Studia Medyczne Akademii Świętokrzyskiej tom 6
Kielce 2007

Barbara Błaszczyk[1, 2], Remigiusz Czernecki[2]
[1] Zakład Profilaktyki Chorób Układu Nerwowego
Instytut Zdrowia Publicznego
Wydział Nauk o Zdrowiu Akademii Świętokrzyskiej w Kielcach
Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. S. Nowak
[2] Oddział Neurologii Wojewódzkiego Specjalistycznego
Zespołu Opieki Neuropsychiatrycznej w Kielcach
Ordynator Oddziału: dr n. med. B. Błaszczyk

ZESPÓŁ MELAS – PREZENTACJA PRZYPADKU

STRESZCZENIE

Przedstawiono rozpoznany za życia i w pełni potwierdzony przypadek zespołu MELAS, interesujący ze względu na rzadkość występowania, trudności diagnostyczne oraz dramatyczny przebieg.

Słowa kluczowe: zespół MELAS, cytopatie mitochondrialne, miopatia mitochondrialna, DNA mitochondrialne, encefalomiopatie, epizody udaropodobne.

SUMMARY

Diagnosed during patients lifetime and completely confirmed MELAS syndrome is was presented. This case is very interesting because of its rarity, difficulties of diagnosis and dramatic course.

Key words: MELAS syndrom, mitochondria encephalomyopathy, stroke-like episodes.

Zespół MELAS (ang. mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like epizodes, czyli mitochondrialna encefalomiopatia z kwasicą mleczanową oraz epizodami udaropodobnymi) jest to wieloukładowe schorzenie mitochondrialne, należące do najczęstszych chorób mitochondrialnych uwarunkowanych mutacjami mitochondrialnego DNA [1]. Jest on dziedziczony w linii matczynej. Dotychczas opisano kilkanaście różnych mutacji punktowych mitochondrialnego DNA, leżących u podłoża zespołu MELAS. Mutacje te prowadzą do braku lub niedoborów białkowych podjednostek łańcucha oddechowego, najczęściej kompleksu I (reduktazy NADH), rzadziej IV (oksydazy cytochromu C). W wyniku tego pojawiają się niedobory energetyczne w komórkach i tkankach zawierających mutację mnDNA, co prowadzi do upośledzenia ich funkcji, a następnie śmierci komórek. Skutki zaburzeń wytwarzania energii są najbardziej nasilone w tkankach nerwowej i mięśniowej, które są szczególnie wrażliwe na deficyt energetyczny [2, 3]. Zaobserwowano, że na wcześniejszych etapach choroby dochodzi do utraty pojedynczych neuronów w mózgu, co sprawia że objawy są często mało wyraźne, a uszkodzenia niekoniecznie uwidaczniają

się w obrazach radiologicznych. W późniejszych natomiast etapach może dochodzić do martwicy większych obszarów tkanki nerwowej, co uwidacznia się w postaci dużych ognisk udarowych obejmujących zarówno korę, jak i przylegającą istotę białą, oraz do postępującego zaniku mózgu i móżdżku [2, 4]. Charakterystyczne jest, że ogniska udarowe niezmiernie rzadko odpowiadają dystrybucji naczyniowej [4].

Zespół MELAS rozwija się w 80% przypadków w dzieciństwie, niezależnie od przebiegu porodu i wczesnodziecięcego rozwoju; opisano też pierwsze objawy choroby w 56 r.ż. [5]. Kliniczny obraz choroby, ze względu na niezmiernie skomplikowaną relację genotyp-fenotyp, jest zmienny w czasie u każdego pacjenta, a zarazem wysoce indywidualny [2]. Do charakterystycznych, stałych cech klinicznych zespołu MELAS należą:

– epizody udaropodobne występujące przed 40 r.ż., zlokalizowane w okolicy jąder podstawy (głównie gałki bladej) oraz w istocie białej obu półkul mózgu, na ogół niesymetrycznie, ale też w innych częściach mózgowia [1],
– niedowidzenie połowicze lub ślepota korowa [6],
– encefalopatia z napadami padaczkowymi i/lub postępującym otępieniem [2],
– kwasica mleczanowa oraz podwyższenie stężenia kwasu mlekowego w płynie mózgowo-rdzeniowym [2],
– miopatia z obecnością w tkance mięśniowej postrzępionych włókien czerwonych (RRF – regged-red fibers) [1],
– nawracające migrenopodobne bóle głowy [6].

