ЛЕКЦИИ, ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

ПРОГРЕССИРУЮЩАЯ НАРУЖНАЯ ОФТАЛЬМОПЛЕГИЯ

Яковенко Е.В., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н.

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Прогрессирующая наружная офтальмоплегия (ПНО) характеризуется прогрессирующим билатеральным птозом и нарушением подвижности глазных яблок в горизонтальном и вертикальном направлениях и представляет собой характерный симптом многих митохондриальных заболеваний, а не отдельную нозологическую форму. ПНО часто возникает совместно с другими системными проявлениями митохондриальной дисфункции. Правильная и ранняя диагностика ПНО первостепенна для оптимального ведения данных пациентов. В статье представлен обзор последних данных по этиологии, спектру клинических проявлений, дифференциальному диагнозу, методам диагностики и лечебным опциям для изолированной хронической ПНО и других ПНО-ассоциированных митохондриальных синдромов.

Ключевые слова: прогрессирующая наружная офтальмоплегия; митохондриальное заболевание; синдром Кернса–Сейра; офтальмоплегия; миопатия.

Для цитирования: Яковенко Е.В., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. Прогрессирующая наружная офтальмоплегия. *Российский неврологический журнал*. 2019;24(6):4–13 (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2019-24-6-4-13.

Для корреспонденции: Яковенко Елена Владимировна — аспирант нейрогенетического отделения ФГБГУ НЦН; E-mail: helenaabracham@gmail.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Яковенко Е.В. — e-mail: helenaabracham@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7514-5736>

Федотова Е.Ю. — e-mail: ekfedotova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8070-7644>

Иллариошкин С.Н. — e-mail: snillario@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>

PROGRESSIVE EXTERNAL OPHTHALMOPLÉGIA

Iakovenko E.V., Fedotova E.Yu., Illarioshkin S.N.

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Progressive external ophthalmoplegia (PEO) is characterized by progressive bilateral ptosis and eye movement disturbances in horizontal and vertical directions and represents a typical symptom of many mitochondrial disorders, but not a separate disease. PEO often occurs together with other systemic manifestations of mitochondrial dysfunction. Correct and early diagnosis of PEO is essential for optimal management of these patients. In this review we collected the last data about etiology, spectrum of clinical symptoms, differential diagnosis, diagnostical methods and treatment options for isolated chronic PEO and other PEO-associated mitochondrial syndromes.

Key words: progressive external ophthalmoplegia; mitochondrial disorder; Kearns–Sayre syndrome; ophthalmoplegia; myopathy.

For citation: Iakovenko E.V., Fedotova E.Yu., Illarioshkin S.N. Progressive external ophthalmoplegia. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2019;24(6):4–13 (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2019-24-6-4-13.

For correspondence: Fedotova Ekaterina Yu. — Head of the Department of Neurogenetics in Research Center of Neurology; E-mail: helenaabracham@gmail.com

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors:

Iakovenko E.V. — e-mail: helenaabracham@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7514-5736>

Fedotova E.Yu. — e-mail: ekfedotova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8070-7644>

Illarioshkin S.N. — e-mail: snillario@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>

Received 05.11.19

Accepted 18.11.19

Термин «*прогрессирующая наружная офтальмоплегия* (ПНО)», характеризующийся прогрессирующим двусторонним птозом и симметричным нарушением подвижности глазных яблок в горизонтальном и вертикальном направлениях, представляет собой клинический синдром, который чаще входит в клиническую картину других митохондриальных заболеваний, нежели является изолированной, отдельной нозологической формой.

Впервые ПНО была описана Альбертом фон Грефе в 1858 г. С тех пор понимание этого синдрома значительно расширилось [1]. В 1958 г. T.P. Kearns, G.P. Sayre выявили взаимосвязь между ПНО, дегенерацией сетчатки и нарушением внутрисердечной проводимости как составляющих частей одного синдрома, который в последствии был назван синдромом Кернса–Сейра [2]. В 1968 г. D.A. Drachman ввел термин «офтальмоплегия-плюс» для описания ассоциированных с ПНО системных симптомов [3]. В 1970-е годы были определены гистопатологические характеристики митохондриальных миопатий, обнаружено нарушение оксидативного фосфорилирования в митохондриях, определены некоторые биохимические маркеры митохондриальной дисфункции [4, 5]. С развитием технологий генетического тестирования с 1980-х годов было открыто множество различных мутаций в митохондриальной ДНК (мтДНК), а также в ядерной ДНК, влияющих на митохондриальные функции и приводящих к развитию различных форм митохондриальных заболеваний [6, 7].

ПНО представляет один из наиболее распространенных синдромов митохондриальной миопатии, может возникнуть в любом возрасте в виде постепенно усиливающегося двустороннего птоза и диффузного офтальмопареза. Прогрессирующий птоз обычно является самым заметным и инвалидизирующим симптомом, так как он практически всегда приводит к нарушению полей зрения, косметическому дефекту и необходимости поддержания компенсаторного положения головы в запрокинутом состоянии, что часто нарушает бытовую и социальную адаптацию у пациентов с ПНО. Птоз практически всегда предшествует либо появляется одновременно с офтальмопарезом, хотя существуют редкие случаи ПНО без птоза [8, 9]. Птоз также может быть асимметричным. Отличительной характеристикой птоза при ПНО является нарушение функции мышцы, поднимающей верхнее веко. В то время как нормальная экскурсия верхнего века от максимального взгляда вниз до максимального взгляда вверх при неподвижных бровях равна ≥ 12 мм, у пациентов с ПНО этот показатель часто составляет менее 8–10 мм [10].

Офтальмопарез при ПНО часто остается длительное время не распознанным самими пациентами. Так, в исследовании R.K. Petty и соавт. менее 20% пациентов осознавали ограничение подвижности глаз [8]. В дебюте заболевания при обследовании определяются замедленные и неполные саккады во всех направлениях взора. Парез взора более выражен при взгляде вверх и по горизонтали, в то время

как взгляд вниз может быть относительно сохраненным [11]. С течением заболевания офтальмоплегия может стать тотальной. Традиционно считалось, что ПНО редко приводит к диплопии, так как офтальмопарез симметричен, однако, несмотря на это, около трети пациентов отмечают выраженную диплопию, которая может быть скорректирована особыми линзами, преимущественно используемыми для чтения. Страбизм чаще проявляется в горизонтальном положении, а не в вертикальном [12].

Спектр митохондриальной патологии, в клинической картине которого встречается синдром ПНО, представлен в табл. 1.

Изолированная ПНО, также носящая название *хронической прогрессирующей наружной офтальмоплегии* (ХПНО), характеризуется исключительно прогрессирующим нарушением движений глазных яблок, сочетающимся с птозом верхнего века. Дебютировать заболевание может в любом возрасте, но преимущественно ХПНО возникает во взрослом возрасте. Дополнительно при обследовании может определяться слабость лицевой мускулатуры и нарушение глотания (дисфагия), но других симптомов митохондриальной дисфункции при данной нозологической форме быть не должно.

Многие пациенты с ПНО имеют системную митохондриальную дисфункцию, которая может не укладываться в критерии известных митохондриальных заболеваний и которую можно классифицировать как *синдром ХПНО-плюс*. В исследовании 40 больных с ХПНО-плюс с поздним началом (определяемый как дебют симптомов после 20 лет) G. Pfeffer и соавт. установили, что у 60% пациентов выявлялась гастроинтестинальная дисфункция, дисфагия у 45%, мигрень у 40%, патологическая утомляемость у 42,5%, нейропсихиатрические нарушения у 37,5%, гипотиреозит у 15%, диабет у 5% и атрофия зрительных нервов у 5% пациентов [13].

