

1. S-a stabilit că, agenezia corpului calos a fost cea mai frecventă malformație cerebrală congenitală la copiii cu vîrsta sub 1 an (42%).
2. Cele mai rar întâlnite malformații cerebrale congenitale au fost: anencefalia (2%), hemimegalencefalia (2%) și microgiria (2%).
3. Cele mai frecvente manifestări clinice prezentate de nou-născuții la termen și sugarii din lotul de studiu au fost exprimate prin retard neuropsihic de diferit grad (30%), hipotonie axială și a membrelor (21%), crize convulsive parțiale/spasme infantile (16%).
4. Malformațiile cerebrale congenitale sunt importante prin consecințele sale asupra neurodezvoltării copilului, și se asociază cu un pronostic nefavorabil.

### **Bibliografie**

1. Aicardi J., Disease of the nervous system in childhood. Oxford, N. I. Mackeith Press, 1992, p. 1363.
2. Andermann E., Andermann F., Joubert M. Three familial midline malformation syndromes of the central nervous system: agenesis of the corpus callosum and anterior horn cell disease; agenesis of the cerebellar vermis; and atrophy of the cerebellar vermis. Birth Defects, 1975, 11, p.269-293.
3. Arthur K. Asbury, Guy M. Mckhaun, W. Ian McDonald, Diseases of the Nervous System: Clinical Neurobiology”, Vol.II, Philadelphia, London, 1986, p.1653.
4. Diebler C., Dulac O. – Pediatric neurology and neuroradiology, Springer-Verlag, Berlin, 1987.
5. Dobyns W.B. – Aggenesis of the corpus callosum and gyral malformations. Neurology, 1989, p.817
6. Lacey D.J. Aggenesis of the corpus callosum. AJDC, 1985, 139, p. 953-955.
7. Lemire R.J., Beckwith J.B., Warkany J. – Anencephaly, Raven Press, New-York, 1978
8. I. Iliciuc ”Neuropediatrie”, 2007, pp.104-126, C.E-PMedicina.
9. Paetau A., Salomen R., Haltia M. – Brain pathology., M.Press, 1985, 4, p.56-62 .
10. Popescu V. Aportul neuroimagingistici în malformațiile cerebrale. Progrese recente în pediatrie; p.504-524, Bucuresti, 1996.
11. Popescu V. ”Neurologiepediatria”, vol.I, pp. 318-342, Teora.
12. Popa Constantin ”Neurologie” București, 1997, p. 910.
13. Robain O., Dulac O. – Malformations cerebrales, medullaires et craniennes., Neurologie pediatrique, 2-e ed. ch.6, p.167-188, Medicine-Science Flammarion, Paris, 1998.
14. Robain O., Lyon G. Les microcephalies par malformation cerebrale. Acta Neuropathol, 1972, 26, pp. 96-109.
15. Volpe J. I. ”Neurology of newborn”. Third edition, Philadelphia, London et all, W. P. Saunders company 1995, p.862

## **PARTICULARITĂȚI DE DIAGNOSTIC ALE ENCEFALOPATIILOR MITOCONDRIALE**

**Ecaterina Chele, Rodica Bubucea, Angela Jelihovschi**

(Conducător științific – Svetlana Hadjiu, dr., conferențiar universitar)

Departamentul Pediatrie, Clinica neuropediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”,  
IMSP ICȘDOSMC

### **Summary**

#### ***Diagnosis aspects of the mitochondrial encephalopathies***

In this study, we will try to realize an algorithm of diagnostic starting from an patient with susceptibility of MELAS. In the young patient with multiple stroke-like episodes in different vascular territories and neuroradiologic features of transient abnormalities in

varying regions, seizures, neuromuscular deficit, short stature, gastrointestinal, ophthalmological affection, laboratory testing for MELAS must be performed. The presence of ragged red fibers in skeletal muscle and biochemical demonstration of defects in mitochondrial respiratory enzymes strongly support the diagnosis. Molecular genetic testing for abnormalities in mitochondrial DNA will confirm the diagnosis. Genetic counseling should be provided to patients with MELAS associated with mitochondrial DNA point mutations.

