

# Atypická prezentácia syndrómu MERRF (myoclonic epilepsy with ragged red fibers) – kazuistika

Ivan Martinka<sup>1</sup>, Petra Jungová<sup>2,3</sup>, Jana Lisyová<sup>2</sup>,  
Alexandra Vosátková<sup>1</sup>, Iveta Mečiarová<sup>4</sup>, Andrea Hergottová<sup>1</sup>,  
Ján Benetin<sup>1</sup>, Silvia Mehešová<sup>1</sup>, Peter Špalek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Národné expertízne centrum pre zriedkavé neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UN Bratislava-Ružinov, Bratislava

<sup>2</sup>Oddelenie molekulovej a biochemickej genetiky, Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LFUK a UNB, Bratislava

<sup>3</sup>Ambulancia klinickej genetiky, Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LFUK a UNB, Bratislava  
<sup>4</sup>Oddelenie patológie, Unilabs s.r.o., Bratislava

**Úvod:** MERRF (myoklonická epilepsia s „ragged red fibers“) je multisystémové hereditárne mitochondriálne ochorenie charakterizované myoklonom, generalizovanou epilepsiou, ataxiou, svalovou slabosťou a demenciou. Ďalšími prejavmi môže byť ptóza viečok, strata sluchu, nízky vzrast, optická atrofia, pigmentová retinopatia, kardiomyopatia, srdcové dysrytmie (napr. Wolffov-Parkinsonov-Whitov syndróm), periférna neuropatia, diabetes mellitus a lipomatóza. Ochorenie sa môže prejavovať od detského veku až do dospelosti, s normálnym psychomotorickým vývojom do vzniku prvých príznakov. MERRF vzniká v dôsledku genetických mutácií v mitochondriálnej DNA – u viac ako 80 % postihnutých jedincov s typickými nálezmi je prítomný patogénny variant m.8344 A>G v mitochondriálnom géne MT-TK.

**Kazuistika:** 44-ročná pacientka, od mladosti sledovaná pre senzorineuronálnu poruchu sluchu, labyrintopatiu a amblyopiu. V rodine bol prítomný výskyt ataxie chôdze u mamy, porucha zraku sestry a brata a matkinej sestry. V posledných 7 rokoch sa u pacientky objavila zajakavosť. Od r. 2021 sa pridružil grafospazmus pravej ruky, poruchy rovnováhy, slabosť dolných končatín, pocit stuhnutosti svalov. Manžel si všimol u pacientky opakovane v nočných hodinách záškľby tela, pravdepodobne išlo podľa popisu o myoklonus. Bola vyšetovaná na našej klinike. V sére boli prítomné zvýšené hladiny kreatínkinázy (11,05 ukat/l) a laktátu (3,0 mmol/l). Pri ihlovej EMG sa zistila chronická myogénna lézia. EEG vyšetrením sa zistil ťažko abnormný graf s epileptiformnou a epileptogénnou aktivitou FT bilat. Histopatologickým vyšetrením svalu (m. vastus lateralis) sa zistil nález „ragged red fibers“. U pacientky sme stanovili podozrenie na diagnózu MERRF vzhľadom k prítomnosti typických klinických prejavov (myoklonus, epilepsia, ataxia) a ďalších znakov charakteristických pre mitochondriálne ochorenia (porucha sluchu, myopatia, nález ragged red fibers pri histopatologickom vyšetrení svalu, rodinný výskyt ataxie a poruchy zraku z matkinej strany). Molekulárno-genetickým vyšetrením sa zistil patogénny variant m.8344A>G v MT-TK géne. U pacientky sme potvrdili MERRF. Atypické prejavy (grafospazmus, balbuties, antecollis) zostávajú otvorenou otázkou. Môže ísť o atypickú klinickú manifestáciu MERRF, alebo sú prejavom samostatného, doposiaľ nediodagnostikovaného ochorenia.

