

Enfermedad neuromuscular oculocraneosomática de Kearns-Sayre. A propósito de tres casos

R.M. RAMIÓ MASGRAU¹, A. CODINA PUIGGRÓS¹, C. NAVARRO²,
I. FERRER³, A. BARCELÓ⁴, A. FITÓ⁵, M. BOADA¹, A. DAVALOST¹ y
J. MATIAS-GUIU¹

(1) Sección de Neurología de la C.S. del Valle de Hebrón, Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona.

(2) Sección de Neuropatología. Departamento de Anatomía Patológica, C.S. del Valle de Hebrón.

(3) Sección de Neuropatología. Departamento de Anatomía Patológica, R.S. Príncipes de España, Hospitalet de Llobregat.

(4) Sección de Neurología de la R.S. Virgen del Lluç, Palma de Mallorca.

(5) Clínica Infantil, C.S. del Valle de Hebrón, Barcelona.

Agradecimientos: Agradecemos a las Dras. L. Guarnier y F. Boronat y al Dr. C. Permyer su magnífica colaboración en la asistencia a estos pacientes.

Agradecemos la colaboración indispensable de los Dres. J.M. Fernández y L. Montserrat autores de los estudios electromiográficos; y de los Dres. M.D. de la Calzada y M. Benito autores de los electroretinogramas y potenciales evocados.

Correspondencia: Dr. A. Codina Puiggrós
Sección de Neurología, C.S. Valle de Hebrón.
Pseo. del Valle de Hebrón, s/n.
Barcelona (32)

RESUMEN

Se describen tres pacientes de 9, 7 y 28 años, afectados del síndrome neuromuscular oculocraneosomático de Kearns-Sayre. A dichos enfermos se les ha practicado T.C. cerebral E.R.G., potenciales evocados visuales, acústicos troncoencefálicos y corticales exploraciones electromiográficas y neurográficas y biopsia muscular con estudios de microscopia óptica y electrónica. Se revisan los criterios clínicos y paraclínicos de esta afección, se comparan con los hallazgos de nuestros pacientes. Se discuten algunos criterios diagnósticos en relación con nuestros pacientes y con los hallazgos de la literatura.

SUMMARY

Three patients maged 7; 9 and 28 years afflicted with Kearns-Sayre oculocraneosomatic neuromuscular syndrome are describd. The explorations performed in these patients include: brain CT, ERG, visual evoked potentials as well as brainstem and cortical acoustic evoked potentials electromyographic and neurographic recordings and muscle biopsy studied with light and electron microscopy. The clinical and paraclinical criteria of this impairment are reviewed, and compared with the findings in our patients. Some diagnostic criteria are discussed related with our patinets and with the literature findings.

INTRODUCCION

En 1958 *Kearns* y *Sayre* describieron dos pacientes afectados de la siguiente triada: oftalmoplejia externa progresiva, retinitis pigmentaria y bloqueo cardiaco completo¹. Estos autores aportaron un total de nueve pacientes con dicha sintomatología^{2, 3}; y aunque la lista de entidades que cursan con oftalmoplejia externa progresiva es larga, como dijo el mismo *Kearns*: «...a pesar de la rareza de los hallazgos en estos pacientes, es difícil de creer que esta sea una asociación puramente casual»³. Desde entonces se han sucedido las aportaciones de nuevos casos más o menos similares, en total se calcula que existen unos 60 casos descritos^{4, 5, 6, 7}, todos ellos han ayudado

a perfilar el cuadro sindrómico por el cual reconocemos actualmente a esta afección (**Tabla I**).

El inicio de la sintomatología, unos autores lo sitúan después de los 20 años⁸, aunque la mayoría opinan que estos pacientes en la segunda infancia ya presentan síntomas⁶; el primer síntoma suele ser la oftalmoplejia. Es interesante citar que existe un paciente afecto del síndrome completo a excepción de la oftalmoplejia⁹. No existe predilección por ninguna raza⁶, y parece existir una preponderancia masculina, habiéndose citado dos niños por cada niña⁶. El tipo de herencia, aunque en general se acepta que se trata de casos esporádicos, se ha sugerido que pudiera existir una herencia autosómica recesiva⁶, o bien

TABLA I

(1) DATOS CLINICOS DEL SINDROME DE KEARNS-SAYRE:

Ptoxis palpebral
Oftalmoplejia externa progresiva
Retinitis pigmentosa
Proptosis
Opacidad corneal
Sordera neural
Alteración vestibular
Paresia facial periférica
Disfonia
Disfagia
Lengua pequeña
Retraso estaturó-ponderal
Paresia muscular de cinturas y tronco
Neuropatía periférica
Síndrome cerebeloso
Signos piramidales
Alteraciones mentales orgánicas
Hipertrocosis
Hipotensión ortostática
Epilepsia
Diabetes mellitus
Cifoescoliosis
Hipoplasia esmalte dentario
Tortícolis espasmódico
Temblor intencional y de actitud
Retraso puberal
Hipogonadismo primario

(2) DATOS PARACLINICOS DEL SINDROME DE KEARNS-SAYRE:

Alteración de la conducción cardíaca
Bloqueos atrio-ventriculares completos
Alteraciones del E.E.G.
Alteración de los potenciales evocados visuales, acústicos y corticales
Alteración de la onda b del electroretinograma
Atrofia cortical en la T.C.
Calcificación ganglios basales en la T.C.
Hipodensidad centro oval en la T.C.
Alteraciones neurógenas y miógenas en la E.M.G.
Hiperaldosteronismo
Hipoexcreción de 17-cetosteroides
Hipocalcemia transitoria
Hipokaliemia
Hipercolesterolemia
hiperproteinorraquia
Aumento de la IgG en el L.C.R.
Fibras «ragged-red», mitocondrias anómalas e inclusiones paracristalinas, en la biopsia muscular
Aumento de los enzimas musculares

una forma dominante con penetrancia incompleta y expresión variable¹⁰. Se conocen casos familiares de la enfermedad^{11, 12, 13}.

Esta afección ha sido denominada con diversos sinónimos: enfermedad neuromuscular oculocraneosomática⁸, enfermedad neuromuscular oculocraneoesquelética¹⁰, oftalmoplejia plus^{14, 15}, enfermedad neuromuscular oculocraneosomática con leucoencefalopatía y fibras «ragged-red»¹⁶, síndrome de *Kearns-Shy*¹⁷ y síndrome de *Kearns-Sayre*^{18, 19}.

En algunas ocasiones la evolución clínica progresiva de estos pacientes, con la aparición sucesiva de todos los signos y síntomas es lo que nos da el diagnóstico¹⁸.

Una de las pruebas diagnósticas que nos ayudará a clasificar a estos pacientes, cuando todavía no presenten la triada clásica, es la biopsia muscular. *Olson y cols.* fueron los primeros en llamar la atención sobre la presencia de fibras «ragged-red» en estos pacientes, aún cuando presentaban un déficit muscular mínimo²⁰.

La etiología de esta enfermedad es desconocida, aunque debido a las anomalías mitocondriales que se observan en los estudios histológicos^{20, 21, 22}, y a las alteraciones que se han descrito en los niveles de lactatopiruvato^{23, 24}, así como de los niveles de alanina en suero²⁴, diversos autores opinan que el trastorno primario residiría en una alteración del metabolismo del pirúvico, que se sitúa a nivel mitocondrial, con un desacoplamiento secundario de la fosforilización oxidativa^{5, 23, 24, 25, 26, 27, 28}.

El tratamiento será paliativo y sintomático, en función de las manifestaciones de cada caso. La detección precoz de los bloqueos cardíacos, mediante la práctica de E.C.G. seriados, es de vital importancia, pues dichos pacientes precisarán la colocación de un marcapasos. Debido a la alta incidencia de trastornos de la conducción cardíaca en estos pacientes, algunos autores preconizan la colocación de marcapasos profilácticos²⁹.

El pronóstico vital de estos pacientes dependerá del número y grado de manifestaciones; se han descrito fallecimientos y se conocen detalles necrópsicos de algunos casos^{1, 5}. Se ha hallado siderosis del glóbulus pallidus,

pérdida neuronal en el locus niger y el núcleo de VIII par, además de espongiosis en la sustancia blanca cerebral y cerebelosa. Los músculos extraoculares presentan alteraciones miopáticas^{1, 5}.

Por otra parte, los estudios con microscopía electrónica han evidenciado que estos pacientes pueden presentar alteraciones mitocondriales, no sólo a nivel de musculatura esquelética, sino también en la piel¹⁷, las glándulas sudoríparas⁸, el hígado¹⁴ y el cerebelo³⁰.