Генетически близкой к ХПНО патологией является *синдром Кернса–Сейра* (КСС), который определяется по наличию триады симптомов: дебют в возрасте до 20 лет, ПНО и пигментная ретинопатия, а также как минимум одним из нижеперечисленных симптомов: нарушение сердечной проводимости, повышение уровня белка в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) более 1 г/л, мозжечковая атаксия, низкий рост, глухота, деменция, и эндокринные нарушения [14]. Хотя ХПНО и КСС имеют много похожих патогенетических черт и относятся к одному спектру заболеваний, степень митохондриальной дисфункции при КСС значительно более распространенная и тяжелая [15]. Практически 90% случаев КСС являются спорадическими, вызванными делециями мтДНК протяженностью от 1 до 10 килобаз, при этом самой частой мутацией, обнаруживаемой в трети случаев КСС, является делеция 4977 пар оснований, она имеет обозначение «частая делеция 4977 п.о.», но также могут встречаться точковые мутации мтДНК, такие как m.3249G>A, m.3255G>A или m.3243A>G в гене митохондриальной tРНК (лейцин) [16, 17].

Митохондриальные патологии с синдромом ПНО

Митохондриальные заболевания/ синдромы	Клинические характеристики
ХПНО-плюс	Дебют обычно в возрасте старше 20 лет с прогрессирующей наружной офтальмоплегией в сочетании со следующими проявлениями: слабость лицевых мышц, диффузная мышечная слабость, эндокринные нарушения, деменция, атаксия, периферическая нейропатия, нейросенсорная тугоухость, кардиомиопатия, нарушения сердечной проводимости, мигрень
Синдром Кернса–Сейра	Дебют раньше 20 лет с прогрессирующей наружной офтальмоплегией, нарушений сердечной проводимости, пигментной ретинопатии, низкий рост, нейросенсорная тугоухость, атаксия, деменция, мигрень
Сенситивная атаксия с дизартрией и офтальмопарезом (SANDO)	Все характерные черты ХПНО могут присутствовать; прогрессирующая наружная офтальмоплегия, сенситивная атаксия, дизартрия, парез с преимущественно поясно-конечностным паттерном мышечной слабости
Митохондриальная энцефаломиопатия с лактат-ацидозом и инсультоподобными эпизодами (MELAS)	Дебют в детском или раннем взрослом возрасте, низкий рост, мигрень, эпилептиформные приступы, деменция, атаксия, нейросенсорная тугоухость, генерализованная мышечная слабость, прогрессирующая наружная офтальмоплегия
Миоклонус-эпилепсия с рваными мышечными волокнами (MERRF)	Дебют в позднем детском или во взрослом возрасте, миоклонические и генерализованные эпилептические приступы, атаксия, генерализованная мышечная слабость, прогрессирующая наружная офтальмоплегия
Митохондриальная нейрогастроинтестинальная энцефаломиопатия (MNGIE)	Дебют до 20 лет, прогрессирующая наружная офтальмоплегия, слабость конечностей, абдоминальный болевой синдром, диарея и периферическая моторная и сенсорная невропатия
Синдром Лея (подострая некротизирующая энцефаломиопатия)	Дебют в младенческом возрасте, атаксия, эпилептические припадки, нейросенсорная тугоухость, дисфагия, дизартрия, прогрессирующая наружная офтальмоплегия
Синдром Пирсона	Дебют в младенческом возрасте, анемия, нарушения функции поджелудочной железы, прогрессирующая наружная офтальмоплегия, нарушение сердечной проводимости, пигментная ретинопатия
Синдром Альперса	Дебют в младенческом возрасте, эпилептические припадки, нарушение печеночных функций, деменция, спастичность, центральная (корковая) слепота

Table 1

Mitochondrial pathologies associated with PEO

Mitochondrial diseases/syndromes	Clinical features
CPEO-plus	Onset usually after 20 years of age with progressive external ophthalmoplegia together with the following features: facial weakness, diffuse muscle weakness, endocrine disturbances, dementia, ataxia, peripheral neuropathy, sensorineural hearing loss, cardiomyopathy, cardiac conduction defects, migraine
Kearns–Sayre syndrome	Onset before 20 years with progressive external ophthalmoplegia, cardiac conduction abnormalities, pigmentary retinopathy, short stature, sensorineural hearing loss, ataxia, dementia, migraine
Sensory ataxic neuropathy, dysarthria, ophthalmoparesis (SANDO)	All the features of CPEO may present; progressive external ophthalmoplegia, sensory ataxic neuropathy, dysarthria, limb girdle paresis predominate
Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS)	Onset in childhood or early adulthood. Short stature, migraine, epilepsy, stroke-like episodes, dementia, ataxia, sensorineural hearing loss, generalized muscle weakness, progressive external ophthalmoplegia
Myoclonus epilepsy with ragged red fibers (MERRF)	Onset in late childhood or adolescence, myoclonic and generalized epileptic seizures, ataxia, generalized muscle weakness, progressive external ophthalmoplegia
Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE)	Onset before 20 years; progressive external ophthalmoplegia, limb weakness, abdominal pain, diarrhea, and peripheral motor and sensory neuropathy
Leigh syndrome (subacute necrotizing encephalopathy)	Onset in infancy, ataxia, seizures, sensorineural hearing loss, dysphagia, dysarthria, progressive external ophthalmoplegia
Pearson syndrome	Onset in infancy, anemia, pancreatic failure, progressive external ophthalmoplegia, cardiac conduction abnormalities, pigmentary retinopathy
Alpers syndrome	Onset in infancy, epilepsy, liver dysfunction, dementia, spasticity, cortical blindness

Пигментная ретинопатия, наряду с ПНО, является ключевым симптомом КСС [18]. Стоит отметить, что пациенты с ПНО, не подходящие под диагностические критерии КСС, также могут иметь пигментную ретинопатию. Пигментная ретинопатия при этой группе заболеваний имеет особые характеристики и описывается как «соль с перцем», так как пигментный эпителий сетчатки становится пятнистым, с чередованием участков нормального и пораженного эпителия в связи с диффузной депигментацией [19]. В отличие от еще одного наследственного заболевания с поражением сетчатки — пигментного ретинита — изменения пигментного эпителия у пациентов с ПНО наиболее заметны в макуле, перисосочковой области сетчатки и в экваториальной области. Пигментная ретинопатия крайне редко приводит к потере зрения, у большинства пациентов сохраняется нормальная острота и поля зрения. Электроретинограмма показывает неспецифические результаты, варьируя от нормальных значений до дисфункции палочек и колбочек [19]. Учитывая возможность наличия у пациентов с ПНО поражения органа зрения, консультация офтальмолога необходима во всех случаях вне зависимости от наличия или отсутствия жалоб на снижение остроты зрения.

При КСС помимо ПНО и пигментной ретинопатии наиболее частым и жизнеугрожающим симптомом заболевания является вовлечение в патологический процесс сердечной мышцы. Нарушения сердечной проводимости могут развиваться у пациентов с КСС в любое время в течение заболевания. Они варьируют от незначительного удлинения интервала PR до полной атриовентрикулярной (АВ) блокады, что может привести к инфаркту миокарда или внезапной смерти в связи с аритмией либо к ишемическому инсульту вследствие кардиальной эмболии [20].

