

Síndrome de Kearns-Sayre

Reporte de un caso

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

Resumen

El síndrome de Kearns-Sayre (SKS) es una mitocondriopatía caracterizada por disfunciones multiorgánicas que clásicamente se desarrolla antes de los veinte años de edad. Los criterios de diagnóstico más ampliamente aceptados en la literatura son una tríada: oftalmoplejía externa progresiva, retinopatía pigmentaria y trastornos de la conducción cardíaca. El pronóstico del SKS está relacionado con el número de los tejidos afectados y la severidad de las alteraciones. En este artículo, se presenta un caso de un joven de 18 años que presentaba características clínicas compatibles con el síndrome de Kearns-Sayre.

Insuf Card 2011;(Vol 6) 2:96-99

Palabras clave: Enfermedades mitocondriales - Síndrome de Kearns-Sayre - Bloqueo aurículo-ventricular total congénito - Insuficiencia cardíaca

Introducción

En 1958, Thomas P. Kearns y George P. Sayre describen, a través de un reporte de un caso, un síndrome que presentaba una tríada: oftalmoplejía externa, retinopatía pigmentaria y bloqueos de la conducción cardíaca (BCC), que más tarde fue denominado: síndrome de Kearns-Sayre (SKS)¹⁻³. El SKS es una mitocondriopatía caracterizada por disfunciones multiorgánicas, que clásicamente se desarrolla antes de los veinte años de edad. Otras manifestaciones clínicas están a menudo asociadas, tales como ataxia cerebelosa, hipoproteíorraquia, miopatía proximal, anormalidades endocrinas, estatura baja y trastornos del equilibrio ácido/base^{1,3-5}.

El SKS es un síndrome raro que pertenece a un grupo heterogéneo de neuromiopatías causadas por mutaciones en el ADN mitocondrial. La expresión fenotípica depende directamente del número de mutaciones en los alelos, así como de los sistemas afectados, interfiriendo directamente en el fenotipo y la severidad del síndrome. La alteración de la conducción cardíaca es responsable de altas tasas de mortalidad. Se estima que la proporción de casos es de 1,6 por cada 100.000 individuos⁶.

El objetivo de este estudio es describir el caso clínico de un paciente con SKS y discutir los criterios clínicos y de laboratorio, promoviendo la revisión de la literatura sobre este tema.

Reporte del caso

Se presenta el caso clínico de un joven estudiante de 18 años, nacido en Niterói (RJ, Brasil), quien consultó ambulatoriamente por la pérdida progresiva de la agudeza visual en forma acelerada en los últimos dos años, asociada con ptosis palpebral bilateral (Figura 1), baja estatura (Figura



Figura 1. Paciente con síndrome de Kearns-Sayre. Ptosis palpebral bilateral.

¹ Especialista en Cardiología. Universidad Federal Fluminense. Niterói (RJ). Brasil.

² Profesor en Cardiología. Universidad Federal Fluminense. Niterói (RJ). Brasil.

³ Doctor en Cardiología. Universidad Federal Fluminense. Niterói (RJ). Brasil.

Estudio realizado en el Departamento de Medicina Clínica. Facultad de Medicina. Universidad Federal Fluminense. Niterói (RJ). Brasil.

Correspondencia: 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

Se obtuvo consentimiento informado del paciente en cuestión durante la presentación de imágenes en este artículo.

Este trabajo forma parte de la monografía del Dr. Helio de Castro Junior al final de la especialización en cardiología. Facultad de Medicina. Universidad Federal Fluminense. Hospital Universitario Antonio Pedro (HUAP). Niterói (RJ). Brasil.

Recibido: 10/03/2011

Aceptado: 07/06/2011



Figura 2. Paciente con síndrome de Kearns-Sayre. Baja estatura. Edad cronológica de 18 años. Altura: 1,43 metros. Déficit en relación con la edad ósea: 15 años.

2), retraso en el desarrollo puberal y disnea al esfuerzo moderado, con una historia de investigaciones clínicas inconclusas.

