

Síndrome de Kearns-Sayre: hallazgos en tomografía computarizada y resonancia magnética del sistema nervioso central

I. Rubí-Palomares^a, M.ªI. Martínez-León^a, R. Vera-Medialdea^b,
M.ª Paz Delgado-Marqués^b y P. López-Ruiz^a

^aServicio de Radiodiagnóstico. Sección de Radiología Pediátrica.

^bDepartamento de Pediatría. Sección de Neuropediatría. Hospital Materno-Infantil Carlos Haya. Málaga.

(*An Esp Pediatr* 2002; 56: 180-184)

Las enfermedades mitocondriales se caracterizan desde el punto de vista clínico por su variabilidad y heterogeneidad, ya que los síntomas más frecuentes son los dependientes de los numerosos tejidos que requieren una alta demanda energética. Pueden aparecer a cualquier edad y su curso es progresivo. La diversibilidad clínica y la afectación multisistémica son signos orientativos para la sospecha diagnóstica, en particular durante la edad pediátrica. Hay entidades claramente identificadas como el síndrome de Kearns-Sayre. En el la biopsia muscular muestra fibras rojas rasgadas y aproximadamente el 80% de los casos presentan delección del ADN mitocondrial de forma esporádica. En el estudio de imagen se observan áreas de baja densidad en núcleos de la base que no se realzan tras la administración de contraste en tomografía computarizada (TC) y focos simétricos hiperintensos a dichos niveles en resonancia magnética (RM) potenciada en T2. Se presenta el caso de un paciente con síndrome de Kearns-Sayre, en el que las alteraciones radiológicas contribuyeron a establecer el diagnóstico.

Palabras clave:

Miopatía mitocondrial. Resonancia magnética. Tomografía computarizada. Síndrome de Kearns-Sayre. Fibras rojas rasgadas.

KEARNS-SAYRE SYNDROME: PEDIATRIC NEURORADIOLOGIC FINDINGS IN COMPUTED TOMOGRAPHY AND MAGNETIC RESONANCE IMAGING

Clinical presentation of mitochondrial disorders is heterogeneous because the affected organs are those depending on a high rate of aerobic metabolism. They can appear at any age and evolution is progressive. Signs that guide diagnostic suspicion, especially in the pediatric age

group, are heterogeneous clinical presentation and multi-system involvement. Within the spectrum of diseases caused by mitochondrial myopathy, there are clearly defined syndromes such as Kearns-Sayre syndrome. Muscle biopsy shows ragged red fibers and approximately 80% of patients present sporadic deletions in mitochondrial DNA. Imaging studies reveal areas of hypointensity in basal ganglia and midbrain that are not visible after administration of contrast enhancement in computed tomography, and symmetric T2 hyperintensity lesions in these areas in magnetic resonance imaging. We present a patient with Kearns-Sayre syndrome, in whom radiological alterations were helpful in reaching the diagnosis.

Key words:

Mitochondrial myopathy. Magnetic resonance imaging. Computed tomography. Kearns-Sayre syndrome. Ragged red fibers.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades mitocondriales se caracterizan desde el punto de vista clínico por su variabilidad y heterogeneidad¹. La heterogeneidad clínica y la afectación multisistémica son signos importantes para la sospecha diagnóstica, especialmente durante la edad pediátrica².

Dentro de ellas hay síndromes claramente definidos como el de Kearns-Sayre. Clínicamente presenta:

1. Comienzo antes de los 20 años.
2. Oftalmoplejía externa progresiva.
3. Retinopatía pigmentaria.
4. Otros: bloqueo cardíaco, síndrome cerebeloso e hiperproteínoorraquia. Puede cursar además con demencia, sordera neurosensorial y alteraciones endocrinas: talla baja, diabetes, hipoparatiroidismo².

Correspondencia: Dra. I. Rubí-Palomares.
Tamadaba, Edif. Luna, portal 1, 1.º A. 29720 Málaga.
Correo electrónico: irenerubi@inicia.es

Recibido en abril de 2001.

