

# 다양한 임상경과를 보인 멜라스(MELAS, mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episode) 증후군 2례

단국대학교 의과대학 단국대학교병원 소아청소년과<sup>1</sup>, 병리과<sup>2</sup>, 영상의학과<sup>3</sup>

최서열<sup>1</sup> · 이승호<sup>1</sup> · 명나혜<sup>2</sup> · 이영석<sup>3</sup> · 유지숙<sup>1</sup>

## Two Cases of MELAS Syndrome Manifesting Variable Clinical Courses

Seo Yeol Choi<sup>1</sup>, Seung-Ho Lee<sup>1</sup>, Na-Hye Myung<sup>2</sup>, Young-Seok Lee<sup>3</sup>, Jeesuk Yu<sup>1</sup>

Department of Pediatrics<sup>1</sup>, Pathology<sup>2</sup>, Radiology<sup>3</sup>, Dankook University Hospital, Dankook University College of Medicine, Cheonan, Korea

Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episode (MELAS) syndrome is one of mitochondrial encephalopathy. As the early clinical manifestations can be variable, it is important to suspect the disease, especially in patients with multiple organ dysfunctions.

A boy was diagnosed with epilepsy when he was 9 years old. Two years later, severe headache and blurred vision developed suddenly. On examination, left homonymous hemianopsia was detected with corresponding cerebral parenchymal lesions in right temporo-occipito-parietal areas. MELAS syndrome was confirmed by genetic test, which showed m.3243 A>G mitochondrial DNA mutation. Multivitamins including coenzyme Q10 were added to anticonvulsant. He experienced 4 more events of stroke-like episodes over 5 years, but he is able to perform normal daily activities.

A 13-year-old boy was brought to the hospital due to suddenly developed respiratory arrest and asystole associated with pneumonia. Past medical history revealed that he had multiple medical problems such as epilepsy, failure-to-thrive, optic atrophy, and deafness. He has been on valproic acid as an anticonvulsant which was prescribed from local clinic. He recovered after the resuscitation, but his cognition and motor function were severely damaged. He became bed-ridden. He was diagnosed with MELAS syndrome by brain MRI, muscle biopsy, and clinical features. Genetic test did not reveal any mitochondrial gene mutation. Four years later, he expired due to suddenly developed severe metabolic acidosis combined with hyperglycemic hyperosmolar nonketotic coma.

The clinical features of MELAS syndrome are variable. Early diagnosis before the presentation to the grave clinical course may be important for the better clinical outcome.

**Key words:** MELAS syndrome, Seizure, Hyperglycemic hyperosmolar nonketotic coma

### 서 론

사립체는 세포 내 에너지 대사에 중요한 역할을 하

는 세포 내 소기관으로, 여러 유전자의 돌연변이에 의해 사립체의 호흡 연쇄 반응에 결함이 생기면 사립체 질환이 발생할 수 있다. 멜라스(MELAS, mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes) 증후군은 이러한 사립체 질환 중의 하나이며, 초기 임상 양상은 신경계, 근육계, 내분비계,

책임저자: 유지숙, 충청남도 천안시 동남구 망향로 201  
단국대학교 의과대학 단국대학교병원 소아청소년과  
Tel: 041)550-6590, Fax: 041)559-7940  
E-mail: dryujs@dankook.ac.kr

위장관계 등 다양한 장기의 기능 이상으로 나타날 수 있는데, 경련, 반복되는 두통, 뇌졸중 유사 증상, 근력 저하, 저신장, 의식변화, 청력 이상, 당뇨병 등이 초기 임상증상으로 가장 흔하게 나타난다고 보고되고 있다<sup>1-3)</sup>. 따라서 의심을 하지 않으면 진단이 늦어지는 경우가 많기 때문에 여러 장기의 기능 이상을 나타내는 경우에는 특히나 이 질환을 의심하여 보는 것이 중요하다고 하겠다. 저자들은 임상 증상, 근육 생검, 영상 검사 등을 통하여 각각 11세, 13세에 멜라스 증후군으로 진단 받고 본원에서 추적관찰 하였던 서로 다른 임상 경과를 보인 두 명의 증례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

