

Σύνδρομο Kearns Sayre – Παρουσίαση περιστατικού και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Συνετού Μαργαρίτα, Αναγνώστου Ευάγγελος, Παπαδήμας Γεώργιος, Μαντά Παναγιώτα, Καλφάκης Νικόλαος, Σταμπουλή Ελευθέριος, Καραρίζου Ευαγγελία
Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

Περίληψη

Το Σύνδρομο Kearns- Sayre (KSS) αποτελεί μία σπάνια διαταραχή που οφείλεται σε δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων. Εμφανίζεται πριν από την ηλικία των 20 ετών και χαρακτηρίζεται από αμφιβληστροειδοπάθεια και προϊούσα εξωτερική οφθαλμοπληγία, καθώς και από ένα από τα ακόλουθα: διαταραχές του καρδιακού ρυθμού, παρεγκεφαλιδική σημειολογία, αύξηση του λευκώματος του Εγκεφαλονωτιαίου Υγρού. Πρόκειται για νευροεκφυλιστικό νόσημα το οποίο οφείλεται σε σποραδική μετάθεση του μιτοχονδριακού DNA. Χαρακτηριστική είναι και η παρουσία ρακώδων ερυθρών ινών στη βιοψία μυός. Στο άρθρο αυτό παρουσιάζουμε έναν ασθενή με σύνδρομο KSS και παραθέτουμε βιβλιογραφική ανασκόπηση του συνδρόμου.

Λέξεις ευρετηρίου: σύνδρομο Kearns Sayre, προϊούσα εξωτερική οφθαλμοπληγία

Kearns Sayre syndrome: Case report and review of the literature

Synetou M., Anagnostou E., Papadimas G., Manta P., Kalfakis N. Stamboulis E., Kararizou E.
Eginitio Hospital, Neurology Department

ABSTRACT

Kearns Sayre syndrome is a rare disorder resulting from mitochondrial dysfunction. It presents before the age of twenty and is characterized by progressive external ophtalmoplegia, pigmentary retinal degeneration plus one of the following: cardiac conduction block, cerebellar involvement or increase of the protein level of cerebrospinal fluid. It is a neurodegenerative disorder resulting from a single sporadic large scale deletion of mitochondrial DNA. The presence of red ragged fibers at muscle biopsy is characteristic. We present a case report and review of the literature.

Key words: Kearns Sayre syndrome, progressive external ophtalmoplegia

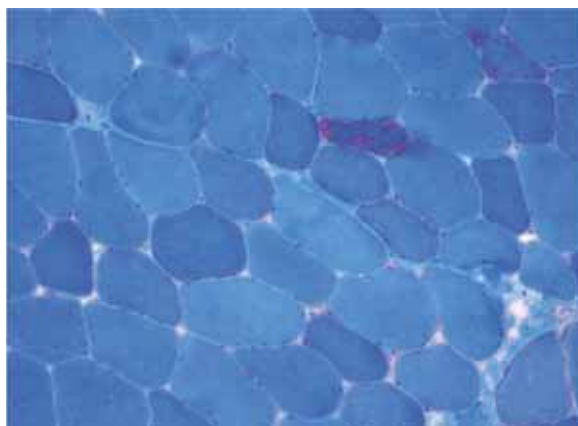
Εισαγωγή

Το Σύνδρομο Kearns- Sayre (KSS) αποτελεί μία σπάνια διαταραχή που οφείλεται σε δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων. Εμφανίζεται πριν από την ηλικία των 20 ετών και χαρακτηρίζεται από μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια και προϊούσα εξωτερική οφθαλμοπληγία, καθώς και από ένα από τα ακόλουθα: διαταραχές του καρδιακού ρυθμού, παρεγκεφαλιδική σημειολογία, αύξηση του λευκώματος του εγκεφαλονωτιαίου υγρού [1-3]. Πρόκειται για νευροεκφυλιστικό νόσημα με συμπτώματα και εκτός του νευρικού συστήματος. Ασθενείς με KSS μπορεί να εμφανίσουν μυϊκή αδυναμία, ενδοκρινολογικές διαταραχές, νευροαισθητήριο κώφωση, νοητική στένωση. Οφείλεται σε μονήρη διαγραφή ή μετάθεση του μιτοχονδριακού DNA, όπως συμβαίνει και στο σύνδρομο Pearson και τη χρόνια προϊούσα εξωτερική

