

# Síndrome de Kearns-Sayre: Reporte de caso y revisión de la literatura

Méndez-Herrera Carlos Rafael

\*Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN). La Habana, Cuba.

Revista Mexicana de Neurociencia

Septiembre-Octubre, 2011; 12(5): 262-265

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades mitocondriales constituyen un conjunto heterogéneo de trastornos en los cuales existe una disfunción de las mitocondrias, lo que genera un compromiso de los mecanismos productores de energía. Se trata de enfermedades multisistémicas que comprometen fundamentalmente los órganos y sistemas de mayor consumo energético como: músculo, sistema nervioso (SN), corazón e hígado.<sup>1,2</sup>

El adecuado funcionamiento de las mitocondrias es el resultado de la acción coordinada del genoma nuclear y el propio genoma mitocondrial.<sup>3,4</sup> Este último es una molécula circular con una longitud de 16,569 pares de bases nitrogenadas y contiene sólo 37 genes, 13 de los cuales codifican polipéptidos que forman parte de los diferentes complejos de la cadena respiratoria y los restantes 24 codifican ARNs de transferencia y ARN ribosomal necesarios para la traducción de proteínas a nivel de los ribosomas.<sup>3,4</sup> To-

dos los complejos de la cadena respiratoria tienen subunidades codificadas por genes nucleares y específicamente el complejo II es codificado en su totalidad por este genoma. Por todos estos elementos es que las denominadas enfermedades mitocondriales se pueden producir por mutaciones tanto del genoma mitocondrial como del genoma nuclear, así como por alteraciones en la comunicación intergenómica.<sup>5-7</sup>

En el presente informe realizamos la descripción de un paciente con diagnóstico de síndrome de Kearns-Sayre (KSS, por sus siglas en inglés), una variante rara de citopatía mitocondrial, de presentación habitualmente esporádica y producida por una duplicación, o más comúnmente, una delección del ADN mitocondrial. Esta entidad clínica tiene una tríada característica de presentación dada por inicio antes de los 20 años de edad, oftalmoplejía externa crónica progresiva (OECP) y retinosis pigmentaria.<sup>8,9</sup> La incidencia de esta enfermedad no es bien conocida teniendo en cuenta lo poco fre-

## RESUMEN

El síndrome de Kearns-Sayre es una enfermedad mitocondrial poco frecuente caracterizada por oftalmoplejía externa crónica progresiva y retinopatía pigmentaria de inicio antes de los 20 años de edad, que se asocia a un grupo heterogéneo de manifestaciones clínicas, entre las que se incluyen alteraciones de la conducción cardíaca, debilidad muscular, neuropatía periférica, diabetes mellitus, síndrome de baja talla y sordera neuro-sensorial.

**Palabras clave:** Síndrome de Kearns Sayre, enfermedad mitocondrial, retinopatía pigmentaria, oftalmoplejía externa crónica progresiva.

## Kearns-Sayre Syndrome: Case report and literatura review

### ABSTRACT

Kearns-Sayre syndrome is a rare mitochondrial disease characterized by chronic progressive external ophthalmoplegia and pigmentary retinopathy with onset before age 20. It is associated with a heterogeneous group of clinical manifestations, among which heart conduction disturbances, muscle weakness, peripheral neuropathy, diabetes mellitus, short stature syndrome and sensorineural deafness are included.

**Key words:** Kearns-Sayre syndrome, mitochondrial disease, pigmentary retinopathy, chronic progressive external ophthalmoplegia.

cuente de su presentación. No tiene predilecciones de raza, ni género y puede presentarse asociado a debilidad muscular, neuropatía periférica, diabetes mellitus, síndrome de baja talla, sordera neuro-sensorial y alteraciones del SNC como ataxia, retraso mental y coma episódico.<sup>8,10</sup>