**Záver:** MERRF je multisystémové ochorenie. Na optimálnu starostlivosť potrebuje tím špecialistov. Postihnuté osoby by mali byť pravidelne sledované. V prípade prítomných typických symptómov (myoklonus, epilepsia, ataxia, svalová slabosť) a suspektnej rodinnej anamnézy z matkinej strany by sme nemali MERRF opomenúť v rámci diferenciálnej diagnostiky.

**Kľúčové slová:** mitochondriálna porucha, myoklonická epilepsia, ragged red fibers, mutácie v MT-TK géne

## Atypical presentation of myoclonic epilepsy with ragged red fibers (MERRF) – case report

**Introduction:** MERRF (myoclonic epilepsy with ragged red fibers) is multisystemic hereditary mitochondrial disorder characterized by myoclonus, generalized epilepsy, ataxia, muscle weakness and dementia. Other manifestations may be eyelid ptosis, hearing loss, short stature, optic atrophy, pigmentary retinopathy, cardiomyopathy, cardiac dysrhythmias (eg Wolff-Parkinson-White syndrome), peripheral neuropathy, diabetes mellitus and lipomatosis. The disease can manifest from childhood to adulthood, with normal psychomotor development until the first symptoms appearance. MERRF arises as a result of mitochondrial DNA mutations - more than 80% of affected individuals with typical findings have the pathogenic variant m.8344A>G in the mitochondrial MT-TK gene.

**Case report:** 44-year-old female patient followed up for sensorineural hearing disorder, labyrinthopathy and amblyopia since childhood. There was positive family history of gait ataxia in her mother, visual impairment in her sister and brother and her mother's sister. The balbuties has appeared seven years ago in the patient. The right hand graphospasm, balance disorders, weakness of lower limbs and muscle stiffness have joined in the year 2021. The husband noticed repeated patient's body twitching at night. It was probably myoclonus according to description. The patient was examined on our department in 2021. Elevated CK (11,05 ukat/l) and lactate (3,0 mmol/l) levels were present in the serum. Needle EMG revealed a chronic myogenic lesion. EEG examination revealed epileptiform and epileptogenic activity FT bilaterally. The ragged red fibers were present in histopathological examination of the muscle (m. vastus lateralis). We suspected the MERRF diagnosis in the patient due to the presence of typical clinical manifestations (myoclonus, epilepsy, ataxia) and other signs characteristic for mitochondrial diseases (hearing disorder, myopathy,

*ragged red fibers, family occurrence of ataxia and visual disturbances from the mother's side). A molecular genetic examination revealed the pathological variant m.8344A>G in MT-TK gene. We confirmed MERRF in the patient. Atypical manifestations (graphospasm, balbuties, antecollis) remain an opened question. They can be an atypical clinical manifestation of MERRF or they are a manifestation of an independent, so far undiagnosed disease.*

**Conclusion:** MERRF is a multisystem disorder. Optimal care requires a team of specialists. Affected persons should be regularly monitored in specialized centres. In the case of typical symptoms presence (myoclonus, epilepsy, ataxia, muscle weakness) and a suspicious family history from the mother's side, MERRF should not be omitted in the differential diagnosis.

**Keywords:** mitochondrial disorder, myoclonic epilepsy, ragged red fibers, mutations in the MT-TK gene

Neurológia 2023; 18 (3): 171-175

## Úvod

MERRF (myoclonic epilepsy with ragged red fibers) je multisystémové hereditárne mitochondriálne ochorenie<sup>(1)</sup>. Je podmienené mutáciou v mitochondriálnej DNA, preto je prítomný maternálny vzorec dedičnosti tohto ochorenia. U 90 % pacientov sa potvrdí patogénna mutácia v mitochondriálnom MT-TK géne, z toho u viac ako 80 % pacientov s typickou klinickou prezentáciou MERRF zisťujeme patogénny variant m.8344 A>G v tomto géne<sup>(1,2)</sup>. Patogénne varianty v MT-TF<sup>(2)</sup>, MT-TH<sup>(2)</sup>, MT-TI<sup>(2)</sup>, MT-TL1<sup>(2,3)</sup>, MT-TP, MT-TS1, MT-TS2<sup>(2)</sup> a MT-TC géne<sup>(4)</sup> boli tiež popísané v podskupine jedincov s MERRF.