Aceptado para su publicación en julio de 2001.

Es obligada la presencia de los tres primeros criterios y de al menos uno del apartado "otros" para el diagnóstico de síndrome de Kearns-Sayre.

El diagnóstico de esta enfermedad debe basarse en un cuidadoso análisis de los datos clínicos, analíticos, genéticos, anatomopatológicos y de imagen.

Presentamos un caso de síndrome de Kearns-Sayre en un niño diagnosticado de encefalomiopatía mitocondrial.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Paciente varón nacido de padres no cosanguíneos, sin antecedentes perinatales de interés, que en la actualidad tiene 12 años y medio. Tiene 5 hermanos que viven sanos y sin antecedentes. La maduración durante la primera infancia fue normal, aunque refiere retraso del aprendizaje y cansancio "desde siempre".

Fue valorado desde el punto de vista neurológico a los 8 años y 7 meses por presentar ptosis palpebral bilateral de predominio izquierdo que comenzó a los 7 años, sin fluctuaciones a lo largo del día y permaneciendo estacionado desde el inicio de los síntomas. La exploración evidenció retraso pondostatural, ptosis palpebral bilateral de predominio izquierdo con motilidad ocular y pupilas normales, hipotrofia muscular leve con fuerza, sensibilidad y reflejos normales. La coordinación y el equilibrio eran normales, mostrando trastornos leves de la psicomotricidad.

A los 10 años de edad presentó paresia de la motilidad ocular externa y aumento del cansancio. La ptosis llegaba a tapar la mitad superior de la pupila y presentaba oftalmoplejía externa con limitación de los movimientos oculares en todas las direcciones de predominio en la mirada vertical. En el fondo de ojo se apreció hiperpigmentación compatible con retinitis pigmentaria. Presentaba sordera neurosensorial con alteración de los potenciales evocados auditivos. A los 12 años cursó cuadros sincopales secundarios a bloqueo cardíaco.

Los niveles de ácido pirúvico, amonio y betahidroxibutírico en sangre fueron normales. Las cifras de ácido láctico en sangre se obtuvieron en ayunas y tras ingesta, observándose una hiperlactacidemia paradójica. No se realizó estudio de láctico en líquido cefalorraquídeo (LCR).

Entre los diversos estudios complementarios solicitados el electroencefalograma (EEG) de vigilia tuvo como resultado una actividad de base con interferencia theta y brotes de ondas lentas en temporal izquierdo. El EEG tras privación del sueño fue similar al de vigilia. Se descartó el origen neurológico de los cuadros sincopales y se consultó con cardiología que detectó enfermedad de conducción cardíaca, aconsejando realización de Holter y posterior colocación de marcapasos. El Holter mostró taquicardias supraventriculares frecuentes, así como episodios de bloqueo sinoauricular. Previa a la colocación del marcapasos el paciente padeció cuadros sincopales similares a los descritos. Desde la colocación del mismo permanece asintomático.

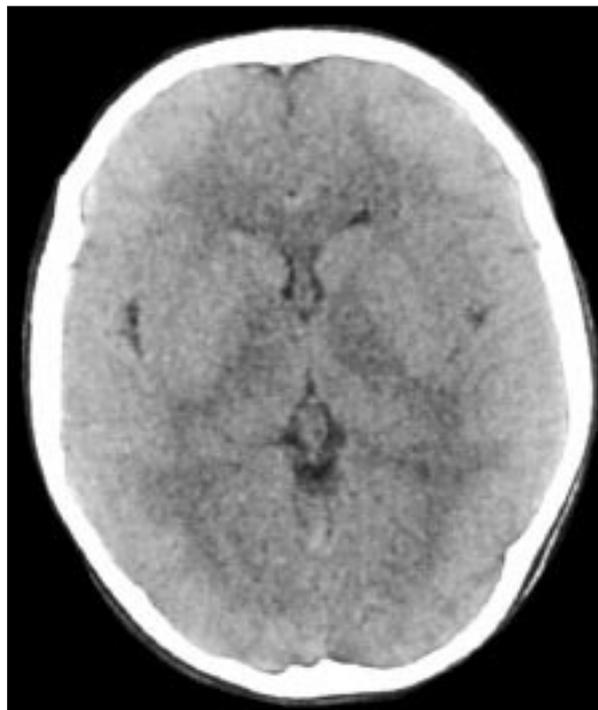


Figura 1. TC de cráneo sin contraste (1997). Hipodensidad mal definida de región de núcleos basales bilaterales.