En este trabajo se estudian tres pacientes afectos de este síndrome, con distintos grados de evolución.

Caso n.º 1

J.A.T.V. (Hta. N.º: 242.878). Se trata de un paciente visto por primera vez el 8/I/80 a la edad de 9 años, por un cuadro de ptosis palpebral y ataxia progresivos.

Entre sus antecedentes familiares tan solo destacan el padre de 58 años afecto de temblor esencial; madre de 51 años sana en la actualidad, tuvo dos abortos al 3.º y 2.º mes de gestación, antes del embarazo de nuestro paciente; dos hermanas de 22 y 21 años, ambas presentan temblor esencial. No existen antecedentes de enfermedades neuromusculares ni consanguinidad.

El niño es fruto de un embarazo bien tolerado y de parto hospitalario eutócico y a término. Al nacer pesó 3.800 gr. El desarrollo psicomotor fue normal y la pauta de inmunizaciones correcta.

Entre sus antecedentes patológicos figura una gastroenteritis con deshidratación a los tres años, varicela con encefalitis varicelosa, que remite sin dejar secuelas, a los cinco años, apendicectomía a los seis años, meningitis bacteriana aguda a los ocho años, frecuentes viriasis del aparato respiratorio.

La enfermedad actual se inició a los 6 años de edad; un año y medio después de haber aquejado la encefalitis varicelosa, con ptosis palpebral derecha, hemeralopia, nictalopia, fotofobia, trastornos de la coordinación en extremidades superiores y temblor de actitud en manos, que aumentaba con el stress afec-

tando también a la extremidad cefálica y tronco. Desde entonces la familia aprecia una lentificación importante del desarrollo estaturponderal.

En el transcurso del año siguiente la ptosis palpebral aumentó de intensidad y se hizo bilateral, añadiéndose además estrabismo y diplopía ocasional. Unos meses antes de acudir a la consulta inicia un cuadro de ataxia.

El paciente no refería síntomas de fatigabilidad; la ptosis inicialmente era más manifiesta por las mañanas y mejoraba a lo largo del día, para posteriormente permanecer estacionaria, con el transcurso de los meses. No relataba disfagia. Todo ello no le había impedido realizar una vida relativamente normal, seguía una escolaridad adecuada para su edad aunque con cierta dificultad.

La exploración reveló un paciente vigil, algo irritable, introvertido, poco colaborador, con aspecto hipotrófico por disminución del



Fig. 1.: Aspecto del paciente nº 1, afecto de retraso estaturponderal.



Fig. 2.: Facies del caso nº 1, afecto de ptosis palpebral y oftalmoplejia externa progresiva.

panículo adiposo e hipotrofia de las masas musculares (Fig. 1), con un retraso estaturponderal: talla 1,20 m. (-3 S.D.), peso 19 kg., perímetro craneal 51 cm. ($-1/2$ S.D.), con discreta hipertrichosis en las cuatro extremidades. No se observaban malformaciones, no se palpaban adenopatías ni visceromegalias, la auscultación cardiorrespiratoria fue normal. La tensión arterial fue de 85/40 mm. Hg. en decúbito y de 80/50 mm. Hg. en sedestación.

El examen neurológico mostró un paciente bien orientado, con las funciones nerviosas superiores conservadas, voz escandida, oftalmoplejia extrínseca bilateral con conservación de la abducción del ojo derecho, ptosis palpebral bilateral (Fig. 2), reflejos fotomotor y consensual conservados. El F.O. mostraba una retinitis pigmentaria (Fig. 3). El examen oftalmológico identificó una degeneración ta-

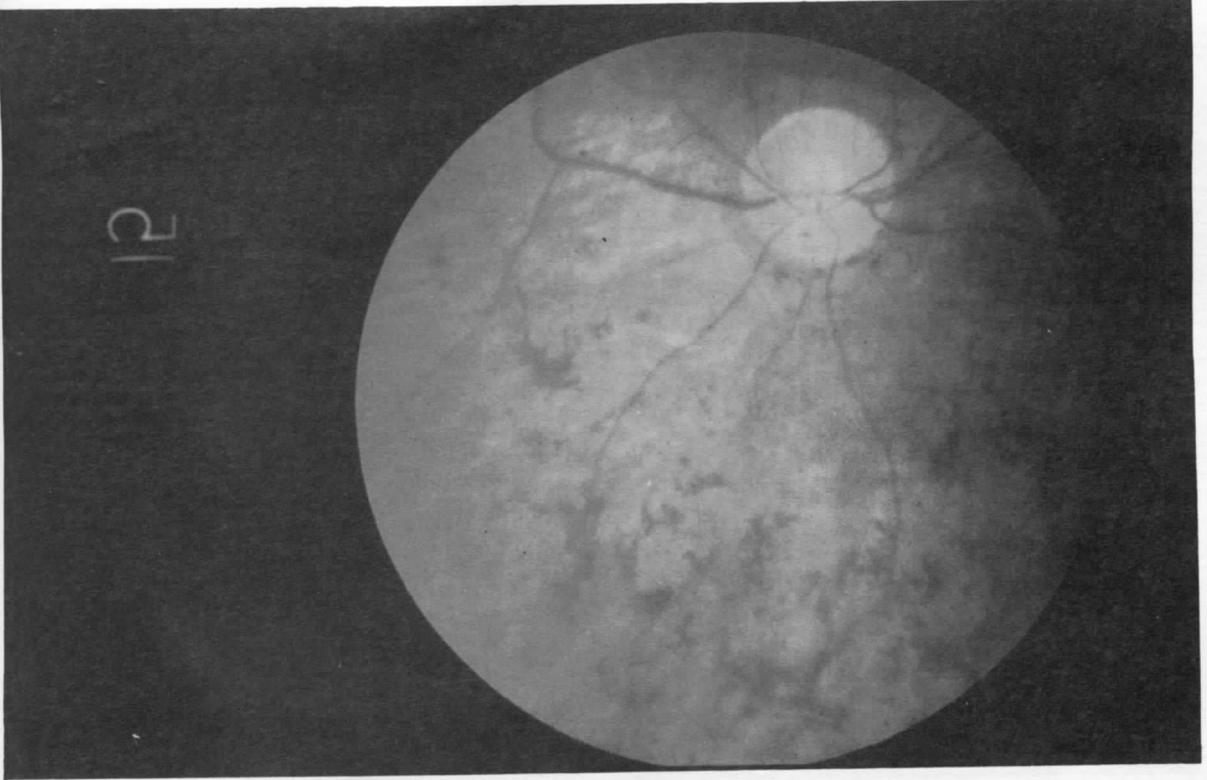


Fig. 3.: Fondo de ojo del caso n° 1, adviértase la retinopatía pigmentosa.

petorretiniana de tipo pigmentario (*Dr. Arumi*). Existía hipoacusia bilateral, déficit de los músculos orbicular de los párpados, de los labios y flexores de la cabeza, el resto del balance muscular era normal a pesar de la hipotrofia de las masas musculares, existía una leve hipotonía global, el signo de Gowers era negativo. Presentaba una manifiesta ataxia de tipo cerebeloso, con dismetria y adiadococinesia bilateral; además de un ostensible temblor de actitud en extremidades superiores. Las pruebas de Mingazzini superior e inferior y de Barré fueron negativas. Las sensibilidades táctil, termoalgésica, palestésica y artrocinética estaban conservadas. La prueba de Romberg fue negativa. Los reflejos musculares profundos y los cutaneoabdominales estaban presentes y eran simétricos, los cutaneoplantares eran en flexión. El reflejo masesterino estaba exaltado y el nasopalpebral era agotable.

