

F. Guirado Giménez, J. Montoya Villarroya¹,
M.J. Oliván del Cacho², A. Playán Ariso¹,
M.J. Alcaine Villarroya¹, A. Rábano Rodríguez,
A. Baldellou Vázquez³, J. López-Pisón

An Esp Pediatr 1998;49:510-512.

Paciente con síndrome de Pearson y de Kearns-Sayre y la delección común de 4,9 Kb del ADN mitocondrial en sangre

Introducción

Las delecciones del ADN mitocondrial son conocidas desde 1988 como causa de miopatías mitocondriales⁽¹⁾ y del síndrome de Kearns-Sayre⁽²⁾. Actualmente sabemos que se dan en cerca del 100% de síndromes de Kearns-Sayre, en el 50% de otras miopatías con oftalmoplejía externa progresiva, muy frecuentemente en el síndrome de Pearson y en otros variables trastornos. Las delecciones del ADN mitocondrial excepcionalmente son de transmisión materna. Habitualmente son esporádicas, pero algunos casos obedecen a transmisión mendeliana, probablemente por la existencia de un factor nuclear anómalo, implicado en los fenómenos de recombinación⁽³⁾.

El síndrome de Pearson es un cuadro de inicio en los primeros meses de vida caracterizado por una anemia sideroblástica refractaria con vacuolización de los precursores medulares, asociada a neutropenia y trombopenia en grado variable, y disfunción pancreática exocrina. El síndrome de Kearns-Sayre se define por una oftalmoplejía externa progresiva, degeneración pigmentaria de la retina y debut por debajo de los 20 años, como hallazgos invariables, y al menos uno de los siguientes: bloqueo de la conducción cardíaca, síndrome cerebeloso o hiperproteínorraquia. En ambos síndromes se ha descrito una significativa delección del ADN mitocondrial^(3,4).

Presentamos un paciente de sexo femenino que sobrevivió a un síndrome de Pearson desarrollando posteriormente un síndrome de Kearns-Sayre y que presentaba en sangre la delección común de 4,9 Kb en el 51 % de moléculas del ADN mitocondrial.

Observación clínica

Paciente de 20 años, tercera hija de padres sanos no consanguíneos y sin antecedentes familiares de interés. Padece a partir de los 8 meses de edad una severa anemia que precisó tratamiento agresivo con corticoides, desferroxamina y ciclofosfamida además de numerosas transfusiones sanguíneas. La biopsia de médula ósea mostró mínima expresión de la serie roja,

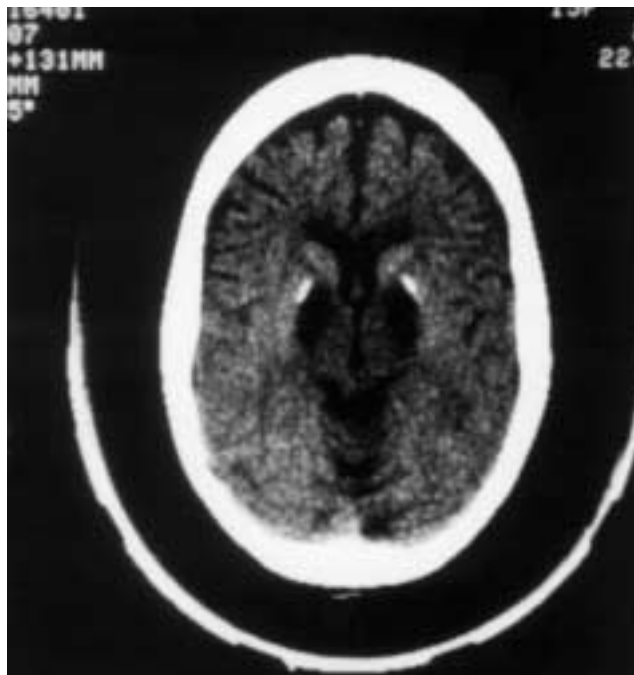


Figura 1. Hiperdensidades e hipodensidades bilaterales y simétricas en núcleos estriados, compatibles con calcificación y necrosis a este nivel. Aumento de espacios pericerebrales a nivel frontotemporal, compatible con atrofia. Visualización de folias cerebelosas, compatible con atrofia.

normalidad del resto de series y vacuolización de los precursores hematopoyéticos. A los 18 meses de edad desapareció toda sintomatología hematológica no volviendo a aparecer de nuevo en ningún momento.