Diagnozę potwierdza występowanie co najmniej dwóch drugorzędnych cech klinicznych:

– normalny rozwój w dzieciństwie [3],
– nawracające epizody wymiotów [3],
– nietolerancja wysiłku [3].

Do innych niespecyficznych objawów należą: niedoczynność przytarczyc, cukrzyca typu II, głuchota korowa, niski wzrost, neuropatia czuciowa typu aksonalnego oraz ciężkie zaparcia. Rzadziej obserwuje się kardiomiopatię czy nefropatię [1, 2, 6].

Dla przebiegu choroby charakterystyczne są okresy pogorszeń w przebiegu chorób infekcyjnych z wysoką gorączką czy zabiegów operacyjnych, które nasilają deficyty energetyczne. Po okresach pogorszenia stopniowo obserwuje się poprawę stanu pacjenta z ustępowaniem niektórych objawów, tj. niedowładów czy niedowidzenia połowiczego.

W diagnostyce wykonuje się:

• badania biochemiczne: w surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym stwierdza się podwyższone stężenie kwasu mlekowego [6],
• MR mózgu: duże ogniska udaropodobne zazwyczaj obejmujące jądra podstawy (głównie gałkę bladą) oraz istotę białą obu półkul mózgu, zwykle zlokalizowane niesymetrycznie; zmiany zajmują również korę (głównie okolic potylicznych), przy czym ogniska rzadko odpowiadają dystrybucji naczyniowej [2],
• TK głowy: zwapnienia w zwojach podstawy [1],

- badanie dna oka: postępujący zanik nerwów wzrokowych [1],
- badanie okulistyczne: niedowidzenie połowicze lub ślepota korowa [6],
- EMG: cechy pierwotnego uszkodzenia mięśni i zaburzenia przewodzenia w nerwach [1],
- biopsja mięśnia: cechy miopatii – obecność postrzępionych włókien czerwonych [2],
- badanie pośmiertne: ogniskowe zmiany martwicze tkanek mózgu (duże ogniska udarowe) z zachowaniem niekiedy pojedynczych neuronów, zgąbczenie i glejoza istoty białej oraz poszerzenie, proliferacja i rozrost naczyń krwionośnych, a także okołonaczyniowe zwapnienia w zwojach podstawy.

Diagnozę zespołu MELAS stawia się rzadko, jednak w świetle statystyk dotyczących dystrybucji mutacji mitochondrialnego DNA w ogólnej populacji wydaje się prawdopodobne, że liczba chorych znacznie przewyższa liczbę diagnoz [2, 7]. Powinno się wykonywać badania w kierunku zespołu MELAS w każdym przypadku udaru mózgu o niejasnej etiologii u osoby poniżej 40 r.ż.

Głównym powodem trudności w rozpoznaniu zespołu MELAS jest fakt, że kliniczny obraz choroby jest zmienny w czasie u każdego pacjenta, a zarazem wysoce indywidualny [2, 7]. Diagnozy nie ułatwia brak specyficznych objawów tego zespołu, a decydujący czynnik w rozpoznaniu stanowi charakterystyczny fluktuujący rozwój zaburzeń oraz specyfika ich współwystępowania [2]. Definitywne potwierdzenie rozpoznania uzyskuje się dopiero po stwierdzeniu patogennej mutacji, co jest możliwe tylko w nielicznych ośrodkach na świecie [2].

Nadal nie ma skutecznego leczenia przyczynowego. Stosuje się umiarkowaną rehabilitację ogólnousprawniającą, koenzym Q w dawkach do 300 mg na dobę oraz witaminy z grupy antyoksydantów w dużych dawkach [1, 2].

OPIS PRZYPADKU

Chora K. S. jest pierwszą w Polsce pacjentką z rozpoznanym za życia i potwierdzonym w badaniach genetycznych przypadkiem zespołu MELAS. Odkryto u niej dotychczas nie opisaną – nową mutację C8293T. Po raz pierwszy trafiła do Oddziału Neurologii Specjalistycznego Zespołu Opieki Neuropsychiatrycznej w Kielcach w listopadzie 1994 r., w wieku 17 lat, z powodu ostrego bólu głowy o niewyjaśnionej etiologii, osłabienia, nudności i wymiotów, ogniskowych napadów padaczkowych oraz okresowej zwyżki temperatury do 39°C. Wykonano wówczas: badanie **EEG** – zapis w granicach normy i **TK głowy** – drobne zwapnienia symetrycznie w okolicach jąder podkorowych, po podaniu kontrastu, hyperdensyjny obszar o nieregularnym kształcie i długości ok. 1 cm w lewym płacie skroniowym, mogący odpowiadać tętniakowi tętnicy środkowej lewej półkuli mózgu. W związku z podejrzeniem malformacji naczyniowej dodatkowo wykonano u pacjentki badanie **MR głowy** – skrócone czasy relaksacji z obu gałek bladych odpowiadające obecności złogów żelaza i wapnia, poza tym obrzęk śluzówki w prawej zatoce klinowej i prawej czołowej. W opcji **angio-**

