

ORIGINAL

Síndromes de Pearson y de Kearns-Sayre: dos enfermedades mitocondriales multisistémicas, debidas a deleciones en el ADN mitocondrial*

E. Martín Hernández¹, M.T. García Silva¹, P. Quijada Fraile¹, A. Martínez de Aragón², A. Cabello³, M.Á. Martín⁴

¹Unidad Pediátrica de Enfermedades Raras, Enfermedades Mitocondriales-Enfermedades Metabólicas Hereditarias. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario «12 de Octubre». Madrid. ²Neuroradiología Pediátrica. Departamento de Radiología. Hospital Universitario «12 de Octubre». Madrid. ³Neuropatología. Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Universitario «12 de Octubre». Madrid. ⁴Laboratorio de Enfermedades Mitocondriales. Servicio de Bioquímica. Centro de Investigación. Hospital Universitario «12 de Octubre». U723, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid

Resumen

El síndrome de Pearson (SP) y el síndrome de Kearns-Sayre (SKS) son enfermedades mitocondriales multisistémicas con diferente fenotipo, causadas por deleciones en el ADN mitocondrial (ADNmt).

Objetivo: Describir las manifestaciones clínicas y los hallazgos neuroradiológicos, bioquímicos y genético-moleculares de ambos síndromes, con objeto de difundir su conocimiento entre los pediatras.

Pacientes y métodos: Se han estudiado retrospectivamente 6 pacientes con SKS y 3 con SP inicial, dos de los cuales evolucionaron a SKS.

Resultados: La edad de inicio de los síntomas fue inferior en los SP. Los síntomas más precoces fueron los hematológicos (anemia), seguidos de los renales (Fanconi) y digestivos (insuficiencia pancreática), y de forma más tardía se presenta la afectación ocular, endocrinológica, cardiológica y neurológica. Cuatro pacientes precisaron implantación de marcapasos. Seis casos presentaron alteraciones cerebrales y/o del tronco del encéfalo en la resonancia magnética. Se observó hiperlactatemia, hiperproteínoorraquia y descenso de ácido fólico en el líquido cefalorraquídeo. La mitad de los SKS presentaron fibras musculares rojo-rasgadas y fibras citocromo C oxidasa negativas. En ocho pacientes se detectó una deleción única del ADNmt.

Conclusiones: 1) Las diferencias más acusadas entre el SP y el SKS fueron la edad de comienzo y las manifestaciones iniciales. Los síntomas en la evolución, así como los hallazgos bioquímicos, neuroradiológicos y genéticos, fueron similares. 2) Las enfermedades mitocondriales deberían incluirse en el diagnóstico diferencial del síndrome de Fanconi, el déficit de la hormona del crecimiento y los trastornos de la conducción cardíaca, especialmente en los casos con afectación multiorgánica.

Abstract

Title: Pearson and Kearns-Sayre syndromes: two multisystem mitochondrial diseases caused by mitochondrial DNA deletions

Kearns-Sayre (KSS) and Pearson syndromes are both multisystem mitochondrial diseases whose underlying genetic defect is a single large-scale mitochondrial DNA (mtDNA) deletion.

Objectives: To describe the clinical spectrum of KSS and PS, with the object of spreading the knowledge of these disease to the pediatricians.

Patients and methods: We reviewed the clinical notes of 6 patients diagnosed with KSS and 3 patients initially diagnosed with PS.

Results: The age at the onset was lower in PS patients. First appearing symptoms were hematological (anemia), followed by renal (Fanconi) and digestive involvement (pancreatic insufficiency). Ophthalmological, endocrinological, cardiological and neurological symptoms were manifested at later stages. Four patients required pacemaker implantation. Six showed cerebral and/or brain stem involvement in MRI. CSF analysis showed increased levels of both lactic acid and proteins whereas folate levels were diminished. Half of the KSS patients showed ragged-red fibers and COX negative fibers in their skeletal muscle. A large-scale mtDNA deletion was found in eight patients.

Conclusions: 1. The most remarkable differences between PS and KSS were the age at presentation and the initial clinical symptoms; symptoms during evolution, and biochemical, neuroradiological and genetic findings were similar in both disorders, 2. Mitochondrial diseases should be included in the differential diagnosis of the Fanconi syndrome, growth hormone

*Presentado previamente como comunicación oral en el 8.º Congreso de Errores Congénitos del Metabolismo. Bilbao, 22-24 de octubre de 2009.

Fecha de recepción: 03/05/10. Fecha de aceptación: 10/05/10.

Correspondencia: E. Martín Hernández. Unidad Pediátrica de Enfermedades Raras, Enfermedades Mitocondriales-Enfermedades Metabólicas Hereditarias. Planta 6.ª B. Edificio Materno-Infantil. Hospital Universitario «12 de Octubre». Avda. de Córdoba, s/n. 28041 Madrid. Correo electrónico: emartinh.hdoc@salud.madrid.org

El diagnóstico se confirma por la presencia de una gran deleción en el ADNmt.

Palabras clave

Kearns-Sayre, Pearson, enfermedades mitocondriales, deleción, ADN mitocondrial

Introducción

El síndrome de Pearson (SP, MIM 557000) y el síndrome de Kearns-Sayre (SKS, MIM 530000) son enfermedades mitocondriales multisistémicas, con diferente fenotipo, debidas en la mayoría de los casos a una gran deleción en el ADN mitocondrial (ADNmt)^{1,2}. Son enfermedades raras, y en la población adulta se ha comunicado una incidencia y una prevalencia similares, de 1,6/100.000 habitantes^{3,4}. El SKS, descrito en 1958, se caracteriza por la presencia de una oftalmoplejía externa progresiva y una retinitis pigmentaria con inicio anterior a los 20 años, asociadas a ataxia, bloqueo cardiaco o hiperproteino-rraquia⁵. El SP se describió en 1979 como un cuadro de inicio precoz de anemia sideroblástica refractaria, con vacuolización de precursores en la médula ósea e insuficiencia pancreática exocrina⁶. Posteriormente a las descripciones iniciales, se han ido añadiendo, en ambos síndromes, otras manifestaciones clínicas neurológicas⁷, endocrinológicas⁸, renales⁹, hepáticas, gastrointestinales y cardiológicas¹⁰. Se ha observado que los pacientes con SP que sobreviven evolucionan a SKS⁷.

