

Síndrome de Kearns-Sayre

Relato de caso

Hélio de Castro Júnior¹, Felipe Montes Pena¹, Mário Luiz Ribeiro², Wolney de Andrade Martins³

Resumo

A síndrome de Kearns-Sayre é uma mitocondriopatia caracterizada por disfunções multiorgânicas que classicamente se desenvolve antes dos vinte anos de idade. Os critérios diagnósticos mais aceitos na literatura são a tríade: oftalmoplegia externa progressiva, retinopatia pigmentar e distúrbio de condução cardíaco. O prognóstico da SKS está relacionado ao número de tecidos acometidos, bem como a gravidade das alterações. Neste artigo relata-se caso de um paciente de 18 anos que apresentou características clínicas compatíveis com a síndrome de Kearns-Sayre.

Insuf Card 2011;(Vol 6) 2:92-95

Palavras-chave: Doenças mitocondriais - Síndrome de Kearns-Sayre - Bloqueio atrioventricular total congênito - Insuficiência cardíaca

Introdução

Em 1958, os autores Kearns e Sayre descreveram através de um relato de caso, uma síndrome que se apresentava com oftalmoplegia externa, retinopatia pigmentar e distúrbio de condução cardíaco (BCC), posteriormente denominada síndrome de Kearns-Sayre (SKS)¹⁻³. A SKS é uma mitocondriopatia caracterizada por disfunções multiorgânicas, que classicamente desenvolvida antes dos vinte anos de idade. Ataxia cerebelar, hipoproteinorraquia, miopatia proximal, endocrinopatias, baixa estatura e distúrbios do equilíbrio ácido básico, são outras manifestações frequentemente associadas^{1,3,5}. A SKS é uma síndrome rara pertencente a um grupo heterogêneo de neuromiopatias decorrentes de mutações no DNA mitocondrial. A expressão fenotípica depende diretamente do número de mutações nos alelos, bem como quais sistemas acometidos, interferindo diretamente no fenótipo e gravidade da síndrome. O distúrbio de condução cardíaco é responsável pela alta mortalidade da síndrome. Estima-se que a proporção de casos seja de 1,6 para cada 100.000 indivíduos⁶.

O objetivo deste estudo é descrever o caso clínico de um paciente com SKS e discutir os aspectos clínicos e laboratoriais e promover revisão da literatura sobre o assunto.

Relato do caso

Paciente masculino de 18 anos, estudante, natural de Niterói (RJ, Brasil), procurou serviço ambulatorial com queixa de perda progressiva da acuidade visual com aceleração do processo nos últimos dois anos, associada à ptose palpebral bilateral (Figura 1), baixa estatura (Fi-



Figura 1. Paciente com síndrome de Kearns-Sayre. Ptose palpebral bilateral.

¹ Especialização em Cardiologia. Universidade Federal Fluminense. Niterói (RJ). Brasil.

² Mestre em Cardiologia. Universidade Federal Fluminense. Niterói (RJ). Brasil.

³ Doutor em Cardiologia. Universidade Federal Fluminense. Niterói (RJ). Brasil.

Estudo realizado no Departamento de Medicina Clínica. Faculdade de Medicina. Universidade Federal Fluminense. Niterói (RJ). Brasil.

Correspondência: Dr. Hélio de Castro Júnior

Travessa Elzir de Almeida Brandão, número 113 - apartamento 303 - Bloco E - Bairro Santa Rosa, Niterói (RJ) - CEP 24.241-140. Brasil.

Telefone: 55 (21) 85401370.

E-mail: heliocardio@gmail.com

Foi obtido consentimento informado do paciente em questão para apresentação das imagens presentes neste artigo.

Este trabalho é parte da monografia de Hélio de Castro Júnior no término da especialização em Cardiologia na Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense. Hospital Universitário Antonio Pedro (HUAP). Niterói (RJ). Brasil.

Recebido: 10/03/2011

Aceitado: 07/05/2011



Figura 2. Paciente com síndrome de Kearns-Sayre. Baixa estatura. Idade cronológica de 18 anos. Estatura: 1,43 metros. Déficit em relação à idade óssea: 15 anos.

gura 2), retardo no desenvolvimento puberal e dispneia aos médios esforços, com história prévia de investigações clínicas inconclusivas.

