

© Коллектив авторов, 2016

Е.А. Николаева, М.И. Яблонская, М.Н. Харабадзе

## СТРУКТУРА ГЕТЕРОГЕННЫХ ФОРМ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ БОЛЕЗНЕЙ У ДЕТЕЙ ПО ДАННЫМ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ КЛИНИКИ\*

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева»  
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, РФ

Чрезвычайное разнообразие клинических проявлений митохондриальных болезней обуславливает значительные трудности их диагностики. Проведено клиническое и лабораторное обследование 69 детей в возрасте от 1 года до 16 лет, страдающих разными формами митохондриальных заболеваний. Больные были разделены на две группы: 1-ю составили 46 детей с мутациями митохондриальной ДНК, 2-ю – 23 ребенка с мутациями генов ядерного генома. Обследование показало выраженный клинический полиморфизм митохондриальной патологии, позволило идентифицировать мутации митохондриальной и ядерной ДНК и установить наиболее часто встречающиеся заболевания в каждой группе. У больных с мутациями митохондриального генома наиболее часто наблюдались синдромы Кернса–Сейра и MELAS. Мутации в ядерно-кодируемых генах чаще обуславливали синдром Ли и лейкоэнцефалопатию с поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным уровнем лактата в мозговой ткани (LBSL). Выявление генного дефекта у пробанда дает возможность осуществлять пренатальную диагностику и медико-генетическое консультирование членов семьи.

**Ключевые слова:** дети, митохондриальные заболевания, клинический полиморфизм, генетическая гетерогенность, частые фенотипы, мутации ядерной и митохондриальной ДНК.

**Цит.:** Е.А. Николаева, М.И. Яблонская, М.Н. Харабадзе. Структура гетерогенных форм митохондриальных болезней у детей по данным генетической клиники. *Педиатрия*. 2017; 96 (1): 151–156.

Е.А. Nikolaeva, M.I. Yablonskaya, M.N. Kharabadze

## THE STRUCTURE OF HETEROGENEOUS FORMS OF MITOCHONDRIAL DISEASES IN CHILDREN ACCORDING TO GENETIC DEPARTMENT DATA

Clinical Research Institute of Pediatrics named after acad. Y.E. Veltischev, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Extraordinary variety of mitochondrial diseases clinical manifestations causes significant difficulties for their diagnosis. A clinical and laboratory examination of 69 children aged from

\*Авторы выражают благодарность сотрудникам лаборатории наследственных болезней обмена веществ и ДНК-диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Центра молекулярной генетики и генетической лаборатории Генотек за помощь в проведении молекулярно-генетических исследований и анализе полученных результатов ДНК-диагностики.

### Контактная информация:

**Николаева Екатерина Александровна** – д.м.н., главный научный сотрудник отдела наследственных и врожденных заболеваний с нарушением психики обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ  
Адрес: Россия, 125412, г. Москва, ул. Талдомская, 2  
Тел.: (495) 483-03-12, E-mail: enikolaeva@pedklin.ru  
Статья поступила 5.04.16, принята к печати 8.09.16.

### Contact Information:

**Nikolaeva Ekaterina Alexandrovna** – MD., senior researcher, Department of hereditary and congenital diseases with mental disorders, separate structural unit of Clinical Research Institute of Pediatrics named after acad. Y.E. Veltischev, Pirogov Russian National Research Medical University  
Address: Russia, 125412, Moscow, Taldomskaya str., 2  
Tel.: (495) 483-03-12, E-mail: enikolaeva@pedklin.ru  
Received on Apr. 5, 2016, submitted for publication on Sep. 8, 2016.

1 year to 16 years with different forms of mitochondrial diseases was performed. Patients were divided into two groups: 1 group consisted of 46 children with mitochondrial DNA mutations, 2 group – 23 children with nuclear genome genes mutations. The examination revealed distinct clinical polymorphism of mitochondrial pathology, allowed to identify mitochondrial and nuclear DNA mutations and to define the most common diseases in each group. Patients with mitochondrial genome mutations most commonly had Kearns–Sayre syndrome and MELAS. Mutations in nuclear encoded genes often cause Leigh syndrome and leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord lesions and an increased level of lactate in the brain tissue (LBSL). Identification of a gene defect in the proband gives an opportunity to carry out prenatal diagnosis and medicogenetic consultation of family members.

**Keywords:** children, mitochondrial diseases, clinical polymorphism, genetic heterogeneity, frequent phenotypes, mutations of nuclear and mitochondrial DNA.