Debido al carácter multisistémico y progresivo de estas enfermedades, los pacientes pueden acudir a diversos especialistas pediátricos antes de recibir el diagnóstico. Por ello, es muy importante que todos los profesionales las conozcamos bien, pensemos en ellas y consideremos las complicaciones que pueden desarrollarse, algunas de ellas amenazantes para la vida. Presentamos una serie de nueve pacientes diagnosticados de SP y/o SKS en nuestro centro en los últimos 15 años, con objeto de describir las manifestaciones clínicas durante la edad pediátrica y los exámenes complementarios relacionados con el diagnóstico.

Material y métodos

Pacientes

Se han revisado las historias clínicas de nueve pacientes diagnosticados de SP y/o SKS, en la Unidad de Enfermedades Mitocondriales del Hospital Materno-Infantil «12 de Octubre» de Madrid, en los últimos 15 años. En tres de ellos el diagnóstico inicial fue de SP y en los seis restantes de SKS. El diagnóstico se efectuó según criterios clínicos, bioquímicos, histológicos, enzimáticos y genético-moleculares¹¹. Se han analizado las manifestaciones clínicas relacionadas con la edad de presentación, las anomalías bioquímicas en suero (lactacidemia

deficiency and cardiac conduction disorders. A single large-scale mtDNA is essential to confirm the diagnosis.

Keywords

Kearns-Sayre, Pearson, mitochondrial disorders, mitochondrial DNA deletion

en ayunas y posprandial) y en el líquido cefalorraquídeo (LCR) (ácido láctico, proteínas y ácido fólico), los datos aportados por los estudios de neuroimagen y los hallazgos histomorfológicos, así como las actividades de la cadena respiratoria mitocondrial en el tejido muscular y las alteraciones genético-moleculares del ADNmt.

Cuatro de los casos han sido publicados previamente¹².

Métodos

Las muestras de músculo se obtuvieron del cuádriceps y se tiñeron con NADH tetrazolium reductasa, succinato deshidrogenasa (SDH) y citocromo C oxidasa (COX). Las actividades de los complejos de la cadena respiratoria mitocondrial se determinaron en homogenado muscular (800 × g) mediante métodos espectrofotométricos. En la mayor parte de los casos se analizaron los complejos I, II, III y IV individualmente, así como las actividades combinadas de los complejos I + III, y II + III, utilizando los sustratos e inhibidores adecuados para valorar la actividad específica de cada complejo. Con el fin de normalizar las actividades respecto a la cantidad de mitocondrias presentes, éstas se expresaron en referencia a la actividad de la enzima citrato sintasa, localizada en la matriz mitocondrial¹³.

La identificación de deleciones del ADNmt se llevó a cabo mediante aislamiento de ADN por métodos convencionales (fenol-cloroformo) y posterior *southern-blot*, utilizando el *kit* de digoxigenina (Roche Diagnostics) para marcado y detección, previa linealización del ADNmt con las enzimas de restricción Pvu II y/o BspI I (Fermentas)¹⁴.

Resultados

En tres casos el diagnóstico inicial fue de SP y en seis de SKS (cuatro varones y cinco mujeres). La mediana de la edad al inicio de los síntomas fue de 0,4 años (rango: 0,3-0,5) para los casos de SP y de 6,5 años (rango: 1,5-10) para los de SKS. La mediana de la edad en la última revisión fue de 13 años (rango: 3,5-20). Dos de los casos con SP evolucionaron a SKS entre los 7 y los 8 años, y el tercero se perdió para el seguimiento a los 3 años, por lo que desconocemos su evolución (tabla 1).

Entre los antecedentes familiares hay que destacar que la madre del caso 1 presentaba una ptosis palpebral unilateral, y el padre y un hermano del caso 5 estaban afectados de sordera neurosensorial unilateral.

TABLA 1

Datos clínicos: sexo, edad, antecedentes familiares y personales

Caso	Fenotipo	Sexo	Edad al inicio (años)	Edad final (años)	Antecedentes familiares	Embarazo, parto y periodo neonatal	Peso al nacimiento (g)	Desarrollo psicomotor inicial
1	SP-SKS	F	0,4	10	Madre: ptosis izquierda	Normal	3.230	Normal
2	SP-SKS	M	0,3	9	No	Normal	3.500	Normal
3	SP	F	0,5	3,5	No	Normal	2.700	Normal
4	SKS	F	1,5	15	No	Normal	3.300	Normal
5	SKS	M	6	17	Padre y hermano: hipoacusia	Normal	3.400	Normal
6	SKS	F	6	12	No	Normal	3.200	Normal
7	SKS	F	10	20	Abuela materna: sordera unilateral. Tío materno: sordera por aminoglucósidos	Normal	3.050	Normal
8	SKS	M	7	13	Prima (materna) sordomuda	Fórceps	2.910	Normal
9	SKS	M	7	18	Hermana: talla baja	Normal	–	Normal

ADNmt: ADN mitocondrial; F: femenino; M: masculino; SKS: síndrome de Kearns-Sayre; SP: síndrome de Pearson.

