

MELAS Syndrome 患兒 1例에 대한 考察

정환수* · 이진용 · 김덕곤**

*慶熙大學校 韓醫科大學 小兒科專攻

**慶熙大學校 韓醫科大學

ABSTRACT

A Case Report of MELAS Syndrom

H.S.Jung.,O.M.D.,J.Y.Lee.,O.M.D. PhD., D.G.Kim.,O.M.D. PhD.*

*Department of Pediatrics,College of Oriental Medicine
Kyunghee University, Seoul, Korea

MELAS is the condition associated with mutant mtDNA that most closely mimics thrombotic cerebrovascular disease.

Characteristic abnormalities are two. first, "ragged-red fibers" in muscle biopsy. second, point mutation in the mitochondrial DNA analyses.

The characteristic clinical presentations of MELAS are short stature, recurrent stroke like episodes, migraine-like headache, sensorineural hearing loss, glucose intolerance and neuropathy.

We now report a case of MELAS syndrome having mitochondrial DNA mutation with an A to G transition at the 3,243rd position diagnosed in Chung-ang Hospital

Key words : MELAS, ragged-red fibers, mitochondrial DNA mutation

I. 緒論

MELAS는 처음에는 정상적인 발달이 나타날 수 있으며, 저신장, 경련, 교호성 편측마비, 반맹을 가진 시력장애, 피질맹, 골격근의 odified Gomori trichrome 염색상 ragged-red fibers 등을 보이는 사립체의 형태학적 및 기능학적 이상으로 발병되는 사립체성 근질환(mitochondrial myopathy)의 하나로 사립체성 근질환, 뇌증, 유산혈증과 뇌졸중양 발작 등의 증상을 특징으로 한다. 저자들은 서울 중앙병원에서 MELAS로 확진된 후 순수 한방치료만을 받고자 전원환 환아에서 분자유전학적으로 사립체 DNA 3243번째 염기의 Adenine이 Guanine으로 치환되어 돌연변이를 보인 MELAS 1례를 경험하였기에 문헌고찰을 중심으로 임상경과를 보고하는 바이다.

II. 臨床經過

- Name : 서 ○ 원
- Sex/Age : M / 14
- Imp) 1.MELAS syndrome.
(Mitochondrialmyopathy
Encephalopathy, Lactic acidosis,
and Stroke-like episodes syndrome)

2.r/o Heart dis.

- o/s) 10. 2
- PH) 재태기간 10개월, 자연분만, 출생시 체중 3.9kg
97년 local ENT에서 allergic rhinitis Dx. Tx.의 別無異常
- FH) 모 - DM
- c/c) Headache
Mild dizziness
Nausea & Vomiting
Lt. side weakness
Ataxia(Lt. upside)
Lethargy
Ptosis(both side)
Growth retardation
Arrythmia
- PI) 14세 내성적 성격의 男患으로 출생이후 別無異常이다가 상기 o/s에 돌발적인 headache, vomiting 있는 후 99.10.4 상기 c/c 발하여 구미 고려병원 IM adm.하여 Br-CT, MRI 검사 후 99.10.6 서울 중앙병원 NS adm. 하여 Br.MRI 및 유전자 검사상 MELAS Dx. 받고(不治判定 받음) 別無好轉中 보호자 한방 치료 원하여 99.10.18 KOMC PED 에 adm. 한 이후 초기 증세는 점차 호전되었으나 99.10.24 이후 左側 顔面部에 痙攣이 발생하고 (focal Sz.) 점점 진행되었으나(痙

發時 Lt. facial palsy 발생함.) 본 질환에 대하여는 항경련제의 사용에 신중해야 한다고 판단되어 관찰하던중 unchanged discharge 함.

#1. Headache : 입원후 10.21 까지는 하루 1-2회 두통을 호소함. 주로 아침에 우측으로 편두통 양상을 보임. 이때마다 중앙병원 퇴원약 중 진통제(Brexin) prn으로 사용함. 10.22 이후로는 점차로 완화되는 경향을 보였으며, 마치 멎는 것 같이 느껴지며 머리가 맑지 못하고 멎한 상태가 지속됨.

#2. Mild dizziness : 10.18에는 경미하다가 10.19에는 점차 심해졌고, 10.20이후로는 다시 경미해지다가 10.21에는 보행시 오심증상과 함께 심해졌고, 10.22이후로는 다시 경미해졌으며 10.23이후로는 거의 느끼지 못함.