Se practicaron radiografías de cráneo, tórax y E.C.G. que fueron normales; en la análi-

tica standard de sangre tan sólo destaca una hipercolesterolemia de 200 mg/ %, el protei-nograma electroforético y las inmunoglobulinas mostraron valores dentro de la normalidad. La determinación de L.H., F.S.H., T₃, T₄, T.S.H. y A.C.T.H. fue normal. El estudio de histocompatibilidad en linfocitos dio el resultado de: A2, B5 (w4), B44¹² (w4). El estudio bioquímico del líquido cefalorraquídeo fue el siguiente, proteínas: 133 mg/dl, glucosa: 54 mg/ % y 8 leucocitos/mm³ (54 % polimorfonucleares y 46 % linfocitos), la dosificación de inmunoglobulinas mostró un aumento de las Ig G = 11 mg/dl. El estudio psicológico mostró que se trataba de un niño con un nivel intelectual «border-line», con un C.I. verbal de 77 en la escala de inteligencia de Wechsler para niños, introvertido, con un elevado nivel de ansiedad. El E.E.G. mostró descargas irritativas de probable origen centroencefálico, el E.C.O. está centrado. La T.C. cerebral fue normal. El electrorretinograma fue francamente patológico en ambos

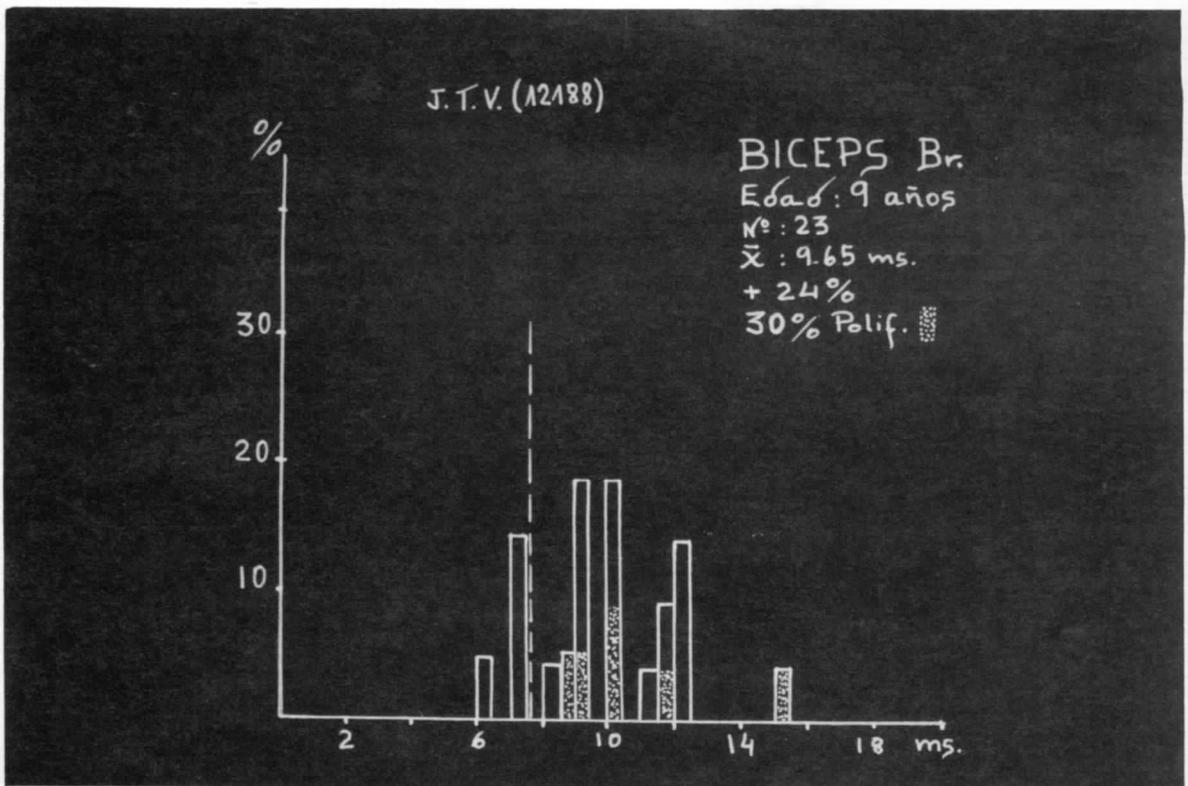


Fig. 4.: Histograma del estudio electromiográfico realizado al caso nº 1.

ojos, con gran desestructuración de las ondas; para la luz roja no se obtuvo respuesta. Los potenciales evocados acústicos troncoencefálicos, los acústicos corticales y los visuales, presentaban un marcado deterioro de su morfología, siendo los últimos los que presentaban relativamente una mejor estructuración aunque de bajo voltage.

Se practicó estudio electromiográfico de los músculos biceps braquial, primer interóseo dorsal, tibial anterior y cuadriceps, todos ellos del lado derecho. No se registró actividad espontánea en ninguno de ellos y los patrones voluntarios al máximo esfuerzo fueron de interferencia o de interferencia incompleta. En el biceps braquial se aislaron 22 potenciales de unidad motora y se realizó un histograma (Fig. 4), la duración media de los mismos fue de 9,6 mseg. lo que se desvía en un 23 % de la media normal para dicho músculo y edad del paciente; el 30 % de potenciales fueron polifásicos. La neurografía sensi-

tiva, motora y mixta del nervio mediano derecho estuvo dentro de los límites de la normalidad. Se practicó un recuento de 50 unidades motoras en eminencia tenar derecha, hallándose un voltage medio de 55,5 micro V. y un máximo de 2.800 micro V. En conjunto, esta exploración resultó sugestiva de proceso neurológico con afectación exclusiva de motoneurona.

Se procedió a la práctica de biopsia de músculo gemelo derecho, se realizaron tinciones con H.E., N.A.D.H., ATP asa pH 9,4; 4,6; 4,3; P.A.S., Sudán Negro, S.D.H. y tricrómico de Engel, el estudio con microscopio óptico mostró la atrofia aislada de un pequeño número de fibras con contornos angulados o redondeados, sin formación de pequeños o grandes grupos, ausencia de atrofia selectiva. Con tricrómico de Engel y N.A.D.H. se teñían unas imágenes semilunares subsarcolémicas, en el 80 % de las fibras, por aumento de la actividad oxidativa en dichas áreas (Fig.

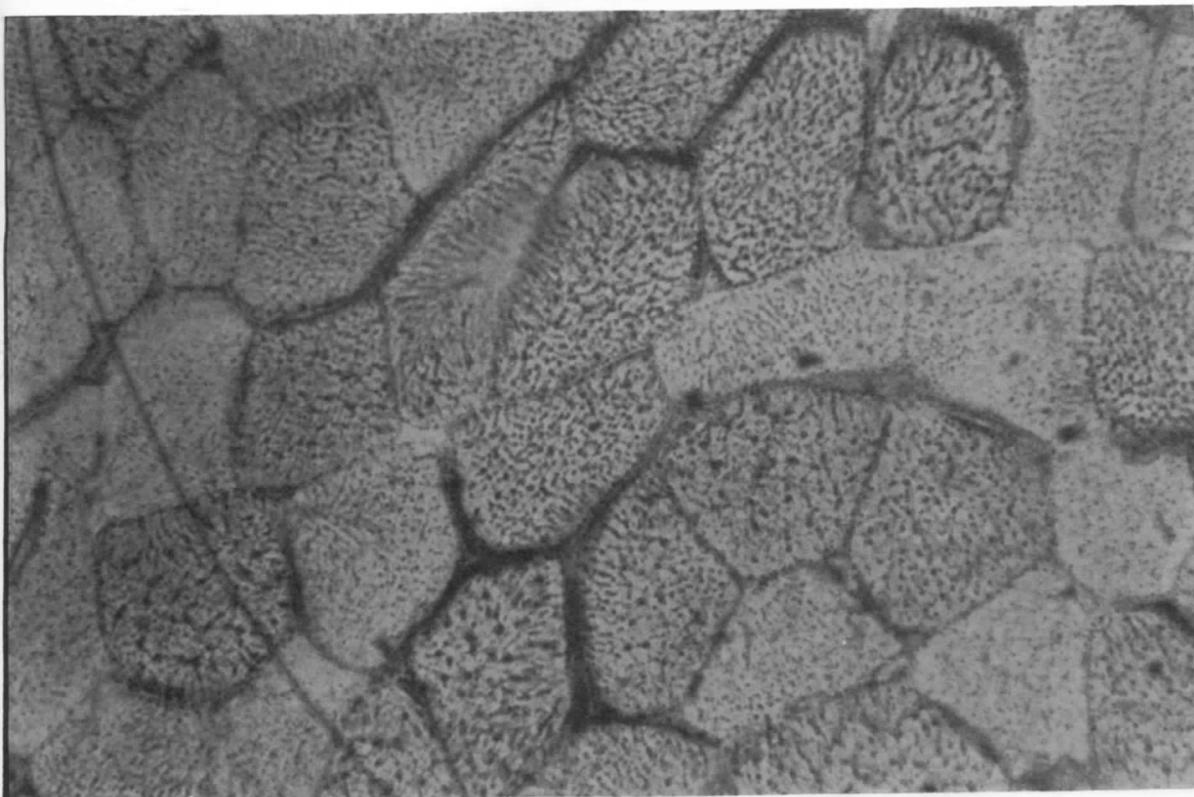


Fig. 5.: Estudio a microscopia óptica de la biopsia muscular del caso n° 1, tinción con N.A.D.H. Se observan fibras «ragged-red» en el 80 % de las fibras.