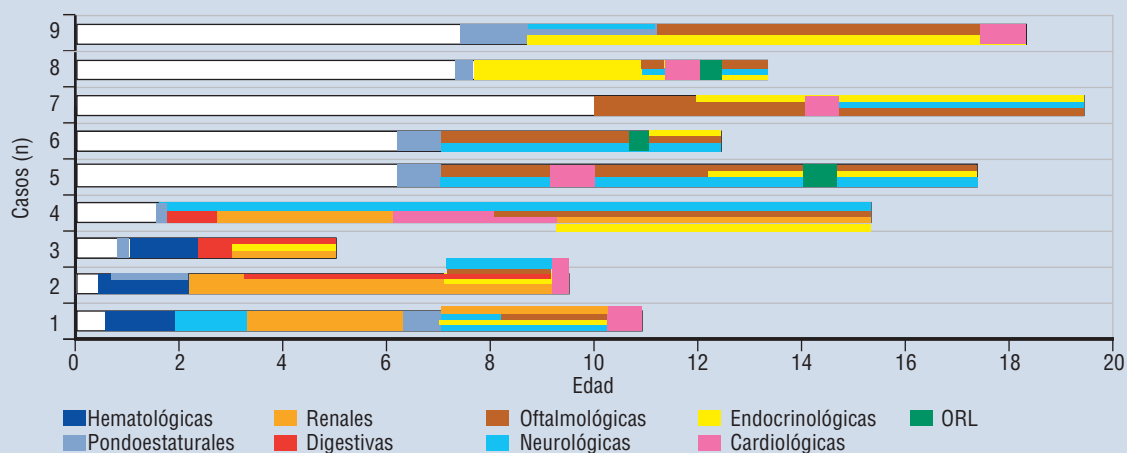


Figura 1. Cronología en la aparición de los síntomas

En cuanto a los antecedentes personales, durante el embarazo, el parto o el periodo neonatal no hubo datos relevantes en ningún caso. El peso al nacer fue normal en todos los niños. El desarrollo psicomotor en los primeros meses fue referido como normal (tabla 1).

El primer síntoma en los casos con SP fue la anemia refractaria al tratamiento, mientras que en los SKS fue el retraso del crecimiento en cuatro casos, la encefalopatía aguda en uno, y la debilidad muscular y la ptosis palpebral en el otro. Todos los pacientes evolucionaron hacia una enfermedad multisistémica progresiva. En las tablas 2 y 3 se muestran las manifestaciones clínicas, y en la figura 1 la edad de presentación de cada una de ellas, según el órgano afectado. Se puede observar que las ma-

nifestaciones hematológicas, digestivas y renales fueron las primeras en aparecer, en los primeros 3 años de vida; las neuromusculares, endocrinológicas, oftalmológicas, otorrinolaringológicas y cardiológicas ocurrieron a partir de los 6-7 años.

Manifestaciones hematológicas

Sólo se presentaron en los tres casos de SP y en los primeros meses de vida. Se trataba de una anemia refractaria al tratamiento, que precisó transfusiones de concentrados de hemáties hasta alrededor de los 2 años de vida; el cuadro remitió espontáneamente en el caso 2 y coincidiendo con el tratamiento con CoQ10 en el caso 1. En el estudio de la médula ósea se observó la presencia de sideroblastos y una vacuolización de los precursores.

TABLA 2

Manifestaciones clínicas extraneurológicas

Caso	Fenotipo	Peso (kg)* Talla (cm)	Digestivas	Hematológicas	Renales	Endocrinológicas	Cardiológicas
1	SP/SKS	15 (<p3) 109 (<p3)	—	Anemia**	Síndrome de Fanconi Insuficiencia renal	Déficit de GH Insuficiencia suprarrenal Hipoparatiroidismo	Bloqueo AV Marcapasos
2	SP-SKS	18 (<p3) 115 (<p3)	Insuficiencia pancreática	Anemia**	Síndrome de Fanconi	Insuficiencia suprarrenal Hipoparatiroidismo Déficit de GH	Bloqueo bifascicular Alteración de la contractilidad Marcapasos
3	SP	7,5 (<p3) 74 (<p3)	Hepatopatía	Anemia**	Síndrome de Fanconi	Hipotiroidismo Fallo de medro	Normal
4	SKS	38 (<p3) 114 (<p3)	Hipoglucemia** Hepatopatía	—	Síndrome de Fanconi** Insuficiencia renal	Déficit de GH	Bloqueo AV Marcapasos
5	SKS	45 (<p3) 145 (<p3)	—	—	—	Diabetes mellitus Déficit de GH**	Bloqueo AV Marcapasos
6	SKS	30 (p10) 132 (<p3)	—	—	—	Déficit de GH**	Bloqueo de rama derecha
7	SKS	32 (<p3) 148 (p3)	—	—	—	Déficit de crecimiento Diabetes mellitus	Bloqueo bifascicular Insuficiencia mitral
8	SKS	38 (p3) 122 (<p3)	—	—	—	Déficit de GH**	Bloqueo bifascicular
9	SKS	27 (<p3) 150 (<p3)	—	—	—	Déficit de crecimiento** IGF-1 y péptido C	Bloqueo bifascicular

AV: auriculoventricular; GH: hormona del crecimiento. *En la última revisión (véase tabla 1). **Primer síntoma.

Manifestaciones digestivas

El caso 2 presentó hacia los 3 años una insuficiencia pancreática exocrina severa que persiste en la actualidad. En el caso 3, que presentó una hipertransaminasemia y un fallo de medro muy importante, no se pudo demostrar insuficiencia pancreática hasta los 3,5 años, en que se perdió para el seguimiento. El caso 4 debutó a los 20 meses, en el curso de una gastroenteritis aguda, con un cuadro de hipoglucemia, hepatopatía, encefalopatía y síndrome de Fanconi. En la resonancia magnética (RM) cerebral se observó un infarto cerebral.