#3. Nausea & Vomiting : 식후 오심 증상이 입원 당시부터 있었으며 이후로도 지속됨. 구토는 초기에 분출성 이었으나 10.19 이후로는 하지 않음.

#4 Lt. side weakness & Ataxia(Lt. side) : 입원시 근력검사상 양쪽의 차이는 없었으며 이후에도 별다른 근력의 차이는 없었다. 다만 환자

가 주관적으로 느끼는 것으로 보이며(소력감), 보행시 좌측으로 쏠리는 보행을 하였고 10.22이후로는 보행도 다시 정상으로 돌아옴.

#5. Lt. side numbness : 입원당시에는 없었던 증상이나 10.23이후로 좌측 소력감은 줄어든 대신에 좌측 상지부로 저림증상을 호소함. 百中丸 투여한후 증상 호전되어 10.25이후로는 증상 소실됨.

#6. Ptosis : 입원당시부터 있었으며 양측에 모두 발하였으나 우측이 약간 심한 상태. 편하게 앓아 있을 때 양측 모두 1/2정도 감겨 있는 상태이며 안구운동은 상하좌우로 양호한 상태를 계속 유지함. Blindness는 없었으며 양쪽 眼球疼痛을 간간히 호소하였다.

#7. Lethargy : 입원이후 퇴원시까지 지속적으로 기면상태 유지.

#8. focal Sz(Lt. facial tremor) & Lt. facial palsy: 입원당시에는 없다가 10.23 左側顔面部의 刺痛을 호소함. 10.27 左側顔面部의 간대성 경련을 일으키면서 안면마비를 동반함. 항경련제의 사용을 고려하였으나 저하된 뇌기능을 더욱 저하시킬 우려가 있으므로 사용하지 않음.

#9. Growth retardation : height 152cm, weight 40kg로서 소아 성장곡선표상 모두 5 p(percentile)이하를 보임.

Riboflabin 3T#3
Curan 1T#1
Domperidone³⁾ 3T#3

· Current Medication

1. Herb-Med

- 1) 藿香正氣散 加味 2ch #3
- 2) U-C 1포 #2

2. 기타 Med(서울 중앙 병원처방)

Brexin¹⁾ 3T#3(prn)
Decaquinone²⁾ 3T#3

-
- 1) [약어] B-CDP
[성분] β -Cyclodextrin piroxicam 95.6mg(piroxicam 10mg)
[약리] Prostaglandin 생합성 억제에 의한 진통, 소염작용
[효능] 급성 통증을 수반하는 질환의 소염·진통작용
[부작용] 오심, 설사, 구내염, 식욕부진, 복통 및 소화불량등의 위장증상, 발목 부종, 현기, 두통
 - 2) [약어] B-DQ
[성분] Ubidecarenone 5mg
[약리] 심근 mitochondria 의 전자전달계에서 energy 생산에 중요한 역할의 하는 보효소로서 허혈로 인한 심근장애를 개선, 저하된 심박출량 개선, aldosterone에 의한 sodium 저류작용에 길항.
[효능] 경도 또는 중등도의 울혈성 심부전

III . 考察

1 사립체 질환

【개요】

사립체 기능의 이상으로 인해서 일어나는 전신성 질환을 사립체 질환이라고 한다.

사립체⁴⁾는 인체에 필요한 에너지를 형

[부작용] 위장장애, 발진, 심계항진, 화끈거림, 수족냉증

3) [약어] B-DOM

[성분] Domperidone 10mg

[약리] 위 십이지장 운동촉진, 위배출능의 정상화 작용, 역류억제작용, 말초성 dopamine에 대한 길항작용, 진토작용

[효능] 오심, 구토, 식욕부진, 복부팽만감, 복통, 고장, 만성위염, 위하수증, 역류성식도염, 위절제증후군, 항악성 종양제 투여시, L-dopa제 투여시

[부작용] 간뇌의 내분비 기능 조절이상, 추체외로계 증상, 설사, 변비, 복통, 복부압박감, 구갈, 심계항진.