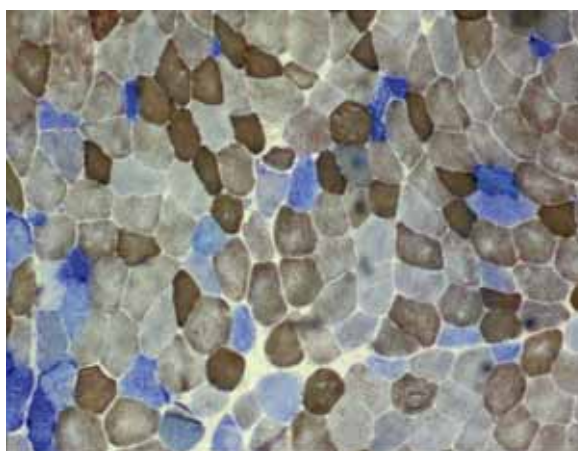
οφθαλμοπληγία (CPEO-ΧΠΕΟ), σύνδρομα με τα οποία μοιράζεται κοινά κλινικά στοιχεία[4]. Η CPEO χαρακτηρίζεται από προοδευτικώς επιδεινούμενη βλεφαρόπτωση και εξωτερική οφθαλμοπληγία, άλλα συχνά συνυπάρχει συμμετοχή και άλλων μυϊκών ομάδων όπως της ωμικής ζώνης, των λαρυγγικών μυών και των μυών του προσώπου[5]. Πολλοί ασθενείς με CPEO δεν πληρούν τα κριτήρια KSS, και συχνά χαρακτηρίζονται ως CPEO+[6]. Χαρακτηριστική είναι η εικόνα της βιοψίας μυός με την παρουσία ρακώδων ερυθρών ινών[7]. Πρόκειται για εκφυλισμένες μυϊκές αυτές ίνες, που λόγω της μεγάλης παρουσίας μιτοχονδρίων χρωματίζονται κόκκινες με τη χρώση Gomori και μπλε με τη χρώση HE. Στο άρθρο αυτό παρουσιάζουμε έναν ασθενή με σύνδρομο KSS και παραθέτουμε βιβλιογραφική ανασκόπηση του συνδρόμου.