### **Rezumat**

În această lucrare s-a realizat un algoritm de diagnostic pornind de la un caz la care am ridicat suspiciunea unui sindrom MELAS. S-a constatat că la pacienții tineri cu multiple episoade de accident vascular cerebral, în teritorii vasculare diferite, precum și modificări radioimaginești caracteristice, crize convulsive, deficit motor, hipostatură, afecțiuni gastrointestinale, cardiace, oftalmologice, trebuie inițiate testele de laborator în vederea unui sindrom MELAS. Prezența fibrelor roșii în mușchii scheletici și determinările biochimice caracteristice defectelor mitocondriale susțin diagnosticul. Testele genetice moleculare privind modificările ADN-ului mitocondrial vor confirma diagnosticul. Trebuie acordat sfatul genetic atunci când există certitudine a unor mutații în ADN-ul mitocondrial.

### **Actualitatea**

Encefalopatiile sunt tulburări multi sistemice caracterizate prin defecte mitocondriale biochimice și genetice având o transmitere ereditară datorate tulburării funcției lanțului respirator oxido-reductor de la nivelul membranei mitocondriale interne [1, 3, 9, 10].

Encefalopatiile mitocondriale sunt patologii genetice foarte rar întâlnite în practica medicală cu o simptomatologie variată, și reprezintă o problemă diagnostică majoră.

Maladiile mitocondriale pot debuta la orice vârstă. Ele evoluează variat, sunt frecvent grave, cu deces în primele luni de viață sau în cursul copilăriei uneori prelungite în cursul a mai mulți ani, câteodată benigne. Fenotipul clinic poate prezenta elemente foarte importante pentru orientarea diagnosticului [6, 7, 9, 11].

Simptomele clinice cele mai frecvente sunt cerebrale, musculare, cardiace și neurosenzoriale. Aceste manifestări clinice se pot grupa în sindroame bine individualizate, ca miopatiile cu oftalmoplegiile externe, sindromul Kearns-Sayre, sindromul Leigh, sindromul MELAS și MERRF. Uneori simptomele clinice nu se încadrează în nici o descriere precisă. Chiar dacă simptomele clinice predomină la nivel SNC și mușchilor și alte organe pot fi simultan afectate: sistemul osteo-articular, ficatul, sistemul hematopoietic, tractul digestiv și țesutul cutanat. O citopatie mitocondrială trebuie să fie evocată în cadrul asocierii inexplicite de semne ce interesează mai multe organe ce nu au origine embriologică [7, 8, 9, 11].

Bolile mitocondriale pot debuta însă prin tulburări ale funcției altor organe; după un scurt interval de timp acestor tulburări li se adaugă, inevitabil, semnele afectării neuromusculare.

Cel mai adesea manifestările clinice inițiale ale citopatiilor mitocondriale exprimă suferința unui singur organ. Nici una dintre manifestările de debut nu este de natură să orienteze asupra implicării în patogenia bolii a unui defect mitocondrial. Asocierea ulterioară a semnelor afectării altor aparate și sisteme impune efectuarea unor examene paraclinice ale căror rezultate pot documenta posibila disfuncție mitocondrială. Testul decisiv de diagnostic îl constituie însă analiza moleculară a ADNmt [4, 7, 11].

Una dintre cele mai frecvente afecțiuni din acest grup de boală este sindromul de miopatie mitocondrială, encefalopatie și acidoză lactică însoțită de episoade stroke-like (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis with stroke-like episodes – MELAS), care este moștenit strict pe linie maternă. Conform denumirii, episoadele de tip atac vascular cerebral sunt fenomene caracteristice acestui sindrom [2, 3].

Alte manifestări clinice, cum ar fi crizele epileptice, diabetul zaharat, pierderea părului, statura mică, deficitul motor, fac parte din tabloul clinic. Sindromul este asociat cu un număr de

mutații punctiforme în materialul genetic mitocondrial, mai mult de 80% a mutațiilor fiind prezent la nivelul buclei dihidro-uridinice a genei de ARNt mitocondrial [ARNt (Leu)(UUR), A→G]. La pacienții tineri cu multiple episoade de accident vascular cerebral, în teritorii vasculare diferite, precum și modificări radioimagistice caracteristice, crize convulsive, deficit motor, hipostatura, afecțiuni gastrointestinale, cardiace, oftalmologice, trebuie inițiate testele de laborator în vederea unui sindrom MELAS [2, 3, 7, 9].

Prezența fibrelor roșii în mușchiul scheletic și determinările biochimice caracteristice defectelor mitocondriale susțin diagnosticul. Testele genetice moleculare privind modificările ADN-ului mitocondrial vor confirma diagnosticul. Trebuie acordat sfatul genetic atunci când există certitudinea unor mutații în ADN-ul mitocondrial [1, 3, 7, 9].

