

(51)

Zmiany oczne w przebiegu zespołu MELAS – opis przypadku

Ocular findings in MELAS syndrome – a case report

Monika Modrzejewska¹, Martyna Chrzanowska¹, Anna Modrzejewska¹, Hanna Romanowska², Iwona Ostrowska², Maria Giżewska²

¹ Katedra i Klinika Okulistyki Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Wojciech Lubiński

² Klinika Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii, Chorób Metabolicznych i Kardiologii Wieków Rozwojowego Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Mieczysław Walczak

Streszczenie: Zaprezentowano objawy kliniczne, w tym zmiany w narządzie wzroku, w przebiegu rzadkiego schorzenia z grupy cytopatii mitochondrialnych – zespołu MELAS, oraz trudności związane z ich rozpoznaniem. Potwierdzono dominujące objawy subiektywne w postaci przejściowego całkowitego zaniewidzenia, a badaniem obiektywnym – ubytki w polu widzenia. Rozpoznanie zespołu ustalono na podstawie objawów klinicznych, wyników badań laboratoryjnych i badań obrazowych ośrodkowego układu nerwowego oraz wyników badania genetycznego, w którym potwierdzono charakterystyczną dla tego zespołu mutację w obrębie mitochondrialnego genu *MTTL1* kodującego tRNA dla leucyny: 3243A>G. Wśród objawów okulistycznych stwierdzono obniżoną ostrość wzroku, która w obojgu oczach wynosiła 0,1 w najlepszej korekcji okularowej. Na pierwszy plan wysuwały się okresowo występujące i przemijające zaniewidzenia oraz ubytki w polu widzenia. Wyniki badań specjalistycznych wskazywały na ubytek połowiczny jednoimienny w perymetrii kinetycznej, w badaniu RetCam cechy częściowego zaniku nerwu wzrokowego w obojgu oczach. Nie potwierdzono cech retinopatii barwnikowej ani w badaniu dna oka, ani w badaniu elektrofizjologicznym mfERG. Badania obrazowe mózgu uwiarygodniły liczne drobne korowe ogniska zawałowe w płatach czołowych, ciemieniowych i skroniowych, jamy poudarowe w płatach potylicznych oraz rozlane zwapnienia w jądrach podstawy mózgu. W trakcie kilkuletniej obserwacji ubytki w polu widzenia wykazywały postępujący charakter w postaci stopniowego koncentrycznego zawężenia. W leczeniu przewlekłym u pacjentki stosowano doustnie i dożylnie argininę, koenzym Q oraz witaminę D, nie uzyskano jednak poprawy stanu okulistycznego. Tak jak w większości ciężkich przypadków zespołu MELAS przebieg choroby był niekorzystny, zakończył się zgonem pacjentki w 14. roku życia.

Słowa kluczowe: zespół MELAS, objawy okulistyczne, okresowe zaniewidzenia, epizody udaropodobne, kwasica mleczanowa.

Summary: We present a case of a child with MELAS syndrome (mitochondrial encephalo-myopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes), discussing clinical manifestation, ocular findings and diagnostic challenges. Predominant ocular symptom was a transient complete visual loss, while the predominant ocular sign was a visual field defect. The diagnosis was based on clinical manifestation, laboratory tests, brain scans and genetic testing which confirmed the pathognomonic mutation in the *MTTL1* gene encoding the mitochondrial tRNA for leucine 3243> G. Ocular examination demonstrated decreased visual acuity (with bilateral best corrected visual acuity of .1). Periodical, transient visual loss and visual field defects were clinically predominant. Specialist investigations were carried out, which demonstrated homonymous hemianopia (kinetic perimetry), bilateral partial optic nerve atrophy (RetCam). Funduscopy and electrophysiology mfERG study did not confirm features of retinitis pigmentosa. The brain scans revealed numerous small cortical ischemic lesions within the frontal, parietal and temporal lobes, post-stroke focal areas within the occipital lobes and diffuse calcifications of the basal ganglia. During several years of follow-up, visual field defects showed progressive concentric narrowing. The patient received a long-term treatment with arginine, coenzyme Q and vitamin D, both oral and intravenous, but no beneficial effect for the improvement of ophthalmic condition was observed. As it is the case in severe MELAS syndrome, the course of disease was fatal and the patient died at the age of 14.

Key words: MELAS syndrome, ophthalmic symptoms, periodic visual loss, stroke-like episodes, lactic acidosis.

Wstęp

Zespół MELAS (miopatia mitochondrialna, encefalopatia, kwasica mleczanowa, występowanie incydentów udaropodobnych, ang. mitochondrialmyopathy, encephalopathy, lacticacidosis, stroke-like episodes) jest jednym z najczęściej występujących zaburzeń mitochondrialnych, częstość jego występowania szacuje się na 60:100 000 (1). Po raz pierwszy

został opisany przez Pavlakisa i wsp. w 1984 roku. Jest dziedziczny w linii matczynej (2), przy czym mutację w obrębie mitochondrialnego genu *MTTL1* kodującego tRNA dla leucyny: 3243A>G potwierdzono u około 80% pacjentów (3). Typowo dotyka młode osoby – u 75% chorych początek choroby rozpoznaje się przed 20. rokiem życia (4). Spektrum objawów zespołu MELAS jest szerokie, a typowy obraz to ostra postę-

pująca encefalomiopatia. Początek choroby może być związany z miopatią z charakterystycznym obrazem histopatologicznym wskazującym na obecność szmatowatych włókien mięśniowych (ang. Ragged Red Fibers – RRF), osłabieniem i nietolerancją wysiłku fizycznego. Wielu pacjentów jest niskorosłych. Inne cechy zespołu to: drgawki, migrenowe bóle głowy, cukrzyca, zawyczały typu II, niedosłuch typu odbiorczego, kardiomiopatia oraz zaburzenia przewodzenia pod postacią zespołu WPW (3). Neurologiczne cechy zespołu obejmują ataksję, drżenie, dystonię, zaburzenia widzenia i ślepotę korową. Napady drgawkowe mogą być ogniskowe lub uogólnione toniczno-kloniczne (5). Zmiany w narządzie wzroku, poza ww., mogą obejmować retinopatię barwnikową, oftalmoplegię zewnętrzną, opadnięcie powieki, zaćmę podtorebkową tylną oraz atrofię nerwu wzrokowego (n. II). Retinopatia może obejmować różnorodną prezentację objawów klinicznych ze zmiennego stopnia atrofią nabłonka barwnikowego siatkówki (Retinal Pigment Epithelium – RPE) oraz hiperpigmentacją w tylnym biegunie gałki ocznej (4).