4) 사립체는 내외막의 이중구조를 가지는 소기관으로서, 인체내의 ATP를 합성하여 에너지 생산에 중요한 역할을 한다. 외막에는 지질이 다량 함유

성하는 중요한 소기관으로 nucleic DNA와 다른 독특한 유전자인 mtDNA를 포함한다. mtDNA는 16,569 개의 염기상으로 이루어진 이중구조의 원형으로 된 유전자로 22개의 tRNA와 2개의 rRNA를 encoding하며, 전자전달계인 호흡쇄에 관여하는 13개의 효소단백 형성에 관여한다. 신체내의 모든 세포에는 많은 사립체가 존재할 뿐 아니라 각각의 사립체내에는 다양한 개체를 포함하며, 세포분열시 무작위로 딸세포내로 분포하게 된다. 정상적인 조직에서는 모든 사립체 DNA의 구조는 동일하지만 돌연변이가 있을 경우는 정상적인 구조를 가진 사립체 DNA와 돌연변이가 있는 사립체 DNA가 동시에 존재하게 된다. 또한 돌연변이가 있는 사립체 DNA비율과 조직의 특성에 따라 증상이 발현될 수도

되어 있고, 내막은 단백질이 풍부하게 함유된 복잡한 사립체능을 형성하고 있으며, 내막의 내측은 세포간질로 되어 있고, 세포간질내에는 Krebs 회로나 β -산화에 관여하는 효소 이외에 핵과는 다른 고유 유전정보를 가진 사립체 DNA(mitochondrial DNA)가 존재하고 전송 RNA(transfer RNA)를 매개로 세포간질 내의 리보솜(ribosome)에서 사립체의 내막위의 효소일부를 합성하고 있다. 내막에는 전자전달계에 관여하는 효소, ATP합성 효소, carnitine palmitoyl transferase(CPT), 탈수소 효소군 등이 함유되어 있다.

있다. 따라서 이러한 사립체 DNA 돌연변이에 의한 사립체의 기능이상으로 여러장기를 침범하는 다양한 임상증상이 나타날 수 있으며, 특히 에너지를 많이 필요로 하여 대사작용이 활발한 뇌와 골격 근육을 침범하여 증상이 발현될 수도 있다. 모든 사립체 DNA는 난모세포를 통해 전달되어지므로 사립체 DNA이상에 의한 질환은 모계 유전 양식을 따르게 된다.

【분류】

이런 사립체 질환에는 다양한 임상증상을 가진 많은 질병들이 포함되어 있지만 특히 중추 신경계와 근육을 침범하는 증상을 주로 보이므로 사립체성 뇌근병증(mitochondrial encephalomyopathy)이라고도 한다. 사립체 뇌근병증은 사립체의 미세호흡의 이상으로 인하여 중추신경계 및 골격근에 대사장애를 일으켜 여러 가지 증상이 나타나는 질환이다.

사립체 질환은 크게 세가지의 증후군으로 나누어지는데 뇌졸중양상이 특징인 MELAS 증후군(mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke like episodes) 간대성 근경련과 운동실조가 주증상인 MERRF 증후군(myoclonus epilepsy associated with ragged red fibers)과 안근마비, 망막변성, 심장 방실 전도장애, 뇌척수액의 단백증가가 특징인 CPEO 증후군(chronic progressive external ophthalmoplegia including

KSS) 등이 있다.

사립체 질환이 일어나는 이유는 사립체 유전자의 이상이나 사립체의 일부 단백질을 만드는 핵 유전자의 이상으로 밝혀져 있으며, 유전적 이상의 종류에 따라서 다양한 임상증상을 보인다. 유전적 이상에 따라서 분류하여 보면 사립체 유전자의 결손이나 재배열로 인한 질환, 사립체 유전자의 점 돌연변이에 의한 질환과 핵 유전자의 이상에 의한 질환 등으로 분류할 수 있고, 각각 많은 질환들이 여기에 포함된다. 그러나 같은 유전적 이상을 가진 질환에서도 다양한 임상증상을 보인다.

【진단】

사립체 질환의 진단을 위해서는 근육생검을 통한 병리학적 소견이 꼭 필요하지만 일부 질환의 경우 근육생검에서 비특이적인 소견이 나올 수 있다. 많은 경우 사립체 질환에서 호흡사슬의 장애를 보이며 따라서 생화학적으로 결핍을 밝히는 방법이 개발되어서, 사립체내의 에너지 대사과정의 장애를 밝히는 것도 새로운 진단방법으로 이용되고 있다. 최근 분자생물학적인 방법이 발전하면서 사립체 DNA를 분석하여 유전적 이상의 발생 유무와 종류를 밝히는 것은 가장 확실한 사립체 질환의 진단방법으로 인정되고 있다.

