

Diplopía fluctuante y ptosis

Fluctuating diplopia and ptosis

M. Saint-Gerons, M.A. Rubio, A. Matheu

Resumen

Se presenta un caso clínico de un varón de 65 años con diplopía fluctuante y ptosis. El artículo describe el diagnóstico diferencial de la ptosis, las pruebas diagnósticas y el tratamiento de la *miastenia gravis*.

Palabras clave: Miastenia. Diplopía. Ptosis.

Resum

Es presenta un cas clínic d'un home de 65 anys amb diplopia fluctuant i ptosi. L'article descriu el diagnòstic diferencial de la ptosi, les proves diagnòstiques i el tractament de la miastènia gravis.

Paraules clau: Miastènia. Diplopia. Ptosi.

Abstract

A clinical case of a 65-year-old male with fluctuating diplopia and ptosis is presented. The article describes the differential diagnosis of ptosis, diagnostic tests and treatment of myasthenia gravis.

Key words: Myasthenia. Diplopia. Ptosis.

2.5. Diplopía fluctuante y ptosis

Fluctuating diplopia and ptosis

M. Saint-Gerons¹, M.A. Rubio², A. Matheu¹

¹Unidad de Neurooftalmología. Servicio de Oftalmología. Hospital del Mar. Barcelona. ²Unidad de Neurooftalmología. Servicio de Neurología. Hospital del Mar. Barcelona.

Correspondencia:

Marta Saint-Gerons Trecu

E-mail: saintgerons@gmail.com

Caso clínico

Un hombre de 65 años acudió para valorar una diplopía intermitente y ptosis bilateral de dos meses de evolución. Tanto la diplopía como la ptosis empeoraban por la noche y con la lectura. Como antecedentes patológicos, el paciente presentaba anemia perniciosa en tratamiento con vitamina B12 y síndrome de Sjögren.

En la exploración oftalmológica, la agudeza visual era de 1 en ambos ojos, las pupilas eran isocóricas, no tenía defecto pupilar aferente, y el test de Ishihara era de 20/20 en ambos ojos. El paciente no presentaba ninguna alteración en el polo anterior ni en el fondo de ojo. En la motilidad extrínseca, no se observaron limitaciones, e inicialmente el paciente no presentaba diplopía, sin embargo, al sostener la mirada en elevación, apareció el síntoma de visión doble. En elevación de la mirada, el paciente presentó una hipotropía del ojo izquierdo (OI) de 5 dioptrías prismáticas, y en la mirada lateral izquierda, una hipotropía de 7 dioptrías prismáticas.

La exploración de los movimientos sacádicos fue normal. El paciente presentaba una ptosis del ojo derecho (OD) con distancia margen-reflejo (MRD1) de 0 mm (normal: 4 mm) y del OI, con MRD1 de 2 mm. La MRD1 + MRD2 era de 4 mm (normal: 9 mm) en el OD y de 6 mm en el OI. La función del elevador del párpado fue de 3 mm en el OD y de 5 mm en el OI (Figura 1). El paciente tenía el signo de Cogan y el músculo orbicular de los ojos no mostraba alteraciones. Presentó un deterioro de la ptosis al realizar el test de la fatiga (Figura 2). El resto de la exploración neurológica estaba sin alteraciones.

Se solicitó una analítica con anticuerpos antirreceptor de acetilcolina, que resultó positivo, y un perfil básico tiroideo y de enzimas musculares que resultaron normales.

En el estudio neurofisiológico, el estudio de fibra única en el músculo frontal mostró tres pares de fibras con aumento patológico del jitter, siendo compatible con un trastorno de la transmisión neuromuscular.



Figura 1. Paciente con miastenia gravis que presenta ptosis bilateral más marcada en el ojo derecho.



Figura 2. Test de la fatiga. En la foto superior, el paciente sostiene la mirada en elevación durante 2 minutos. En la foto inferior, se observa deterioro de la ptosis tras el test de fatiga.

Se completó el estudio con una tomografía computarizada (TC) de tórax, que descartó la presencia de una masa tímica.

El paciente inició tratamiento con piridostigmina cada 8 horas y se le dio una lista de fármacos contraindicados. Durante seis meses, estuvo con un comprimido cada 8 horas y luego pasó a medio comprimido cada 8 horas. El paciente mejoró la ptosis y no volvió a presentar diplopía.