MR uwidoczniono zaś prawidłowe główne pnie naczyń mózgowych oraz końcowe odcinki tętnic szyjnych wewnętrznych, kręgowych i tętnicy podstawnej.

W maju 1995 r. u chorej wystąpił napad częściowy złożony, wtórnie uogólniony do toniczno-klonicznego, włączono wtedy leczenie Tegretolem w dawce 1000 mg/d. W czerwcu 1996 r. pacjentka trafiła na Oddział Neurologii Kliniki Neurologii i Epileptologii CMKP w Warszawie z powodu wzrostu częstotliwości napadów padaczkowych do 1-3/miesiąc, a także celem diagnostyki napadowych bólów głowy o charakterze migrenowym. Ponadto u chorej od około roku pojawiły się trudności w nauce (do tej pory była wzorową uczennicą), zawężenie zainteresowań i narastające stopniowo spowolnienie. Podczas hospitalizacji wystąpił u chorej nietypowy udar mózgu z towarzyszącymi napadami padaczkowymi uogólnionymi, hemianopsją, niewielkim lewostronnym niedowładem połowiczym oraz zaburzeniami mowy. W badaniu **EEG** obserwowano zmiany uogólnione z wyraźną przewagą w prawej półkuli mózgu pod postacią fal ostrych, fal theta i fal delta, a także zmiany napadowe w formie ogniskowych wyładowań fal ostrych i fal delta znad prawej półkuli mózgu, głównie w okolicy skroniowo-potylicznej. W badaniu **MR** stwierdzono obecność nieprawidłowego obszaru obejmującego korę i częściowo istotę białą prawego płata skroniowego i częściowo ciemieniowego, a także następne nieprawidłowe ognisko w lewej półkuli móżdżku obejmujące znaczną część półkuli. Bardzo drobne ognisko podobnego charakteru widoczne było na styku tylnym lewej półkuli mózgu. Efekt masy wyrażony był zaciśnięciem rowków sklepistości, uciśnięciem komory bocznej prawej i przemieszczeniem struktur linii pośrodkowej na stronę lewą o ok. 7 mm. Obszary te charakteryzowały się hiperintensywnym sygnałem w obrazach T2-zależnych i hypointensywnym w T1-zależnych. Nie ulegały one nieprawidłowemu wzmocnieniu po podaniu środka kontrastowego. W badaniu laryngologicznym stwierdzono upośledzenie słuchu obustronne, w okulistycznym zaś – zawężenie obwodowe pola widzenia do 40°. W badaniu neuropsychologicznym stwierdzono cechy organicznego uszkodzenia mózgu z przewagą strony prawej. Poproszona wówczas o konsultację prof. dr hab. Maria Puchalska – na podstawie dotychczasowego przebiegu choroby, badań neuropsychologicznych i badań dodatkowych, w tym wysokiego poziomu kwasu mlekowego w surowicy i zwapnień w okolicach jąder podstawy w badaniach MR i TK, oraz fluktuujących zaburzeń funkcji poznawczych, w tym afazji i apraksji – po raz pierwszy wysunęła podejrzenie zespołu MELAS. We wrześniu 1996 r. pacjentka została wypisana do domu z zaleceniem dalszej obserwacji oraz przyjmowania leków przeciwpadaczkowych (Neurotop retard 150mg-0-300mg). Ponieważ nadal nasilały się okresowe zaburzenia neurologiczne, zaburzenia słuchu oraz funkcji poznawczych i emocjonalnych, pacjentkę wielokrotnie hospitalizowano w różnych ośrodkach, gdzie nieustannie zmieniano jej rozpoznanie m.in.: vasculitis, toczeń, SM, guz mózgu.