Παρουσίαση περιστατικού

Ασθενής 36 ετών προσήλθε στα εξωτερικά ιατρεία προς διερεύνηση διαταραχής της οφθαλμοκινητικότητας, από παιδική ηλικία. Αναφέρει πως θυμάται τον εαυτό του ως παιδί να παίζει ακορντεόν, και να χρειάζεται να κινεί το κεφάλι του γιατί τα μάτια του «δεν πήγαιναν». Η καταγωγή του είναι από το Καζακστάν και δεν αναφέρονται παρόμοια προβλήματα στην οικογένειά του. Το αίτιο της διαταραχής της οφθαλμοκινητικότητας δεν είχε ποτέ διερευνηθεί. Ανταυτού ο ασθενής είχε προσφύγει σε ιατρό ο οποίος του έκανε ενέσεις αγνώστου δραστικής ουσίας, οι οποίες δεν απέδωσαν. Η ψυχοκινητική του ανάπτυξη ήταν φυσιολογική. Η εξέταση του ασθενή ανέδειξε μικρό ανάστημα (ύψος 1,60). Η αρτηριακή του πίεση ήταν 130/80 mmHg, οι σφύξεις του 80 /λεπτό και είχε φυσιολογικούς καρδιακούς ήχους. Η Νευρολογική εξέταση ανέδειξε εξωτερική οφθαλμοπληγία. Συγκεκριμένα υπήρχε πλήρης περιορισμός στην άνω στροφή και πολύ σημαντικού βαθμού περιορισμός στις υπόλοιπες κατευθύνσεις του βλέμματος καθώς και βλεφαρόπτωση. Η οφθαλμοπληγία ήταν συζυγής. Το άμεσο και έμμεσο φωτοκινητικό αντανακλαστικό κατά το φωτισμό και των δύο οφθαλμών ήταν φυσιολογικό. Η βάδιση και τα αντανακλαστικά στάσης του ασθενή ήταν φυσιολογικά. Η τροφικότητα των μυών, ο μυϊκός τόνος και η μυϊκή ισχύς του ήταν και αυτά φυσιολογικά. Τα τενόντια αντανακλαστικά του ασθενή δεν εκλύονταν στα άνω άκρα ενώ στα κάτω άκρα εκλύονταν μόνο με ενίσχυση. Η πελματιαία αντίδραση ήταν αδιάφορη ενώ τα κοιλιακά αντανακλαστικά εκλύονταν φυσιολογικά. Δεν παρατηρήθηκε διαταραχή της επιπολής και της εν τω βάθει αισθητικότητας, ενώ υπήρχε ήπια διαταραχή της συνέργειας και των παρεγκεφαλιδικών δοκιμασιών. Η βυθοσκόπηση των οφθαλμών ανέδειξε εικόνα άτυπης μελαχρωστικής αμφιβληστροειδοπάθειας και ωχρά κηλίδα με εικόνα δίκην αλταοπίεσου. Ο βιοχημικός έλεγχος του ασθενή ήταν φυσιολογικός εκτός από τα επίπεδα του γαλακτικού οξέως και της γλυκόζης αίματος, τα οποία ήταν αυξημένα. Ο εργαστηριακός έλεγχος για αντισώματα κατά του υποδοχέα ακετυλοχολίνης και αντιMusk αντισωμάτων ήταν αρνητικός. Η Μαγνητική Τομογραφία Εγκεφάλου, το ΗλεκτροΕγκεφαλογράφημα, το Ηλεκτροκαρδιογράφημα, το Υπερηχογράφημα καρδιάς, το Holter ρυθμού και η ακοομετρία και ήταν φυσιολογικά. Το Ηλεκτρομυογράφημα και οι κινητικές και αισθητικές ταχύτητες αγωγής (ΗΜΓ-ΚΤΑ-ΑΤΑ) ανέδειξαν διαγράμματα αυξημένου ύψους φάσεων και διάρκειας που παρέπεμπαν σε πιθανή χρόνια νευρογενή διαταραχή. Η βιοψία μυός με χρώση Gomori έδειξε μεγάλη αύξηση του αριθμού των κεντρικών πυρήνων, πολυάριθμες red ragged/blue μυϊκές ίνες, ιστοχημική ανάδειξη της μυοφωσφορυλάσης και της αδενυλικής δεαμινάσης, ευρήματα με ιστοπαθολογική εικόνα συμβατή με μιτοχονδριακή μυοπάθεια [Εικόνα 1-2]. Ο ασθενής παραπέμφθηκε για έλεγχο της ανα-



Εικόνα 1(Βιοψία μυός- χρώση Gomori)



Εικόνα 2 (Βιοψία μυός –χρώση COX-SDH)

πνευστικής του λειτουργίας ο οποίος έδειξε ήπια περιοριστική νόσο. Τέλος διεξήχθη πλήρης νευροψυχολογικός έλεγχος κατά τον οποίο παρουσίασε διαταραχή της οπτικοχωρικής οργάνωσης και της επιτελικής συμπεριφοράς.

Συζήτηση-Βιβλιογραφική Ανασκόπηση

Το 1958 οι Thomas P. Kearns και ο George Pomeroy Sayre πρώτοι περιέγραψαν δύο περιστατικά με εξωτερική οφθαλμοπληγία και μελαχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια και πλήρη κοιλιοκοιλιακό αποκλεισμό. Πρόκειται για σπάνιο νόσημα το οποίο χαρακτηρίζεται από την τριάδα: Χρόνια προϊούσα εξωτερική οφθαλμοπληγία, έναρξη πριν την ηλικία των 20 ετών, άτυπη μελαχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια. Οι ασθενείς με KSS παράλληλα πρέπει να πληρούν ένα από τα ακόλουθα κριτήρια: 1) διαταραχή του καρδιακού ρυθμού, 2) πρωτεΐνη στο ENY >100 mg/dl ή 3) συμμετοχή της παρεγκεφαλίδας [8]. Αναλυτικά: Προϊούσα εξωτερική Οφθαλμοπληγία: Παρουσιάζεται πρώτα με τη συμμετρική βλεφαρόπτωση και μετά από λίγα χρόνια ακολουθεί η προϊούσα εξωτε-