## 증 례

### 증례 1

환아: 최○○, 11세 남아

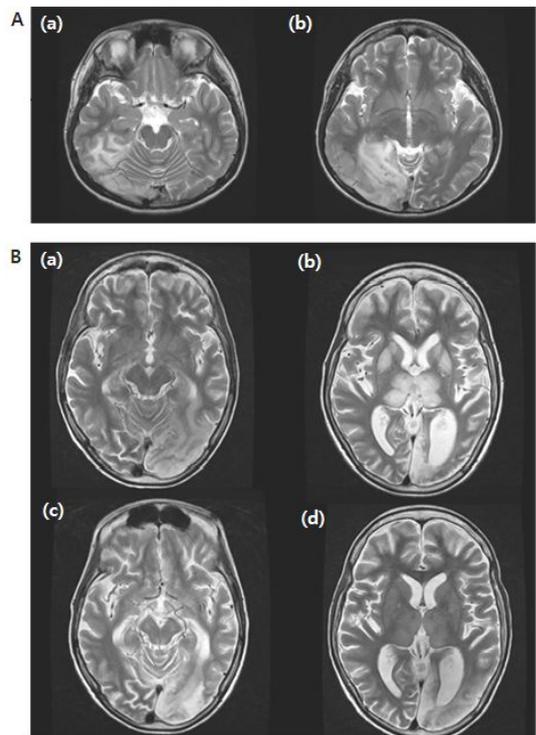
주소: 갑작스럽게 발생한 두통 및 시야 흐림

과거력 및 현병력: 상기 남아는 출생 체중 3.4 kg, 임신 주수 38주, 제왕절개로 태어났다. 특별한 주산기 문제는 없었으며 발달지연도 보이지 않았다. 멜라스 증후군의 진단이 이루어지기 2년 전인 9세에 처음 경련이 발생하였고, 당시 촬영한 뇌 자기공명영상에서는 우측 두정엽의 지주막낭종 이외에 뇌실질에서 이상소견은 관찰되지 않았다. 1년 뒤 추적 관찰 한 뇌 자기공명영상에서 지주막낭종의 크기 변화는 없었으며, 새로운 병변도 보이지 않았다. 항경련제(라모트리진)를 복용하며 경과 관찰 하던 중 11세에 3일간의 심한 두통 및 시야 흐려짐과 한 차례 경련을 보여 본원에 재입원하였다. 이 때 촬영한 뇌 자기공명영상에서 우측 측두엽, 두정엽, 후두엽을 전반적으로 침범하는 뇌졸중 유사 피질 병변이 관찰되었고, 안과 소견으로는 좌측 반맹을 호소하였다(Fig. 1A). 뇌 자기공명영상 소견과 임상 증상이 멜라스 증후군을 시사하였기 때문에 사립체 유전자 분석이 시행되었고 m.3243 A>G 돌연변이가 발견됨으로써 사립체 유전자 돌연변이에 의한 멜라스 증후군을 확진할 수 있었다(Fig. 2). 진단 9개월 후 왼쪽 허벅지의 근육 생검을 시행하였고, 특징적인 ragged red fiber는

보이지 않았으나, 전자현미경 검사에서 사립체들의 크기가 다양하고 모양이 기괴하였으며 위축성 근섬유의 산재 및 근원섬유 사이의 염색성이 증가되어 있어 사립체성 근병증을 시사하였다(Fig. 3a).

가족력: 부모와 한 명의 누나가 있으며, 환자의 어머니와 외할머니는 청력장애가 있다고 하였고, 환자의 어머니는 당뇨병증으로 투석 중이라고 하였다. 환아가 멜라스 증후군으로 진단 당시 어머니는 37세였는데, 이때 시행한 유전자검사에서 환아와 동일한 돌연변이를 보여 환자의 어머니도 멜라스 증후군으로 진단할 수 있었다.

진찰 소견: 환아는 멜라스 증후군 진단 당시인 11세에 키 143.9 cm, 몸무게 34.7 kg으로 각각 25에서



**Fig. 1.** (A) T2 weighted images of brain MR of case 1 showed multifocal high signal intensity lesions in right temporo-occipito-parietal areas with edema (a, b). (B) In case 2, initial T2 weighted images of brain MR revealed multifocal high signal intensity lesions in left occipital area (a, b), and follow-up images after 1 year showed aggravated lesions in left temporo-occipital area (c), and improvement in both basal ganglia and thalamus (d).