A los 7 años vuelve a ser estudiada por retraso pondoestatural con talla y peso muy por debajo del percentil 3, sin poderse evidenciar en esos momentos ninguna alteración endocrinológica, renal o digestiva.

A los 10 años presentó una insuficiencia renal con hipocalcemia (5-6 mg/dl), hiperfosforemia (7-9 mg/dl), acidosis metabólica (bicarbonato de 9-15 mEq/L), cociente calcio/creatinina de 0,08 y proteinuria tubular. La biopsia renal mostró glomérulos con esclerosis total, un intersticio intensamente inflamatorio con proliferación de células mononucleares y signos de atrofia tubular con aplanamiento del epitelio del túbulo y luz ocupada por material eosinófilo PAS positivo, to-

Sección de Neuropediatría del Hospital Infantil "Miguel Servet" de Zaragoza.
¹Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular. Universidad de Zaragoza. ²Servicio de Pediatría del Hospital "San Jorge" de Huesca. ³Sección de Enfermedades Metabólicas del Hospital Infantil "Miguel Servet" de Zaragoza.
Correspondencia: Dr. Javier López-Pisón. Sección de Neuropediatría. Hospital Infantil "Miguel Servet". Pº Isabel la Católica 1 y 3. 50009-Zaragoza.
Recibido: Marzo 1998
Aceptado: Junio 1998

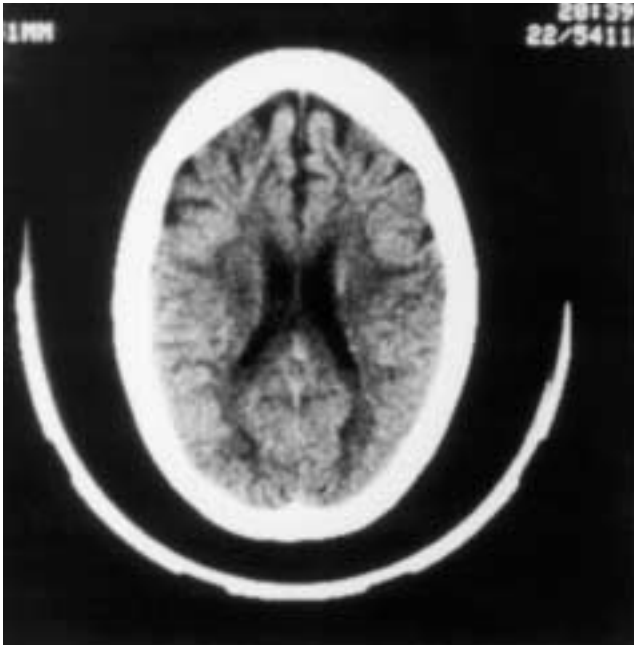


Figura 2. Muestra junto al aumento de espacios pericerebrales a nivel frontotemporal, hipodensidad difusa de sustancia blanca.

do ello compatible con nefritis intersticial crónica. Los valores de parathormona eran relativamente bajos con cifras que oscilaban entre 0,38 y 0,5 ng/ml. En el estudio oftalmológico se hallaron unas cataratas bilaterales subcapsulares, que posteriormente fueron intervenidas. Al cabo de 6 meses ingresó de nuevo por un cuadro de deshidratación isotónica con acidosis metabólica, momento en que se le detectó un síndrome del QT largo.

A los 14 años ingresó por presentar síncope y bradicardia de 40 latidos por minuto debidos a un bloqueo auriculoventricular de 3^{er} grado que obligó a la colocación de un marcapasos endocavitario a demanda. En la exploración neurológica se apreciaba debilidad generalizada, dismetría, marcha atáxica con aumento del área de sustentación, bradilalia, bradipsiquia, oftalmoplejía y temblor de reposo e intencional además de una hipocausia neurosensorial bilateral. El fondo de ojo mostró una retinitis pigmentaria.

