

Síndrome de sobreposición MELAS/MERRF: Informe de un caso y revisión de la literatura

Tapia Pérez JH, Rodríguez Leyva I, Oros Ovalle C.

RESUMEN

Las encefalopatías mitocondriales son un grupo de desórdenes con base en alteración del ADNmt (ADN mitocondrial). MELAS y MERRF son dos de estos padecimientos en los cuales además de daño encefálico, existe anomalía muscular y de otros sistemas. MELAS (Mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and Stoke-like episodes) ha sido relacionada con una mutación en A3243G^{Leu(UUR)} en 80% de los casos y MERRFF (Mioclonic epilepsy with ragged-red fibres) con A8344G y A8566G del ARNt Lys. Existen informes de cuadros con características de ambos padecimientos denominándose síndrome de sobreposición. Informamos un paciente con datos clínicos y paraclínicos sugerentes de estas patologías. Se describe la base molecular, así como la probable fisiopatogenia y presentación clínica, además de los hallazgos imagenológicos e histopatológicos de éstas.

Palabras clave: ADNmt (ADN mitocondrial), MELAS (Mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and Stoke-like episodes), MERRFF (Mioclonic epilepsy with ragged-red fibres), síndrome de sobreposición.

Rev Mex Neuroci 2003; 4(5): 360-365

Syndrom of overlap MELAS/MERRF: report of a case and review of literature

ABSTRACT

The mitochondrial encephalopathies are a group of disorders originated by the alteration of mtDNA (mitochondrial DNA). MELAS and MERRF are two of these diseases in which besides encephalic damage, there is abnormality of muscle and other systems. MELAS (Mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and Stoke-like episodes) has been related to the mutation A3243G^{Leu(UUR)} in 80% of cases and MERRF (Mioclonic epilepsy with ragged-red fibres) to A8344G y A8566G of ARNt Lys. Reports about cases with both characteristics exist and they are denominated overlap syndrome. We report a patient with clinical and paraclinical characteristics of these entities. It is described the molecular bases, as well as likely physiopathogenesis and clinical presentation, in addition to radiologic and histopathologic features of both.

Key words: mtDNA (mitochondrial DNA), MELAS (Mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and Stoke-like episodes), MERRF (Myoclonic epilepsy with ragged-red fibres), overlap syndrome.

Rev Mex Neuroci 2003; 4(5): 360-365

En los últimos años se han descrito múltiples padecimientos con base en disfunción mitocondrial. Los defectos que alteran el funcionamiento de la mitocondria afectan tanto al material genético nuclear como mitocondrial (ADNmt). El genoma de la mitocondria da cuenta de 1% del total celular al codificar 13 polipéptidos esenciales en el metabolismo aeróbico, que en caso de ser defectuosos pueden producir enfermedad.¹

Los defectos mitocondriales pueden ser divididos en dos grupos: Encefalopatías mitocondriales

con anomalías musculares y encefalopatías puras. En el primer grupo se incluyen MERRF, MELAS, oftalmoplejía externa progresiva crónica (CPEO), síndrome de Kearns-Sayre (KKS), cardiomiopatía y miopatía heredada materna (MNGIE). En el segundo grupo se encuentra la neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON) y el complejo ataxia-retinitis pigmentosa-demenia (NARP).²

MELAS fue descrita inicialmente en 1975 por Shapira y cols. como un desorden con episodios semejantes a infartos cerebrales, acidosis láctica, fibras rojas rasgadas en la biopsia de músculo y depósitos ferrocálcicos en el globo pálido.³ En 1987 Pavlakis la bautizó con el acrónimo MELAS, y sugi-

Correspondencia: J. Humberto Tapia Pérez
Hospital Central Ignacio Morones,
San Luis Potosí, S.L.P.

rió que representaba un síndrome distinto de enfermedad mitocondrial.⁴ En 1990 Goto y cols. identificaron la mutación puntual A3243G en el ARNt de Leu (UUR).⁵

MERRF se ha identificado con un cuadro de crisis mioclónicas, ataxia (síndrome cerebeloso) y miopatía mitocondrial.^{6,7,8} Las mutaciones patogénicas que han sido demostradas son A8344G y 8356 en ARNt (Lys).^{7,6}