**Quote:** E.A. Nikolaeva, M.I. Yablonskaya, M.N. Kharabadze. The structure of heterogeneous forms of mitochondrial diseases in children according to genetic department data. *Pediatrics*. 2017; 96 (1): 151–156.

Несмотря на достижения медицинской генетики последних лет и интенсивное внедрение результатов исследований в практику здравоохранения, диагностика митохондриальных заболеваний представляет для педиатров значительные трудности. Эти состояния относительно недавно были выделены в особую группу наследственной патологии человека, обусловленной первичными генетическими дефектами клеточного энергообмена. Заболевания характеризуются преимущественным поражением нервной и мышечной систем, не менее чем в половине случаев в процесс вовлекаются внутренние органы (сердце, печень, почки), эндокринная система и органы чувств [1].

Клинические проявления чрезвычайно разнообразны и представлены большим числом симптомокомплексов, или клинических фенотипов. Известен ряд митохондриальных клинических синдромов с определенным сочетанием признаков (синдромы Кернса–Сейра, MELAS, MERRF и др.), их диагностика обычно не вызывает затруднения. Однако многие клинические фенотипы имеют неспецифическую симптоматику, характеризующуюся прежде всего вовлечением ЦНС и мышечной системы (энцефаломиопатия), при этом указанные состояния могут быть обусловлены различными дефектами ядерной и митохондриальной ДНК [2, 3]. Такие формы митохондриальных заболеваний имеют большое фенотипическое сходство с болезнями другой природы – нейродегенеративными, нервно-мышечными, болезнями соединительной ткани, дефектами обмена жирных кислот и др. В связи с этим многие авторы указывают на важность генетической верификации диагноза, что дает возможность оказания эффективной медико-генетической помощи [4-6].

Цель исследования – клинический анализ гетерогенных форм митохондриальных заболеваний и выделение наиболее часто встречающихся фенотипов.

#### Материалы и методы исследования

В отделе психоневрологии и наследственных заболеваний с нарушением психики НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева в течение

2008–2015 гг. под наблюдением находились 69 детей, страдавших разными формами митохондриальных заболеваний. Возраст пациентов – от 1 года до 16 лет, подавляющее большинство было старше 5 лет.

При комплексном обследовании больных для установления диагноза были использованы клинические и лабораторные методы. В клинике проведены неврологическое, психологическое, кардиологическое и другие обследования с применением функциональных и радиологических методов. Лабораторные методы включали определение в крови КЩС, уровня молочной и пировиноградной кислот, глюкозы, креатинкиназы, трансаминаз, убихинона (метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с детектированием в УФ диапазоне), показателей карнитина (метод тандемной масс-спектрометрии), экскреции органических кислот (метод газовой хроматографии). Молекулярно-генетическое обследование проведено у 56 (81,2%) пациентов: у большинства больных (53 ребенка) – в лаборатории наследственных болезней обмена веществ и ДНК-диагностики МГНЦ, у 3 детей – в Центре молекулярной генетики и лаборатории Генотек [7]. При отсутствии молекулярно-генетической верификации диагноз устанавливали на основании совокупности клинических, нейрорадиологических (при синдроме Ли), биохимических данных, результатов анализа экскреции органических кислот (при синдроме Барта).

Клинико-генетическое обследование больных проводили с информированного согласия родителей. Исследование выполнено с соблюдением этических норм и получило одобрение Локального этического комитета ОСП «НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» (протокол № 5 от 1 июля 2016 г.).

#### Результаты и их обсуждение

По результатам обследования у 46 (2/3) детей были диагностированы заболевания, обусловленные мутациями митохондриальной ДНК (мтДНК) – они составили 1-ю группу. У 23 (1/3) пациентов установлены митохондриальные заболевания, контролируемые ядерной ДНК (ядДНК) – 2-я группа.

