

بررسی بالینی و پاراکلینیکی آنسفالومیوپاتیهای میتوکندریال در بیمارستان کودکان مفید

دکتر محمودرضا اشرفی*، دکتر محمد غفرانی**، دکتر نوذر قجه‌وند***

* استادیار، گروه اطفال، دانشگاه علوم پزشکی تهران

** استاد، گروه اطفال، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

*** استادیار، گروه رادیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

خلاصه

سابقه و هدف: آنسفالومیوپاتیهای میتوکندریال گروهی از بیماریهای دژنراتیو عصبی را شامل می‌شود که بدنبال اختلال در متابولیسم میتوکندری رخ می‌دهد.

مواد و روشها: جهت بررسی علائم بالینی و پاراکلینیک بیماران با تشخیص احتمالی اختلالات میتوکندریال در یک مطالعه مقطعی از بین مراجعین به بیمارستان کودکان مفید، طی یک دوره ۲ ساله (مهر ۱۳۷۸ لغایت شهریور ۱۳۸۰) ۶۲ بیمار مورد ارزیابی قرار گرفتند. **یافته‌ها:** ۳۶ پسر و ۲۶ دختر با میانگین سنی $37/8 \pm 39/6$ ماه مورد ارزیابی قرار گرفتند. ۳۷ بیمار زیر یکسالگی دچار علائم بیماری شده بودند. در ۴۳ بیمار عامل شروع کننده‌ای برای بیماری یافت نشد، حال آنکه عفونتها در ۱۰ کودک عامل شروع کننده بیماری بود. شایعترین یافته‌های عصبی بیماران عبارت بودند از: پس رفت تکاملی (۸۸/۷٪)، تشنج (۷۲/۶٪) و اختلال تون (۷۱٪). افزایش لاکتات سرم در ۵۸ بیمار و افزایش آمونیاک سرم در ۲۱ بیمار ملاحظه شد. شایعترین یافته‌های تصویربرداری مغز در بیماران مورد مطالعه آتروفی مغز (۶۶/۱٪)، درگیری ماده سفید (۴۵/۱٪) و نکروز قرینه هسته‌های قاعده مغز (۳۳/۹٪) بودند. شایعترین سندرم عصبی اختصاصی در بین بیماران سندرم Leigh بود که در ۱۵ مورد دیده شد. تنها ارتباط معنی‌دار در بین علائم بالینی، رابطه سن پایین شروع بیماری با بروز توقف یا پس رفت تکاملی بود.

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: تظاهرات عصبی بیماریهای میتوکندریال متنوع بوده و بیشتر کودکان مبتلا علائم عصبی غیراختصاصی دارند. اندازه‌گیری لاکتات یک آزمون با ارزش در این خصوص به حساب می‌آید.

واژگان کلیدی: بیماری میتوکندریال، لاکتات سرم، آنسفالومیوپاتی، سندرم Leigh

مقدمه

توسط Luft در یک زن جوان دچار افزایش متابولیسم شرح داده شد (۳،۴). ارتباط بین اختلالات میتوکندریال با سندرمهای عصبی اولین بار در سال ۱۹۷۲ توسط Olson مطرح گردید (۵).

آنسفالومیوپاتیهای میتوکندریال شامل گروهی از بیماریهای دژنراتیو عصبی است که بدنبال اختلال متابولیسم میتوکندری رخ می‌دهد (۲). تظاهرات بالینی این دسته از بیماریها بسیار متنوع و گسترده است. سردردهای عروقی، حملات استروک، میگرن، تشنج، میوکلونوس، افسردگی،

میتوکندری یکی از بزرگترین ساختمانهای داخل سلولی است و حدود ۲۵٪ حجم سیتوپلاسم را اشغال می‌کند (۱). کار اصلی این ارگانل تولید ATP و بعبارت دیگر فسفوریلاسیون اکسیداتیو است. اولین بار Benda در سال ۱۸۹۷ میتوکندری را شرح داد (۲). Krebs در سال ۱۹۳۷ سیکل تری کربوکسیلیک اسید و Keilin در سال ۱۹۳۹ اساس بیوشیمیایی زنجیره انتقال الکترون را در میتوکندری شرح دادند (۲). اولین بیماری میتوکندریال در سال ۱۹۶۲

