

Afección cardíaca en el síndrome de Kearns-Sayre

Carlos F. Barrera-Ramírez^a, Héctor M. Barragán-Campos^b, Hermes Ilarraza^c, Pedro Iturralde^c, María C. Ávila-Casado^c y Jorge Oseguera^b

^aDepartamento de Cardiología Intervencionista. Centro Hospitalario La Concepción. Saltillo. México.

^bInstituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición Salvador Zubirán. México D.F. México.

^cInstituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. México D.F. México.

Las citopatías mitocondriales o enfermedades de la fosforilación oxidativa constituyen un diverso grupo de enfermedades cuya etiología subyace en trastornos estructurales, bioquímicos o genéticos de la mitocondria. Dado que una disfunción mitocondrial afecta a los órganos con mayores requerimientos energéticos, la afección cardíaca es frecuente en estos trastornos. Con el fin de determinar las características clínicas de la involuación cardíaca en el síndrome de Kearns-Sayre, entidad asociada a este grupo de enfermedades, hemos estudiado la estructura y la función cardíacas en una serie de 5 casos que, además, han sido seguidos durante 5 años.

Palabras clave: *Síndrome de Kearns-Sayre. Electrocardiografía. Electrofisiología. Estudios de seguimiento.*

Cardiac Involvement in Kearns-Sayre Syndrome

The mitochondrial cytopathies or oxidative-phosphorylation diseases are a diverse group of disorders that result from the structural, biochemical, or genetic derangement of mitochondria. Because mitochondrial dysfunction can affect the most highly energy-dependent organs, cardiac involvement is frequent in these diseases. To identify the clinical features of Kearns-Sayre syndrome, an entity associated with this group of diseases, we evaluated cardiac structure and function in 5 patients with Kearns-Sayre syndrome and followed the clinical course of these patients for 5 years.

Key words: *Kearns-Sayre syndrome. Electrocardiography. Electrophysiology. Follow-up studies.*

Full English text available at: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Kearns-Sayre (SKS) es una citopatía mitocondrial descrita inicialmente en 1958¹. Los criterios diagnósticos incluyen la retinosis pigmentaria, la oftalmoplejía externa crónica progresiva (OCP) y 1 o más de los siguientes: trastornos cardíacos de conducción, ataxia cerebelosa o proteinorraquia > 1,0 g/l (100 mg/dl)²⁻⁴. Debido a que es una enfermedad infrecuente, hay dudas acerca de su historia natural, aunque se acepta ampliamente que la muerte súbita y el bloqueo cardíaco determinan de manera importante la supervivencia de estos pacientes. Por esa razón, algunos grupos proponen la implantación profiláctica de un marcapasos definitivo y sin estudio electrofisiológico (EEF) en pacientes con SKS y bloqueos bifasci-

culares⁵. En este trabajo comunicamos el tipo de afección cardíaca en un grupo de pacientes con SKS y el seguimiento clínico a largo plazo.

PACIENTES Y MÉTODO

Todos los pacientes con sospecha de SKS fueron evaluados de manera multidisciplinaria para establecer clínicamente el diagnóstico de SKS. Una vez confirmado, se les practicó un electrocardiograma (ECG) de superficie de 12 derivaciones, una ecocardiografía transtorácica (ETT), un Holter de 24 h y, en los casos considerados de alto riesgo para desarrollo de bloqueo atrioventricular completo, es decir, presencia de bloqueo bifascicular, se realizó un EEF. En todos los pacientes se practicó una biopsia de músculo estriado para búsqueda de fibras rojo-rasgadas^{4,6} mediante la tinción de Engels⁶, además de un análisis ultraestructural con microscopía electrónica.

RESULTADOS

Estudiamos a 5 pacientes sin consanguinidad, 3 mujeres y 2 varones, con una edad media de 31,6 ± 5,6

Correspondencia: Dr. C.F. Barrera-Ramírez.
Departamento de Cardiología Intervencionista. Centro Hospitalario La Concepción.
Blvd. V. Carranza 4036; Col Villa Olímpica. 25230. Saltillo, Coah. México.
Correo electrónico: carlosfbarrera@yahoo.com

Recibido el 27 de mayo de 2004.

Aceptado para su publicación el 30 de septiembre de 2004.