50 백분위수 사이에 분포하였으며 Z-score는 각각 -0.443, -0.629 였다. 당시 운동능력은 정상이었고, 근육 강도 및 근 긴장도도 정상이었으며 그 외에 다른 신경학적 이상소견은 없었다.

검사실 소견: 진단 당시 말초혈액 검사에서 혈색소 12.5 mg/dL, 백혈구  $9.81 \times 10^3/L$  이었으며, 혈소판은  $317 \times 10^3/L$  이었다. 혈당은 87 mg/dL, 혈액요소질소 12.9 mg/dL, 크레아티닌 0.49 mg/dL 이었다. 전해질 검사에서 나트륨 137 mmol/L, 칼륨 4.4 mmol/L, 염

소 103 mmol/L였다. 혈중 가스분석검사는 pH 7.427, bicarbonate 19.8 mEq/L였고, 젖산은 2.6 mmol/L (참고치: 0.4-2.0 mmol/L)로 약간 상승되어 있었으며(Fig. 4), HbA1c 5.4% 였고, 소변 케톤은 음성이었다(Table 1).

치료 및 경과: 멜라스 증후군으로 진단된 후, 종합비타민제를 포함한 약물(올비탈 시럽, L-카르니틴, 코엔자임 Q10, 치옥틴산, 아르기닌 등)을 경구 복용하였고, 항경련제(라모트리진, 옥스카바제핀)도 계속 복용

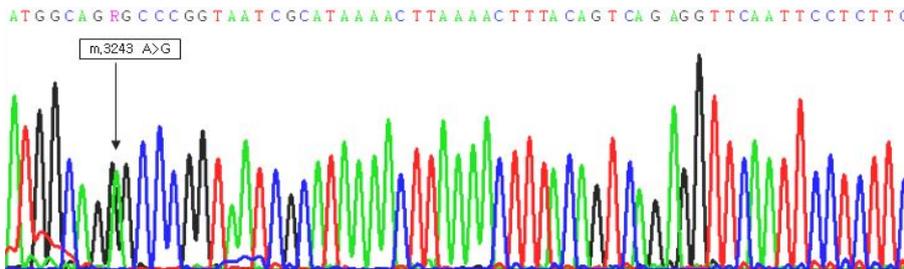


Fig. 2. Mitochondrial DNA sequence analysis showed m.3243 A>G mitochondrial DNA mutation.

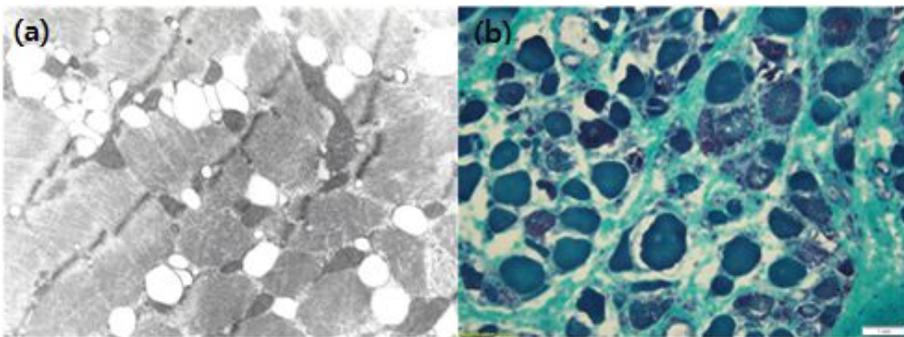


Fig. 3. Electron microscopy of case 1 showed that a part of sarcoplasm revealed highly pleomorphic size and shape of mitochondria, with many big bizarre-shaped ones (a). Gomori trichrome stains of case 2 showed frequently scattered ragged red fibers (b).

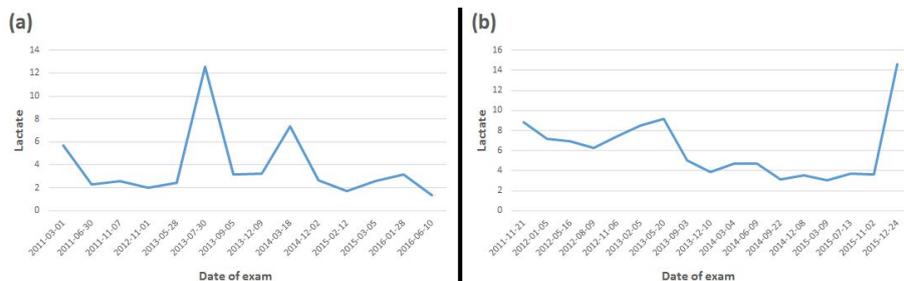


Fig. 4. These showed initial and follow-up serum lactate levels (mmol/L) of case 1 (left) and case 2 (right), which were elevated with fluctuations.