W styczniu 1997 r. chora została przyjęta do Kliniki Chorób Naczyniowych Układu Nerwowego Instytutu Psychiatrii i Neurologii (IPiN) w Warszawie z rozpoznaniem wieloogniskowego, organicznego uszkodzenia mózgu i móżdżku niejasnego pocho-

dzenia oraz padaczki objawowej, skąd po kilku dniach została przekazana do Oddziału Neurochirurgii Wojewódzkiego Szpitala Bródnowskiego celem wykonania biopsji mózgu. W wykonanym wówczas **MR** głowy uwidoczniono nieprawidłowy obszar obejmujący głównie korę mózgową płatów: skroniowego, potylicznego, częściowo ciemieniowego prawej półkuli mózgu oraz obwodową część lewej półkuli móżdżku. W stosunku do poprzednich badań MR obszar zmian uległ zmniejszeniu w sposób wyraźny. W badaniach poprzednich dominowały prawdopodobnie zmiany typu żylnego przekrwienia kory mózgowej, a w obecnym badaniu przewagę miały zmiany typu miejscowego niedokrwienia z pociąganiem roku potylicznego komory bocznej prawej; nie występował również w tym badaniu efekt masy. Na podstawie tego badania wykluczono wówczas zmiany o charakterze rozrostowym, zapalenie mózgu i SM, rozpoznano zaś dysplazję włóknisto-mięśniową tętnic, co sugerowały także badania wycinków skóry i mięśni. Włączono sterydy i rehabilitację. Stan chorej uległ poprawie. Nadal występowały jednak epizody bólów głowy z wymiotami i zaburzeniami widzenia, niedowładami oraz napady padaczkowe częściowe i uogólnione. W październiku 1997 r. chora ponownie trafiła do naszego oddziału z powodu stanu padaczkowego. W wykonanym wówczas badaniu **EEG** obserwowano ogniska patologicznej czynności bioelektrycznej mózgu, rejestrowane głównie w odprowadzeniach potyliczno-skroniowo-ciemieniowych, nieco bardziej prawostronnie pod postacią wysokonapięciowych fal wolnych oraz nielicznych ostrych z ich propagacją w kierunku uogólniania się. Na początku 1998 r. choroba wywołała nowe zaburzenia, tym razem w zakresie funkcji wzrokowych i w marcu 1998 r. pacjentka trafiła do II Kliniki Neurologii IPiN w Warszawie, gdzie stwierdzono pogorszenie stanu neurologicznego: obustronnie obecne objawy piramidowe, pogorszenie słuchu, koncentryczne zwężenie pola widzenia do 30° z mroczkiem centralnym w oku prawym oraz narastanie zaburzeń poznawczych w ocenie neuropsychologicznej. W badaniu **MR** mózgu obserwowano nasilenie zmian: obok opisywanych wcześniej zmian w półkuli prawej stwierdzono ogniska hiperdensyjne w korze i istocie białej płatów czołowego i ciemieniowego lewej półkuli mózgu, lewej półkuli móżdżku oraz obu płatów potylicznych. W badaniu **EEG** obserwowano zwolnienie czynności podstawowej, poza tym bez czynności napadowej, zaś w badaniu EMG – cechy uszkodzenia neurogennego w mięśniach ksobnych. Wywołane potencjały słuchowe i wzrokowe były nieprawidłowe. W płynie mózgowo-rdzeniowym nie stwierdzono zmian, nie badano jednak poziomu kwasu mlekowego. Na luty 1999 r. zaplanowano u chorej wykonanie biopsji mięśni, jednak wynik tej biopsji nie potwierdził obecności cytopatii mitochondrialnej. W wykonanej w maju 1998 r. biopsji mózgu stwierdzono zmiany typu ogniskowej martwicy kory ze zgąbczeniem podłoża oraz cechy leukodystrofii sudanofilnej. Po konsultacji genetycznej ponownie wysunięto podejrzenie zespołu MELAS. W sierpniu 1998 r. u pacjentki nasilił się lewostronny niedowład oraz zaburzenia funkcji poznawczych ze szczególnym uwzględnieniem afazji i apraksji i w związku z czym została ona przyjęta do Krakowskiego Centrum Rehabilitacji, gdzie – przy współpracy specjalistów z Kliniki Neurologii, Okulistyki i Pracowni Genetyki Polsko-Amery-

kańskiego Instytutu Pediatrii oraz interpretacji wyników badań klinicznych przez dra Salvatore Di Mauro z Columbia University – potwierdzono rozpoznanie zespołu MELAS.