اسپاسم شیرخواران، کاهش سطح هوشیاری، همی‌پارزی، میویاتی و حرکات غیرطبیعی. اندازه‌گیری لاکتات (در هر بیمار حداقل دو بار) و آمونیاک سرم، کروماتوگرافی اسیدهای آمینه خون و ادرار، کروماتوگرافی قندهای ادرار، آنالیز گازهای خون شریانی، اندازه‌گیری CPK، FBS، CBC و پروتئین مایع مغزی نخاعی انجام شد. CT اسکن یا MRI مغزی در تمام بیماران صورت گرفت. در ۷ مورد بیوپسی عضله از نظر وجود RRF انجام پذیرفت.

معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: ۱- افزایش لاکتات سرم به همراه یافته‌های تصویربرداری مغز از جمله نکروز هسته‌های قاعده مغز، آتروفی و درگیری ماده سفید مغز، ۲- افزایش لاکتات سرم به همراه وجود RRF در بیوپسی عضله و ۳- نکروز قرینه هسته‌های قاعده مغز در MRI حتی اگر لاکتات سرم طبیعی باشد.

معیارهای حذف افراد از مطالعه شامل موارد زیر بود: ۱- افزایش لاکتات سرم با MRI طبیعی مغز و ۲- افزایش لاکتات سرم با شواهد دیگر بیماریهای متابولیک از جمله ارگانیک اسیدی.

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از برنامه نرم‌افزاری SPSS (Version 10) انجام گردید.

یافته‌ها

در طی این مدت ۸۱ مورد با تشخیص احتمالی بیماری میتوکندریال انتخاب شدند که ۱۹ نفر بعلل مختلف از جمله عدم مراجعه، ناتوانی در انجام MRI و یا وجود معیارهای حذف از مطالعه خارج گردیده و در نهایت ۶۲ بیمار مورد بررسی و ارزیابی قرار گرفتند. ۵۸ بیمار با توجه به معیار اول و ۴ بیمار با توجه به معیار سوم وارد مطالعه شدند. میانگین سنی بیماران $37/8 \pm 39/6$ ماه (۳-۱۶۸ ماه) بود. ۳۶ نفر پسر و ۲۶ نفر دختر بودند. ۳۸ بیمار ماحصل یک زایمان طبیعی و ۲۴ بیمار بدنبال سزارین بدنیا آمده بودند. ۲۶ بیمار در ۶ ماه اول تولد و ۳۷ بیمار در ۱۲ ماه اول تولد نشانه‌های بیماری را بروز دادند. علل مراجعه بیماران بترتیب شیوع شامل موارد زیر بود: تأخیر تکاملی (۳۹٪)، تشنج (۱۹٪)، خواب‌آلودگی و لثارژی (۱۹٪)، همی‌پارزی (۱۰٪)، پس‌رفت تکاملی (۸٪) و لرزش سر، کاهش تدریجی دید و اسپاسم کارپوپدال (هر کدام ۱/۷٪). ۲۷ مورد والدین

دمانس، کوما، اختلال دید، کری عصبی، اتیسم (۶)، میلوپاتی، نوروپاتی، رتینوپاتی، میوپاتی و آرتروگریوز (۷) از تظاهرات عصبی این دسته از بیماریها به شمار می‌آیند. از تظاهرات غیر عصبی این بیماریها می‌توان از تهوع، استفراغ، انسداد روده، بیماری کبد و لوزالمعده، اختلالات هدایتی قلب، کاردیومیوپاتی، آسم، اسیدوز توبولر کلیه، مثانه نوروزیک (۸)، سندرم فانکونی (۹)، کوتاهی قد، کم‌کاری پاراتیروئید، لیپوم و پان‌ستونی نام برد.