Permaneció sin diagnóstico durante dos años, evolucionando con los mismos síntomas y en el electrocardiograma (ECG) la presencia de bloqueo de rama derecha de tercer grado y hemibloqueo anterior izquierdo, y prueba de hormona de crecimiento positiva sin indicación terapéutica. Hace dos meses refirió episodios recurrentes de disnea a pequeños esfuerzos seguido de síncope. En el último episodio de síncope fue admitido en la unidad de cuidados intensivos y recibió un diagnóstico de insuficiencia cardíaca secundaria a bradiarritmia y el ECG mostró una imagen bloqueo de rama derecha de tercer grado, hemibloqueo anterior izquierdo y bloqueo aurículo-ventricular completo (Figura 3).

Al examen físico en la ectoscopia se destacaban: una marcada reducción de la agudeza visual, atrofia muscular difusa y ptosis palpebral bilateral. Al examen cardiovascular, el pulso venoso yugular mostró una onda "a" en cañón y un ritmo cardíaco irregular con soplo sistólico más audible en foco tricuspídeo.

Las pruebas de laboratorio y la radiografía de tórax fueron normales. La ecocardiografía transtorácica mostró normales el tamaño de las cavidades y los espesores parietales, así como la función sistólica y diastólica de los ventrículos.

El adolescente permaneció hospitalizado en la unidad de

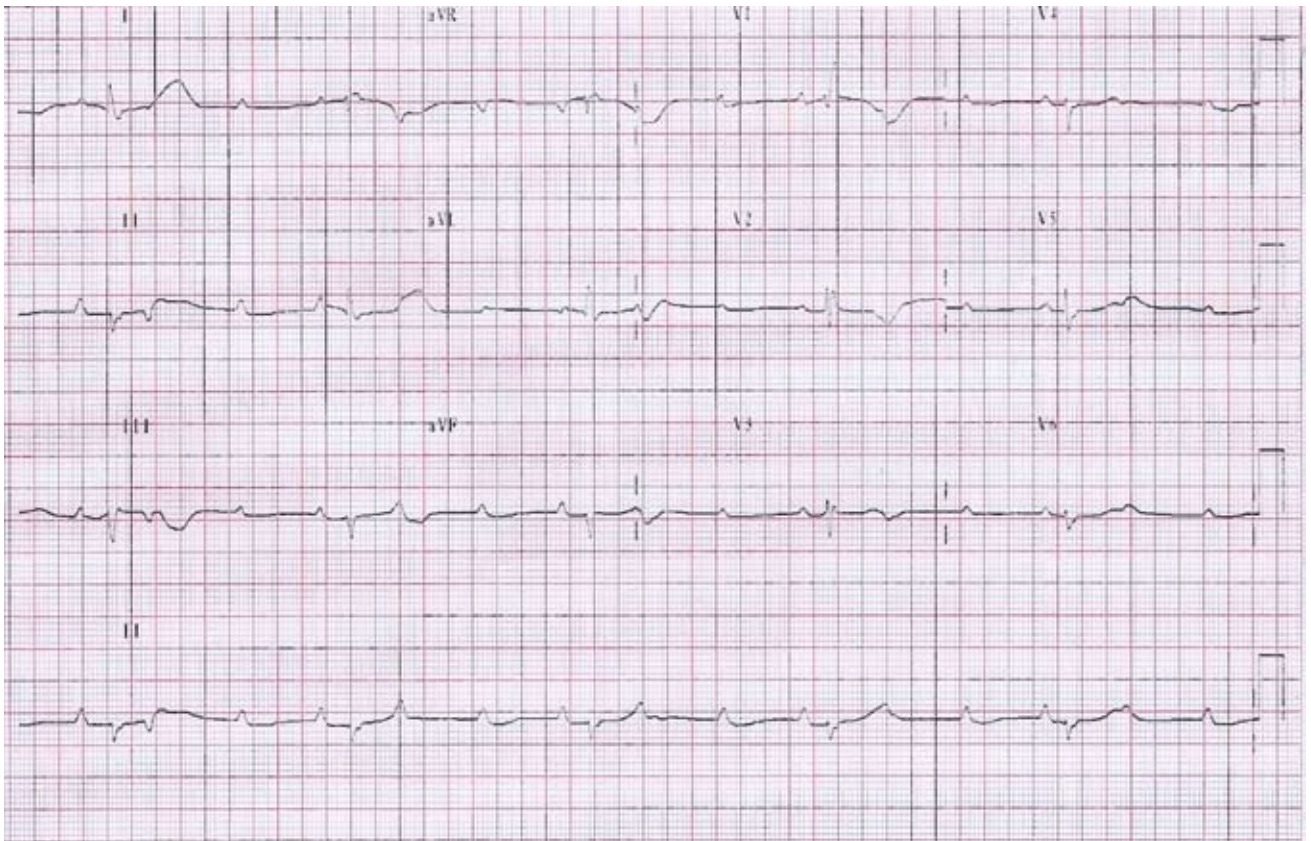


Figura 3. Paciente con síndrome de Kearns-Sayre. Electrocardiograma con presencia de bloqueo de rama derecha de tercer grado, hemibloqueo anterior izquierdo y bloqueo aurículo-ventricular completo (de tercer grado), realizado en la admisión del paciente a la unidad de terapia intensiva.

cuidados intensivos con monitorización cardíaca continua, optándose inicialmente por estimulación cardíaca transcutánica y el posterior implante de un marcapasos definitivo de tipo bicameral. Recibió el pase al piso al tercer día de hospitalización y el alta hospitalaria al día siguiente. Le fueron dadas directrices para volver a la consulta con su médico y el seguimiento de la investigación de la enfermedad subyacente.