## REPORTE DE CASO

Hombre de 17 años de edad, raza blanca, el primero de una prole de dos hijos, resultado de un embarazo y parto que transcurrieron sin alteraciones, con antecedentes de déficit visual desde la infancia, que hasta hace un mes había sido interpretado como una miopía severa. Acude a Consulta Externa de nuestro centro refiriendo caída de los párpados, con mayor compromiso del ojo izquierdo. Esta manifestación también comenzó desde la infancia aunque había pasado inadvertida, por su evolución extremadamente lenta, sólo se pudo evidenciar su inicio alrededor de los siete años de edad al realizar comparaciones seriadas de las fotografías del paciente en diferentes etapas de su vida. Inicialmente el déficit visual era mayor en ambientes oscuros y especialmente para visualizar objetos que se encontraban hacia la periferia de los campos visuales, actualmente es más difuso. La caída de los párpados ha sido lentamente progresiva y no es de carácter fluctuante, pues se mantiene durante todo el día. En estos momentos el paciente refiere además que se fatiga con facilidad a pesar de realizar deporte de forma sistemática.

El examen físico general revela un paciente con fascies inexpresiva, ptosis palpebral bilateral, más evidente del ojo izquierdo. Signos vitales dentro de límites normales, tensión arterial de 110/70 mmHg, frecuencia cardíaca de 62 latidos por minutos, ruidos cardiacos ritmicos, sin soplos y frecuencia respiratoria de 18 por minuto. En el examen neurológico las funciones psíquicas superiores están conservadas, no se evidencian alteraciones del lenguaje. Se constata ligera disminución de la fuerza muscular a nivel de los músculos de la cintura pélvica al explorar la flexión de la cadera (4/5 según la British Medical Research Council), así también impresiona hipotrofia ligera de la musculatura de la región tenar e interósseos dorsales de ambas manos. Los reflejos osteotendinosos se encontraron disminuidos de forma global y simétrica. La exploración de la sensibilidad no aportó ningún elemento relevante. El examen de los nervios craneales pone en evidencia ptosis palpebral bilateral de predominio izquierdo accompa-

ñado de estrabismo convergente en la posición primaria de la mirada y debilidad del músculo recto externo izquierdo, así como marcada disminución de la agudeza visual bilateralmente. En el examen del fondo de ojo se evidenciaron múltiples cambios pigmentarios periféricos (**Figura 1**).

Los estudios hemoquímicos y hemocitométricos realizados fueron normales, excepto por el ácido láctico que se encontró ligeramente elevado, en 20 mg/dL, con valor de referencia de 9-16 mg/dL. El líquido cefalorraquídeo era claro y transparente con glucosa y proteínas dentro de límites normales. Por otra parte, los estudios neurofisiológicos demostraron la presencia de elementos miopáticos en la electromiografía de aguja realizada en músculos frontales, orbiculares de los párpados y cuádriceps femorales, en tanto que el estudio de conducción nerviosa evidenció la presencia de una neuropatía periférica mixta (sensitivo-motora) con compromiso axonal primario. El electroretinograma (ERG) fue anormal mostrando la presencia de ligera atenuación de la amplitud de la onda b sugestivo de una distrofia de fotorreceptores tipo bastón. Aunque el examen físico del aparato cardiovascular fue normal se realizó un electrocardiograma que mostró la presencia de una bradicardia sinusal, bloqueo fascicular de rama derecha y patrón de repolarización precoz, así también en el ecocardiograma se pudo apreciar un prolapsode la válvula mitral con ligera insuficiencia de la misma.