CASO CLÍNICO

Paciente masculino con historia prenatal y perinatal normal. Un tío paterno que padece epilepsia. A los siete años sufrió una caída desde tres metros de altura sin lesiones aparentes, pero inició con vómito, diaforesis, fiebre no registrada y calosfríos durante un día. En los días siguientes se agregó cefalea intensa sin predominio de horario, de corta duración que cedía con el vómito. Este cuadro persistió, exacerbándose una vez por mes por aproximadamente medio año, después del cual se suma dolor muscular intenso en miembros inferiores sin relación con actividad física u horario. Un año posterior a la caída notó hipoacusia, dificultad para la marcha y disartria que han continuado. Ha presentado crisis mioclónicas asociadas con procesos febriles, así como deterioro de las funciones corticales superiores. Su exploración muestra baja estatura (1.55 m) y peso (40 kg) para la edad, neurológicamente pobre respuesta fotomotora izquierda, paraparesia, cambios tróficos e hiperreflexia de miembros inferiores, así como respuesta extensora plantar bilateral.

Los exámenes de laboratorio no mostraron anomalías, excepto el ácido láctico basal (6.37 mg/dL) y después de 30 minutos de ejercicio (15.5 mg/dL), con elevación moderada (normal 6 a 12 mg/dL). Se realizó estudio de imagen (TAC) de cráneo que demuestra hiperdensidad en ganglios de la base y cerebelo, así como múltiples zonas hipodensas corticales (Figura 1). La biopsia muscular en 1999 fue compatible con fibras rojas rotas en algunas zonas de la biopsia (Figuras 2 y 3); una nueva biopsia en 2003 muestra cambios semejantes y se ha solicitado microscopía electrónica y confirmación de diagnóstico molecular. Desde 1998 ha sido manejado con difenilhidantoína y carnitina, disminuyendo el número de crisis y síntomas, además de mejoría en sus funciones corticales.

REVISIÓN

En los primeros informes MELAS fue descrito como un síndrome en el cual coexistía miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios recurrentes semejantes a ictus, además del hallazgo de fibras rojas rasgadas en la biopsia de músculo.⁴

Esta entidad ha sido asociada con mutaciones en el ADNmt, siendo la más frecuentemente encontra-

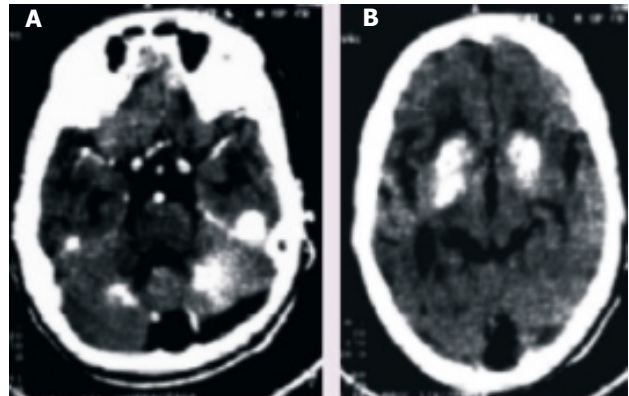


Figura 1. Áreas hiperdensas en cerebelo y corteza, así como hipodensas en cerebelo y lóbulo temporal (A). Núcleos de la base hiperdensos, además de lesiones hipodensas múltiples en corteza (B).

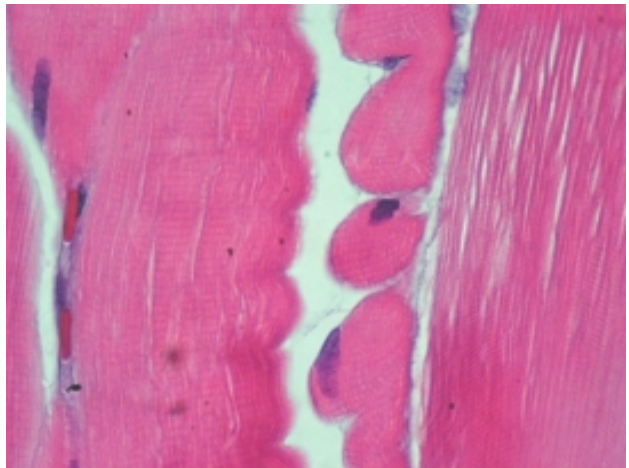


Figura 2. Atrofia miofibrilar y degeneración segmentaria, fibras rojas rotas (paraformaldehído, H-E: 400x).