TABLA 1. Características clínicas y principales hallazgos de la evaluación cardíaca

Caso	Edad en el momento del diagnóstico	Sexo	Edad de inicio	OCP	Retinosis	Ataxia	Proteínas en LCR (mg/dl)	ECG	ECO	Holter	H-V (ms)	Fibras rojo-rasgadas
1	25	V	8	+	+	–	58	BFARIHH y BRDHH	PVM/IM leve	TVMNS	49	+
2	40	M	7	+	+	+	75	BFARIHH y BRDHH	Normal	Normal	51	+
3	34	V	12	+	+	+	114	BAV 2:1 intermitente	IM leve	BAV 2:1 intermitente	90	+
4	30	M	14	+	+	+	67	BFARIHH	IM leve y engrosamiento mitral	Normal	NR	+
5	29	M	18	+	+	–	83	BRDHH	PVM y engrosamiento mitral	Taquicardia inapropiada	NR	+

OCP: oftalmoplejía crónica progresiva; ECG: electrocardiograma; ECO: ecocardiograma; H-V: intervalo His-ventrículo; V: varón; BFARIHH: bloqueo del fascículo anterior de la rama izquierda del haz de His; BRDHH: bloqueo de rama derecha del haz de His; PVM: prolapso de la valvular mitral; IM: insuficiencia mitral; TVMNS: taquicardia ventricular monomorfa no sostenida; M: mujer; BAV: bloqueo auriculoventricular.

años en el momento del diagnóstico y una evolución media de la enfermedad de $21,8 \pm 6,8$ años. Las características clínicas se detallan en la tabla 1. Los principales síntomas que motivaron la consulta inicial fueron: astenia, pérdida ponderal, palpitaciones y diplopía.

Electrocardiografía

En todos encontramos alteraciones de la conducción consistentes en: bloqueo bifascicular (bloqueo de rama derecha del haz de His con bloqueo del fascículo anterior de la rama izquierda del haz de His) en 2 pacientes; bloqueo auriculoventricular (AV) 2:1 intermitente en 1 paciente; bloqueo del fascículo anterior de la rama izquierda del haz de His en 1 paciente, y bloqueo de la rama derecha del haz de His en 1 paciente.

Estudio electrofisiológico

En 3 pacientes (casos 1-3) indicamos un EEF. Los resultados fueron normales excepto en el paciente que tenía bloqueo AV 2:1 intermitente y en el que se implantó un marcapasos definitivo. Las mediciones obtenidas fueron: longitud de ciclo basal 962, 979 y 1.761 ms, respectivamente, con una media de 1.234 ± 456 ms; intervalo atrio-His (A-H) 79, 116 y 80 ms, respectivamente, con una media de $91,6 \pm 21$ ms; intervalo His-ventrículo (H-V) 49, 51, 90 ms, respectivamente, con una media de $63,33 \pm 23$ ms (normal < 55 ms). El tiempo de recuperación del nodo sinusal fue de 395, 225 y 1.500 ms, respectivamente, con una media de $706,6 \pm 692,3$ ms (tabla 1).

Holter

En 1 paciente detectamos una taquicardia ventricular monomorfa no sostenida asintomática y en 1 en-

fermo, episodios de taquicardia sinusal inapropiada que eran poco sintomáticos y no limitaban su clase funcional.

Ecocardiograma

Definimos la disfunción diastólica como el retardo en el tiempo de relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo (≥ 100 ms)⁷ y la inversión de la relación E/A por Doppler pulsado⁷. Sólo 1 paciente (caso 4) tuvo esta alteración.

En 2 pacientes observamos prolapso de la válvula mitral (PVM) con insuficiencia mitral de grado leve y en 2 pacientes, engrosamiento de las valvas mitrales. El resto de parámetros evaluados por ECO en la serie fueron normales: fracción de expulsión de $54 \pm 6\%$; fracción de acortamiento $29 \pm 4\%$; diámetro diastólico del VI $35,5 \pm 6,8$ mm; diámetro sistólico del ventrículo izquierdo $23,5 \pm 5,3$ mm.

