

Oftalmoplejía crónica. A propósito de un caso de distrofia muscular oculofaríngea

Chronic ophthalmoplegia. About a case of oculopharyngeal muscular dystrophy

MJ. Quiroz-Quiroga¹, M. Saint-Gerons Trecu², A. Matheu Fabra²

¹Unidad de Glaucoma. Servicio de Oftalmología. Parc de Salut Mar. Barcelona. ²Unidad de Neuro-Oftalmología. Servicio de Oftalmología. Parc de Salut Mar. Barcelona.

Correspondencia:

María Jesús Quiroz Quiroga

E-mail: mquiroz@parcdesalutmar.cat

Resumen

Introducción: La distrofia muscular oculofaríngea es una patología muscular de inicio tardío caracterizada por ptosis palpebral progresiva, disfagia y en menor frecuencia oftalmoplejía.

Caso clínico: Se presenta un caso clínico de un paciente con distrofia muscular oculofaríngea en el que se realiza el diagnóstico diferencial con la oftalmoplejía externa progresiva crónica, la distrofia miotónica, la miastenia y la parálisis supranuclear progresiva basado especialmente en la exploración de la motilidad y de la ptosis.

Conclusiones: La historia clínica resulta clave para el correcto diagnóstico diferencial y orienta la adecuada solicitud de pruebas diagnósticas.

Palabras clave: Oftalmoplejía externa. Ptosis. Disfagia. Oftalmoplejía crónica progresiva externa. Distrofia miotónica. Miastenia. Parálisis supranuclear progresiva. Distrofia muscular oculofaríngea.

Resum

Introducció: La distròfia muscular oculofaríngea és una patologia muscular d'inici tardà caracteritzada per ptosi palpebral progressiva, disfàgia i en menor freqüència oftalmoplegia.

Cas clínic: Es presenta un cas clínic d'un pacient amb distròfia muscular oculofaríngea i es realitza el diagnòstic diferencial amb l'oftalmoplegia externa progressiva crònica, la distròfia miotònica, la miastènia i la paràlisi supranuclear progressiva basat especialment en l'exploració de la motilitat i de la ptosi.

Conclusions: La història clínica és clau pel correcte diagnòstic diferencial i orienta l'adequada petició de proves diagnòstiques.

Paraules clau: Oftalmoplegia externa. Ptosi. Disfàgia. Oftalmoplegia crònica progressiva externa. Distròfia miotònica. Miastènia. Paràlisi supranuclear progressiva. Distròfia muscular oculofaríngea.

Abstract

Introduction: Oculopharyngeal muscular dystrophy is a late-onset muscular pathology characterized by progressive palpebral ptosis, dysphagia and, less frequently, ophthalmoplegia.

Clinical case: A clinical case of a patient with oculopharyngeal muscular dystrophy is presented. The differential diagnosis is made with chronic progressive external ophthalmoplegia, myotonic dystrophy, myasthenia and progressive supranuclear palsy based especially on the exploration of motility and ptosis.

Conclusions: The clinical history is key to the correct differential diagnosis and guides the request for diagnostic tests.

Key words: External ophthalmoplegia. Ptosis. Dysphagia. Chronic progressive external ophthalmoplegia. Myotonic dystrophy. Myasthenia. Progressive supranuclear palsy. Oculopharyngeal muscular dystrophy.

Introducción

La distrofia muscular oculofaríngea es una enfermedad muscular degenerativa de inicio tardío y probablemente infradiagnóstica. Se manifiesta con ptosis palpebral que suele ser progresiva, disfagia y oftalmoplejía.

La ptosis palpebral es la disminución de la apertura palpebral por la posición más baja del párpado superior, generalmente bajo 1-2 mm del limbo corneal. Sus causas pueden clasificarse como mecánicas, aponeuróticas, miogénicas, neurogénicas o por alteración de la unión neuromuscular. Por su parte, la oftalmoplejía u oftalmoparesia se define como la parálisis o paresia, respectivamente, de los músculos extraoculares. Las etiologías son múltiples, dentro de las que se incluyen causas supranucleares, paréticas, de la unión neuromuscular y miopáticas¹.

En este artículo se presenta un paciente diagnosticado de distrofia muscular oculofaríngea y se realiza una revisión del diagnóstico diferencial de la oftalmoplejía y ptosis de presentación crónica.