하였다. 진단 당시 심전도 및 심장초음파는 정상 소견이었고, 추적관찰 동안 시력 및 청력의 저하는 보이지 않았다. 진단 이후 4차례의 뇌졸중유사 피질병변으로 본원에 입원하였지만, 진단 후 5년이 경과하여 16세가 된 최근까지 전신 상태는 나쁘지 않으며 뚜렷한 신경학적 변화 없이 정상적인 일상생활을 잘 영위하고 있다.

## 증례 2

환아: 전○○, 13세 남아

주소: 호흡부전 및 심정지

과거력 및 현병력: 상기 남아는 출생체중 2.6 kg, 임신 주수 36주, 제왕절개로 태어났으며 주산기에 특별한 문제는 없었다. 7세에 청력 소실로 이비인후과 진료 받았으며 10세부터 보청기를 착용하였고, 9세부터 1년에 1-2회 정도의 경련을 보여 근처 신경과에서 항경련제(오르필)를 처방받아 복용하고 있었다. 11세에 시야가 흐려지는 증상으로 안과 진료 후 시신경위축으로 진단 받았으며, 같은 해에 성장부전으로 진료를 받은 병

력이 있었다. 12세에 안과에서 촬영한 뇌 자기공명영상에서 왼쪽 후두엽에 백질연화성 변화를 보인다고 들었으나 더 이상의 추가적인 검사는 시행하지 않고 지내던 중, 13세에 폐렴을 앓던 중 갑자기 발생한 호흡부전 및 심정지로 본원 응급실로 이송되었다. 5분간의 심폐소생술 이후 호흡 및 심박수는 회복되었으나 이후부터 인지 및 운동 기능에 심각한 손상이 남았다. 당시 시행한 뇌 자기공명영상에서 후두엽의 병변 외에 시상과 피질의 저산소성 손상도 관찰되었다(Fig. 1B). 기도 확보를 위하여 기관절개술을 시행하면서 채취한 근육 생검에서는 특징적인 ragged red fiber가 다수 관찰되어 사립체 근병증을 시사하였다(Fig. 3b). 근육 생검 및 뇌 자기공명영상 소견, 그리고 동반된 다양한 임상 증상들을 토대로 멜라스 증후군을 진단할 수 있었지만, 멜라스 증후군의 주요 돌연변이로 알려진 사립체 유전자 부위에 대한 염기서열분석 검사에서는 돌연변이가 발견되지 않았다.

가족력: 부모와 여동생이 있으며, 특별한 가족력은 없었다.

Table 1. Clinical and Laboratory Characteristics of Two Cases

	Case 1	Case 2
Age of diagnosis	11 years	13 years
Gender	male	male
Initial presentation	Headache Visual disturbance Seizure	Failure to thrive Deafness Visual disturbance Seizure
AST (U/L)*	23.37±4.59 (17-35)	80.47±35.01 (24-165)
ALT (U/L)*	12.09±2.62 (7-20)	70.99±31.5 (19-151)
Lactate (mmol/L)*	3.29±1.86 (1.69-12.57)	5.76±1.73 (2.83-9.82)
Spot urine protein/creatinine ratio	Not assessed	3.17±1.91 (0.63-11.34)
HbA1C (%)*	5.43±0.05 (5.4-5.5)	6.48±0.71 (5.4-8.4)
Cholesterol (mg/dL)*	125.25±10.77 (102-147)	200.75±37.69 (88-389)
Triglyceride(mg/dL)*	Not assessed	230.75±123.85 (98-537)
HDL-cholesterol (mg/dL)*	Not assessed	40.21±29.12 (28-62)
LDL-cholesterol (mg/dL)*	Not assessed	166.79±9.42 (101-201)
Muscle biopsy	No ragged red fibers, but with increased intermyofibrillar stainability on the modified Gomori stain	Primary myopathy with ragged red fibers on modified Gomori staining
Mitochondrial DNA mutation study	m. 3243 A>G mitochondrial DNA mutation was found.	No mutation was found

\*Data are expressed as mean±SD (range).