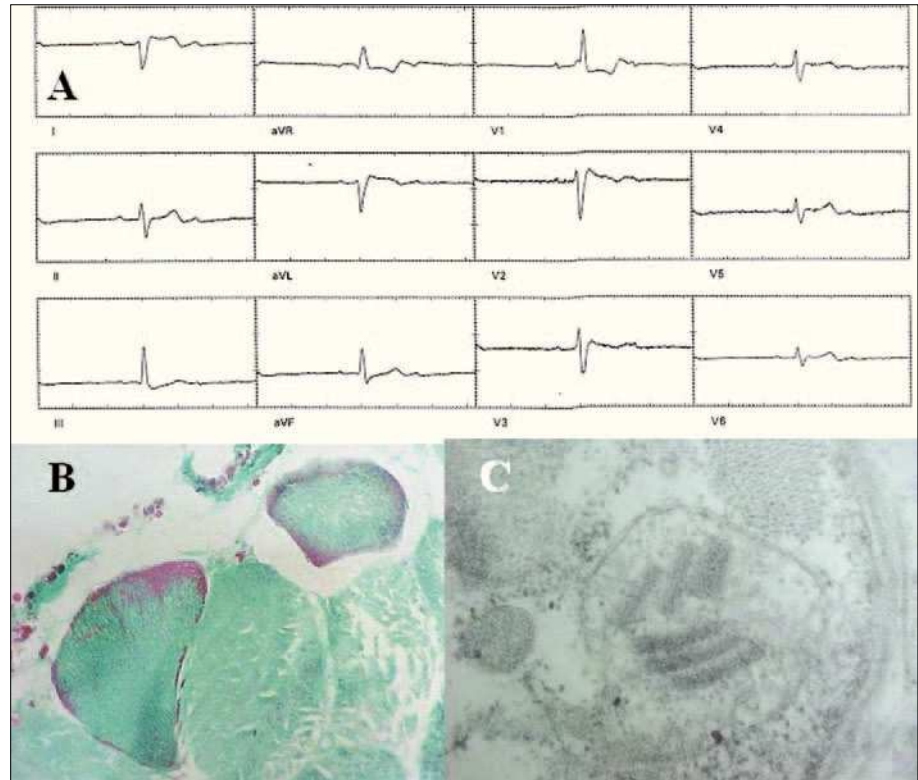
Histopatología

En todos los pacientes encontramos fibras rojo-rasgadas, consideradas un marcador de daño bioquímico en la fosforilación oxidativa (fig. 1B). Igualmente, todos tuvieron alteraciones mitocondriales ultraestructurales, siendo las más relevantes: mitocondrias gigantes y reducidas en número, conglomerados mitocondriales subsarcolémicos, morfología alterada por ausencia de crestas y aspecto redondeado, y presencia de inclusiones intramitocondriales tipo I y II (fig. 1C).

Seguimiento

Actualmente los pacientes llevan un tiempo de seguimiento de $5,3 \pm 1,2$ años a partir del diagnóstico. Se les realiza un examen médico frecuente, con ECG y

Fig. 1. A. Electrocardiograma de superficie (caso 3) que revela un bloqueo auriculoventricular 2:1. B. Fotomicrografía de campo claro de músculo estriado (caso 1) con tinción de Engels que demuestra la presencia de fibras rojo-rasgadas; el músculo normal se aprecia en color verde. C. Micrografía electrónica de transmisión de biopsia de músculo (caso 5) que muestra una megamitocondria en el subsarcolemma; es evidente la pérdida de crestas intramitocondriales y la presencia de inclusiones paracristalinas en «aparcamiento».



ECO seriadas; 3 de ellos reciben rehabilitación cardíaca. En nuestra serie no hemos presenciado la aparición de nuevos bloqueos o nuevas manifestaciones de afección cardíaca.

DISCUSIÓN

El desarrollo de complicaciones cardíacas graves en el SKS es frecuente. De acuerdo con Berenberg et al⁸, las manifestaciones clínicas de enfermedad cardíaca ocurren en el 57% de los pacientes con SKS. Entre las principales manifestaciones cardíacas se encuentra el síncope en 45% de los casos⁸, la muerte súbita en el 23%^{8,9} y la miocardiopatía en el 20% de los casos⁶. A diferencia de lo observado por otros grupos, nuestros pacientes no han desarrollado muerte súbita ni datos clínicos o subclínicos de miocardiopatías.

Se ha establecido una asociación entre el SKS y el prolapso de la válvula mitral (PVM) y tricúspide¹⁰⁻¹³, así como el engrosamiento de las valvas mitrales, que puede relacionarse o no con el PVM^{11,12}; dicho engrosamiento es similar al observado en el lupus y en el síndrome antifosfolípido, pero en SKS no hay vegetaciones, fusión de comisuras ni nodularidades^{5,12}. La fisiopatología de la afección valvular en SKS no se ha establecido hasta el momento. En nuestra serie, 2 pacientes tuvieron PVM, 1 de ellos con engrosamiento de las valvas mitrales; 1 paciente tuvo engrosamiento sin PVM pero con insuficiencia mitral leve.

Los pacientes con SKS y bloqueo bifascicular tienen mayor riesgo de desarrollar bloqueo AV completo en comparación con la población general^{5,7}. Debido a que los pacientes con SKS mueren súbitamente en un 23% de los casos –situación atribuida a bloqueo cardíaco completo–, algunos grupos han propuesto la implantación de un marcapasos de manera profiláctica ante la evolución de cualquier bloqueo bifascicular, sin realizar EEF.