Se realizó electromiografía (EMG) apreciándose hallazgos indicativos de un proceso miopático. La prueba del tensilón realizada en dos ocasiones mostró resultados dudosos, por lo que se procedió a realizar tratamiento con mestinón por vía oral con lo que presentó mejoría clínica.

Los hallazgos en la primera tomografía computarizada (TC) de cráneo realizada al inicio del cuadro mostraron hipodensidad sutil bilateral en área de núcleos basales y rodilla posterior del cuerpo calloso (fig. 1). En la TC de control 3 años después ya se evidenciaba la marcada hipodensidad simétrica de núcleos basales y tálamos en ambos hemisferios (fig. 2). Los hallazgos evidenciados en resonancia magnética (RM) de cráneo sin contraste son superponibles a la TC, con aumento de señal intensa en núcleos lenticulares (putamen y pálido) y tálamos en las secuencias potenciadas en T2 (fig. 3), observando mínimo aumento de la afectación talámica en el control de RM a los 2 años (fig. 4) así como hallazgos de señal similares en pedúnculos cerebelosos (no mostrado). La señal es baja en las secuencias T1 y similar al resto de los núcleos en densidad protónica. No se evidencia captación de contraste en los estudios con gadolinio.

Con estos datos ya presentaba tres síntomas mayores (menor de 20 años, oftalmoplejía externa progresiva y retinopatía pigmentaria) y tres menores (bloqueo cardíaco, sordera neurosensorial y talla baja), y ante la clara sospecha de miopatía se realizó biopsia de músculo periférico cuyo resultado fue de músculo estriado con con-



Figura 2. TC de cráneo sin contraste (2000). Marcada hipodensidad de núcleos lenticulares bilateral y simétrica, y disminución menor de la densidad en ambos tálamos.

servación de la arquitectura fascicular y presencia de fibras aisladas atróficas, presentando aumento de la red enzimática oxidativa y observando fibras rojo rasgadas en la proporción máxima del 2% total de éstas. Las fibras rojo rasgadas son Cox negativas.

También se estudiaron enzimas de la cadena respiratoria en biopsia muscular, que tuvo como resultado: nicotinamida adenindinucleótido reducido (NADH) coenzima Q oxidoreductasa, ubiquinol citocromo C oxidoreductasa, citocromo C oxidasa y citrato sintetasa dentro de los niveles normales. Anatomopatológicamente fue diagnosticado de miopatía mitocondrial.

Se realiza estudio genético mitocondrial observando delección del ADN mitocondrial.

Estos hallazgos confirmaron el síndrome clínico asociado a alteraciones del metabolismo energético conocido como síndrome de Kearns-Sayre.

DISCUSIÓN

El término de enfermedad mitocondrial incluye trastornos que se acompañan de disfunción en la producción de energía. Constituyen un grupo heterogéneo de alteraciones que dependen de defectos en la producción de trifosfato de adenosina (ATP) por parte de la mitocondria³. Existen anomalías estructurales o funcionales de las mitocondrias que con mayor frecuencia provocan alteración