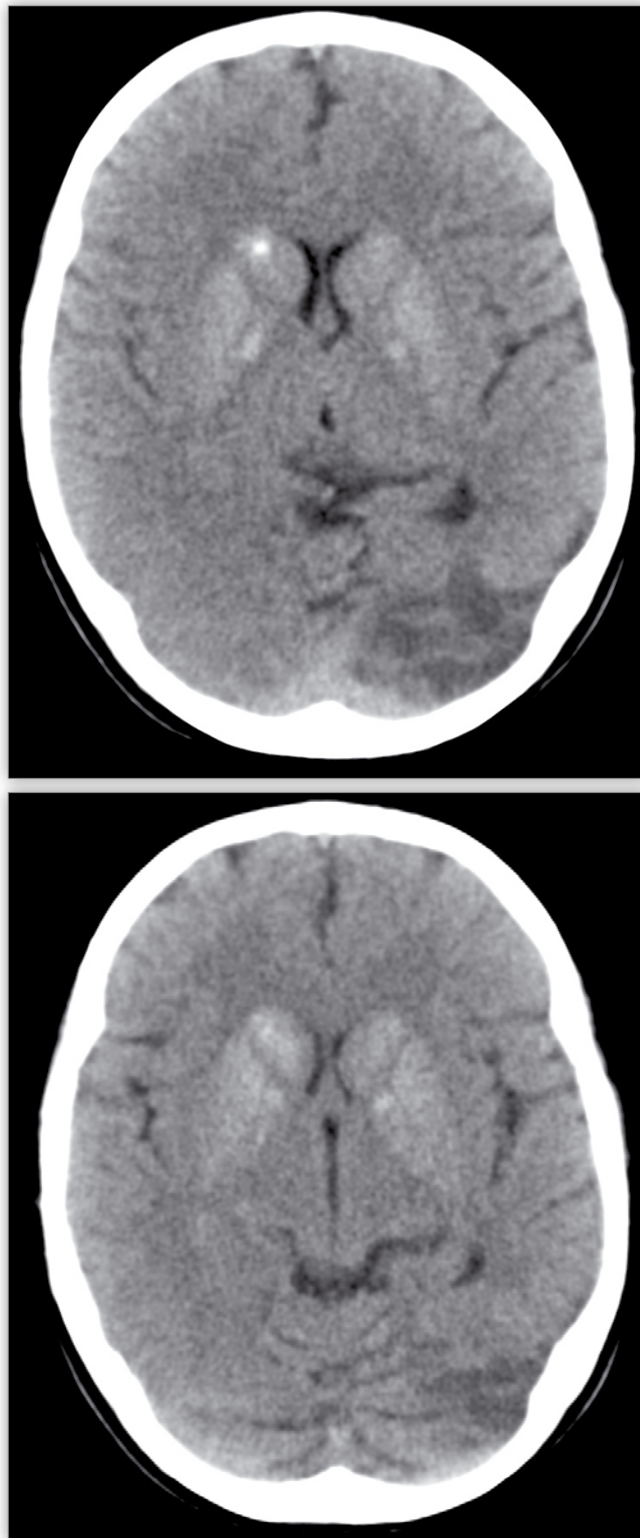
Opis przypadku

Pacjentka 14-letnia z potwierdzonym w badaniu genetycznym zespołem MELAS. Dziecko pochodzi z III ciąży, III porodu, urodzone o czasie z masą ciała 3350 g, w stanie ogólnym dobrym, okres okołoporodowy bez powikłań. Z wywiadu wiadomo, że w okresie dzieciństwa przeżyła zapalenie przełyku i żółciowe zapalenie żołądka. W 8. roku życia wykonano ablację drogi dodatkowej (zespół WPW), w 9. roku życia operowana z powodu niedrożności przewodu pokarmowego, w 10. roku życia diagnozowana z powodu zmiany ogniskowej trzustki. Wywiad rodzinny był obciążony niedosłuchem, niskorosłością, cukrzycą i zespołem WPW u matki pacjentki, niedosłuchem, niskorosłością i cukrzycą u jej starszej siostry oraz niskorosłością, cukrzycą i migrenami u innych członków rodziny ze strony matki.

Podejrzanie zespołu MELAS zostało wysunięte podczas hospitalizacji dziecka na oddziale szpitalnym (dziecko miało wówczas 10 lat) z powodu epizodu udaropodobnego, który powtórzył się po 2 miesiącach od hospitalizacji. Dziecko w średnim stanie ogólnym trafiło na kliniczny oddział pediatryczny, kontakt z nim był utrudniony, wymiotowało i cierpiało z powodu silnego bólu głowy, drgawek i zaburzeń widzenia pod postacią okresowego zaniewidzenia, które cofało się samoistnie. Podczas hospitalizacji odnotowano silne bóle głowy z towarzyszącym im całkowitym zaniewidzeniem utrzymującym się nawet przez 7 dni.

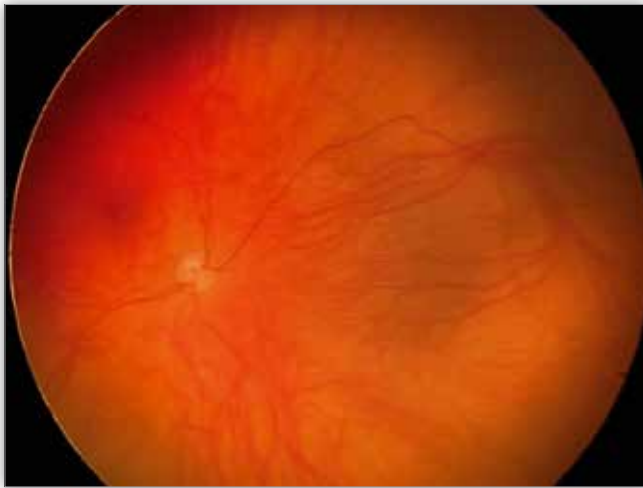
W badaniu przedmiotowym spośród odchyśleń od stanu prawidłowego potwierdzono niedobór wysokości i masy ciała (poniżej 3. centyla) oraz nadmierne owłosienie na skórze pleców, kończyn górnych i dolnych. W badaniach laboratoryjnych potwierdzono wysokie stężenie kwasu mlekowego, w badaniu tomografii komputerowej (TK, Computed Tomography – CT) ośrodkowego układu nerwowego (OUN) – obrzęk lewej półkuli mózgu, obecność hipodensyjnego obszaru w płacie potylicznym lewym oraz rozlane zwapnienia w jądrach podstawy: jądrach soczewkowatych i ogoniastych, oddzielonych pasmem torebki wewnętrznej (ryc. 1., 2.).