Diagnóstico diferencial de la ptosis y de la diplopía fluctuante

Se considera ptosis del párpado superior cuando este queda más de 1,5-2 mm por debajo del limbo superior¹. En la Tabla 1, se re-

Causa de ptosis

Neurogénica	Síndrome de Horner Paresia del III nervio Síndrome de Marcus Gunn
Miogénica	Defecto de la unión neuromuscular (<i>miastenia gravis</i> , botulismo, síndrome de Lambert-Eaton) Miopatías mitocondriales Distrofia oculofaríngea Distrofia miotónica Ptosis congénita Blefarofimosis
Mecánica	Chalación Neoplasia Cicatriz Blefarocalasia
Aponeurótica	Traumatismo Complicaciones después de una cirugía ocular Inflamaciones crónicas Portadores de lentes de contacto Secundario a la edad
Traumática	Laceración palpebral Fractura del techo orbitario Traumatismo directo en el músculo elevador

Tabla 1. Causas de ptosis.

sumen las causas de ptosis². La MRD1 es la medida en milímetros desde el reflejo de la luz en la córnea hasta el centro del margen del párpado superior, con el paciente mirando en posición primaria. La MRD2 mide desde el reflejo luminoso de la córnea hasta la parte central del párpado inferior, en posición primaria. La suma de MRD1 + MRD2 corresponde a la fisura palpebral.

La función del elevador puede ayudarnos a orientar la etiología de la ptosis. La función del músculo elevador se mide haciendo mirar al paciente primero abajo y luego arriba. Se considera función del elevador buena si es mayor o igual a 8 mm; correcta, si es de 5-7 mm; y mala, si es menor de 5 mm. Cuando la función del elevador está disminuida, es indicativo de ptosis neurogénica o miogénica, mientras que en los casos de ptosis aponeurótica, esperaríamos encontrar una función del elevador normal. Se

deberá explorar el tamaño pupilar (para descartar el síndrome de Horner en caso de miosis o paresia del III nervio craneal en caso de midriasis) y la motilidad ocular. La presencia de diplopía y ptosis, como en este caso, nos orienta a paresia del III nervio craneal, alteraciones neuromusculares, miopatías o *sagging eye syndrome*. El hecho de que la diplopía sea fluctuante puede verse en casos de miastenia, pero también puede ser debido a que el paciente tenga una diplopía de pequeño ángulo y sea capaz de compensarla la mayor parte del tiempo, pero que en ocasiones se rompan los mecanismos de fusión.

La *miastenia gravis* (MG) es una enfermedad autoinmune de la unión neuromuscular a nivel postsináptico, donde existe un bloqueo de los receptores de acetilcolina del músculo esquelético, encargados de la transmisión neuromuscular. Cuando se limita exclusivamente a afectar la motilidad ocular extrínseca (incluyendo el elevador del párpado superior), se conoce como MG ocular, y sucede en el 15% de los pacientes con miastenia. La mitad de los pacientes con MG presentan inicialmente ptosis, diplopía o ambas, sin otros signos de debilidad³. La prevalencia de MG es de 20 por cada 100.000 habitantes y puede presentarse a cualquier edad. En mujeres, tiene una presentación bimodal a los 30 y a los 60 años, mientras que los hombres presentan un pico a los 70 años⁴.

La diplopía, en los casos de miastenia, puede simular cualquier tipo de parálisis o estrabismo. La ptosis y la diplopía en el contexto de MG es variable y se incrementa a lo largo del día, mejora con el reposo y con el frío. El paciente presentará el signo de Cogan si al desviar rápidamente la mirada desde abajo hasta la posición primaria, el párpado realiza una sacudida hacia arriba y regresa lentamente hasta su posición habitual. Este signo es característico de la MG, pero no es patognomónico, también puede verse en el síndrome de Miller-Fisher, en miopatías y en lesiones mesencefálicas dorsales⁵. La debilidad del orbicular de los párpados puede encontrarse en los pacientes con miastenia como manifestación de debilidad de la musculatura facial. La contracción sostenida de este músculo conlleva a una apertura parcial de la hendidura palpebral. En este caso, la historia clínica y la exploración parece compatible con MG ocular.

Discusión: pruebas complementarias

El diagnóstico de MG se basa en una historia clínica y una exploración física compatible, con el apoyo de las pruebas serológicas, electrofisiológicas y (cada vez menos) farmacológicas (Figura 3).