Tulburările neurologice și neuromusculare care sunt cauzate de disfuncții la nivelul lanțului respirator mitocondrial, au fost recunoscute în ultimii 30 ani cu creșterea frecvenței. Mutațiile fie în mitocondrii sau în genomul nuclear, produc o eroare în sinteza, esențială pentru producerea de energie și a metabolismului, ceea ce duce la o mare varietate de probleme în plan clinico-funcțional și diagnostic [3, 4, 6, 9, 11].

Diagnosticul bolilor mitocondriale este complicat de prezentările lor eterogene și de lipsa unor proceduri de screening sau biomarkerilor de diagnostic care sunt atât sensibile cât și specifice. Diagnosticul este adesea un proces de lungă durată începe cu o evaluare clinică generală, urmată de screening-ul metabolic și imagistic și, în final, prin teste genetice și analize mai invazive biochimice și histologice [5, 7].

Cele relatate anterior confirmă actualitatea temei abordate și ne-a direcționat spre gândul de a studia semnele clinico-funcționale în diagnosticul encefalopatiilor mitocondriale la copii, acesta determinând și scopul studiului.

### **Scopul**

Aprecierea unor manifestări clinice subtile pentru suspectarea diagnosticului de encefalopatie mitocondrială și realizarea unui algoritm de diagnostic.

#### ***Pentru realizarea obiectivelor propuse s-au trasat următoarele sarcini:***

1. Evaluarea manifestărilor clinice de bază în encefalopatiile mitocondriale.
2. Aprobarea unui plan pentru stabilirea diagnosticului în concordanță cu simptomele clinice și aprobarea algoritmului de diagnostic propus.

### **Materiale și metode**

Au fost investigați 5 copii cu encefalopatii mitocondriale, cu diferite forme clinice, tratați în IMSP ICȘOSMC. Studiul a vizat copii cu vârsta între 1 și 10 ani. Examenul neurologic complexa fost efectuat în clinica neuropediatică. Au fost efectuate teste de laborator, inclusiv: creatinina serică, creatinină chinază, lactatul seric, EMG, CT cerebral, RMN cerebral. Examenul imagistic cerebral a fost efectuat pentru a confirma prezența procesului de demielinizare extensiv, fiind prezentat de un semnal de intensitate înaltă implicând atât substanța subcorticală cât și substanța albă a creierului. Studiul s-a bazat în principal pe semnele clinice caracteristice, plus RMN și biopsia musculară. Mai jos vom prezenta sindroamele prezente în encefalopatiile mitocondriale descrise în literatură.

#### ***Sindroamele de bază în encefalopatiile mitocondriale (conform C.H. Иллариошкин).***

1. Sindromul MELAS: debutează la vârsta de 5-20 ani; sunt prezente: accese pseudoictale, accese migrenoase, vomă, convulsii, ataxie, degenerescența retinei, surditate neurosenzorială, hipostatură, diabet, cardiomiopatie, acidoză lactică.
2. Sindromul MERRF: debutează în a doua decadă a vieții; sunt prezente: epilepsie mioclonică, ataxie, demență, miopatie, hipoacuzie neurosenzorială, retard în dezvoltarea fizică.
3. Sindromul NARP: neuropatie (preponderant senzomotorie); sunt prezente: ataxie, degenerescență pigmentară a retinei, demență, retard în dezvoltarea fizică.

4. Sindromul Kearns-Sayre: debutează în prima decadă a vieții; sunt prezente: miopatie, cardiomiopatie, bloc atrioventriculară, ataxie, oftalmoplegie externă, degenerescență pigmentară a retinei, hipoacuzie neurosenzorială, tulburari endocrine, LCR proteina(> 1 g/l).
5. Sindromul Leber: debutează în decada a doua-a treia a vieii; sunt prezente: pierderea indolră a vederii acută (subacută), rar: distonie, polineuropatie, pareze spastice, deformația scheletului.
6. Sindromul Leigh: debutează în jurul vârstei de un an; sunt prezente: semne de afectare a trunchului cerebral, paralizie de nervi cranieni, nistagmus, sindrom piramidal, extrapiramidal cu evoluție progresivă, tulburări respiratorii (apnee sau polipnee), acidoză lactică.
- Pacienții au fost clasificați în funcție de fenotipul lor clinic, după cum se arată în *tabelul 1*.