Até então se manteve sem diagnóstico por dois anos, evoluiu com os mesmos sintomas e eletrocardiograma com bloqueio de ramo direito completo e hemibloqueio anterior esquerdo e teste com hormônio do crescimento positivo sem indicação de qualquer terapia. Há dois meses relatou episódios recorrentes de dispnéia aos pequenos esforços seguida de síncope. No último episódio de síncope, foi internado em unidade de terapia intensiva e recebeu diagnóstico de insuficiência cardíaca secundária à bradiarritmia e apresentou bloqueio de ramo direito completo, hemibloqueio anterior esquerdo e bloqueio atrioventricular total (Figura 3).

Ao exame físico, na ectoscopia, destacou-se a acentuada redução da acuidade visual, hipotrofia muscular difusa e ptose palpebral bilateral. Ao exame cardiovascular o pulso venoso jugular apresentava “onda a” em canhão e o ritmo cardíaco irregular com sopro sistólico mais audível em foco tricúspide.

Os exames laboratoriais e a radiografia de tórax foram normais. O ecocardiograma transtorácico mostrou tamanhos cavitários e espessuras parietais normais, assim como a função sistólica e diastólica dos ventrículos.

O adolescente permaneceu internado na unidade intensiva com monitorização cardíaca contínua, optou-se, inicialmente, por estimulação cardíaca transcutânea e, poste-

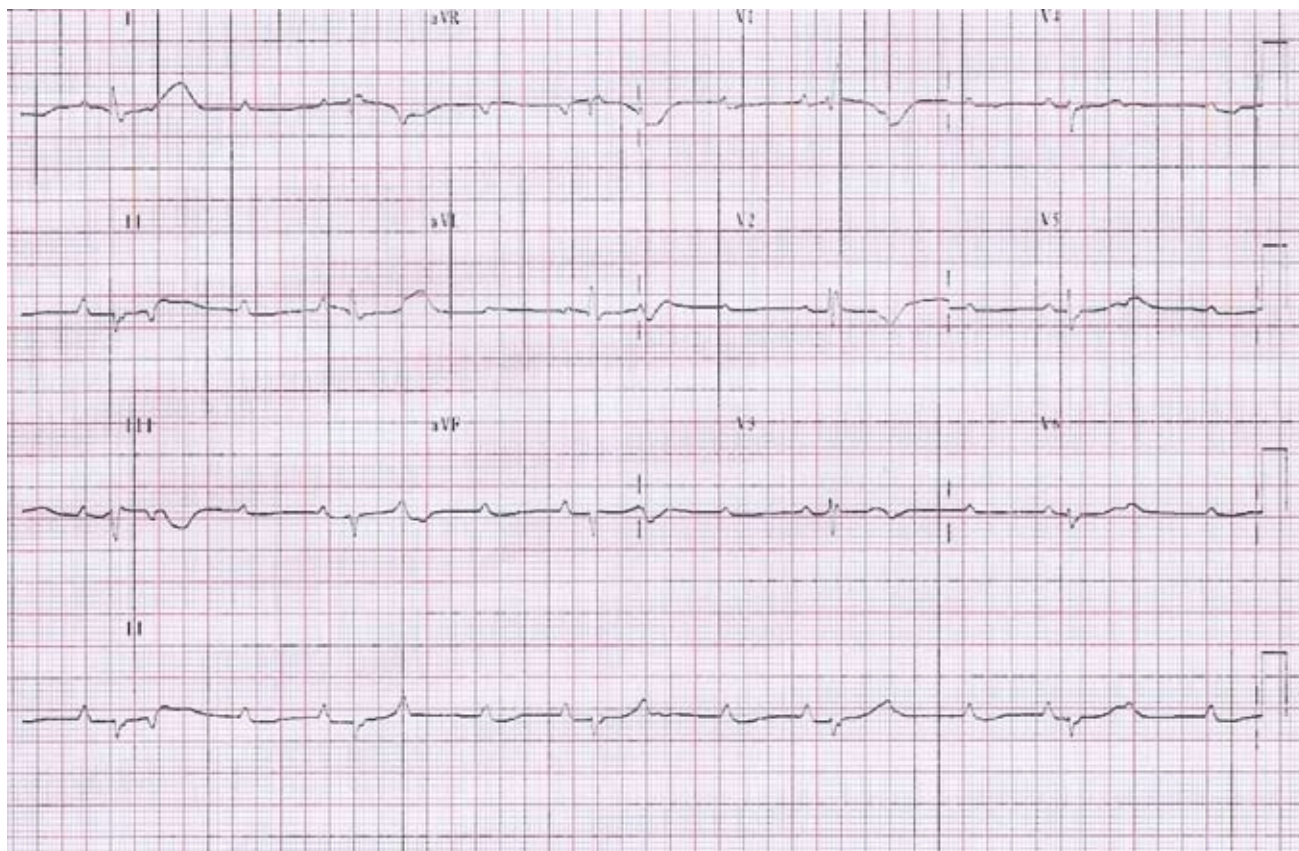


Figura 3. Paciente com síndrome de Kearns-Sayre. Eletrocardiograma com bloqueio de ramo direito completo, hemibloqueio anterior esquerdo e bloqueio atrioventricular total.