Распределение больных (n=46) 1-й группы по отдельным формам патологии представлено в табл. 1. Самую большую подгруппу составили

Распределение детей (n=46) 1-й группы (мутации мтДНК) по отдельным формам патологии

Нозологическая форма	Количество детей/из них обследовано молекулярно-генетически (%)	Мутация
Синдром Кернса–Сейра	23/18 (78%)	Крупная делеция
MELAS	14/11 (79%)	m.3243A>G гена <i>MTTL1</i>
MERRF	2/2 (100%)	m.8344A>G гена <i>MTTK</i>
MILS	2 (2) (100%)	m.10191T>C гена <i>MTND3</i> ; m.8839G>C гена <i>MTATP6</i>
Энцефаломиопатия с кардиомиопатией	2 (2) (100%)	m.8362T>G гена <i>MTTK</i> ; m.8363G>A гена <i>MTTK</i>
Энцефаломиопатия с пирамидно-экстрапирамидным синдромом	2 (2) (100%)	m.3945C>A гена <i>MTND1</i>
NARP	1 (100%)	m.8993T>C гена <i>MTATP6</i>

MELAS – митохондриальная энцефаломиопатия, лактат-ацидоз, инсультоподобные состояния; MERRF – миоклонус-эпилепсия, «рваные» красные мышечные волокна; MILS – митохондриально наследуемый синдром Ли; NARP – нейропатия, атаксия, пигментный ретинит.

дети с синдромом Кернса–Сейра (23 ребенка – 50%), у 19 из них была выявлена полная форма синдрома, у 4 – неполная форма (без атаксии или поражения сердца). У 17 из 18 обследованных обнаружена крупная делеция мтДНК.

2-ю по количеству подгруппу составили дети с синдромом MELAS (митохондриальная энцефаломиопатия, лактат-ацидоз, инсультоподобные состояния), диагностированный у 14 пациентов (30%). У 10 из 11 обследованных выявлена характерная для этого заболевания мутация m.3243A>G гена *MTTL1* транспортной РНК лейцина.

Остальные клинические фенотипы митохондриальной патологии выявлены в единичных случаях: синдром MERRF (миоклонус-эпилепсия, «рваные» красные мышечные волокна) – у 2 детей с мутацией m.8344A>G гена *MTTK* транспортной РНК лизина; митохондриально наследуемый синдром Ли – у 2 детей с мутациями в генах *MTND3* и *MTATP6* субъединиц дыхательных комплексов I и V (m.10191T>C и m.8839G>C соответственно); митохондриальная энцефаломиопатия с кардиомиопатией – у 2 детей с мутациями m.8362T>G и m.8363G>A с заменой соседних нуклеотидов гена *MTTK* транспортной РНК лизина; митохондриальная энцефаломиопатия с пирамидно-экстрапирамидным синдромом – у 2 sibсов с мутацией m.3945C>A гена *MTND1* 1-й субъединицы дыхательного комплекса I, синдром NARP (нейропатия, атаксия, пигментный ретинит) у одного ребенка с мутацией m.8993T>C гена *MTATP6* 6-й субъединицы дыхательного комплекса V.

В целом, молекулярно-генетически были обследованы 38 из 46 больных; только в двух случаях (по одному ребенку с синдромами Кернса–Сейра и MELAS) мутации не были выявлены. Анализ характера мутаций мтДНК показал, что делеции мтДНК и точковые мутации встречались приблизительно одинаково часто: 17 и 19 случаев соответственно. При точковых мутациях преобладали (составляя  $\frac{3}{4}$ ) мутации генов

транспортных РНК лейцина (у 11 больных) и лизина (у 4 больных). При дефектах субъединиц дыхательных комплексов страдали комплексы I и V. По-видимому, такое распределение было связано с возрастом наблюдавшихся в нашем отделении пациентов, который в большинстве случаев превышал 5 лет. Тогда как, по данным литературы, у детей раннего возраста преобладают мутации генов дыхательных субъединиц I комплекса [8]. По-видимому, мутации генов, контролирующих дыхательную цепь, ведут к более тяжелым биоэнергетическим расстройствам с более ранними клиническими проявлениями, чем мутации генов, участвующих в синтезе митохондриального белка.

При клиническом анализе фенотипических проявлений было обращено внимание на двух девочек, страдавших митохондриальной энцефаломиопатией с дилатационной кардиомиопатией, у которых были идентифицированы точковые мутации, затрагивающие соседние нуклеотиды в гене *MTTK* – m.8362T>G и m.8363G>A. Общие проявления у пациентов: слабость, утомляемость, миопатический синдром, атаксия, кардиомиопатия, лактатацидоз. В то же время отмечены существенные различия: у первой девочки наблюдались относительно более поздняя манифестация (с 5 лет), выраженная полисистемность поражения с наличием характерных для митохондриальной патологии признаков – офтальмопарез, тугоухость, пигментный ретинит, тяжелый лактат-ацидоз (рН 7,21; гиперлактатацидемия до 15 ммоль/л; норма до 2,2 ммоль/л). Митохондриальный генез болезни не вызывал сомнения еще до получения молекулярного подтверждения. У другого ребенка первые признаки в виде задержки развития появились в возрасте 1,5 лет, болезнь протекала по типу энцефаломиопатии и требовала дифференциальной диагностики прежде всего с нейродегенеративными заболеваниями. Кардиомиопатия проявилась позже, в возрасте 8 лет. Значимым

