

## Przypadek cytopatii mitochondrialnej

### Mitochondrial cytopathy – case report

<sup>1</sup> Oddział Kliniczny Propedeutyki Neurologicznej z Pododdziałem Udarowym, UM, WSS im. M. Kopernika w Łodzi

<sup>2</sup> Zakład Patologii Molekularnej i Neuropatologii UM w Łodzi

<sup>3</sup> Klinika Neurologii i Epileptologii z Oddziałem Udarowym UM w Łodzi

Adres do korespondencji: Oddział Kliniczny Propedeutyki Neurologicznej z Pododdziałem Udarowym, UM,  
WSS im. M. Kopernika, ul. Pabianicka 62, 93-513 Łódź

*Praca finansowana ze środków własnych*

## Streszczenie

Cytopatie mitochondrialne stanowią heterogenną grupę chorób wynikających z uszkodzenia zarówno mitochondrialnego (mtDNA), jak i jądrowego DNA. Najczęstszym typem dziedziczenia jest typ matczyzny. Trudności w ustaleniu typu dziedziczenia mogą wynikać z różnorodności klinicznej ekspresji wśród członków rodziny oraz mutacji *de novo*. Różnorodność fenotypowa uwarunkowana jest heteroplazmą oraz tzw. efektem progowym. Heteroplazmia (współistnienie prawidłowego i zmutowanego mtDNA) może występować na poziomie komórki lub na poziomie poszczególnych mitochondriów. Stopień heteroplazmii zmienia się w poszczególnych komórkach i tkankach. Autorzy przedstawiają przypadek 45-letniego mężczyzny z wieloogniskowym uszkodzeniem OUN, kardiomiopatią z blokiem A-V, po implantacji kardiostymulatora oraz padaczką. Od 20. roku życia występowały u pacjenta migrenopodobne bóle głowy z incydentami obuocznego zaniewiedzenia oraz utraty przytomności, które pierwotnie przypisywano kardiomiopatii i zaburzeniom w układzie bodźco-przewodzącym serca. Pomimo wszczęcia kardiostymulatora utraty przytomności nadal powtarzały się, rozpoznano padaczkę i rozpoczęto terapię. W międzyczasie na podstawie wyniku badania MRI rozpoznano stwardnienie rozsiane; rozpoczęto leczenie. Biorąc pod uwagę całość obrazu klinicznego, przeprowadzono diagnostykę w kierunku choroby mitochondrialnej. Wynik badania histopatologicznego wycinka mięśniowego potwierdził nasze przypuszczenie.

**SŁOWA KLUCZOWE:** mitochondrialne DNA, cytopatia mitochondrialna, diagnostyka zaburzeń mitochondrialnych, biopsja mięśnia, różnorodność fenotypowa

## Summary

Mitochondrial cytopathies are heterogeneous group which may be caused by mutations in the mitochondrial as well as nuclear DNA. The most frequent type of inheritance is the maternal type. Difficulties with establishment type of inheritance are caused either by heterogeneous phenotype among family members or by *de novo* mutations. The phenotype diversity is defined by heteroplasmia and by limiting effect. Heteroplasmia (coexistence of wild-type and mutated DNA) may occur on cellular or on mitochondrial level. The grade of heteroplasmia may change in particular cells and tissues. We presented a case of 45-year-old man with multifocal brain lesion, cardiomyopathy with atrioventricular heart block with implanted cardiostimulator and epilepsy. Since patient was 20 year old he has had headache and incidents of transient blindness. In spite of implanting cardiostimulator losses of consciousness had returned. The epilepsy was diagnosed and treatment was initiated. In neurological examination we noticed multifocal symptoms. Patient was treated in many departments, where SM was suspected (based on MRI findings). Our diagnosis was based on absence of clinical data for SM, multisystemic manifestations and issue of anatomopathological muscle biopsy.