Caso clínico

Varón de 87 años que es derivado al servicio de neuro-oftalmología para valoración de oftalmoplejía de años de evolución.

Como antecedentes patológicos de interés presentaba fibrilación auricular en tratamiento anticoagulante, ictus isquémico de la circulación posterior de etiología cardioembólica hacía 9 años, caídas múltiples y disfagia orofaríngea desde hacía 3 años.

Su medicación habitual era: amlodipino 5 miligramos (mg)/24 horas (h), enalapril 15 mg/24 h, apixaban 5 mg/12 h y omeprazol 20 mg/24 h.

Entre los antecedentes oftalmológicos presentaba pseudofaquia y ptosis palpebral bilateral, esta última se había tratado con tarsomullerectomía hacía 7 años, reinserción de la aponeurosis del elevador del párpado hacía 3 años y posterior suspensión al músculo frontal un año más tarde.

En la exploración oftalmológica destacaba una agudeza visual corregida en escala decimal de 0,7 en el ojo derecho (OD) y de 0,4 en el ojo izquierdo (OI). Las pupilas eran isocóricas e hiporreactivas simétricas. Sin defecto pupilar aferente relativo.

La ptosis era simétrica con hendidura palpebral de 5 mm, la distancia margen reflejo (tipo 1) era 1 mm en ambos ojos. La función del elevador estaba disminuida 3 mm OD y 4 mm OI.

En posición primaria de la mirada se observaba una exotropía de 14 dioptrías prismáticas (DP) e hipertropía de OI sobre OD de 4 DP. Presentaba limitación de todos los movimientos extraoculares excepto mínima motilidad conservada a la dextroversión (Figura 1). La maniobra de exploración de los reflejos óculocefálicos no produjo mejoría de la motilidad ocular.

En la biomicroscopía el segmento anterior no presentaba alteraciones con una presión intraocular de 16 mmHg y pseudofaquia con lente intraocular en saco. En la exploración del segmento posterior destacaba una papila bien delimitada con discreta palidez difusa bilateral el resto del fondo del ojo era normal.

A la exploración neurológica, el paciente se mostraba en alerta y orientado, con fuerza muscular normal, sensibilidad conservada,

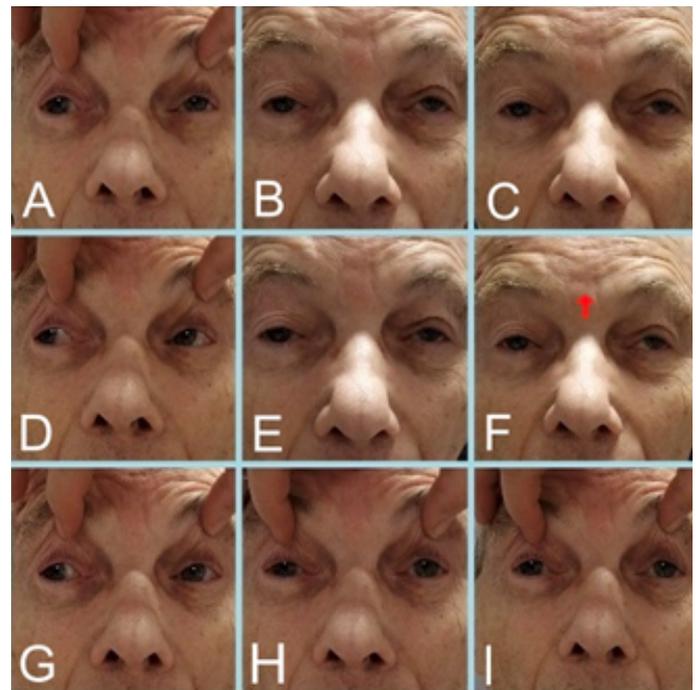


Figura 1. Mosaico de fotografías en las 9 posiciones de la mirada: **A.** Supradextroversión; **B.** Supraversión; **C.** Supralevoversión; **D.** Dextroversión; **E.** Posición primaria; **F.** Levoversión; **G.** Infradextroversión; **H.** Infraversión; **I.** Infralevoversión. Se observa una marcada limitación en todas las posiciones de la mirada, excepto a la dextroversión (Figuras A, D y G). Nótese la hiperfunción del músculo frontal (Figura F flecha roja) (está presente y visible en todas las fotografías donde no requiere la apertura palpebral con ayuda, es decir la B, C, E y F) y la necesidad de ayuda para levantar los párpados por la importante ptosis (Figuras A, D, G, H e I).

no disimetrías ni disdiadococinesia. Sin déficit neurológico, excepto la motilidad ocular.