5). Con S.D.H. se observaba un patrón semejante al indicado, lo que prueba el origen mitocondrial de la actividad oxidativa, todo ello es compatible con las denominadas fibras «ragged-red». En la microscopia electrónica se observaron anomalías mitocondriales, tanto por su número como por sus características morfológicas, existían mitocondrias gigantes con proliferación concéntrica de las crestas de la membrana interna (Fig. 6), en los cortes transversales del músculo podían verse acúmulos subsarcolémicos de mitocondrias semilunares o alargadas (Fig. 7), con gran frecuencia dichos acúmulos contenían inclusiones paracrystalinas, colocadas de forma anárquica (Fig. 8) o bien con una distribución lineal, simulando la imagen de «rail de tren» (Fig. 9).

El paciente ha presentado un curso clínico evolutivo, aumentando en intensidad toda su sintomatología; el control de E.C.G. realizado ocho meses más tarde mostró un blo-

queo de rama derecha con trastorno difuso de la repolarización (Fig. 10).

Caso n.º 2

F.J.P.C. (Htª n° 97.057). Se trata de un paciente de 7 años de edad, sin antecedentes familiares de epilepsia, retraso psicomotor, ni consanguinidad. El niño es fruto de un primer embarazo que cursó con hiperemesis y con movimientos fetales al 6º mes; el parto fue hospitalario y a término, sin anoxia connatal ni ictericia; el peso al nacer fue de 3.200 gr. El niño recibió lactancia materna durante dos meses y artificial después, ambas fueron bien toleradas. Las inmunizaciones fueron correctas y entre sus antecedentes patológicos tan sólo figuran: sarampión a los 18 meses, varicela a los 4 años y tos ferina a los 5 años.

El desarrollo psicomotor inicialmente se consideró normal, presentando sonrisa social

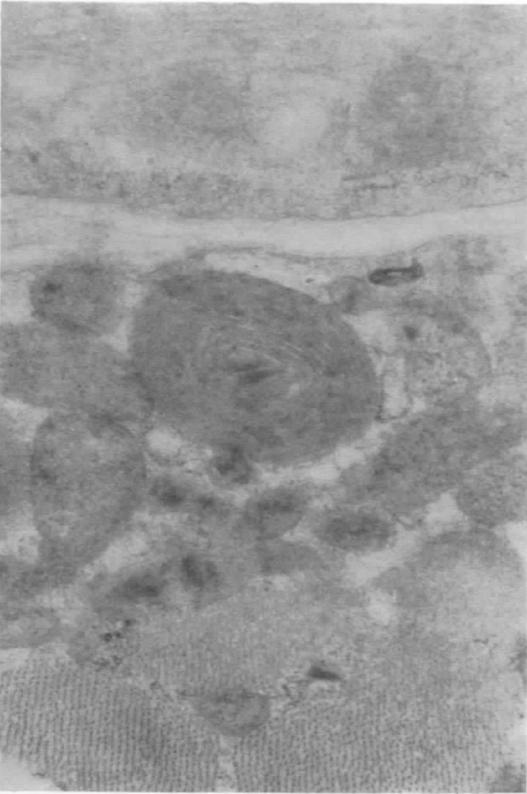


Fig. 6.: Caso nº 1, estudio al m.e., mitocondria muscular. Se observa el crecimiento concéntrico de las crestas de la membrana interna.

al segundo mes, control cefálico al tercer mes, sedestación autónoma al noveno mes e iniciando la deambulacion a los 14 meses, el lenguaje fue normal.

A los dos años de vida los padres advirtieron una disminucion de la fuerza muscular, con dificultad para correr y para subir escaleras, por lo cual se le practicó un estudio tiroideo y una T.C. cerebral, siendo ambas normales, no pudiendose establecer el diagnóstico. El déficit motor fue lentamente progresivo pero no le impedía realizar una vida normal.

El día 16/IX/81, a la edad de 7 años, el paciente ingresó en el Servicio de Urgencias por haber presentado convulsiones tónico-clónicas generalizadas, la exploración mostraba un niño estuporoso y apirético, con aspecto hipotrófico, la auscultación cardiorrespiratoria y la palpación abdominal fue nor-

mal; la analítica standard de sangre, enzimas hepáticos, glucosa, urea, calcio, potasio, magnesio y fósforo fueron normales; la L.D.H. total fue de 408 u./ml y la C.P.K. de 257 u./ml.

El niño se recuperó fácilmente del estado postcrítico, la exploración entonces nos mostró un niño vigil y colaborador, con un peso de 13 kg, y una talla por debajo del tercer percentil (106 cm.), el perímetro craneal era de 48 cm (-2 S.D.); mostraba un hirsutismo importante de claro predominio en la espalda (**Fig. 11**), no existían adenopatías ni visceromegalias, presentaba una marcha «de pato», existía un signo de Gowers positivo, así como una ptosis palpebral bilateral (**Fig. 12**) con limitación de la motilidad ocular extrínseca y conservación de la intrínseca, paresia facial periférica bilateral, el resto de los pares craneales, el fondo de ojo y las pruebas cerebelosas eran normales; se apreciaba una hipotrofia de las masas musculares con predominio en la cintura escapular, con tono conservado; presentaba una paresia de los músculos flexores de la cabeza, así como de la musculatura de la cintura escapular, pelviana y flexores de las extremidades superiores, con conservación de la fuerza distal en extremidades inferiores. Existía una arreflexia muscular profunda global, a excepción de los reflejos aquileos que estaban presentes; los reflejos cutaneoabdominales estaban presentes y los cutaneoplantares en flexión bilateral. Las sensibilidades artrocinética, palestésica, táctil y termoalgésica estaban conservadas.

Se practicaron radiografías de cráneo y tórax, proteinograma electroforético, analítica standard de orina, aminoaciduria y E.C.G., siendo todo ello normal. El estudio bioquímico y las inmunoglobulinas del líquido cefalorraquídeo también estaban dentro de los límites de la normalidad.

El E.E.G., realizado en vigilia, mostró una actividad basal en frecuencias theta dominantes de elevado voltage; apareciendo una focalidad en el área temporooccipital del hemisferio derecho, constituida por puntas de 2-3 c/s de elevados voltages, en oposicion de fase y que no varía con la hiperpnea. La T.C. cerebral fue normal.