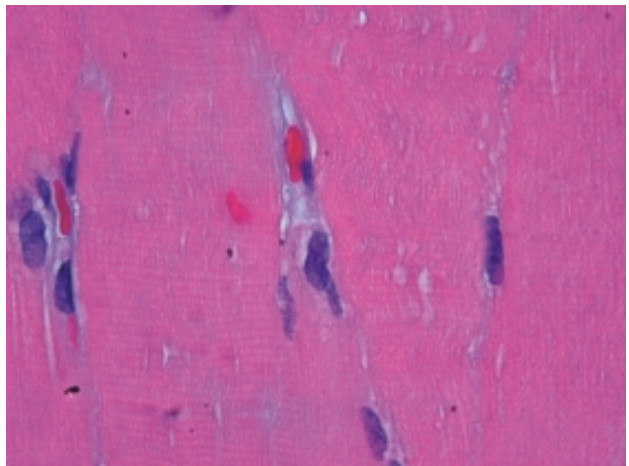


Figura 3. Vacuolización sarcoplásmica asociada con áreas de atrofia (paraformaldehído, H-E: 1000x).

da (80%) ARNt^{Leu(UUR)} A→G en el par de base 3243.^{6,9} Sin embargo, han sido demostradas por lo menos otras 13 alteraciones.¹⁰ Existe información que sugiere la transmisión materna de la mutación,^{2,5,6} aunque se han reportado casos esporádicos sin evidencia de anomalías en otros miembros de la familia del enfermo.¹¹

La carga de ADNmt mutante llevado no es uniforme entre los individuos de una familia, esto explicado quizá por la segregación durante la oogénesis o en el desarrollo embrionario temprano.¹² Además la mutación coexiste con ADNmt salvaje en distintas proporciones en los diferentes tejidos (heteroplasma);⁵ lo anterior quizá aunado con el sitio y la distribución de la mutación expliquen en parte la heterogeneidad clínica encontrada.¹³

Con la mutación encontrada en esta disfunción mitocondrial, ha sido posible demostrar *in vitro* compromiso de la cadena respiratoria mitocondrial, por deterioro en la síntesis proteica, al parecer involucrando al complejo I de la cadena respiratoria (NADH deshidrogenasa).^{8,14}

Las manifestaciones clínicas de MELAS, que suelen iniciar entre los cinco y 15 años,¹⁵ pueden incluir: Episodios tipo ictus, encefalopatía, migraña, náusea, vómito, oftalmoplejía externa progresiva, diabetes mellitus, miopatía, cardiomiopatía, disfunción gastrointestinal, hipoparatiroidismo, glomerulopatías, hepatopatía.^{6,8,15} Sordera, demencia, baja estatura y miopatía parecen ser comunes a mutaciones de MELAS y MERRF.⁸

Uno de los principales factores que determina la heterogeneidad clínica, pareciera ser la proporción de ADNmt anormal-normal. Sin embargo, se ha encontrado que no hay relación entre la frecuencia de los rasgos clínicos y el nivel de carga de ADNmt mutante.¹⁶ Además, varios informes han demostrado que la carga puede aumentar o disminuir en el tiempo.^{16,17}

Se han considerado varios criterios invariables para establecer el diagnóstico:¹⁰

1. Episodios tipo ictus en menores de 40 años.
2. Encefalopatía expresada como demencia y(o) crisis.
3. Acidosis láctica y(o) fibras rojas rasgadas en la biopsia de músculo.

