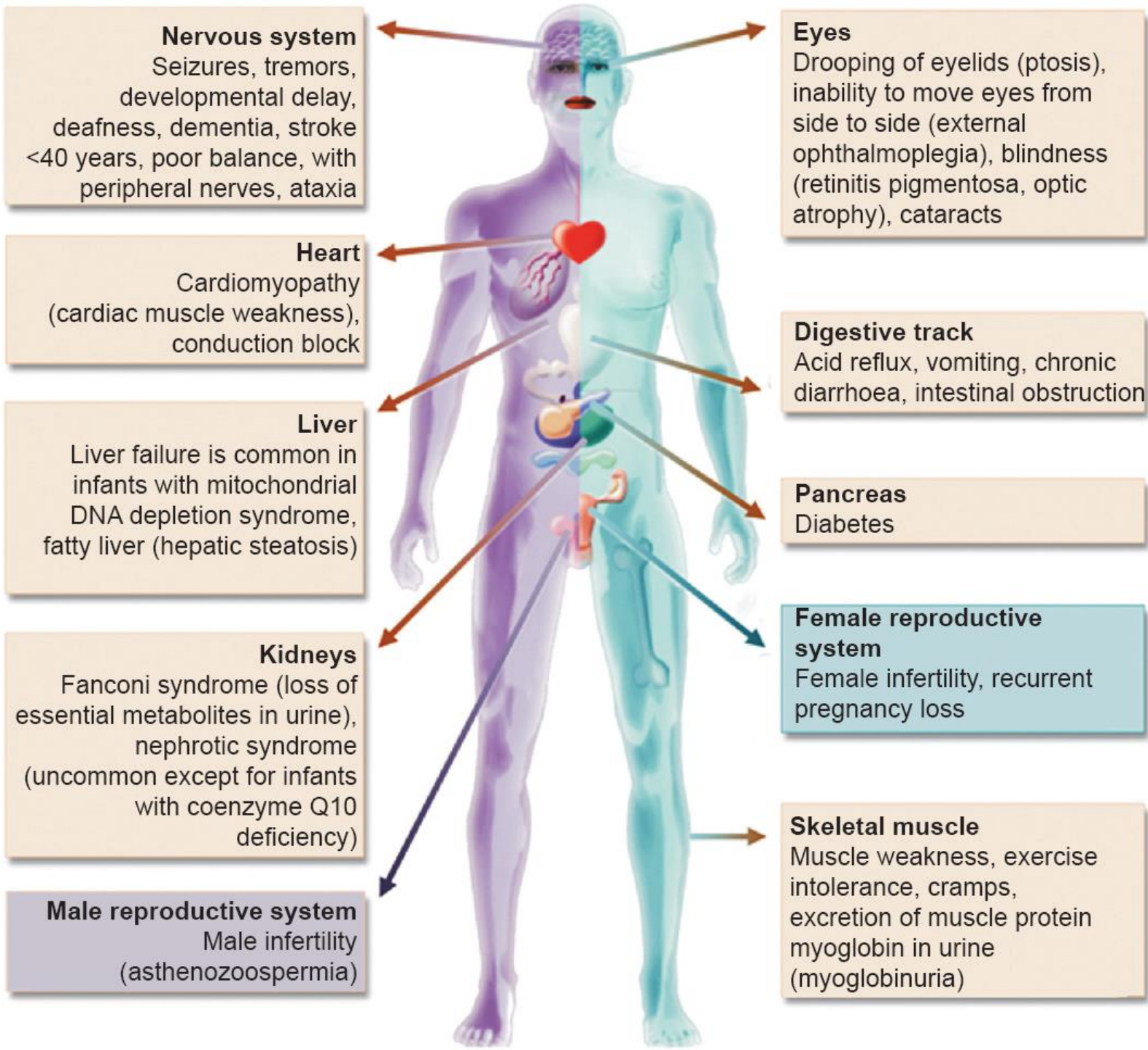
- ▶ прогресивна екстерна офталмоплегија
- ▶ прогресивне слабости мишића
- ▶ интолеранција на физички напор, заморљивост,
- ▶ болови у мишићима
- ▶ разарање мишића (рабдомиолиза)
- ▶ миоглобинурија (миоглобин у урину)
- ▶ миопатија са „крпастим“ мишићним влакнима