## DISCUSIÓN

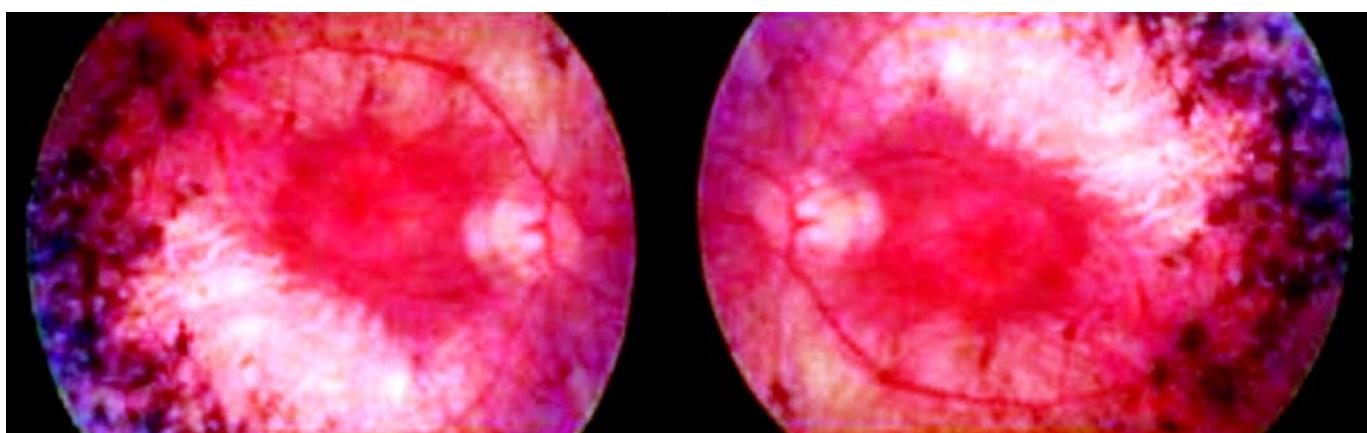
Kearns y Sayre en 1958 fueron los primeros en describir la tríada clásica de oftalmoplejía externa crónica progresiva, retinopatía pigmentaria y bloqueo atrio-ventricular. De esta forma se sentaron las bases para los actuales criterios diagnósticos que incluyen como criterios mayores a los dos primeros mencionados anteriormente y el inicio de la enfermedad antes de los 20 años y entre los menores a 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 del cumplimiento de los criterios mayores y al menos uno de los menores.<sup>11</sup> Actualmente el diagnóstico se sustenta sobre la base del cuadro clínico y los estudios de laboratorio, incluyendo la determinación de la alteración genética que da origen a la enfermedad mediante las técnicas de Southern blot y reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La mutación más frecuentemente encontrada es la pre-

sencia de una amplia delección de más de 50 a 75% del ADN mitocondrial.<sup>8,11</sup> Aunque se sabe que la mayoría de las enfermedades relacionadas con mutaciones del ADN mitocondrial son de transmisión materna, en el KSS la mayor proporción de los casos son esporádicos, es decir, no se encuentra un patrón de herencia definido.<sup>13</sup> En algunos pacientes no se puede encontrar la alteración genética, muy probablemente porque se trata de mutaciones puntuales esporádicas no conocidas.<sup>14,15</sup> La enfermedad afecta por igual a varones y mujeres, se inicia antes de los 20 años y tiene un curso progresivo. Las manifestaciones iniciales suelen ser las oculares como en nuestro caso. La ptosis palpebral y el compromiso de la motilidad ocular extrínseca se inician en la primera década de la vida y evoluciona de forma lenta, suele seguirse de degeneración pigmentaria de la retina que causa pérdida progresiva de la agudeza visual de naturaleza concéntrica dando lugar a una visión en tubo o cañones de escopeta.<sup>10</sup> Cuando la ptosis es severa el paciente suele utilizar los músculos frontales para lograr la apertura de la hendidura palpebral o realiza hipereextensión de la cabeza con igual propósito. La oftalmoplejía afecta de forma simétrica los músculos extraoculares, sin seguir un patrón específico según inervación, aunque habitualmente la mirada conjugada hacia abajo está conservada. Los músculos intraoculares no suelen afectarse. Es común, como en el caso que nos ocupa, que exista estrabismo, sin embargo dada la naturaleza lentamente progresiva de la enfermedad los pacientes no aquejan diplopía, pues se establecen mecanismos compensadores.<sup>16</sup>

La retinopatía pigmentaria que se encuentra en el KSS tiene características que la hacen atípica, como