**KEY WORDS:** mitochondrial DNA, mitochondrial cytopathy, mitochondrial diseases diagnosis, muscle biopsy, phenotype diversity

## WSTĘP

Cytopatie mitochondrialne są grupą chorób wynikających z uszkodzenia funkcjonowania mitochondriów, a dokładniej upośledzenia procesów metabolicznych łańcucha oddechowego. Jest to heterogenna grupa schorzeń wynikających z uszkodzenia zarówno mitochondrialnego (mtDNA), jak i jądrowego DNA, a to dlatego że oba zawierają geny odpowiedzialne za syntezę białek mitochondrialnych. Choroby mitochondrialne są dziedziczone zgodnie z prawami Mendla (w przypadku mutacji w jądrowym DNA) lub podlegają prawom genetyki mitochondrialnej (w przypadku mutacji DNA mitochondrialnego). Dotychczas wykryto ponad 100 różnych mutacji powodujących zaburzenia funkcjonowania mitochondriów, jednakże większość z nich dotyczy mitochondrialnego DNA. Najczęstszym typem dziedziczenia mtDNA jest typ matczyne. Dziedziczenie matczyne różni się zasadniczo od dziedziczenia mendlowskiego. Matki będące nosicielkami mutacji przekazują ją wszystkim dzieciom, ale jedynie córki będą przekazywać ją dalej swoim potomkom. Prawidłowe komórki zawierają identyczne kopie mtDNA – jest to tzw. homoplazmia. Mutacja dotyczy zwykle części cząsteczek mtDNA, co powoduje, że w komórce znajdują się zarówno prawidłowe, jak i zmutowane cząsteczki mtDNA. Taki stan nazywany jest heteroplazmią i może występować na poziomie poszczególnych mitochondriów lub na poziomie komórki. W trakcie podziału komórki mitochondria wraz z mtDNA są losowo rozdzielane do komórek potomnych, jest to tzw. segregacja mitotyczna. Sprawia ona, że stopień heteroplazmii zmienia się w poszczególnych komórkach, tkankach i układach narządów. Z kolei efekt progowy oznacza minimalną krytyczną liczbę zmutowanych cząsteczek mtDNA powodującą zaburzenia funkcji mitochondriów. Uważa się, że zaburzenia funkcji mitochondriów występują, jeśli zmutowanych jest 70-90% cząsteczek mitochondrialnego DNA<sup>(1-4)</sup>. Heteroplazmia i efekt progowy tłumaczą różnorodność fenotypową chorób mitochondrialnych, jak również zmienność występowania objawów klinicznych wraz z wiekiem. Trudności w ustaleniu typu dziedziczenia mogą wynikać nie tylko z różnorodności klinicznej ekspresji wśród członków rodziny, ale również z mutacji występujących *de novo*<sup>(1,5)</sup>.

Choroby mitochondrialne cechuje zajęcie narządów o intensywnym metabolizmie mitochondrialnym: mózgu, serca, mięśni, oka, ucha, wątroby i nerek czy narządu krwiotwórczego. W schorzeniach tych możemy obserwować całą gamę różnorodnych objawów klinicznych. W zakresie OUN mogą występować takie objawy, jak: napady padaczkowe, migrenopodobne bóle głowy, epizody udaropodobne, ataksja, dystonia, parkinsonizm, upośledzenie widzenia, głuchota pochodzenia odbiorczego, rdzeniowy zanik mięśni. W obwodowym układzie nerwowym obserwuje się polineuropatię czuciowo-ru-

chową i autonomiczną, zwykle o charakterze aksonalnym<sup>(6)</sup>. Bardzo częstym objawem chorób mitochondrialnych jest uszkodzenie mięśni. Charakterystyczne są: męczliwość, nietolerancja wysiłku oraz bóle mięśni. Miopatia może dotyczyć zarówno mięśni kończyn, jak i mięśni gałkorożkowych. Uszkodzony może być także mięsień sercowy, co klinicznie objawia się kardiomiopatią i zaburzeniami przewodnictwa w mięśniu sercowym. Wystąpić mogą również zaburzenia funkcji wątroby (stłuszczenie, niewydolność), nerek (kwasica kanalikowo-nerkowa, zespół Fanconiego, niewydolność spowodowana mioglobiniurią), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (zaparcia, biegunki, rzekoma niedrożność jelit, zapalenie trzustki) oraz zaburzenia endokrynologiczne (cukrzyca, niedoczynność przynajmniej jednej z osi nadnerczy). Dla chorób tych charakterystyczne są ponadto zaburzenia funkcji układu krwiotwórczego, takie jak chociażby pancytopenia; często występują również objawy skórne oraz zęćma<sup>(7)</sup>. Należy wspomnieć, iż dla osób chorujących na schorzenia mitochondrialne charakterystyczne są zaburzenia rozwoju oraz niski wzrost. Objawy chorób mitochondrialnych nasilają się w sytuacjach stresowych dla organizmu, ponieważ stres wzmacnia metabolizm mitochondrialny. Choroby mitochondrialne są bardzo trudne do rozpoznania, szczególnie w przypadku osób dorosłych, u których występują znacznie rzadziej niż u dzieci i młodzieży, ponadto obraz choroby jest u nich nieco odmienny i rzadko odpowiada klasycznym zespołom opisywanym w literaturze. W naszym ośrodku przed kilkoma laty rozpoznaliśmy zespół MELAS, obecny przypadek jest drugim, ale o zupełnie innej symptomatologii<sup>(7,8)</sup>.