W międzyczasie tj. w grudniu 1998 r. pacjentka hospitalizowana była w Zakładzie Genetyki IPiN w Warszawie, gdzie wykonano u niej ponowne badanie **MR** głowy, które uwidoczniło rozległe ognisko hiperintensywne w obrazach T2 zależnych, obejmujące korę i istotę białą płatów skroniowego, ciemieniowego i częściowo potylicznego prawej komory, z poszerzeniem rogu tylnego komory bocznej prawej, oraz ogniska o podobnym charakterze w okolicy ciemieniowej lewej i lewej półkuli móżdżku. W wykonanym wówczas badaniu **EEG** obserwowano uogólnione, rozlane zwolnienie czynności podstawowej z maksimum w częściach przednich z przewagą strony lewej.

Do pełnej symptomatologii zespołu brakowało jedynie biopsji mięśni z postrzępionymi włóknami czerwonymi. Dzięki współpracy z Pracownią Neurogenetyki Molekularnej Columbia University w Nowym Jorku, w maju 2000 r. udało się spełnić i to kryterium. W lipcu 2000 r. po odkryciu w Columbia University nieznanej do tej pory mutacji C8293T definitywnie potwierdzono rozpoznanie zespołu MELAS u pacjentki K. S. Od tego czasu pacjentka znajdowała się pod stałą kontrolą Krakowskiego Centrum Rehabilitacji. W kontrolnych badaniach MR obserwowano powiększanie się obszaru zajętego zwapnieniem oraz uogólniony zanik korowo-podkorowy mózgowia. Oprócz powiększania się już istniejących ognisk w lewej półkuli móżdżku i w okolicy skroniowo-potylicznej prawej półkuli mózgu zlokalizowanych w istocie białej, przylegających do rogu potylicznego komory bocznej, oraz w istocie szarej, uwidoczniły się nowe niewielkie obszary uszkodzenia w lewej półkuli mózgu. Jednocześnie w badaniach kardiologicznych stwierdzono kardiomiopatię, w otolaryngologicznych – postępujący niedosłuch (głuchota centralna), w okulistycznych – zaburzenia ostrości wzroku i dalsze zawężenie się pola widzenia do widzenia lunetowego, wynikające tak z zaniku włókien nerwowych okołotarczowych, jak i z uszkodzeń w korze mózgu, m.in. w obszarze wzrokowym (postępująca ślepota centralna).

Do roku 2001 u pacjentki wystąpiły 21 epizody udaropodobne, ich przebieg był podobny – zaburzenia stopniowo narastały, osiągały swoje plateau i dość szybko i w znacznym stopniu ustępowały. W fazie prodromalnej pacjentka wykazywała zaburzenia czucia, znaczne osłabienie, ataksję, zaburzenia procesów poznawczych, afazję, agrafię i apraksję, zaburzenia artykulacji, zaburzenia emocjonalne i zaburzenia zachowania (w tym próby samobójcze). Zaobserwowano również, że zwykle na 4 do 5 dni przed każdym epizodem udaropodobnym występowały wielokrotne napady padaczkowe.

W czerwcu 2002 r. pacjentka przebywała w Dziale Endokrynologii Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach, gdzie była obserwowana w kierunku niedoczynności przytarczyc. Wykonano szereg badań hormonalnych, które nie potwierdziły wstępnej diagnozy.

Pomimo stałego postępu choroby epizody zaostrzeń stawały się rzadsze i lżejsze, do czego przyczyniło się prawdopodobnie zalecane leczenie farmakologiczne, stosowano m.in. Neurotop, L-karnitynę, super-koenzym Q10, leczenie suplementarne, ze szczególnym uwzględnieniem bursztynianu sodowego, antyoksydantów i biflawonoidów, oraz specjalnie zmodyfikowany dla potrzeb pacjentki program rehabilitacji i rekreacji.

