

Kearns-Sayre-Syndrom

Eine mitochondriale Erkrankung (OMIM #530000)

Anamnese

Der heute 16-jährige Patient stellte sich erstmals am 18.10.2007 in unserer Klinik vor. Eine Überweisung erfolgte vom hiesigen Augenarzt mit der Bitte um Abklärung der bestehenden beidseitigen Ptosis und einer unspezifischen Sehminde- rung (■ **Abb. 1**). Die Eltern berichteten über eine Lidheberschwäche seit dem 6. Lebensjahr. Insbesondere unter Müdigkeitseinfluss trete diese verstärkt auf. Weitere subjektive Beschwerden bestünden in einer verzögerten Dunkelad- aptation. Ein Schielen sowie Doppelbil- der seien nicht bekannt. Eine Brille wer- de seit ca. eineinhalb Jahren getragen. Die Allgemeinanamnese ergab keine vorliegenden Grunderkrankungen. Fie- berkrämpfe und Allergien wurden ver- neint, ebenso die Einnahme von Medi- kamenten. Eine Ptosis sei in der Fami- lie beim Großvater mütterlicherseits be- kannt, wurde aber nicht näher klassifi- ziert, ebenso bei der Mutter, was ältere Fotoaufnahmen bestätigten.

Klinischer Befund

Die Erstvorstellung ergab einen korri- gierten Fernvisus von beidseits 0,6 und einen korrigierten Nahvisus von rechts 0,63 und links 0,5 bei bestehender Hyper- opie und Astigmatismus. Der Augen- innendruck betrug beidseits 15 mmHg. Der vordere Augenabschnitt ergab, bei Vorliegen einer beidseitigen Ptosis mit eingeschränkter Motilität im Seit- und Aufblick, kompensiert durch eine Kopf- zwangshaltung, einen reizfreien Befund mit klaren, brechenden Medien. Der Au-

genhintergrund zeigte beidseits die Pa- pilla nervi optici randscharf und vital mit regelrechten Gefäßstrukturen. Der hinte- re Pol imponiert mit deutlichem Chag- rin mit zarter PE-Umschichtung und ta- petoidem Reflex. Die mittlere und äü- ßere Netzhautperipherie war anliegend (■ **Abb. 2**).

Diagnostik

Orthoptik

Die orthoptische Untersuchung ergab ei- ne leichte Motilitätseinschränkung in al- len Blickrichtungen, die durch eine Kopf- zwangshaltung kompensiert wird; mon- okular am rechten Auge Rechtsneigung um 5°, am linken Auge Hebung um 5– 10° und binokular Hebung um 15°. Nach Hornhautreflexbildern bestand Parallel- stand, Bagolini- und Lang-I-Test sind po- sitiv ausgefallen. Im Cover-Test lag für die Ferne Orthophorie und für die Nähe ei- ne geringe Exophorie vor. Doppelbilder wurden nicht dokumentiert, ebenso nicht nach Aufhalten der Lider.

Die Lidspaltenweite betrug rechts und links 7 mm mit Frontalisinnervation, die Levatorfunktion betrug rechts 5 mm und links 7 mm. Der Lidschluss war beidseits komplett möglich. Die Überprüfung des Bell-Phänomens war beidseits negativ bei positivem Lid-Lag. Eine Brille wur- de zum Ausgleich der Hyperopie und des Astigmatismus rezeptiert. Ein Primsen- ausgleich war aufgrund der Ptosis und der fehlenden Doppelbilder nicht indi- ziert.

Ein durchgeführter Arden-Farbstest zeigte für Protan und Tritan keine Ab-

weichungen, das ERG war skotopisch und photopisch reduziert (■ **Abb. 3**). Eine Gesichtsfelduntersuchung ergab re- gelrechte Außengrenzen, superior leicht eingeschränkt durch die Ptosis. Insges- amt war die Empfindlichkeit jedoch re- duziert.

Bei Verdacht auf eine tapetoretina- le Dystrophie kam in Zusammenschau der Befunde differenzialdiagnostisch das Vorliegen eines Kearns-Sayre-Syndroms (KSS) in Betracht, weshalb wir eine inter- nistisch-kardiologische sowie eine mole- kulargenetische Abklärung (mitochond- riale DNA-Analyse) veranlassten. Eine Muskelbiopsie wurde vorerst nicht indi- ziert.

