

Síndrome de Kearns Sayre incompleto

M.A. SANTOLARIA LÓPEZ, J.J. ARÁIZ BURDIO, B. VILLANUEVA ANADON,
I. GUTIÉRREZ CIA Y A. MILLASTRE BENITO

Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

El síndrome de Kearns Sayre es un tipo de enfermedad mitocondrial que se caracteriza por la presencia de la oftalmoplejía externa progresiva, retinitis pigmentaria y comienzo de los síntomas antes de los 20 años. Además debe presentar uno de estos criterios menores: bloqueo de la conducción cardíaca, síndrome cerebeloso o proteinorraquia mayor de 100 mg/dl. Existen formas incompletas de la enfermedad. El pronóstico y la supervivencia de esta enfermedad están ligados en muchas ocasiones a la evolución de las alteraciones cardíacas.

Presentamos el caso de un síndrome de Kearns Sayre incompleto con alteraciones de la conducción cardíaca y evolución hacia el bloqueo auriculoventricular completo. Revisamos las indicaciones de implantación de marcapasos definitivos en estos pacientes.

PALABRAS CLAVE: *síndrome de Kearns Sayre, marcapasos definitivo, enfermedades mitocondriales.*

INCOMPLETE KEARNS SAYRE SYNDROME

Kearns-Sayre syndrome is a type of mitochondrial disease that is characterised by chronic progressive external ophthalmoplegia, retinitis pigmentosa, onset before the age of 20 years. Additionally one or more of the following findings should be present: heart block, cerebellar ataxia or cerebrospinal fluid protein concentra-

tion greater than 100 mg/dl. Sometimes all these symptoms are not present. The prognosis and the survival in this disease are determined in many cases by the outcome of the heart disturbances.

We present the case of an incomplete Kearns Sayre syndrome with heart conduction disturbances and evolution towards total atrioventricular block. We revised the indications for implantation of definitive pacemakers in these patients.

KEY WORDS: *Kearns Sayre syndrome, definitive pacemaker, mitochondrial disease.*

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Kearns Sayre (SKS) es un tipo de enfermedad mitocondrial cuyos criterios diagnósticos incluyen la presencia de oftalmoplejía externa progresiva (OEP), retinitis pigmentaria y comienzo de los síntomas antes de los 20 años¹. Además, debe cumplir uno de los siguientes criterios menores: bloqueo de la conducción cardíaca, síndrome cerebeloso o proteinorraquia mayor de 100 mg/dl. Además de estas manifestaciones pueden encontrarse otros síntomas no específicos, como talla baja, sordera neurosensorial, retraso mental y anomalías endocrinas (diabetes mellitus, hipoparatiroidismo y déficit de hormona de crecimiento). Se consideran SKS incompletos aquellos que presentan OEP pero falta alguno de los criterios clínicos o se completa la sintomatología muchos años después de su inicio y muestran las deleciones típicas de la enfermedad².

El curso de la enfermedad es progresivo, dependiendo en gran medida la supervivencia de las alteraciones en la conducción cardíaca.

Correspondencia: Dr. M.A. Santolaria López.
Francisco de Vitoria, 27, 6.º B. 50008 Zaragoza.

Manuscrito aceptado el 21-1-2002.

CASO CLÍNICO

Se trataba de una paciente de 41 años de edad sin alergias conocidas ni hábitos tóxicos. Entre sus antecedentes destacaba una apendicectomía. Su madre y su abuela no padecían enfermedades de interés, y tenía una hermana y dos hijas de corta edad sanas.

A los 17 años comenzó con un cuadro de caída del párpado derecho y más tarde del izquierdo, siendo diagnosticada de oftalmoplejía externa progresiva (OEP). En la biopsia muscular se observaba la presencia de fibras rojo rasgadas o *ragged red* (FRR). Presentaba un estudio electroneurográfico y electromiográfico normal.

Las determinaciones de creatinfosfocinasa (CPK), aldolasa y anticuerpos anti-RACA eran normales. El fondo de ojo no evidenciaba alteraciones. El ecocardiograma era compatible con la normalidad. En el electrocardiograma (ECG) se observaba un bloqueo bifascicular (fig. 1). Se encontraba en tratamiento con L-carnitina base (Carnicor®) desde 1994.

En febrero de 2001 acudió a nuestro hospital aquejando un cuadro clínico de 3-4 días de evolución de mareo y precordialgia inespecífica coincidentes con el ejercicio. No refería sensación disnea ni síncope.