Después del seguimiento clínico con especialistas, en base a los hallazgos clínicos del paciente fue diagnosticado como portador de un SKS y actualmente está en tratamiento con coenzima Q10, gotas para los ojos, calcio y espera una biopsia muscular. Mantiene seguimiento ambulatorio.

Discusión

El inicio de las manifestaciones clínicas de este paciente, incluso en la infancia, coincide con la literatura, ya que el SKS se caracteriza por oftalmoplejía y retinopatía pigmentaria, por lo general, antes de los 20 años de edad; existiendo otras alteraciones asociadas en varios informes de casos en la literatura, tales como: ataxia cerebelosa, alteración de la conducción cardíaca, hiperproteínoorraquia, miopatía proximal, baja estatura, trastornos de la tiroides, hipoparatiroidismo, enfermedad de Addison, disfagia por acalasia y acidosis tubular renal^{3,6-8}.

El SKS es un trastorno genético causado por mutaciones en el ADN mitocondrial. La herencia del genoma mitocondrial es exclusivamente materna, debido a que durante la fertilización, la cola de los espermatozoides, que contiene las mitocondrias, se desplaza durante la penetración del óvulo. Por lo tanto, no se constituye como parte del ADN mitocondrial del cigoto. Las mitocondrias son estructuras citoplasmáticas responsable de la producción del ATP (adenosina trifosfato intracelular), que es necesario para el suministro de energía para diversas funciones metabólicas. Los tejidos con alta demanda de energía como los músculos y el sistema nervioso son particularmente vulnerables a la disfunción mitocondrial como consecuencia de supresiones, reorganizaciones y otras mutaciones en el ADN mitocondrial. Estas mutaciones en la mayoría de los casos son al azar y normalmente no son heredadas del ADN materno, en este ejemplo, la madre del paciente era fenotípicamente normal⁸.

Debido al amplio espectro de manifestaciones clínicas del SKS, éste tiene varios diagnósticos diferenciales, entre los que se encuentran: encefalomiopatías, otros síndromes mitocondriales, BCC y oftalmopatías^{4,9}.