Manifestaciones renales

Los tres casos de SP y el caso 4 de SKS presentaron un síndrome de Fanconi que, salvo en el caso 1, fueron diagnosticados entre el segundo y tercer año de vida. En los casos 1 y 4, la nefropatía evolucionó hacia la insuficiencia renal crónica; el caso 1 presentó un aclaramiento de creatinina (Clcr) de 60 mL/min/1,73 m² a los 10 años y el caso 4 un Clcr de 10 mL/min/1,73 m² a los 14 años.

Manifestaciones endocrinológicas

El retraso en el crecimiento fue el motivo de consulta en cuatro de los seis SKS, y todos los pacientes, excepto uno, presentaron en la última revisión una talla inferior al P3. Se demostró un déficit de hormona del crecimiento (GH) en seis de los casos. Dos de los pacientes (casos 5 y 7) presentaron diabetes

mellitus a los 12 y 15 años, que requirió tratamiento con insulina. Otras alteraciones endocrinas fueron insuficiencia suprarrenal e hipoparatiroidismo en dos de los SP, e hipotiroidismo en el tercero.

Manifestaciones cardiológicas

Cuatro pacientes requirieron implantación de marcapasos, tres de forma urgente por un bloqueo auriculoventricular (A-V) completo a los 6, 9 y 10 años, y el cuarto de forma profiláctica por un bloqueo bifascicular a los 9 años. Hay tres casos con bloqueo bifascicular que están pendientes de estudio electrofisiológico para decidir sobre la implantación profiláctica de un marcapasos. Finalmente, hay una niña con bloqueo de rama derecha y otra que se perdió para el seguimiento.

Manifestaciones neuromusculares y neurosensoriales

Las manifestaciones neurológicas fueron más insidiosas en su aparición, salvo en el caso 4, que se inició con un accidente cerebrovascular¹⁵. En todos los casos se apreció una miopatía, a partir de los datos clínicos, bioquímicos, electrofisiológicos o histológicos; en seis pacientes se presentó un síndrome cerebeloso entre los 7 y los 11 años de edad, en cinco un deterioro cognitivo progresivo, en uno una epilepsia mioclónica con regresión psicomotora, y en otro una regresión neurológica con afectación del tronco. Tres pacientes presentaron hipoacusia

TABLA 3

Manifestaciones neurológicas y neurosensoriales. Estudios de neuroimagen

Casos	Fenotipo	Miopatía	Neurológicas	ORL	Oftalmológicas	Resonancia magnética
1	SP-SKS	Sí	Hipotonía Síndrome cerebeloso	–	Ptosis Oftalmoplejía externa Opacidad corneal	Alteración de la señal en la sustancia blanca subcortical, periacueductal, <i>tectum</i> mesencefálico, cerebelo y ganglios basales
2	SP-SKS	Sí	Trastorno del aprendizaje Síndrome cerebeloso	–	Ptosis Retinitis pigmentaria Oftalmoplejía externa Queratitis, ceguera	Alteración de la señal en la sustancia blanca subcortical y periventricular, protuberancia, bulbo, médula, cerebelo y núcleos grises
3	SP	–	–	–	–	–
4	SKS	Sí	Infarto cerebral* Epilepsia mioclónica Trastorno del aprendizaje	–	Ptosis Retinitis pigmentaria Oftalmoplejía externa	Lesión residual de infarto cerebral, con atrofia focal parietal derecha, alteración de la señal en la sustancia blanca subcortical y disminución del pedúnculo cerebral derecho
5	SKS	Sí	Cefalea Trastorno del aprendizaje Síndrome cerebeloso	Hipoacusia neurosensorial	Ptosis Retinitis pigmentaria Oftalmoplejía externa Queratitis, ceguera	Alteración de la señal en el <i>tectum</i> mesencefálico TC: atrofia subcortical y necrosis de pálidos
6	SKS	Sí	Trastorno del aprendizaje Síndrome cerebeloso	Hipoacusia neurosensorial	Ptosis, retinitis Oftalmoplejía	Resonancia magnética cerebral normal Alteración de los núcleos lenticulares en la TC
7	SKS	Sí	Trastorno del aprendizaje Síndrome cerebeloso Alteración de la deglución		Ptosis, queratitis Retinitis pigmentaria Oftalmoplejía externa	Alteración de la señal en la sustancia blanca subcortical, tálamo, mesencéfalo, protuberancia, bulbo y unión bulbomedular
8	SKS	Sí	Síndrome cerebeloso	Hipoacusia neurosensorial	Ptosis Retinitis pigmentaria Oftalmoplejía externa	Alteración de la señal en la sustancia blanca subcortical, tálamo, mesencéfalo y protuberancia
9	SKS	Sí	–	–	Ptosis Retinitis pigmentaria Oftalmoplejía	–

SKS: síndrome de Kearns-Sayre; SP: síndrome de Pearson; TC: tomografía computarizada. *Primer síntoma.

neurosensorial. En la RM cerebral los hallazgos más frecuentes fueron las alteraciones de la sustancia blanca subcortical y periventricular, y la afectación del tronco del encéfalo. Dos niños presentaron alteraciones en el cerebelo y tres en los ganglios basales (figura 2, a-d).

Manifestaciones oftalmológicas

En ocho casos aparecieron ptosis palpebral, oftalmoplejía externa y retinitis pigmentaria, entre los 7 y los 11 años de edad, con una disminución progresiva de la agudeza visual, que evolucionó hasta la pérdida de visión en tres pacientes. Cuatro niños presentaron, además, queratitis y úlceras corneales de exposición, que en uno de los casos condujo a la enucleación de un ojo.