У некоторых пациентов с КСС в патологический процесс может вовлекаться лицевая мускулатура. Вовлечение круговых мышц глаз нарушает способность плотно смыкать веки, а поражение лобной мышцы еще больше затрудняет возможность поднятия век, когда уже присутствует поражение мышцы, поднимающей верхнее веко. Нередко у пациентов развивается дисфагия вследствие поражения жевательных мышц. С прогрессированием заболевания может также развиваться слабость мышц шеи и плечевого пояса, а также конечностей. Помимо миопатии, могут наблюдаться следующие неврологические нарушения: мозжечковая атаксия, нейросенсорная тугоухость, невропатия, снижение когнитивных функций. Еще одним признаком КСС является эндокринная дисфункция, которая может развиваться в дебюте заболевания, предшествуя неврологическим симптомам. Частота эндокринных нарушений, по данным разных исследований, варьирует от 35 до 67% и включает следующие нарушения: сахарный диабет, недостаточность гормона роста, гипогонадотропный гипогонадизм, нарушение надпочечниковой функции, первичный гипопаратиреоз [16, 18]. Вовлечение в патологический процесс при КСС центральной нервной системы (ЦНС) было показано в

исследованиях аутопсийного материала пациентов, у части из которых обнаруживалась тяжелая демиелинизация проводящих путей (белого вещества) головного мозга. В обзоре В.С. Chu и соавт. при магнитно-резонансной томографии (МРТ) головы у всех 13 исследованных лиц с КСС были выявлены аномалии, включающие генерализованную атрофию вещества головного мозга (2/13), гиперинтенсивность субкортикального белого вещества в режиме T2 (10/13), гиперинтенсивность в стволе и базальных ганглиях (7/13), однако эти изменения не являются специфическими и не могут являться диагностическими маркерами [21].

Сенситивная атаксия, невропатия, дизартрия и офтальмопарез, или синдром SANDO, является еще одним заболеванием из спектра ассоциированных с ПНО. В литературе отмечается значительное количество перекрестных симптомов этого заболевания. SANDO развивается при мутации в ядерных генах, *POLG* — самый частый ген, отвечающий за развитие SANDO [22]. Мутации в *POLG*, однако, могут приводить к широкому спектру фенотипических проявлений, включая изолированную ХПНО, синдром Альперса, спиноцереbellарную атаксию с эпилепсией и митохондриальную гастроинтестинальную энцефалопатию (MNGIE) [22].

Митохондриальная энцефаломиопатия с лактат-ацидозом и инсультоподобными эпизодами (MELAS) — заболевание, название которого включает все отличительные его черты, отмечено распространенной митохондриальной дисфункцией [23]. ПНО не редка при MELAS, была обнаружена у 9/98 (13%) пациентов [24].

Помимо вышеперечисленных заболеваний, ПНО может иметь место также при других митохондриальных дисфункциях — синдромах MERFF, Лея и Пирсона.

На настоящий момент известно, что мутации в гене *OPA1*, вызывающие доминантную атрофию зрительных нервов, также могут вызывать группу ПНО-ассоциированных синдромов [25]. Ген *OPA1* на 3-й хромосоме кодирует синтез белка митохондрий с множеством важных функций, включая поддержание целостности внутренней мембраны, мембранного потенциала митохондрий [26, 27]. По этой причине в тех случаях, когда у пациентов с ПНО обнаруживается двусторонняя оптическая атрофия, в первую очередь должны быть исследованы мутации в гене *OPA1*.

Диагностика ПНО прежде всего основывается на клинических данных [28], однако инструментальная диагностика может помочь в выявлении альтернативных диагнозов и подтвердить ПНО на ранней стадии или в атипичных случаях.

Клинически определить наличие птоза можно с помощью следующих характеристик [29]:

- 1) ширина глазной щели — расстояние между верхним и нижним веком в покое при взгляде прямо, в норме составляет минимум 10 мм;
- 2) высота складки верхнего века — расстояние между складкой верхнего века и краем верхнего века,

измеряемое при взгляде вниз и в норме составляющее менее 10 мм;

- 3) экскурсия века, или функция леватора, — разница в позиции края верхнего века при взгляде вверх и взгляде вниз, в норме является больше или равной 12 мм.

Из всех этих параметров наиболее значимым является экскурсия века, так как с ее помощью можно дифференцировать птоз со сниженной функцией леватора от птоза с сохранной леваторной функцией. Птоз со снижением функции леватора подразумевает поражение мышцы, поднимающей верхнее веко, или нарушение ее двигательного контроля, характерное для ПНО.

При компьютерной томографии орбит следует отметить неспецифическую, диффузную атрофию наружных мышц глаз у пациентов с длительно текущей ПНО [30]. М.С. Ortube и соавт. при исследовании орбит с помощью МРТ с высоким разрешением продемонстрировали гиперинтенсивность в режиме T1 — «спонгиозформный» сигнал от брюшек наружных мышц глаз у 5 из 5 пациентов с ХПНО [31]. В то время как эти находки были обнаружены в увеличенных мышцах при тиреоидной офтальмопатии и фиброзированных мышцах при врожденном фиброзе наружных мышц глаз, они не обнаруживались в денервированных мышцах или при глазной форме миастении. Несмотря на выраженную офтальмоплегию, средний объем наружных мышц глаз при ПНО снижен незначительно в сравнении с контролем [31].

Диагностика системной митохондриальной дисфункции при ПНО складывается из ряда лабораторных и инструментальных исследований и имеет свои особенности.

Повышенные уровни лактата в крови и в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), связанные с нарушением функции дыхательной цепи, являются неспецифичным и нечувствительным маркером митохондриальных миопатий, включая ХПНО [32], однако проведение тестирования крови после митохондриального стресса (физических упражнений) может повысить чувствительность лактатного теста. Так как большая часть пациентов с ХПНО имеют нормальный или минимально повышенный уровень лактата в крови, тестирование может быть полезно именно при синдромах ХПНО-плюс или при других ПНО-ассоциированных синдромах с более тяжелой системной митохондриальной дисфункцией [23, 32]. Уровень креатинфосфокиназы, обычно нормальный или умеренно повышенный при митохондриальных миопатиях, не является ключевым в постановке диагноза ХПНО, кроме тех случаев, когда более выраженная миопатия имеет место при синдроме ХПНО-плюс [33].

При электромиографии мышц конечностей можно обнаружить неспецифические признаки миопатии, включая уменьшение параметров потенциалов двигательных единиц (ПДЕ), увеличение числа полифазных ПДЕ, хотя при ХПНО чувствительность метода существенно ниже [34, 35].

Электрокардиография и эхокардиография необходимы для выявления кардиальной патологии и

должны периодически проводиться пациентам даже с изолированным ХПНО, не говоря уже о КСС, однако временной интервал между повторными исследованиями все еще не установлен [36].

У многих пациентов с КСС наблюдается повышение уровня белка в цереброспинальной жидкости, поэтому может быть рекомендована люмбальная пункция с целью определения состава ЦСЖ [37].

Вовлечение ЦНС определяется изменениями на МРТ головного мозга, которые могут включать гиперинтенсивные сигналы в режиме FLAIR в стволе головного мозга, базальных ганглиях, таламусе и белом веществе больших полушарий и мозжечка с развитием выраженной лейкоэнцефалопатии и диффузной атрофии вещества головного мозга. Кроме того, региональные нарушения метаболизма в клетках головного мозга можно определить с помощью метода МР-спектроскопии [38, 39]. Однако нейровизуализация не может быть единственным диагностическим методом, так как находки на МРТ не являются достаточно чувствительными и специфичными, чтобы войти в диагностические критерии при митохондриальных заболеваниях, но они могут помочь определить выраженность поражения ЦНС [38].