진찰소견: 입원시 키 130 cm, 몸무게 18 kg으로 모두 3 백분위수 미만이었으며, Z-score는 각각 -5.26, -3.06으로 현저한 성장부전을 보이고 있었다. 당시 사지 근력은 grade I 이었으며, 경직 및 강직은 보이지 않았다.

검사실 소견: 입원하여 시행한 말초혈액 검사에서 혈색소 12.2 mg/dL, 백혈구  $14.6 \times 10^3/L$ , 혈소판  $189 \times 10^3/L$  였다. 혈당은 132 mg/dL 이었고 혈액요소질소 6.6 mg/dL, 크레아티닌 0.37 mg/dL 이었다. 전해질 검사에서 나트륨 134 mmol/L, 칼륨 2.7 mmol/L, 염소 99 mmol/L 였다. 혈중 가스검사는 pH 7.47, 중탄산염 30.6 mEq/L 이었고, 젖산은 4.3 mmol/L로 상승되어 있었다(Fig. 4). 소변 케톤은 음성이었으며 HbA1c 5.5%, 혈청 인슐린 5.5 uIU/mL, C-펩타이드 1.5 ng/mL 이었다(Table 1).

치료 및 경과: 첫 입원 이후 환아는 병상에 누운 상태로 지내게 되었으며 기관절개부위를 통한 가정용 인공호흡기, 관 급식 등 지지적인 치료를 받았다. 진단 후 종합 비타민제를 포함한 경구 약물(올비틸 시럽, L-카르니틴, 코엔자임 Q, 치옥탄산, 아르기닌 등)을 복용하였고, 경련은 두 가지 항 경련제(라모트리진, 레벤티라세탐)로 비교적 잘 조절되었다. 첫 입원하여 3병일부터 단백뇨를 보여 안지오텐신 전환효소 억제제를 복용하였고, 물리치료를 시행받았다. 이후 후두연화증 및 후두육아종으로 인한 호흡곤란 증세를 보였으며, 기도 확보를 위해 기관절개 부위에 T 캐놀라 대신 기관내관을 유지해야 했다. 생체 징후는 악화소견 없이 안정적이어서 기존의 경구 치료 및 가정용 인공호흡기를 유지하며 통원치료 하기로 하였다. 추적관찰 동안 심전도 및 심장 초음파는 정상 소견이었고, 기존에 관찰되었던 시신경 위축 이외에 노출성 각막염이 추가로 생겼으나 다른 안과적 합병증은 보이지 않았다. 퇴원 후 4-8주마다 기관내관을 교체하며 경과관찰 하던 중, 멜라스 증후군으로 진단받고 4년 후인 17세에 내원 전일부터 발생한 중증의 호흡곤란 및 심한 복부팽만을 주소로 입원하였으며, 입원 당일 심한 대사성 산증 및 고혈당성 고삼투성 비케톤성 혼수(hyperglycemic hyperosmolar nonketotic coma)가 회복되지 않아 사망하였다.

## 고 찰

멜라스 증후군은 1984년 Pavlakis 등이 처음 명명한 사립체 근질환의 하나이다<sup>4)</sup>. 사립체의 유전자 돌연변이에 의하여 발생하며, 주로 에너지 요구량이 많은 장기에서 먼저 증상이 나타나서, 골격근, 중추신경계, 심장, 신세뇨관, 췌장 등의 기능 이상을 보이게 되는데, 보통 초기에는 정상 발달을 보일 수 있으며, 이후 성장 지연, 경련, 젖산혈증, 편마비, 편측 시야 결손, 피질맹 등의 뇌졸중양 증상이 반복된다. 또한, 근육 생검 조직의 변형 고모리-트리크롬 염색(modified Gomori-trichrome)에서 'ragged red fibers'가 관찰되는 것이 멜라스 증후군의 특징적인 소견이라 할 수 있다<sup>5,6)</sup>.