Prezentowała objawy kliniczne takie jak: nadmierna męczliwość, słaba tolerancja wysiłku fizycznego, opóźnienie rozwoju intelektualnego oraz zaburzenia zachowania pod postacią napadów złości i negatywnej postawy wobec otoczenia.

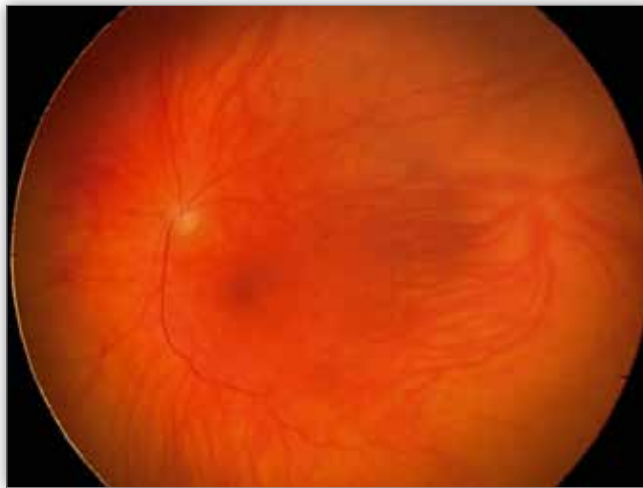


Ryc. 1., 2. Wynik badania tomografii komputerowej głowy (14.11.2011).
Fig. 1., 2. Computed tomography of the head (14.11.2011).

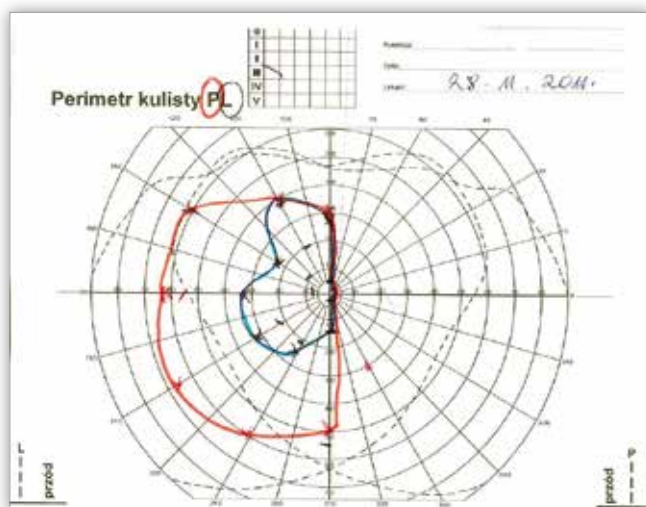
W leczeniu początkowo zastosowano Mannitol, lecz nie uzyskano korzystnego efektu leczniczego, dlatego od 2. doby jego podawania włączono dożylny wlew argininy, a kolejno podano argininę doustnie, koenzym Q oraz witaminę D. Podczas tej terapii uzyskano zmniejszenie parametrów kwasicy metabolicznej. Rozpoznanie zespołu MELAS zostało potwierdzone badaniem genetycznym z charakterystyczną mutacją m.3243A>G w sekwencji genu *MTTL1*.



Ryc. 3. Szczegóły dna oka prawego.
Fig. 3. Ocular findings in the right eye funduscopy.

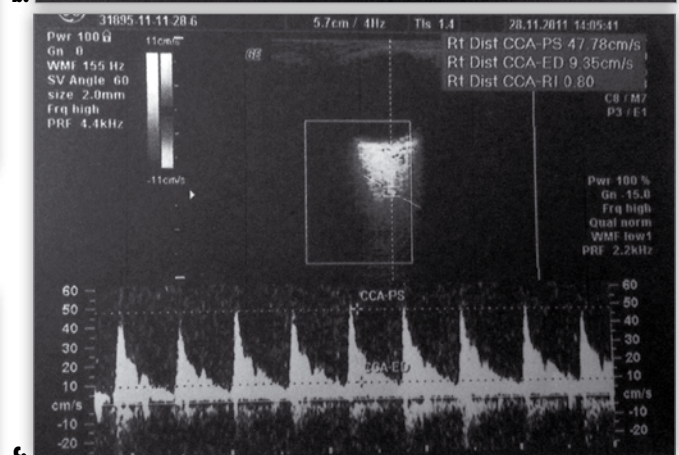
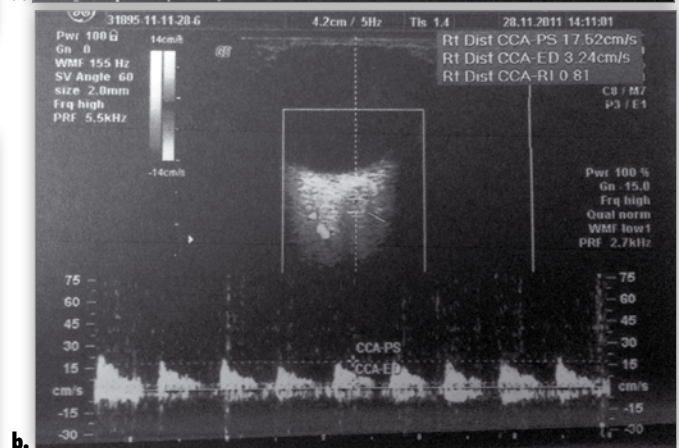
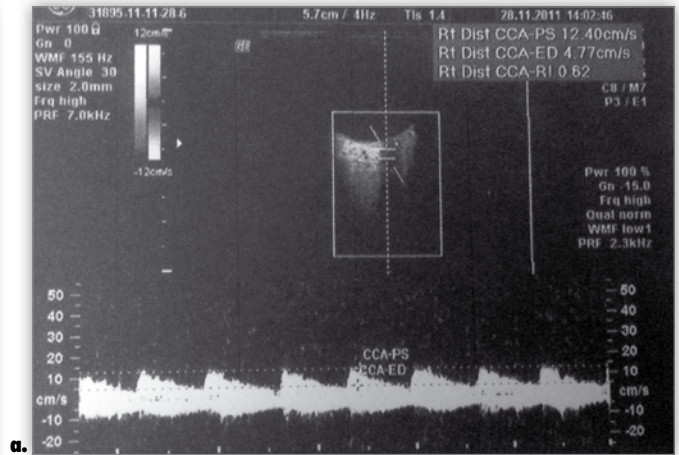