Los test en consulta que pueden realizarse en caso de sospecha y que apoyarían su diagnóstico son el test del descanso, el test de la fatiga y el test del hielo⁴:

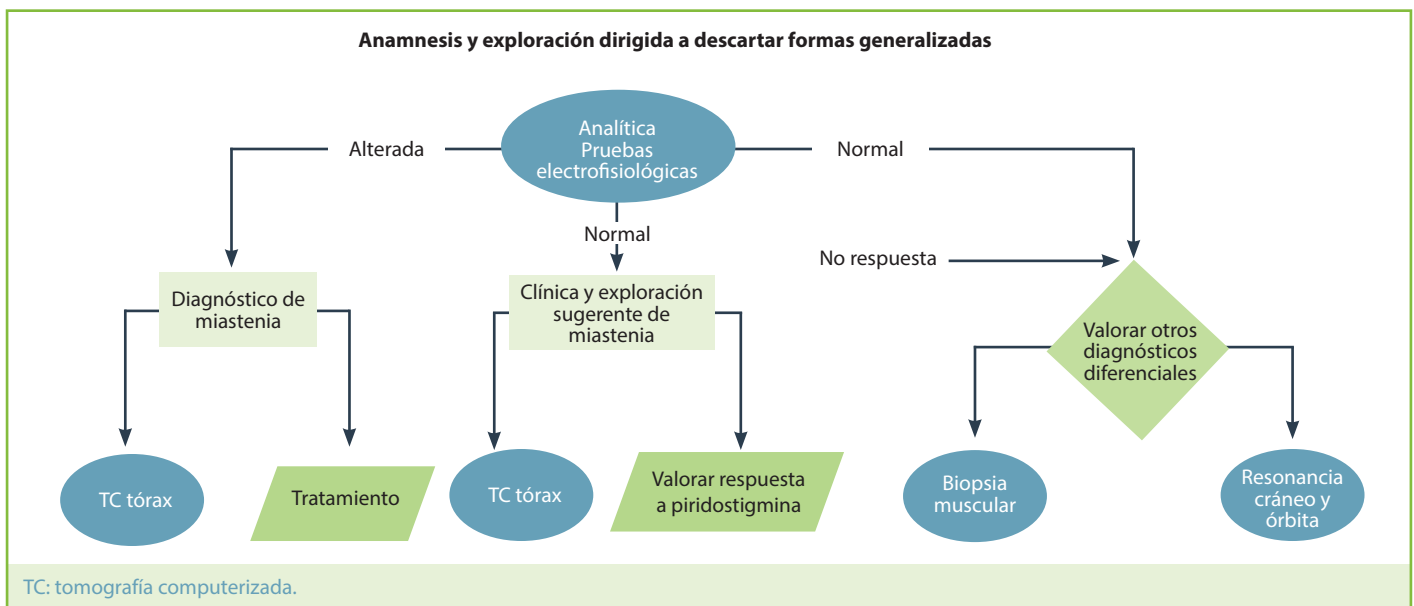


Figura 3. Algoritmo diagnóstico de diplopía y/o ptosis fluctuante¹¹.

- El test del descanso: el paciente puede mejorar su oftalmoplejia o ptosis después de un periodo de descanso de 30 minutos. La clínica reaparece entre 30 segundos y 5 minutos después.
- El test de la fatiga: consiste en mantener al paciente en mirada superior al menos 2 minutos y observar si aparece deterioro de la ptosis o de la diplopía.
- El test del hielo: consiste en colocar frío local durante unos minutos y se observa si aparece una mejoría transitoria de la ptosis⁶.

En cuanto a las pruebas serológicas, los anticuerpos nicotínicos antirreceptor de acetilcolina (anti-RACH) son positivos en el 80-90% de pacientes con forma generalizada y en el 50% de la forma ocular⁷. Del 40-60% de los pacientes con formas generalizadas con anticuerpos anti-RACH negativo tienen anticuerpos antitirosina cinasa específicos del músculo (MuSK)⁸. Su asociación con formas puramente oculares es muy infrecuente. Existen otros anticuerpos asociados a MG menos utilizados en la práctica habitual, como los anticuerpos anti-LRP4 (*low-density lipoprotein receptor-related protein 4*).