Распределение детей (n=23) 2-й группы (мутации ядДНК) по отдельным формам патологии

Нозологическая форма	Количество детей/из них обследовано молекулярно-генетически (%)	Дефектные гены (количество детей)
Синдром Ли	12/9 (75)	<i>SURF1</i> (8); <i>PDHA1</i> (1)
LBSL	5/5 (100)	<i>DARS2</i>
Синдром Барта	2/1 (50)	<i>TAZ</i>
Синдром Альперса	1 (100)	<i>POLG1</i>
Фенотип, подобный прогрессирующей наружной офтальмоплегической энцефаломиопатии	1 (100)	<i>POLG1</i>
Энцефаломиопатия с резкой задержкой физического развития	1 (100)	<i>NDUFB9</i>
Синдром деплеции митохондриальной ДНК, тип 7	1 (100)	<i>C10ORF2</i> ( <i>Twinkle</i> )

LBSL – лейкоэнцефалопатия с поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным уровнем лактата в мозговой ткани.

диагностическим маркером служила гиперлактатацидемия до 6,7 ммоль/л. Представленные наблюдения подтверждают выраженный клинический полиморфизм митохондриальных заболеваний, даже при локализации мутаций в соседних нуклеотидах митохондриального гена.

Распределение больных 2-й (n=23) группы по отдельным формам патологии, обусловленной изменениями в ядДНК, представлено в табл. 2. Наибольшую подгруппу (более 1/2 наблюдений) составили 12 пациентов с синдромом Ли (у большинства установлены мутации гена *SURF1*, у одного мальчика – мутация в X-сцепленном гене субъединицы пируватдегидрогеназного комплекса). 2-ю подгруппу составили 5 детей с лейкоэнцефалопатией с поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным уровнем лактата в мозговой ткани (LBSL). У 2 мальчиков был диагностирован X-сцепленный синдром Барта. Остальные формы встречались у отдельных больных: синдром Альперса, офтальмоплегическая энцефаломиопатия, митохондриальная энцефаломиопатия с резкой задержкой физического развития, синдром деплеции мтДНК 7-го типа.

Заслуживает внимания тот факт, что у двух пациентов с одинаковой мутацией в гене ДНК-полимеразы гамма (*POLG1*) (L304R в гомозиготном состоянии) наблюдались разные клинические фенотипы митохондриальной энцефаломиопатии, обусловленной дефектами гена *POLG1*: синдром Альперса – у одного из них и фенотип, подобный офтальмоплегической энцефаломиопатии – у другого. Эти клинические фенотипы достаточно хорошо известны по данным литературы, патогенетически главным образом связаны с мутациями гена *POLG1*, различаются по критериям диагностики и имеют отдельные шифры согласно международной классификации наследственных болезней – OMIM. У наблюдавшихся нами больных общими признаками служили: мышечная слабость, утомляемость, миопатический синдром, атаксия, сухожильная гипорефлексия, гиперлактатацидемия, прогрес-

сирующее течение. Однако у первого ребенка преобладали рано манифестировавшие миоклонические абсансы и тонико-клонические приступы, определявшие тяжесть состояния; наблюдался инсультоподобный эпизод с исходом в гемипарез, позже появились частичный птоз верхних век, повышение экзогенности паренхимы печени. У второго пациента первым признаком болезни служил выраженный двусторонний птоз с полной офтальмоплегией, позже появились непереносимость физической нагрузки, атаксия, полинейропатия. Таким образом, несмотря на общность основной симптоматики, указывающей на митохондриальный генез патологии, у пациентов с гомозиготной мутацией L304R определялись различия клинических фенотипов. В этой связи обращают внимание сообщения А.Н. Наконен и соавт. [9] и S. Tang et al. [10]. Авторы наблюдали пациентов с одинаковым генотипом по гену *POLG1* (мутация W748S в гомозиготном состоянии), однако в первой группе (n=19) заболевание характеризовалось полиморфной аутосомно-рецессивной атаксией (основные клинические проявления – мозжечковая атаксия и дизартрия), а во второй группе (n=2) заболевание проявлялось как синдром MNGIE – мионейрогастроинтестинальная энцефалопатия, но без признаков энцефалопатии (основные проявления – псевдообструкция кишечника, вздутие живота, кахексия, мышечная гипотония, судороги, нарушение слуха). Эти наблюдения подтверждают возможность формирования разных клинических фенотипов при одинаковом генотипе по гену *POLG1*. Объяснения причин таких фенотипических различий в литературе нет. Имеются предположения о дополнительном влиянии полиморфных вариантов митохондриального генома. Однако вопрос остается дискуссионным и требует изучения. Эти наблюдения свидетельствуют о полиморфизме клинических проявлений митохондриальных заболеваний, связанных с дефектами не только мтДНК, но и ядДНК.