Ryc. 4. Szczegóły dna oka lewego.
Fig. 4. Ocular findings in the right eye funduscopy.



Ryc. 5. Wynik badania perimetrii kinetycznej oka prawego i oka lewego (28.11.2011).
Fig. 5. Kinetic perimetry of the right eye and left eye (28.11.2011).

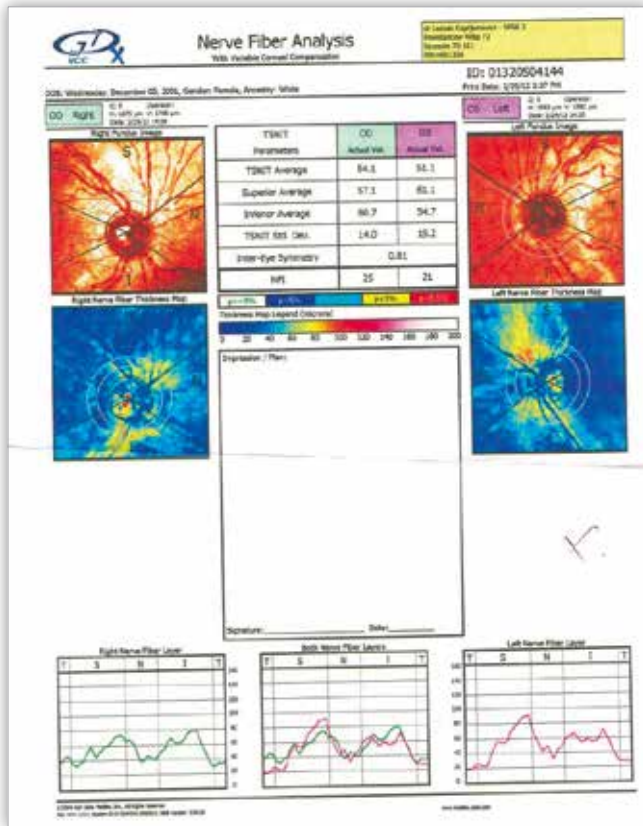
Pierwsza konsultacja okulistycka nie potwierdziła zmian chorobowych w przednim odcinku oka. Ostrość wzroku (tablice



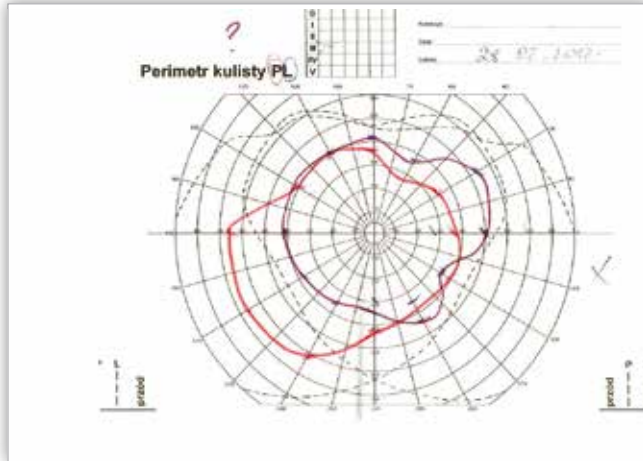
Ryc. 6. Przepływ krwi w tętnicach pozagałkowych oka lewego w badaniu USG Doppler 28.11.2011 (a. – CRA tętnica środkowa siatkówki, b. – PCA tętnica rzęskowa tylna boczna, c. – OA tętnica oczna).

Fig. 6. Retrobulbar blood flow of left eye in Doppler ultrasound dated 28.11.2011 (a. – CRA central retinal artery, b. – PCA lateral-posterior ciliary artery, c. – OA ophthalmic artery).

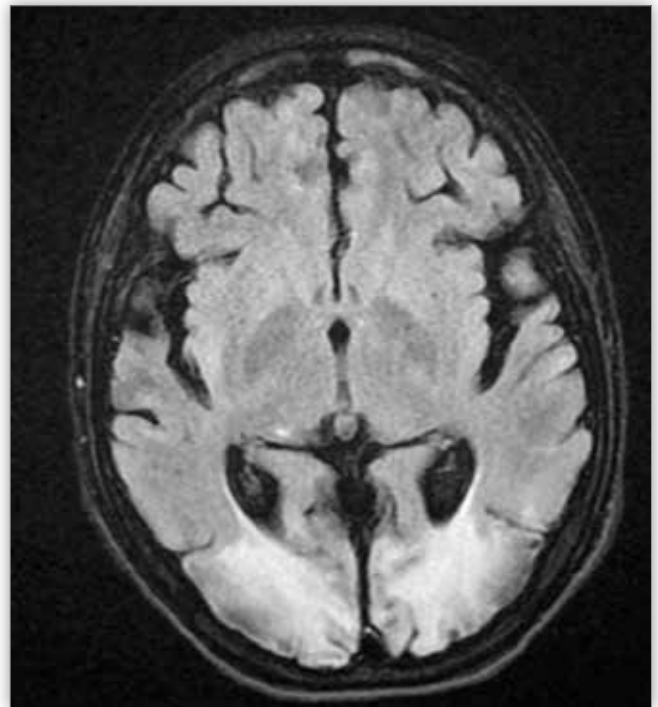
Snellena) była obniżona i w obojgu oczach wynosiła 0,1 w najlepszej korekcji okularowej (OP -0,75 Dsph/-1,75 Dcyl ax 20°; OL -0,50 Dsph/-1,50 Dcyl ax 161°). W badaniu pośrednim dna oka wykazano znaczne rozrzedzenie siatkówki z wąskimi naczyniami tętniczymi, wobec braku zmian w RPE, oraz dekoloryzację skroniowej części tarczy n. II (ryc. 3., 4.). W perimetrii kinetycznej potwierdzono jednoimienny ubytek połowiczny obu pól widzenia: od strony nosowej w OP oraz od strony skroniowej i nosowej w OL, wobec zachowanego szczątkowego pola widzenia w OL od nosa (ryc. 5.). Wysłunięto podejrzenie uszkodzenia górnego pa-