## Diagnóza

### Klinická prezentácia

Základnú trojicu príznakov tvorí myoklonus (často prvý prejav ochorenia), epileptické záchvaty a cerebelárna ataxia<sup>(1,2)</sup>. Myoklonus môže byť neepileptického pôvodu, v súčasnosti sa MERRF považuje skôr za myoklonickú ataxiu ako za myoklonickú epilepsiu. Ale aj napriek tomu sú najčastejším typom záchvatov generalizované myoklonické záchvaty. Môžu sa vyskytnúť aj fokálne myoklonické, fokálne atonické, fokálne klonické, generalizované tonicko-klonické, generalizované atonické, generalizované myoklonicko-atonické záchvaty, typické absencie, myoklonické absencie<sup>(5)</sup>. Ďalšími častými prejavmi (objavujú sa u viac ako 50 % pacientov s MERRF) sú myopatia, intolerancia cvičenia, porucha kognitívnych funkcií až s možným obrazom demencie, ptóza viečok, sensorineuronálna strata sluchu, ptóza viečok, nízky vzrast, optická atrofia, periférna neuropatia<sup>(1,6)</sup>. Menej časté prejavy (vyskytujú sa u menej ako 50 % pacientov) sú kardiomyopatia, poruchy srdcového rytmu (napr. Wolfsov-Parkinsonov-Whitov syndróm), mnohopočetné lipómy, pigmentová retinopatia, oftalmoparéza, ataky migrény, diabetes mellitus<sup>(1,6)</sup>. Ochorenie sa môže prejavovať od detského veku až do dospelosti, s normálnym psychomotorickým vývojom do vzniku prvých príznakov<sup>(1)</sup>. Klinická prezentácia môže byť veľmi heterogénna, s rôznou kombináciou a intenzitou príznakov.

**Laboratórne nálezy:** Často sa zisťuje elevácia kreatínkinázy v sére. Bežným nálezom býva zvýšená hladina laktátu a pyruvátu v pokoji v sére aj v likvore, po strednej záťažii dochádza k ich excesívnemu zvýšeniu<sup>(1)</sup>.

**MRI mozgu:** Na MRI mozgu sa často zisťuje atrofia mozgu a lézie v bazálnych gangliách<sup>(1)</sup>. Bola popísaná aj bilaterálna putaminálna nekróza, atrofia mozgového kmeňa a cerebela<sup>(7,8)</sup>.

**Analýza cerebrospinálneho moku:** Môže byť prítomná hyperproteínorachia, len zriedkavo však presahuje hladina celkovej bielkoviny v likvore hodnotu 1000 mg/l<sup>(1)</sup>.

**Histopatológia – svalová biopsia:** V modifikovanom farbení Gomoriho trichrómom sú viditeľné „roztrhané červené vlákna“ (ragged red fibers – RRF), čo je prejav mitochondriálnej dysfunkcie<sup>(9)</sup>. Pri farbení sukcinát dehydrogenázou sú prítomné hyperaktívne vlákna<sup>(9)</sup>. Oboje typy vlákien (RRF aj non-RRF) sa pri farbení cytochróm c oxidázou nefarbia<sup>(9)</sup>. Zriedkavo sa RRF v biopsii nenájdu<sup>(9)</sup>.

**Elektroencefalografia (EEG):** V EEG sa zvyčajne zobrazujú generalizované výboje hrot-vlna so spomalením pozadia, ale môžu sa vyskytnúť aj fokálne epileptiformné výboje<sup>(5)</sup>.