Los anticuerpos anti-LRP4 han sido identificados en formas doblemente negativas para anti-RACH y anti-MuSK. La mayoría de pacientes con anticuerpos anti-LRP4 tiene afectación de la musculatura ocular como síntoma inicial más frecuente. Las series publicadas difieren mucho en cuanto a su frecuencia, del 2 al 53,8% en formas doblemente seronegativas, aunque la coexistencia con anticuerpos anti-RACH o anti MuSK también ha sido descrita^{9,10}.

En cuanto a las pruebas electrofisiológicas, puede realizarse la estimulación nerviosa repetitiva a bajas frecuencias (2-3 Hz) y el estudio del *jitter* con fibra única. La estimulación nerviosa repetitiva será patológica si existe un decremento mayor del 10% en la amplitud a partir del cuarto potencial de acción motor compuesto. La sensibilidad de este estudio en formas oculares es de alrededor del 50% y del 75% en las generalizadas³. En la estimulación de fibra única, consideramos que la prueba es patológica si existe un aumento del *jitter* o intervalo interpotencial entre fibras musculares de la misma unidad motora. Puede haber falsos positivos en el caso de otras enfermedades neuromusculares (esclerosis lateral amiotrófica, síndrome de Lambert-Eaton, miopatías inflamatorias).

El test del edrofonio (Tensilón®) es una prueba farmacológica que se realiza con la administración endovenosa de un inhibidor de la acetilcolinesterasa periférica. Tiene una sensibilidad del 60% en las formas generalizadas, y en las formas oculares, es del 80-95%. Sin embargo, dado los potenciales riesgos de la prueba, no se realiza en la práctica clínica habitual.

Finalmente, en los casos en que se haya establecido el diagnóstico de MG, debe realizarse una TC de tórax para descartar la presencia de una masa tímica.

Discusión: miastenia y asociación con anemia perniciosa

Ha sido descrita la presencia de enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico, la polimiositis, la artritis reumatoide y la tiroiditis de Hashimoto, en un 5-10% de los pacientes con MG. También se ha descrito la coexistencia de MG en pacientes con anemia perniciosa¹¹. De manera que recomendamos incluir los niveles de vitamina B12 en la analítica de estudio de MG.

Tratamiento

La piridostigmina, inhibidor de la colinesterasa (Mestinon®), forma parte del tratamiento sintomático inicial. La mayoría de los pacientes con ptosis pueden mejorar, sin embargo, la diplopía puede tener poca respuesta. Una buena respuesta al tratamiento con piridostigmina ayuda a apoyar el diagnóstico de miastenia.

La prednisona a dosis bajas puede usarse en los casos de los pacientes que no mejoran suficientemente con piridostigmina¹² y en pacientes con manifestaciones generalizadas^{13,14}. El uso de fármacos inmunosupresores (azatioprina, micofenolato, metotrexato, ciclosporina, rituximab) se reserva para controlar la evolución natural de la enfermedad en formas generalizadas (raramente en formas oculares muy severas) y como fármacos ahorradores de corticosteroides.

La timectomía está indicada en pacientes con timoma, y en ausencia de este, la cirugía en las formas puramente oculares se recomienda solo en los casos con anticuerpos anti-RACH que se muestren refractarios al tratamiento inmunosupresor o no puedan tomarlo^{3,15}.

Medicamentos contraindicados

Antidepresivos	Interferón
Azitromicina	Kanamicina
Benzodiacepinas	Lidocaína
Betabloqueantes	Litio
Ciprofloxacina	Mecamilamina
Cloroformo	Meprobamato
Cloroquina	Morfina
Clorpromacina	Neomicina
Cocaína	Norfloxacina
Colistina	Parche de estrógenos
Curare	Parches de nicotina
Diuréticos	Paromomicina
Eritromicina	Penicilamina D
Estreptomicina	Polimixina B
Éter	Procainamida
Fosfomicina	Quinidina
Fosfatos orgánicos	Quinina
Gentamicina	Sulfamidas
Guanetidina	Tetraciclina
Hematropina	Tobramicina
Hexametonio	Viomicina
Imipenem	Otros: setas, agua tónica, pistachos, coles de Bruselas y vacunaciones

Tabla 2. Medicamentos contraindicados en pacientes con *miastenia gravis*.

La cirugía de la ptosis se plantea en pacientes sintomáticos, estables y si falla el tratamiento médico.