Генетическое тестирование занимает одно из центральных мест в диагностике митохондриальной патологии. Дефекты как в ядерных, так и в митохондриальных генах могут приводить к митохондриальной дисфункции различными путями, включая нарушение энергопродукции митохондрий, окислительный стресс, нарушение стабильности митохондриальной ДНК, нарушение митохондриального гомеостаза. Понимание основ молекулярной генетики митохондриальных заболеваний не только позволяет ставить больше точных молекулярно-генетических диагнозов, но также помогает глубже понять важные патофизиологические механизмы этих заболеваний, разработать новые методы лечения.

ПНО характеризуется значительной генетической гетерогенностью. Синдром является спорадическим примерно в 50% случаев. Спорадические случаи часто обусловлены протяженной делецией мтДНК, возникающей *denovo* [40]. ПНО с протяженной делецией мтДНК характеризуется значительной фенотипической вариабельностью, начиная от изолированной ХПНО до КСС и синдрома Пирсона с недостаточностью функционирования костного мозга и поджелудочной железы. Несмотря на вариабельность, показано, что размер и локализация делеции могут определять клинический фенотип, причем более длинные делеции приводят к более тяжелому течению заболевания [41, 42]. Самой частой делецией мтДНК при ПНО является делеция 4977 пар оснований и встречается у трети пациентов [43]. При спорадических мутациях, учитывая выраженную гетероплазмию (наличие как мутантных копий мтДНК, так и здоровых копий «дикого типа» мтДНК) в различных тканях, предпочтительно исследовать мтДНК пораженных тканей. Для ХПНО это преимущественно мышечная ткань, при этом в лейкоцитах периферической крови обнаружить му-

тации чаще всего не удается, что приводит к ложно-отрицательным результатам.

В половине случаев возможно проследить наследственную отягощенность, при этом тип наследования различный: аутосомно-доминантный (АД), аутосомно-рецессивный (АР), материнский тип наследования. У пациентов с АД ПНО симптомы могут дебютировать с раннего детского до позднего взрослого возраста (46–60 лет). На настоящий момент определено около 10 генов с АД типом наследования, вызывающих ХПНО, включая *POLG1* (каталитическая субъединица мтДНК-специфической полимеразы гамма) [44], *POLG2* (кодирует дополнительную субъединицу полимеразы гамма), *ANT1/SLC25A4* (специфический митохондриальный переносчик аденинового нуклеотида в сердечной мышце и головном мозге) [45], *Twinkle/C10orf2/PEO1* (мтДНК хеликаза) [46], *RRM2B* [47], *DNA2* [48] и *OPA1* [49], *AFG3L2*. Среди них *POLG1* является самым распространенным каузальным геном. Следствием этих мутаций в ядерной ДНК является нарушение гомеостаза мтДНК и нарушение ее репликации либо нарушение метаболизма митохондриальных нуклеотидов, что приводит к вторичному развитию множества делеций в мтДНК. При таких нарушениях ХПНО может быть изолированным синдромом, но чаще является частью синдрома ХПНО-плюс, проявляясь деменцией, паркинсонизмом, спиноцереbellарной атаксией, миоклонусом, дизартрией, слабостью бульбарной мускулатуры, эпилептиками, сенситивной атаксией, гипогонадизмом (синдромом Перро) или тяжелым нарушением функций печени при дебюте в детском возрасте (синдром Альперса). Примечательно, что даже у родственников, имеющих одинаковые мутации, фенотипы могут значительно отличаться [50, 51]. Наличие периферической невропатии является единственным клиническим симптомом, который имеет наиболее высокую предиктивную значимость для мутаций в ядерной ДНК [52].

Аутосомно-рецессивные формы ПНО, связанные с мутациями в генах *TYMP*, *POLG1*, *DGUOK*, *TK2*, *MGM1*, *SPG7* и *RNASEH1*, встречаются значительно реже [53, 54]. Мутации рецессивных форм в ядерных генах могут приводить как к множественным делециям в мтДНК, так и влиять на стабильность мтДНК. При таких нарушениях ПНО обычно не является изолированным синдромом, но становится частью комплексных синдромов: спиноцереbellарная атаксия с началом в младенческом возрасте (IOSCA), вызванная мутациями в гене *Twinkle*, миопатия, невропатия, гастроинтестинальный синдром, энцефалопатия (MNGIE), вызываемый мутациями в гене *TYMP* [55], SANDO (сенситивная атаксия, невропатия, дизартрия и офтальмопарез) или спиноцереbellарная атаксия с эпилепсией (SCAE), вызываемая мутациями в гене *POLG1* [22], в гене *DGUOK* — печеночная недостаточность, рабдомиолиз и синдром нижнего мотонейрона [48], проксимальная миопатия с респираторной недостаточностью (ген *MGM1*) [56] либо энцефалопатия с непереносимостью физических нагрузок (ген *RNASEH1*) [57]. Заболевание

при наличии мутаций в вышеперечисленных генах обычно дебютирует в более молодом возрасте (до 20 лет).

Материнский тип наследования ХПНО вызывается точковыми мутациями мтРНК, кодирующих митохондриальные транспортные РНК (тРНК): мтРНК^{Leu}, мтРНК^{Gln}, мтРНК^{Ala}, мтРНК^{Tyr}, мтРНК^{Lys}, мтРНК^{Asn}, мтРНК^{Ile} и мтРНК^{Pro}. Они могут приводить к развитию мультисистемных митохондриальных заболеваний, таких как, например, MELAS, либо к изолированной ХПНО [58].

Биопсия мышц часто проводится для подтверждения диагноза митохондриальной миопатии, кроме тех случаев, когда ПНО является частью хорошо узнаваемого мультисистемного синдрома, который может быть диагностирован с помощью тестирования ДНК. Чувствительность метода простого гистохимического исследования биоптата мышцы конечности для диагностирования ХПНО составляет около 75% [59], остальные случаи требуют подтверждения путем анализа ДНК [60]. При анализе мышцы, поднимающей верхнее веко, или наружных мышц глаз, взятых при оперативном вмешательстве по коррекции птоза и страбизма, также выявляются изменения, характерные для митохондриальной миопатии [61]. Важно, что мышечная ткань является оптимальным источником мтДНК для анализа и детекции одной протяженной или множества небольших делеций в мтДНК. Это связано с тем, что процентное содержание митохондрий с мутациями (мутантная гетероплазмия) обычно намного выше в скелетных мышцах, чем в клетках крови, фибробластах или других тканях, особенно в случаях спорадических изолированных ХПНО или КСС [62].

Спектр нозологий, с которыми приходится проводить **дифференциальный диагноз** у больных с птозом и офтальмопарезом, достаточно широк. Однако правильно собранный анамнез заболевания и клиническое обследование позволяют определить ПНО-ассоциированные расстройства.

Глазная форма миастении гравис или генерализованная миастения с вовлечением глазных мышц может имитировать с ХПНО. При миастении отмечаются заметные флуктуации мышечной силы в течение дня, она также характеризуется острым или подострым началом с различной выраженностью птоза, подвижности глазных яблок и страбизма при осмотре. ХПНО очень редко дебютирует остро [63]. При обследовании пациента с ХПНО можно обнаружить легкую утомляемость мышц век, но значительное истощение при пролонгированном тесте взгляда вверх или выраженная разница в подвижности глазных яблок и улучшение состояния во время одного визита указывает на диагноз миастении [64]. Большинство пациентов с ХПНО имеют хроническое течение и минимальное количество других зрительных симптомов помимо птоза и порой диплопии. Диплопия, ассоциированная с ХПНО, обычно стереотипна, то есть образы всегда раздваиваются при взгляде в одном и том же направлении и на той же дистанции, что не типично для миастении. В ати-

пичных случаях, когда ХПНО невозможно отличить от миастении клинически, можно воспользоваться дополнительными методами диагностики: определение титра антител к ацетилхолиновым рецепторам, тестирование с утяжелением, тестирование с прикладыванием льда к веку или проба с кортикостероидами. Электромиография одиночного мышечного волокна не может являться методом дифференциальной диагностики, так как и при миастении, и при ХПНО можно обнаружить изменения феномена джиттера [35].