멜라스 증후군의 원인으로는 A3243G 미토콘드리아 유전자 돌연변이가 가장 흔하게 나타나고, 이는 전체 멜라스 증후군 환자의 80%에 해당한다고 한다<sup>1,7)</sup>. 멜라스 증후군의 유병률은 일본에서 10만명당 0.2명으로 추정되었고<sup>8)</sup>, 당뇨병, 간질, 뇌졸중 등 특정한 환자군들을 대상으로 북부 핀란드 지역에서 시행한 연구에서는 이 지역의 m.3243A>G 미토콘드리아 유전자 돌연변이의 유병률이 10만 명당 16.3명으로 추정되었다<sup>9)</sup>.

멜라스 증후군의 증상 발현 시기 및 임상 양상은 매우 다양하여 의심하지 않으면 진단이 늦어지는 경우가 많다. 18세 미만의 발병 연령을 가진 58명의 환자로 분석한 연구 결과에서는 평균 진단 나이가  $9.0 \pm 4.7$ 세로 나타났고, 초기 증상으로는 경련(62%), 저신장(60.3%), 뇌졸중 유사 증상(50%), 두통(46.6%), 성장부전(39.7%) 등이 가장 빈번하게 나타났는데<sup>8)</sup>, 본 증례에서는 증례 1의 경우 두통과 시야 흐림, 경련 등이, 증례 2의 경우 성장장애, 난청, 시야흐림, 경련 등이 초기 증상으로 나타났다. 이러한 다양한 임상 양상은 사립체 유전자의 이종조직성(heteroplasmy)과 역치효과(threshold effect)로 설명할 수 있는데<sup>10)</sup>, 때로는 이종조직성과 환자의 증상 정도가 명확한 상관관계를 보이지 않은 경우도 있었다<sup>11)</sup>. 환자들은 유년기에 반복적인 편두통 유사 두통과 구토 등을 보일 수 있다. 멜라스 증후군 환자의 99%에서 볼 수 있는 신경학적인 증상인 뇌졸중 유사 발작을 보일 수 있으며, 의식 소실, 시야 장애,

청각 장애, 반신 마비, 경련 등 다양한 중추신경계 증상의 형태로 나타날 수 있고, 일반적으로 40대의 환자들에게서 발생하지만 사춘기 환아들에서 발현하기도 한다. 이러한 뇌졸중 유사 발작은 뇌 자기공명영상에서의 허혈성 병변이 혈관 영역과 정확히 일치하지 않는 것을 특징으로 하며<sup>12,13)</sup>, 그 발병기전으로 허혈성-혈관성 기전(ischemic vascular mechanism; mitochondrial angiopathy), 신경세포의 대사 기전(neuronal metabolic mechanism; mitochondrial cytopathy), 비허혈성 신경혈관성 세포성 기전(non-ischemic neurovascular cellular mechanism; neuronal hyperexcitability) 등의 세 가지 이론이 제시되고 있다<sup>14,15)</sup>.

멜라스 증후군의 진단을 위해서는 자세한 병력청취와 신체 진찰이 선행되어야 하고, 의심이 되면, 혈액과 뇌척수액으로 젖산을 측정해 보는 것이 좋다<sup>1,16)</sup>. 영상 검사로는 뇌 전산화 단층검사에서 혈관 영역과 상관없이 관찰되는 저밀도 병변, 뇌 자기공명영상의 T2 강조 영상에서 관찰되는 회백질 또는 피질하 백질 영역의 고신호강도 병변 등이 진단에 도움이 된다<sup>13)</sup>. 그 외 사립체 유전자검사, 근육 생검, 뇌파, 심전도, 근전도 및 신경전도 검사 등이 시행될 수 있다. 2012년 Yatsuga 등이 제시한 구체적인 진단 기준에 의하면, 구토를 동반한 두통, 경련, 편마비, 편측 시야결손, 뇌 영상에서 관찰되는 국소적인 급성 병변을 '분류 A'의 항목으로, 뇌척수액이나 혈액의 높은 젖산 수치, 근생검에서 보이는 사립체 기능이상, 멜라스와 연관된 유전자 돌연변이를 '분류 B'의 항목으로 하였을 때, 분류 A와 분류 B에서 각각 2개 항목 이상을 만족할 경우를 확정적인 멜라스 증후군 진단으로 정의하였다<sup>8)</sup>. 본 증례 모두 진단기준에 합당한 소견을 보였는데, 증례 1은 구토를 동반한 두통과 경련이 초기 증상으로 나타났고, 뇌 자기공명영상에서 특징적인 뇌졸중 유사 병변을 보였으며, 진단시 젖산이 5.7 mmol/L로 의미 있게 상승하였고 멜라스와 연관된 유전자 돌연변이를 보였다. 증례 2에서도 경련, 난청, 시야흐림 등이 초기 증상으로 나타났고, 뇌 자기공명영상에서 특징적인 국소병변을 보였으며, 젖산이 8.8 mmol/L로 의미 있게 상승하였고 근육 생검 결과 ragged red fiber가 다수 발견되어 멜라스 증후군으로 진단 할 수 있었다.