ρική οφθαλμοπληγία, η οποία εμφανίζεται μετά τα 5 έτη. Είναι συμμετρική και ενίοτε η προς τα κάτω ενατένιση δεν επηρεάζεται [9]. Η διπλωπία λόγω της αργής εξέλιξης της οφθαλμοπληγίας αλλήλα και της συμμετρικής προσβολής είναι σπάνια, όπως ακριβώς και στην περίπτωση του ασθενή μας. Αμφοτερόπλευρη άτυπη μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια: δι-αφέρει από την μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια επειδή δεν υπάρχουν τα «bone spicules», οι μελαγχρωστικές αλλοιώσεις βρίσκονται και εκτός του οπίσθιου πόλου [10]. Διαταραχές του καρδιακού ρυθμού: Οι διαταραχές του ρυθμού ξεκινούν συνήθως με αποκλεισμό αγωγής του αριστερού σκέλους με ή χωρίς αποκλεισμό δεξιού σκέλους. Δημιουργείται συχνά τριδεσμικός αποκλεισμός. Λόγω της παθολογίας του δεματίου His, οι ασθενείς μπορεί να υποστούν αιφνίδιο θάνατο, σύμβαμα το οποίο μπορεί να παρουσιαστεί αρκετά έτη μετά την παρουσίαση της οφθαλμοπληγίας. Επίσης, μπορεί να παρουσιάζουν καρδιακή ανεπάρκεια λόγω καρδιομυοπάθειας [11,12]. Είναι λοιπόν σημαντικό να διερευνάται επαρκώς κάθε ασθενής με αυτήν την κλινική εικόνα, ώστε να αποφευχθεί αιφνίδιος θάνατος. Ενδοκρινολογικές διαταραχές: Είναι γνωστό το γεγονός ότι τα μιτοχονδριακά νοσήματα συνυπάρχουν με ενδοκρινολογικά νοσήματα. Σε ποσοστό <10% έχουν περιγραφεί υποθυρεοειδισμός, υπογοναδισμός, σακχαρώδης διαβήτης, υποπαραθυρεοειδισμός, αδρενοδυστροφία, υπομαγνησμία, υπασβαστιαιμία, υποκαλσιαιμία. Οι παραπάνω εκδηλώσεις είναι πιο συχνές στο KSS από ότι στα άλλα μιτοχονδριακά νοσήματα. Φαίνεται πως η μειωμένη οξειδωτική φωσφορυλίωση οδηγεί σε μειωμένη ενδοκυττάρια παραγωγή των ορμονών ή και στην μειωμένη εξωκυττάρια κυκλοφορία αυτών [13]. Η μειωμένη οξειδωτική φωσφορυλίωση μπορεί να οδηγήσει στην καταστροφή των κυττάρων και στην παραγωγή αυτοαντισωμάτων, με αποτέλεσμα την παρουσία δευτερογενώς αυτοάνοσων ενδοκρινολογικών νοσημάτων [14]. Νευρολογικές Διαταραχές: Τα μιτοχόνδρια είναι υπεύθυνα για την παραγωγή ενέργειας μέσω της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης. Σημαντικός είναι και ο ρόλος τους στην απόπτωση και στη διακίνηση των ιόντων ασβεστίου [15-16]. Τα μιτοχόνδρια έχουν το δικό τους γονιδίωμα το οποίο κωδικοποιεί 13 υποομάδες του συμπλέγματος των μιτοχονδριακών αναπνευστικών αλυσέων [17-18]. Το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα προσβάλλεται συχνά σε μιτοχονδριακά νοσήματα. Η ιστοπαθολογική εικόνα του KSS είναι αυτή της μυελινοπάθειας. Οι Nicola Lax et al σε τελευταίο τους άρθρο τον Απρίλιο του 2012 έδειξαν πως η δυσλειτουργία των νευρικών κυττάρων και το dying back των ολιγοδενδροκυττάρων, οφείλεται σε απώλεια των γλυκοπρωτεϊνών της μυελίνης [19]. Η λιευκή ουσία που βλέπεται κυρίως είναι αυτή των εγκεφαλικών ημισφαιρίων, της γέφυρας του προμήκη μυελού και του μεσεγκεφάλου. Απώλεια νευρώνων παρατηρείται και στα βασικά γάγγλια, στο θάλα-