La diplopía puede tratarse con prismas y oclusión. Se reserva la cirugía para aquellos casos estables, pero el resultado puede ser muy variable.

En el caso de diagnosticarse una miastenia, hay que tener en cuenta que hay fármacos contraindicados o vigilados, ya que pueden provocar una crisis miasténica¹⁶ (Tabla 2).

El 50% de los pacientes con MG ocular sin tratamiento desarrollan una forma generalizada en el primer año, y del 80 al 90% en los primeros dos años¹⁴. Los estudios sugieren que el inicio tardío, los niveles altos de antirreceptor acetilcolina y la presencia de timoma incrementan el riesgo de generalización¹⁷.

Conclusión

La exploración de la función del elevador, la pupila y la motilidad extraocular pueden ayudar a identificar una causa neurológica de la ptosis palpebral.

El diagnóstico de MG se basa en una historia clínica y en la exploración física compatible, con el apoyo de las pruebas serológicas y/o electrofisiológicas.

Bibliografía

- Díaz-Manera J, Luna S, Roig C. Ocular ptosis: differential diagnosis and treatment. *Curr Opin Neurol*. 2018;31(5):618-27.
- Shahzad B, Siccardi MA. Ptosis [Internet]. En: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2020 [Citado 23 Ene 2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31536311>
- Pelak VS, Quan D. Ocular myasthenia gravis. [Internet]. En: *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate, Inc. Jul 2021. [Actualizado 23 Jul 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/ocular-myasthenia-gravis>
- Peragallo J, Newman N. Diplopia-An Update. *Semin Neurol*. 2016;36(4):357-61.
- Fearon C. August 31, 2020, e-Pearl of the Week: Cogan's Lid Twitch Sign. [Internet]. En: *Neurology*. [Citado 23 Ene 2021]. Disponible en: <https://n.neurology.org/eppearls/20200831>
- Kubis KC, Danesh-Meyer H V, Savino PJ, Sergott RC. The ice test versus the rest test in myasthenia gravis. *Ophthalmology*. 2000;107(11):1995-8.
- Meriggioli MN. Myasthenia Gravis with Anti-Acetylcholine Receptor Antibodies. En: Pourmand R, ed. *Immune-Mediated Neuromuscular Diseases*. *Front Neurol Neurosci*. 2009;26:94-108.
- Guptill JT, Sanders DB. Update on muscle-specific tyrosine kinase antibody positive myasthenia gravis. *Curr Opin Neurol*. 2010;23(5):530-5.
- Li M, Han J, Zhang Y, Lv J, Zhang J, Zhao X, et al. Clinical analysis of Chinese anti-low-density-lipoprotein-receptor-associated protein 4 antibodies in patients with myasthenia gravis. *Eur J Neurol*. 2019;26(10):1296-e84.
- Park KH, Waters P, Woodhall M, Lang B, Smith T, Sung JJ, et al. Myasthenia gravis seronegative for acetylcholine receptor antibodies in South Korea: Autoantibody profiles and clinical features. *PLoS One*. 2018;13(3):e0193723.
- Chang K-H, Lyu R-K, Ro L-S, Wu Y-R, Chen C-M. Coexistence of Pernicious Anemia and Myasthenia Gravis-A Rare Combination of Autoimmune Diseases in Taiwan. *J Formos Med Assoc*. 2006;105(11):946-9.
- Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology*. 2016;87(4):419-25.
- Kupersmith MJ, Latkany R, Homel P. Development of Generalized Disease at 2 Years in Patients With Ocular Myasthenia Gravis. *Arch Neurol*. 2003;60(2):243-8.

14. Kupersmith MJ. Does early treatment of ocular myasthenia gravis with prednisone reduce progression to generalized disease? *J Neurol Sci.* 2004;217(2):123-4.
15. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, Benatar M, Cea G, Evoli A, *et al.* International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology.* 2021;96(3):114-22.
16. Drugs that may unmask or worsen myasthenia gravis. [Internet]. En: *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate, Inc. 2021. [Citado 25 Ene 2021]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=NEURO%2F100362&topicKey=NEURO%2F128153&source=s ee_link
17. Wang L, Zhang Y, He M. Clinical predictors for the prognosis of myasthenia gravis. *BMC Neurol.* 2017;17(1):77.