Exámenes complementarios relacionados con el diagnóstico

El ácido láctico en sangre resultó normal en ayunas en ocho de los nueve casos, mientras que cinco pacientes presentaron valores elevados en estado posprandial, siendo los valores medios de 1,6 mmol/L (rango: 1-2,7) y 2,4 mmol/L (rango: 1,7-4,59) en ayunas y posprandial, respectivamente. El estudio del LCR se realizó en cuatro casos, en los que tanto la lactatorraquia (4,3 mmol/L; rango: 2,4-5,7) como la proteinorraquia (1,43 g/L; rango: 1,15-1,69) estaban elevadas. Los niveles de 5MTHF en el LCR estaban muy bajos en los cuatro pacientes en los que se estudió, entre 2 y 7 nmol/L, situándose los valores normales entre 42 y 81 nmol/L (tabla 4).

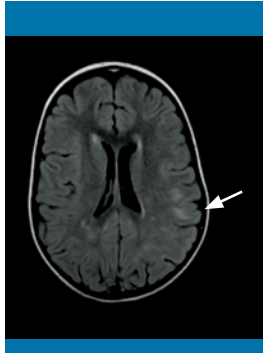


Figura 2a. Resonancia magnética cerebral en proyección axial, secuencia FLAIR: hiperintensidad de la señal en secuencias de TR largo en la sustancia blanca subcortical y periventricular



Figura 2b. Resonancia magnética cerebral, imagen en proyección axial, secuencia FLAIR: afectación de los ganglios basales



Figura 2c. Resonancia magnética cerebral, imagen en proyección axial potenciada en T2: alteración de la señal en el tectum de la protuberancia

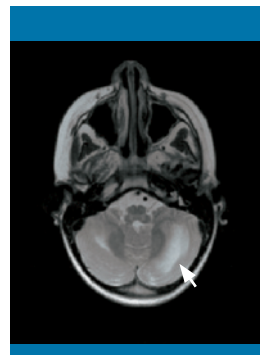


Figura 2d. Resonancia magnética cerebral, imagen en proyección axial potenciada en T2: hiperintensidad de señal en la sustancia blanca de los hemisferios cerebelosos

Se realizó biopsia muscular en los seis casos que se iniciaron como SKS; tres de ellos presentaron fibras rojo-rasgadas y fibras COX negativas, uno acumulaciones mitocondriales subsarcolemales, y los dos restantes anomalías inespecíficas o resultados normales. El análisis de las actividades enzimáticas de los complejos de la cadena respiratoria mitocondrial en el tejido muscular fue normal en cuatro casos, mostró un déficit combinado en un paciente y un déficit de complejo I en otro. El estudio genético-molecular del ADN mitocondrial se realizó en ocho pacientes, identificándose en todos ellos una delección única, cuyos tamaños moleculares aparentes oscilaron entre 6 y 7,2 kb.

Discusión

La variabilidad en la expresión clínica de los pacientes con SP y/o SKS no ha podido explicarse, en diferentes estudios publicados, ni por el tamaño ni por la localización de la delección en el ADNmt, atribuyéndose en parte al grado de heteroplasmia y a la distribución tisular de la mutación^{16,17}. En este sentido, nosotros no podemos hacer ninguna aportación nueva, ya que sólo disponemos de los datos del tamaño de la delección en algunos casos. En nuestra serie los síntomas estuvieron muy relacionados con la edad, lo que sugiere que cada órgano tiene un periodo de vulnerabilidad en el que su demanda energética no puede ser satisfecha apareciendo la sintomatología. La anemia en los casos con SP se presentó entre los 4 y los 10 meses de vida, pero puede estar presente desde el periodo neonatal junto con la acidosis metabólica¹⁸. Es característica la vacuoli-

zación de precursores en la médula y la falta de respuesta al tratamiento, lo que requiere la administración de transfusiones con frecuencia variable¹⁹. Queremos volver a señalar que uno de los casos presentados dejó de precisar transfusiones coincidiendo con el tratamiento mediante CoQ.

En lo que respecta a las manifestaciones renales, cuatro de los nueve pacientes (tres casos de SP inicial) presentaron un síndrome de Fanconi con evolución a insuficiencia renal en dos de ellos. Apareció muy precozmente, entre el segundo y el tercer año de vida en tres de ellos, únicamente precedido por la anemia. Se han descrito casos en la bibliografía en que las manifestaciones renales fueron las primeras en aparecer²⁰. El síndrome de Fanconi se ha relacionado con delecciones únicas del ADNmt, habiéndose descrito en pacientes con SKS²¹ y, sobre todo, en casos con SP²². También se ha observado en pacientes con déficit de complejo III y mutaciones en el gen de ensamblaje de este complejo, el *BCS1L*²³, así como en casos de síndrome de Leigh. Se ha referido una frecuencia de siete síndromes de Fanconi en una serie de 30 pacientes con SP²⁴. En nuestra experiencia, el síndrome de Fanconi se presentó en un 11,9% de los niños con enfermedad mitocondrial, en un 50% de los casos con delección única del ADNmt y en todos los SP¹². Además del síndrome de Fanconi, también se han descrito en pacientes con enfermedad mitocondrial casos de síndrome nefrótico secundario a glomeruloesclerosis segmentaria y focal²⁵, síndrome de Bartter²⁶, nefropatía tubulointersticial²⁷ y anomalías tubulares inespecíficas.

