

## ANESTESIA PARA A SÍNDROME DE KEARNS SAYRE: RELATO DE CASO

### ANESTHESIA FOR KEARNS SAYRE SYNDROME: CASE REPORT

MATEUS FERREIRA DE SIQUEIRA E SILVA<sup>1</sup>; DIRCEU CASTRO PACHECO<sup>1</sup>; GUSTAVO SIQUEIRA ELMIRO<sup>1</sup>; GIULLIANO GARDENGHI<sup>1,2</sup>

1. Centro de Ensino e Treinamento da Clínica de Anestesia (CET - CLIANEST) - Goiânia - GO - Brasil  
2. Hospital ENCORE, Aparecida de Goiânia - GO - Brasil

#### RESUMO

**Introdução:** A Síndrome de Kearns-Sayre (SKS) é uma doença mitocondrial multissistêmica muito rara que ocorre antes dos 20 anos de idade e é caracterizada por uma tríade clínica típica: oftalmoplegia externa progressiva com ptose, retinopatia pigmentar e anomalias de condução cardíaca, incluindo bloqueio cardíaco. Outras manifestações clínicas também podem incluir fraqueza muscular, sintomas de disfunção neurológico, como ataxia cerebelar, função intelectual e cognitiva prejudicada, perda auditiva neurosensorial e neuropatia, várias anormalidades endócrinas, nefropatia e anomalias dentárias. **Relato de Caso:** Paciente feminina, 62 anos, cardiopata em uso de marca-passo bicameral, diabética tipo II, sedentária, portadora da SKS foi internada em Goiânia, Goiás dia 06/05/2024 após dessaturação e rebaixamento do nível de consciência, sendo diagnosticada com pneumonia no pronto socorro. Foi entubada e mantida em ventilação mecânica até dia 16/05 e então realizado traqueostomia (TQT). Após a TQT, paciente já se encontrava no leito de enfermaria (com TQT em tenda) na qual foi mantida a investigação pulmonar da paciente com realização de broncoscopia sob sedação leve (midazolam, propofol e fentanil). Após o procedimento, paciente mantida em sala de recuperação pós-anestésica por cerca de sessenta minutos e encaminhada ao leito de enfermaria. Cerca de seis horas após a broncoscopia paciente iniciou com dessaturação, cianose de extremidades e central, rebaixamento do nível de consciência. Foi encaminhada a UTI e mantida em suporte BIPAP. Resultado da broncoscopia foi negativo. Durante o período de internação na UTI foi diagnosticada com pneumonia bacteriana e pneumonia viral por Influenza A. A TQT foi trocada nos dias 04/06/24 e 17/06/24. A paciente no dia 19/06/24 foi submetida a gastrostomia sob sedação leve com utilização de fentanil 15mcg, midazolam 3 mg, ketamina 5 mcg sem intercorrências e posteriormente encaminhada a UTI, na qual permaneceu sem eventos adversos. **Discussão:** a síndrome de SKS é uma doença mitocondrial rara, de difícil diagnóstico precoce. Ainda se sabe pouco sobre o comportamento da doença frente a procedimentos cirúrgicos e por isso se torna um desafio. Nos pacientes com diagnóstico de SKS deve-se evitar medicamentos mitocondriais tóxicos como por exemplo propofol, aminoglicosídeos, linezolida, metformina e análogos de nucleosídeos.