es, por ejemplo, que no se confina solamente el polo posterior, sino que compromete casi toda la periferia del fondo de ojo, además tiene el aspecto característico de sal y pimienta. Esta retinopatía se asocia a alteraciones en el electroretinograma que revelan la presencia de distrofia de fotorreceptores como en el caso que comunicamos en este reporte.<sup>10</sup> Las alteraciones neurológicas encontradas en este síndrome pueden ser múltiples incluyendo ataxia, nistagmo, sordera, demencia, retraso mental, alteraciones respiratorias de origen central, coma episódico, signos piramidales, debilidad muscular de cinturas y neuropatía periférica. La autopsia de paciente con KSS revela la presencia de cambios espongiformes que afectan fundamentalmente a la sustancia blanca cerebral y cerebelosa, así como ganglios basales, tallo encefálico y cordones dorsolaterales medulares.<sup>10,12</sup> Algunas alteraciones endocrinas también forman parte del cuadro clínico del KSS como puede ser la diabetes mellitus que se presenta hasta en el 20 % de los pacientes, así también se puede encontrar alteraciones tiroideas y paratiroides, además de hipogonadismo y baja talla.<sup>17-19</sup> En nuestro paciente no se detectó ninguna de las manifestaciones antes mencionadas, ni se constató alteraciones hormonales subclínicas.

Las manifestaciones cardiovasculares son con mucho las más importantes de esta enfermedad, pues son las que comprometen la supervivencia del paciente. El desarrollo de complicaciones cardiovasculares graves se puede apreciar hasta en cerca de 60 por ciento de los casos. Entre las principales formas de presentación está el síncope, el bloqueo atrio ventricular o de diferentes estructuras del haz de His y menos frecuentemente la miocardiopatía. La muer-



**Figura 1.** Múltiples cambios pigmentarios en la retina de ambos ojos con aspecto de "sal y pimienta".

te súbita se presenta en 23% de los casos y se relaciona con la presencia de bloqueo cardiaco completo.<sup>20,21</sup> En nuestro paciente encontramos la presencia de una bradicardia sinusal con bloqueo fascicular de rama derecha y patrón de repolarización precoz, así como un prolapsio de la válvula mitral con ligera insuficiencia de la misma. Como la muerte súbita por bloqueo cardiaco es la principal causa de muerte de estos pacientes algunos autores sugieren el empleo de marcapasos profiláctico ante la presencia de bloqueos bifasciculares en un paciente con KSS, sobre todo porque el riesgo de progresión precoz a bloqueo cardiaco completo y muerte súbita de estos pacientes es impredecible.<sup>21</sup>

El manejo y tratamiento del KSS al igual que otras enfermedades mitocondriales llevan un abordaje multifactorial e interdisciplinario. El tratamiento va dirigido al manejo sintomático de las diferentes manifestaciones de la enfermedad, como, por ejemplo, la tarsorrafia como solución al menos parcial de la ptosis, la implantación de un marcapasos en caso de bloqueo cardiaco como prevención de la muerte súbita o el manejo de la diabetes concomitante.<sup>12,22</sup> Desde el punto de vista de tratamiento farmacológico específico, es poco lo que se ha podido lograr hasta este momento, sin embargo, la literatura plantea que se ha obtenido resultados alentadores en algunos pacientes con el empleo de Coenzima Q 10 con una dosis promedio de 100 mg tres veces al día.<sup>12</sup> Debido a la presencia de bajos niveles de folato en el LCR de pacientes con KSS se ha ensayado el empleo de tratamiento sustitutivo con ácido folínico, que es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica.<sup>12</sup> Así también existen reportes anecdóticos sobre el empleo de otros medicamentos como vitamina B1, C, E, K, L-Carnitina, etc. Sin embargo, no existe evidencia suficiente para el empleo sistemático de ninguno de estos fármacos.<sup>12,23</sup>

En conclusión, el KSS es una entidad clínica rara, cuyo diagnóstico precoz tiene grandes implicaciones, pues presupone la prevención y manejo temprano de las complicaciones cardiovasculares, principal causa de mortalidad de estos pacientes.