Большинство других наследственных миопатий не сопровождается вовлечением век и наружных мышц глаз. Исключениями являются окулофарингеальная мышечная дистрофия и миотоническая дистрофия. Патологической отличительной чертой оффарингеальной мышечной дистрофии при мышечной биопсии являются внутриядерные включения волокон, состоящие из неправильно собранного полиалянированного (с поли-А-хвостом) белка PABPN1, а также агрегаты дисморфичных митохондрий [65]. Примечательной чертой миотонической дистрофии является то, что, хотя это и аутосомно-доминантное заболевание, фенотипические проявления его более выражены при наследовании от матери, чем от отца, а врожденные манифестации были описаны только у детей больных матерей [66]. Эти наблюдения привели к мысли о том, что на развитие миотонической дистрофии могут влиять митохондриальные факторы. Однако некоторые проведенные исследования по секвенированию митохондриальной ДНК не обнаружили каких-либо вариантов, ассоциированных с тяжестью фенотипических проявлений [67].

Синдром Миллера–Фишера, вариант синдрома Гийена–Барре, характеризуется атаксией, диффузной офтальмоплегией и арефлексией [29]. Острое начало, арефлексия, выраженная диплопия и параинфекционная природа данного заболевания позволяет отличить его от ХПНО-ассоциированного синдрома. Анти-GQ1b-антитела являются основным диагностическим маркером синдрома Миллера–Фишера и не ассоциированы с ХПНО.

Энцефалопатия Вернике, связанная с дефицитом тиамина, характеризуется различной степенью офтальмоплегии, изменениями когнитивного статуса, атаксией и нистагмом [18]. Подозревать это состояние стоит при наличии в анамнезе алкоголизма, плохого питания, длительной рвоты или предшествующего бариатрического оперативного вмешательства по поводу ожирения. В то время как синдромы ХПНО-плюс могут сочетаться с хронически прогрессирующими деменцией и атаксией, острые нарушения психического статуса и нистагм нехарактерны для ХПНО.

Тиреоидная (эндокринная) офтальмопатия клинически манифестирует с диплопией и подостро прогрессирует от умеренного до тяжелого нарушения движений глазных яблок. В отличие от ХПНО тиреоидная офтальмопатия ассоциируется с ретракцией верхнего века в большинстве случаев и часто сочетается с признаками воспаления глаз, включая отек

и покраснение конъюнктивы, периорбитальный отек кожи век и выпячивание глазного яблока [29]. При проведении КТ орбит можно обнаружить утолщение наружных мышц глаз, в то время как при ХПНО мышцы будут атрофичны. Миозит может вызывать диффузные нарушения движений, но, в отличие от ХПНО, он ассоциирован с проявлениями воспаления глазниц, болью и острым течением [58].

Прогрессирующий надъядерный паралич характеризуется нарушением движений глазных яблок по вертикали (при этом, нарушение взгляда вниз манифестирует раньше и является более выраженным, чем затруднение при взгляде вверх), затем могут появиться нарушения движений глазных яблок по горизонтали [68]. Наоборот, при ХПНО обнаруживается диффузная офтальмоплегия с относительно сохраненным взглядом вниз. Два этих состояния сложно дифференцировать. В случаях прогрессирующего надъядерного паралича должны присутствовать симптомы паркинсонизма. Так как прогрессирующий надъядерный паралич вызывает надъядерные нарушения подвижности глазных яблок, у этих пациентов должно обнаруживаться улучшение движений глаз при тестировании окулоцефалического рефлексa, а у пациентов с ХПНО этого не выявляется.

ХПНО-подобные синдромы, сопровождающиеся симметричным паркинсонизмом, были описаны в семьях с мутациями в генах *C10ORF2* (*Twinkle*) и *POLG1* [69], а изолированный птоз также встречался в случаях болезни Паркинсона с ранним началом, ассоциированных с мутациями в *PARK2* [70].

Птоз и офтальмопарез могут выявляться при некоторых аутосомно-доминантных атаках, в частности при спиноцеребеллярной атаксии 28-го типа (СЦА28), вызванной мутациями в гене *AFG3L2* [71]. Обнаружено, что пациенты с СЦА28 аккумулируют мутации в мтДНК [72], и предполагается, что именно этот механизм приводит к развитию птоза.

Птоз с сохранной функцией мышцы, поднимающей верхнее веко, обычно вызван дефектом вхождения апоневроза леватора в верхнее веко. Синдром расхождения — дезинсерции — является самой частой причиной приобретенного птоза во взрослом возрасте и возникает, когда происходит утеря леватором точки вхождения в верхнюю тарзальную пластинку, а затем он заново входит в более проксимальную порцию тарзальной пластинки или кожу века. Это приводит к увеличенной больше нормы высоте складки века с сохранной экскурсией века [73]. Часто синдром проявляется в пожилом возрасте, но может развиваться и раньше при манипуляциях с веками: регулярном использовании контактных линз, частом потирании глаз, инъекциях ботулинического токсина в круговую мышцу глаза для лечения блефароспазма или при офтальмологических операциях [74].

Уровень тонической активности мышцы, поднимающей верхнее веко, зависит от вертикальной позиции глаза. В противоположность верхняя и нижняя тарзальные мышцы остаются одинаково активными во всех направлениях взора, они не являются главными мышцами, участвующими в поднимании века,

но их активность зависит от уровня бодрствования и симпатического тонуса. Таким образом, повреждение тарзальных мышц или их окулосимпатической иннервации (как при синдроме Горнера) приводит к развитию птоза средней или умеренной степени выраженности с сохраненной функцией леватора, в то время как более тяжелая степень птоза связана с нарушенной функцией леватора, что наблюдается при слабости мышцы, поднимающей верхнее веко нейрогенной (например, при параличе глазодвигательного нерва) или миогенной природы [75].

Прогрессирующая наружная офтальмоплегия может проявиться при длительном (более 10 лет) приеме нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы у пациентов с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [76, 77]. Изменение схемы терапии может остановить прогрессию или полностью восстановить функцию мышц [77]. Лекарственно-индуцированная митохондриальная токсичность может приводить к манифестации до этого субклинической митохондриальной дисфункции с фенотипом ХПНО [77]. Статины, используемые при гиперлипидемии, могут привести к развитию миопатии [78]. В 2008 г. опубликовано исследование, в котором были представлены данные о 256 случаях птоза, диплопии и/или офтальмоплегии, ассоциированных с приемом статинов [79]. Помимо нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и статинов, существует ряд других препаратов, приема которых следует избегать в связи с их негативным влиянием на функционирование митохондрий: вальпроаты, тетрациклин, бигуаниды, хлорамфеникол, барбитураты, фенотиазины.

Лечение ПНО складывается из патогенетической коррекции митохондриальной дисфункции и симптоматического лечения офтальмологической патологии. В то время как офтальмоплегия при ПНО обычно асимптомна, миопатический птоз часто прогрессирует до выраженной степени и изменяет поля зрения, приводя пациента к необходимости принимать неудобное компенсаторное положение с запрокидыванием головы с постоянным сокращением лобной мышцы для поддержания обзора.