**Elektromyografia (EMG):** Bývajú nálezy konzistentné s myopatiou a/alebo periférnou neuropatiou<sup>(1)</sup>.

**Elektrokardiogram (EKG):** Môžu byť prítomné známky preexcitácie<sup>(1)</sup>.

Vysoká suspekcia na MERRF vzniká v prípade, ak sú prítomné štyri tzv. „kanonické“ príznaky: myoklonus, epilepsia, ataxia, nález RRF v biopsii<sup>(1,2)</sup>. Podozrenie na túto diagnózu ďalej podporuje pozitívna rodinná anamnéza zo strany rodiny matky a ďalšie príznaky svedčiace o mitochondriálnej poruche (ptóza viečok, myopatia, neuropatia, porucha sluchu, zraku ...). Definitívne sa potvrdí diagnóza molekulárno-genetickým vyšetrením.

## Diferenciálna diagnóza

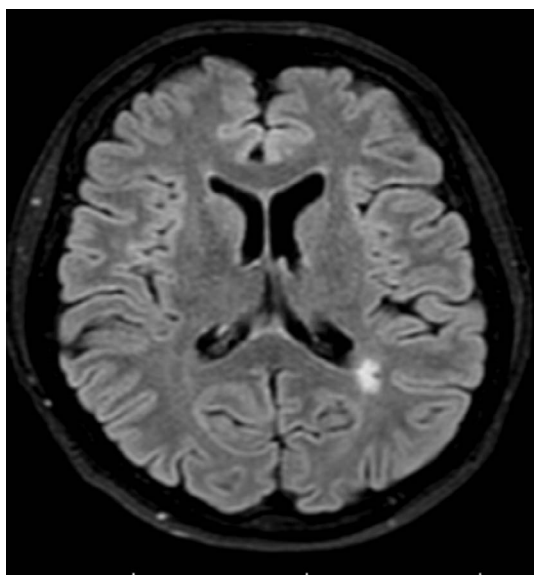
Diferenciálna diagnostika je veľmi široká. Treba do nej zahrnúť iné mitochondriálne ochorenia, ochorenia manifestujúce sa progresívnou ataxiou a myoklonickou epilepsiou<sup>(1)</sup>.

## Liečba

Neexistuje žiadna kauzálna terapia. U niektorých pacientov bol popísaný pozitívny efekt viacerých podporných liekov (ubiquinol, karnitín, kyselina alfa- lipoová, vitamín E, komplex vitamínov B, kreatín)<sup>(1,10,11)</sup>. Ako prevencia manifestácie primárnych príznakov u zatiaľ asymptomatických jedincov sa odporúča niektorými autormi koenzým Q10 (50–200 mg 2–3-krát denne) a L-karnitín (2x1 000 mg denne)<sup>(1)</sup>.

Z hľadiska symptomatickej liečby má rozhodujúcu úlohu liečba epileptických záchvatov. Vo všeobecnosti liečbu epileptických záchvatov riadi lekár so skúsenosťami v liečbe epilepsií, výber antiepileptík závisí od druhu záchvatov a EEG nálezu<sup>(4)</sup>. V terapii je nevhodný valproát. V súčasnosti sa ako lieky prvej voľby v liečbe záchvatov pri MERRF odporúčajú levetiracetam, klonazepam, zonisamid, topiramát a piracetam<sup>(12)</sup>. Kombinácia levetiracetamu a klonazepamu má asi najsilnejší pozitívny efekt na myoklonické záchvaty u MERRF<sup>(13)</sup>.