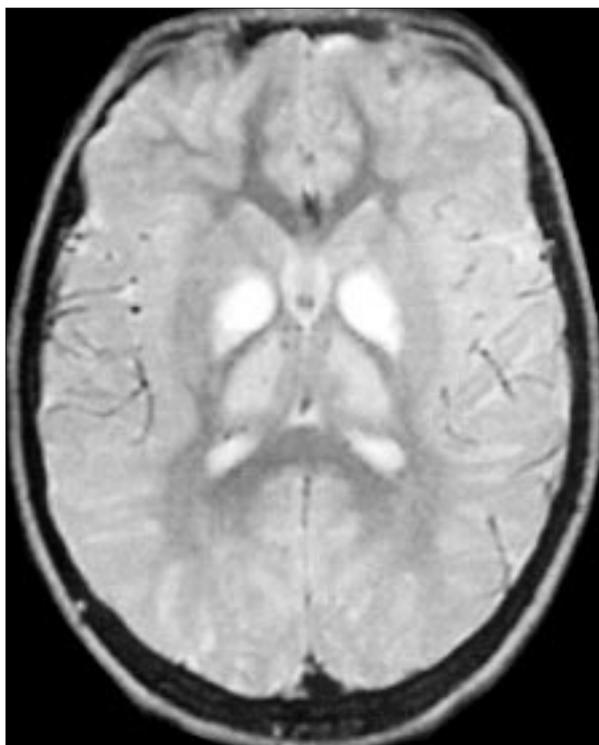


Figura 3. RM de cráneo sin gadolinio (1998), secuencias en plano axial potenciadas en T2. Hiperintensidad simétrica de núcleos putamen y pálido y aumento de señal en ambos tálamos.

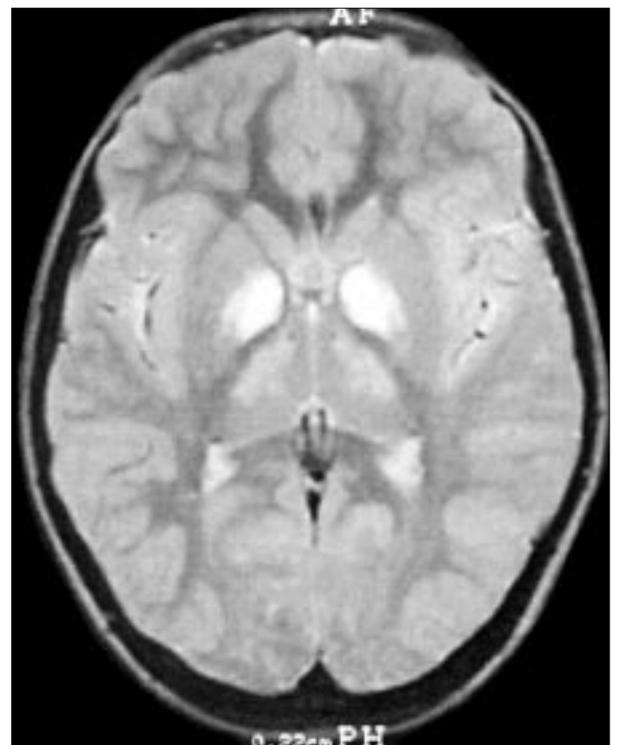


Figura 4. RM de cráneo sin gadolinio (2000), secuencias en plano axial potenciadas en T2. Hallazgos muy similares a la RM realizada 2 años antes, con discreto aumento de la alteración de señal en núcleos talámicos.

en órganos cuyos tejidos tienen gran dependencia de la fosforilación oxidativa, como el sistema nervioso central (SNC) o el músculo estriado^{2,4}.

El síndrome de Kearns-Sayre está bien definido y se caracteriza por un cuadro de oftalmoplejía externa, degeneración pigmentaria atípica de la retina con comienzo antes de los 15-20 años, acompañado de defectos de conducción cardíaca, aumento de proteínas en LCR y síndrome cerebeloso, entre otros^{2,3}.

Se han descrito tres trastornos clásicos mitocondriales que cursan con encefalopatía y miopatía: epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas (MERRF), miopatía mitocondrial, lactoacidosis, encefalopatía y accidentes cerebrovasculares (MELAS) y síndrome de Kearns-Sayre, por lo que clínicamente debe establecerse el diagnóstico diferencial entre ellas³.

