

Síndrome de Kearns Sayre: reporte de dos casos

Kearns Sayre Syndrome: Report of two cases

Heidy J. Gómez Naranjo (1), Eugenia Espinosa García (2), Sandra Ardila (3), Olga Yaneth Echeverri Peña (4), Luis Alejandro Barrera Avellaneda (5)

RESUMEN

El síndrome de Kearns Sayre (SKS) es una rara mitocondriopatía causada en la mayoría de los casos por deleciones en el ADN mitocondrial, usualmente no heredada y de ocurrencia espontánea. Se caracteriza por disfunción multiorgánica de manifestación antes de los veinte años de edad. Fue descrito por Thomas Kearns y George Sayre, quienes reportaron la tríada de oftalmoplejía externa, retinopatía pigmentaria y bloqueos de la conducción cardíaca, siendo esta última alteración determinante en el pronóstico, así como el número de órganos afectados. Presentamos dos casos de Síndrome de Kearns Sayre con manifestaciones clínicas oftalmológicas en su debut, asociados a debilidad muscular, similar a los casos típicos reportados en la literatura, donde la mayoría de los pacientes presentan compromiso ocular. En la literatura colombiana existen pocos reportes de este síndrome, por lo tanto, esta presentación contribuye al conocimiento de la entidad en nuestro medio, la patología presenta una tríada clínica específica, pero a la vez muestra una afección multisistémica que requiere un alto índice de sospecha por parte de las especialidades a las cuales el paciente puede acceder en su cuadro inicial.

PALABRAS CLAVE: síndrome de Kearns Sayre, desorden mitocondrial, oftalmoplejía. (DeCS).

SUMMARY

The Kearns-Sayre syndrome is a rare mitochondrial disease caused, in most cases by deletions in mitochondrial DNA, usually not inherited and spontaneously occurring. It is characterized by multiorgan dysfunction that typically develops before the age of twenty. Described by Thomas Kearns and George Sayre who reported a case with presence of the triad of external ophthalmoplegia, pigmentary retinopathy and cardiac conduction blocks, the latter being decisive alteration in the forecast, as well as the number of affected organs. We report two cases of Kearns-Sayre syndrome debuting with ophthalmological clinical manifestations, associated with muscle weakness, similar to typical cases reported in the literature where most patients have eye involvement. The Colombian literature there are very few reported cases of this syndrome, so this presentation contributes to the knowledge of this entity in our environment, taking into account that this disease presents a specific clinical triad but both shows multisystem condition, requiring a high index of suspicion on the part of various specialties to which the patient can be accessed.

KEY WORDS: Kearns-Sayre syndrome, mitochondrial disorder, ophthalmoplegia (MeSH).

- (1) Pediatra, Neurología Pediátrica, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.
- (2) Coordinadora del posgrado Neurología Pediátrica, Universidad Militar Nueva Granada, Hospital Militar Central; neuróloga pediatra, Instituto Roosevelt, Bogotá, Colombia.
- (3) Neuróloga Pediatra, Instituto Roosevelt, Bogotá, Colombia
- (4) Profesora, Instituto de Errores Innatos del Metabolismo, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia
- (5) Jefe de la Clínica de Errores Innatos del Metabolismo. Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, Colombia

INTRODUCCIÓN

Los síndromes de delección del ADN mitocondrial (ADNmt) comprenden tres fenotipos: el síndrome de Kearns-Sayre (SKS), síndrome de Pearson, y diferentes subtipos de oftalmoplejía externa progresiva (1).

El SKS es un trastorno genético neuromuscular causado por delección de un fragmento del ADN mitocondrial. Fue descrito por Thomas Kearns y George Sayre en 1958 como una enfermedad caracterizada por la tríada de oftalmoplejía externa progresiva crónica, retinopatía pigmentaria bilateral y bloqueos en la conducción cardíaca (2). El fenotipo es variable en función de los tejidos afectados, comprometiendo tejidos con mayor requerimiento energético, característico de las enfermedades que alteran el ADN mitocondrial (3). La edad de presentación se inicia en la infancia (2-4).

Presentación primer caso

Escolar femenina de 17 años de edad, sin patología previa ni antecedentes familiares. Consultó a neuropediatría por ptosis palpebral derecha desde los 8 años de edad, que fue corregida a los 11 años de edad sin evidencia de mejoría. A los 14 años la ptosis fue bilateral sin fluctuaciones durante el día, sin diplopía ni deterioro de la agudeza visual, ni nictalopía, pero con cansancio al correr, fallas en el equilibrio con signos cerebelosos incipientes, seguido de debilidad generalizada.