riormente, pelo implante de marca-passo definitivo do tipo bicameral. Recebeu alta para a enfermaria no terceiro dia de internação e alta hospitalar no dia seguinte. Foram fornecidas orientações para retornar a consulta com seu médico assistente e dar seguimento na investigação de sua doença de base.

Após o seguimento clínico com especialistas, baseados nos achados clínicos do paciente, ele foi diagnosticado como portador da SKS e atualmente está em tratamento medicamentoso com coenzima Q10, colírio lubrificante, cálcio e aguarda uma biópsia muscular. Mantém seguimento ambulatorial regular.

Discussão

O início das manifestações clínicas deste paciente, ainda na infância, coincide com a literatura, pois a síndrome de SKS é caracterizada por oftalmoplegia e retinopatia pigmentar, geralmente manifesta antes dos vinte anos de idade; entretanto outras alterações estão associadas em vários relatos de casos publicados, tais como: hiperproteïnorrquia, miopatia proximal, distúrbios da tireóide, hipoparatiroidismo, doença de Addison, disfagia por acalásia e acidose tubular renal; baixa estatura, ataxia cerebelar e distúrbio de condução cardíaco também foram identificados no caso relatado^{3,6,8}.

A SKS é doença genética devido a mutações no DNA mitocondrial. A herança do genoma mitocondrial é exclusivamente materna, pois, durante a fertilização, a cauda do espermatozóide, que contém as mitocôndrias, é deslocada durante a penetração no óvulo. Desta forma, não é constituído parte do DNA mitocondrial do zigoto. As mitocôndrias são estruturas citoplasmáticas responsáveis pela produção da adenosina trifosfato intracelular, necessária ao fornecimento de energia para diversas funções metabólicas. Tecidos com elevada demanda energética, como músculos e sistema nervoso, são particularmente vulneráveis as disfunções mitocondriais, consequência de deleções, rearranjos ou demais mutações no DNA mitocondrial. Estas mutações na maioria dos casos são aleatórias e geralmente não são herdadas do DNA materno; o exemplo do caso exposto, a mãe do paciente era fenotipicamente normal⁸.

Devido ao grande espectro de manifestações clínicas, a SKS possui vários diagnósticos diferenciais, dentre estes outras síndromes mitocôndrias, encefalomiopatias, BCC e oftalmopatias^{4,9}. Os critérios diagnósticos mais aceitos na literatura são a tríade: oftalmoplegia externa progressiva, retinopatia pigmentar e BCC. O paciente em questão apresentava todas as manifestações clássicas da síndrome; a realização da biópsia muscular confirmaria o diagnóstico genotípico, porém não acrescentaria informações para o tratamento e prognóstico^{6,9,10}. A biópsia do músculo estriado esquelético identifica as “*ragged-red cells*” (fibras vermelhas rasgadas), e é específica para diagnóstico das miopatias

mitocondriais, acrescido do fenótipo, a tríade clássica, conclui o diagnóstico de SKS. A técnica de amplificação do DNA mitocondrial, através da reação de cadeia de polimerase, permite estabelecer o diagnóstico sem a realização da biópsia¹¹.

Várias anormalidades cardíacas são relatadas na literatura, tais como: distúrbio do sistema de condução, arritmias ou síncope com necessidade de implante de marca-passo; cardiomiopatia (hipertrófica, restritiva, não-compactação do ventrículo esquerdo e periparto)^{10,11}. Os BCC são descritos desde o primeiro relato de caso da síndrome em 1958^{1,5}. A alteração mais comum é o hemibloqueio anterior esquerdo, isolado ou associado ao bloqueio de ramo direito, também são encontrados bloqueio átrio-ventricular de 2º e 3º graus. No início dos sintomas cardiológicos do paciente no caso apresentado, foram identificadas todas estas alterações eletrocardiográficas e, como neste, a maioria dos pacientes tem indicação de implante de marca-passos definitivo profilático ou como forma de tratamento^{8,12}. Quando um paciente com SKS desenvolve o quadro de insuficiência cardíaca e evolui para o estágio D, sugere que a mutação no DNA mitocondrial não está limitada somente ao sistema de condução, mas também ao miocárdio. O estudo ecocardiográfico para a avaliação das funções diastólica e sistólica do ventrículo esquerdo, através do Doppler tecidual permite o diagnóstico da disfunção miocárdica precoce e em estágios pré-clínicos^{6,9}.