Симптоматическое лечение птоза главным образом производится в случаях, когда его степень настолько велика, что ограничивает поле зрения и/или вызывает выраженные косметические нарушения. Консервативные мероприятия включают временное тейпирование верхних век или использование специальных опор, прикрепленных к очкам. Очки с подпорками для век являются нехирургическим методом механического поднятия век при выраженном птозе [80]. Однако пациенты часто неудовлетворены эстетическими качествами таких очков или ощущают дискомфорт при их ношении.

Хирургическое вмешательство является основным методом лечения птоза, ограничивающего поле зрения. Обычно оно рассматривается как необходимое, когда расстояние между краем верхнего века и зрачком составляет менее 2 мм и когда верхнее поле зрения ограничено на 30 градусов при центральной фиксации взора по сравнению с нормальным по-

лем зрения. Хирургические техники для лечения птоза зависят от степени дисфункции мышцы, поднимающей верхнее веко (леватора). При наличии мягкого нарушения функции леватора, резекция и/или перемещение сухожилия леватора по верхнему тарзальному краю является предпочтительным методом. При более значительном нарушении функции леватора проводится подвешивание верхнего века к лобной мышце с использованием силикона или широкой фасции. Несмотря на то что слабость лицевых мышц достаточно часто встречается при ПНО, лобная мышца относительно сохранна, что позволяет достигнуть стойкий положительный эффект после проведения данной процедуры [81]. Лагофтальм, связанный со слабостью верхней прямой мышцы глаза и сниженной силой круговой мышцы глаза, с неполным морганием предрасполагает к поражениям роговицы и выраженной сухости глаз, появляющейся после процедуры подвешивания к лобной мышце. Часто в таких случаях требуется постоянное увлажнение глаз специальными средствами.

Диплопия при ПНО может быть скорректирована призматическими линзами. Также может использоваться хирургическая коррекция страбизма, хотя данный метод не всегда приводит к регрессу симптомов. Прогрессирование ПНО может привести к возвращению страбизма и персистирующей послеоперационной диплопии [82]. Кроме того, важно оценивать и системные риски оперативных вмешательств. Общая анестезия может стать причиной появления новых симптомов заболевания или прогрессирования уже имеющихся [83].

Медикаментозная коррекция митохондриальной дисфункции проводится различными метаболическими препаратами. Наиболее часто используемый митохондриальный антиоксидант у пациентов с митохондриальными заболеваниями — коэнзим Q10. Из разрабатываемой терапии следует отметить синтетический структурно-модифицированный аналог коэнзима Q10- EPI-743 [84]. В настоящее время проводится двойное слепое плацебо-контролируемое исследование данного препарата у пациентов с КСС [85, 86].

Ведутся исследования, целью которых является поиск принципиально новых подходов к лечению митохондриальных заболеваний. Так как большинство пациентов с митохондриальными цитопатиями имеют как мутантные мтДНК, так и «дикий тип» мтДНК (гетероплазмия), теоретически возможно повышение функциональной активности митохондрий со смещением уровня гетероплазмии с помощью селективной деградации мутантной мтДНК. Селективная деградация возможна с помощью нуклеазы с цинковыми пальцами (ZNF), которая специфично связывается с мутантной формой мтДНК, а ее домен эндонуклеаза FOKI разрезает молекулу ДНК с последующей деградацией. Данное вмешательство снижает уровень мутантных мтДНК и повышает количество «дикого типа» на модели КСС [85]. Однако данные подходы требуют дальнейшего исследования.