تشخیص بیماریهای میتوکندری بر اساس علائم بالینی، یافته‌های بیوشیمیایی، تصویربرداری مغز، پاتولوژی و در نهایت ژنتیک مولکولی است. از یافته‌های بیوشیمیایی با اهمیت در این بیماریها می‌توان به افزایش لاکتات و پیروات در سرم و مایع مغزی نخاعی اشاره نمود. وجود Ragged Red Fiber (RRF) در بیوپسی عضله نشانگر تکثیر مرضی میتوکندریها است. در تصویربرداری مغز، یافته پاتوگنومونیک این بیماریها نکروز قرینه هسته‌های قاعده مغز است (۱۰). بیماریهای میتوکندریال بصورت اسپورادیک، توارث مندلی و توارث مادری یا میتوکندریال منتقل می‌شوند که با کمک ژنتیک مولکولی علاوه بر اثبات می‌توان نحوه توارث را نیز مشخص کرد (۳). علیرغم گستردگی تظاهرات بالینی بیماریهای میتوکندریال موارد گزارش شده این بیماریها اندک است که علاوه بر محدودیت امکانات تشخیصی، احتمال دارد معلول عدم توجه به این اختلالات باشد. این بیماریها در علم اعصاب اطفال جایگاه ویژه‌ای دارند چرا که بسیاری از آنها در سنین کودکی بروز کرده و برخی از آنها قابل درمان هستند. متأسفانه در حال حاضر اثبات ژنتیکی بیماریهای میتوکندریال در ایران امکان‌پذیر نیست، با اینحال تظاهرات بالینی و یافته‌های پاراکلینیک رهگشای تشخیص این بیماریهاست.

مواد و روشها

در یک مطالعه مقطعی دو ساله (مهر ۱۳۷۸ لغایت شهریور ۱۳۸۰)، تمام شیرخواران و کودکان مراجعه‌کننده به درمانگاه اعصاب بیمارستان کودکان مفید که مشکوک به بیماریهای میتوکندریال بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. مهمترین مشکلات عصبی موردنظر عبارت بودند از: تأخیر تکاملی، ترققن یا پس رفت تکاملی، تشنج مقاوم به درمان،

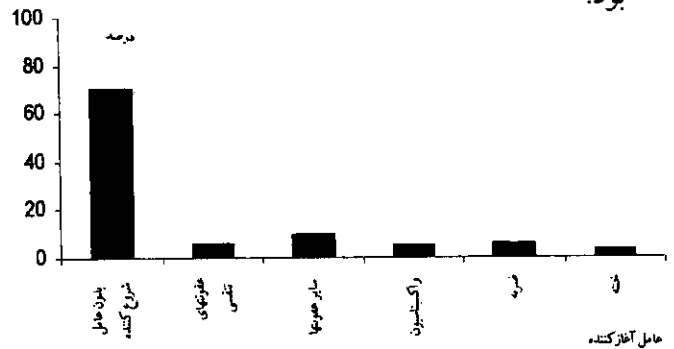
همانگونه که در جدول شماره ۱ آمده است در ۹ مورد ناهنجاری ساختمانی مغز مشاهده شد که شامل هیپوپلازی کورپوس کالوزوم (۴ مورد)، کاوم سپتوم پلوسیدوم (۳ مورد)، کاوم ورگا (۱ مورد) و سپتوپتیک دیسپلازی (۱ مورد) بود.