치료는 대중적으로 이루어지게 되며, 다양한 계통(신경계, 심혈관계, 내분비계, 눈, 귀 등)과 협진을 통해 여러 장기의 침범 여부를 알아보는 것이 필요하다<sup>1)</sup>. 약물적인 치료로 몇 가지가 실험적으로 시도되었고 몇몇 연구에서는 임상적으로 성공적인 결과를 얻기도 하였는데, 그 예로는 코엔자임 Q10, L-아르지닌 등이 있다<sup>17,18)</sup>. 또한 다이클로로 아세테이트를 사용하는 것은 피루브산염 탈수소효소를 활성화시킴으로써 혈액 내 젖산과 피루브산염을 감소시키는 효과를 보이며, 장기적으로는 두통, 복통, 근력저하, 뇌졸중 유사 증상 등의 발생을 개선시키는 효과를 보이지만<sup>19,20)</sup>, 오히려 말초신경 독성을 유발할 수 있기 때문에 사용을 피해야 한다는 연구 결과도 있었다<sup>21)</sup>. 멜라스 증후군 환자에서는 경련에 대해 적극적으로 조절해 주어야 하지만, 발프로익산(valproic acid)은 사용하지 않는 것이 좋다<sup>22)</sup>.

멜라스 증후군은 일반적으로 점차적으로 진행하며, 때때로 재발과 완화가 반복되는 신경학적인 증상을 나타내게 된다. 증례 1 환자의 어머니처럼, 내과적인 합병증에 의하여 40대 전후로 사망하는 경우가 대부분이나, 60대까지 생존하는 경우도 존재한다. 합병증 역시 전신적으로 발생할 수 있고, 그 예로 부정맥이나 심부전과 같은 심장 합병증, 폐색전증, 신부전, 경련 또는 의식소실로 인한 흡인성 폐렴, 당뇨병 등이 있고 응급치료를 필요로 하는 경우가 많다.

본 증례들처럼 멜라스 증후군의 임상 양상은 매우 다양하며 초기에는 비특이적인 경우가 많으므로 관심과 의심을 통하여 조기 진단하는 것이 매우 중요하다고 할 수 있다. 조기 진단, 적절한 교육 및 지지적인 치료를 통해 임상경과를 좋게 만들 수 있도록 노력하는 것이 예후에 중요하다고 할 수 있겠다.

## 요 약

멜라스 증후군은 사립체 질환 중의 하나로서, 증상 발현 시기 및 임상 양상이 매우 다양하여 의심하지 않으면 진단이 늦어지는 경우가 있을 수 있다. 연구자들은 임상경과를 달리하는 두 증례를 경험하였기에 보고하는 바이다. 증례 1에서는 두통과 시야 흐림, 경련 등이, 증례 2에서는 성장장애, 난청, 시야 흐림, 경련 등

이 초기 증상으로 나타났으며, 증례 1은 현재도 일상 생활이 가능한 정상적인 활동도를 보이는 반면에, 증례 2의 경우에는 심각한 뇌손상을 받은 후에 진단되어 예후가 불량하였다. 멜라스 증후군의 치료는 대증적으로 이루어지게 되며, 약물적인 치료 중 코엔자임 Q10, L-아르지닌 등을 사용하였을 때 성공적인 결과를 얻을 수 있다. 질환의 초기에는 비특이적인 경우가 많으므로 관심과 의심을 통하여 멜라스 증후군을 조기 진단하는 것이 매우 중요하다고 할 수 있으며, 조기 진단과 적절한 교육 및 지지적인 치료를 통해 임상경과를 좋게 만들 수 있도록 노력하는 것이 예후에 중요하다고 할 수 있겠다.