La evolución de los pacientes con SKS es heterogénea; el lapso en que los pacientes desarrollarán un bloqueo bifascicular es incierto y el tiempo de ese momento al desarrollo de un bloqueo atrioventricular completo o una muerte súbita es impredecible; no hay datos clínicos que permitan anticipar esta complicación, y aunque el implante profiláctico de marcapasos en pacientes con SKS y bloqueo bifascicular ha sido previamente recomendado, creemos que una evaluación con EEF es obligada en estos pacientes.

LIMITACIONES

Nuestra serie es reducida, por lo que es imposible extrapolar a otros grupos la evolución tan estable que desde el punto de vista cardíaco hemos presenciado. Cabe destacar que en nuestra serie los casos con miocardiopatía son menos frecuentes que los descritos en la bibliografía, pero factores como la idiosincrasia y las diferencias en el grado de segregación, en la heteroplasmia y genéticas podrían estar relacionados con esta observación.

CONCLUSIONES

La afección cardíaca en el SKS es frecuente, pero con una presentación clínica variable y con diversos niveles de gravedad. Los trastornos cardíacos de la conducción ocupan un lugar importante en el cuadro clínico de estos enfermos. Una mejor comprensión del SKS ayudará a diseñar mejores estrategias terapéuticas, como podrían ser la terapia génica o el reemplazo génico mitocondrial en células humanas¹⁴. Según Luft: «La medicina mitocondrial es una disciplina en expansión y el mayor conocimiento de esta interesante familia de enfermedades debe incrementar la posibilidad de que estos enfermos sean apropiadamente diagnosticados y tratados»¹¹.

BIBLIOGRAFÍA

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;60:280-9.
2. Monségu J, Duboc D, Freychet L, Eymard B, Fardeau M, Becane HM, et al. L'atteinte cardiaque au cours de certaines maladies musculaires. À propos de 216 observations. *Arch Mal Coeur*. 1993;86:1421-6.
3. Donzeau JP, Constans R, Conte D, Rochiccioli P, Bernadet P, Bounhoure JP, et al. Ophthalmoplégie externe progressive et troubles de la conduction ventriculaire. A propos de 3 nouvelles observations. *Arch Mal Coeur*. 1977;70:875-82.
4. Voisin M, Baissus C, Grolleau-Raoux R, Dumas R, Jean R. Aspect cardiologique du syndrome de Kearns. A propos de 3 cas dont 1 avec étude histo-pathologique du tissu de conduction. *Arch Mal Coeur*. 1979;72:521-8.
5. Lewy P, Leroy G, Haiat R, Halphen C, Kerrad L, Sander M, et al. Syndrome de Kearns-Sayre. Une indication rare d'implantation prophylactique de pacemaker. *Arch Mal Coeur*. 1997;90:93-7.
6. Engel WK, Cunningham GG. Rapid examination of muscle tissue an improved trichrome method for fresh-frozen biopsy sections. *Neurology*. 1963;13:919-23.
7. Paulus WJ, for the European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J*. 1998;19:990-1003.
8. Berenberg RA, Pellock JM, DiMauro S, Schotland DL, Bonilla E, Eastwood A, et al. Lumping or splitting? «Ophthalmoplegia-plus» or Kearns-Sayre syndrome? *Ann Neurol*. 1977;1:37-54.
9. Roberts NK, Perloff JK, Kark RA. Cardiac conduction in the Kearns-Sayre Syndrome (a neuromuscular disorder associated with progressive external ophthalmoplegia and pigmentary retinopathy). Report of 2 cases and review of 17 published cases. *Am J Cardiol*. 1979;40:1396-400.
10. Martínez JL, Bello L, Casariego JR, Mazón P, Vigil-Escalera P, Rodríguez A. Prolapso mitral en un paciente con síndrome de Kearns-Sayre. *Rev Esp Cardiol*. 1987;40:60-2.
11. Pedrote A, Varela JM, Sánchez A, Gil-Neciga E, Acosta D, Errazquín F, et al. Bloqueo auriculoventricular en el síndrome de Kearns-Sayre. *Rev Esp Cardiol*. 1990;43:192-4.
12. Barrera-Ramírez CF, Barragán-Campos HM, Sánchez-Guerrero J. Mutaciones del DNA mitocondrial y su expresión clínica en cardiología. *Gac Med Mex*. 2000;136:585-94.
13. Katsanos KH, Pappas CJ, Patsouras D, Michalis LK, Kitsios G, Elisaf M, et al. Alarming atrioventricular block and mitral valve prolapse in the Kearns-Sayre syndrome. *Int J Cardiol*. 2002;83:179-81.
14. Marín-García J, Goldenthal MJ. La mitocondria y el corazón. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:1293-310.