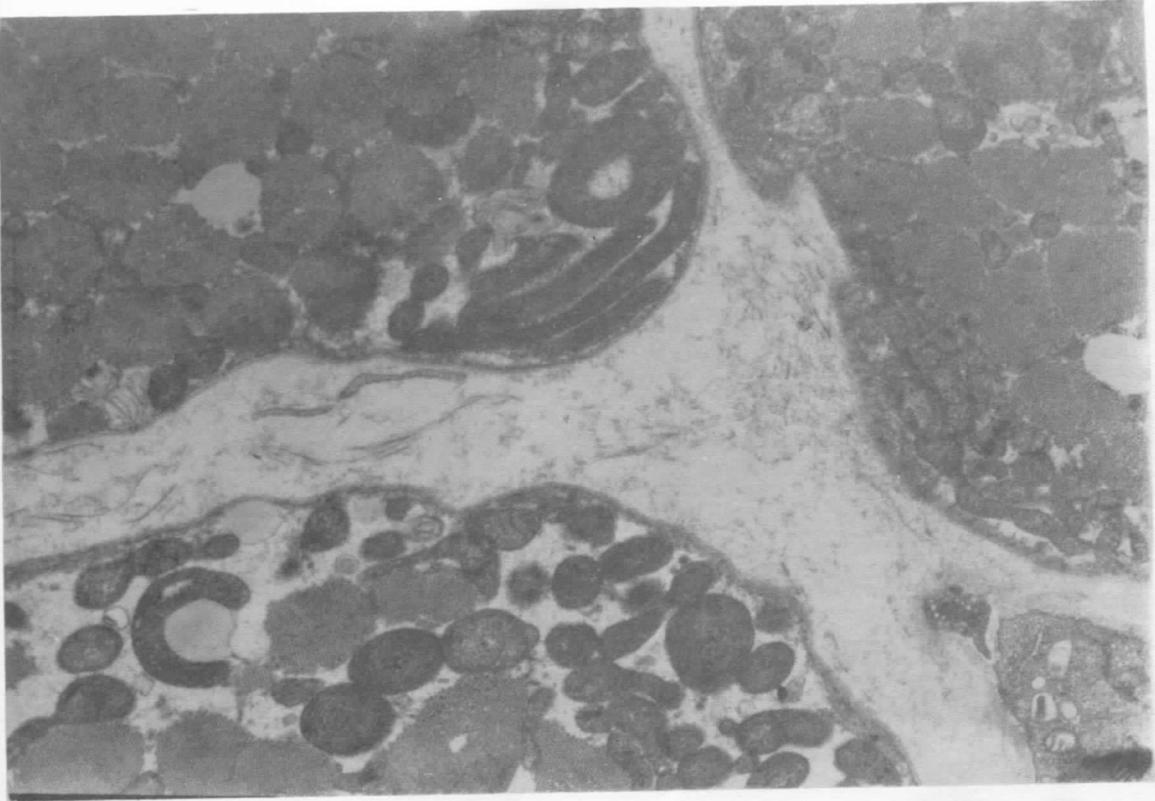


Fig. 7.: Caso nº 1, estudio al m.e. de biopsia muscular, corte transverso; se observan acúmulos subsarcolemmáticos de mitocondrias de morfología anómala.

Se realizó una nueva determinación de los enzimas musculares siendo la C.P.K. de 669 u/ml y la L.D.H. total de 660 u.u./ml, con los siguientes valores isoenzimáticos:

- L.D.H.₁=32,8 %;
- L.D.H.₂=28,4 %;
- L.D.H.₃=20,8 %;
- L.D.H.₄=10,2 % y
- L.D.H.₅=7,8 %.

Se practicó estudio electromiográfico de los músculos biceps braquial, primer interóseo dorsal, deltoides, tibial anterior y orbicular de los párpados y de los labios, todos ellos del lado derecho. En los tres primeros músculos se registró discreta actividad fibrilar en reposo. Los patrones de actividad voluntaria mostraron una interferencia completa al máximo esfuerzo con voltajes entre 1 y 2 mV. Lo más destacable de los patrones electromiográficos era el claro aumento de potenciales

de unidad motora polifásicos, algunos de ellos de gran duración, con múltiples puntas con separación entre ellas de hasta 15 ms., sin fenómenos de «Jitter» evidentes. Los P.U.M. simples aislados fueron de duración normal.

Se practicó neurografía sensitiva del nervio mediano derecho y neurografía motora del nervio cubital derecho, mostrando ambos estudios unos valores dentro de los límites de la normalidad.

La estimulación del nervio facial en pretrago evocó, tanto en orbicular de los párpados como en orbicular de los labios, un potencial motor muy heterogéneo con puntas muy alargadas pero con tiempo de conducción global de 3 y 3,5 ms. respectivamente en orbicular de los párpados y de los labios. No se obtuvo componente R₁ en el orbicular de los párpados y el componente R₂ aparecía a los 43 ms. con un voltaje claramente disminuído. En

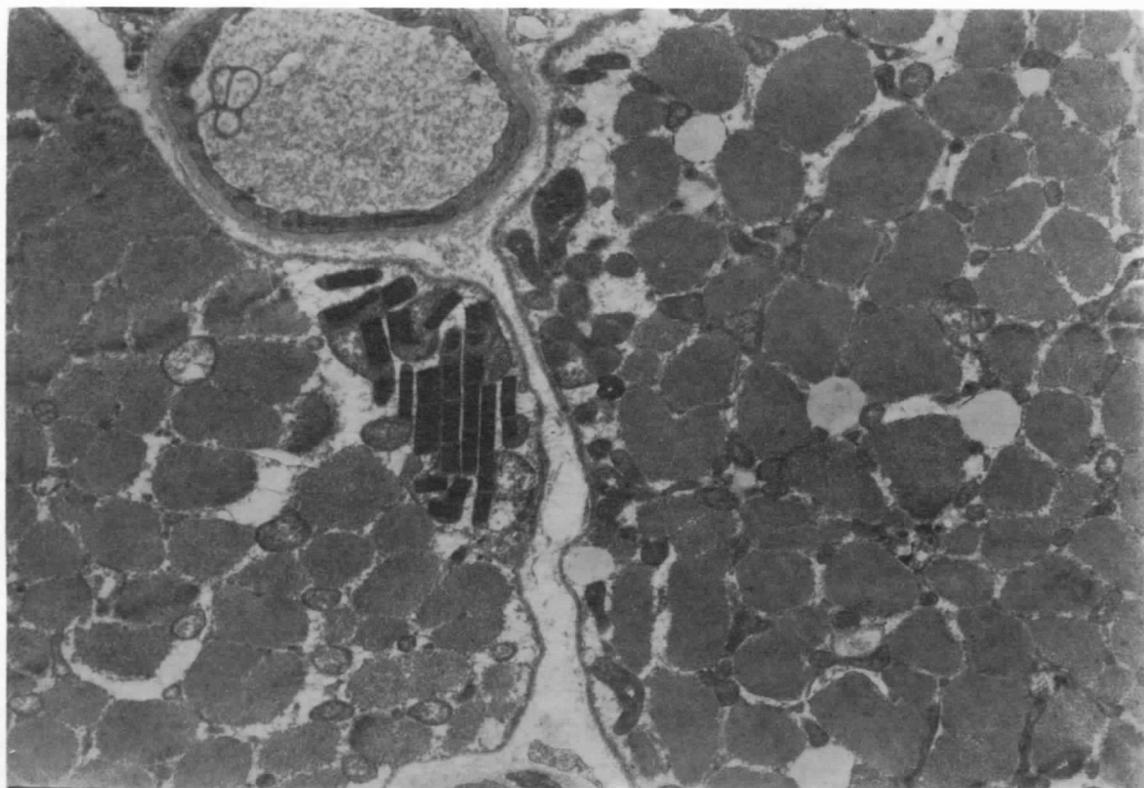


Fig. 8.: Caso nº 1, estudio al m.e. de biopsia muscular, corte transverso. Se observan acúmulos subsarcolémicos de mitocondrias con inclusiones paracristalinas.

resumen, este estudio resultó claramente patológico, pero inespecífico, con datos sugestivos de proceso neurógeno a nivel facial y con un aumento de P.U.M. polifásicos y de gran duración, en el resto de la musculatura.

Se procedió a la práctica de una biopsia del músculo deltoides izquierdo, dicha muestra fue tecnicada con H.E. y tinciones histoenzimáticas no mostrando ningún dato patológico al microscopio óptico. Los estudios ultraestructurales, mediante microscopía electrónica, pusieron de manifiesto la existencia de anomalías mitocondriales. La Fig. 13 corresponde a un corte transverso de músculo esquelético donde se observan acúmulos subsarcolémicos de mitocondrias, las cuales son de tamaño y forma irregulares y presentan vacuolizaciones e inclusiones densas en su interior (flechas), en otro corte podemos observar un tipo distinto de inclusiones, las denominadas inclusiones paracristalinas (Fig.

14) que pueden ocupar la casi totalidad de la mitocondria, deformándola (flecha); también se hallaron mitocondrias gigantes en posición subsarcolémica (Fig. 15) junto a otras mitocondrias de tamaño y aspecto normal (flechas pequeñas), dichas anomalías consistieron en ribetes periféricos densos y en proliferación de crestas en forma de haces de membranas paralelas (flechas grandes).

Se practicaron potenciales evocados visuales, ambas respuestas occipitales mostraron una correcta diferenciación de las ondas III y VII, mientras que el resto de las ondas no se pudieron individualizar adecuadamente debido a la desestructuración de la respuesta.

El electroretinograma mostró ondas de latencia normal pero de morfología irregular en el ojo derecho, mientras que en el izquierdo la onda b fue menos amplia que la onda a, ambas con una latencia normal.

El estudio paidopsiquiátrico de su afectivi-

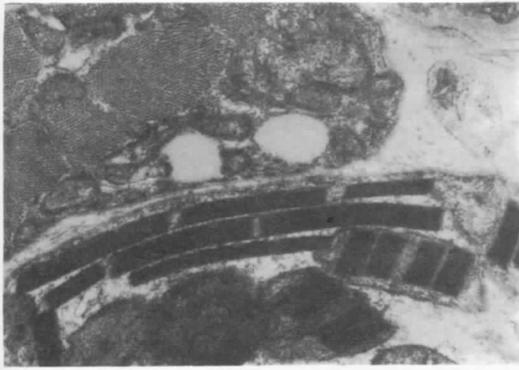


Fig. 9.: Caso nº 1, estudio al m.e. de biopsia muscular, corte transverso. Se observan inclusiones paracrystalinas, las unas intramitochondriales y las otras extramitochondriales ofreciendo la imagen en «rail de tren».