**Obrázok 1. MRI mozgu pacientky – postischemické ložisko okcipitálne vľavo**



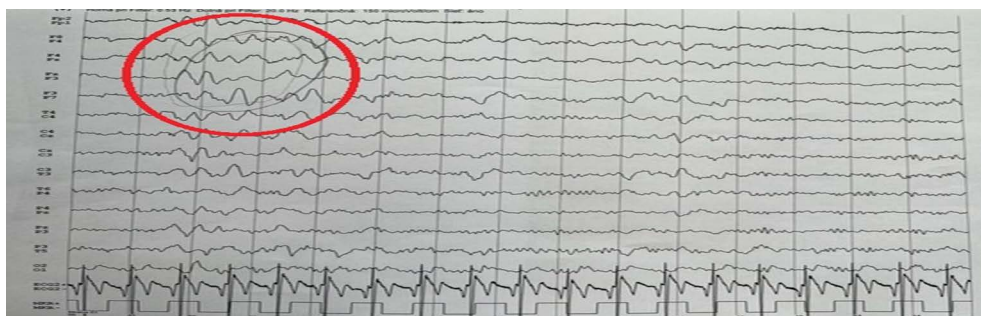
Liečba ďalej závisí od výskytu iných prejavov (napr. poruchy sluchu, rytmu, diabetes) a riadi sa podľa štandardných odporúčaní pre tieto stavy.

### Kazuistika

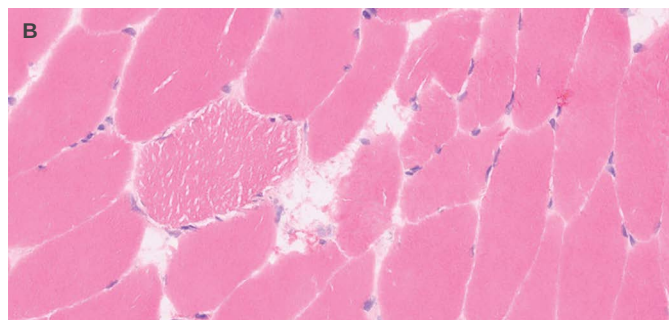
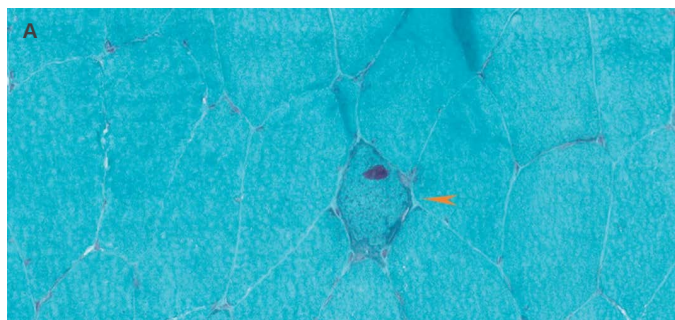
44-ročná pacientka, od mladosti sledovaná pre sensorineurálnu poruchu sluchu s prevahou vľavo, labyrintopatiu bilaterálne a amblyopiu. V rodine udávala výskyt ataxie chôdze u mamy