Анализируя представленные случаи, следует

отметить, что молекулярно-генетическое обследование получили 19 из 23 детей 2-й группы. Наиболее часто идентифицировались мутации в генах *SURF1*, *DARS2* и *POLG1*.

У двух пациентов с тяжелой энцефаломиопатией были обнаружены редко встречающиеся дефекты – мутации гена *NDUFB9* (второй случай в мире) и гена *Twinkle* (второй случай в РФ). Клинические проявления у этих детей раннего возраста не отличались строгой специфичностью – выраженная задержка психомоторного развития, дефицит массы тела, приступы рвоты; в то же время у ребенка с мутациями гена *Twinkle* был зарегистрирован лактат-ацидоз. Мутации в указанных генах были выявлены при проведении полноэкзомного секвенирования, это подтверждает информативность данного исследования, особенно для верификации заболеваний, характеризующихся недостаточно специфичной симптоматикой и генетической гетерогенностью [5, 11, 12].

### Заключение

Таким образом, проведенный клинический анализ позволил выделить наиболее часто встречающиеся фенотипы митохондриальной патологии (по данным специализированной клиники): синдромы Кернса–Сейра, MELAS, Ли. Среди митохондриальных заболеваний преобладали состояния, вызванные дефектами мтДНК, составляя  $\frac{2}{3}$ . В то время как, согласно мнению исследователей, в детском возрасте, по-видимому, более часто встречается патология, ассоциированная с мутациями генов ядДНК, контролирующей функцию митохондрий. Такое несоответствие обусловлено трудностью диагностики ядерно кодируемых форм. Это связано с большим количеством генов ядДНК, отвеча-


ющих за нормальную работу митохондрий, а также с недостаточной специфичностью клинических проявлений, вследствие чего в большинстве случаев на основании клинико-лабораторных данных практически невозможно разделить пациентов по генетическому дефекту [12–14].

Анализируя диагностированные у наблюдавшихся пациентов клинические фенотипы, следует отметить, что ряд нозологических форм (синдромы Кернса–Сейра, Ли, Барта, лейкоэнцефалопатия с поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным уровнем лактата в мозговой ткани) имели достаточно четкие клинико-лабораторные критерии диагностики – совокупность клинических признаков, данные МРТ головного мозга, экскреции органических кислот. Эти больные обоснованно направлялись на конкретное молекулярно-генетическое исследование. Однако диагностика других форм патологии (энцефаломиопатия с кардиомиопатией, энцефаломиопатия с пирамидно-экстрапирамидным синдромом, энцефаломиопатия с резкой задержкой физического развития, синдром деплеции мтДНК 7) была связана с длительным и достаточно широким дифференциально-диагностическим поиском и требовала использования молекулярных методов с охватом большого числа генов и анализом не только часто встречающихся, но и редких генных мутаций. Ввиду отсутствия эффективного лечения при большинстве форм митохондриальных болезней особая ответственность возлагается на медико-генетическое консультирование членов семьи и возможности пренатальной диагностики, что предполагает точное выявление генного дефекта у пробанда.