## OPIS PRZYPADKU

Pacjent W.S., lat 45, został przyjęty na Oddział Kliniczny Propedeutyki Neurologicznej WSS im. M. Kopernika w Łodzi w lutym 2008 roku. Choroba rozpoczęła się w 1999 roku (w wieku 36 lat). Pacjent skarżył się wówczas na osłabienie siły mięśniowej kończyn dolnych, a następnie górnych. Hospitalizowany był w Klinice Neurologii WAM. Wykonane badanie MRI odcinka piersiowego kręgosłupa nie wykazało zmian, natomiast zapis wzrokowych potencjałów wywołanych wskazywał na obustronne uszkodzenie drogi wzrokowej. Chory został wypisany z rozpoznaniem uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego o niejasnej etiologii. W 2005 roku był ponownie hospitalizowany, tym razem w Klinice Gastroenterologii WAM w Łodzi z powodu zaparc, biegunek oraz krwawień z przewodu pokarmowego. Wykonana w tym czasie biopsja jelita grubego wykazała przewlekły nieaktywny proces zapalny. Z powodu powtarzających się mniej więcej od pół roku incydentów utrat przytomności pacjent został przeniesiony do Kliniki Chorób Wewnętrznych WAM z podejrzeniem zespołu tachy-brady. Wykonano wówczas próbę wysiłkową, która została przerwana z powodu małej tolerancji wysiłku,

co jak wspomniano, jest charakterystyczne dla tej grupy chorób. Z rozpoznaniem nawracających omdleń i bradykardii pacjent został przekazany celem dalszej diagnostyki do Kliniki Kardiologii UM w Łodzi, gdzie wykonano badanie echo serca, które uwidocznilo uogólnioną hipokinęzę ścian, zarówno lewej, jak i prawej komory serca. Frakcja wyrzutowa wynosiła 56%. Badaniem EKG metodą Holtera zarejestrowano tendencję do bradykardii. Chory został wypisany z rozpoznaniem kardiomiopatii zastoinowej w III okresie niewydolności według klasyfikacji NYHA.

Od 2004 roku pacjent pozostawał pod opieką neurologa w warunkach ambulatoryjnych. Badaniem przedmiotowym lekarz stwierdził rozsiane objawy neurologiczne. Podejrzewając stwardnienie rozsiane, zlecił badanie MRI głowy. Wykazało ono kilka<sup>(7-8)</sup> drobnych ognisk hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych, nieulegających wzmocnieniu po podaniu kontrastu. Jednocześnie sugerowano różnicowanie między procesem demielinizacyjnym a degeneracyjnym. Z tego powodu pacjent był krótko hospitalizowany w Klinice Neurologii UM, głównie celem wykonania nakłucia lędźwiowego. Oznaczono wskaźnik IgG – wynosił 0,65, nie stwierdzono prążków oligoklonalnych. Na podstawie powyższych badań rozpoznano stwardnienie rozsiane, chory ambulatoryjnie leczony był steroidami i azatiopryną.

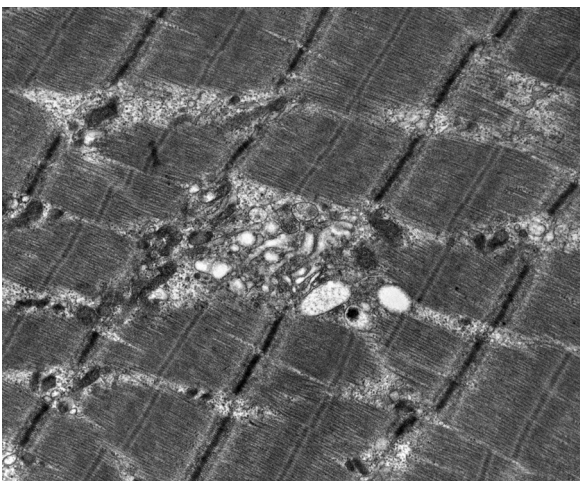
W październiku 2006 roku pacjent był ponownie hospitalizowany w Klinice Kardiologii, gdzie z powodu występowania incydentów utrat przytomności oraz bloku przedsionkowo-komorowego II stopnia implantowano mu kardiostymulator. Pomimo implantacji kardiostymulatora utraty przytomności nawracały, wobec czego prowadzący neurolog rozpoznał padaczkę i włączył stosowne leczenie.