Финансирование. Спонсорское финансирование отсутствует.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Von Graefe A. Symptomen lehre der Augenmuskellähmungen. Berlin: Peters, 1867.
2. Kearns T.P., Sayre G.P. Retinitis pigmentosa, external ophthalmoplegia, and complete heart block: unusual syndrome with histologic study in one of two cases. *AMA Arch Ophthalmol.* 1958;60(2):280–9.
3. Drachman D.A. Ophthalmoplegia plus. The neurodegenerative disorders associated with progressive external ophthalmoplegia. *Arch Neurol.* 1968;18(6):654–74.
4. Reske-Nielsen E., Lou H.C., Lowes M. Progressive external ophthalmoplegia. Evidence for a generalised mitochondrial disease with a defect in pyruvate metabolism. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1976;54(5):553–73.
5. Olson W., Engel W.K., Walsh G.O., Einaugler R. Oculocraniosomatic neuromuscular disease with ragged-red fibers. *Arch Neurol.* 1972;26(3):193–211.
6. Elliott H.R., Samuels D.C., Eden J.A., Relton C.L., Chinnery P.F. Pathogenic mitochondrial DNA mutations are common in the general population. *Am J Hum Genet.* 2008;83(2):254–60.
7. Schaefer A.M., McFarland R., Blakely E.L., et al. Prevalence of mitochondrial DNA disease in adults. *Ann Neurol.* 2008;63:35–9.
8. Petty R.K., Harding A.E., Morgan-Hughes J.A. The clinical features of mitochondrial myopathy. *Brain.* 1986;109(5):915–38.
9. Bucelli R.C., Lee M.S., McClelland C.M. Chronic Progressive External Ophthalmoplegia in the Absence of Ptosis. *J Neuroophthalmol.* 2016 Sep;36(3):27–4.
10. Shorr N., Christenbury J.D., Goldberg R.A. Management of ptosis in chronic progressive external ophthalmoplegia. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg.* 1987;3(3):141–5.
11. Hart P.E., De Vivo D.C., Schapira A.H. Clinical features of the mitochondrial encephalomyopathies. In: Shapira A.H., DiMauro S., eds. *Mitochondrial Disorders in Neurology 2*. Woburn: Butterworth-Heinemann; 2002:35–68.
12. Yu Wai Man C.Y., Smith T., Chinnery P.F., Turnbull D.M., Griffiths P.G. Assessment of visual function in chronic progressive external ophthalmoplegia. *Eye (Lond).* 2006;20(5):564–8.
13. Pfeffer G., Sirrs S., Wade N.K., Mezei M.M. Multisystem disorder in late-onset chronic progressive external ophthalmoplegia. *Can J Neurol Sci.* 2011;38(1):119–23.
14. Phadke M., Lokeshwar M.R., Bhutada S., Tampi C., Saxena R., Kohli S., Shah K.N. Kearns-Sayre Syndrome — case report with review of literature. *Indian J Pediatr.* 2012 May;79(5):650–4.
15. Reichmann H., Degoul F., Gold R., Meurers B., Ketelsen U.P., Hartmann J., Marsac C., Lestienne P. Histological, enzymatic and mitochondrial DNA studies in patients with Kearns-Sayre syndrome and chronic progressive external ophthalmoplegia. *Eur Neurol.* 1991;31(2):108–13.
16. Tsang S.H., Aycinena A.R.P., Sharma T. Mitochondrial Disorder: Kearns-Sayre Syndrome. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2018;1085:161–162.
17. Saldaña-Martínez A., Muñoz M.L., Pérez-Ramírez G., Montiel-Sosa J.F., Montoya J., Emperador S., et al. Whole sequence of the mitochondrial DNA genome of Kearns Sayre Syndrome patients: Identification of deletions and variants. *Gene.* 2019 Mar 10;688:171–181.
18. Miller N.R., Walsh F.B., Hoyt W.F. Walsh and Hoyt's clinical neuro-ophthalmology. Vol. 1. 6th ed. Philadelphia, Pa; London: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
19. Mullie M.A., Harding A.E., Petty R.K., Ikeda H., Morgan-Hughes J.A., Sanders M.D. The retinal manifestations of mitochondrial myopathy. A study of 22 cases. *Arch Ophthalmol.* 1985;103(12):1825–30.
20. Young T.J., Shah A.K., Lee M.H., Hayes D.L. Kearns-Sayre syndrome: a case report and review of cardiovascular complications. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2005;28(5):454–7.
21. Chu B.C., Terae S., Takahashi C., Kikuchi Y., Miyasaka K., Abe S. et al. MRI of the brain in the Kearns-Sayre syndrome: report of four cases and a review. *Neuroradiology.* 1999;41(10):759–64.
22. Hanisch F., Kornhuber M., Alston C.L., Taylor R.W., Deschauer M., Zierz S. SANDO syndrome in a cohort of 107 patients with CPEO and mitochondrial DNA deletions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86(6):630–4.
23. El-Hattab A.W., Adesina A.M., Jones J., Scaglia F. MELAS syndrome: clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. *Mol Genet Metab.* 2015;116(1–2):4–12.
24. Hirano M., Pavlakis S.G. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS): current concepts. *J Child Neurol.* 1994;9(1):4–13.
25. Yu-Wai-Man P., Griffiths P.G., Gorman G.S., et al. Multi-system neurological disease is common in patients with OPA1 mutations. *Brain.* 2010;133(Pt 3):771–86.
26. Liskova P., Ulmanova O., Tesina P., et al. Novel OPA1 missense mutation in a family with optic atrophy and severe widespread neurological disorder. *Acta Ophthalmol.* 2013;91(3):225–31.
27. Amati-Bonneau P., Valentino M.L., Reynier P. et al. OPA1 mutations induce mitochondrial DNA instability and optic atrophy 'plus' phenotypes. *Brain.* 2008;131(Pt 2):338–51.
28. Lee A.G., Brazis P.W. Chronic progressive external ophthalmoplegia. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2002;2(5):413–7.
29. Liu G.T., Volpe N.J., Galetta S.L. Neuro-Ophthalmology: Diagnosis and Management. 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier (2010).
30. Okamoto K., Ito J., Tokiguchi S., Furusawa T. Atrophy of bilateral extraocular muscles — CT and clinical features of seven patients. *J Neuro-Ophthalmol.* 1996;16(4):286–8.
31. Ortube M.C., Bhola R., Demer J.L. Orbital magnetic resonance imaging of extraocular muscles in chronic progressive external ophthalmoplegia: specific diagnostic findings. *J Aapos.* 2006;10(5):414–8.
32. Mitochondrial Medicine Society's Committee on Haas R.H., Parikh S. et al. The in-depth evaluation of suspected mitochondrial disease. *Mol Genet Metab.* 2008;94(1):16–37.
33. Pfeffer G., Chinnery P.F. Diagnosis and treatment of mitochondrial myopathies. *Ann Med.* 2013;45(1):4–16.
34. Milone M., Wong L.J. Diagnosis of mitochondrial myopathies. *Mol Genet Metab.* 2013;110(1–2):35–41.
35. Krendel D.A., Sanders D.B., Massey J.M. Single fiber electromyography in chronic progressive external ophthalmoplegia. *Muscle Nerve.* 1987;10(4):299–302.
36. Trivedi M., Goldstein A., Arora G. Prophylactic pacemaker placement at first signs of conduction disease in Kearns-Sayre syndrome. *Cardiol Young.* 2018 Dec;28(12):1487–1488.
37. Shemesh A., Margolin E. Kearns Sayre Syndrome. 2019 Jun 3. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan.
38. Nguyen M.T.B., Micieli J., Margolin E. Teaching NeuroImages: Kearns-Sayre syndrome. *Neurology.* 2019 Jan 29;92(5):e519–e520.
39. Berio A., Piazza A., Traverso C.E. Kearns-Sayre syndrome with facial and white matter extensive involvement: a (mitochondrial and nuclear gene related?) neurocristopathy? *Pediatr Med Chir.* 2017 Dec 15;39(4):169.
40. Moraes C.T., DiMauro S., Zeviani M., et al. Mitochondrial DNA deletions in progressive external ophthalmoplegia and Kearns-Sayre syndrome. *N Engl J Med.* 1989;320(20):1293–9.
41. Lopez-Gallardo E., Lopez-Perez M.J., Montoya J., Ruiz-Pesini E. CPEO and KSS differ in the percentage and location of the mtDNA deletion. *Mitochondrion.* 2009;9(5):314–7.
42. Mancuso M., Orsucci D., Angelini C., et al. Redefining phenotypes associated with mitochondrial DNA single deletion. *J Neurol.* 2015;262(5):1301–9.
43. Schon E.A., Rizzuto R., Moraes C.T. et al. (1989). A direct repeat is a hotspot for large-scale deletion of human mitochondrial DNA. *Science.* 244:346–349.
44. Lamantea E., Tiranti V., Bordoni A. et al. Mutations of mitochondrial DNA polymerase gammaA are a frequent cause of autosomal dominant or recessive progressive external ophthalmoplegia. *Ann Neurol.* 2002;52(2):211–9.
45. Kaukonen J., Juselius J.K., Tiranti V. et al. Role of adenine nucleotide translocator 1 in mtDNA maintenance. *Science.* 2000;289(5480):782–5.