Al examen neurológico se encontró ptosis palpebral bilateral del 70 %, con parálisis del tercer par craneal derecho incompleto y oftalmoparesia del sexto nervio craneal asociada, sin alteraciones pupilares, con limitación marcada de los movimientos oculares por lo que no aplicó para signos de fatigabilidad, siendo la fuerza muscular segmentaria normal. Ante la sospecha de miastenia gravis se solicitó neuroimágenes, electrodiagnóstico, valoración oftalmológica y estudio inmunológico. El test de estímulo repetitivo fue normal y el test de fibra única anormal, sugestivo de enfermedad de la unión neuromuscular a nivel postsináptico. En la valoración oftalmológica se consideró una oftalmoplejía externa progresiva. La tomografía (TC) de tórax y la resonancia magnética (RM) cerebral fueron normales. Los anticuerpos bloqueadores de receptores de acetilcolina, anticuerpos antiMUSK y anticuerpos anticolinesterasa, así como la función tiroidea, fueron normales. El ácido láctico y pirúvico en líquido cefalorraquídeo (LCR) fueron normales. Se inició piridostigmina sin respuesta clínica por lo que se amplió el estudio por sospecha de enfermedad mitocondrial.

Un nuevo test de fibra única fue informado como normal. La biopsia muscular fue anormal mostrando marcada variación en el tamaño y grosor de las fibras musculares, con mitocondrias anormales variables en tamaño, con crestas normales, algunas en herradura, circulares o alargadas, la

mayoría en disposición de *parking lot*, compatibles con enfermedad mitocondrial. La espectroscopia por RM cerebral fue normal, la electromiografía mostró miopatía proximal, con perfil de acilcarnitinas normal. Los potenciales evocados visuales (PEV) revelaron un comportamiento desmielinizante presináptico leve a moderado derecho con prolongación de la latencia de p100 con amplitud normal, y latencia y amplitud normal para el ojo izquierdo. La audiometría fue normal, y en la valoración por retinología reportó acúmulo de pigmento en la retina. El electrocardiograma (EKG), el ecocardiograma y la valoración por cardiología pediátrica fueron normales. Actualmente la paciente recibe coenzima Q10, vitaminas y está en seguimiento interdisciplinario.

Presentación segundo caso

Escolar masculino de 17 años de edad, con antecedente de meningitis a los 8 años de edad, consultó a neuropediatría por presencia de ptosis palpebral izquierda de inicio a los 9 años de edad, progresando a compromiso bilateral 6 meses más tarde, y asociada a oftalmoparesia del tercer par bilateral, con posterior compromiso del VI par, sin nictalopía, siendo la agudeza visual normal. Presentó además hipomimia facial sin debilidad muscular general, con hiporreflexia generalizada y cansancio para correr.

El test de estímulo repetitivo, el test de fibra única y la función tiroidea fueron normales; el ácido láctico en plasma estaba elevado, así como los niveles de ácido láctico en LCR, con una relación lactato/piruvato elevada de más de 25, con proteinorraquia normal. La espectroscopia por RM cerebral fue normal. Se realizó perfil de acilcarnitinas y ácidos orgánicos urinarios cuyo reporte fue normal.

Se inició manejo con carnitina, coenzima Q10, y multivitaminas ante la sospecha de enfermedad mitocondrial. El cuadro clínico progresó con mayor compromiso de la oftalmoparesia, además de debilidad para la marcha y disfagia. Se solicitó electromiografía que fue informada con patrón miopático y se reportó elevación de la CPK total. La valoración oftalmológica mostró cambios pigmentarios por acúmulo en la retina. El electrocardiograma fue anormal por presencia de bloque de la conducción auriculoventricular (A/V) incompleto. Desde hace un año presenta cuadros respiratorios a repetición, secundarios a broncoaspiración, por lo cual fue necesario realizar gastrostomía.

DISCUSIÓN

Los casos descritos iniciaron con compromiso ocular, la segunda manifestación fue debilidad generalizada. Se tuvo como primera sospecha clínica la patología de la placa de la unión neuromuscular tipo miastenia gravis, por lo cual se procedió con los estudios respectivos para ello. En el primer

caso el estudio de electrodiagnóstico fue positivo, se inició manejo con piridostigmina sin evidenciar mejoría clínica, llamó la atención la posterior presentación de oftalmoplejía externa sin variaciones durante el día. Se decidió por ello estudiar mitocondriopatías.

En el segundo paciente los estudios neurofisiológicos fueron negativos y se inició el estudio de enfermedad mitocondrial de manera temprana.