El síndrome de Pearson también ha de ser mencionado, pues se trata de una alteración asociada a delección del ADN mitocondrial caracterizada por anemia hipocelular y deficiencia exocrina pancreática que puede evolucionar con el tiempo a síndrome de Kearns-Sayre^{5,6}.

La oftalmoplejía externa comprende parálisis de musculatura extraocular y del párpado sin alteración de los músculos que controlan el cristalino y el iris, y se observa en dos enfermedades mitocondriales, síndrome de Kearns-Sayre y oftalmoplejía externa progresiva crónica^{3,7}. Los músculos oculares tienen una alta demanda metabólica y una función mitocondrial cuatro veces mayor a otro grupo muscular cualquiera. El síndrome de Kearns-Sayre y la oftalmoplejía externa progresiva crónica quizá sean una expresión completa o incompleta de un mismo defecto mitocondrial y dadas las similitudes clínicas y moleculares de ambas entidades, la separación en dos enfermedades distintas es probablemente artificial^{3,8}.

Se ha comprobado que algunas de las miopatías mitocondriales están relacionadas con la presencia de alteraciones en ADN mitocondrial (y no en el ADN nuclear), que parece proceder de la madre a través del óvulo. En el síndrome de Kearns-Sayre se han observado delecciones simples o aisladas del ADN mitocondrial⁹.

La clínica de síndrome de Kearns-Sayre es muy variable en cuanto a edad de presentación, estabilidad, progresión o reversibilidad de la debilidad muscular, aparición de oftalmoplejía e intolerancia al ejercicio³. Hay estudios en los que se concluye que las enfermedades mitocondriales deberían ser evaluadas en niños que presentan un cuadro neurológico complejo o afectación multisistémica^{2,3}.

La manifestación bioquímica más común es la acidemia láctica, aunque no aparece siempre y no es específica, ya que la elevación del lactato en sangre es muy frecuente en pediatría por causas diferentes a una alteración mitocondrial². En nuestro caso los niveles séricos de ácido láctico fueron normales.

La histopatología en el síndrome de Kearns-Sayre muestra alteración esponjiforme, con vacuolización del

tejido nervioso. Se evidencia alteración en la sustancia blanca y gris, sobre todo sustancia blanca en cerebro, cerebelo y ganglios de la base. Se ve con frecuencia depósito de calcio en los ganglios basales. Es característica la afectación de fibras subcorticales en relación a la sustancia blanca periventricular⁵.

Es cierto que los hallazgos neurorradiológicos no son específicos de ninguno de los tipos de enfermedad mitocondrial, aunque pueden ayudar junto con la clínica a aproximarnos al diagnóstico^{5,7} ya que la combinación de la afectación de la sustancia gris y blanca en niños o adultos jóvenes junto a la afectación bilateral¹⁰ debería sugerir el diagnóstico de una alteración en la función mitocondrial⁷. En MELAS es muy indicativo encontrar numerosas lesiones de infartos no limitados a un territorio vascular específico, hallándose sobre todo en los ganglios basales y la parte posterior del hemisferio cerebral⁷, así como calcificaciones en los ganglios basales y atrofia cerebral¹¹. En los casos de Leigh hay afectación del núcleo putamen⁵. MERRF y Leigh tienen hallazgos neurorradiológicos similares, pero en este caso el diagnóstico diferencial se realiza mediante la historia clínica, que es diferente.

La atrofia cerebral y cerebelosa son los hallazgos más comunes observados en RM en el síndrome de Kearns-Sayre, aunque también se suele ver alteraciones en la sustancia blanca y núcleos de la base⁷. De hecho, las lesiones que se evidencian en RM en dichas localizaciones sugieren un trastorno en la cadena de producción de energía a esos niveles⁵. Las imágenes sugestivas de lesión cerebral en enfermedades mitocondriales se describen como lesiones bilaterales y simétricas en los ganglios basales y troncoencefalo^{12,13}. Sin embargo, encontrar estos hallazgos es poco frecuente. En un estudio llevado a cabo por Nissenkorn sólo 6 pacientes de 36 con esta enfermedad presentaban alteraciones en pruebas de imagen⁹, si bien es verdad que las alteraciones dependen del estadio de esta patología.