a poruchu zraku u svojej sestry, brata a tety (mamina sestra). V posledných 7 rokoch sa u nej objavila zajakavosť. V roku 2021 sa pridružil grafospazmus pravej ruky objavujúci sa pri písaní a pri výkone povolania. Udávala aj poruchy rovnováhy s tendenciou k pádom, slabosť dolných končatín s podlamovaním nôh, pocitmi stuhnutosti a záškľbmi svalstva stehien. Manžel neskôr dodal, že v noci máva pacientka trhanie a záškľby celého tela, o čom pacientka vedomosť nemá. V minulosti bola vyšetrovaná v rajóne. MRI vyšetrením mozgu sa zistila ischemická lézia okcipitálne vľavo staršieho charakteru (**obrázok 1**). Nález bol stacionárny pri opakovaných vyšetreniach. Posturografickým vyšetrením sa zistila ťažká vestibulárna hyporeflexia. MRI spinálneho kanála bolo s nálezom multietážových diskopatií bez evidentnej kompresie miechy, durálneho vaku a miechových koreňov. Pre diagnosticky nedoriešený stav bola odoslaná koncom roku 2021 do ambulancie Centra pre neuromuskulárne ochorenia. Objektívne bola prítomná balbuties, postavenie hlavy v anteflexii, grafospazmus vpravo, dysdiadochokinéza a dysmetria vľavo, hyporeflexia šľachovo-okosticových reflexov na dolných končatinách, palpačná stuhnutosť svalstva stehien a lýtok, mierna proximálna svalová slabosť dolných končatín, naznačené pyramídové iritačné javy na dolných končatinách, ataxia postoja a chôdze. V sére sme zistili zvýšené hladiny svalových markerov (kreatínkináza –11,05 ukat/l, laktátdehydrogenáza –6,25 ukat/l) a pokojového laktátu (3,0 mmol/l). Pri ihlovej EMG sa zistila chronická myogénna lézia zo svalov horných (m. interoseus dorsalis I vľavo) i dolných končatín (m. vastus lateralis vpravo), vodivostné štúdie boli s normálnym nálezom. Na EEG bola prítomná generalizovaná nešpecifická porucha elektrogenézy s ložiskovým zvýraznením fronto-temporálne (FT) vľavo. Zobrazila sa epileptiformná, epileptogénna aktivita

**Obrázok 2. EEG našej pacientky - epileptiformná, epileptogénna aktivita fronto-temporálne (FT) bilaterálne vysoko pravdepodobne vychádzajúca z frontálnej oblasti vľavo (F3) so šírením sa kontralaterálne**



**Obrázok 3. Histopatologický nález u našej pacientky – prítomnosť „ragged red fibers“ vo farbení modifikovaným Gomoriho trichrómom (A), obraz miernych zmien myogénneho pôvodu bez signifikantnej zápalovej zložky vo farbení hematoxylín – eozínom (B)**





FT bilaterálne vychádzajúca z frontálnej oblasti vľavo (F3) so šírením sa kontralaterálne. Aktivita pozadia bola nepravidelná, s poruchou reaktivity (obrázok 2).

Vzhľadom na zvýšené hladiny CK, myogénny nález na EMG a podozrenie na mitochondriálnu poruchu (podozrivá rodinná anamnéza v matkinej rodine, ataxia, porucha zraku a sluchu) sme indikovali histopatologické vyšetrenie svalu (m. vastus lateralis vľavo). Histopatologickým vyšetrením sa zistil obraz miernych zmien myogénneho pôvodu, bez signifikantnej zápalovej zložky. Histochemicko-morfologický obraz bol s nálezom poškodených vlákien, s náznakom obrazu „ragged red fibers“, s aktivitou v NADH-TR (obrázok 3). Vzhľadom na vysoké podozrenie na mitochondriálnu encefalomyelopatiu sme indikovali molekulárno-genetické vyšetrenie zamerané na mitochondriálne genetické ochorenia. Molekulárno-genetickým vyšetrením sa zistil patologický variant m.8344 A>G v MT-TK géne, ktorý je vo vzťahu k MERRF syndrómu. Heteroplazmia bola 90 %. Na základe výsledkov molekulárno-genetického vyšetrenia sme definitívne potvrdili diagnózu MERRF.

Pacientke sme indikovali liečbu karnitínom, koenzýmom Q10, kyselinou alfa-lipoovou, vitamínoterapiu (vitamín E,B,C) v odporúčaných dávkach. Pre EEG nález svedčiaci o generalizovanej epilepsii sme indikovali liečbu levetiracetamom a lamotrigínom. Kontrolné EEG bolo bez epileptiformných zmien, zachytila sa nešpecifická lokalizovaná porucha elektrogenézy nad prednými kvadrantmi bilaterálne v podobe FIRDA. Pre grafospazmus mala opakovane podávaný v cca 3-mesačných intervaloch botulotoxín. Pri posledných dvoch podaniach jej oslabla pravá ruka, preto sme od ďalšieho podávania upustili. Kontrolné MRI mozgu bolo bez nových ložiskových zmien. U pacientky všetky ťažkosti pretrvávajú (balbuties, ataxia, porucha sluchu, grafospazmus, záškľby tela a končatín najmä v nočných hodinách).