Na Oddziale Klinicznym Propedeutyki Neurologii WSS im. Kopernika pacjent był hospitalizowany w lutym

i marcu 2008 roku. Chory jest osobą o niskim wzroście (160 cm). Został przyjęty z powodu skarg na ogólne osłabienie, zmniejszenie tolerancji wysiłku oraz zwiększoną częstotliwość incydentów utrat przytomności. Twierdził, że od 4 lat leczy się z powodu SM oraz że od dzieciństwa występowały u niego bóle głowy z towarzyszącymi incydentami krótkotrwałego, obuocznego zaniewidzenia.

Z wywiadu rodzinnego wiemy, że jedna z siostr chorego zmarła w 36. roku życia z powodu zawału mięśnia sercowego, tuż przed planowym zabiegiem operacyjnym tarczycy. Druga z siostr w 34. roku życia przeżyła zawał mięśnia sercowego z zatrzymaniem akcji serca, a w 44. roku życia udar niedokrwieny z afazją ruchową. Trzecia z siostr w 49. roku życia również przeżyła udar niedokrwieny mózgu.

Badaniem neurologicznym stwierdzano zarówno objawy piramidowe, jak i pozapiramidowe. Ponadto odnotowano zaburzenia ruchów pionowych gałek ocznych oraz ataksję kończyn górnych. Nie stwierdzano objawów patologicznych. Ocena neurologiczna pacjenta była bardzo trudna ze względu na towarzyszące objawy czynnościowe. W trakcie pobytu na oddziale obserwowano utratę przytomności bez drgawek i bezwiednego oddania moczu mogącą odpowiadać atonicznemu napadowi padaczkowemu. Z wywiadu wynikało, że poprzednie utraty przytomności miały podobny charakter, a w ich przebiegu pacjent wielokrotnie doznał poważnych urazów. W wykonanych podstawowych badaniach laboratoryjnych stwierdzano hiperlipidemię mieszaną. Diagnostyka w kierunku uszkodzenia mięśni (kinaza kreatyninowa, mioglobina) nie wykazała odchyłań. Podobnie nie potwierdzono podejrzenia boreliozy. Diagnostyka w kierunku zaburzeń krzepnięcia i chorób układukowych pozwoliła wykluczyć te jednostki chorobowe. Proteinogram chorego przedstawiał nieznaczne zmniejszenie ilości  $\beta_1$ - i wzrost  $\beta_2$ -globulin. Poziom mlecz-



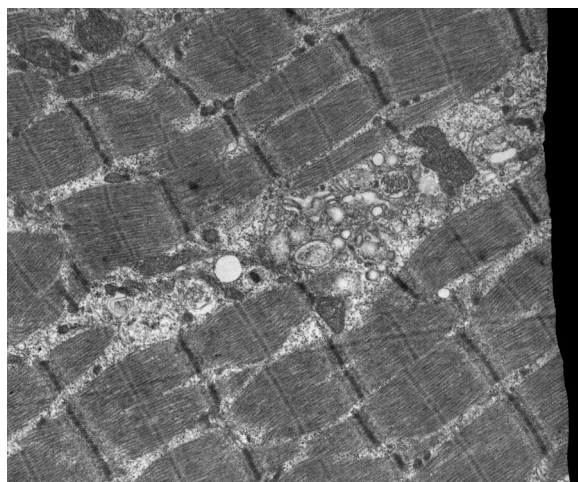
Rys. 1. Wakuole autofagiczne z glikogenem w otoczeniu mitochondriów