**Palavras-chave:** Oftalmoplegia externa progressiva crônica, Síndrome de kearns-sayre, Propofol.

**ABSTRACT**

**Introduction:** Kearns-Sayre syndrome (KSS) is a very rare multisystem mitochondrial disease that occurs before the age of 20 and is characterized by a typical clinical triad: progressive external ophthalmoplegia with ptosis, pigmentary retinopathy and cardiac conduction abnormalities, including heart block. Other clinical manifestations may also include muscle weakness, symptoms of neurological dysfunction such as cerebellar ataxia, impaired intellectual and cognitive function, sensorineural hearing loss and neuropathy, various endocrine abnormalities, nephropathy, and dental anomalies. **Case Report:** Female patient, 62 years old, with heart disease using a bicameral pacemaker, type II diabetic, sedentary, with KSS, was admitted in Goiânia, Goiás on 05/06/2024 after desaturation and decreased level of consciousness, being diagnosed with pneumonia in the emergency room. She was intubated and maintained on mechanical ventilation until May 16th and then a tracheostomy (TQT) was performed. After the TQT, the patient was already in the infirmary bed (with TQT in a tent) where the patient's pulmonary investigation was continued with bronchoscopy under light sedation (midazolam, propofol and fentanyl). After the procedure, the patient was kept in the post-anesthesia recovery room for approximately sixty minutes and taken to the infirmary bed. Approximately six hours after bronchoscopy, the patient began to experience desaturation, cyanosis of the extremities and central region, and a lower level of consciousness. She was taken to the ICU and maintained on BIPAP support. Bronchoscopy result was negative. During her stay in the ICU, she was diagnosed with two bacterial pneumonias and one viral pneumonia due to Influenza A. The TQT was changed on 06/04/24 and 06/17/24. On 06/19/24, the patient underwent gastrostomy under light sedation using fentanyl 15 mcg, midazolam 3 mg, ketamine 5 mcg without complications and was subsequently sent to the ICU, where she remained without adverse events. **Discussion:** KSS is a rare mitochondrial disease that is difficult to diagnose early. Little is known about the behavior of the disease in the face of surgical procedures, which is why it is a challenge. In patients diagnosed with KSS, toxic mitochondrial medications should be avoided, such as propofol, aminoglycosides, linezolin, metformin and nucleoside analogues.

**Keywords:** Chronic progressive external ophthalmoplegia, Kearns-sayre syndrome, propofol.

**INTRODUÇÃO**

A síndrome de Kearns Sayre (SKS) é uma doença mitocondrial multissistêmica muito rara que ocorre antes dos 20 anos de idade e é caracterizada por uma tríade clínica típica: oftalmoplegia externa progressiva com ptose, retinopatia pigmentar e anomalias de condução cardíaca, incluindo bloqueio cardíaco<sup>1,2</sup>. Outras manifestações clínicas também podem incluir fraqueza muscular, disfunção, como ataxia cerebelar, função intelectual e cognitiva prejudicada, perda auditiva neurosensorial e neuropatia, várias anormalidades endócrinas, nefropatia e anomalias dentárias<sup>1,3,4</sup>.

Os distúrbios mitocondriais resultam de mutações no DNA mitocondrial (mtDNA) ou DNA nuclear (nDNA). Cada célula humana, com exceção das células maduras, contém 500 a 6.000 mitocôndrias e cada mitocôndria contém uma a quinze cópias de DNA mitocondrial<sup>5,6</sup>. O número de cópias do mtDNA difere significativamente entre tipos de células e tecidos e depende das demandas energéticas. Durante reprodução apenas as mitocôndrias maternas são herdadas. O DNA mitocondrial é uma dupla molécula enalçada de 16 quilobases que codifica 13 proteínas essenciais para a oxidação/fosforilação, 22 tipos de tRNA e 2 tipos de rRNA<sup>7</sup>.

A oftalmoplegia externa crônica progressiva (CPEO) é a manifestação mais comum das doenças mitocondriais e é caracterizada por alterações progressivas simétricas bilaterais, ptose e motilidade ocular reduzida. O CPEO pode ser isolado ou acompanhado de um quadro clínico característico do envolvimento sistêmico da disfunção mitocondrial (síndrome CPEO plus). A prevalência mundial de CPEO é desconhecida, no entanto, a incidência de

CPEO é de 1–2 por 100.000. Na base de dados de corte do Reino Unido, a prevalência estimada de CPEO registrada foi de 1 em 30.000<sup>8</sup>.