Kearns y Sayre fueron los primeros en describir la tríada clásica de oftalmoplejía externa crónica progresiva, retinopatía pigmentaria y bloqueo atrio ventricular (2), sentando las bases para los criterios diagnósticos. Los criterios mayores son los dos primeros mencionados, asociado al inicio de la enfermedad antes de los 20 años. Y los criterios menores son la presencia de bloqueo cardíaco, síndrome cerebeloso o elevación de las proteínas en líquido cefalorraquídeo (LCR) superior a 100 mg/dl. Para el diagnóstico se necesita el cumplimiento de los criterios mayores y al menos uno menor (5).

La ptosis palpebral y el compromiso de la motilidad ocular extrínseca con oftalmoplejía externa crónica progresiva inicia en la primera década de la vida y evoluciona lentamente, continúa con degeneración pigmentaria de la retina que causa nictalopía y pérdida progresiva de la agudeza visual y, menos frecuentemente, del campo visual periférico, dando lugar a una visión central en tubo o cañón de escopeta (6). Cuando la ptosis es severa, el paciente utiliza los músculos frontales para lograr la apertura de la hendidura palpebral o realiza hiperextensión de la cabeza constituyendo el signo de la mirada del astrólogo. La oftalmoplejía afecta de forma simétrica los músculos extraoculares, sin seguir un patrón específico según inervación. No hay diplopía en esta patología (6).

En ambos casos se diagnosticó oftalmoplejía externa crónica progresiva y retinopatía pigmentaria en menores de 20 años; con estos tres criterios la probabilidad diagnóstica del SKS es alta, requiriendo un criterio menor. Con la triada completa, se buscó alteración de la conducción cardíaca, siendo la responsable de altas tasas de mortalidad. Sin embargo, la expresión fenotípica de la enfermedad depende del número de mutaciones en los alelos y sistemas afectados, lo cual interfiere en el fenotipo y severidad del síndrome, y por ello el criterio cardíaco puede no estar presente (7).

Al primer caso se le realizó biopsia muscular mostrando cambios en las fibras musculares y en el patrón de las mitocondrias, sugestivo de enfermedad mitocondrial, así como signos cerebelosos incipientes. En el segundo caso al paciente se le realizó punción lumbar con elevación de relación lactato/piruvato, aunque sin proteinorraquia, pero con presencia de bloqueo en la conducción AV incompleto, siendo un criterio menor para la enfermedad.

No existe un manejo específico para este síndrome. Ambos pacientes reciben vitaminas y coenzima Q10, así como el seguimiento por las diferentes especialidades.

Genética: el SKS es un trastorno por alteraciones en el ADN mitocondrial (ADNmt), causado por deleciones y/o duplicaciones de novo, que varían en tamaño y ubicación. Sin embargo en algunas raras ocasiones puede ser causado por alteración de la transcripción del ADNmt por mutación en el gen nuclear RRM2B que codifica para una subunidad pequeña necesaria para la síntesis de ADNmt, con transmisión autosómica recesiva. Cuando el ADNmt delecionado sobrepasa el umbral determinado, se manifiesta el fenotipo patogénico de la enfermedad (8-10).

Epidemiología: tiene una prevalencia de 1 a 3 casos por cada 100.000 individuos, sin predilección por sexo o raza (11,12).

Fisiopatología: las deleciones del ADNmt están presentes en diferentes tejidos. La etiología y fisiopatología subyace en trastornos estructurales y bioquímicos de la mitocondria que ve alterado su proceso de fosforilación oxidativa necesario para la producción de ATP y generándose un déficit energético, con compromiso de tejidos que dependen sustancialmente de este proceso como: los músculos, el tejido nervioso, células retinianas y cocleares (2). Se han involucrado otros procesos fisiopatológicos en la afección de la conducción cardíaca, con anomalías primarias en el nodo AV, sistema His-Purkinje, e infiltración grasa y fibrosis de las ramas del haz y nodo sinusal y AV (13).

El sistema nervioso central (SNC) se encuentra afectado, siendo el plexo coroideo un órgano diana y su alteración compromete el transporte de folato activo hacia el SNC. La acumulación de copias del ADNmt mutado en el plexo coroideo resulta en aumento de los niveles de proteína y selenio en el LCR y reducciones en 5-metiltetrahidrofolato (5-MTHF) (14), con efectos deletéreos por estimulación de vías dopaminérgicas. Se ha reportado también pérdida de la glicoproteína asociada a mielina (MAG) con desmielinización por oligodendrogliopatía como evento primario en el SKS (15).