## REFERENCIAS

- Bertini E, D'Amico A. Mitochondrial encephalomyopathies and related syndromes: brief review. Endocr Dev 2009; 14: 38-52.
- Di Mauro S. Mitochondrial myopathies. Curr Opin Rheumatol 2006; 18: 636-41.
- Kierdaszuk B, Jamrozik Z, Tonska K, Bartnik E, Kaliszewska M, Kaminska A, et al. Mitochondrial cytopathies: clinical, morphological and genetic characteristics. Neurol Neurochir Pol 2009; 43: 216-27.
- Falk MJ, Sondheimer N. Mitochondrial genetic diseases. Curr Opin Pediatr 2010; 22: 711-6.
- Angelini C, Bello L, Spinazzi M, Ferrati C. Mitochondrial disorders of the nuclear genome. Acta Myol 2009; 28: 16-23.
- Lamperti C, Zeviani M. Encephalomyopathies caused by abnormal nuclear-mitochondrial intergenic cross-talk. Acta Myol 2009; 28: 2-11.
- Spinazzola A, Invernizzi F, Carrara F, Lamantea E, Donati A, Dirocco M, et al. Clinical and molecular features of mitochondrial DNA depletion syndromes. J Inher Metab Dis 2009; 32: 143-58.
- Maceluch JA, Niedziela M. The clinical diagnosis and molecular genetics of kearns-sayre syndrome: a complex mitochondrial encephalomyopathy. Pediatr Endocrinol Rev 2006; 4: 117-37.
- Carod-Artal FJ, Lopez GE, Solano A, Dahmani Y, Herrero MD, Montoya J. [Mitochondrial DNA deletions in Kearns-Sayre syndrome]. Neurología 2006; 21: 357-64.
- Zago FLA, Shiokawa N. [Kearns-Sayre syndrome: two case reports]. Arq Bras Oftalmol 2009; 72: 95-8.
- Kearns TP, Sayre GP. Retinitis Pigmentosa, External Ophthalmoplegia, and Complete Heart Block: Unusual Syndrome with Histologic Study in One of Two Cases. AMA Arch Ophthalmol 1958; 60: 280-9.
- Rahman S, Hanna MG. Diagnosis and therapy in neuromuscular disorders: diagnosis and new treatments in mitochondrial diseases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009; 80: 943-53.
- Thajeb P, Dai D, Chiang MF, Shyu WC. Genotype-phenotype correlation of maternally inherited disorders due to mutations in mitochondrial DNA. Taiwan J Obstet Gynecol 2006; 45: 201-7.
- Mkaouar-Rebai E, Chamha I, Kammoun T, Chabchoub I, Aloulou H, Fendri N, et al. A case of Kearns-Sayre syndrome with two novel deletions (9.768 and 7.253 kb) of the mtDNA associated with the common deletion in blood leukocytes, buccal mucosa and hair follicles. Mitochondrion 2010; 10: 449-55.
- Yau EK, Chan KY, Au KM, Chow TC, Chan YW. A novel mitochondrial DNA deletion in a Chinese girl with Kearns-Sayre syndrome. Hong Kong Med J 2009; 15: 374-7.
- Wabbels B, Ali N, Kunz WS, Roggenkamper P, Kornblum C. [Chronic progressive external ophthalmoplegia and Kearns-Sayre syndrome: interdisciplinary diagnosis and therapy]. Ophthalmologe 2008; 105: 550-6.
- Laloi-Michelin M, Virally M, Jardel C, Meas T, Ingster-Moati I, Lombes A, et al. Kearns Sayre syndrome: an unusual form of mitochondrial diabetes. Diabetes Metab 2006; 32: 182-6.
- Berio A, Piazzi A. A case of Kearns-Sayre syndrome with autoimmune thyroiditis and complete atrio-ventricular block. Minerva Cardioangiolog 2006; 54: 387-91.
- Berio A, Oliaro E, Piazzi A. Kearns-Sayre syndrome with corneal dystrophy, hypomagnesemia, GH deficiency, and reduced visual acuity. Panminerva Med 2008; 50: 83-4.
- Hernandez-Luis C, Garcia-Moran E, Rubio-Sanz J, Fernandez-Aviles F. [Kearns-Sayre syndrome: recurrent syncope and atrial flutter]. Rev Esp Cardiol 2007; 60: 89-90.
- 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: 114-21.
- Horvath R, Gorman G, Chinnery PF. How can we treat mitochondrial encephalomyopathies? Approaches to therapy. Neurotherapeutics 2008; 5: 558-68.
- Tarnopolsky MA, Raha S. Mitochondrial myopathies: diagnosis, exercise intolerance, and treatment options. Med Sci Sports Exerc 2005; 37: 2086-93.



Artículo recibido: Julio 13, 2011.  
Artículo aceptado: Septiembre 20, 2011.