μο, στη μέλαινα ουσία αλλήλα και στην παρεγκεφαλίδα. Κλινικά τα συμπτώματα εκδηλώνονται ως αταξία, νυσταγμός, νευροαισθητήρια κώφωση, αδυναμία των μυών του προσώπου, δυσαρθρία, δυσφαγία, αδυναμία των κεντρομελικών μυών, γνωσιακές διαταραχές, άνοια, αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια. Τα τεχνόντια αντανakλαστικά των ασθενών μπορεί να είναι πολύ νωθρά ή να μην εκλύονται, όπως στην περίπτωση του ασθενή μας [20]. Η απώλεια των αξόνων αντιστοιχεί σε σπογγώδη εκφύλιση και στη Μαγνητική Τομογραφία σε ατροφία των δομών ή αυξημένο σήμα στις T2 ακολουθίες [21].

Παρακλινικός έλεγχος: οι τιμές της CPK και του γαλακτικού οξέως, είναι συχνά αυξημένες, όπως στον ασθενή μας, ενώ το λεύκωμα του ENY είναι >100 mg/dl. Φαίνεται πως υπάρχει δυσλειτουργία στη μεταφορά της πρωτεΐνης κατά μήκος του χωροειδούς πλέγματος. Τελευταίες μελέτες επικεντρώνονται σε βιοχημικούς δείκτες όπως το Σεληνίο και το Ομοβανιλικό Οξύ στο ENY, τα οποία είναι αυξημένα, και θα μπορούσαν να βοηθήσουν στη διάγνωση του συνδρόμου, καθώς φαίνεται να είναι ειδικά για το KSS [22].

Γενετική: Όπως προαναφέρθηκε πρόκειται για μιτοχονδριακό νόσημα το οποίο οφείλεται σε μία και μόνο διαγραφή του μιτοχονδριακού DNA και είναι σχεδόν πάντα σποραδική. Φαίνεται πως η μετάλλαξη παραγματοποιείται αυτόματα στα ωάρια της μητέρας, και περνά στις επόμενες σειρές των κυττάρων κατά τυχαίο τρόπο: κάποια κύτταρα θα έχουν φυσιολογικό γονιδίωμα, κάποια θα περιέχουν και μεταλλαγμένα γονίδια και κάποια μόνο μεταλλαγμένο γονιδίωμα. Η ετεροπλάσμία των αρχέγονων κυττάρων από τα οποία θα πραγματοποιηθεί η οργανογένεση και ο διαφορετικός ουδός των ιστών για τη φαινοτυπική εκδήλωση εξηγούν τις διαφορετικές εκδηλώσεις του συνδρόμου [23]. Ο Poulton το 1994 απέδειξε πως οι ασθενείς με KSS μπορεί να έχουν εις διπλούν τη μετάλλαξη του γονιδιώματος. Η μετάλλαξη είναι της τάξης του 1.2-14 kb και αφορά το tRNA του ασθενή [24]. Ο κίνδυνος μια μητέρα να γεννήσει παιδί με KSS όταν φέρει τη μετάλλαξη είναι περίπου 5% [25]. Οι ασθενείς με KSS συχνά σε παιδική ηλικία εκδηλώνουν ανθεκτική σιδηροβλαστική αναιμία με δυσλειτουργία του παγκρέατος. Και στα δύο νοσήματα υπάρχει το ίδιο γενετικό στοιχείο [26]. Τέλος θα πρέπει να αναφερθεί πως οι ασθενείς με CPEO διαφέρουν στο ποσοστό και στη θέση της μετάλλαξης του μιτοχονδριακού DNA. Είναι εύλογο, λοιπόν οι μητέρες με τέτοιες κλινικές εκδηλώσεις να προβούν σε γενετική ανάλυση και να ακολουθήσουν γενετική συμβουλή.

Βιοψία μυός: Η βιοψία μυός επιβεβαιώνει τη διάγνωση του μιτοχονδριακού νοσήματος με την παρουσία μορφολογικά μεγάλων και άτυπων μιτοχονδρίων μορφολογία, καθώς και ρακωδών ερυθρών ινών, με τις προαναφερθείσες χρώσεις. Οι μύες των οφθαλμών προτιμούνται λόγω της μεγάλης συγκέντρωσης μιτοχονδρίων. Η ανίχνευση μεταλλάξεων του μιτοχονδρια-

κού DNA συμπληρώνουν τη διάγνωση [27] .