Клинички знаци

- ▶ Истовремена **комбинација** миопатије и неуропатије
- ▶ **Пролазно погоршање** попут епилептичких напада, лактичке ацидозе код клинички испољене болести или прва појава код наизглед здравих, појава изразитог замора, појава фебрилности и осећаја слабости током других болести, траума или оперативних захвата
- ▶ Током дужег времена настаје пад функционалних способности





Ентитет	Клиничка слика	Допунски налази
Хронична прогресивна екстерна офталмоплегија	Екстерна офталмоплегија и обострана птоза	Блага проксимална слабост мишића
Kearns-Sayre-ов синдром	Прогресивна екстерна офталмоплегија са почетком пре 20. године живота, пигментна ретинопатија и једно од: протеинорахија, церебеларна атаксија и блок срчаног провођења	Обострана глувоћа, миопатија, дисфагија, шећерна болест, хипопаратиреоидизам, деменција
Leber-ова херeditарна оптичка неуропатија (LHON)	Субакутно, безболно, обострано слабљење вида, са предоминантним јављањем код мушкараца (4:1) и почетком пре 24. године	Дистонија, Срчани преексцитацијски синдром

Ентитет	Клиничка слика	Допунски налази
<p>Митохондријска енцефаломиопатија са лактичком ацидозом и епизодама сличним можданом удару (MELAS)</p>	<p>Нормалан моторни и когнитивни развој</p> <p>Пре 40. године јављају се епизоде сличне можданим ударима, епилептички напади, циклично повраћање, главобоље сличне мигрени, лактична ацидоза</p>	<p>Шећерна болест, кардиомиопатија, обострана глувоћа, пигментна ретинопатија, церебеларна атаксија</p>
<p>Миоклоничка епилепсија са „крпастим“ мишићним влакнима (MERRF)</p>	<p>Миоклоничка епилепсија, миопатија, церебеларна атаксија</p>	<p>Деменција, оптичка атрофија, обострана глувоћа, пигментна ретинопатија, периферна неуропатија, спастичитет, мултипли липоми</p>

Клиничка испољавања

- ▶ Међу најчешће захваћеним органима и ткивима у митохондријским болестима су **скелетни мишићи** и **периферни нерви**
- ▶ Болесници
 - ▶ не могу да толеришу физички напор
 - ▶ настају грчеви мишића
 - ▶ понављане миоглобинурије
 - ▶ пролазна или стална слабост, нарочито у екстраокуларним мишићима са офталмоплегијом, птозом
 - ▶ периферна атаксија и полинеуропатија
 - ▶ Поремећаји покрета
 - ▶ Церебеларна атаксија



Дијагностички поступци

- ▶ Лабораторијска дијагностика се састоји од одређивања **пирувата и лактата** у серуму и цереброспиналном ликвору (Kostić, 2007)
- ▶ Обично су вредности привата и лактата повишене
- ▶ Са мишићним замором настаје претерани скок лактата јер је млечна киселина завршни производ анаеробног метаболизма пирувата
- ▶ Преглед ликвора показује **хиперпротеинорахију** односно повићену концентрацију протеина
- ▶ **Креатин киназа** у серуму може да буде у границама нормале или благо повишене концентрације



Дијагностички поступци

- ▶ **Електрокардиографија** може да укаже на срчане болести с поремећајем спровођења
- ▶ **Електромионеурографија** (ЕМНГ) може у одговарајућим синдромима да покаже миопатски налаз у мишићима, а брзине провођења могу да буду благо успорене