La exploración física mostraba una paciente consciente y orientada, con una puntuación de la escala de Glasgow de 15. Estaba normocoloreada y normohidratada. No se apreciaba ingurgitación yugular. La auscultación cardíaca reflejaba unos tonos bradicárdicos, con un soplo sistólico de regurgitación mitral. La auscultación pulmonar era normal. El abdomen y las extremidades inferiores no presentaban alteraciones de interés. En la exploración neurológica destacaba una ptosis bilateral con limitación de todos los movimientos oculares, sin que se apreciase otra focalidad.

Entre las exploraciones complementarias destacaba el ECG, en el cual se apreciaba un bloqueo auriculoventricular completo con respuesta ventricular a 37 lat/min (fig. 2). El ecocardiograma mostraba una contractilidad global y segmentaria conservada, observando dos *jets* de regurgitación mitral (II/IV) e insuficiencia tricuspídea (I/IV). En la radiografía de tórax no se apreciaban alteraciones de interés. La analítica revelaba unas enzimas cardíacas normales.

Permaneció inicialmente monitorizada en la unidad de cuidados intensivos sin precisar la colocación de marcapasos provisional urgente al no presentar síntomas o signos de compromiso hemodinámico. Posteriormente, se procedió a la colocación del marcapasos definitivo. La paciente fue dada de alta de la unidad de cuidados intensivos asintomática, y quedó pendiente de un nuevo estudio oftalmológico.

DISCUSIÓN

Las enfermedades mitocondriales constituyen un grupo muy heterogéneo de trastornos en los que existe alguna alteración en la cadena respiratoria mitocondrial. En la biogénesis mitocondrial interviene el ADN nuclear (ADNnucl) y el ADN mitocondrial (ADNmit). Los defectos que se localizan en el ADNnucl se heredan por un patrón mendeliano y los que se localizan a en el ADNmit se heredan siguiendo el patrón de "herencia materna" en la cual todos los descendientes de una mujer afectada presentarán la enfermedad pero solamente las hijas lo transmitirán a su vez a la siguiente generación. Esto se debe a que prácticamente la totalidad del ADNmit lo aporta el óvulo, mientras que el escasísimo número de moléculas del espermatozoide sufriría un proceso de eliminación o bien no tiene ninguna repercusión so-

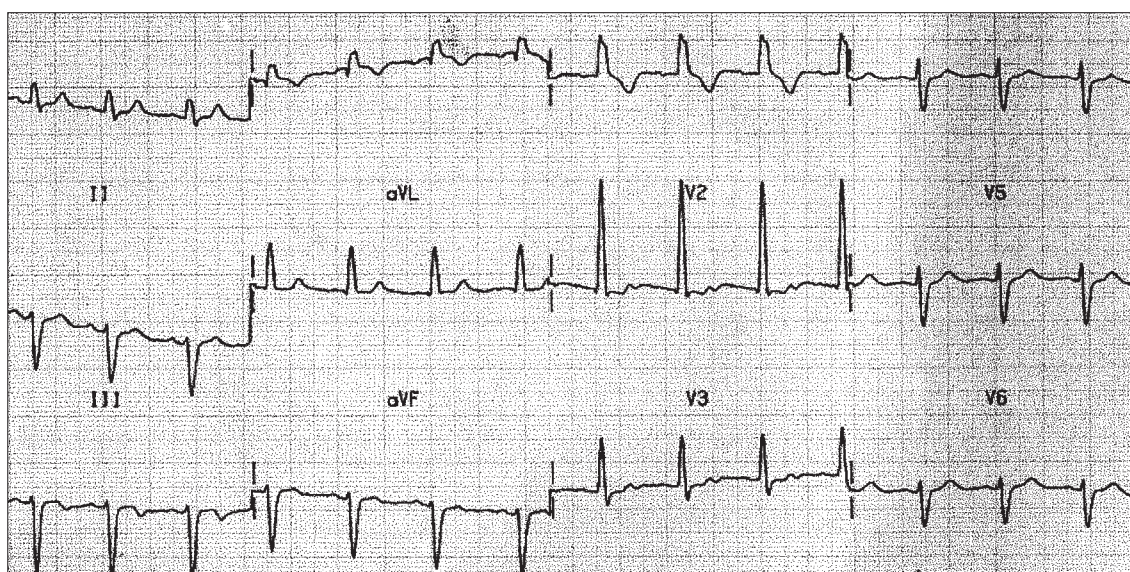


Figura 1. ECG con 12 derivaciones. Ritmo sinusal. Bloqueo bifascicular.