Los síntomas más frecuentes son dolor de cabeza tipo migrañoso y crisis epilépticas.^{15,18} La fisiopatogenia del dolor migrañoso parece relacionarse con la hiperexcitabilidad neuronal, la activación de mecanismos dolorosos periféricos y procesamiento central de la transducción del dolor.¹⁸

La patogénesis de los episodios tipo ictus es desconocida. Existen dos hipótesis: La primera es

isquemia primaria, por angiopatía mitocondrial en los pequeños vasos sanguíneos cerebrales.^{9,18-20} Esta alteración condicionaría aumento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, para llevar a edema vasogénico.¹⁹ La segunda sugiere una falla de la producción energética en el tejido cerebral.^{9,18} Los episodios semejantes a infarto involucran más frecuentemente la parte posterior del cerebro, sin haber aún una explicación clara de ello.²⁰

La encefalopatía puede expresarse como sordera, ataxia, demencia y crisis epilépticas.^{10,14} Las crisis epilépticas parecieran desarrollarse en el contexto de una disponibilidad de ATP inadecuada, lo cual alteraría la homeostasis y llevaría a un estado de hiperexcitabilidad. Se sugiere que las crisis además exageran el deterioro metabólico cortical.¹⁸ La demencia se condiciona por las lesiones focales y atrofia de los ganglios basales y corteza, tal vez por las alteraciones metabólicas regionales, más que por los episodios ictales.²¹

En los individuos afectados por MELAS se han comunicado defectos en la secreción de insulina, así como resistencia a su acción; la patogenia de tal observación no ha sido claramente definida. Sin embargo, parece que la mutación 3243 no está directamente implicada, sino más bien su regulación por genes nucleares.²²

Las manifestaciones cutáneas descritas en MELAS son: prurito, eritema difuso, pigmentación reticular, hipertricosis moderada, eccema seborreico, atrofia y vitíligo.³

En los estudios de imagen, tomografía axial computada (TAC) y resonancia magnética (RM) se describen lesiones correspondientes a los eventos tipo ictus, edema cerebral y calcificación de los núcleos de la base, así como aumento de lactato.^{9,18,20}

Los rasgos histopatológicos vistos en el cerebro incluyen: necrosis multifocal, depósitos minerales, degeneración neuronal y esponjosa. Con microscopía electrónica se encuentran numerosas mitocondrias anormales, principalmente en el endotelio y músculo de los vasos sanguíneos.⁹ En músculo se describen fibras rojas rasgadas con tinciones tricrómicas y agregados mitocondriales anormales en microscopía electrónica.³

En cambio, MERRF se ha caracterizado por la presencia de epilepsia mioclónica, ataxia (síndrome cerebeloso) y miopatía, aunque también se puede encontrar atrofia óptica, neuropatía periférica, pérdida de la audición y demencia.⁸

Este síndrome parece ser causado por una mutación heteroplásmica en el par de base 8344 del gene ARNt (Lys) del ADNmt,²⁴⁻²⁶ aunque también se ha descrito asociación con la posición 8356.⁶ Al igual que MELAS, parece también ser de transmi-

sión materna.^{24,26,27} La anomalía conduce a una falla de la cadena respiratoria al disminuir la expresión de la subunidad II de citocromo c oxidasa.²⁷ La proporción de ADNmt mutado en los tejidos ha demostrado ser el mayor factor que determina el curso de la enfermedad.²⁸ La mutación 8344 no siempre es expresada como MERRF, existiendo entonces otros cuadros como lipomas múltiples simétricos, miopatía proximal y cardiopatías.^{6,7,24}

Los principales síntomas de MERRF son crisis mioclónicas con mioclono interictal, síndrome cerebeloso y debilidad muscular.^{25,28,29} La disfunción cortical es un rasgo prominente. Estudios con tomografía por emisión de positrones (PET) demuestran rangos metabólicos disminuidos del uso de glucosa y oxígeno en corteza y cerebelo. La expresión fenotípica de ciertos defectos bioquímicos puede ser incrementada por factores, tales como fiebre, la cual aumenta los requerimientos metabólicos y resulta en efectos deletéreos.³⁰

Las porciones encefálicas más comúnmente afectadas incluyen al núcleo dentado, globo pálido, núcleo rojo, *substantia nigra*, oliva inferior, corteza cerebelosa, columnas posteriores y tractos espinocerebelosos de la médula espinal.^{25,29} En estas zonas macroscópicamente no se observan cambios, microscópicamente existe degeneración neuronal y gliosis. En músculo se encuentra deficiencia de citocromo c oxidasa con proliferación mitocondrial.²⁵