2 MELAS Syndrome

【개요】

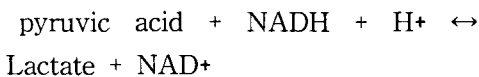
MELAS Syn.은 사립체의 형태학적, 기능적 이상으로 발생하는 질환 중에 하나로 1984년 Pavlakis에 의해 유소아기의 정상적인 발달, 저신장, 경련, 갑작스런 반신마비와 반맹 또는 피질맹 등 뇌졸중양 증상등을 보여 기준에 맞는 11예를 보고하면서 사립체 근병증 환아중에 특징적인 임상증상으로 사립체 근육질환, 뇌증, 유산 산혈증, 뇌졸중양 증상등을 나타내는 경우를 MELAS증후군으로 명명하였다. 사립체는 대부분의 세포에 존재하기 때문에 이로 인한 증상은 골격근 뿐만 아니라 뇌나 기타 여러 장기에도 장애를 초래하여 여러 계통에 관련된 다양한 증상을 보이기 때문에 사립체성 뇌근증, 또는 세포병증이라고 부르기도 한다.

【기전】

MELAS 증후군에 있어서 뇌졸중의 생성기전은 중추신경계의 소동맥의 평활근세포의 사립체 이상에 기인한 것으로 생각되고 있다. 중추신경계의 모세혈관은 다른 기관보다 사립체가 풍부하다고 보고되었는데, 이러한 이유로 사립체 질환에서 중추신경계의 모세혈관과 혈액뇌장벽이 다른 장기보다 영향을 훨씬 많이 받을 수 있다는 점이 설명되어질 수 있다. 뇌경색의 기전은 아직 불확실하지만, 비혈관성의

경색은 원인이 세포의 허혈에 기인한다는 것을 암시하는데, 이는 아마도 대사성 요구가 높은 동안에 적절히 반응하지 못하는 사립체의 기능에 관계가 있다고 여겨진다.

사립체 질환에서 나타나는 유산혈증은 Krebs cycle에서 pyruvic acid 의 대사에 이상이 있고 호기성 대사에 장애가 생겨 근육에 있어서의 당원 이용과 당 분해가 증가됨으로써 나타나는 것으로 밝혀져 있다. 만약 혈청 유산치의 농도가 정상일 경우 운동을 시키면 비정상적으로 더 증가하는 소견을 볼 수 있다. pyruvic acid 의 대사장애로 인해서 pyruvic acid 의 농도가 증가하고 산화된 NAD를 생성하지 못하게 되어 아래의 반응식이 우측으로 진행하게 되어 유산의 농도가 증가하게 된다.



【증상】

MELAS 증후군은 대체로 소아에서 발생하는 질환으로 반복되는 뇌졸중의 증상(편측마비, 편측감각소실, 편측시야결손, 구어장애, 인지능력저하), 두통, 근무력감, 청각장애, 내당능저하, 경련등의 증상을 나타낸다. MELAS 증후군 환자에서는 뇌졸중이 발생하기 전에 간헐적인 구토와 편두통양상의 두통이 선행한다고 하며, 뇌졸중의 특징은 일시적인 피질맹, 편측 시야결손, 편측마비나 편측 감각소실이 있고 나

서 단기간에 증상이 회복된다. 증상발현시 뇌단층 촬영상 국소적인 저음영의 소견을 보이나 증상이 소실되면, 뇌단층 촬영 결과는 증상발현 이전의 상태로 돌아간다. 그러나 반복되는 뇌졸중으로 인하여 결국 인지능력저하등의 영구적인 후유증이 남게 되고, 뇌단층촬영상 뇌 위축과 양측 뇌저신경질의 석회화소견이 보이는 경우가 많고 이로 인한 이차적인 뇌실확장의 소견을 보이는 경우도 있다.

【진단】

이 질환에서 공통적으로 보이는 병리학적 소견은 근육생검시 광학현미경 소견상 헤마톡실린-에오신 염색에서는 위축성 근섬유가 산재해있는 소견이 관찰되었고, 이 섬유들은 modified Gomori trichrome 염색상 적색으로 염색되는 “ragged-red fiber” 가 관찰되는 것인데, 이것은 전자현미경 소견상 위축성 근섬유에서 비정상적으로 길거나 큰 또는 이형적인 모양의 근육 사립체들 비정상적으로 집합된 것으로 생각된다.