## Diskusia

MERRF je multisystémové ochorenie s veľmi variabilnou klinickou prezentáciou a rôznym vekom manifestácie prvých príznakov. Keďže je spôsobené bodovými mutáciami v mitochondriálnej DNA, uplatňuje sa maternálny typ dedičnosti. U našej pacientky sa vyskytli v rodine matky niektoré ťažkosti, ktoré neboli diagnosticky doriešené. Traja členovia rodiny (dva pacienti súrodenci a pacientka teta – matkina sestra) mali poruchu zraku nejasného pôvodu, samotná matka mala ataxiu nejasnej etiológie. Prvé príznaky, ktoré by mohli nasvedčovať o rozvoji mitochondriálneho ochorenia (porucha sluchu a zraku, vestibulárna dysfunkcia) sa u samotnej pacientky pravdepodobne rozvíjali už od detstva.

MERRF má veľmi variabilnú prezentáciu. V typických prípadoch bývajú prítomné štyri tzv. kanonické príznaky – myoklonus, epilepsia, ataxia, „ragged red fibers“. U pacientky sa klinickým vyšetrením potvrdila ataxia postoja a chôdze. Na EEG sa zistila generalizovaná epileptiformná aktivita typu hrot-vlna. Od

manžela sme zistili anamnesticky opakovaný takmer každodenný výskyt záškľbov celého tela v nočných hodinách (pravdepodobne myoklonus). Histopatologickým vyšetrením svalového tkaniva sa zistil obraz „ragged red fibers“ a ďalšie nálezy svedčiace o mitochondriálnej poruche. Pacientka mala prítomné všetky štyri základné príznaky MERRF. Navyše, objavili sa u nej ďalšie prejavy vyskytujúce sa pri MERRF – myopatia (proximálna svalová slabosť, elevácia kreatínkinázy a laktátdehydrogenázy, myogénne zmeny v ihlovej EMG, chronické myogénne zmeny vo svalovej biopoptickej vzorke), sensorineuronálna porucha zraku, amblyopia. Diagnózu mitochondriálnej poruchy podporovala aj elevovaná hladina laktátu v sére. Molekulárno-genetickým vyšetrením sa zistil najčastejší patogénny variant, m.8344 A>G v MT-TK géne. Vzhľadom na pozitívnu rodinnú anamnézu, prítomnosť všetkých kanonických príznakov, prítomnosť ďalších fakultatívnych príznakov považujeme tento nález za kauzálny. Pacientka však má aj extrapyramídové prejavy – výraznú zajakovosť, antecollis a grafospazmus. Tieto príznaky nie sú uvedené v žiadnej práci o MERRF. Je otázne, či môže ísť o raritný a doteraz nepopísaný prejav MERRF, alebo môže ísť o prejav iného konkomitantného neurodegeneratívneho ochorenia CNS, ktoré ešte nebolo diagnostikované. To zostáva naďalej otvorenou otázkou.

## Záver

MERRF je multisystémové ochorenie s veľmi variabilnou klinickou prezentáciou. Napriek zriedkavému výskytu by sme toto ochorenie mali zahrnúť do diferenciálno-diagnostickej úvahy, ak máme u pacienta anamnestický údaj o výskyte myoklonických záškľbov, rôznych ďalších potenciálne epileptických prejavov a o ataxii postoja, chôdze a končatín. Podozrenie na ochorenie zvyšuje aj pozitívna rodinná anamnéza z maternálnej strany a výskyt ďalších fakultatívnych príznakov (porucha zraku a sluchu, pokles viečok, svalová slabosť), tiež typický histopatologický obraz pri histologickom vyšetrení svalu („ragged red fibers“). Definitívne sa diagnóza potvrdí molekulárno-genetickým vyšetrením.