Finalmente, han sido comunicados casos en los cuales coexisten rasgos de MELAS y MERRF, lo cual se ha denominado síndrome de sobreposición, del cual no parece existir una mutación característica, sino más bien ser originada por una mutación típica de sus componentes.^{11,31,32}

Los pacientes que padecen una enfermedad mitocondrial mueren más frecuentemente por alguna causa médica no neurológica. En una serie alemana se describen en orden de frecuencia: falla cardiopulmonar, status epilepticus, neumonía por aspiración, embolismo pulmonar, falla renal y alteraciones metabólicas.³³

Aunque la terapia efectiva para el manejo de estos pacientes no ha sido establecida, múltiples agentes como coenzima Q₁₀, idebenob, dicloroacetato, corticosteroides, citocromo c, L-carnitina y algunas vitaminas como riboflavina, tiamina, K₃, Vitamina C y nicotinamida han demostrado mejoría en los síntomas.³⁴⁻³⁷ También podría recomendarse el uso de antiepilépticos, anticoagulación si existe riesgo de embolismo, así como monitoreo de la función cardiopulmonar.³³

CONCLUSIONES

Como se ha comentado, las encefalopatías mitocondriales son heredadas por una mutación existente en el ADNmt de la madre. Sin embargo, en una familia no todos los miembros serán afectados en la misma forma, si acaso resultan afectados, ya que como se ha explicado existe cierta relación con la carga de mutación. Aunque la mayoría de los casos muestran un patrón familiar de afectación, hay descripciones de casos esporádicos como el que reportamos.

Por otro lado, la edad de inicio de nuestro paciente se encuentra entre los rangos descritos (entre 5-15 años). Considerando los criterios de compatibilidad con MELAS, en nuestro paciente encontramos gran número de ellos, así, el paciente ha tenido episodios tipo ictus antes de los 40 años de predominio occipital, crisis convulsivas, demencia, acidosis láctica y biopsia de músculo con fibras rojas anormales. En nuestro paciente se cumple la presencia de los síntomas más frecuentes, la cefalea migrañosa y crisis epilépticas con datos de encefalopatía (demencia, hipoacusia y ataxia). Con los estudios de imagen se describe la alteración en los núcleos basales y lesiones tipo ictus. Con todos los datos anteriores se puede establecer un probable diagnóstico de MELAS a confirmar con biología molecular.

Cabe destacar que las crisis sufridas por el paciente se describen como mioclónicas, las cuales son una característica de MERRF, además de la presencia de fibras rojas rotas, síndrome cerebeloso, hipoacusia y demencia. En MERRF se ha reportado que la expresión de los defectos bioquímicos puede ser exacerbada por procesos que implican mayor consumo metabólico tales como fiebre, que se presenta en nuestro caso. Por lo anterior, también podríamos establecer un probable diagnóstico de MERRF a confirmar con biología molecular.

Por lo tanto, dadas las características clínicas y paraclínicas de nuestro paciente sugerentes de MELAS y MERRF, es posible denominar tal condición como síndrome de sobreposición MELAS/MERRF, del cual se requerirían estudios moleculares para determinar si la mutación existente es del tipo común MELAS, MERRF o alguna otra.

Cabe señalar que las mitocondrias son organelos muy abundantes y sumamente importantes para la función normal de cualquier célula. Además, debemos recordar que el ADNmt no tiene los mecanismos de reparación del ADN nuclear, lo cual aumenta la probabilidad de que su información sea alterada. Así sería de esperar que las enfermedades asociadas con anomalías mitocondriales fueran más comunes de lo que es considerado y deberían convertirse en una probabilidad diagnóstica.