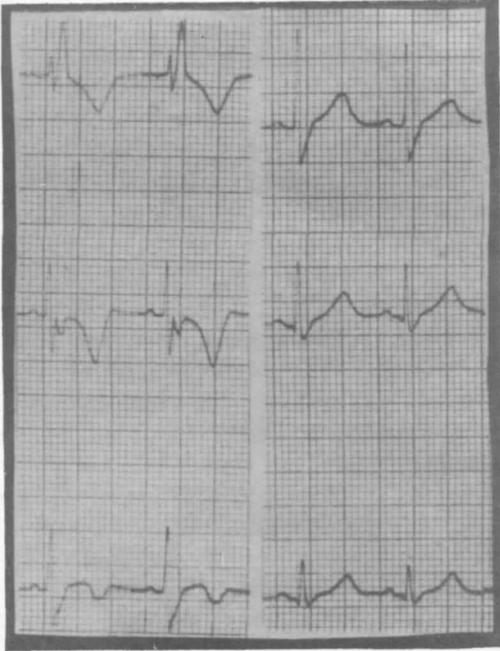


Fig. 10.: E.C.G. de caso nº 1, se observa un bloqueo parcial de rama derecha del haz de Hiss, con trastornos de la repolarización.

dad, maduración del lenguaje y nivel de inteligencia fue considerado como normal (C.I.=91).

El niño fue dado de alta con el diagnóstico de enfermedad oculocraneosomática de Kearns-Sayre, se planearon controles clínicos seriados así como E.C.G. seriados.

El paciente ha ingresado en dos ocasiones más, en el Servicio de Urgencias, debido a que ha presentado varias crisis convulsivas tónico-clónicas en extremidades izquierdas, de tres minutos de duración, con cianosis y sialorrea, así mismo presentó una nueva crisis tónico-clónica generalizada. Recibe tratamiento anticonvulsivo con Fenobarbital a la dosis de 4,5 mg/kg/d.

Desde el punto de vista clínico el niño presenta en la actualidad la misma exploración neurológica citada anteriormente, pero se ha hecho más evidente la atrofia de las masas musculares, agravándose con ello el déficit motor. Los controles de E.C.G. continúan siendo normales. Los registros seriados de E.E.G. revelan la persistencia de una focalidad en hemisferio cerebral derecho; finalmente los enzimas musculares C.P.K. y



Fig. 11.: Caso nº 2, afecto de retraso estaturoponderal, hipotrofia de las masas musculares e hipertrichosis en dorso.

L.D.H. continúan mostrando valores claramente patológicos.

Caso n.º 3

L.A.B. (Htª N.º 72.064). Enferma vista por primera vez el 12/III/81 a la edad de 28 años, para estudio de su afección.

Entre sus antecedentes familiares destaca el abuelo y una tía diabéticos insulino-dependientes, otros dos tíos fallecidos de forma súbita por causa desconocida; no existe consanguinidad.

La paciente es fruto de un embarazo bien tolerado, parto eutócico y a término; peso al nacer 2.700 gr., recibió lactancia materna. El desarrollo psicomotor fue normal, inició la deambulación autónoma a los 11 meses. La niña recibió una escolarización normal. Pre-



Fig. 12.: Facies del paciente nº 2 con ptosis palpebral bilateral.

sentó la telarquía a los 13 años y la menarquia a los 15 años, siempre ha tenido ciclos irregulares.

Entre sus antecedentes patológicos figura una diabetes diagnosticada a los 13 años, por un cuadro de polidipsia y polifagia, presentando a los pocos días un coma cetoacidótico. Recibe tratamiento con insulina.

La enfermedad actual se inicia a los 13 años, en que la niña tiene serios problemas escolares y los padres observan la ptosis palpebral, oftalmoplejia y adelgazamiento progresivos. Se le practicó un estudio de coeficiente de inteligencia que objetivó un retraso mental, con mentalidad correspondiente a 9 años.

Desde dicha edad la niña presentó disminución progresiva de la agudeza visual, que no mejora con corrección óptica; la oftalmoplejia cursa sin diplopia, también relata episodios esporádicos de disfagia. No han apreciado cambios en el tono de voz. La niña presentó un gran enlentecimiento de su ritmo de desarrollo corporal; a los 26 años inicia hipoacusia progresiva, sin acúfenos ni vértigo rotatorio.

El 12/CII/80 presentó dos pérdidas bruscas de conciencia de pocos minutos de duración, con recuperación rápida acompañada de disminución de la frecuencia cardiaca. Fue diagnosticada de bloqueo A-V completo por lo cual se procedió a la colocación de un marcapasos.

Durante su ingreso en la Sección de Neurología, la exploración evidenció una paciente con retraso estaturoponderal, vigil, orientada, con funciones nerviosas superiores conservadas, con ptosis palpebral bilateral, enoftalmia, oftalmoplejia externa completa, incluidos los movimientos oculocefálicos y la convergencia, reflejos fotomotor y consensual conservados; en el fondo de ojo se evidenció una retinitis pigmentosa. Existía una paresia facial periférica bilateral y una hipoacusia bilateral, la exploración del resto de pares craneales era normal. No existía síndrome meníngeo, el balance muscular fue normal, así como las pruebas de coordinación y las sensibilidades táctil, termoalgésica, artrocinética y palestésica. Los reflejos muscu-

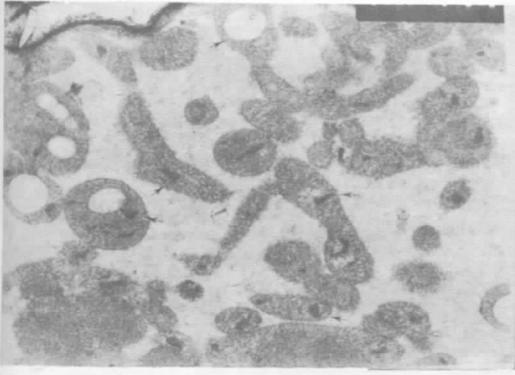


Fig. 13.: Caso n° 2, estudio al m.e. de biopsia muscular, corte transverso. Se observan acúmulos de mitocondrias anómalas con inclusiones densas y vacuolas (flechas).

lares profundos estaban presentes y simétricos, y el reflejo cutaneoplantar era en flexión.

El coeficiente de inteligencia fue de 65.

Las radiografías de cráneo y tórax fueron normales, en la analítica standard de sangre tan solo destacaba una hiperglucemia de 326 mg/dl, el proteinograma electroforético y los niveles de T₃, T₄ y T.S.H. estaban dentro de la normalidad. La serología luética fue negativa.

El estudio bioquímico del L.C.R. fue el siguiente: glucosa 165 mg/dl, proteínas totales 230 mg/dl, leucocitos 2/mm³.

El E.E.G. mostró un trazado de bajo voltaje, con una actividad bioeléctrica de fondo deficiente en frecuencia y estructuración, en relación a los patrones standard de la normalidad. La T.C. cerebral evidenció una moderada atrofia cerebral de predominio cortical.

Los potenciales evocados visuales y los acústicos troncoencefálicos estaban muy alterados tanto en su morfología como en su latencia, en estos últimos se hacía difícil reconocer sus componentes. Los potenciales evocados acústicos corticales se hallaban dentro de la normalidad.

Se practicó estudio electromiográfico de los músculos bíceps braquial, tibial anterior y orbicular de los párpados, todos ellos del lado derecho. No se registró actividad espontánea en reposo en ninguno de ellos. Los patrones voluntarios de bíceps braquial y tibial anterior fueron discretamente deficitarios con un cierto aumento de los polifásicos; por el con-

trario el registro del orbicular de los párpados fue claramente patológico, con una disminución global de la amplitud y una interferencia fácil a los mínimos esfuerzos, los P.U.M. eran de duración breve y a menudo polifásicos. Se realizó estudio neurográfico de los nervios mediano y sural de ambos lados y de los nervios radial, cubital y ciático poplíteo externo de lado derecho, estando todos los valores dentro de los límites de la normalidad.

Los estudios de microscopia óptica y electrónica que se efectuaron, de la biopsia muscular de esta paciente, no mostraron ningún dato patológico.