46. Spelbrink J.N., Li F.Y., Tiranti V., et al. Human mitochondrial DNA deletions associated with mutations in the gene encoding Twinkle, a phage T7 gene 4-like protein localized in mitochondria. *Nat Genet.* 2001;28(3):223–31.
47. Tynismaa H., Ylikallio E., Patel M., Molnar M.J., Haller R.G., Suomalainen A. A heterozygous truncating mutation in RRM2B causes autosomal-dominant progressive external ophthalmoplegia with multiple mtDNA deletions. *Am J Hum Genet.* 2009;85(2):290–5.
48. Ronchi D., Di Fonzo A., Lin W., et al. Mutations in DNA2 link progressive myopathy to mitochondrial DNA instability. *Am J Hum Genet.* 2013;92(2):293–300.
49. Hudson G., Amati-Bonneau P., Blakely E.L., et al. Mutation of OPA1 causes dominant optic atrophy with external ophthalmoplegia, ataxia, deafness and multiple mitochondrial DNA deletions: a novel disorder of mtDNA maintenance. *Brain.* 2008;131(Pt 2):329–37.
50. Hirano M., DiMauro S. ANT1, twinkle, POLG, and TP — new genes open our eyes to ophthalmoplegia. *Neurology.* 2001;57(12):2163–5.
51. Gonzalez-Vioque E., Blazquez A., Fernandez-Moreira D., et al. Association of novel POLG mutations and multiple mitochondrial DNA deletions with variable clinical phenotypes in a Spanish population. *Arch Neurol.* 2006;63(1):107–11.
52. Horga A., Pitceathly R.D., Blake J.C., et al. Peripheral neuropathy predicts nuclear gene defect in patients with mitochondrial ophthalmoplegia. *Brain.* 2014;137(Pt 12):3200–12.
53. Pfeffer G., Gorman G.S., Griffin H., et al. Mutations in the SPG7 gene cause chronic progressive external ophthalmoplegia through disordered mitochondrial DNA maintenance. *Brain.* 2014 May;137(Pt 5):1323–36.
54. Lamantea E., Tiranti V., Bordini A., et al. Mutations of mitochondrial DNA polymerase gammaA are a frequent cause of autosomal dominant or recessive progressive external ophthalmoplegia. *Ann Neurol.* 2002;52(2):211–9.
55. Nishino I., Spinazzola A., Hirano M. Thymidine phosphorylase gene mutations in MNGIE, a human mitochondrial disorder. *Science.* 1999;283(5402):689–92.
56. Kornblum C., Nicholls T.J., Haack T.B., et al. Loss-of-function mutations in MGME1 impair mtDNA replication and cause multisystemic mitochondrial disease. *Nat Genet.* 2013;45(2):214–9.
57. Reyes A., Melchionda L., Nasca A., et al. RNASEH1 mutations impair mtDNA replication and cause adult-onset mitochondrial encephalomyopathy. *Am J Hum Genet.* 2015;97(1):186–93.
58. McClelland C., Manousakis G., Lee M.S. Progressive External Ophthalmoplegia. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016 Jun;16(6):53.
59. Sundaram C., Meena A.K., Uppin M.S., et al. Contribution of muscle biopsy and genetics to the diagnosis of chronic progressive external ophthalmoplegia of mitochondrial origin. *J Clin Neurosci.* 2011;18(4):535–8.
60. Schaefer A.M., Blakely E.L., Griffiths P.G., Turnbull D.M., Taylor R.W. Ophthalmoplegia due to mitochondrial DNA disease: the need for genetic diagnosis. *Muscle Nerve.* 2005;32(1):104–7.
61. Pfeffer G., Waters P.J., Maguire J., Vallance H.D., Wong V.A., Mezei M.M. Levator palpebrae biopsy and diagnosis of progressive external ophthalmoplegia. *Can J Neurol Sci.* 2012;39(4):520–4.
62. Wong L.J. Next generation molecular diagnosis of mitochondrial disorders. *Mitochondrion.* 2013;13(4):379–87.
63. Gonzalez-Moron D., Bueri J., Kauffman M.A. Progressive external ophthalmoplegia (PEO) due to a mutation in the C10orf2 (PEO1) gene mimicking a myasthenic crisis. *BMJ Case Rep.* 2013;2013.
64. Behbehani R., Sharfuddin K., Anim J.T. Mitochondrial ophthalmoplegia with fatigable weakness and elevated acetylcholine receptor antibody. *J Neuroophthalmol.* 2007;27(1):41–4.
65. Wong K.T., Dick D., Anderson J.R. Mitochondrial abnormalities in oculo-pharyngeal muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 1996; 6(3):163–6.
66. Yum K., Wang E.T., Kalsotra A. Myotonic dystrophy: disease repeat range, penetrance, age of onset, and relationship between repeat size and phenotypes. *Curr Opin Genet Dev.* 2017; 44:30–7.
67. Poulton J., Harley H.G., Dasmahapatra J., Brown G.K., Potter C.G., Sykes B. Mitochondrial DNA does not appear to influence the congenital onset type of myotonic dystrophy. *J Med Genet.* 1995;32(9):732–5.
68. Hamedani A.G., Gold D.R. Eyelid Dysfunction in Neurodegenerative, Neurogenetic, and Neurometabolic Disease. *Front Neurol.* 2017; Jul 18;8:329.
69. Kiferle L., Orsucci D., Mancuso M., Lo Gerfo A., Petrozzi L., Siciliano G., et al. Twinkle mutation in an Italian family with external progressive ophthalmoplegia and parkinsonism: a case report and an update on the state of the art. *Neurosci Lett.* 2013; 556:1–4.
70. Amboni M., Pellecchia M.T., Cozzolino A., Picillo M., Vitale C., Barone P., et al. Cerebellar and pyramidal dysfunctions, palpebral ptosis and weakness as the presenting symptoms of PARK-2. *Mov Disord.* 2009;24(2):303–5.
71. Zuhlke C., Mikat B., Timmann D., Wiczorek D., Gillessen-Kaesbach G., Burk K. Spinocerebellar ataxia 28: novel AFG3L2 mutation in a German family with young onset, slow progression and saccadic slowing. *Cerebellum Ataxias.* 2015;2:19.
72. Gorman G.S., Pfeffer G., Griffin H., Blakely E.L., Kurzawa-Akanbi M., Gabriel J., et al. Clonal expansion of secondary mitochondrial DNA deletions associated with spinocerebellar ataxia type 28. *JAMA Neurol.* 2015;72(1):106–11.
73. Kersten R.C., de Conciliis C., Kulwin D.R. Acquired ptosis in the young and middle-aged adult population. *Ophthalmology.* 1995;102:924–8.
74. Verhulst S., Smet H., De Wilde F., Tassignon M.J. Levator aponeurosis dehiscence in a patient treated with botulinum toxin for blepharospasms and eyelid apraxia. *Bull Soc Belge Ophthalmol.* 1994;252:51–3.
75. Ng J., Papandreou A., Jeales S.J., Kurian M.A. Monoamine neurotransmitter disorders — clinical advances and future directions. *Nat Rev Neurol.* 2015;11:567–84.
76. Pineles S.L., Demer J.L., Holland G.N., Ransome S.S., Bonelli L., Velez F.G. External ophthalmoplegia in human immunodeficiency virus- infected patients receiving antiretroviral therapy. *J aapos.* 2012;16(6):529–33.
77. Pfeffer G., Cote H.C., Montaner J.S., Li C.C., Jitratkosol M., Mezei M.M. Ophthalmoplegia and ptosis: mitochondrial toxicity in patients receiving HIV therapy. *Neurology.* 2009;73(1):71–2.
78. Draeger A., Monastyrskaya K., Mohaupt M., et al. Statin therapy induces ultrastructural damage in skeletal muscle in patients with- out myalgia. *J Pathol.* 2006;210(1):94–102.
79. Fraunfelder F.W., Richards A.B. Diplopia, blepharoptosis, and ophthalmoplegia and 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reductase inhibitor use. *Ophthalmology.* 2008;115(12):2282–5.
80. Lapid O., Lapid-Gortzak R., Barr J., Rosenberg L. Eyelid crutches for ptosis: a forgotten solution. *Plast Reconstr Surg.* 2000;106(5):1213–4.
81. de Castro F.A., Cruz A.A., Sobreira C.F. Brow motility in mitochondrial myopathy. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2010;26(6):416–9.
82. Wallace D.K., Sprunger D.T., Helveston E.M., Ellis F.D. Surgical management of strabismus associated with chronic progressive external ophthalmoplegia. *Ophthalmology.* 1997;104(4):695–700.
83. Finsterer J., Haberler C., Schmiedel J. Deterioration of Kerns-Sayre syndrome following articaine administration for local anesthesia. *Clin Neuropharmacol.* 2005;28:148–9.
84. Parikh S., Goldstein A., Koenig M.K., Scaglia F., Enns G.M., Saneto R. et al. Diagnosis and management of mitochondrial disease: a con- sensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. *Genet Med: Off J Am Coll Med Genet.* 2015;17:689–701.
85. Muraresku C.C., McCormick E.M., Falk M.J. Mitochondrial Disease: Advances in clinical diagnosis, management, therapeutic development, and preventative strategies. *Curr Genet Med Rep.* 2018 Jun;6(2):62–72.
86. Sadun A.A., Chicani C.F., Ross-Cisneros F.N., Barboni P., Thoolen M., Shrader W.D. et al. Effect of EPI-743 on the clinical course of the mitochondrial disease Leber hereditary optic neuropathy. *Arch Neurol.* 2012 Mar;69(3):331–8.