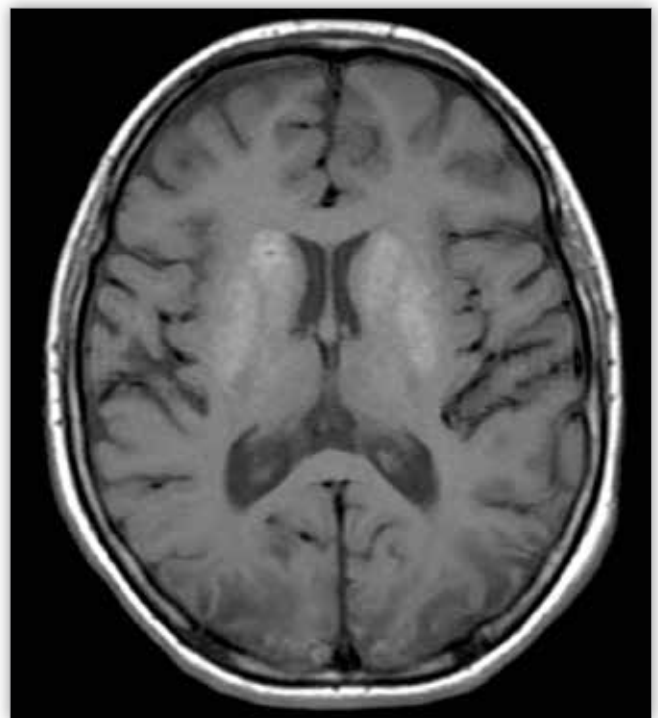
Ryc. 7. Wynik badania GDx.
Fig. 7. GDx findings.



Ryc. 8. Wynik badania perymetrii kinetycznej oka prawego i oka lewego (29.02.2012).
Fig. 8. Kinetic perimetry of the right and left eye (29.02.2012).



Ryc. 9. Wynik badania rezonansu magnetycznego głowy typu Flair (25.08.2015).
Fig. 9. Flair MRI of the head (25.08.2015).



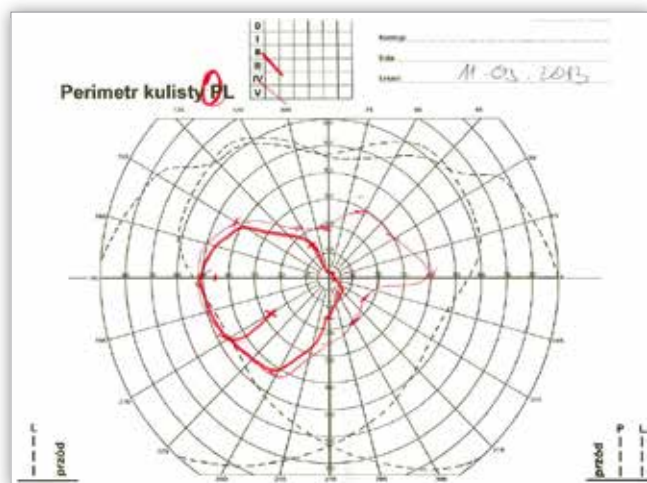
Ryc. 10. Wynik badania rezonansu magnetycznego głowy typu SE (25.08.2015).
Fig. 10. SE MRI of the head (25.08.2015).

sma promienistości wzrokowej oraz kory wzrokowej. W badaniu dopplerowskim potwierdzono zaburzenia przepływu krwi w tętnicach pozagałkowych w obojgu oczach. Wartości prędkości skurczowej i rozkurczowej były obniżone – z przewagą zmian w OL (tętnica oczna, tętnica środkowa siatkówki i tętnica rzęskowa tylna boczna). Wartość oporu obwodowego w naczyniach pozagałkowych oka lewego wykazywała wyższe wartości o około 30% w porównaniu do oka prawego (ryc. 6.).

Wyniki kolejnych badań, wykonywanych w okresach między napadami udarowymi, potwierdzały utrzymywanie się niezmięnionej ostrości wzroku w obojgu oczach V OP/OL 0,2 cc wł.

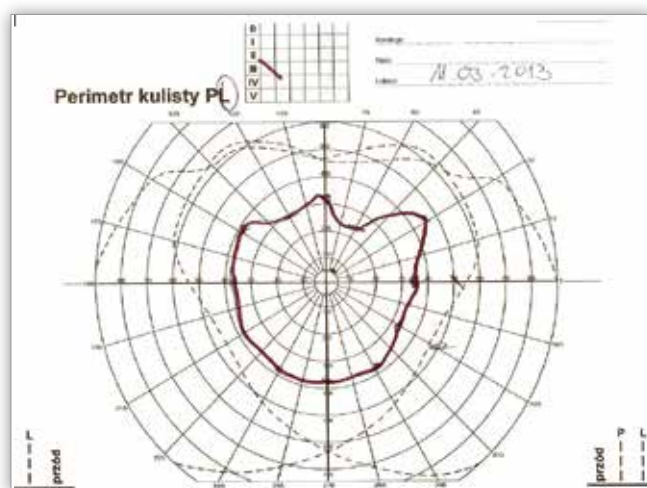
(-0,75 Dsph/-1,0 Dcyl ax 167°). Wyniki badań elektrofizjologicznych mfERG nie potwierdziły obecności retinopatii barwnikowej, a wyniki badania GDx nie potwierdziły uszkodzenia włókien n. II (ryc. 7.). Stopniowo obserwowano poszerzenie obszarów pola widzenia i jednoczesne zachowanie obwodowego zawężenia o około 30° w obojgu oczach (ryc. 8.).