DISCUSION

La **Tabla II** resume los hallazgos clínicos y paraclínicos de nuestros tres pacientes. En primer lugar vemos que la triada clásica tan solo la cumplen dos de ellos, el caso n.º 2 no presenta retinitis pigmentosa ni trastornos de la conducción cardíaca; sin embargo se objetiva en él un trastorno de la respuesta electroretinográfica, método precoz de detección de una afectación de la retina, como ya ha sido descrito por otros autores^{14, 31}, haciendo énfasis en la desestructuración precoz de la onda b, como ocurren el caso n.º 2. El registro de la conducción cardíaca en el caso n.º 1 fue normal en la primera exploración y mediante controles seriados de E.C.G. asistimos al viraje patológico, hecho por otra parte frecuente en estos pacientes¹⁸, creemos que el

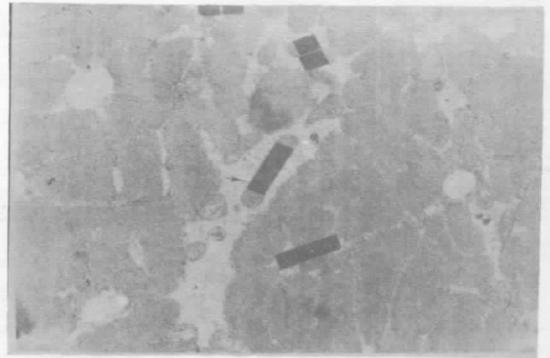


Fig. 14.: Caso n° 2, corte transverso de biopsia muscular, al m.e. Se observan inclusiones paracristalinas intramitocondriales (flechas) y extramitocondriales.

TABLA II

	Caso nº 1	Caso nº 2	Caso nº 3		Caso nº 1	Caso nº 2	Caso nº 3
Ptosis y O.E.P.	+	+	+	Hipercolesterolemia	+	—	—
Retinitis pigmentosa	+	—	+	Hiperproteinorraquia	+	—	+
Alteración del E.C.G.	+	—	+	Hipergamma en L.C.R.	+	—	—
Hemeralopia	+	—	—	Función tiroidea	N	N	N
Sordera neural	+	—	+	Elevación enzimas musculares	—	+	—
Paresia facial	+	+	+	Alteraciones en la T.C. cerebral	—	—	+
Paresia muscular proximal	—	+	—	E.E.G. alterado	+	—	+
Disfagia	—	—	+	E.R.G. alterado	+	+	0
Sindr. cerebeloso	+	—	—	P.E.V. alterados	+	+	+
Temblor intencional y de actitud	+	—	—	P.E.A. alterados	+	0	+
Retraso estaturponderal	+	+	+	P.E.C. alterados	+	0	—
Hipertricosis	+	+	—	E.M.G. alterado	+	+	+
Epilepsia	—	+	—	Neurografía	N	N	N
Diabetes mellitus	—	—	+	Fibras «ragged-red»	+	—	—
				Anomalías mitocondriales	+	+	—

Significado de las abreviaturas:

O.E.P. = Oftalmoplejia externa progresiva.
 P.E.V. = Potenciales evocados visuales.
 P.E.A. = Potenciales evocados acústicos troncoencefálicos.
 P.E.C. = Potenciales evocados acústicos corticales.

N = Normal.
 — = Presente.
 — = Ausente.
 0 = No se ha estudiado.



Fig. 15.: Caso nº 2, se observan mitocondrias gigantes con ribetes periféricos densos y crestas en forma de haces de membranas paralelas (flechas grandes), junto a mitocondrias de tamaño y aspecto normal (flechas pequeñas).

caso nº 2 debido a su corta edad no presenta todavía bloqueo pero no se puede descartar la posibilidad de que se detecte más adelante. Recordemos que el caso nº 3 presentó el bloqueo cardiaco a los 26 años. El tipo de trastorno de la conducción cardiaca que pueden presentar estos enfermos es muy variable: B.P.R.D.H.H., síndrome de W.P.W., B.A.-V. etc.^{7, 29, 32, 33}; a menudo siguen un curso subclínico hasta llegar al bloqueo completo, que es la causa de muerte más frecuente en estos pacientes.

El caso nº 2 presenta un patrón clínico miopático, con una elevación de las enzimas musculares, hecho descrito por Julien y cols.³⁴, entre otros.

Quisieramos resaltar la hipertricosis que presentaban los casos 1 y 2; por ser este un hallazgo de relativa infrecuencia en la segunda infancia, creemos que esto le confiere un mayor valor semiológico.

El caso n° 1 inició su sintomatología un año y medio después de padecer una encefalitis, este antecedente figura con cierta frecuencia en estos pacientes. El caso n° 3 inició su enfermedad coincidiendo con el diagnóstico de su diabetes mellitus; la alteración del metabolismo de los carbohidratos ha sido considerada recientemente como uno de los componentes de este síndrome³⁵, aunque ya había sido descrito anteriormente³⁶. Por otra parte, el caso n° 1 presentaba una hipercolesterolemia, dato que no hemos podido hallar citado en ningún otro enfermo, pero que creemos formaría parte del cortejo de trastornos metabólicos que estos pacientes pueden padecer^{6, 34, 35}.

Aunque no posee valor estadístico, es interesante citar que estos tres pacientes se adaptan a los criterios de predominio masculino de la enfermedad, dos enfermos por cada enferma⁶.

Los hallazgos electromiográficos han resultado algo inespecíficos, pero no por ello menos sorprendentes, si pensamos en la correlación clínica de cada caso. Estos pacientes han sido descritos con patrones tanto miógenos^{14, 34} como neurógenos¹⁴, tal como ocurre con estos tres enfermos. Se han efectuado estudios bioquímicos que demuestran la indemnidad funcional de la placa motriz³⁷.

Los resultados de la T.C. cerebral tan solo en el caso n° 3 han sido patológicos; pensamos que ello podría ser debido a ser esta la enferma más evolucionada de los tres. Los hallazgos de otros autores parecen confirmar dicha hipótesis, *Bertorini y cols.* describen 13 pacientes estudiados mediante T.C. observando hallazgos patológicos en ocho de ellos; los tres más afectados clínicamente mostraban una hipodensidad del centro oval¹⁶. Otros autores han descrito una atrofia cortical difusa y moderada²¹. *Carboni y cols.* hallaron una calcificación de la cabeza de ambos núcleos caudados¹⁹.

Uno de los puntos más conflictivos de estos tres pacientes podrían ser los hallazgos anatómopatológicos, pues aunque el caso n° 1 presenta fibras «ragged-red» y mitocondrias anormales; en el caso n° 2 tan solo se observan anomalías en la microscopia electrónica. El caso n° 3, a pesar de cumplir todos los requisitos clínicos para ser incluido en el síndrome de «oftalmoplejia plus», no presenta anomalías histológicas. Nos parece por todo ello que la normalidad de una sola biopsia no puede ser criterio excluyente de este síndrome y que tal vez en el caso 3 la anomalía mitocondrial se limitaría a un trastorno del metabolismo sin repercusión estructural. Algunos autores opinan que las fibras «ragged-red» no representarían la manifestación de un proceso patológico único²².

Por otra parte, se han descrito pacientes afectados de oftalmoplejia externa progresiva y retinitis pigmentosa sin alteraciones electromiográficas, ni fibras «ragged-red»³⁸. Se desconoce todavía el significado de las inclusiones paracrystalinas, tan frecuentes en este síndrome, algunos autores han postulado que se podría tratar de una reacción de precipitación al disminuir las subunidades codificadas por el D.N.A. mitocondrial y con ello existir un excedente de citocromos codificados por el D.N.A. nuclear³⁹.

BIBLIOGRAFIA

1. T.P. Kearns y G.P. Sayre: Retinitis pigmentosa, external ophthalmoplegia and complete heart block. Unusual syndrome with histologic study in one of two cases. *Arch. Ophthalmol.* 20: 280-289, 1958.
2. T.P. Kearns: External ophthalmoplegia, pigmentary degeneration of the retina and cardiomyopathy; a newly recognized syndrome. *Trans. Amer. Ophthalm. Soc.* 63: 559-625, 1965.
3. T.P. Kearns: Neuro-ophthalmology; annual review. *Arch. Ophthalmol.* 76: 729-1966.
4. R.A. Berenberg, J.M. Pellock, S. DiMauro, L. Schotland, E. Bonilla, A. Eastwood, A. Hays, C.T. Vicale, M. Behrens, A. Chutorian y L.P. Rowland: Lumping or splitting? «Ophthalmoplegia plus» or Kearns-Syde syndrome? *Ann. Neurol.* 1: 37-54, 1977.
5. P. Castaigne, F. Lhermitte, R. Escourolle, F. Chain, M. Fardeau, J.J. Hauw, J. Curet y C. Flavigny: Étude anatomo-clinique d'une observation d'«ophthalmoplegia plus» avec analyse deslésions musculaires, nerveuses centrales, oculaires, myocardiques et thyroïdiennes. *Rev. Neurol.* 133: 369-386, 1977.