Br-CT, MRI 소견상 brain atrophy, both basalganglia calcification이 T1-weighted 영상에서 흔히 보이고, T2-weighted 영상에서 temporal, occipital lobe등에 고음영이 보여 infarction의 소견이라고 보여지는데, 이는 환자들이 나타내는 시력증상과 일치하나 Br-Angio상 뇌허혈의 소견은 보이지 않는 경우가 대부분이다.

본 질환은 특징적인 임상적 소견과 근육조직 검사상 “ragged-red fiber” 소견 및 사립체의 구조적 변화로 진단되어졌지만, 다른 사립체 질환에서 발현될 수 있는 다양한 양상의 증상이 나타날 수 있으며, 사립체의 구조적 변화만으로는 MERRF, KSS(Kearns-Sayre syn)⁵⁾, CPEO 등과 감별진단이 용이하지 않았다. 최근에 이러한 사립체 기능이상에 의한 질환이 사립체 DNA의 변이에 의해 발생하는 것으로 밝혀지고, MELAS 증후군의 경우 사립체의 DNA 중에 nucleotide 3243 위치에 adenine이 guanine으로 치환되거나 nucleotide 3271 위치에 thymidine이 cytosine으로 치환되어 사립체 tRNA 유전자의 돌연변이가 원인임이 보고되었다. 따라서 이러한 사립체 DNA의 분자유전학 검사로 MELAS 증후군을 확진할 수 있을 뿐 아니라 다른 사립체 질환과도 감별 진단이 용이해졌다.

【치료 및 예후】

사립체성 근증의 치료원칙은 비정상적인 사립체에 대해서 에너지 요구를 최소화하고, 좋은 상태로 기능하도록 사

5) 대개 15세 이전에 발병하고, 만성적 진행성인 외안근 마비, 망막의 비정상적인 색소변성을 보이며, 심블록, 뇌척수액의 단백치 100mg/dl 이상, 소뇌증상 등이 나타난다. 그 외에 성장 장애, 청각 장애가 흔하고, 가족력이 있는 경우는 드물다.

립체의 환경을 생화학적으로 조작해주는 것에 있다. 마찬가지로 MELAS 증후군에서 치료는 우선 이상기능의 사립체에 대한 에너지의 요구를 줄여주는 것이다. 즉 감염, 경련, 발열, 산증(acidosis) 등을 잘 조절하여야 하며, 식사는 소량을 여러번 나누어하도록 해야하고, 호흡효소를 억제하는 것으로 알려진 bicarbomate, phenytoin, 사립체 단백질생성을 억제하는 chloramphenicol, tetracycline을 피해야 한다. Vitamine K₃ (menadidone)는 complex III⁶⁾ 결합에 도움이 되며, coenzyme Q가 KSS 환자에 도움이 된다는 보고도 있으나 이러한 Vitamine K₃, coenzyme Q의 작용과정은 아직 잘 알려져 있지 않다. carnitine, riboflavin(Vitamine B₂),

6) 사립체의 내막에 있는 5개의 효소군으로 구성된 호흡사슬중의 하나로 구성을 보면 complex I (NADH-coenzyme Q reductase) complex II (succinate-coenzyme Q reductase) complex III (reduced coenzyme Q Cytochrome C reductase) complex IV (Cytochrome C oxidase) complex V (mitochondrial ATP synthetase or ATPase) 등이 있고, 호흡사슬 효소군의 이상이 중요한 이유는 이들이 대부분의 사립체 질환의 생화학적 이상의 원인이 되기 때문이다. 특히 MELAS 증후군은 complex I 효소이상과 관련이 있다는 보고들이 있다.

thiamine(Vitamine B₁)등을 다량 썼을 때 사립체 질환에 효과가 있는 것으로 알려져 있고 스테로이드를 사용하기도 하지만 반드시 도움이 된다는 근거는 아직 없다.

지금까지 본 질환에 대하여 진단상의 어려움으로 인하여 증례 보고가 적었으므로 아직까지 분명한 예후는 나와 있지 않다. 본 질환은 다양한 증상발현과 비교적 빠른 회복을 보이는 경향이 있지만 반복적인 뇌졸중, 경련으로 인하여 발달기의 소아에게 치명적인 인지능력장애를 비롯한 발달장애와 반복적 구토, 두통 등으로 인해 성장장애를 야기하는 것은 분명하며, 아직까지 유전자 질환에 대한 뚜렷한 치료방법은 없는 것으로 보아 예후는 전반적으로 불량한 것으로 보인다.