Chora ponownie trafiła do naszego oddziału w kwietniu 2005 r. z powodu napadów gromadnych toniczno-klonicznych (ok. 10 napadów w ciągu 12 godzin). Przy przyjęciu pacjentka była przytomna, bez kontaktu słownego. W badaniu neurologicznym stwierdzono niedowład cztero-kończynowy z przewagą w kończynach dolnych oraz wygórowanie odruchów głębokich, bez objawów patologicznych z grupy Babińskiego. Po zastosowaniu w oddziale leków przeciwdrgawkowych i przeciwobrzękowych napady padaczkowe już nie wystąpiły. Wykonano kontrolne badanie **MR** mózgowia, które uwidoczniło nieprawidłowy sygnał w obrębie prawie całości istoty białej, w strukturach nadnamiotowych oraz w obwodowych częściach móżdżku. Zachowana natomiast była mielinizacja pnia mózgu i konarów środkowych móżdżku. Nieprawidłowe sygnały widoczne były również w jądrach podkorowych, w zakrętach wyspy i w torebkach wewnętrznych. Badanie MR uwidoczniło też bardzo dużego stopnia atrofię mózgu, poszerzenie układu komorowego i poszerzenie przestrzeni płynowych przymózgowych. W porównaniu do badania poprzedniego widoczna była bardzo duża progresja zmian.

Od momentu wypisu z oddziału stan pacjentki ulegał systematycznemu pogorszeniu. Przestała przyjmować posiłki i leki przeciwpadaczkowe. W związku z tym w lipcu 2005 r. trafiła na Oddział Chirurgii Ogólnej Szpitala Miejskiego w Kielcach celem założenia gastrostomii odżywczej. Zabieg operacyjny przebiegł bez powikłań. Chora została przekazana do dalszego leczenia na Oddział Neurologii Wojewódzkiego Szpitala dla Nerwowo i Psychicznie Chorych w Morawicy. W badaniu neurologicznym przy przyjęciu pacjentka była w śpiączce, bez reakcji na bodźce bólowe; źrenice poszerzone, bez reakcji na światło, napięcie mięśni wiotkie, odruchy głębokie zniesione, bez objawów patologicznych z grupy Babińskiego. Pomimo wysiłku lekarzy, nie uzyskano poprawy stanu ogólnego chorej i w dniu 18.07.2005 r. pacjentka zmarła. Po porozumieniu z rodziną przeprowadzono sekcję zwłok pacjentki. W badaniu sekcyjnym stwierdzono przekrwienie narządów wewnętrznych, początkową miażdżyce naczyń, przewlekłe, odmiedniczkowe zapalenie nerek i poszerzenie okrężnicy. Pobrano wycinki z mózgowia, opony twardej, przysadki, płuc, serca, nerek, wątroby, śledziony, macicy, jajników, tarczycy, nadnerczy, żołądka, jelita cienkiego i grubego, mięśni szkieletowych, naczyń krwionośnych i nerwów obwodowych. Uzyskany materiał przesłano do analizy do prof. Salvatore Di Mauro z Kliniki Neurologii Uniwersytetu Columbia w Nowym Jorku. Wyniki tych badań nie są jeszcze znane.

PIŚMIENNICTWO

[1] Mierzawska H.: Choroby mitochondrialne z przeważającym zajęciem ośrodkowego układu nerwowego. W: Choroby układu nerwowego. W. Kozubski, P. P. Liberski (red.). Wyd. Lekarskie PZWL. Warszawa 2004.
[2] Puchalska M., Di Mauro S., MacQueen B. D., Tłokiński W., Jeleńska-Szyguła I.: Patomechanizm i obraz kliniczny zaburzeń neurobehawioralnych u pacjentki z zespołem MELAS. Neur. i Neurochir. Pol. 2001; 35(4): 681-693.
[3] Di Mauro S.: Mitochondria encephalomyopathies. Acta Myologica 2000; 19: 181-191.
[4] Di Mauro S.: Encefalomiopatia mitochondrialna i co dalej? Neur. i Neurochir. Pol. 1999; 1(supl. 3): 41.
[5] Kotulska A., Kucharz J. E.: Miopatie mitochondrialne. Portal medyczny Eskulap.
[6] Di Mauro S., Schon A. E., Michio H., Lewis R. P.: Encefalopatie mitochondrialne, choroby mitochondrialnego DNA. W: Neurologia Merritta. Wyd. 1. polskie, red. H. Kwieciński, A. M. Kamińska. Wyd. Med. Urban i Partner. Wrocław 2004.
[7] Di Mauro S., Bonilla E.: Mitochondrial encephalomyopathies. In: The Molecural and Genetic Basis of Neurological Diseases. R. N. Rolenborg, S. B. Prusiner, S. Di Mauro (eds.). Butterworth-Heinemann, Boston, Oxford, Johannesburg 1997; 210-235.