Clínica: es una enfermedad neurodegenerativa multisistémica, que involucra el sistema músculo-esquelético, SNC, cardiovascular y endocrino (12). Los criterios diagnósticos aceptados son: oftalmoplejía externa progresiva, retinopatía pigmentaria y aparición en menores de 20 años de edad; además una o más de las siguientes características deben estar presente para el diagnóstico: trastornos de la conducción cardíaca, ataxia cerebelosa, o proteínas en el LCR por encima de 100 mg/dl (12). Otras alteraciones han sido reportadas en informes de casos en la literatura como: retraso mental, demencia, miopatía proximal, baja estatura, trastornos de la tiroides, hipoparatiroidismo, diabetes,

retraso puberal, hipogonadismo, sordera, enfermedad de Addison, disfgia por acalasia y acidosis tubular renal (10, 16).

La ptosis y la oftalmoplejía son los signos oftalmológicos más frecuentemente hallados. La oftalmoplejía externa se caracteriza por inmovilidad ocular bilateral lentamente progresiva y usualmente simétrica, por lo que los pacientes no se quejan de diplopía (2). La disminución de la agudeza visual es variable en función del compromiso retiniano y es menos grave que la asociada a retinosis pigmentaria típica, siendo rara la ceguera nocturna o constricción del campo visual (4).

La afección cardíaca es frecuente, con presentación clínica variable y diversos grados de gravedad; las anomalías cardíacas más comunes son trastornos de la conducción y taquiarritmias (13). Las alteraciones de la conducción comienzan con bloqueo fascicular anterior izquierdo con o sin bloqueo de rama derecha progresando a bloqueo AV completo (10, 17). Otras manifestaciones son prolongación del intervalo QT, puntas torcidas y taquicardia ventricular. Los síntomas frecuentes son síncope o arresto cardíaco (13). Estas alteraciones son las que determinan el pronóstico y la mortalidad en este síndrome (1).

Diagnóstico: se basa esencialmente en los criterios clínicos (12); se puede hallar ácido láctico elevado y proteinorraquia en el LCR (1, 14). La confirmación con biopsia muscular y pruebas genéticas permiten revelar deleciones del ADNmt de gran tamaño entre 1,3 a 10 kb (12).

La biopsia muscular revela “fibras rojas rasgadas” en tinción de tricrómico, y aumento de la actividad de las mismas en la tinción de succinato deshidrogenasa y ausencia de actividad en la tinción con citocromo C oxidasa (12, 18).

Los hallazgos neurorradiológicos no son específicos pero pueden ayudar junto a la clínica. La combinación de la afectación de sustancia gris, blanca, ganglios basales y tronco, debería sugerir alteración en la función mitocondrial (19 – 21). La atrofia cerebral y cerebelosa son hallazgos comunes con alteraciones en la sustancia blanca y núcleos de la base (16). Las imágenes de difusión muestran restricción de la difusión por la vacuolización (22).

Diagnóstico diferencial: debido al amplio espectro de manifestaciones clínicas, tiene varios diagnósticos diferenciales, como encefalomiopatías, síndromes mitocondriales, bloqueos de la conducción cardíaca y oftalmopatías (10).

Manejo: actualmente no existe tratamiento específico eficaz, principalmente para la miopatía y la retinopatía. El tratamiento es paliativo y de apoyo para las condiciones clínicas asociadas como la corrección quirúrgica de la de ptosis palpebral y el uso de marcapasos (4, 10). De acuerdo con las guías del Colegio Americano de Cardiología / Asociación Médica Americana, la implantación de marcapasos permanente deben considerarse en pacientes con trastorno muscular como el SKS que tiene bloqueo AV de segundo grado o bloqueo fascicular, incluso cuando están asintomáticos, ya que el intervalo entre el desarrollo de bloqueo bifascicular y la progresión a bloqueo AV completo o muerte súbita es impredecible (17).

Los pacientes con mutaciones con reducción de la síntesis de la coenzima Q10 se benefician con su suministro (4, 10). En los últimos años se ha demostrado que la deficiencia de 5-MTHF cerebral relacionada con disfunción del plexo coroideo mejora clínica y radiológicamente con altas dosis de ácido folínico (1).

CONCLUSIONES

Presentamos dos casos de SKS con manifestaciones clínicas iniciales oftalmológicas asociados a síntomas de debilidad muscular, similares a los casos típicos hallados en la literatura. Este síndrome es poco frecuente, y se debe tener en cuenta que los recursos para su diagnóstico no están ampliamente disponibles, por lo que la sospecha clínica es primordial y suficiente para el manejo y estudio del compromiso multisistémico, el compromiso cardiológico es el marcador de mortalidad. El pronóstico está relacionado con el compromiso de tejidos afectados.