Molekulargenetik

Mittels PCR-Amplifikation wurde die ge- samte mitochondriale DNA untersucht (Methodik vgl. [11]). In der DNA aus Harn fand sich neben der normalen Form eine Deletion von ca. 5000 Basen. Durch Se- quenzerung konnte eine Deletion c.8482_ 13460del der mitochondrialen DNA (Re- ferenzsequenz: Genbank J0141b.3) mit ei- ner Größe von 4977 Basenpaaren nachge- wiesen werden. Diese Deletion ist in der Literatur u. a. bereits bei einem Patienten mit KSS beschrieben [7, 9, 12]. Die quan- titative PCR hinsichtlich der Mutation er- gab im Harn einen Gehalt von ca. 50%. Im Blut war die Mutation ebenfalls nach- weisbar; der Mutationsgehalt lag aber un- ter 25%. Eine Muskelbiopsie wurde, wie bereits oben erwähnt, nicht durchgeführt (Ablehnung der Eltern), gilt aber zum Nachweis einer Mitochondriopathie als Goldstandard [8, 17].

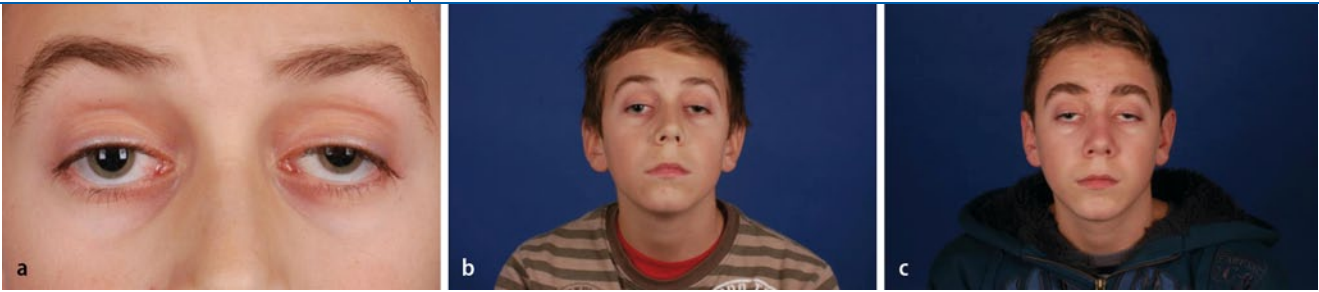


Abb. 1 ▲ a,b Klinischer Befund einer Ptosis bei Erstvorstellung, c mit Zunahme nach 2 Jahren

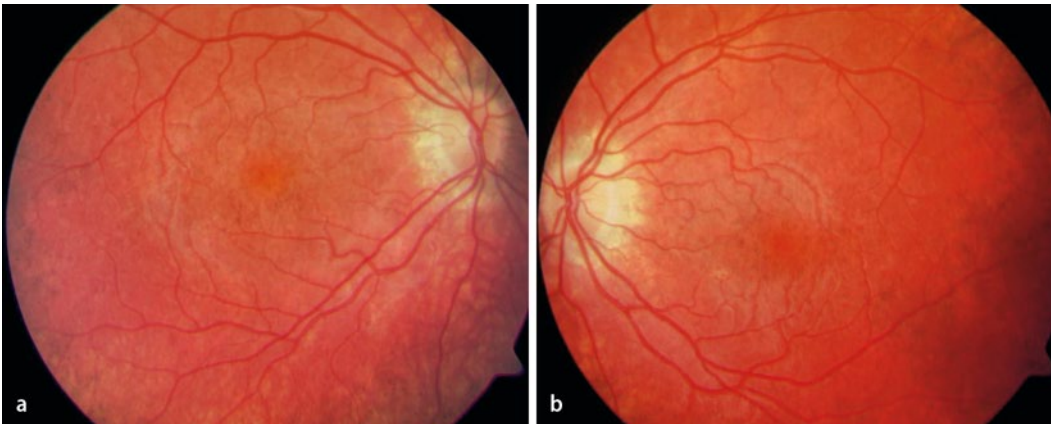


Abb. 2 ◀ Fundi beider Augen mit Pigmentverschiebungen und ausgeprägtem Chagrin peripher