W kolejnych trzech latach obserwacji dziecko kilkakrotnie hospitalizowano z powodu wielokrotnych napadów drgawko-



Ryc. 11. Wynik badania perimetrii kinetycznej oka prawego (11.03.2013).

Fig. 11. Kinetic perimetry of the right eye (11.03.2013).



Ryc. 12. Wynik badania perimetrii kinetycznej oka lewego (11.03.2013).

Fig. 12. Kinetic perimetry of the left eye (11.03.2013).

wych, bólów głowy, wymiotów, zaburzeń widzenia, zaburzeń czucia oraz drętwienia kończyn górnych i dolnych z ich przejściowym niedowładem. Wyniki badań laboratoryjnych wskazywały na kwasicę mleczanową, okresy przejściowej hiperglikemii, niedokrwistość normocytarną oraz niedoczynność tarczycy. Badania ultrasonograficzne serca potwierdziły kardiomiopatię. W badaniu rezonansu magnetycznego (Magnetic Resonance Imaging – MRI) OUN wykazano liczne, drobne korowe ogniska zawału w płatach czołowych, ciemieniowych i skroniowych oraz rozległe, symetryczne jamy poudarowe w płatach potylicznych, a ponadto uogólnione zaniki korowe mózgowia i zaawansowane zmiany zanikowe w mózdku (ryc. 9., 10.). Te zmiany współistniały z dalszym zawężaniem pola widzenia w OP (do 40°) oraz ubytkiem połowicznym po lewej stronie (ryc. 11., 12.).

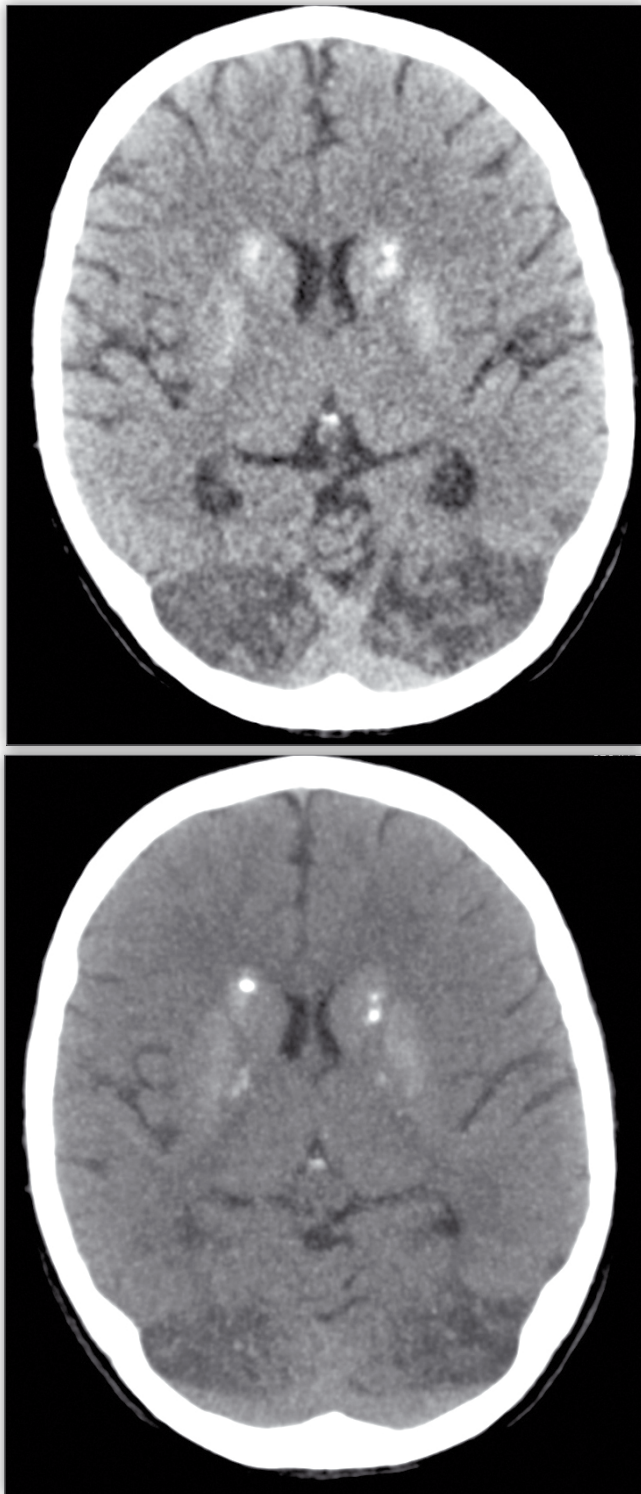
Omówienie

Rozpoznanie zespołu MELAS opiera się na charakterystycznych cechach klinicznych tego zespołu potwierdzonych badaniem genetycznym. Objawy choroby we wczesnych jej stadiach są tak różnorodne, że przysparzają trudności w ustaleniu związku między „klinika” a fizjopatologią, jak dotąd nie zostało to w pełni wyjaśnione. Ten zespół jest chorobą wielona-

rządową z różnorodną kliniczną prezentacją objawów, spośród których najczęściej ($\geq 90\%$) występują epizody udaropodobne, demencja, napady padaczkowe i kwasica mleczanowa, a także stwierdza się obecność włókien szmatowatych w obrazie histologicznym oraz nietolerancję wysiłku fizycznego (6). Epizody udaropodobne typowo występują w młodym wieku, są jednym z kryteriów diagnostycznych i oczekuje się, że wszyscy pacjenci mają ich kliniczną manifestację (7, 8). Zazwyczaj towarzyszą im wymioty, bóle głowy, drgawki, zaburzenia narządu wzroku, rzadziej drętwienie, afazja, porażenie połowiczne lub niedowidzenie połowiczne (9). Wszystkie te objawy wystąpiły u naszej pacjentki. Badania TK oraz MRI wykazały obszary zawałowe tkanki nerwowej, w późniejszym czasie atrofię i zwapnienia, szczególnie w jądrach podstawy (ryc. 13., 14.). Zmiany o takiej lokalizacji w tkance nerwowej mogły wskazywać na źródło zaburzeń emocjonalnych, poznawczych oraz behawioralnych, które obserwowano u młodej pacjentki.