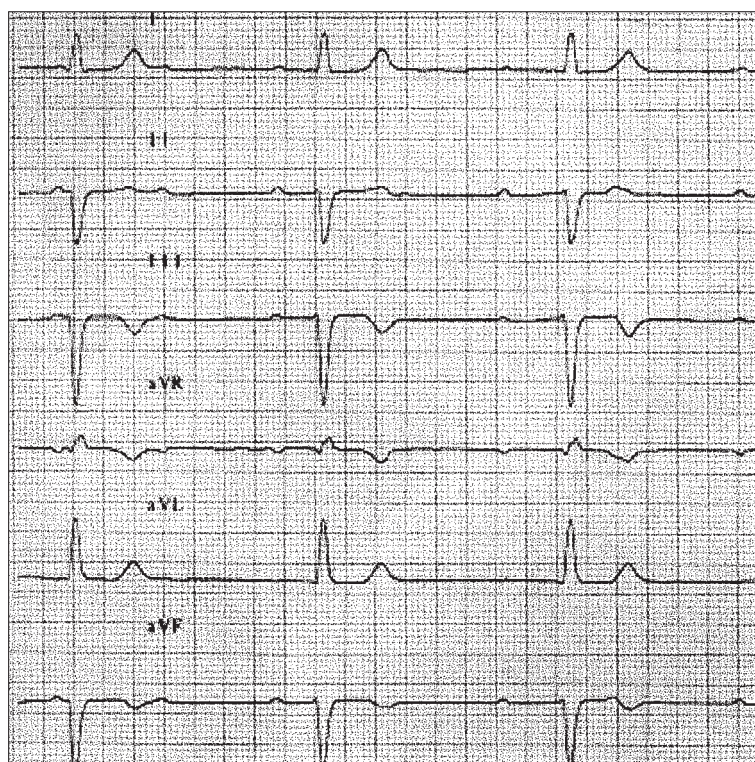


Figura 2. Derivaciones de las extremidades. Bloqueo auriculoventricular completo.

bre el fenotipo. La expresión fenotípica de estas mutaciones es variable, debido a que con frecuencia coexisten moléculas de ADNmit normales con otras mutadas (segregación mitótica), y es necesario que se alcance una determinada proporción de genoma mutado no funcional para que la enfermedad se exprese clínicamente (efecto umbral). Esta proporción es distinta para cada tejido e incluso puede ser variable en el tiempo en función de sus necesidades energéticas. Así, órganos como el corazón, el cerebro o el músculo esquelético (en especial la musculatura ocular) son particularmente vulnerables.

Pero también existen una serie de procesos esporádicos, como la oftalmoplejía externa progresiva esporádica con FRR y el síndrome de Kearns Sayre, no sujetos a historia familiar. Este fenómeno podría explicarse por dos mecanismos teóricos: se trata de mutaciones *de novo* que se producen en el cigoto y que afectan a células somáticas y no a las germinales, o los óvulos con deleciones en el ADNmit pierden su funcionalidad y aunque fueran fertilizados nunca llegarían a completar el desarrollo embrionario³. Creemos que éste sería nuestro caso, dada la ausencia de enfermedad familiar.

En 1958 Thomas P. Kearns y George P. Sayre describieron por primera vez este síndrome, que lleva su nombre. Tradicionalmente la tríada clínica del SKS incluía oftalmoplejía externa progresiva, retinitis pigmentaria y comienzo de los síntomas antes de los 20 años. Además debía presentar alguno de

los criterios menores. Sin embargo, la secuencia de las manifestaciones clínicas no es constante y los signos y los síntomas, aunque variables, pueden ayudar a identificar formas incompletas de la enfermedad (se conocen en ocasiones como OEP-plus)³. En esta paciente no se había observado enfermedad retiniana en un examen anterior, y al alta había quedado pendiente de una nueva revisión oftalmológica⁴.

En la biopsia muscular es típica la presencia de las fibras *ragged red* que corresponden a fibras musculares con acumulación de mitocondrias anormales que en el microscopio óptico dan ese aspecto característico. Casi todos los pacientes afectados de SKS presentan grandes deleciones únicas en el ADNmit. El curso de esta enfermedad es progresivo y la mortalidad está estrechamente relacionada con las alteraciones en la conducción cardíaca⁵. Las principales manifestaciones de la afección cardíaca son el síncope en un 45% y la muerte súbita en un 23%, así como el fallo cardíaco. En un 20% de los pacientes hay una lenta y progresiva miocardiopatía dilatada⁶.