Θεραπεία: Η θεραπεία είναι συμπτωματική και αφορά τη θεραπεία των επιπλοκών της νόσου. Η χορήγηση συνενζύμου 10 και βιταμινών έχει αποδειχθεί ευεργετική σε συγκεκριμένες περιπτώσεις [28-29]. Νέες μελέτες αφορούν τη μείωση της ετεροπλάσμιας με τη χρήση υβριδικών κυττάρων, ολιγοριβονουκλεοτιδίων με συμπληρωματικό ως προ το μεταλλαγμένο μιτοχονδριακό DNA, με σκοπό να μειωθεί το ποσοστό του DNA που φέρει τη μονήρη μετάλλαξη. Θα πρέπει να αποφεύγεται η χρήση τοξικών για τα μιτοχόνδρια φαρμάκων όπως βαρβιτουρικά, χλωραμφαινικόλης, βαλπροϊκού οξέως κ.α.

Συμπερασματικά, το σύνδρομο Kearns Sayre είναι νόσημα με πολυσυστηματικές εκδηλώσεις. Είναι σημαντικό να γνωρίζουμε την πιθανότητα ανάπτυξης σακχαρώδη διαβήτη αληθιά κυριότερα της προσβολής του καρδιακού ρυθμού, ώστε να υποβάλλουμε τον ασθενή μας σε απαραίτητους ελέγχους και θεραπεία, για να προληφθούν πιθανά θανατηφόρες επιπλοκές.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) Kearns TP, Sayre GP. Retinitis pigmentosa , external ophthalmoplegia, and complete heart block. Unusual syndrome with histologic study in one of two cases. Arch Ophthalmol. 1958;60:280-9
- 2) Kearns TP. External ophthalmoplegia, pigmentary degeneration of the retina and cardiomyopathy: a newly recognized syndrome. Trans Am Ophthalmol Soc. 1965;63Q559-625
- 3) Berenberg RA. Lumping or splitting? Ophthalmoplegia plus or Kearns-Sayre syndrome. Ann. Neurol 1977;1:37-43
- 4) Serrano M, Garcia-Silva M., Hernandez El., et al. Kearns-Sayre syndrome: Cerebral folate deficiency, MRI findings and new cerebrospinal fluid biochemical features. Mitochondrion 10 (2010) 429-432
- 5) Lee AG, Brazis PW. Chronic External Ophthalmoplegia .Current Neurology and Neuroscience Rep. 2002 Sep;2(5):413-7.
- 6) Aure K, Oligier de Baulny H , Laforet P., Jardel C., Eymard B., Lombes, A et al 2007. Chronic progressive external ophthalmoplegia with large scale mtDNA rearrangement: can we predict progression? Brain 130, 1516-1524
- 7) Ashizawa T, Subramony SH. What is Kearns-Sayre syndrome after all? Arch Neurol 2001;58:1053-4
- 8) Tanji K, Vu TH, Schon EA, Di Mauro S, Bonilla E. Kearns Sayre syndrome with coenzyme: unusual pattern of expression of subunits of the respiratory chain in the cerebellar system. Ann Neurol 1999 ;45:337-83
- 9) Simaan EM, Mikati MA, Touma EH, Rotig A. Unusual presentation of Kearns- Sayre syndrome in early childhood. Pediatr neurol 1999;21:830-2
- 10) Herzberg NH, van Schooneveld MJ, Bleeker-Wagemakers EM, Zwart Ret al. Kearns-Sayre syndrome with a phenocopy of choroideremia instead of pigmentary retinopathy. Neurology. 1993 Jan;43(1):218-21.
- 11) These most often occurs years after the development of ptosis and ophthalmoplegia.[*] * Miller, Neil R.; Newman, Nancy J., ed. (2007). Walsh & Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology: The Essentials. Lippincott Williams & Wilkins.
- 12) Georgatos G, Abrams J, Epstein AE, et al. ACC/AHA/ NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia device. Circulation 2002;106:20145
- 13) Suzuki S, Hinokio Y, Hirai S, Onoda M, Matsumoto M, Ohtomo M, Kawasaki H, Satoh Y, Akai H et al. Pancreatic beta-cell secretory defect associated with mitochondrial point mutation of the tRNA(LEU(UUR)) gene: a study in seven families with mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS). Diabetologia. 1994 Aug;37(8):818-25.
- 14) de Andrade PB, Rubi B, Frigerio F, van den Ouweland JM, Maassen JA, Maechler P. Diabetes-associated mitochondrial DNA mutation A3243G impairs cellular metabolic pathways necessary for beta cell function. Diabetologia. 2006 Aug;49(8):1816-26.
- 15) Filosto M, Tomelleri G, Tonin P, Scarpelli M, Vattermi G, Rizzuto N et al Neuropathology of mitochondrial diseases. Biosci Rep. 2007 Jun;27(1-3):23-30. Review.
- 16) Mancuso M, Filosto M, Choub A, Tentorio M, Broglio L, Padovani A, Siciliano G. Mitochondrial DNA-related disorders. Biosci Rep. 2007 Jun;27(1-3):31-7. Review.
- 17) Wallace DC 2001 Mouse models for Mitochondrial Disease. Am J Med Genet
- 18) DiMauro S., Schon E.A. Mitochondrial disorders in the nervous system. Annu. Rev. Neurosci. 2008;31:91-123.
- 19) Helen E. Turnbull, Nichola Z. Lax, Daria Diodato, Olaf Ansorge, Doug M. The mitochondrial brain: From mitochondrial genome to neurodegeneration Turnbull Biochim Biophys Acta. 2010 January; 1802(1): 111-121
- 20) Zanssen S, Molnar M, Buse G, Schröder JM. Mitochondrial cytochrome b gene deletion in Kearns-Sayre syndrome associated with a subclinical type of peripheral neuropathy. Clin Neuropathol. 1998 Nov-Dec;17(6):291-6.
- 21) Chu BC, Terae S, Takahashi C, Kikuchi Y, Miyasaka K, Abe S, Minowa K, Sawamura T. MRI of the brain in the Kearns-Sayre syndrome: report of four cases and a review. Neuroradiology. 1999 Oct;41(10):759-64. Review
- 22) Tondom M., Malaga I. Callagan M. Serrano M. et