IV. 結論

사립체 뇌근병증의 하나인 MELAS 증후군은 과거에는 근조직검사상의 ragged-red fiber 소견을 근거로 진단하였으나 다른 사립체 질환과의 특이성이 분명하지 않았다. 최근에 와서 분자유전학의 발전에 힘입어 사립체 DNA 검사를 통해 nucleotide 3243 혹은 3271 bp의 돌연변이를 확인함으로써 다른 사립체 질환과의 감별이 가능해졌다. 저자의 의견으로 진단상의 의의는 우선 과거에는 moya-moya dis. 가 아님에도 단순히 소아 뇌졸중으로

처리하던 것을 감별하였다는 것이라고 본다. 그러나 분자 유전학적 검사만이 아니더라도 본 증후군의 뇌졸중의 특징은 일시적인 피질맹, 편측시야결손, 편측마비나 편측감각소실이 있고 나서 단기간에 증상이 회복되는 것이며, 또한 Br-MRI를 통해서 확인된 허혈성 소견은 뇌혈관영역과 일치하지 않는 경향이 있으므로 이러한 임상증상과 Br-MRI 소견, 그리고 혈액검사상의 유산 산혈증 등을 조금만 주의해서 본다면 적어도 일반적인 초기 뇌졸중 치료제인 Mannitol이나 Cerol을 사용하는 우는 범하지 않을 것이다. 왜냐하면 본 질환의 뇌졸중의 기전이 혈관성이라기보다는 비혈관성이며 세포성인 경우가 대부분이기 때문이다. 양방에 있어서 분자유전학의 발전에 힘입어 진단방면에는 개가를 이루었지만 치료에 있어서는 아직 대증치료 수준을 넘지 못하는 듯하다. 왜냐하면 사립체는 대부분의 세포에 존재하기 때문에 이로 인한 증상은 골격근뿐만 아니라 뇌나 기타 여러 장기에다 장애를 초래하여 여러 계통에 관련된 다양한 증상을 보이기 때문에 현재로서는 어느 한 곳에 초점을 맞추어 치료하기가 곤란한 실정이기 때문이다. 이러한 경우 양방과의 협진을 통해 한의학의 證治醫學의 특성을 살려나간다면 임상증상의 완화 내지 재발기간의 지연 등을 이룰 수 있지 않을까 기대해 본다.

參 考 文 獻

1. 홍수종의 MELAS 증후군 1례 소아과 제36권, 제 3호, 1993
2. 이태윤의 MELAS 증후군 1례 보고 대한신경과학회지 제 11권, 제 2호, 1993
3. 차병호의 분자유전학적 검사로 확진된 MELAS 증후군 대한소아신경학회지 제 3권, 제 1호, 1995
4. 연울이의 사립체 질환의 임상양상 대한신경과학회지 제13권, 제 4호, 1995
5. 연울이의 형제에서 발생한 MELAS 2례 대한소아신경학회지 제5권 1호, 1997
6. 최철희의 Kearns-Sayre 증후군 환자의 추적 자기공명영상 및 수소 자기공명분광영상 소견, 대한신경과학회지, 제16권 3호 1998
7. 정사준 소아의 미토콘드리아 근병증, 소아과, 제 34권, 1991, p745-754
8. 홍창의편 소아과학 대한교과서 pp795-796 1997
9. Rudolph AM, Hoffmann JIE, Rudolph CD: Rudolph's pediatrics. twentiethed, Stanford, Appleton & Lange, 1996, p 1924
10. Zeviani M, Bonilla E, DeVivo DC, DiMauro S: Mitochondrial diseases, Neural Clin 7, 1989, p123-156
11. Pavlakis SG, Phillips PC, DiMauro S, DeVivo DC, Rowland LP : Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes: A distinctive clinical syndrome. Ann Neural 16, 1984, p481-488
12. Shapira Y, Harel S, Russel A: Mitochondrial encephalopathy: A group of neuromuscular disorders with defects in oxidative metabolism. Isr J Med Sci 13, 1977, p161-164
13. Swaiman K: Pediatric neurology. 2nd ed. St. Louis, Mosby-Year Book Inc, 1994 p797, 1335-1353
14. DiMauro S, Moraes C: Mitochondrial encephalomyopathies. Arch Neurol 50(11), 1993, p1197-1208