تظاهرات بالینی متنوع بیماران بصورت انواع سندرمهای مختلف طبقه‌بندی گردید که بترتیب شیوع شامل موارد زیر است: آنسفالوپاتی (۲۸ مورد)، سندرم Leigh (۱۵ مورد)، کوادری پارزی اسپاستیک (۹ مورد)، سندرم MELAS (۴ مورد)، میوپاتی (۴ مورد)، سندرم Kearns-Sayre (۲ مورد)، سندرم MERRF (۱ مورد)، سندرم Septo optic Dysplasia (۱ مورد) و IBSN (۱ مورد). آنسفالوپاتی در این طبقه‌بندی به بیمارانی اطلاق شد که چند تظاهر عصبی غیرقابل توجیه با سندرم خاصی را بروز دادند. این تظاهرات عصبی شامل پس‌رفت یا تأخیر تکاملی، آتاکسی، تشنج، کاهش شنوایی، حرکات غیرطبیعی و عقب‌افتادگی ذهنی بود. در ۲ مورد از بیماران میوپاتی به همراه سندرم Leigh، ۱ مورد همراه با آنسفالوپاتی غیراختصاصی و در ۱ مورد به تنهایی وجود داشت. رابطه بین سن پایین شروع بیماری و بروز توقف یا پس‌رفت تکاملی معنی‌دار بود ($p=0/000$). ارتباط بین سن شروع بیماری با بروز تشنج، عامل شروع‌کننده بیماری، بروز حرکات غیرطبیعی، بروز اختلالات بینایی، وجود کاهش سطح هوشیاری و همچنین همراهی با اختلالات تنفسی معنی‌دار نبود.

بحث

گزارش ۶۲ بیمار در این بررسی در مقایسه با دیگر مطالعات قابل توجه می‌باشد. برای مثال Nissenkorn در یک مطالعه ۲ ساله در دو مرکز درمانی، ۴۲ بیمار را گزارش نمود (۱۱). ۳۶ نفر از بیماران ما پسر بودند (۵۸/۱٪). شیوع بیشتر بیماریهای میتوکندریال در پسران در منابع مختلف ذکر شده است (۳، ۱). در مطالعه Uusimaa (۱۲) ۵۴/۵٪ و در مطالعه Nissenkorn (۱۱) ۴۷/۶٪ بیماران پسر بودند. کم‌سن‌ترین بیمار ما سه ماهه بود. ولی در مطالعه Uusimaa

منسوب نزدیک، ۹ مورد والدین منسوب دور و ۲۶ بیمار والدین غیرمنسوب داشتند. سابقه خانوادگی بیماری مشابه در ۱۰ بیمار ذکر شد. عوامل آغازکننده بیماری در نمودار شماره ۱ آمده است. اهم یافته‌های بالینی و پاراکلینیک بیماران مورد مطالعه در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. CBC و FBS در تمام موارد و اندازه‌گیری کلسیم در ۶۱ بیمار طبیعی بود. یک مورد هیپوکلسمی دیده شد. کروماتوگرافی اسیدهای آمینه خون و قندهای ادرار در تمام بیماران و کروماتوگرافی اسیدهای آمینه ادرار در ۶۱ بیمار طبیعی بود. در ۱ مورد آمینواسیدوری خفیف دیده شد. از ۱۳ بیمار که اندازه‌گیری CPK داشتند، در ۴ مورد افزایش آنزیم مشاهده شد. در بین ۲۴ موردی که LP شده بودند در ۴ مورد افزایش پروتئین مایع مغزی نخاعی مشاهده گردید. در هیچ یک از ۷ مورد بیوپسی عضله انجام شده RRF گزارش نشد. تنها در یکی از بیماران موفق به انجام بررسی ژنتیکی شدیم که از نظر موتاسیون ۸۹۹۳ منفی بود.



نمودار ۱: عوامل آغازکننده بیماری در ۶۲ بیمار با تشخیص احتمالی بیماری میتوکندریال، بیمارستان مفید، تهران

جدول ۱: یافته‌های بالینی و پاراکلینیک ۶۲ بیمار با تشخیص احتمالی بیماری میتوکندریال، بیمارستان مفید، تهران