En la TAC craneal (Figs. 1 y 2) practicada a los 17 años se observa atrofia y desmielinización supratentorial y de fosa posterior, con necrosis y calcificaciones bilaterales a nivel de ganglios basales. El estudio electroneurográfico mostró una velocidad de conducción enlentecida, compatible con polineuropatía desmielinizante.

El estudio genético molecular del ADN aislado de muestras de sangre mostró la presencia de una deleción del ADN mitocondrial, que afectaba al 51% de las moléculas (Fig. 3). Posteriormente se comprobó por amplificación por PCR (reacción en cadena de la polimerasa), clonación del fragmento amplificado y secuenciación del ADN, que la deleción correspon-

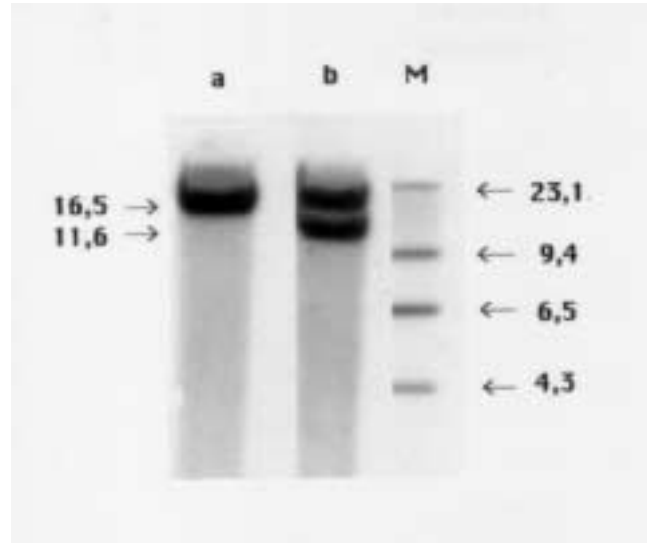


Figura 3. Análisis del ADNmit por hibridación Southern. El ADN total, preparado a partir de una muestra de sangre de un individuo control (a) y de la paciente (b), se digirió con el enzima de restricción Pvu II que lineariza el ADNmit. Los fragmentos resultantes se separaron por electroforesis en un gel de agarosa al 0.7 %, se transfirieron a una membrana de nylon y se hibridaron con una sonda de ADNmit humano marcada con digoxigenina. En la muestra de la paciente (b) se encontraron dos bandas de ADNmit: una de tamaño normal de 16.5 Kb y otra de 11.6 Kb que corresponde a una deleción de 4.9 Kb. M: Marcador de pesos moleculares (DNA del fago λ digerido con Hind III). Tamaños expresados en kilobases (Kb).

día a una de las descritas como deleciones comunes de 4.978 pares de bases. Esta deleción está comprendida entre los nucleótidos 8.483 y 13.459 del ADN mitocondrial.

Discusión

Nos hallamos ante una paciente que inicialmente presentó un síndrome de Pearson, sufrió una recuperación espontánea de su sintomatología hematológica y posteriormente ha evolucionado hacia un síndrome de Kearns-Sayre, hecho infrecuente, pero ya descrito en la literatura⁽⁵⁻⁷⁾.

La anemia fue interpretada en su día como una anemia de Blackfan-Diamond, situación también referida en la literatura⁽⁸⁾. La vacuolización de los precursores hematopoyéticos en el estudio de médula ósea que presentaba nuestra paciente es típica del síndrome de Pearson.

El retraso pondoestatural, la afectación renal, el hipoparatiroidismo, las cataratas subcapsulares, las alteraciones de la conducción cardíaca, la sordera neurosensorial, la ataxia, la desmielinización, la calcificación de ganglios basales y la atrofia cortical y cerebelosa, son hallazgos comunes a diversas enfermedades mitocondriales, y habituales en el síndrome de Kearns-Sayre⁽⁹⁾. La afectación multisistémica también se da en el síndrome de Pearson, existiendo un solapamiento entre ambos síndromes^(8,10,11).