En el caso que se presenta la TC de cráneo mostró una hipodensidad marcada, bilateral y simétrica en ambos núcleos lenticulares y gran parte de los tálamos. Debido a estos hallazgos se realizó una RM. Las lesiones descritas en esta RM son muy similares a las encontradas en la resonancia previa realizada 2 años antes, y son superponibles a las encontradas en la TC de cráneo. Alteraciones similares a las descritas se han evidenciado en publicaciones de imagen en la enfermedad mitocondrial.

La clínica presentada, las pruebas complementarias y la presencia de las lesiones descritas en TC y RM llevaron a la sospecha diagnóstica de enfermedad mitocondrial, aunque el diagnóstico final se realizó a través de la biopsia mediante microscopía óptica y electrónica del músculo para determinar la existencia de agregados subsarcolémicos, fibras rojo rasgadas y la estructura de las mitocondrias, ya que la presencia de fibras rojo rasgadas visualizadas con la tinción de Gomori es característica de este síndrome, aunque no específica o exclusiva del mismo¹⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Uusimaa J, Remes AM, Rantala H, Vainionpaa L, Herna R, Vuopala K et al. Childhood encephalopathies and myopathies: A prospective study in a defined population to assess the frequency of mitochondrial disorders. *Pediatrics* 2000; 105: 598-603.
2. Pineda M, Vilaseca MA, Pavia C, Camacho JA, Rissech M, Artuch R et al. Estudio de las enfermedades mitocondriales en la edad pediátrica. *Arch Ped* 1997; 48: 188-198.
3. Nissenkorn A, Zeharia A, Lev D, Waternberg N, Gathal-Valevski A, Barash V et al. Neurologic presentations of mitochondrial disorders. *J Child Neurol* 2000; 15: 44-48.
4. Clarke LA. Alteraciones de la mitocondria en niños. Consecuencias clínicas, bioquímicas y genéticas. *Clin Ped North Am* 1992; 2: 315-329.
5. Valanne L, Ketonen L, Majander A, Suomalainen A, Pihko H. Neuroradiologic findings in children with mitochondrial disorders. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19: 369-377.
6. Cruz M. Tratado de pediatría, 8ª ed. Madrid: Ergón, 2001.
7. Wray SH, Provenzale JM, Johns DR, Thulborn KR. MR of the brain in mitochondrial myopathy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16: 1167-1173.
8. Carlow TJ, Depper CMH, Orrison WW JR. MR of extraocular muscles in chronic progressive external ophthalmoplegia. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19: 95-99.
9. Nissenkorn A, Zeharia A, Lev D, Fatal-Valevski A, Barash V, Gutman A et al. Multiple presentation of mitochondrial disorders. *Arch Dis Child* 1999; 81: 209-214.
10. Kim IO, Kim JH, Kim WS, Hwang YS, Yeon KM, Han MC. Mitochondrial myopathy encephalopathy lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) syndrome: CT and MR findings in seven children. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 166: 641-645.
11. Savoirdo M, D'Incerti L, Uziel G, Scotti JG. Symetric lesions of the subthalamic nuclei in mitochondrial encephalopathies: An almost distinctive mark of Leigh disease with COX deficiency. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16: 1746.
12. Chu BC, Terae S, Takahashi C, Kikuchi Y, Miyasaka K, Abe S et al. MRI of the brain in the Kearns-Sayre syndrome: report of four cases and a review. *Neuroradiol* 1999; 41: 759-764.
13. Coelho-Miranda L, Playan A, Artuch R, Vilaseca MA, Colomer J, Briones P et al. Encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y accidentes cerebrovasculares (MELAS) en edad pediátrica con la mutación A3243G en el gen del ARNt Leu (UUR) del ADN mitocondrial. *Rev Neurol* 2000; 31: 804-811.
14. <http://www.auntminnie.com>. Education teaching files. Kearns-Sayre Syndrome. Case of the day. 2001; March 5.