Rys. 2. Nieprawidłowe mitochondria z wtrętem glikogenu



Rys. 3. Nieprawidłowe mitochondrium z elektronową inkluzją



Rys. 4. Liczne ziarnistości glikogenu z widocznym po stronie prawej mitochondrium o nieprawidłowej strukturze

nów w surowicy zarówno w spoczynku, jak i po wysiłku był prawidłowy. Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego wykazało podwyższoną ilość białka przy prawidłowym indeksie IgG. TK głowy i USG-D naczyń domózgowych nie wykazały istotnych zmian. Nie wykonano badania MRI ze względu na obecność kardiostymulatora. Zapis wzrokowych potencjałów wywołań wskazywał na uszkodzenie prawej drogi wzrokowej. Wykonano również badanie EEG, które nie wykazało zmian o charakterze napadowym. Powtórzono badanie echo serca, które uwioczniało uogólnioną hipokinezę ścian lewej komory z zaawansowaną dysfunkcją skurczową. Frakcja wyrzutowa wynosiła 27%, zatem w ciągu krótkiego czasu doszło do znacznego nasilenia niewydolności serca.

Z uwagi na wielonarządową manifestację choroby z zajęciem narządów o wysokim metabolizmie, pomimo prawidłowego poziomu kinazy kreatyninowej i kwasu mlekowego w surowicy, podejrzewaliśmy cytopatię mitochondrialną. Celem potwierdzenia pobrano do badania wycinek mięśnia czworogłowego uda. W preparacie nie uwidoczniono włókien szmatowatych i inkluzji parakrystalicznych, jednak w badaniu w mikroskopie elektronowym uwidoczniono nieprawidłowe, skondensowane mitochondria, obrzęk grzebieni mitochondriów oraz liczne ziarna glikogenu. Ponadto uwidoczniono ciała elektronowo gęste w mitochondriach oraz wakuole autofagiczne w ich otoczeniu. W barwieniu immunohistochemicznym stwierdzono pojedyncze włókna COX-2 negatywne (rys. 1-4). Taki obraz pozwala na rozpoznanie miopatii mitochondrialnej.

Na podstawie wywiadu, badania neurologicznego oraz wyników badań dodatkowych, a w szczególności wyniku badania elektromikroskopowego mięśnia, rozpoznano cytopatię mitochondrialną. Wykonane później badania genetyczne w kierunku najczęstszych mutacji genomu mitochondrialnego wypadły negatywnie, nie wyklucza to jednak postawionego rozpoznania.

## OMÓWIENIE

Choroby mitochondrialne ujawniają się i występują przede wszystkim u dzieci<sup>(9,10)</sup>. Część zachorowań dotyczy młodzieży, niemniej jednak choroby mitochondrialne mogą również występować u osób dorosłych. Do najczęstszych chorób mitochondrialnych należą: MERRF (*myoclonic epilepsy and ragged-red fibers*), MELAS (*mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes*), NARP (*neuropathy, ataxia and retinitis pigmentosa*), zespół Leigha (regresja rozwoju, napady hiperwentylacji, bezdech, zaburzenia połykania, zaburzenia ruchomości gałek ocznych, zanik nerwu wzrokowego, drgawki), zespół Lebera (zanik nerwu wzrokowego z mroczkiem centralnym), MNGIE (*mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy*), PEO (*progressive external ophthalmoplegia*), zespół Kearnsa-Sayre'a (oftalmoplegia, zwyrodnienie barwnikowe siatkówki, zaburzenia przewodnictwa w mięśniu sercowym, miopatia, ataksja, ośpienie, niedobór wzrostu, męczliwość)<sup>(11)</sup>. Jednak tylko niewielką część cytopatii mitochondrialnych stanowią klasyczne zespoły chorobowe. Znacznie większą grupę stanowią przypadki, w których objawy wskazują na możliwość choroby mitochondrialnej, jednak nie można ich zakwalifikować do żadnego ze znanych zespołów chorobowych<sup>(12,13)</sup>. W takich przypadkach diagnostyka jest znacznie trudniejsza. Ostatnią i najtrudniejszą w diagnostyce grupę stanowią przypadki z objawami ze strony pojedynczego narządu, jak np. izolowana kardiomiopatia przerostowa czy cukrzyca typu II. W takich przypadkach diagnoza stawiana jest po wielu latach, po wykluczeniu wszystkich innych przyczyn schorzenia. Rozpoznanie w obu wymienionych grupach może potwierdzić analiza DNA mitochondrialnego, jednak nie zawsze udaje się wykryć molekularne podłoże choroby, szczególnie w przypadkach, kiedy nie mamy do czynienia z populatą mutacją. Dodatkowy problem stanowi

fakt, że mutacja często dotyczy jedynie części materiału genetycznego (heteroplazmia), dlatego badane mtDNA powinno pochodzić z narządów czy tkanek objętych procesem chorobowym, np. z mięśni, co w warunkach polskich jest bardzo trudne do realizacji<sup>(14,15)</sup>.