Los criterios diagnósticos más ampliamente aceptados en la literatura son la tríada: oftalmoplejía externa progresiva, retinopatía pigmentaria y BCC. Este paciente presentaba todas las manifestaciones clásicas del síndrome, la realización de la biopsia muscular confirmaría el diagnóstico genotípico, pero no añadiría información para el tratamiento y el pronóstico^{6,9,10}. La biopsia de músculo esquelético identifica a las "ragged-red cells"

(células irregulares de color rojo o fibras rojas desgarradas), siendo específico para el diagnóstico de las miopatías mitocondriales, además del fenotipo y de la tríada clásica, para el diagnóstico del SKS. La técnica para la amplificación del ADN mitocondrial a través de la reacción de la cadena de polimerasa (PCR) permite establecer el diagnóstico sin realizar una biopsia¹¹.

Varias anomalías cardíacas son relatadas en la literatura, tales como: alteraciones del sistema de conducción, arritmias o síncope que requieren de un implante de marcapasos, cardiomiopatía (hipertrófica, restrictiva, no compactación del ventrículo izquierdo y periparto)^{10,11}. El primer caso de BCC se relata en el año 1958^{4,5}. El hallazgo más común es el hemibloqueo anterior izquierdo, aislado o asociado a bloqueo de rama derecha, también son encontrados: bloqueo aurículo-ventricular de 2º y 3º grado. Desde el inicio de la presentación de la sintomatología de este caso, fueron identificadas todas las alteraciones electrocardiográficas. Tanto en este paciente como en la mayoría de los casos del SKS, hay indicación de implante de marcapasos definitivo profiláctico o como tratamiento^{8,12}. Cuando un paciente con el SKS desarrolla un cuadro de insuficiencia cardíaca y evoluciona al estadio D, sugiere que la mutación en el ADN mitocondrial no se limita sólo al sistema de conducción sino también involucra al miocardio. El estudio ecocardiográfico para evaluar las funciones sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo por Doppler tisular permite el diagnóstico de la disfunción miocárdica y la fase inicial pre-clínica^{6,9}.

No existe tratamiento específico eficaz para el SKS, principalmente, para la miopatía y la retinopatía; el tratamiento es paliativo y de apoyo para las condiciones clínicas asociadas. Algunos pacientes con miopatía se benefician con el uso de la coenzima Q10, especialmente, aquellos con mutaciones que producen la reducción de la síntesis de esta proteína. La identificación de estos pacientes es importante, ya que hay informes en la literatura de mejoría clínica y pronóstico favorable^{8,13}. Estos pacientes deberán ser encaminados para una evaluación cardíaca minuciosa, investigando la necesidad del implante de un marcapasos definitivo u otro tratamiento cardiológico específico. Es importante el acompañamiento periódico multidisciplinario, visto el carácter sistémico de la enfermedad. La actividad física regular mejora la fuerza muscular, la autoestima y la capacidad funcional⁴.

Conclusión

Se sabe que el SKS es poco frecuente en nuestro medio y los recursos para su diagnóstico no están ampliamente disponibles, por lo tanto el médico cuenta con la sospecha clínica significativa para el diagnóstico de la enfermedad, indicando los casos seleccionados para realizar una biopsia muscular y la investigación genética. El pronóstico del SKS está relacionado con el número de

los tejidos afectados y la severidad de las alteraciones. Las alteraciones en el sistema de conducción cardíaco son responsables de la elevada morbilidad y mortalidad de la enfermedad^{3,11}.

Recursos financieros

No hubo apoyo financiero para este trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores no poseen conflictos de intereses que declarar.

Referencias 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(1):95-8.
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(2):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(23):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(1):119-23.
6. Nasseh IE, Tengan CH, Kiyomoto BH, Gabbai AA. Doenças mitocondriais. *Rev Neurociências* 2001;9(2):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(4):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(2):114-21.
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 Oftalmol* 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;68:408-11.
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;59:486-90.