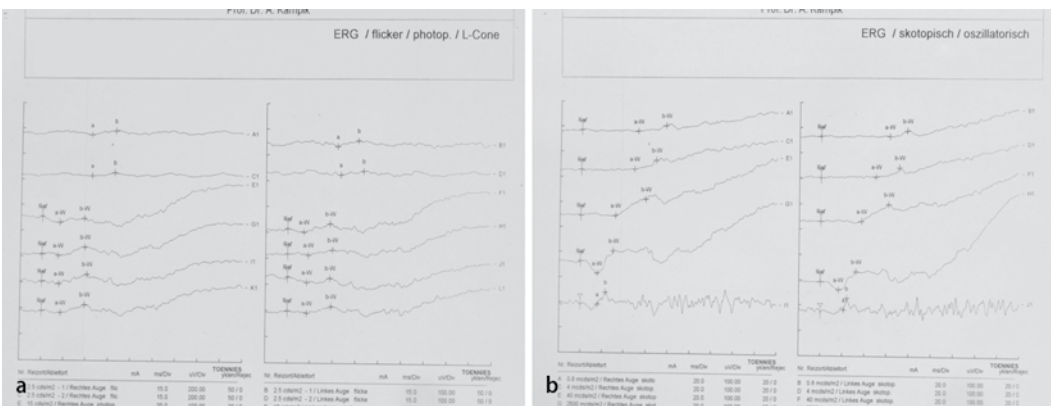


Abb. 3 ◀ ERG-Befund mit Amplituden a photopisch und b skotopisch im unteren Normbereich

Kardiologie

Die kardiologische Untersuchung ergab bei gutem Allgemeinzustand ohne Dyspnoe und Zyanosezeichen das Vorliegen eines kompletten Rechtsschenkelblocks mit minimaler Mitralinsuffizienz.

Therapie und Verlauf

Es erfolgte eine halbjährliche bzw. jährliche Kontrolluntersuchung mit Fotoverlaufsdokumentation. Es zeigte sich hier eine Zunahme der Ptosis. Der Patient ist zusätzlich alle 3 Monate beim Kardiologen vorstellig. Der vorliegende Rechtsschenkelblock ist derzeit nicht therapiebedürftig. Eine Substitutionstherapie zur

Myopathiebehandlung wird mit Koenzym Q10 durchgeführt.

Aufgrund der Zunahme der Ptosis innerhalb der letzten 2 Jahre rieten wir dem Patienten zur Frontalissuspensionsoperation an beiden Augen. Hierfür wurde von der Familie noch Bedenkzeit erbeten.

Diskussion

Das KSS zeigt neben einer Ptosis klinisch die Trias einer chronisch-progressiven externen Ophthalmoplegie (CPEO), einer atypischen Retinitis pigmentosa sowie kardiale Erregungsleitungsstörungen (OMIM: #530000). Es tritt meist sporadisch um das 10. Lebensjahr, in der Regel vor dem 20. Lebensjahr auf. Ursäch-

lich verantwortlich sind Mutationen in der mitochondrialen DNA [2, 8, 13, 16]. Die Prävalenz wird aktuell auf 12:100.000 geschätzt [15]. Da Mitochondrien in der Regel mit der Eizelle und nur extrem selten mit den Spermien weitergegeben werden, findet eine Übertragung mitochondrialer Genmutationen fast nur von Frauen auf die Kinder statt. Die meisten beobachteten Fälle traten allerdings sporadisch auf. Hier kämen am ehesten Spontanmutationen der mitochondrialen DNA während des Oozyten-, Zygoten- oder Fetalstadiums in Frage [5].

Typisch ist eine sehr variable klinische Ausprägung, die nur molekular-genetisch bzw. histopathologisch durch eine Muskelbiopsie gesichert werden

kann. Die Biopsie zeigt ein histopathologisches Bild „ausgefrazter roter Fasern“ („ragged red fibers“). Neben einer Ptosis liegt das klinische Bild einer atypischen Retinopathia pigmentosa vor. Der hintere Pol imponiert im fortgeschrittenen Stadium in einer Art „Salz-und-Pfeffer-Struktur“ mit Pigmentverklumpungen, die mit marginalen Gesichtsfelddefekten sowie reduzierter Stäbchen- und Zapfenantwort im Elektoretinogramm einhergeht. Zur Komplettierung der Trias liegt internistisch eine kardiale Erregungsleitungsstörung bis hin zum AV-Block Grad 3 vor.