Zalecany schemat badań w przypadku podejrzenia choroby mitochondrialnej przedstawia tabela 1.

Biopsja mięśnia jest bardzo istotna w diagnostyce chorób mitochondrialnych. Tkanka mięśniowa jest bardzo często objęta procesem chorobowym z powodu jej wysokiego zapotrzebowania energetycznego. Dla niektórych chorób mitochondrialnych (zespół Kearnsa-Sayre'a, MELAS, MERRF, MNGIE) charakterystyczne są tzw. włókna postrzępione (*ragged-red fibres*), które można uwidocznić w barwieniu metodą Gomoriego. Ponadto wykonuje się badania immunohistochemiczne z zastosowaniem przeciwciał przeciwko poszczególnym komponentom łańcucha oddechowego (COX) oraz dehydrogenazie bursztynianowej (SDH). W badaniu mikroskopowo-elektronowym obserwuje się niekiedy proliferację oraz nieprawidłowości struktury mitochondriów (mitochondria olbrzymie, nieprawidłowy układ grzebieni oraz wtręty parakrystaliczne). Należy jednak pamiętać, że żadna z opisywanych zmian nie jest patognomiczna dla chorób mitochondrialnych, a nieobecność nieprawidłowości w biopsji mięśnia nie wyklucza choroby mitochondrialnej<sup>(16,17)</sup>.

Choroby mitochondrialne zostały wyodrębnione przez Shy'ego i wsp. w 1966 roku<sup>(18)</sup>. Autorzy ci starali się przypisać różne miopatie różnym organellom komórkowym. Stworzyli jednolitą grupę poprzez wykazanie w mikroskopie elektronowym obecności nadmiernie licznych lub powiększonych mitochondriów z wtrętami parakrystalicznymi. Wraz z rozwojem badań w tym

kierunku wykryto, iż te zespoły chorobowe mogą być powiązane z różnymi mutacjami punktowymi mitochondrialnego DNA. Obecnie znamy około 100 patogennych mutacji punktowych, ale również wiele rearanżacji mitochondrialnego DNA, które są przyczyną chorób mitochondrialnych.

W przypadku opisywanego pacjenta podejrzenie choroby mitochondrialnej wynikało z wielonarządowej manifestacji choroby z zajęciem narządów o intensywnym metabolizmie mitochondrialnym. Badanie wycinka mięśniowego potwierdziło rozpoznanie. Negatywny wynik badania w kierunku mutacji może być zarówno wynikiem heteroplazmii, jak i obecności rzadkiej, niediagnozowanej rutynowo mutacji i nie podważa ustalonego rozpoznania.

Choć choroby mitochondrialne dotyczą głównie dzieci i młodzieży, w literaturze neurologicznej opisywanych jest coraz więcej przypadków chorób mitochondrialnych u osób dorosłych. Dlatego warto o nich pamiętać, szczególnie gdy mamy do czynienia z chorymi pozostającymi pod opieką wielu specjalistów z powodu pozornie niemających ze sobą związku chorób. Może to być maska cytopatii mitochondrialnej, o czym przekonuje nas prezentowany przypadek.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Zeviani M., Di Donato S.: Mitochondrial disorders. *Brain* 2004; 127: 2153-2172.
2. Anderson S., Bankier A.T., Barrell B.G. i wsp.: Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature* 1981; 290: 457-465.