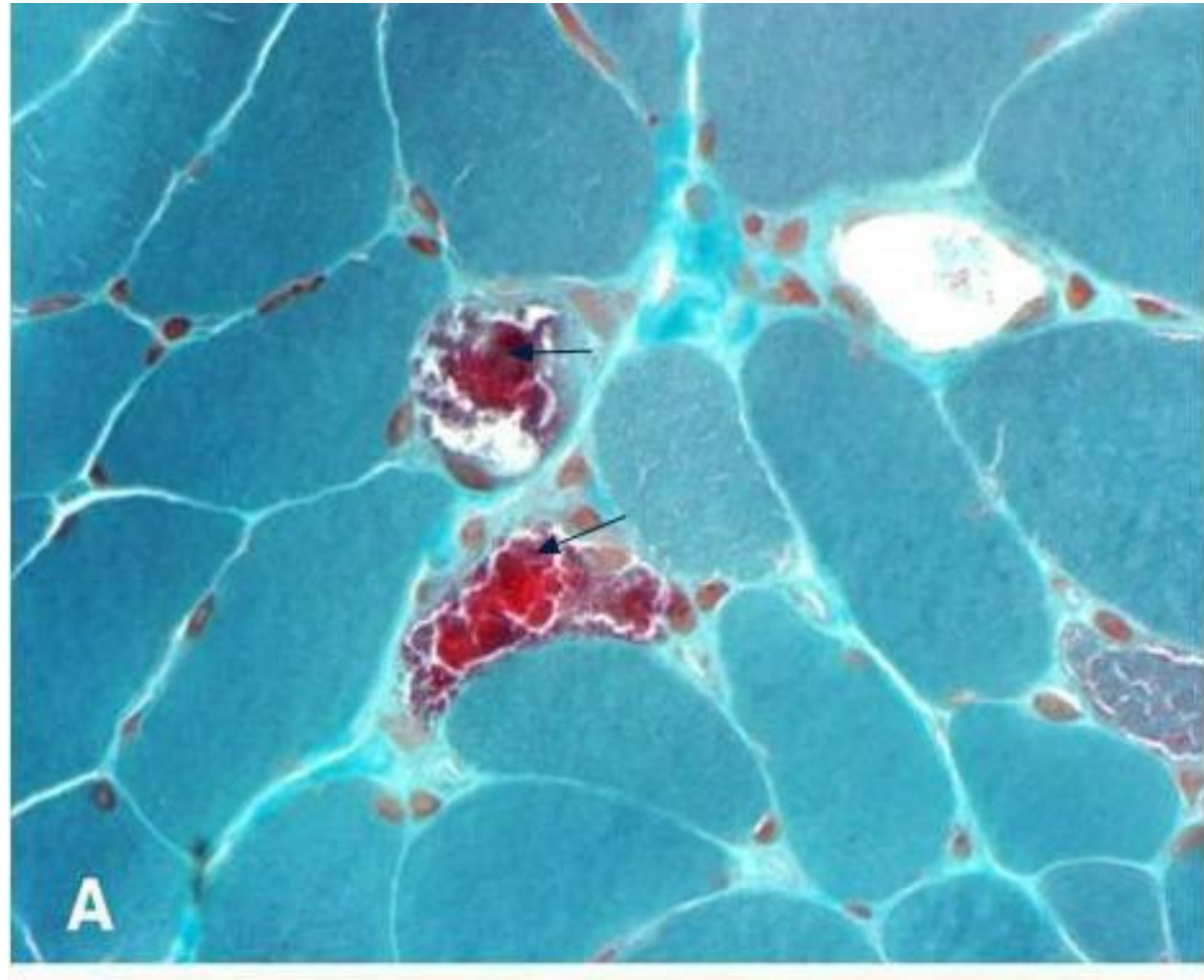


Дијагностички поступци

- ▶ Директно доказивање митохондријске болести захтева генетско испитивање и биопсију мишића
- ▶ Бојење по Гоморију показује тзв. „крпаста“ мишићна влакна (енгл. red-ragged fibers)
- ▶ У овим случајевима се запажа накупљање измењених митохондрија испод мембране мишића (субсарколемално) које се боје црвено на основи плавих миофибрила
- ▶ Ове митохондрије су компензаторно пролиферисале



Миоклоничка епилепсија са „крпастим“ мишићним влакнима (MERRF)



Leber hereditary optic neuropathy

Maternal mitochondrial DNA mutations



Presents

- Typically in males - third decade
- Occasionally in females - any age
- Initially unilateral visual loss
- Fellow eye involved within 2 months
- Bilateral optic atrophy

Signs

- Disc hyperaemia and dilated capillaries (telangiectatic microangiopathy)
- Vascular tortuosity
- Swelling of peripapillary nerve fibre layer
- Subsequent bilateral optic atrophy