La insuficiencia pancreática, uno de los datos clínicos característicos del SP, se presentó sólo en el caso 2, aunque no po-

TABLA 4

Alteraciones bioquímicas, histológicas y genéticas

Caso	Ácido láctico en sangre (a/pp) (mmol/L)	Ácido láctico en LCR (mmol/L)	Proteínas en LCR (g/L)	Ácido fólico en LCR (nmol/L)	Histología	CR	ADNmt
1	1,6-1,7	NR	NR	NR	NR	NR	Delección s
2	1,8-2,4	5,1	1,15	7	NR	NR	Delección s 6.900 pb
3	1,68-3,24	NR	NR	NR	NR	NR	Delección s
4	1-1,7	NR	NR	NR	FRR/COX (-)	Normal	Delección m, s 6.000 pb
5	2,2-2,6	5,7	1,69	6	FRR/COX (-)	Normal CS: 1.016	Delección m, s
6	1,56-2	NR	NR	NR	FRR/COX (-)	Normal	Delección m
7	1,28-4,59	3,5	1,65	2	Acumulaciones mitocondriales	Normal	Delección m 7.100 pb
8	2,7-3,46	2,1	1,21	6	Normal	Déficit de complejos I, III y IV	Delección m 7.200 pb
9	1,23-1,86	NR	NR	NR	Inespecíficas	Déficit de complejo I	NR
Media	1,6-2,4	4,3	1,43	6			

a/pp: ayunas/posprandial; ADNmt: ADN mitocondrial; COX (-): citocromo C oxidasa negativo; CR: cadena respiratoria; CS: citrato sintasa; FRR: fibras rojo-rasgadas; LCR: líquido cefalorraquídeo; m: músculo; NR: no realizado; pb: pares de bases; s: sangre.

demos excluir que en el caso 3 ocurriera más adelante, dado que la última revisión fue a los 3,5 años. En otras series de casos de SP (n= 55), se han comunicado 10 casos de insuficiencia pancreática. Recientemente, se han publicado dos casos similares al caso 3, con anemia, tubulopatía, fallo de medro, hipertransaminasemia y sin insuficiencia pancreática²⁴.

Las manifestaciones endocrinológicas aparecieron en todos los casos, y la más frecuente fue un déficit de GH en seis de ellos; el hipoparatiroidismo, la insuficiencia suprarrenal y la diabetes se presentaron en dos de los nueve casos, mientras que el hipotiroidismo sólo se detectó en uno (tabla 2). Estas frecuencias son más elevadas que las señaladas por Harvey y Barnett⁸ en una amplia revisión de la bibliografía: déficit de GH (37%), diabetes (13%), hipoparatiroidismo (7-8%) e hipotiroidismo (3%). Los autores refieren que la mayoría de los SKS descritos estaban relacionados con sus manifestaciones oftalmológicas, cardiológicas y neurológicas, y que probablemente la afectación del sistema endocrino estaba subestimada⁸. Además, la mayoría de los pacientes eran adultos, presumiblemente con una enfermedad más leve que los casos aquí descritos, que en su mayoría se iniciaron de forma muy precoz. Sabemos que, cuanto más precozmente se manifiesta una enfermedad mitocondrial, más grave es¹¹. El hipoparatiroidismo y la insuficiencia suprarrenal sólo se presentaron en casos con SP inicial, y la diabetes en casos que se iniciaron como SKS. Según nuestros datos, la insuficiencia suprarrenal sólo se ha descrito en un paciente²⁸. Un hecho muy interesante es que en cuatro de los pacientes con SKS el retraso del crecimiento fue el primer síntoma, y en uno de ellos se había diagnosticado un déficit de GH antes de que aparecieran los síntomas oftalmológicos

característicos. Por este motivo, creemos que en el estudio de pacientes con déficit de GH, en particular los que presenten otros síntomas acompañantes, se debe tener en cuenta la posibilidad de una enfermedad mitocondrial. Igualmente, se ha descrito un caso en que la diabetes fue la primera manifestación, 2 años antes de que apareciera el resto de los síntomas²⁹.

Las manifestaciones cardiológicas ocurren en el 57% de los pacientes con SKS, y las más frecuentes son los episodios sincopales, la insuficiencia cardiaca congestiva y la parada cardiaca en relación con el bloqueo^{30,31}. En un estudio sobre una cohorte de 67 pacientes con SKS, la probabilidad de presentar trastornos en la conducción durante un periodo de 10 años fue de un 32%, la de tener implantado un marcapasos de un 12% y la de presentar muerte súbita de un 5%³². En un caso de SP fue necesario implantar un marcapasos a los 5 años³³. En nuestra serie todos los pacientes, excepto uno, presentaron algún trastorno en la conducción; cuatro de ellos requirieron la implantación de un marcapasos a los 6, 9 (dos casos) y 10 años, y otros tres presentan un bloqueo bifascicular. En estudios electrofisiológicos intracardiacos se ha observado que estos pacientes presentan defectos de la conducción infrahisianos, con un acortamiento del intervalo AH y un alargamiento del HV, por lo que el intervalo PR del electrocardiograma puede ser falsamente normal³¹.

Las últimas guías ACC/AHA recomiendan la implantación de un marcapasos permanente en los pacientes con enfermedades neuromusculares, como el SKS, en bloqueos auriculoventriculares (AV) de grados II y III (indicación de clase I; nivel de evidencia B), ante cualquier clase de bloqueo AV (indicación de

clase IIb; nivel de evidencia B) y en casos de bloqueo bifascicular (indicación clase IIb; nivel de evidencia C), incluso estando asintomáticos, debido a que presentan una progresión impredecible hacia el bloqueo AV completo³⁴.

Los síntomas neurológicos son más tardíos, aunque se han descrito incluso en el periodo neonatal en casos con SP¹⁸. Lee et al. describieron la evolución neurológica en niños con SP, y distinguieron un primer grupo de pacientes que fallecieron antes de los 4 años y un segundo grupo, el de los supervivientes, que desarrollaron ataxia, temblor, SKS o síndrome de Leigh⁷. En la serie de Valanne et al.³⁵, la afectación cognitiva fue el síntoma neurológico más frecuente en los supervivientes de un SP. En nuestra serie, dos de los tres SP evolucionaron a SKS hacia los 7 años de edad; se desconoce la evolución del tercero. El síndrome cerebeloso y la afectación cognitiva fueron los problemas neurológicos más habituales en nuestros casos, ambos instaurados de forma insidiosa y con evolución progresiva. En los estudios de neuroimagen, la afectación de la sustancia blanca subcortical y del tronco cerebral fue la más frecuente en nuestra serie, al igual que en los estudios realizados por otros autores³⁶⁻³⁸. Se han relacionado las alteraciones de la sustancia blanca con el déficit de 5-metiltetrahidrofolico (5-MTHF) cerebral, un metabolito fundamental para la metilación y la estabilidad de la mielina, cuyo transporte en el plexo coroideo se vería afectado en estos pacientes^{39,40}. Esta relación la hemos encontrado en los cuatro casos en que se pudo determinar el ácido fólico en el LCR, los cuales presentaron un déficit severo de éste, hiperproteinorraquia y alteraciones en la sustancia blanca en la RM cerebral.