Tabelul 1

**Sindromele clinice prezente la copiii din lotul de studiu conform fenotipului clinic**

Sindroame de bază:	Caz I	Caz II	Caz III	Caz IV	Caz V
MELAS	+	-	-	-	+
NARP	-	+	-	-	-
MERRF	-	-	+	-	-
Leber	-	-	-	-	-
Leigh	-	-	-	-	-
Kearns-Sayre	-	-	-	+	-

Datele din tabelul I relatează că în două cazuri din lotul de studiu în baza manifestărilor clinice a fost diagnosticat sindromul MELAS, celelalte trei cazuri au fost reprezentate de sindromul NARP, sindrom MERRF și sindromul Kearns-Sayre.

Principalele manifestări neurologice și extraneurologice sunt rezumate în *tabelul 2*.

Tabelul 2

**Manifestările neurologice și extraneurologice la copiii din lotul de studiu**

Semnneurologice:	Cazul I	Cazul II	Cazul III	Cazul IV	Cazul V
Retard neuropsihic	+	-	+	-	+
Accesepseudoictale	+				+
Cefalee, vomă	-				+
Convulsii	+				-
Pierdere auzului tip sensorial	+		+	+	
Ataxie	-	+	+	+	+
Retinită pigmentară	-	+		+	
Epilepsie mioclonică	-		+		
Demență		+	+		
<b>Semne extraneurologice:</b>					
Hipostatură	+				+
Cardiopatie hipertrofică	-			+	+
Tulburări endocrine	+				+
Anemie ferodeficitară	-				+
Acidoză lactică	+	+		+	+
Retard fizic		+	+		

Rezultatele studiului efectuat demonstrează că cele mai frecvente manifestări clinice neurologice la copiii din lotul de studiu au fost: retard neuropsihic, accese pseudoictale, ataxie, hipoacuzie senzorială, retinită pigmentară, demență. Iar cele extraneurologice frecvente s-au înregistrat: cardiopatia hipertrofică, hipostatură, acidoză lactică, retard fizic.

Datele expuse în tabelul 3 relatează cele mai informative metode de diagnostic care au fost utilizate la copiii din lotul de studiu. În patru cazuri, biopsia musculară a relevat prezența fibrelor musculare roșii în lambouri. Pe traseele EMG, în două cazuri, s-au observat potențiale miopaticе, în unul din cazuri semene de neuropatie periferică. La examenul prin RMN, în două cazuri, s-au depistat focare hipodense, în două cazuri - atrofie corticală, în unul din cazuri s-au constatat zone hiperintense la nivelul ganglionilor bazali și a trunchiului cerebral, în alt caz - calcificări în ganglionii bazali. Analiza de laborator a atestat lactacidoză în patru din cazuri și hiperpiruvatemie într-un caz.

Tabelul 3

### Investigații paraclinice în lotul studiat

Investigații paraclinice:	Cazul I (MELAS)	Cazul II (NARP)	Cazul III (MERRF)	Cazul IV (Kearns)	Cazul V (MELAS)
Biopsia musculară	Fibre musculare roșii în lambouri	Distrofielipidică în țesutul celular	Fibre musculare roșii în lambouri	Fibre musculare roșii în lambouri	Fibre musculare roșii în lambouri
EMG	Potențiale miopaticе	Semne de neuropatie periferică senzomotorie	Fără modificări esențiale	Fără modificări esențiale	Potențiale miopaticе
RMN	Focar hipodens în proiecția lobului parietal pe dreapta de tip ischemic, atrofie corticală cu dilatare ventriculară moderată	Zone hiperintense la nivelul ganglionilor bazali și a trunchiului	Calcificări în ganglionii bazali	Atrofie corticală cu dilatare ventriculară moderată	Focar hipodens în proiecția lobului parietal pe dreapta de tip ischemic.
Biochimia	Lactacidoza	Lactacidoză		Lactacidoza, hiperpiruvatemie	Lactacidoză

### Discuții

Bolile mitocondriale reprezintă anomalii de funcționare ale lanțului respirator a căror consecință imediată este deficitul energetic la nivel celular, cu afectare multisistemică predominantă a țesuturilor cu activitate metabolică aerobă intensă, în primul rând, mușchii scheletici (miopatie), creier (encefalopatie/neuropatie) și inimă (cardiomiopatie) [2, 4].