یافته‌های بالینی	تعداد (%)	یافته‌های پاراکلینیک	تعداد (%)
پس‌رفت تکاملی	۵۵ (۸۸/۷)	افزایش لاکتات	۵۸ (۹۳/۵)
تشنج	۴۵ (۷۲/۶)	افزایش آمونیاک	۲۱ (۳۳/۹)
اختلال تون	۴۴ (۷۱)	اسیدوز	۶ (۹/۷)
تأخیر تکاملی	۳۷ (۵۹/۷)	آتروفی مغز	۴۱ (۶۶/۱)
مشکلات بینایی	۲۷ (۴۳/۵)	درگیری ماده سفید	۲۸ (۴۵/۱)
FTT	۲۵ (۴۰/۳)	نکروز قرینه هسته‌های قاعده مغز	۲۱ (۳۳/۹)
میکروسالی	۲۵ (۴۰/۳)	ناهنجاریهای ساختمانی مغز	۹ (۱۴/۵)
اختلال هوشیاری	۱۵ (۲۴/۲)	نکروز غیرقرینه هسته‌های قاعده مغز	۷ (۱۱/۳)
حرکات غیرطبیعی	۱۳ (۲۱)		
کاهش شنوایی	۶ (۹/۷)		
میوپاتی	۴ (۶/۵)		
مشکلات تنفسی	۲ (۳/۲)		

- 1- Mitochondrial Encephalopathy Lactic Acidosis & Stroke
- 2- Myoclonic Epilepsy Ragged Red Fiber
- 3- Infantile Bilateral Stratal Necrosis

Leigh بود که در ۱۵ مورد (۲۴٪) از بیماران دیده شد. در مطالعه Nissenkorn تنها ۵ مورد از ۴۲ بیمار (۱۲٪) دچار سندرم Leigh بودند. اکثر منابع سندرم Leigh را شایعترین آنسفالومیوپاتی اختصاصی میتوکندریال در کودکان می‌دانند (۱۶). بعضی منابع از MELAS بعنوان شایعترین سندرم عصبی نام می‌برند (۱۴)، که در مطالعه ما تنها در ۴ مورد (۶/۵٪) دیده شد. از یافته‌های جالب توجه در بیماران ما وجود یک مورد سندرم سپتوپاتیک دیسپلازی (Demorsier Syndrom) بود که ارتباط آن با افزایش لاکتات سرم و بیماری میتوکندریال گزارش نشده است. در ۵۸ بیمار افزایش لاکتات سرم مشاهده شد. یکی از ۴ بیمار با لاکتات سرم طبیعی، زیر درمانهای مطرح برای بیماریهای میتوکندریال نمونه‌برداری شده بود. برای این بیمار MRS^۱ در خارج از کشور افزایش لاکتات در هسته‌های قاعده مغز را نشان داده بود.

گرچه افزایش لاکتات یک یافته برجسته در بیماریهای میتوکندریال است فقدان آن بخصوص در سرم، تشخیص این بیماریها را رد نمی‌کند (۱۷). در ۲۱ بیمار افزایش آمونیاک سرم مشاهده شد که در مطالعات قبل نیز گزارش شده است (۲،۳). شایعترین یافته تصویربرداری مغز در بیماران آتروفی مغز بود که در ۴۱ مورد (۶۶/۱٪) دیده شد. در مطالعه Nissenkorn در بیشتر از ۵۰٪ موارد آتروفی مغز مشاهده گردید (۱۱). ۹ مورد از بیماران ما ناهنجاری مغز داشتند. ارتباط آنومالیهای مغزی با بیماریهای میتوکندریال در منابع مختلف گزارش شده است (۱-۳). در ارتباط با بررسی RRF در نمونه عضله بنظر رسید که دچار اشکال تکنیکی بودیم، چون در هیچ مورد از بیماران ملاحظه نشد. با توجه به در دسترس نبودن امکانات بررسی کامل ژنتیک بیماریهای میتوکندریال در کشور، بیماران ما با تشخیص احتمالی معرفی شدند. البته در تعدادی از سندرمهای میتوکندریال علائم بالینی، به همراه افزایش لاکتات و یافته‌های تصویربرداری مغز پاتوگنومونیک بیماری است.