Rowland et al. arbeiteten 1983 die heute noch gültigen Diagnosekriterien heraus. Dabei wird zwischen Kriterien I. und II. Ordnung unterschieden. Die Kriterien I. Ordnung liegen bei allen Patienten vor und sind durch das Vorliegen einer progressiv externen Ophthalmoplegie, die atypische Pigmentdegeneration und einen Erkrankungsbeginn vor dem 20. Lebensjahr gekennzeichnet. Die Kriterien II. Ordnung können zusätzlich vorliegen und beinhalten Herzblock, Liquorproteingehalt <100 mg% und ein zerebelläres Syndrom. Der Herzblock kann sich erst spät manifestieren (bis 30 Jahre nach Beginn der Ophthalmoplegie) und ist als fakultatives Zeichen anzusehen [14]. Das KSS sollte daher bereits vor dem Auftreten einer Herzsymptomatik diagnostiziert werden. Dies ist insbesondere wichtig, als bei 20% der Fälle mit komplettem AV-Block ein akuter Herztod droht. Zusätzlich sind eine Reihe weiterer Symptome bekannt, die mit dem Krankheitsbild assoziiert sein können: Muskelschwäche, Retardierung, vestibuläre Dysfunktion, Taubheit, Nephropathie oder endokrine Störungen wie verzögert einsetzende Pubertät und Hypoparathyreoidismus, erhöhte Laktat- und Pyruvatblutspiegel sowie bereits erwähnt sog. ausgefrazte rote Muskelfasern [5].

Die Retinopathie beim KSS kann sehr lange asymptomatisch verlaufen; bei 20% der Patienten liegt bereits initial eine Pigmentretinopathie vor, unterscheidet sich aber von der Retinitis pigmentosa. Es dominiert eine ausgedehnte peripapilläre Atrophie mit sichtbaren Aderhautgefäßen. Der restliche Fundus gleicht einem „Salz-Pfeffer-Muster“. Knochenbälk-

chen sind nur selten vorhanden, weshalb Kearns u. Sayre in ihrer Arbeit von 1958 von einer atypischen Pigmentretinopathie sprechen [6].

Eine Visusminderung tritt nur bei 40–50% der Fälle auf, mit geringgradiger Ausprägung oder mit Beeinträchtigung des Dämmerungssehens. Histopathologisch sind im Zytoplasma zahlreiche abnormal konfigurierte Mitochondrien vorhanden – nicht nur in der Skelettmuskulatur, sondern auch in den extraokularen Augenmuskeln und der Herzmuskulatur sowie in den Purkinje- und Körner-Zellen des Zerebellums, in den Leberzellen und in Zellen von Schweißdrüsen [5].

Die Diagnose ist meist schwierig. Das standardisierte Vorgehen bei Verdacht auf das Vorliegen einer mitochondrialen Erkrankung umfasst die körperliche Untersuchung und die Erhebung eines neurologischen Status, Basisdiagnostik der Körperflüssigkeiten, Belastungstests sowie die Bestimmung der organischen Säuren im Urin und der Aminosäuren im Blut. Ein wichtiges Leitsymptom der Mitochondriopathien ist die Erhöhung des Laktats, bedingt durch einen Rückstau von Pyruvat vor dem Zitratzyklus. Eine Beurteilung des Laktatspiegels in Blut (Serum) und Liquor gehört daher zur Basisdiagnostik. Je nach Befund müssen weitere Untersuchungen am betroffenen Gewebe, Organ, oder Organsystem erfolgen. Dazu gehören neben bildgebenden Verfahren (Sonographie, Kernspintomographie), EKG und Hörtests. Bei hinreichendem Verdacht ist in vielen Fällen auch die Entnahme von betroffenem Gewebe notwendig – meist in Form einer Muskelbiopsie –, um die Diagnose zu sichern (Quelle: www.dgm.org).

Goldstandard ist die Skelettmuskelbiopsie mit histologischer und molekular-genetischer Untersuchung [17].

Die molekulargenetische Diagnostik sollte sich am vorliegenden Vererbungsmuster orientieren: Bei sporadischem Auftreten ist eine Muskelbiopsie mit histochemischer und molekulargenetischer Aufarbeitung muskulärer DNA erforderlich. Die Notwendigkeit molekulargenetischer Diagnostik aus Muskelgewebe ist oft essenziell, da bei der Mehrzahl der CPEO-Patienten die zugrunde liegende Mutation im Blut nicht gefunden werden kann oder

Ophthalmologe 2010 · [jvn]:[afp]–[alp]
DOI 10.1007/s00347-010-2296-3
© Springer-Verlag 2010

W.J. Mayer · M. Remy · G. Rudolph
**Kearns-Sayre-Syndrom.
Eine mitochondriale
Erkrankung (OMIM #530000)**

Zusammenfassung

Das Kearns-Sayre-Syndrom (KSS) ist eine meist sporadisch auftretende seltene mitochondriale Erkrankung mit Vorliegen einer Ptosis und der klinischen Trias einer chronisch-progressiven externen Ophthalmoplegie (CPEO), einer atypischen Retinitis pigmentosa sowie kardialen Erregungsleitungsstörungen. Wir berichten im Folgenden am Beispiel eines jungen Patienten mit unklarer erworbener Ptosis und untypischen Augenbewegungsstörungen die genaue Befundabklärung mit Diagnosesicherung. Von Bedeutung ist dabei die Früherkennung potenziell lebensbedrohlicher Komplikationen die zum plötzlichen Herztod führen können.