REFERENCIAS

1. Chinnery PF, Howell N, Andrews RM, et al. Review article. *Clinical mitochondrial genetics*. *J Med Genet* 1999; 36: 425-36.
2. Zeviani M, Antozzi C. Defects of mitochondrial DNA. *Brain Pathol* 1992; 2(2): 121-32.
3. Shapira Y, Cederbaum SD, Cancilla PA, Nielsen D, Pe BM. Familial poliodystrophy, mitochondrial myopathy, and lactate acidemia. *Neurology* 1975; 25(7): 614-21.
4. Pavlakis SG, Phillips PC, DiMauro S, De Vivo DC, Rowland LP. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: a distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol* 1984; 16(4): 481-8.
5. Goto Y, Nonaka I, Horai S. A mutation in the tRNA (Leu) (UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* 1990; 348(6302): 651-3.
6. Johns DR. Mitochondrial DNA and disease. *N Engl J Med* 1995; 333(10): 638-44.
7. Silvestri G, Ciafaloni E, Santorelli FM, Shanske S, Servidei S, Graf WD, Sumi M, DiMauro S. Clinical features associated with the A→G transition at nucleotide 8344 of mtDNA ("MERRF mutation"). *Neurology*; 43(6): 1200-1206.
8. Chinnery PF, Howell N, Lightowlers RN, Turnbull DM. Molecular pathology of MELAS and MERRF. The relationship between mutation load and clinical phenotypes. *Brain*; 120(0): 1713-172.
9. Clark JM, Marks MP, Adalsteinsson E, Spielman DM, Shuster D, Horoupian D, Albers GW. MELAS: clinical and pathologic correlations with MRI, xenon/CT, and MR spectroscopy. *Neurology*; 46(1): 223-7.
10. Hanna MG, Nelson IP, Morgan-Hughes A, Wood NW. MELAS: a new disease associated mitochondrial DNA mutation and evidence for further genetic heterogeneity. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1998; 65: 512-17.
11. Campos Y, Martin MA, Lorenzo G, Aparicio M, Cabello A, Arenas J. Sporadic MERRF/MELAS overlap syndrome associated with the 3243 tRNA(Leu[UUR]) mutation of mitochondrial DNA. *Muscle Nerve* 1996; 19(2): 187-90
12. Macmillan C, Lach B, Shoubridge. Variable distribution of mutant mitochondrial DNAs (tRNA(Leu[3243])) in tissues of symptomatic relatives with MELAS: the role of mitotic segregation. *Neurology*; 43(8): 1586-90.
13. Mirabella M, Di Giovanni S, Silvestri G, Tonali P, Servidei S. Apoptosis in mitochondrial encephalomyopathies with mitochondrial DNA mutations: a potential pathogenic mechanism. *Brain* 2000; 123(1): 93-104.
14. Morgan-Hughes JA, Sweeney MG, Cooper JM, Hammans SR, Brockington M, Schapira AH, Harding AE, Clark JB. Mitochondrial DNA (mtDNA) diseases: correlation of genotype to phenotype. *Biochim Biophys Acta* 1995; 1271(1): 135-40.
15. Goto Y, Horai S, Matsuoka T, Koga Y, Nihei K, Kobayashi M, Nonaka I. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS): a correlative study of the clinical features and mitochondrial DNA mutation. *Neurology*; 42(3) 545-50.
16. Mariotti C, Uziel G, Carrara F, Mora M, Prella A, Tiranti V, DiDonato S, Zeviani M. Early-onset encephalomyopathy associated with tissue-specific mitochondrial DNA depletion: a morphological, biochemical and molecular-genetic study. *J Neurol* 1995; 242(9): 547-56.
17. Hart LM, Jansen JJ, Lemkes HH, de Knijff P, Maassen JA. Heteroplasmy levels of a mitochondrial gene mutation associated with diabetes mellitus decrease in leucocyte DNA upon aging. *Hum Mutat* 1996; 7(3): 193-7.
18. Iizuka T, Sakai F, Suzuki N, Hata T, et al. Neuronal hyperexcitability in stroke-like episodes of MELAS syndrome. *Neurology* 2002; 59: 816-24.
19. Yoneda M, Maeda M, Kimura H, Fujii Katayama K, Kuriyama M. Vasogenic edema on MELAS: A serial study with diffusion-weighted MR imaging. *Neurology* 1999; 53: 2182.
20. Majamaa K, Turkka J, Karppa M, Winqvist S, Hassinen IE. The common MELAS mutation A3243G in mitochondrial DNA among young patients with an occipital brain infarct. *Neurology* 1997; 49(5): 1331-4.
21. Sartor H, Loose R, Tucha O, Klein HE, Lange KW. MELAS: a neuropsychological and radiological follow-up study. Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke. *Acta Neurol Scand* 2002; 106(5): 309-13.
22. Becker R, Laube H, Linn T, Damian MS. Insulin resistance in patients with the mitochondrial tRNA(Leu[UUR]) gene mutation at position 3243. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002; 110(6): 291-7.
23. Carmi E, Defossez C, Morin G, Fraïtag S, Lok C, Westeel PF, Canaple S, Denoeux JP. MELAS syndrome (mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes). *Ann Dermatol Venereol* 2001; 128(10 Pt 1): 1031-5.
24. Larsson NG, Tulinius MH, Holme E, Oldfors A. Pathogenetic aspects of the A8344G mutation of mitochondrial DNA associated with MERRF syndrome and multiple symmetric lipomas. *Muscle Nerve* 1995; 3: S102-6.
25. Oldfors A, Holme E, Tulinius M, Larsson NG. Tissue distribution and disease manifestations of the tRNA(Lys) A→G (8344) mitochondrial DNA mutation in a case of myoclonus epilepsy and ragged red fibres. *Acta Neuropathol (Berl.)* 1995; 90(3): 328-33.
26. Fang W, Huang CC, Chu NS, Lee CC, Chen RS, Pang CY, Shih KD, Wei YH. Myoclonic epilepsy with ragged-red fibers (MERRF) syndrome: report of a Chinese family with mitochondrial DNA point mutation in tRNA(Lys) gene. *Muscle Nerve* 1994; 17(1): 52-7.
27. Sparaco M, Schon EA, DiMauro S, Bonilla E. Myoclonic epilepsy with ragged-red fibers (MERRF): an immunohistochemical study of the brain. *Brain Pathol* 1995; 5(2): 125-33.
28. Hammans SR, Sweeney MG, Brockington M, Lennox GG, Lawton NF, Kennedy CR, Morgan-Hughes JA. The mitochondrial DNA transfer RNA(Lys)A→GG(8344) mutation and the syndrome of myoclonic epilepsy with ragged red fibres (MERRF). Relationship of clinical phenotype to proportion of mutant mitochondrial DNA. *Brain* 1993; 116(Pt 3): 617-32.
29. Fukuhara N. MERRF: a clinicopathological study. Relationships between myoclonus epilepsies and mitochondrial myopathies. *Rev Neurol (Paris)* 1991; 147(6-7): 476-9.