### 참 고 문 헌

- 1) El-Hattab AW, Adesina AM, Jones J, Scaglia F. MELAS syndrome: Clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. *Mol Genet Metab* 2015; 116:4-12.
- 2) Bindoff LA, Engelsen BA. Mitochondrial diseases and epilepsy. *Epilepsia* 2012;4:92-7.
- 3) Finsterer J. Cognitive decline as a manifestation of mitochondrial disorders (mitochondrial dementia). *J Neurol Sci* 2008;272:20-33.
- 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;16:481-8.
- 5) Shoffner JM, Lott MT, Lezza AM, Seibel P, Ballinger SW, Wallace DC. Myoclonic epilepsy and ragged-red fiber disease (MERRF) is associated with a mitochondrial DNA tRNA(Lys) mutation. *Cell* 1990;15:61:931-7.
- 6) 박경란, 박혜원, 고태성, 정해일, 양세원, 황용승. MELAS 증후군 환아에서 발생한 인슐린 의존성 당뇨병 1례. *소아과* 1996;39:1461-5.
- 7) Goto Y, Nonaka I, Horai S. A mutation in the tRNA (Leu) (UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* 1990;348:651-3.
- 8) Yatsuga S, Povalko N, Nishioka J, Katayama K, Kakimoto N, Matsuishi T. MELAS: a nationwide prospective cohort study of 96 patients in Japan. *Biochim Biophys Acta* 2012;1820:619-24.
- 9) Majamaa K, Moilanen JS, Uimonen S, Remes AM, Salmela PI, Kärppä M, et al. Epidemiology of A3243G, the mutation for mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: prevalence of the mutation in an adult population. *Am J Hum Genet* 1998;63:447-54.
- 10) 정찬현, 노은, 안창호, 김이경, 임수, 장학철, 등. 제 1형 당뇨병이 발생하여 진단된 MELAS 증후군 1예. *대한내과학회지* 2015;88:706-10.
- 11) Mehrazin M, Shanske S, Kaufmann P, Wei Y, Coku J, Engelstad K, et al. Longitudinal changes of mtDNA A3243G mutation load and level of functioning in MELAS. *Am J Med Genet A* 2009;149A:584-7.
- 12) Gropman AL. Neuroimaging in mitochondrial disorders. *Neurotherapeutics* 2013;10:273-85.
- 13) Ito H, Mori K, Kagami S. Neuroimaging of stroke-like episodes in MELAS. *Brain Dev* 2011;33:283-8.
- 14) Minobe S, Matsuda A, Mitsuhashi T, Ishikawa M, Nishimura Y, Shibata K, et al. Vasodilatation of multiple cerebral arteries in early stage of stroke-like episode with MELAS. *J Clin Neurosci* 2015;22:407-8.
- 15) Iizuka T, Sakai F. Pathophysiology of stroke-like episodes in MELAS: neuron-astrocyte uncoupling in neuronal hyperexcitability. *Future Neurol* 2010;5:61-83.
- 16) Lorenzoni PJ, Werneck LC, Kay CS, Silvano CE, Scola RH. When should MELAS (Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes) be the diagnosis?. *Arq Neuropsiquiatr* 2015;73:959-67.
- 17) Koga Y, Akita Y, Nishioka J, Yatsuga S, Povalko N, Katayama K, et al. MELAS and L-arginine therapy. *Mitochondrion* 2007;7:133-9.
- 18) Chen RS, Huang CC, Chu NS. Coenzyme Q10 treatment in mitochondrial encephalomyopathies. *Eur Neurol* 1997;37:212-8.
- 19) Saitoh S, Momoi MY, Yamagata T, Mori Y, Imai M. Effects of dichloroacetate in three patients with MELAS. *Neurology* 1998;50:531-4.
- 20) Mori M, Yamagata T, Goto T, Saito S, Momoi MY. Dichloroacetate treatment for mitochondrial cytopathy: long-term effects in MELAS. *Brain Dev* 2004;26:453-8.
- 21) Kaufmann P, Engelstad K, Wei Y, Jhung S, Sano MC, Shungu DC, et al. Dichloroacetate causes toxic neuropathy in MELAS: a randomized, controlled clinical trial. *Neurology* 2006;66:324-30.
- 22) Lin CM, Thajeb P. Valproic acid aggravates epilepsy due to MELAS in a patient with an A3243G mutation of mitochondrial DNA. *Metab Brain Dis* 2007;22:105-9.