#### Aspecte genetice :

Mutațiile punctiforme ale ADN-ului afectează:

- *genele necesare sintezei de proteine mitocondriale*, cel mai frecvent genele ARN-ului, consecința fiind afectarea secundară a tuturor complexelor lanțului respirator, cu excepția CII (a cărei sinteză este codificată la nivel nuclear);
- *genele care codifică proteinele subunităților lanțului respirator*, consecința fiind afectarea izolată a sintezei unei anumite subunități a acestuia [2, 5, 8].

**Distribuția mutațiilor:** homoplasmică (similară la nivelul tuturor țesuturilor) și heteroplasmică (variabilă, prezența ADN-ului mutant și ADN-ului normal la nivelul aceluiași țesut).

**Frecvența mutațiilor:** 6 - 17/100 000

#### Sindroame clinice - Caracteristici generale :

- transmitere strict pe linie maternă (deoarece mitocondriile oului fecundat provin doar de la ovul, nu și de la spermatozoid) la toți decendenții, indiferent de sex;
- prezența efectului de „prag”: procentul ADN-ului mitocondrial mutant trebuie să depășească un anumit prag pentru a produce sindromul clinic;

- prezența segregării mitotice: procentul de ADNmt mutant la nivelul celulelor-fiice se poate modifica în cursul diviziunii, ceea ce poate determina modificări ale genotipului cu depășirea rapidă a pragului;
- acidoza lactică este constantă;
- proliferarea mitocondrială masivă la nivelul musculaturii striate este responsabilă de apariția unor fibre musculare roșii care, în mod tipic, sunt negative pentru activitatea citocrom c oxidazei [7, 9].

#### **a. Sindromul MELAS (*Encefalopatie Mitocondrială cu Acidoză lactică și episoade stroke-like*)**

##### *Aspecte genetice*

Mutație punctiformă heteroplasmică a ADNmt, în peste 80% din cazuri fiind prezentă mutația A3243G a genei tARN mitocondrial [tRNA(Leu) (UUR)].

##### *Aspecte clinice*

- debutul bolii în jurul vârstei de 15 ani cu manifestări de tip encefalopatie (cefalee migrenoasă, vărsături, episoade de tip atac vascular cerebral cu sincopă, hemiplegie, pierderea auzului);
- miopatie în decada a 5-a de viață, astenie și intoleranță la efort;
- polineuropatie senzitivă distală cu parestezii și hiporeflexie ;
- cardiomiopatie în 15 % din cazuri ;

##### *Diagnostic de laborator :*

- acidoză lactică, creșterea nivelului seric al CK, scăderea activității complexelor CI și CIV, leziuni multifocale corticale la RMN, EMG normal sau prezența miopatiei.

##### *Evoluție și prognostic :*

Evoluția clinică a bolii este foarte variabilă, de la cazuri asimptomatice cu dezvoltare precoce normală până la astenie musculară progresivă, acidoză lactică, disfuncție cognitivă, crize epileptice, episoade stroke-like, encefalopatie și moarte prematură.

##### *Tratament :*

Opțiunile terapeutice curente al acestui sindrom sunt reprezentate de administrarea antioxidantilor, a substraturilor și a cofactorilor lanțului respirator sub forma vitaminelor, cu toate că până în prezent nu s-au observat beneficii semnificative cu ajutorul acestor metode [8, 9].

#### **b. Sindromul Leigh**

##### *Aspecte genetice :*

Este un sindrom determinat de mutația punctiformă a ADNmt asociat cu deficiențe multiple (ale CI, CII, CIII), cu scăderea drastică a producției mitocondriale de ATP.

##### *Aspecte clinice*

- debutul bolii este cel mai frecvent în primul an de viață cu episoade de ataxie, vărsături și sindrom de hiperventilație;
- manifestări de encefalopatie cu deficite verbale și motorii (spasticitate, tulburări respiratorii), distonie, pierderea auzului și sau vederii;
- neuropatie periferică cu reducerea vitezei de conducere nervoasă secundar demielinizării axonale.

##### *Diagnosticul de laborator :*

- acidoză lactică predominantă la nivelul LCR (comparativ cu sângele), deficit de citocrom oxidază la biopsia musculară, leziuni spongiforme, focale bilaterale, simetrice la RMN.

##### *Evoluție și prognostic :*

Boala evoluează cu regresie progresivă intelectuală și motorie, decesul survenind în cca.2 ani de la debutul bolii [2, 5].

#### **c. Sindromul LHON (*Neuropatia optică ereditară Leber*)**

##### *Aspecte genetice :*

Sindrom caracterizat prin prezența mai multor mutații punctiforme a ADNmt, toate interesând genele complexului Ia ale lanțului respirator, cele mai frecvente fiind: G11778A, G3460A și T14484C.