- al. Biochemical parameters to assess choroids plexus dysfunction in Kearns-Sayre syndrome patients. *J Mitochondrion* 11(2011):867-870
- 23) Mita S, Schmidt B, Schon EA, DiMauro S, Bonilla E. Detection of "deleted" mitochondrial genomes in cytochrome-c oxidase-deficient muscle fibers of a patient with Kearns-Sayre syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989 Dec;86(23):9509-13.
- 24) Poulton J, Morten KJ, Weber K, Brown GK, Bindoff L. Are duplications of mitochondrial DNA characteristic of Kearns-Sayre syndrome? *Hum Mol Genet*. 1994 Jun;3(6):947-51
- 25) Thornburn D, Dahl H-H. Mitochondrial Disorders: Genetics, counselling, prenatal diagnosis and reproductive options. *American Journal of Medical Genetics* 106;102-114 (2001) .
- 26) Binder V, Steenpass L, Laws HJ, Ruebo J, Borkhardt A. A Novel mtDNA Large-Scale Mutation Clinically Exclusively Presenting with Refractory Anemia: Is There a Chance To Predict Disease Progression? *J Pediatr Hematol Oncol*. 2012 Jan 12
- 27) Μαντά Π., Μάμαλη Ι., Καρραρίζου Ε., Κόντου Χ. Η διαγνωστική αξία των Ragged Red ινών. Ιστοχημική και υπερμικροσκοπική μελέτη. *Νευρολογικά Θέματα* 1992;2
- 28) Choi C, Sunwoo IN, Kim HS, Kim DI. Transient improvement of pyruvate metabolism after coenzyme Q therapy in Kearns-Sayre syndrome: MRS study. *Yonsei Med J*. 2000 Oct;41(5):676-9.
- 29) Comte C, Tonin Y, Heckel-Mager AM, Boucheham A, Smirnov A, Auré K et al. Mitochondrial targeting of recombinant RNAs modulates the level of a heteroplasmic mutation in human mitochondrial DNA associated with Kearns Sayre Syndrome. *Nucleic Acids Res*. 2013 Jan 1;41(1):418-3