**Источник финансирования:** дополнительная финансовая поддержка отсутствовала.

### Литература

1. DiMauro S, Schon EA. Mitochondrial respiratory-chain diseases. *N. Engl. J. Med.* 2003; 26 (348): 2656–2668.
2. Scharfe C, Lu HH, Neuenburg JK, Allen EA, Li G-C, Klopstock T, Cowan TM, Enns GM, Davis RW. Mapping gene associations in human mitochondria using clinical disease phenotypes. *PLoS. Comput. Biol.* 2009; 5 (4): 1000374.
3. Николаева Е.А., Новиков П.В. Проблема диагностики и дифференциальной диагностики митохондриальных заболеваний у детей. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2014; 93 (6): 75–83.
4. DaRe JT, Vasta V, Penn J, Tran NT, Hahn SH. Targeted exome sequencing for mitochondrial disorders reveals high genetic heterogeneity. *B.M.C. Med. Genet.* 2013; 14: 118. doi: 10.1186/1471-2350-14-118.
5. Lieber DS, Calvo SE, Shanahan K, Slate NG, Liu S, Hershman SG, Gold NB, Chapman BA, Thorburn DR, Berry GT, Schmahmann JD, Borowsky ML, Mueller DM, Sims KB, Mootha VK. Targeted exome sequencing of suspected mitochondrial disorders. *Neurology.* 2013; 80 (19): 1762–1770.
6. McCormick E, Place E, Falk MJ. Molecular Genetic Testing for Mitochondrial Disease: From One Generation to the Next. *Neurotherapeutics.* 2013; 10 (2): 251–261.
7. Николаева Е.А., Цыганкова П.Г., Иткус Ю.С. и др. Гетерогенные формы митохондриальных болезней у детей. Тезисы VII съезда Российского общества медицинских генетиков. *Медицинская генетика.* 2015; 14 (3): 54.
8. Bannwarth S, Procaccio V, Lebre AS, Jardel C, Chaussebot A, Hoarau C, Maoulida H, Charrier N, Gai X, Xie HM, Ferre M, Fragaki K, Hardy G, Mousson de Camaret B, Marlin S, Dhaenens CM, Slama A, Rocher C, Paul Bonnefont J, Rötig A, Aoutil N, Gilleron M, Desquret-Dumas V, Reynier P, Ceresuela J, Jonard L, Devos A, Espil-Taris C, Martinez D, Gaignard P, Le Quan Sang KH, Amati-Bonneau P, Falk MJ, Florentz C, Chabrol B, Durand-Zaleski I, Paquis-Flucklinger V. Prevalence of rare mitochondrial DNA mutations in mitochondrial disorders. *J. Med. Genet.* 2013; 50 (10): 704–714.
9. Hakonen AH, Heiskanen S, Juvonen V, Lappalainen I, Luoma PT, Rantamäki M, Van Goethem G, Löfgren A, Hackman P, Paetau A, Kaakkola S, Majamaa K, Varilo T, Udd B, Kääriäinen H, Bindoff LA, Suomalainen A. Mitochondrial DNA Polymerase W748S Mutation: A Common Cause of Autosomal Recessive Ataxia with Ancient European Origin. *Am. J. Hum. Genet.* 2005; 77 (3): 430–441.
10. Tang S, Dimberg EL, Milone M, Wong LJ. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE)-like phenotype: an expanded clinical spectrum of POLG1 mutations. *J. Neurol.* 2012; 259 (5): 862–868.
11. Gotz A, Tyynismaa H, Euro L, Ellonen P, Hyötyläinen T, Ojala T, Hämäläinen RH, Tommiska J, Raivio T, Oresic M, Karikoski R, Tammela O, Simola KO, Paetau A, Tyni T, Suomalainen A. Exome sequencing identifies mitochondrial alanyl-tRNA synthetase mutations in infantile mitochondrial cardiomyopathy. *Am. J. Hum. Genet.* 2011; 88 (5): 635–642.
12. Rahman S, Thorburn DR. 189<sup>th</sup> ENMC International workshop Complex I deficiency: Diagnosis and treatment. 20–22 April 2012, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscular Disorders.* 2013; 23 (6): 506–515.
13. Calvo SE, Compton AG, Hershman SG, Lim SC, Lieber DS, Tucker EJ, Laskowski A, Garone C, Liu S, Jaffe DB, Christodolou J, Fletcher JM, Bruno DL, Goldblatt J,



*Dimauro S, Thornburn DR, Mootha VK. Molecular Diagnosis of Infantile Mitochondrial Disease with Targeted Next-Generation Sequencing. Sci. Transl. Med. 2012; 4: 118: 118ra10. doi: 10.1126/scitranslmed.3003310*

14. *Honzik T, Tesarova M, Magner M, Mayr J, Jesina*

*P, Vesela K, Wenchich L, Szentivayi K, Hansikova H, Sperl W, Zeman J. Neonatal onset of mitochondrial disorders in 129 patients: clinical and laboratory characteristics and a new approach to diagnosis. J. Inherit. Metab. Dis. 2012; 35: 749–759.*