MERRF vyžaduje multidisciplárnu starostlivosť tímu špecialistov. Nezastúpiteľnú úlohu má neurológ so skúsenosťami s liečbou epilepsií. Podľa výskytu ďalších fakultatívnych príznakov môžu byť pacienti v sledovaní oftalmológa, otorinolaryngológa, diabetológa, kardiológa.

*Vyhlásenie o bezkonfliktnosti: nemáme potenciálny konflikt záujmov.*

### Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Ivan Martinka  
Národné expertízne centrum pre zriedkavé neuromuskulárne ochorenia, Centrum pre neuromuskulárne ochorenia,  
Neurologická klinika SZU a UN Bratislava – Ružinov,  
Univerzitná nemocnica Bratislava  
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava  
e-mail: ivan.martinka@gmail.com

## Literatúra

1. Velez-Bartolomei F, Lee C, Enns G. MERRF. Synonym: Myoclonic Epilepsy Associated with Ragged Red Fibers. 2003 Jun 3 [updated 2021 Jan 7]. In: Adam MP, Mirzazadeh GM, Pagon RA, Wallace SE et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023.
2. Finsterer J, Zarrouk-Mahjoub S, Shoffner JM. MERRF Classification: Implications for Diagnosis and Clinical Trials. *Pediatr Neurol* 2018; 80: 8-23.
3. Huang G, Wang Y, Zao D. Myoclonic epilepsy with ragged red fibers syndrome associated with mitochondrial 3302 A>G mutation in the MT-TL1 gene: A case report. *Exp Ther Med* 2023; 25(2): 87.
4. Kawazoe T, Tobisawa S, Sugaya K. Myoclonic Epilepsy with Ragged-red Fibers with Intracellular Inclusions. *Intern Med*. 2022; 61(4): 547-552.
5. Finsterer J, Zarrouk-Mahjoub S. Management of epilepsy in MERRF syndrome. *Seizure*. 2017; 50: 166-170.

6. Lorenzoni PJ, Scola RH, Kay CS, Arndt RC, Silvado CE, Werneck LC. MERRF: Clinical features, muscle biopsy and molecular genetics in Brazilian patients. *Mitochondrion*. 2011; 11(3): 528-532.
7. Orcesi S, Gorni K, Termine C et al. Bilateral putaminal necrosis associated with the mitochondrial DNA A8344G myoclonus epilepsy with ragged red fibers (MERRF) mutation: an infantile case. *J Child Neurol* 2006; 21: 79-82.
8. Ito S, Shirai W, Asahina M, Hattori T. Clinical and brain MR imaging features focusing on the brain stem and cerebellum in patients with myoclonic epilepsy with ragged-red fibers due to mitochondrial A8344G mutation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29: 392-395.
9. Mancuso M, Petrozzi L, Filosto M et al. . MERRF syndrome without ragged-red fibers: the need for molecular diagnosis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007; 354: 1058-1060.
10. Rodriguez MC, MacDonald JR, Mahoney DJ, Parise G, Beal MF, Tarnopolsky MA. Beneficial effects of creatine, CoQ10, and lipoic acid in mitochondrial disorders. *Muscle Nerve* 2007; 35: 235-242.
11. Parikh S, Goldstein A, Koenig M et al. Diagnosis and management of mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. *Genet Med*. 2015; 17: 689-701.
12. Finsterer J. Pharmacotherapeutic management of epilepsy in MERRF syndrome. *Expert Opin Pharmacother*. 2019 Jul; 20(10): 1289-1297.
13. Su LJ, Wang YL, Han T et al. Antimyoclonic Effect of Levetiracetam and Clonazepam Combined Treatment on Myoclonic Epilepsy with Ragged-Red Fiber Syndrome with m.8344 A>G Mutation. *Chin Med J (Engl)*. 2018 Oct 20; 131(20): 2433-2438.