Em 90% dos casos, a SKS é causada por deleções de DNA mitocondrial (mt DNA) heteroplasmático espontâneo e único em grande escala que ocorrem no nível das células germinativas durante o desenvolvimento embrionário e variando de 1,1 a 10 kb<sup>9,10</sup>. Raramente mutações pontuais, deleções de nucleotídeo único, duplicações de mtDNA, bem como exclusões ou múltiplas deleções de mtDNA e defeitos de genes nucleares que predisõem a deleções múltiplas são identificados como causadores de KSS<sup>11,12</sup>. Os rearranjos do mtDNA geralmente afetam a codificação dos genes proteínas da cadeia respiratória e grande número de vários tRNAs. Esses rearranjos prejudicam a oxidação/fosforilação, resultando em redução da produção de energia nas mitocôndrias e levando à disfunção de muitos tecidos, especialmente aqueles com alta demanda energética<sup>4,12</sup>.

Levando em consideração a nossa experiência em anestésiar uma paciente com a Síndrome de Kearns Sayres, o objetivo do estudo é levantar dados da literatura sobre a SKS relacionado aos procedimentos realizados por colegas anestesistas e suas respectivas experiências, além dos efeitos adversos dos fármacos comumente utilizados na prática anestésica frente a doença da paciente.

## RELATO DE CASO

Paciente feminina, 62 anos, cardiopata em uso de marca-passo bicameral, diabética tipo II, sedentária, portadora da Síndrome Kearns Sayre foi internada em um hospital de Goiânia dia 06/05/2024 após dessaturação e rebaixamento do nível de consciência, sendo diagnosticada com pneumonia no pronto socorro. Foi entubada e mantida em ventilação mecânica até dia 16/05 e então realizado traqueostomia (TQT). Paciente foi evoluindo com melhora do quadro respiratório até receber alta para a enfermaria.

No leito de enfermaria paciente estava com TQT sob suporte de oxigênio via tenda, sendo mantida a investigação pulmonar da paciente com realização de broncoscopia sob sedação leve (midazolam, propofol e fentanil). Após o procedimento, paciente mantida em sala de recuperação pós anestésica por cerca de sessenta minutos e encaminhada ao leito de enfermaria. Cerca de seis horas após a broncoscopia paciente iniciou com dessaturação, cianose de extremidades e central, rebaixamento do nível de consciência.

Foi encaminhada novamente à UTI e mantida em suporte de ventilação não invasiva com dois níveis de pressão (Bilevel). Resultado da broncoscopia foi negativo. Durante o período de internação na UTI foi diagnosticada com duas pneumonias bacterianas e um pneumonia viral por Influenza A. A TQT foi trocada nos dias 04/06/24 e 17/06/24.

Ainda durante a internação a paciente no dia 19/06/24 foi submetida a gastrostomia sob sedação leve com utilização de fentanil 15mcg, midazolam 3 mg, ketamina 5 mcg sem intercorrências e posteriormente encaminhada a UTI, na qual permaneceu sem eventos adversos.

## DISCUSSÃO

Ainda se sabe pouco sobre a SKS frente aos procedimentos cirúrgicos, tornando-se um desafio para o médico anesthesiologista. No nosso relato de caso foram realizados dois procedimentos diferentes com sedações diferentes. No primeiro procedimento, a sedação utilizada para realização de broncoscopia foram fentanil, propofol e midazolam. Na segunda sedação foram utilizados fentanil, midazolam e ketamina em doses baixas.

A SKS é uma doença mitocondrial multissistêmica e o paciente deve ser aconselhado sobre quais medicamentos são tóxicos à mitocôndria como metformina, propofol, ácido valpróico, aminoglicosídeos, linezolida e tratamentos com análogos de nucleosídeos<sup>13,14</sup>.

De acordo com o nosso relato de caso, provavelmente devido ao uso de propofol durante a primeira sedação o paciente evoluiu com cianose central, dessaturação e rebaixamento do nível de consciência. Embora seja desaconselhado o uso de propofol em paciente com SKS devido a disfunção mitocondrial, Maddali et al, utilizaram propofol de modo contínuo para sedação de uma paciente com 14 anos de idade para implantação de um marca-passo definitivo<sup>15</sup>. Nesse relato, a paciente não apresentou complicações com o uso de propofol, diferente do nosso caso.