El electrocardiograma puede reflejar distintas alteraciones de la conducción cardíaca pero es bien conocido que suele evolucionar hacia el bloqueo auriculoventricular completo, causante de la muerte en un 20% de los enfermos⁷. En nuestro caso, la paciente, aunque presentaba un bloqueo bifascicular en 1995, no se le sometió a estudio electrofisiológico. Tampoco disponemos de más registros electro-

cardiográficos hasta que, 6 años después, acude a nuestro hospital con síntomas de intolerancia al ejercicio y presíncope, apreciándose en el electrocardiograma un bloqueo auriculoventricular completo. En el ecocardiograma se apreciaba una ligera insuficiencia mitral y tricuspídea, cuya presencia también ha sido recogida en otros estudios.

Por todo ello, algunos grupos han propuesto la implantación profiláctica de marcapasos definitivo sin realización previa de estudios electrofisiológicos a todos los pacientes diagnosticados de SKS que presenten bloqueos bifasciculares asintomáticos⁸.

En la actualidad, el American College of Cardiology y la American Heart Association recomiendan la implantación de marcapasos definitivo en los pacientes que presenten bloqueos bifasciculares asintomáticos cuando el estudio electrofisiológico demuestre un intervalo H-V ≥ 100 ms⁹. Sin embargo, otros grupos consideran que la implantación de marcapasos definitivo está justificada cuando se asocian las alteraciones de la conducción descritas anteriormente, con un intervalo H-V ≥ 60 ms, dado el alto riesgo que existe en estas situaciones de progresión a bloqueo auriculoventricular completo. Asimismo, se recomienda que aquellos pacientes con alteraciones eléctricas y exploración electrofisiológica normal se sometan a un estudio electrocardiográfico trimestral y electrofisiológico anual¹⁰.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chamoles N. Citopatías mitocondriales. En: Fejerman N, Fernández Álvarez E, editores. Neurología pediátrica. 2.^a ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1997; p.368-82.
2. Castro-Gago M, Novo-Rodríguez MI, Eirís-Puñal J. Encefalopatías mitocondriales de comienzo en la infancia y adolescencia. Rev Neurol 1998; 26(Supl 1):S61-71.
3. Guerrero A, Castro M, Martín-Estefanía C. Aspectos clínicos de las enfermedades mitocondriales. Rev Neurol 1998; 26(Supl 1):S50-60.
4. Rajakannan, Gayathri, Prasad W, Ramakrishnan R, Prajna NV. Kearns Sayre syndrome: an atypical presentation. Indian J Ophthalmol 2000;48(1):54-5.
5. Posada RIJ, Gutiérrez-Rivas E, Cabello A. Repercusión cardíaca de las enfermedades neuromusculares. Rev Esp Cardiol 1997;50:882-901.
6. Lewy P, Leroy G, Haint R, Halphen C, Kerrad C, Sandy M, et al. Kearns Sayre syndrome. Une indication rare d'implantation prophylactique de pacemaker. Arch Mal Coeur 1997;90: 93-7.
7. Monsegu J, Duboe D, Freichet L, Eymard B, Fardecru M, Becane HM, et al. L'atteinte cardiaque au cours de certaines maladies musculaires. Arch Mal Coeur 1993;86:1421-6.
8. Polak PE, Zulstra F, Roelandt JRSC. Indications for pacemaker implantation in the Kearns Sayre syndrome. Eur Heart J 1989;10:281-2.
9. Gregomatos G, Cheitlin MD, Conill A, Epstein AE, Fellows C, Ferguson TB, et al. ACC/AHA guidelines for implantation of cardiac pacemaker and antiarrhythmia devices. A report of American College of Cardiology/American Task Force on Practice Guidelines (Committee on Pacemaker Implantation). JACC 1998;31:1175-209.
10. Barragán-Campos HM, Barrera-Ramírez CF, Iturralde Torres P, Ilarraza-Lomeli H, Ávila-Casado MC, Estanol B, et al. Kearns Sayre syndromes an absolute indication for prophylactic implantation of definitive pacemaker? Arch Inst Cardiol Mex 1999;69:559-65.