Schlüsselwörter

Ptosis · Mitochondriale Erkrankung · Chronisch-progressive externe Ophthalmoplegie · Muskelbiopsie · Kearns-Sayre-Syndrom

**Kearns-Sayre syndrome.
A mitochondrial disease
(OMIM #530000)**

Abstract

Kearns-Sayre syndrome is a rare mitochondrial disease which usually occurs sporadically with the presence of ptosis and the clinical triad of chronic progressive external ophthalmoplegia, atypical retinitis pigmentosa and cardiac conduction disorders. We show on the example of a young patient with unexplained atypical acquired ptosis and eye movement disorders, the correct interpretation of the diagnostic findings. Of importance is the early detection of potentially life-threatening complications which can lead to sudden cardiac death.

Keywords

Ptosis · Mitochondrial disease · Chronic progressive external ophthalmoplegia · Muscle biopsy · Kearns-Sayre syndrome

die Deletionen der mtDNA nicht ausreichend stark exprimiert werden.

Die Isolierung der mitochondrialen DNA kann mittlerweile auch aus Urin erfolgen. Dies ist kostengünstig und bietet den Vorteil der einfacheren Entnahme. Andererseits ist Urin ein Abfallprodukt mit Hemmstoffen, die die Analyse beeinträchtigen können. Darüber hinaus werden die Proben im Urin sehr verdünnt, manchmal in Konzentrationen, die deutlich unterhalb der Nachweisgrenzen bereits empfindlicher molekularbiologischer Tests sind. Dies führt zu einer hohen Inzidenz von falsch-negativen Ergebnissen [4].

Aus augenärztlicher Sicht ist v. a. neben der Funduskopie eine ausführliche orthoptische Untersuchung wichtig, um einerseits die Motilitätseinschränkung und die Ptosis abzuklären und andererseits das klinische Bild weiter einzugrenzen. Die Ptosis gilt als diagnostisches Zeichen.

Eine kausale Therapie existiert nicht. Die Therapie aus augenärztlicher Sicht sollte einerseits funktionsverbessernd und andererseits kosmetischer Natur sein: Frontalissuspension bei störender Ptosis oder eine Schieloperation bei Doppelbildern oder größerem Schielwinkel mit Exklusion.

Die orale Gabe von Koenzym Q₁₀ kann aufgrund der antioxidativen Eigenschaften und zur Unterstützung der Atmungskettenfunktion empfohlen werden. Koenzym Q₁₀ oder das Analogon Idebenon haben antioxidative Eigenschaften durch Absorption freier Radikale (Dosis: 30–260 mg/Tag oral für Koenzym Q₁₀ und 90–270 mg/Tag oral für Idebenon; [1, 10]).

Diagnostisch sollten zusätzlich aufgrund der Herzproblematik und einer erhöhten Disposition zu einem Diabetes mellitus jährliche internistisch-kardiologische Kontrollen durchgeführt werden. Auch regelmäßige HNO-ärztliche Konsultationen, mit der Frage einer Dysphagie und einer Innenohrschwerhörigkeit, sind zu empfehlen [18].

Vom KSS abzugrenzen ist die CPEO, die isoliert, in Verbindung mit vorwiegend axialer Muskelschwäche oder im Rahmen einer multisystemischen Erkrankung auftreten kann. Bei Pathologien, die mit ei-

ner CPEO assoziiert sind, wird der Begriff *Ophthalmoplegia Plus* verwendet (faziale und pharyngeale Muskulatur mit Dysphagie, kardiale Reizleitungsstörungen, endokrine Störungen, Diabetes, Minderwuchs, verzögerte Pubertät, Innenohrschwerhörigkeit, axonale Polyneuropathie, neuropsychologische Defizite, Demenz, Retinitis pigmentosa, zerebelläre Ataxie; [3]). Das KSS ist aufgrund seiner spezifischen Symptomkonstellation allerdings ein eigenständiges Krankheitsbild.