Conclusiones

1. Las diferencias más acusadas entre el SP y el SKS fueron la edad de comienzo, más precoz en el SP, y las manifestaciones clínicas iniciales. Los síntomas en la evolución y los hallazgos bioquímicos, neurorradiológicos y genéticos fueron similares.
2. Las enfermedades mitocondriales deberían incluirse en el diagnóstico diferencial del síndrome de Fanconi, el déficit de GH y los trastornos de la conducción cardiaca, especialmente en los casos con afectación multiorgánica. El diagnóstico se confirmará por la presencia de una gran deleción en el ADNmt.

Agradecimientos

A los especialistas en oftalmología, otorrinolaringología, cardiología, gastroenterología, nutrición, nefrología, neurología, hematología, endocrinología y laboratorio del Hospital «12 de Octubre», por su colaboración en el diagnóstico y el tratamiento de estos pacientes. A los doctores R. Artuch, C. Pérez-Cerdá y B. Merinero, por la determinación del 5-MTHF en el LCR en algunos de estos pacientes. A todo el personal del área de patología mitocondrial del Centro de Investigación del Hospital

«12 de Octubre», por su contribución al estudio de las enfermedades mitocondriales. ■

Bibliografía

1. Moraes CT, DiMauro S, Zeviani M, Lombes A, Shanske S, Miranda AF, et al. Mitochondrial DNA deletions in progressive external ophthalmoplegia and Kearns-Sayre syndrome. *N Engl J Med*. 1989; 320: 1.293-1.299.
2. Rötig A, Cornier V, Blanche S, et al. Pearson's marrow-pancreas syndrome: a multisystem mitochondrial disorder in infancy. *J Clin Invest*. 1990; 86: 1.601-1.608.
3. Chinnery PF, Johnson MA, Wardell TM, Singh-Kler R, Hayes C, Brown DT, et al. The epidemiology og pathogenetic mitochondrial DNA mutations. *Ann Neurol*. 2000; 48: 188-193.
4. Remes AM, Majamaa-Voltti K, Kärppä M, Moilanen JS, Uimonen S, Helander H, et al. Prevalence of large-scale mitochondrial DNA deletions in an adult Finnish population. *Neurology*. 2005; 64: 976-981.
5. Kearns TP, Sayre GP. Retinitis pigmentosa, ophthalmoplegia and complete heart block. *Arch Ophthalmol*. 1958; 60: 280-289.
6. Pearson HA, Lobel JS, Kokoshis SA, Naiman JL, Windmiller J, Lammí A, et al. A new syndrome of refractory sideroblastic anemia with vacuolisation of marrow precursors and exocrine pancreatic dysfunction. *J Pediatr*. 1979; 96: 976-984.
7. Lee HF, Lee HJ, Chi CS, Tsai CR, Chang TK, Wang CJ. The neurological evolution of Pearson syndrome: case report and literature review. *Eur J Pediatr Neurol*. 2007; 11: 208-214.
8. Harvey JN, Barnett D. Endocrine dysfunction in Kearns-Sayre syndrome. *Clin Endocrinol*. 1992; 37: 97-104.
9. Niaudet P. Mitochondrial disorders and the kidney. *Arch Dis Child*. 1998; 78: 387-390.
10. Young TJ, Shah AK, Lee MH, Hayes DL. Kearns-Sayre syndrome: a case report and review of cardiovascular complications. *PACE*. 2005; 28: 454-457.
11. García Silva MT, Pineda Marfá M, Martín Hernández E, Quijada Fraile P, Martín M. Las enfermedades de la fosforilación oxidativa (OXPHOS): sintomatología y diagnóstico clínico. En: Sanjurjo Valdelou, eds. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*, 3.ª ed. Madrid: Ergon, 2009; 669-704.
12. Martín Hernández E, García Silva MT, Vara J, Campos Y, Cabello A, Muley R, et al. Renal pathology in children with mitochondrial diseases. *Pediatr Nephrol*. 2005; 20: 1.299-1.305.
13. Martínez B, Del Hoyo P, Martín MA, Arenas J, Pérez-Castillo A, Santos A. Thyroid-hormone regulates oxidative phosphorylation in the cerebral cortex and striatum of neonatal rats. *J Neurochem*. 2001; 78: 1.054-1.063.
14. Campos Y, Martín MA, Caballero C, Rubio JC, De la Cruz F, Tuñón T, et al. Single large-scale mitochondrial DNA deletion in a patient with encephalopathy, cardiomyopathy, and prominent intestinal pseudo-obstruction. *Neuromuscul Disord*. 2000; 10: 56-58.
15. Campos Y, García-Silva MT, Barrionuevo CR, Cabello A, Muley R, Arenas J. Mitochondrial DNA deletion in a patient with mitochondrial myopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) and Fanconi syndrome. *Pediatr Neurol*. 1995; 13: 69-72.
16. Rötig A, Bourgeron T, Chretien D, Rustin P, Munich A. Spectrum of mitochondrial DNA rearrangements in the Pearson marrow-pancreas syndrome. *Hum Mol Genet*. 1995; 4: 1.327-1.330.
17. Carod-Artal FJ, López-Gallardo E, Solano A, Dahman Y, Herrero MD, Montoya J. Deleciones del ADN mitocondrial asociadas al síndrome de Kearns-Sayre. *Neurología*. 2006; 21: 357-366.