Conflicto de intereses

Los autores manifiestan no tener conflictos de intereses en este estudio.

REFERENCIAS

1. Quijada-Fraile P, O'Callaghan M, Martín-Hernández E, Montero R, et al. Follow-up of folinic acid supplementation for patients with cerebral folate deficiency and Kearns-Sayre syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:217.
2. Nario DL, Pérez DC. Síndrome de Kearns-Sayre, presentación de un caso clínico. *Arch Med Interna.* 2013;35(2):59–61.
3. Chinnery P. *Mitochondrial Disorders Overview.* 2010.

4. Rodríguez MB, Bazarra SP, Suarez AT, Lopez-veiga MA, et al. Síndrome de Kearns- Sayre: manifestaciones oftalmológicas. *An Pediatr.* 2015;82(1):2014–6.
5. Remes A, Hassinen I, Majamaa K, Peuhkurinen K. Mitochondrial DNA 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.
6. Zago FLA, Shiokawa N. Kearns-Sayre syndrome: two case reports. *Arq Bras Oftalmol.* 2009;72(1):95-8.
7. 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.
8. Wilichowski E, Horvath R, Mayr J, Gartner J. Autosomal-recessive Kearns-Sayre syndrome is caused by mutations in the RRM2B gene with altered mitochondrial transcription. *Neuropediatrics.* 2013; 44(6):921–2.
9. Gorman GS, Taylor RW. RRM2B-Related Mitochondrial Disease. 2014 Apr 17. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015.
10. Júnior H, Pena F, Ribeiro M, Martins W. Síndrome de Kearns-Sayre Reporte de un caso. *Insufic Card.* 2011;6:96–9.
11. Ashrafzadeh F, Ghaemi N, Elmi S. Hypoparathyroidism as the First Manifestation of Kearns-Sayre Syndrome: A Case Report. *Iran J Child Neurol.* 2013;7(4):53-57.
12. Khambatta S, Nguyen D, Beckman T, Wittich CM. Kearns-Sayre syndrome: A case series of 35 adults and children. *Int J Gen Med.* 2014;7:325–32.
13. Bynum I Van, Morava E, Szabados E. Cardiac Arrest in Kearns – Sayre Syndrome Case Reports Review of the Reported Cases. *JIMD Rep.* 2012;2:7-10.
14. Tondo M, Málaga I, O’Callaghan M, Serrano M, et al. Biochemical parameters to assess choroid plexus dysfunction in Kearns-Sayre syndrome patients. *Mitochondrion* 2011 Elsevier B.V. and Mitochondria. Research Society. 2011;11(6):867–70.
15. Campbell GR. Loss of Myelin-Associated Glycoprotein in Kearns-Sayre Syndrome. *Arch Neurol.* 2012;69:490.
16. Tzoufi M, Makis A, Chaliasos N, Nakou I, et al. A rare case report of simultaneous presentation of myopathy, Addison’s disease, primary hypoparathyroidism, and Fanconi syndrome in a child diagnosed with Kearns-Sayre syndrome. *Eur J Pediatr.* 2013;172:557–61.
17. Agrawal H, Ekhomu O, Choi H, Naheed Z. Natural history of conduction abnormalities in a patient with kearns-sayre syndrome. *Pediatr Cardiol.* 2013;34:1044–7.
18. Dimauro S, Schon EA. Mitochondrial Respiratory-Chain Diseases. *N Engl J Med.* 2003;348:2656–68.
19. Rubí-Palomaresa, Martínez-Leóna MA, Vera-Medialdeab R, Paz Delgado-Marqués M, López-Ruiza P. Síndrome de Kearns- Sayre: hallazgos en tomografía computarizada y resonancia magnética del sistema nervioso central. *An Esp Pediatr.* 2002(56):180–4.
20. Alemany Palacio A, García González P, Meana Morís A. R. Síndrome de Kearns- Sayre. *An Pediatr (Barc).* 2012;76(5):294–5.
21. Serrano M, García-Silva M, Martín-Hernandez E, O’Callaghan M, et al. Kearns- Sayre syndrome: Cerebral folate deficiency, MRI findings and new cerebrospinal fluid biochemical features. *Mitochondrion.* 2010;10(5):429–32.
22. Sacher M, Fatterpekar G, Edelstein S, Sansaricq C, Naidich T. MRI findings in an atypical case of Kearns-Sayre syndrome: A case report. *Neuroradiology.* 2005;47:241–4.