### *Aspecte clinice*

- debutul bolii, care este mai frecvent la bărbați, este în jurul vârstei de 30 de ani cu pierderea vederii (frecvent singura manifestare a bolii);
- pierderea vederii este indolentă, progresivă, cu evoluție variabilă în funcție de severitatea mutațiilor, fie cu recuperarea deficitului vizual, fie cu cecitate prin atrofia nervului optic;
- manifestări asociate: cardiomiopatie cu sindrom de preexcitație, distonie sau parapareză spastică [1, 3, 7].

#### **d. Sindromul MERRF (epilepsia mioclonică progresivă cu ragged-red fibers).**

### *Aspecte genetice :*

În 80-90% din cazuri există o mutație heteroplasmică 8344 (tranziție A->G) la nivelul genei codante pentru un ARN de transfer (ARNt-lizină). Această mutație se asociază cu o mare variabilitate a simptomelor. Transmisiunea este de origine maternă.

### *Aspecte clinice :*

Poate debuta în cursul copilăriei sau la vârsta adultă. Acest sindrom asociază: epilepsia mioclonică progresivă, ataxie și miopatie. Degradarea intelectuală este mai mult sau mai puțin severă și rapidă. În câteva observații lipoamele sunt regăsite la nivelul regiunii cervicale. Biopsia musculară evidențiază aspectul RRF și frecvent un deficit al complexelor I și IV. În unele observații evoluția se face cu hemiparalize, evocând o semiologie de tip MELAS [4, 6, 10].

#### **e. Sindromul NARP (neuropatie, ataxie, retinită pigmentară).**

### *Aspecte genetice :*

Este datorată unei mutații heteroplasmice de origine maternă situate în poziția 893 la nivelul genei ATPaze 6.

### *Aspecte clinice :*

Simptomele debutează la vârste variabile, în mod obișnuit după 5 ani și cuprind: deficit motor datorat unei neuropatii senzitivo-motorii axonale, ataxie, retinită pigmentară și frecvent sindrom piramidal și extrapiramidal, demență progresivă și crize epileptice. În mod obișnuit nu există acidoză lactică nici deficit al complexelor lanțului respirator [7, 9, 11].

### **Concluzii**

1. Encefalopatiile mitocondriale se caracterizează prin sindroame clinice variate determinate de manifestările fenotipice prezente, unul din cele mai frecvente afecțiuni la copii fiind sindromul MELAS.
2. Manifestările clinice frecvent întâlnite în encefalopatiile mitocondriale sunt: retard neuropsihic, ataxie, surditate și hipoacuzie senzorială, hipostatură, convulsii, retinită pigmentară, cardiopatie hipertrofică.
3. Pentru confirmarea diagnosticului de encefalopatie mitocondrială un rol major îl are testul genetic și metoda neuroimagică.

### **Bibliografie**

1. Borner G.V., Zeviani M., Tiranti V., et al. Decrease daminoacylation of mutant tRNA sin MELAS but not in MERRF patients. Hum Mol Genet. Mar 1- 2000;9(4):467-475.
2. Ștefănescu D., Sandovici I, Genetică medicală, București 2004, p. 387-396
3. Hirano M., Pavlakis SG. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS): current concepts. J Child Neurol. Jan 1994;9(1):4-13
4. Iliescu C., Măgureanu S., Afecțiuni neuromusculare la sugar, copil și adolescent, Ed Medicală Amaltea, București 2004, p. 881-914
5. Pașcanu I., Genomul mitocondrial, în elemente de genetică medicală, Târgu-Mureș 2007, p. 64-69
6. Muntean D., Ștefănescu D, Esențialul în 101 boli genetice rare, Ed Orizonturi Universitare, Timișoara 2007, p.293-297

7. Scaglia F., Northrop JL. The mitochondrial myopathy encephalopathy, lactic acidosis with stroke-like episodes (MELAS) syndrome: a review of treatment options. *CNS Drugs*. 2006;20(6):443-464
8. Ștefănescu D.T, Călin A.G., *Genetică medicală –progrese recente*, Ed. Tehnică București 1998, p. 151-167
9. Menkes J., Sarnat H., *Mitochondrial Encephalomyopathies*, in Menkes, *Child Neurology*, 2005
10. Morava E., J. Smeitin , *Neurology*, 2006.
11. Popescu V., *Neurologie pediatică*, București 2001.