Não há tratamento específico efetivo para a SKS principalmente para a miopatia e para a retinopatia. O tratamento é paliativo e de suporte para as condições clínicas associadas. Alguns pacientes com miopatia se beneficiam do uso da coenzima Q10, principalmente naqueles com mutações que produzem redução na síntese desta proteína. A identificação destes pacientes é importante, uma vez que há relatos na literatura de melhora clínica e prognóstico favorável^{8,13}. Estes pacientes deverão ser encaminhados para avaliação cardiológica minuciosa, investigando a necessidade de marca-passo definitivo ou outro tratamento cardiológico específico. É importante o acompanhamento periódico multidisciplinar, visto o caráter sistêmico da doença. A atividade física regular melhora a força muscular, auto-estima e capacidade funcional⁴.

Conclusão

Sabe-se que a SKS é rara em nosso meio, e os recursos para o seu diagnóstico não são amplamente disponíveis, portanto o médico deve possuir grande suspeição clínica para o diagnóstico da doença, indicando casos selecionados para biópsia muscular e investigação genética. O prognóstico da SKS está relacionado ao número de tecidos acometidos, bem como a gravidade das alterações. Os distúrbios no sistema de condução cardíaco são responsáveis pela elevada morbidade e mortalidade da doença^{3,11}.

Recursos financeiros

Os autores não receberam qualquer tipo de financiamento.

Conflito de interesse

Os autores negam conflitos de interesses a declarar.

Referências bibliográficas

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; 60:280-289.
2. Zago Filho LA, Shiokawa N. Síndrome de Kearns-Sayre: Relato de dois casos. *Arq Bras Oftalmol.* 2009; 72:95-98.
3. Villacorta H, Catharina CV, Nogueira AS, Duarte MM, Roma CCC, et al. Bloqueio atrioventricular total em síndrome de Kearns-Sayre: Relato de caso. *Arq Bras Cardiol* 1996; 67:107-108.
4. 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. *PNAS.* 1989; 86:9509-9513.
5. Pfeffer G, Sirrs S, Wade NK, Mezei MM. Multi-system disorder in later-onset chronic progressive external ophthalmoplegia. *Can J Neurol Sci.* 2011; 38:119-123.
6. Nasseh IE, Tengan CH, Kiyomoto BH, Gabbai AA. Doenças mitocondriais. *Rev Neurociências* 2001; 9:60-69.
7. Jarovsky D, Shiozawa P, Rosalino UA, Barros MD. Mitochondrial Diseases: a Review. *Einstein* 2006; 4:343-350.
8. Nagahashi MS, Carvalho AS, Fonseca FL, Carvalho SM, Reed CU, Scaff M. Kearns-Sayre "Plus" *Arq Neuropsiquiatr* 1999;57:1017-1023.
9. Limongelli G, Tome-Esteban M, Dejthevaporn C, Rahman S, Hanna MG, Elliott PM Prevalence and natural history of heart disease in adults with primary mitochondrial respiratory chain disease. *Eur J Heart Fail* 2010;12:114-121.
10. Navas-Pérez A, Gurria-Quintana L, Vargas-Ortega J, Murillo-Correa C, Zenteno JC. PCR-based detection of heteroplasmic deleted mitochondrial DNA in Kearns-Sayre syndrome. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2008; 83:155-160.
11. Remes AM, Hassinen IE, Majamaa K, Peuhkurinen KJ. Mitochondrial DNA deletion diagnosed by analysis of an endomyocardial biopsy specimen from a patient with Kearns-Sayre syndrome and complete heart block. *Br Heart J* 1992; 68:408-411.
12. Clark DS, Myerburg RJ, Morales AR, Befeler B, Hernandez FA, Gelband H. Heart block in Kearns-Sayre Syndrome: Electrophysiologic-Pathologic correlation. *Chest* 1975; 68:727-730.
13. Channer KS, Channer JL, Campbell MJ, Rees JR. Cardiomyopathy in the Kearns-Sayre syndrome. *Br Heart* 1988; 59:486-490.