Differenzialdiagnostisch zu berücksichtigen sind v. a. Myasthenia gravis, okulopharyngeale Muskeldystrophie und Schilddrüsenerkrankungen.

Fazit für die Praxis

Die unklare Ptosis mit Motilitätsstörungen sollte mit einer internistischen sowie molekulargenetischen Abklärung verbunden sein, um frühzeitig mitochondriale Erkrankungen, insbesondere das KSS, erkennen zu können und um mögliche lebensbedrohende kardiale Komplikationen zu verhindern.

Korrespondenzadresse

Dr. W.J. Mayer



Augenklinik, Klinikum der Universität, Campus Innenstadt Mathildenstraße 8, 80336 München wolfgang.j.mayer@med.uni-muenchen.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Barbiroli B, Iotti S, Lodi R (1999) Improved brain and muscle mitochondrial respiration with CoQ. An in vivo study by 31P-MR spectroscopy in patients with mitochondrial cytopathies. *Biofactors* 9:253–260
2. Bioussé V, Newman NJ (2003) Neuro-ophthalmology of mitochondrial diseases. *Curr Opin Neurol* 16:35–43
3. Drachman DA (1968) Ophthalmoplegia plus. The neurodegenerative disorders associated with progressive external ophthalmoplegia. *Arch Neurol* 18:654–674
4. Haufroid V, Clippe A, Knoops B et al (1998) Genotyping in urine: an interesting tool for epidemiological studies. *Clin Chem* 44:2210–2211
5. Kaiser KJ, J. F (1999) Kinderophthalmologie – Auge und Allgemeinerkrankungen. Hans Huber, Basel

6. Kearns T, Sayre G (1958) Retinitis pigmentosa, external ophthalmoplegia and complete heart block. Unusual syndrome with histologic study in one of two cases. *Arch Ophthalmol* 60:280–289
7. Lebrecht D, Kokkari A, Ketelsen UP et al (2005) Tissue-specific mtDNA lesions and radical-associated mitochondrial dysfunction in human hearts exposed to doxorubicin. *J Pathol* 207:436–444
8. Lestienne P, Ponsot G (1988) Kearns-Sayre syndrome with muscle mitochondrial DNA deletion. *Lancet* 1:885
9. Markaryan A, Nelson EG, Hinojosa R (2008) Detection of mitochondrial DNA deletions in the cochlea and its structural elements from archival human temporal bone tissue. *Mutat Res* 640:38–45
10. Mashima Y, Hiida Y, Oguchi Y (1992) Remission of Leber's hereditary optic neuropathy with idebenone. *Lancet* 340:368–369
11. Mayr JA, Merkel O, Kohlwein SD et al (2007) Mitochondrial phosphate-carrier deficiency: a novel disorder of oxidative phosphorylation. *Am J Hum Genet* 80:478–484
12. Mohri I, Taniike M, Fujimura H et al (1998) A case of Kearns-Sayre syndrome showing a constant proportion of deleted mitochondrial DNA in blood cells during 6 years of follow-up. *J Neurol Sci* 158:106–109
13. Park SB, Ma KT, Kook KH et al (2004) Kearns-Sayre syndrome -3 case reports and review of clinical feature. *Yonsei Med J* 45:727–735
14. Rowland L, Hays A, Di Mauro S et al (1983) Diverse clinical disorders associated with morphological abnormalities of mitochondria. In: Scarlato G, Cerri C (Hrsg) *Mitochondrial pathology in muscle diseases*. Piccin Medical Books, Padova, S 141–158
15. Schaefer AM, Blakely EL, Griffiths PG et al (2005) Ophthalmoplegia due to mitochondrial DNA disease: the need for genetic diagnosis. *Muscle Nerve* 32:104–107
16. Serrano M, Garcia-Silva MT, Martin-Hernandez E et al (2010) Kearns-Sayre syndrome: Cerebral folate deficiency, MRI findings and new cerebrospinal fluid biochemical features. *Mitochondrion*
17. Taylor RW, Schaefer AM, Barron MJ et al (2004) The diagnosis of mitochondrial muscle disease. *Neuromuscul Disord* 14:237–245
18. Wabbels B, Ali N, Kunz WS et al (2008) Chronic progressive external ophthalmoplegia and Kearns-Sayre syndrome: interdisciplinary diagnosis and therapy; Chronisch-progressive externe Ophthalmoplegie und Kearns-Sayre-Syndrom: Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie. *Ophthalmologie* 105:550–556