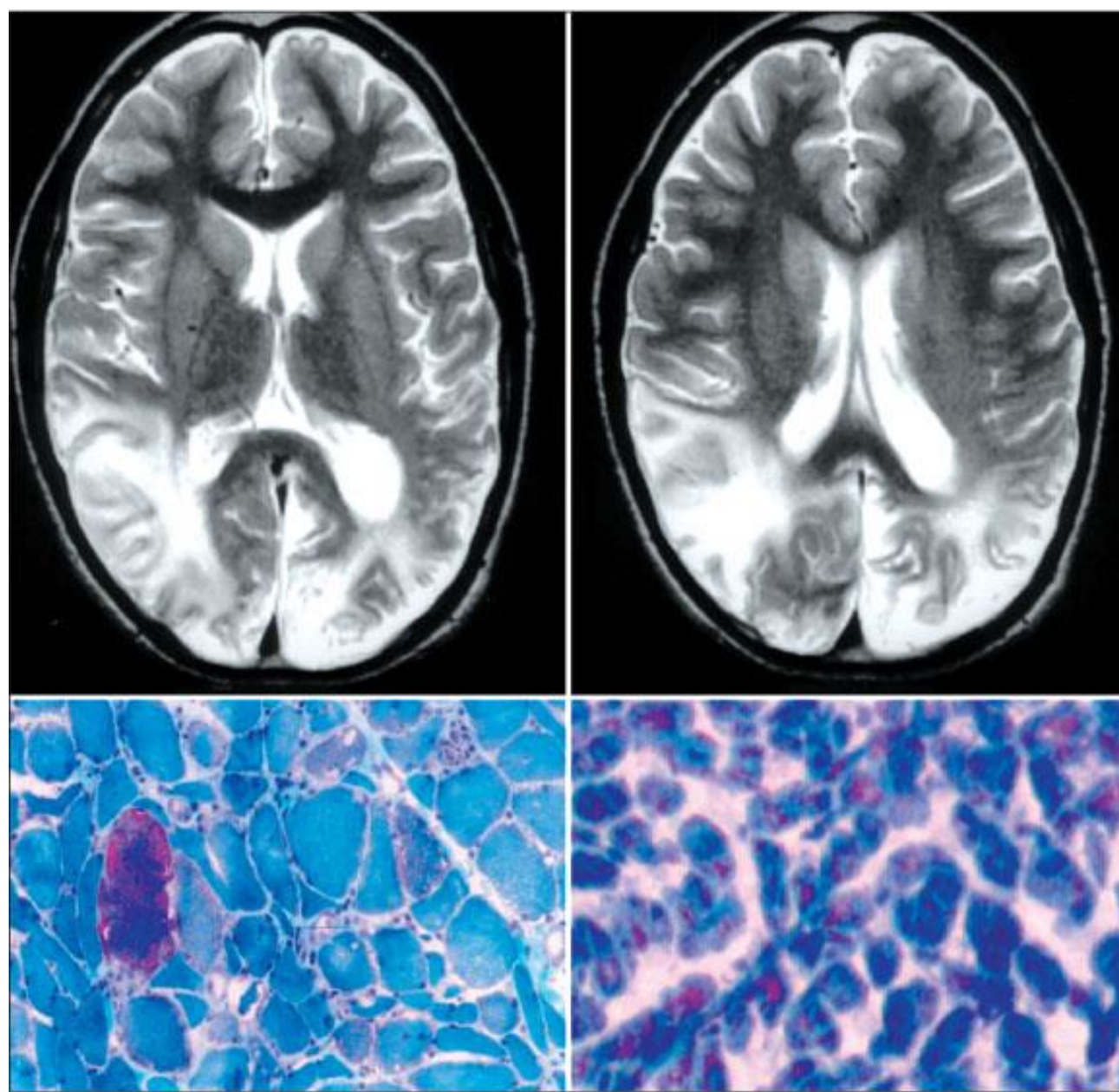


Fig 1. Top. T2-weighted MRI from Patient 3 (Group 2) shows increased signal in temporal cortex, occipital cortex and white matter bilaterally. Bottom. Postmortem findings in the same patient. Ragged red fibers (arrows) are present in diaphragm muscle (left) and heart muscle(right) stained by modified Gomori.



Kearns-Sayre syndrome. Bilateral ptosis.





Лечење

- ▶ Каузално (узрочно) лечење не постоји па се третман састоји у симптоматској терапији и спречавању компликација
- ▶ Дају се нарочито супстанце које теоријски могу да поправе донекле оксидативну форфорилацију:
- ▶ коензим Q10, идебенон (синтетски дериват коензима Q10),
- ▶ витамин K,
- ▶ тиамин (витамин B1),
- ▶ фолат,
- ▶ витамин Ц,
- ▶ сукцинат, Л-карнитин, креатин, менадиол и дихлорацетат
- ▶ мада нема клиничких доказа за њихову делотворност

-
- ▶ Хвала на пажњи!
 - ▶ Питања?