Zgodnie z piśmiennictwem konwencjonalne badania radiologiczne ujawniają uszkodzenia głównie w istocie szarej mózgu, które mogą być jedno- lub obustronne (10). Zawały występują zwykle w tylnej części płata skroniowego, płatach ciemieniowym oraz potylicznym (6), również to potwierdzono w omawianym przypadku. Na podstawie oceny klinicznej epizody udaropodobne u pacjentów z zespołem MELAS są nie do odróżnienia od tych podawanych przez pacjentów z ostrym udarem niedokrwinnym, ale patogenezą tych zmian jest inna i jak dotąd nie w pełni wyjaśniona. Obszary objęte zawałem nie odpowiadają typowym obszarom dystrybucji naczyniowej, a to sugeruje, że etiologia tych zdarzeń wiąże się z patologią małych naczyń. Dowodem na naczyniopochodne podłoże choroby są obniżone wartości prędkości przepływu krwi w tętnicach pozagąłkowych w obrazie USG kolor Doppler i wzrost oporu naczyniowego w krążeniu pozagąłkowym z nasileniem tych zmian po stronie lewej. Defekty w perimetrii kinetycznej wykazywały cechy postępującego, koncentrycznego zawężania pola widzenia, silniej wyrażone w OP z ubytkiem połowicznym od strony nosowej w tym oku, również to odpowiadało rozszanym, postępującym zmianom obrzękowym i wtórnie niedokrwinnym tkanki mózgowej. U podstawy tych zaburzeń leżą dwie hipotezy: tzw. angiopatia mitochondrialna powodowana przez dysfunkcję mitochondriów w komórkach mięśni gładkich małych naczyń mózgowych i prowadząca do ich zamknięcia, niedokrwienia i w efekcie do utraty neuronów (11, 12), oraz tzw. cytopatia mitochondrialna powodująca dysfunkcję energetyczną tkanki nerwowej i uszkodzenie komórek nerwowych (13, 14). Mutacje w obrębie mtDNA prowadzą do obniżonej produkcji ATP, a typowe dla tej choroby objawy pojawiają się w tkankach o wysokim metabolizmie (15), a więc w tkance mięśniowej oraz nerwowej, do której możemy zaliczyć również siatkówkę.

Zespół MELAS związany z punktową mutacją mtDNA nukleotydu 3243 może być przyczyną szerokiego spektrum objawów ocznych, zależnych od wieku pacjenta i ilości zmutowanego mitochondrialnego DNA w tkance. Poziom mtDNA zazwyczaj jest odmienny w różnych tkankach u pacjentów z zespołem MELAS, to jest związane z mutacją w genie kodującym tRNA dla leucyny (UUR) (16). W opisywanym przypadku powikłania okulistyczne były różnorodne: od całkowitego zaniewidzenia do ubytków w polu widzenia. Zaniewidzenia były przejściowe, utrzymujące



Ryc. 13, 14. Wynik badania tomografii komputerowej głowy (2012).
Fig. 13, 14. Computed Tomography of the head (2012).

się od kilku godzin do kilku dni. Ubytki w polu widzenia miały różnorodny charakter – zmienny i przejściowy, i były skutkiem przemijających epizodów obrzękowego uszkodzenia kory wzrokowej, cofające się po typowym leczeniu zmniejszającym parametry kwasicy mleczanowej. W początkowym stadium choroby jednoimienny ubytek połowiczny lewostronny nie korelował z uszkodzeniem kory mózgowej uwidocznionym w badaniu TK, to mogło być związane z przejściowym i zmiennie ewoluującym

obrzękiem tkanki nerwowej lewej części mózgu i stopniowo rozwijającym się stanem chorobowym w prawym płacie potylicznym. Kolejno ognisko udarowe pojawiło się również w prawym płacie potylicznym (ubytek połowiczny jednoimienny lewostronny).

W badaniu dna oka oraz w badaniu mfERG nie odnotowano charakterystycznych dla zespołu MELAS zmian siatkówkowych. Według danych z piśmiennictwa nie wyjaśniono dotąd, czy zaburzenia siatkówki związane z punktową mutacją mtDNA są poszczególnymi etapami ewolucji zmian choroby, czy odpowiadają odrębnym fenotypom. Nosiciele mutacji jednak mogą wykazywać szeroki zakres fenotypu siatkówkowego, czasami z minimalnymi lub nieobecnymi zmianami systemowymi. Korelacja zmian w obrębie RPE i zmian systemowych nadal pozostaje niewyjaśniona. Retinopatia może być wynikiem pierwotnego zaburzenia czynności fotoreceptorów, pierwotnej dysfunkcji RPE lub dysfunkcji tych obu warstw siatkówki. Nie wiadomo, czy te dwie warstwy komórkowe są w równym stopniu podatne na zmiany chorobowe wobec współistnienia mutacji 3243A>G mtDNA, czy też uszkodzenie fotoreceptorów jest skutkiem zaburzeń w obrębie RPE. U naszej pacjentki z powodu napadów padaczkowych nie można było wykonać powtórnych badań elektrofizjologicznych, zgodnie z zaleceniami neurologa. Nie jest wykluczone, że w długoterminowej obserwacji ujawniłyby się zmiany typowe dla występującej w zespole MELAS retinopatii barwnikowej.

Dotychczas nie opracowano skutecznego leczenia przyczynowego zespołu MELAS, wciąż trwają poszukiwania nowych metod terapii chorób mitochondrialnych. W terapii jest stosowana L-arginina, która zwiększa dynamikę mikrokrążenia, redukuje uszkodzenie tkanek związane z niedokrwieniem, zmniejsza ciężkość i częstość epizodów udaropodobnych oraz obniża stężenie mleczanów (17). Objawowe leczenie farmakologiczne epizodów udaropodobnych obejmuje leczenie przeciwpadaczkowe, kiedy współwystępują drgawki (wówczas jest przeciwwskazane stosowanie kwasu walproinowego), leczenie przeciwbólowe, jeśli epizodom towarzyszy silny ból głowy, oraz podanie pacjentom leków przeciwpsychotycznych lub uspokajających w sytuacjach splątania, pobudzenia, niepokoju czy nadpobudliwości (18). Ze względu na towarzyszący chorobom mitochondrialnym stres oksydacyjny spowodowany zwiększoną produkcją reaktywnych form tlenu w mitochondriach pacjentom podaje się akceptory elektronów takie jak witamina C, witamina E, bursztynian oraz inne związki antyoksydacyjne: preparaty koenzymu Q10 i glutation (19, 20). W terapii zespołu MELAS oraz innych zaburzeń mitochondrialnych pomocne są ćwiczenia wytrzymałościowe i odpornościowe (21).