O desaconselhamento de uso de medicamentos tóxicos à mitocôndria é unânime<sup>4,11-14</sup>, porém efeitos adversos como a síndrome de infusão de propofol são relatados em concentrações bastante elevadas, com consequente acidose láctica<sup>14</sup>.

Propofol também pode perturbar o poro de transição de permeabilidade mitocondrial resultando em diminuição do potencial de membrana mitocondrial e causando consequente apoptose. Além disso, a inibição da absorção de ácidos graxos livres nas mitocôndrias também pode ser um fator causal para síndrome de infusão de propofol. Por isso foi sugerido que o propofol pode ser tóxico para as mitocôndrias e pacientes com distúrbios mitocondriais não devem receber propofol em altas dosagens durante um período prolongado<sup>16</sup>.

Dessa maneira, após o levantamento da literatura e das experiências de cada autor frente aos procedimentos anestésicos, não podemos afirmar que a causa das complicações da nossa paciente na primeira sedação foi o propofol, porém embasado na literatura, reconhecemos que as drogas que causam dano às mitocôndrias devem ser evitadas. Devido a ausência de estudos do tipo ensaio clínico randomizado sobre a SKS, mantenho a orientação de não utilizar drogas que possuem o efeito farmacodinâmico desconhecido.

## REFERÊNCIAS

1. Guo L, Wang X, Ji H. Clinical phenotype and genetic features of a pair of chinese twins with kearns-sayre syndrome. *DNA Cell Biol* [Internet]. 2020 Aug [Cited 2024 Oct 31];39(8):1449-47. doi: 10.1089/dna.2019.5010
2. Luca P, Alessia G, Camilla RM, Antonio N, Diego M, Federica D, Daria D, Rosalba C, Carlo DV, Daniela L. Spinal cord involvement in kearns-sayre syndrome: a neuroimaging study. *Neuroradiology* [Internet]. 2020 Oct [Cited 2024 Oct 31];62(10):1315-21. doi: 10.1007/s00234-020-02501-0
3. Gross-Jendroska M, Schatz H, McDonald HR, Johnson RN. Kearns-sayre syndrome: a case report and review. *Eur J Ophthalmol* [Internet]. 1992 Jan-Mar [Cited 2024 Oct 31];2(1):15-20. doi: 10.1177/112067219200200104
4. Maceluch JA, Niedziela M. The clinical diagnosis and molecular genetics of kearns-sayre syndrome: a complex mitochondrial encephalomyopathy. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2006 Dec-2007 Jan;4(2):117-37.
5. D'Erchia AM, Atlante A, Gadaleta G, Pavesi G, Chiara M, De Virgilio C, Manzari C, Mastropasqua F, Prazzoli GM, Picardi E, Gissi C, Horner D, Reyes A, Sbisà E, Tullo A, Pesole G. Tissue-specific mtDNA abundance from exome data and its correlation with mitochondrial transcription, mass and respiratory activity. *Mitochondrion* [Internet]. 2015 Jan [Cited 2024 Oct 31];20:13-21. doi: 10.1016/j.mito.2014.10.005
6. Satoh M, Kuroiwa T. Organization of multiple nucleoids and DNA molecules in mitochondria of a human cell. *Exp Cell Res* [Internet]. 1991 Sep [Cited 2024 Oct 31];196(1):137-40. doi: 10.1016/0014-4827(91)90467-9