در پایان می‌توان گفت تظاهرات عصبی بیماریهای میتوکندریال متنوع بوده و بیشتر کودکان مبتلا علائم عصبی غیراختصاصی دارند. اندازه‌گیری لاکتات از تستهای با ارزش در بررسی این دسته از بیماریها است، لیکن تکرار

نوزاد ۱ روزه هم گزارش گردیده است. تأخیر در تشخیص و عدم مراجعه نوزادان به بخش اعصاب تا حدی این یافته را توجیه می‌کند. ۳۷ مورد (۵۹/۷٪) از بیماران مورد مطالعه در سن زیر ۱ سالگی دچار تظاهرات بیماری شدند. ۶۶٪ بیماران مورد مطالعه Tulinus (۱۳) و ۵۹٪ بیماران Nissenkorn (۱۱) در زیر یکسالگی بیماری را بروز دادند. علت مراجعه ۶۱ بیمار (۹۸/۴٪) تظاهرات متنوع عصبی و ۱ بیمار اسپاسم کارپوپدال بود. مغز و عضله اعضایی هستند که بعلت مصرف اکسیژن بیشتر، دچار شدیدترین صدمات در جریان بیماریهای میتوکندریال می‌شوند. (۱۴) علت مراجعه ۴۴٪ بیماران مورد مطالعه Munnich (۱۵) و ۶۶٪ بیماران در مطالعه Nissenkorn (۱۱) مشکلات عصبی بود. با توجه به آنکه بیمارستان مفید مرکز ارجاع بیماران اعصاب است این یافته دور از انتظار نبود. تشنج و یا سابقه آن در ۴۵ مورد (۷۲/۶٪) از بیماران دیده شد که به ترتیب شامل ژنرالیزه تونیک و یا تونیک کلونیک (۱۶ بیمار)، اسپاسم شیرخواران (۱۰ بیمار)، میوکلونیک و آتونیک (۸ مورد)، فوکال (۷ مورد) و انواع مختلف تشنجهای (۴ مورد) بود. در مطالعه Nissenkorn تشنج در ۳۶٪ موارد گزارش شد و شایعترین آنها نوع ژنرالیزه بود. اختلال تون در ۴۴ مورد (۷۱٪) از بیماران ما دیده شد، در مطالعه Nissenkorn تون غیرطبیعی در ۵۵٪ موارد گزارش گردید. شایعترین اختلالات حرکتی در جمعیت مورد مطالعه ما دیستونی (۱۰ مورد) و Chorea (۲ مورد) بود. در مطالعه Nissenkorn شش مورد Chorea گزارش گردید ولی دیستونی در هیچیک از بیماران دیده نشد. ۲۵ نفر از جمعیت مورد مطالعه ما (۴۰٪) FTT داشتند که در مطالعه Nissenkorn این مشکل در ۱۴٪ گزارش شد. ۲۵ بیمار ما (۴۰٪) میکروسفالی و ۱ مورد ماکروسفالی داشت. در مطالعه Nissenkorn ۳۱٪ میکروسفالی و ۱ مورد ماکروسفالی وجود داشت (۱۱). در یک دختر دچار کمبود کمپلکس ۱ زنجیره تنفسی، آرتروگریپوز گزارش گردید. شایعترین تظاهر عصبی در بیماران ما علائم غیراختصاصی و در صدر آن آنسفالوپاتی بود (۴۵٪). در مطالعه Nissenkorn نیز شایعترین تظاهرات علائم عصبی غیر اختصاصی ذکر شد که ۲۹/۵٪ آنها آنسفالوپاتی داشتند. شایعترین سندرم اختصاصی میتوکندریال در بیماران مورد مطالعه سندرم

روشهای ژنتیکی برای تشخیص این بیماریها و استفاده از تکنیک MRS در بررسی بیماریهای متابولیک بسیار کمک کننده خواهد بود.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله بر خود لازم می‌دانند از زحمات سرکار خانم رسمی، آقای عبادی و آقای دکتر یعقوبی تشکر و قدردانی نمایند.