30. Berkovic SF, Carpenter S, Evans A, Karpati G, Shoubridge EA, Andermann F, Meyer E, Tyler JL. Myoclonus epilepsy and ragged-red fibres (MERRF). 1. A clinical, pathological, biochemical, magnetic resonance spectrographic and positron emission tomographic study. *Brain* 1989; 112(5): 1231-60.
31. Mongini T, Doriguzzi C, Chiado-Piat L, Silvestri G. MERRF/MELAS overlap syndrome in a family with A3243G mtDNA mutation. *Clin Neuropathol* 2002 Mar-Apr; 21(2): 72-6.
32. Kuriyama M, Umezaki H, Fukuda Y, et al. Mitochondrial encephalopathy with lactate-piruvate elevation and brain infarctions. *Neurology* 1984; 34: 72-7.
33. Klopstock T, Jaksch M, Gasser T. Age and cause of death in mitochondrial diseases. *Neurology* 1999; 53: 855.
34. Ikejiri Y, Mori E, Ishii K, Nishimoto K, Yasuda M, Sasaki M. Idebenone improves cerebral mitochondrial oxidative metabolism in a patient with MELAS. *Neurology*; 47(2): 583-5.
35. Penn AM, Lee JW, Thuillier P, Wagner M, Maclure KM, Menard MR, Hall LD, Kennaway NG. MELAS syndrome with mitochondrial tRNA(Leu)(UUR) mutation: correlation of clinical state, nerve conduction, and muscle 31P magnetic resonance spectroscopy during treatment with nicotinamide and riboflavin. *Neurology* 1992; 42(11): 2147-52.
36. Przyrembel H. Therapy of mitochondrial disorders. *J Inherit Metab Dis* 1987; 10 (Suppl. 1): 129-46.
37. Sperl W. Diagnosis and therapy of mitochondriopathies. *Wien Klin Wochenschr* 1997; 109(3): 93-9.