Surowica krwi:	– glukoza – kwas mlekowy – kwas pirogronowy – kinaza kreatyninowa
Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego:	– poziom białka – poziom kwasu mlekowego
EKG	
EMG	
Badania obrazowe:	– TK – MRI
Badanie dna oka	
Biopsja mięśnia:	– badanie histopatologiczne – badanie immunohistochemiczne – aktywność enzymów łańcucha oddechowego – badanie molekularne
Badanie mtDNA izolowanego z krwi pacjenta	

Tabela 1. Diagnostyka chorób mitochondrialnych

3. Gawel B., Szota J., Głogowska-Ligus J. i wsp.: Znaczenie mitochondrialnego DNA w neurologii. *Medycyna Ogólna* 2004; 10: 277-283.
4. Auré K., Fayet G., Leroy J.P. i wsp.: Apoptosis in mitochondrial myopathies is linked to mitochondrial proliferation. *Brain* 2006; 129: 1249-1259.
5. Kotulska A., Kucharz E.J.: Miopatie mitochondrialne. *Terapia* 2004; 5: 43-45.
6. Nardin R.A., Johns D.R.: Mitochondrial dysfunction and neuromuscular disease. *Muscle Nerve* 2001; 24: 170-191.
7. Klimek A., Liberski P.P., Niewinowska-Rupf K.: Przypadek encefalomiopatii mitochondrialnej. *Neurol. Neurochir. Pol.* 1993; 27: 64.
8. Klimek A., Suomalainen A., Bratosiewicz J. i wsp.: A case of mitochondrial myopathy with MELAS-like features and polyneuropathy: ultrastructural and molecular studies. *Pol. J. Pathol.* 1997; 48: 197-200.
9. Scaglia F., Towbin J.A., Craigen W.J. i wsp.: Clinical spectrum, morbidity, and mortality in 113 pediatric patients with mitochondrial disease. *Pediatrics* 2004; 114: 925-931.
10. Dyduch I.: Zespoły mitochondrialne w neuropediatric. *Neurol. Dziec.* 1997; 6: 51-66.
11. Mierzewska H., Schmidt-Sidor B., Lewandowska E.: Genetyczne, kliniczne oraz diagnostyczne aspekty chorób uwarunkowanych mutacjami genomu mitochondrialnego. *Neurol. Dziec.* 2001; 10: 97-108.
12. DiMauro S., Bonilla E., De Vivo D.C.: Does the patient have a mitochondrial encephalomyopathy? *J. Child Neurol.* 1999; 14 supl. 1: S23-S35.
13. DiMauro S., Andreu A.L.: Mutation in mtDNA: are we scraping the bottom of the barrel? *Brain Pathol.* 2000; 10: 431-441.
14. Wong L.J.: Diagnostic challenges of mitochondrial DNA disorders. *Mitochondrion* 2007; 7: 45-52.
15. Galán-Ortega A., Coll-Cantí J., Padrós-Fluvià A. i wsp.: Diagnostic strategy for mitochondrial diseases. *Rev. Neurol.* 1999; 29: 52-58.
16. Bourgeois J.M., Tarnopolsky M.A.: Pathology of skeletal muscle in mitochondrial disorders. *Mitochondrion* 2004; 4: 441-452.
17. Enns G.M., Hoppel C.L., DeArmond S.J. i wsp.: Relationship of primary mitochondrial respiratory chain dysfunction to fiber type abnormalities in skeletal muscle. *Clin. Genet.* 2005; 68: 337-348.
18. Shy G.M., Gonatas N.K., Perez M.: Two childhood myopathies with abnormal mitochondria. I. Megaconial myopathy. II. Pleoconial myopathy. *Brain* 1966; 89: 133-158.

## Informacja dla autorów!

Chcąc zapewnić naszemu czasopismu „Aktualności Neurologiczne”  
wyższą indeksację MNiSW i Index Copernicus,  
zwracamy się do autorów o dopełnienie poniższych warunków  
podczas przygotowywania pracy do publikacji:

– Publikację należy opatrzyć afiliacją z podaną nazwą ośrodka i jego pełnym adresem  
oraz numerem telefonu.

– Praca oryginalna powinna być poprzedzona **streszczeniem** zawierającym **od 200 do 250 słów**,  
a poglądowa i kazuistyczna – **od 150 do 200**. Streszczeniu pracy oryginalnej należy nadać budowę strukturalną:  
wstęp, materiał i metoda, wyniki, wnioski.

– Liczba **słów kluczowych** nie może być mniejsza niż 5. Słowa kluczowe nie powinny być powtórzeniem tytułu.  
Najlepiej stosować słowa kluczowe z katalogu MeSH.

– **Praca oryginalna** winna zawierać elementy: wstęp, materiał i metoda, wyniki, omówienie, wnioski, piśmiennictwo.

– **Piśmiennictwo** powinno być ułożone w **kolejności cytowania**.

Pełny Regulamin ogłaszania prac znajduje się na stronie 72.