Wnioski

Wielonarządowe powikłania pierwotnych zmian udaropodobnych w przebiegu kwasicy mleczanowej, szczególnie u młodych pacjentów, wymagają wielospecjalistycznej opieki lekarskiej. Zalecenia obejmują regularne monitorowanie w celu oceny progresji choroby lub/i pojawiania się nowych jej objawów. Rekomendowane są coroczne konsultacje okulistyczne, audiologiczne, kardiologiczne (elektrokardiogram i echokardiografia), neurologiczne oraz endokrynologiczne (glikemia na czczo oraz stężenie TSH) (22). Przebieg schorzenia jest zazwyczaj niekorzystny. W opisywanym przypadku poważne powikłania w zespole MELAS były przyczyną zgonu dziecka w 14. roku życia.

Piśmiennictwo:

1. El-Hattab AW, Hsu JW, Emrick LT, Wong L-JC, Craigen WJ, Jahoor F, et al.: *Restoration of impaired nitric oxide production in MELAS syndrome with citrulline and arginine supplementation*. Molecular Genetics and Metabolism. 2012;105(4): 607–614.
2. Koga Y, Akita Y, Nishioka J, Yatsuga S, Povalko N, Katayama K, et al.: *MELAS and L-arginine therapy*. Mitochondrion. 2007; 7(1): 133–139.
3. Kobayashi Y, Momoi MY, Tominaga K, Momoi T, Nihei K, Yanagisawa M, et al.: *A point mutation in the mitochondrial tRNA(Leu) (UUR) gene in MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes)*. Biochemical and Biophysical Research Communications. 1900; 173(3): 816–822.
4. El-Hattab AW, Adesina AM, Jones J, Scaglia F: *MELAS syndrome: Clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options*. Molecular Genetics and Metabolism. 2015; 116(1): 4–12.
5. Daruich A, Matet A, Borruat F-X: *Macular dystrophy associated with the mitochondrial DNA A3243G mutation: pericentral pigment deposits or atrophy? Report of two cases and review of the literature*. BMC Ophthalmology. 2014; 14(1): 77.
6. Hirano M, Pavlakis SG: *Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS): current concepts*. Journal of Child Neurology. 1994; 9(1): 4–13.
7. Hirano M, Ricci E, Koenigsberger MR, Defendini R, Pavlakis SG, deVivo DC, et al.: *Melas: an original case and clinical criteria for diagnosis*. Neuromuscular Disorders. 1992; 2(2): 125–135.
8. Yatsuga S, Povalko N, Nishioka J, Katayama K, Kakimoto N, Matsuishi T, et al.: *MELAS: a nationwide prospective cohort study of 96 patients in Japan*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) General Subjects. 2012; 1820(5): 619–624.
9. Nyhan WL, Barshop BA, Ozand PT: *Mitochondrial encephalomyelopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS). Clinical Abnormalities*. Atlas of Metabolic Diseases. 2005, 2 edition: 336–341.
10. Tschampa HJ, Urbach H, Greschus S, Kunz WS, Kornblum C: *Neuroimaging characteristics in mitochondrial encephalopathies associated with the m.3243A>G MTTL1 mutation*. Journal of Neurology. 2013; 260(4): 1071–1080.
11. Ohama E, Ohara S, Ikuta F, Tanaka K, Nishizawa M, Miyatake T: *Mitochondrial angiopathy in cerebral blood vessels of mitochondrial encephalomyopathy*. Acta Neuropathologica. 1987; 74(3): 226–233.
12. Sakuta R, Nonaka I: *Vascular involvement in mitochondrial myopathy*. Annals of Neurology. 1989; 25(6): 594–601.
13. Iizuka T, Sakai F, Suzuki N, Hata T, Tsukahara S, Fukuda M, et al.: *Neuronal hyperexcitability in stroke-like episodes of MELAS syndrome*. Neurology. 2002; 59(6): 816–824.
14. Sparaco M, Bonilla E, DiMauro S, Powers JM: *Neuropathology of mitochondrial encephalomyopathies due to mitochondrial DNA defects*. Journal of Neuropathology & Experimental Neurology. 1993; 52(1): 1–10.
15. Chinnery PF, Hudson G: *Mitochondrial genetics*. British Medical Bulletin. 2013; 106(1): 135–159.
16. Goto YI, Horai S, Matsuoka T, Koga Y, Nihei K, Kobayashi M, et al.: *Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke like episodes (MELAS) A correlative study of the clinical features and mitochondrial DNA mutation*. Neurology. 1992; 42(3): 545–545.
17. Koga Y, Akita Y, Junko N, Yatsuga S, Povalko N, Fukiyama R, et al.: *Endothelial dysfunction in MELAS improved by L-arginine supplementation*. Neurology. 2006; 66(11): 1766–1769.
18. Finsterer J: *Stroke and stroke-like episodes in muscle disease*. The Open Neurology Journal. 2012; 6(1): 26–36.
19. DiMauro S, Hirano M, Schon EA: *Approaches to the treatment of mitochondrial diseases*. Muscle & Nerve. 2006; 34(3): 265–283.
20. Kerr DS: *Treatment of mitochondrial electron transport chain disorders: a review of clinical trials over the past decade*. Molecular Genetics and Metabolism. 2010; 99(3): 246–255.
21. Horvath R, Gorman G, Chinnery PF: *How can we treat mitochondrial encephalomyopathies? Approaches to therapy*. Neurotherapeutics. 2008; 5(4): 558–568.
22. Di Mauro S, Hirano M: *MELAS*. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2013 [citado 21 nov 2013]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1233/>

Praca wpłynęła do Redakcji 21.09.2016 r.(KO-00085-2016)
Zakwalifikowano do druku 03.01.2017 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr hab. n. med. Monika Modrzejewska, prof. PUM
Katedra i Klinika Okulistyki SPSK nr 2 PUM w Szczecinie
al. Powstańców Wielkopolskich 72
70-111 Szczecin
e-mail: monika_modrzej@op.pl