18. Morel AS, Joris N, Meuli R, Jackemont S, Ballhausen D, Bonafé L, et al. Early neurological impairment and severe anemia in a newborn with Pearson syndrome. *Eur J Pediatr*. 2009; 168: 311-315.
19. Knerr IK, Metzler M, Niemeyer CM, Holter W, Gerecke A, Baumann I, et al. Hematologic features and clinical course of an infant with Pearson syndrome caused by a novel deletion of mitochondrial DNA. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003; 25: 948-951.
20. Mochizuki H, Joh K, Kawame H, Imadachi A, Nozaki H, Ohashi T, et al. Mitochondrial encephalomyopathies preceded by de-Toni-Debré-Fanconi syndrome or focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol*. 1996; 46: 347-352.
21. Zupank ML, Moraes CT, Shanske S, Langman CB, Ciafalon E, DiMauro S. Deletion of mitochondrial DNA in patients with combined features of Kearns-Sayre and MELAS syndromes. *Ann Neurol*. 1991; 29: 680-683.
22. Rötig A. Renal disease and mitochondrial genetics. *J Nephrol*. 2003; 16: 286-292.
23. De Meirleir L, Seneca S, Damis E, Sepulchre B, Hoorens A, Gerlo E, et al. Clinical and diagnostic characteristics of complex III deficiency due to mutations in the BCS1L gene. *Am J Med Genet*. 2003; 121 Supl A: 126-131.
24. Atale A, Bonneau-Amati P, Rötig A, Fischer A, Pérez-Martín S, De Lonlay P, et al. Tubulopathy and pancytopenia with normal pancreatic function: a variant of Pearson syndrome. *Eur J Med Genet*. 2009; 52: 23-26.
25. Moulouguet Doleris L, Hill GS, Chedin P, Nochy D, Bellane-Chantelot C, Hanslik T, et al. Focal segmental glomerulosclerosis associated with mitochondrial cytopathy. *Kidney Int*. 2002; 58: 1.851-1.858.
26. Goto Y, Itami N, Kajii N, Tochimaru H, Endo M, Horai S. Renal tubular involvement mimicking Bartter syndrome in a patient with Kearns-Sayre syndrome. *J Pediatr*. 1990; 116: 904-910.
27. Rötig A, Goutieres F, Niaudet P, Rustin P, Chretien D, Guest G, et al. Deletion of mitochondrial DNA in a patient with chronic tubulointerstitial nephritis. *J Pediatr*. 1995; 126: 597-601.
28. Boles RJ, Roe T, Senadheera D, Mahnovski V, Wong LJ. Mitochondrial DNA deletion with Kearns-Sayre syndrome in a child with Addison disease. *Eur J Pediatr*. 1998; 157: 643-647.
29. Laloi-Michelin M, Virally M, Jardel C, Meas T, Ingster-Moati I, Lombès A, et al. Kearns-Sayre syndrome: an unusual form of mitochondrial diabetes. *Diabetes Metab*. 2006; 32: 182-186.
30. Barrera-Ramírez CF, Barragán-Campos HM, Ilarraza H, Iturralde P, Ávila-Casado MC, Oseguera J. Afección cardíaca en el síndrome de Kearns-Sayre. *Rev Esp Cardiol*. 2005; 58: 443-446.
31. Hernández-Luis C, García-Morán E, Rubio-Sanz J, Fernández-Avilés F. Síndrome de Kearns-Sayre: síncope de repetición y aleteo auricular. *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60: 89-90.
32. Hayes DL, Hyberger LK, Hodge DO. Incidence of conduction system disease and need for permanent pacemaker in patients with Kearns-Sayre syndrome. *PACE*. 2001; 24: 576.
33. Rahman S, Leonard JV. Early onset of complete heart block in Pearson syndrome. *J Inher Metab Dis*. 2000; 23: 753-754.
34. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Mark Estes III NA, Freedman RA, Gettes LS, et al. ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based-therapy of cardiac rhythm abnormalities: executive summary. *Circulation*. 2008; 117: 2.820-2.840.
35. Valanne L, Ketonen L, Majander A, Suomalainen A, Pihko H. Neuroradiologic findings in children with mitochondrial disorders. *Am J Neuroradiol*. 1998; 19: 369-377.
36. Lerman-Sagie T, Leshinsky-Silver E, Watemberg N, Luckman Y, Lev D. White matter involvement in mitochondrial diseases. *Mol Genet Metab*. 2005; 84: 127-136.
37. Barragán-Campos HM, Vallé JN, Lô Daouda, Barrera-Ramírez CF, Argote-Greene M, Sánchez-Guerrero J, et al. Brain magnetic resonance imaging findings in patients with mitochondrial cytopathies. *Arch Neurol*. 2005; 62: 737-742.
38. Sakai Y, Kira R, Torisu H, Ihara K, Yoshiura T, Hara T. Persistent diffusion abnormalities in the brain stem of three children with mitochondrial diseases. *Am J Neuroradiol*. 2006; 27: 1.924-1.926.
39. Allen RJ, DiMauro S, Coulter DL, Papadimitriou A, Rothenberg SP. Kearns-Sayre syndrome with reduced plasma and cerebrospinal fluid folate. *Ann Neurol*. 1983; 13: 679-681.
40. Pineda M, Ormazábal A, López-Gallardo E, Nascimento A, Solano A, Herrero MD, et al. Cerebral folate deficiency and leukoencephalopathy caused by mitochondrial DNA deletion. *Ann Neurol*. 2006; 59: 394-398.