7. Kierdaszuk B, Kaliszewska M, Rusecka J, Kosińska J, Bartnik E, Tońska K, Kamińska AM, Kostera-Pruszczyk A. Progressive external ophthalmoplegia in polish patients-from clinical evaluation to genetic confirmation. *Genes (Basel)* [Internet]. 2020 Dec 31 [Cited 2024 Oct 31];12(1):54. doi: 10.3390/genes12010054
8. Olson W, Engel WK, Walsh GO, Einaugler R. Oculocranosomatic neuromuscular disease with "ragged-red" fibers. *Arch Neurol* [Internet]. 1972 Mar [Cited 2024 Oct 31];26(3):193-211. doi: 10.1001/archneur.1972.00490090019001
9. Kisilevsky E, Freund P, Margolin E. Mitochondrial disorders and the eye. *Surv Ophthalmol* [Internet]. 2020 May-Jun [Cited 2024 Oct 31];65(3):294-311. doi: 10.1016/j.survophthal.2019.11.001
10. Leal M, Dhoble C, Lee J, Lopez D, Menéndez LS. A rare case of kearns-sayre syndrome in a 17-year-old venezuelan male with bilateral ptosis as the initial presentation. *Oxf Med Case Reports* [Internet]. 2016 Mar 3 [Cited 2024 Oct 31];2016(3):34-6. doi: 10.1093/omcr/omw007
11. Pitceathly RD, Rahman S, Hanna MG. Single deletions in mitochondrial DNA-molecular mechanisms and disease phenotypes in clinical practice. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2012 Jul [Cited 2024 Oct 31];22(7):577-86. doi: 10.1016/j.nmd.2012.03.009
12. Yamashita S, Nishino I, Nonaka I, Goto YI. Genotype and phenotype analyses in 136 patients with single large-scale mitochondrial DNA deletions. *J Hum Genet* [Internet]. 2008 [Cited 2024 Oct 31];53(7):598. doi: 10.1007/s10038-008-0289-8
13. Hung KM, Chen PC, Hsieh HC, Calkins MJ. Mitochondrial defects arise from nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors in neurons: potential contribution to HIV-associated neurocognitive disorders. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* [Internet]. 2017 Feb [Cited 2024 Oct 31];1863(2):406-13. doi: 10.1016/j.bbadis.2016.11.017
14. Orsucci D, Ienco EC, Siciliano G, Mancuso M. Mitochondrial disorders and drugs: what every physician should know. *Drugs Context* [Internet]. 2019 Jul 4 [Cited 2024 Oct 31];8:212588. doi: 10.7573/dic.212588
15. Maddali MM, Munasinghe TD, Al Aamri I, Al-Abri IA, Al-Adawi S. Propofol and kearns-sayre syndrome: an idiographic approach. *Sultan Qaboos Univ Med J* [Internet]. 2023 Dec [Cited 2024 Oct 31];23(Spec Iss):63-7. doi: 10.18295/squmj.12.2023.080
16. Finsterer J, Frank M. Propofol is mitochondrion-toxic and may unmask a mitochondrial disorder. *J Child Neurol* [Internet]. 2016 Nov [Cited 2024 Oct 31];31(13):1489-94. doi: 10.1177/0883073816661458

MATEUS FERREIRA DE SIQUEIRA E SILVA - <http://lattes.cnpq.br/9487795557278238> - <https://orcid.org/0000-0001-7977-484X>

DIRCEU CASTRO PACHECO - <http://lattes.cnpq.br/9259558054810108> - <https://orcid.org/0009-0009-5316-482X>

GUSTAVO SIQUEIRA ELMIRO - <http://lattes.cnpq.br/4765163399934337> - <https://orcid.org/0000-0003-2113-8757>

GIULLIANO GARDENGHI - <http://lattes.cnpq.br/1292197954351954> - <https://orcid.org/0000-0002-8763-561X>

## ENDEREÇO

GIULLIANO GARDENGHI

CLIANEST - Rua T-32, 279 - Setor Bueno, Goiânia - GO - Brasil

E-mail: [coordenacao.cientifica@ceafi.edu.br](mailto:coordenacao.cientifica@ceafi.edu.br)

Revisão Bibliotecária - Romulo Arantes

Revisão Ortográfica: Dario Alvares

Recebido: 30/10/24. Aceito: 06/11/24. Publicado em: 13/11/24.