نمونه‌برداری و بخصوص اندازه‌گیری لاکتات شریانی توصیه می‌شود. گرچه نکرورز قرینه هسته‌های قاعده مغز پاتوگنومونیک بیماریهای میتوکندریال است، با این حال یافته‌های غیراختصاصی مثل آتروفی مغز شایعتر می‌باشند. پیشنهاد می‌شود امکان اندازه‌گیری لاکتات در مایع مغزی نخاعی و پیروات در سرم و مایع مغزی نخاعی فراهم گردد. همچنین باید در مورد بهبود روشهای جستجو RRF اقدامات مقتضی صورت گیرد. بدون شک راه‌اندازی

REFERENCES

- 1- Menkes JH. Mitochondrial diseases. In: Menkes JH(ed), Textbook of Child Neurology. 6th ed. Lippincott Williams Wilkins, USA, 2000; p: 135-46.
- 2- Maertens P. Mitochondrial encephalopathies. *Semin Pediatr Neurol* 1996; 3(4): 279-97.
- 3- Robinson BH, Shoffner A. Lactic acidemia and oxphos diseases. In: Scriver CR (ed), The metabolic and molecular basis of inherited diseases. 7th ed. McGraw Hill, New York, 1995; p: 1479-1583.
- 4- Dubowitz V. Metabolic myopathies. In: Dubowitz(ed), Muscle disorders in childhood. 2nd ed. W.B. Saunders, USA, 1995; p: 211-64.
- 5- Olson W, Engel WK, Walsh GO, et al. Oculocraniosomatic neuromuscular diseases with ragged red fiber. *Arch Neurol* 1972; 26: 193-211.
- 6- Graf WD, Marin-Garcia J, Pizzo S. Autism associated with mitochondrial DNA G 8363 A transfer RNA mutation. *J Child Neurol* 2000; 15(6): 357-61.
- 7- Vielhaber S, Feistner H. Mitochondrial complex I deficiency in a female with multiplex arthrogyriposis congenita. *Pediatr Neurol* 2000; 22(1): 53-6.
- 8- Haftel LT, Lev D, Barash V. Familial mitochondrial intestinal pseudo-obstruction and neurogenic bladder. *J Child Neurol* 2000; 15(6): 386-9.
- 9- Wang LC, Lee WT, Tsai W, et al. Mitochondrial cytopathy combined with fanconi's syndrome. *Pediatr Neurol* 2000; 22: 403-6.
- 10- Devivo Dc, Dimauro S. Mitochondrial diseases. In: Swaiman KF (ed), Pediatric Neurology. 3rd ed. Mosby, St Louis, USA, 1999; p: 404-507.
- 11- Nissenkorn A, Zehria A, Lev D. Neurologic presentations of mitochondrial disorders. *J Child Neurol* 2000; 15: 44-8.
- 12- Uusimaa J, Remes AM, Rantala H, et al. Childhood encephalopathies and myopathies. *Pediatrics* 2000; 105(3): 598-603.
- 13- Tulinius MH, Holmes E, Kristiensson B. Mitochondrial encephalomyopathies in childhood. *J Pediatric* 1991; 119: 251-9.
- 14- Leonard JV, Shapira AHV. Mitochondrial respiratory chain disorders I: Mitochondrial DNA. *Lancet* 2000; 355: 389-94.
- 15- Munnich A, Rotig A, Chretien D. Clinical presentations of mitochondrial disorder in Childhood. *J Inherit Metab Dis* 1996; 19: 521-7.
- 16- Zeviani M, Fernandez-Silva P, Tiranti V. Disorders of mitochondria and related metabolism. *Curr Opin Neurol* 1997; 10: 160-7.
- 17- Tsao CY, Mendell JR, Lo WD. Mitochondrial respiratory chain defects presenting as nonspecific features in children. *J Child Neurol* 2000; 15: 445-8.