6. A. Joannard, D. Machecourt, M. Mouillon, J. Ghisolfi, M. Bost y A. Beaudoin: Syndrome de Kearns avec hypocalcémie transitoire. A propos d'un cas. *Pediatric XXXII*, 8: 797-806, 1977.
7. J.P. Dopnzeau, R. Constans, D. Conte, P. Rochiccioli, P. Bernadet, J.P. Bounhoure y P. Calazel: Ophthalmoplégie externe progressive et troubles de la conduction ventriculaire. *Arch. Mal. Coeur*, 8: 875-882, 1977.
8. J. Bethlem: Myopathies. Publ. Elsevier, North-Holland Biom. Press, 2^a ed., 1980, pag. 71-75.
9. J.G. McLeod, W. de C. Baker, C.D. Shorey y C.B. Kerr: Mitochondrial myopathy with multisystem abnormalities and normal ocular movements. *J. Neurol. Sci.*, 24: 39-52, 1975.
10. J.A. Barré y F. Rohmer: Surdité progressive, syndrome de Parinaud, troubles cérébelleux, dysr flexie vestibulaire croiss  chez un garçon de 16 ans. Troubles d g neratifs et ptosis chez plusieurs membres de la famille. *Confin. Neurol.*, 8: 330-338, 1947.
11. Z. Kamieniecka y H. Schmalbruch: Myopathies with abnormal mitochondria: a clinicopathologic classification. *Muscle and Nerve* 1: 413-415, 1978.
12. K. Tamura, T. Santa y Y. Kuroiwa: Familial oculocranoskeletal neuromuscular disease with abnormal muscle mitochondria. *Brain* 97: 665-672, 1974.
13. E.R. Schnitzler y W.C. Robertson: Familial Kearns-Sayre syndrome. *Neurology* 29:1172-1174, 1979.
14. D.A. Drachman: Ophthalmoplegia plus. The neurodegenerative disorders associated with progressive external phthalmoplegia. *Arch. Neurol.*, 18: 654-674, 1968.
15. L.A.K. Bastiaensen, E.M.G., Joosten, J.A.M. de Rooij, O.R. Hommes, A.M. Stadhouders, H.H.J. Jaspars, J.H. Veerkamp, H. Bookelman y V.W.M. Van Hinsberg: Ophthalmoplegia-plus, a real nosological entity. *Act. Neurol. Scand.*, 58: 9-34, 1978.
16. T. Bertorini, W.K. Engel, G. DiChiro y M. Dalakas: Leukoencephalopathy in oculocranosomatic neuromuscular disease with ragged-red fibers. *Arch. Neurol.*, 35: 643-647, 1978.
17. G. Karpati, S. Carpenter, A. Larbrisseau y R. Lafontaine: The Kearns-Shy syndrome. A multisystem disease with mitochondrial abnormality demonstrated in skeletal muscle and skin. *J. Neurol. Sci.*, 19: 133-151, 1973.
18. I.J. Butler y N. Gadoth: Kearns-Sayre syndrome. A review of a multisystem disorder of children and young adults. *Arch. Int. Med.* 136: 1290-1293, 1976.
19. P. Carboni, M. Giacanelli, G. Porro, G. Sideri y A. Paoletta: Kearns-Sayre syndrome. A case of the complete syndrome with encephalic leucodystrophy and calcification of basal ganglia. *Ital. J. Neurol. Sci.* 3: 263-268, 1981.
20. W. Olson, W.K. Engel, G.O. Walsh y R. Einaugler: Oculocranosomatic neuromuscular disease with «ragged-red» fibres. Histochemical and ultrastructural changes in limb muscle of a group of patients with idiopathic progressive external ophthalmoplegia. *Arch. Neurol.* 26: 193-211, 1972.
21. S.P. Ringel, B. Wilson y M. Barden: extraocular muscle biopsy in chronic progressive external ophthalmoplegia. *Ann. Neurol.* 6: 326-339, 1979.
22. M. Swash, M.S. Schwartz y M.K. Sargeant: The significance of ragged-red fibres in neuromuscular disease. *J. Neurol. Sci.* 38: 347-355, 1978.
23. R. Hanish, R.L. Dworsky y B.E. Henderson: Progressive external ophthalmoplegia: evidence for a disorder in pyruvate-lactate metabolism. *Arch. Neurol.* 33: 455-456, 1976.
24. J.R. Darsee, C.L. Miklozek, S.B. Heymsfield, L.C. Hopkins and N.K. Wenger: Mitral valve prolapse and ophthalmoplegia: a progressive, cardioneurologic syndrome. *Ann. Intern. Med.* 92: 735-741, 1980.
25. A. Codina Puiggrós: Enfermedad neuromuscular oculocraneosomática con fibras «ragged-red». *Rev. Neurol.* (Barcelona) 1: 42-45, 1973.
26. A. Codina Puiggrós, C. Navarro, R.M. Ram o y A. Barceló: Enfermedad neuromuscular oculocraneosomática con fibras «ragged-red». *Memorias de la XXXII Reunión Anual Soc. Esp. Neurol.* 12 Dic. 1980.
27. D.A. Stumpf: Mitochondrial multisystem disorders: clinical, biochemical and morphologic features. *Current. Neurol. Edc.* R. Tyler, Boston, vol. 2, pg. 117-149, 1979.
28. J.A. Morgan-Hughes, D.J. Hayes, J.B. Clark, D.N. Landon, M. Swash, R.J. Stark y P. Rudge: Mitochondrial encephalomyopathies: Biochemical studies in two cases revealing defects in the respiratory chain. *Brain*, 105: 553-583, 1982.
29. N.K. Roberts, J.K. Perloff y R.A.P. Kark: Cardiac conduction in the Kearns-Sayre syndrome. *Am. J. Cardiol.*, 44: 1396-1400, 1979.
30. L. Schneck, M. Adachi, P. Briet, A. Wolintz y B.W. Volk: Ophthalmoplegia plus with morphological and chemical studies of cerebellar and muscle tissue. *J. Neurol. Sci.* 19: 37-44, 1973.
31. J.D. Trobe y R.T. Watson: Retinal degeneration without pigment alterations in progressive external ophthalmoplegia. *Am. J. Ophthalmol.* 83: 372-376, 1977.
32. M. Voisin, C. Bissus, R. Grolleau-Raoux, R. Dumas y R. Jean: Aspect cardiologique du syndrome de Kearns. *Arch. Mal Coeur* 5: 521-528, 1979.
33. J.M. Gillet, M. Toppet, A. Gallez y R. Bernard: Troubles de conduction dans le syndrome de Kearns-Syde, deux observations cliniques. *Act. Cardiol. XXXIII*: 323-329, 1978.
34. J. Julien, Cl. Vital, J.M. Vallat, P. Roger, G. Lunel y M. Vallat: Myopathie oculaire avec hypogonadisme primaire. Anomalies mitochondriales en ultrastructure. *Rev. Neurol.* 128: 365-377, 1973.
35. E. Boltshauser y G. Gauthier: Diabetes mellitus in Kearns-Sayre syndrome. *Am. J. Dis. Child* 132: 321-322, 1978.
36. M. Vallat, J. Julien, J.M. Vallat, C. Vital y P. Fausier: «Ophthalmoplégie plus» de Drachman ou syndrome de Kearns et Shy. *arch. Opht.* 35: 509-520, 1975.
37. M.N. D'Ambr , D. Dedrick y J.J. Savarese: Kearns-Sayre syndrome and pancuronium- succinylcholine- induced neuromuscular blockade. *Anesth.* 51: 343-345, 1979.
38. H.C. Lou y E. Reske- Nielsen: Progressive external ophthalmoplegia: evidence for a disorder in pyruvate-lactate metabolism. *Arch. Neurol.* 33: 455-465, 1976.
39. J.M. Land y J.B. Clark: Mitochondrial myopathies. *Biochemical Reviews*, vol 7, pg. 231-245, 1979.