La afectación multisistémica se justifica por el fenómeno de

heteroplasmia pluritissular, consistente en la diferente distribución tisular del ADN mitocondrial delecionado. La evolución desde un síndrome de Pearson a un síndrome de Kearns-Sayre es el ejemplo clínico más significativo del fenómeno de la segregación mitótica, que consiste en un cambio durante las sucesivas mitosis en la distribución del ADN anómalo en los diferentes tejidos, lo cual se ha relacionado además de con cambios clínicos con el proceso del envejecimiento. La afectación clínica parece depender del porcentaje de ADN mitocondrial delecionado que existe en cada tejido en los distintos momentos evolutivos^(3,4).

El hallazgo en sangre de la deleción es un hecho usual en el síndrome de Pearson. Aunque es menos frecuente, en una proporción significativa, también se puede encontrar en el síndrome de Kearns-Sayre, pese a que no exista afectación hematológica, lo que cuestiona que la heteroplasmia tisular justifique la distinta expresión fenotípica de estos trastornos⁽¹²⁾.

La familia no ha colaborado en la determinación de láctico y pirúvico, ni ha permitido la realización de una biopsia muscular.

Destacamos el interés que puede tener en algunos casos la realización del estudio en sangre. La evidencia de la deleción común de 4,9 Kb en más del 50% de las moléculas de ADN, en el contexto clínico-evolutivo, nos permite afirmar que la paciente sobrevivió a un síndrome de Pearson y posteriormente ha desarrollado un síndrome de Kearns-Sayre, lo que responde de una forma unitaria a todos los problemas planteados a lo largo de 20 años de evolución.

Agradecimientos

El estudio genético ha sido financiado con ayudas de la DGICYT número PB94-0567 y Diputación General de Aragón P24/97.

Bibliografía

- 1 Holt IJ, Harding AE, Morgan-Hughes JA. Deletions of muscle mitochondrial DNA in patients with mitochondrial myopathies. *Nature* 1988; **331**:717-719.
- 2 Lestienne P, Ponsot G. Kearns-Sayre syndrome with muscle mitochondrial DNA deletion. *Lancet* 1988; **1**:885.
- 3 Ponsot G. Les maladies mitochondriales. *Le Medicine Infantile* 1992; **2**:135-162.
- 4 DiMauro S, Moraes CT. Mitochondrial Encephalomyopathies. *Arch Neurol* 1993; **50**:1197-1120.
- 5 McShane MA, Hammans SR, Sweeney M, et al. Pearson syndrome and mitochondrial encephalomyopathy in a patient with a deletion of mtDNA. *Am J Hum Genet* 1991; **48**:39-42.
- 6 Nelson I, Bonne G, Degoul F, Marsac C, Ponsot G, Lestienne P. Kearns-Sayre syndrome with sideroblastic anemia: molecular investigations. *Neuropediatrics* 1992; **23**(4):199-205.
- 7 Simonsz HJ, Barlocher K, Rötig A. Kearns-Sayre's syndrome developing in a boy who survived Pearson's syndrome caused by mitochondrial DNA deletion. *Doc Ophthalmol* 1992; **82**(1-2):73-79.
- 8 Rötig A, Cormier V, Blanche S, et al. Pearson's Marrow-Pancreas Syndrome: a multisystem mitochondrial disorder in infancy. *J Clin Invest* 1990; **86**:1601-1608.
- 9 Barrientos A, Casademont J, Grau JM, et al. Oftalmoplejía externa progresiva y Síndrome de Kearns-Sayre: Estudio clínico y molecular de 6 casos. *Med Clin (Barc)* 1995; **105**(5):180-184.
- 10 Majander A, Suomalainen A, Vettenranta K, et al. Congenital Hypoplastic Anemia, Diabetes and Severe Renal Tubular Dysfunction Associated with a Mitochondrial DNA Deletion. *Pediatr Res* 1991; **30**:327-330.
- 11 Superti-Furga A, Schoenle E, Tuchschnid P, et al. Pearson bone marrow pancreas syndrome with insulin-dependent diabetes, progressive renal tubulopathy, organic aciduria and elevated fetal haemoglobin caused by deletion and duplication of mitochondrial DNA. *Eur J Pediatr* 1993; **152**(1):44-50.
- 12 Fischel-Ghodsian N, Bohlman MC, Prezant TR, Graham JM Jr, Cederbaum SD, Edwards MJ. Deletion in blood mitochondrial DNA in Kearns-Sayre syndrome. *Pediatr Res* 1992; **31**:557-560.