Se realizó una analítica general que resultó normal, la cual incluyó el hemograma completo, la proteína C reactiva de 0,1 mg/dl (0 a 0,5 mg/dl) y la velocidad de eritrosedimentación 7 mm/h (0-34 mm/h). Los anticuerpos anti-acetilcolina fueron negativos, y la electromiografía de fibra única mostró una afección miógena inespecífica, sin evidenciarse trastornos de la transmisión neuromuscular. La prueba de Piridostigmina también fue negativa.

Respecto a los antecedentes familiares, la hermana de 80 años presentaba disfagia. Además, tuvo 2 hijos, uno fallecido por tuberculosis a los 29 años y una hija sana de 58 años.

Dada la sospecha diagnóstica de distrofia muscular oculofaríngea se solicitó el estudio genético de gen PABPN1 (proteína nuclear de unión a la cola de poli(A)) en el cual se encontró la expansión (GCN) con 12 repeticiones en un alelo y 10 en el segundo. Lo que confirmó el diagnóstico en heterocigosis.

Durante la evolución el paciente y su familia rechazaron la gastrostomía percutánea, como tratamiento de la disfagia, en varias ocasiones. El mismo año del diagnóstico el paciente falleció de una neumonía aspirativa a los 88 años.

Discusión

Se presenta el caso de un paciente varón adulto con oftalmoplejía externa crónica bilateral de años de evolución, asociada a ptosis palpebral refractaria al tratamiento quirúrgico y disfagia que fue diagnosticado de distrofia muscular oculofaríngea (DMOF).

La DMOF es una enfermedad muscular de inicio tardío que se caracteriza por ptosis palpebral progresiva y disfagia. Tiene un patrón de herencia autosómica dominante, pero existe una forma recesiva muy infrecuente. Ambas formas se deben a expansiones cortas del triplete (GCN)11-17 en el gen PABPN1 (poly (A)-binding protein nuclear 1) localizado en el brazo corto del cromosoma 14².

Se presenta a partir de los 50 o 60 años con ptosis y disfagia con progresiva afectación de otros músculos voluntarios. Inicialmente se limita al elevador del párpado, pero al progresar puede afectar a los músculos extraoculares en dos tercios de los casos (principalmente la mirada superior)³. La afectación es bilateral, lenta y progresiva siendo rara la diplopía. Es importante recalcar que los músculos intraoculares y la función retiniana no se ven

afectados. La disfagia se manifiesta años después de la ptosis, pero en ocasiones puede ser el síntoma inicial⁴. Otros signos son debilidad proximal de extremidades, debilidad de la musculatura facial, disfonía y debilidad de la lengua^{5,6}.

La enfermedad tiene una progresión lenta y la esperanza de vida no es menor que la población general⁶. Los criterios diagnósticos son: historia familiar de 2 o más generaciones, ptosis palpebral definida como hendidura palpebral <8 mm o previa cirugía correctora, y disfagia definida como tiempo de deglución >7 segundos de 80 ml de agua fría^{5,7} (Tabla 1). Estos criterios tienen alta sensibilidad en pacientes mayores de 70 años, pero un tercio de los pacientes a los 60 años no son diagnosticados⁷. Por esto, se recomienda que en un paciente con ptosis y disfagia de inicio tardío sin un antecedente familiar claro debe considerarse esta patología en el diagnóstico diferencial.

La confirmación diagnóstica es genética con la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Se amplifica el gen mutado y posteriormente se determina el número de tripletes GCN presentes². El fragmento de ADN se puede también secuenciar para determinar la secuencia de mutación exacta. Esta técnica tiene una sensibilidad del 99%. Es importante realizar un correcto consejo genético en un contexto en el que se pueda ofrecer apoyo psicológico dado que no existe tratamiento preventivo y/o modificador de la enfermedad. Cuando la ptosis es de inicio precoz (antes de los 50 años) y tiene una presentación moderada o severa se puede optar por una suspensión del músculo frontal. Mientras que si el inicio de la ptosis es tardío y la ptosis es leve o moderada se puede realizar una resección del elevador⁸. Es frecuente que estos pacientes tengan que operarse en varias ocasiones de los párpados a lo largo de su vida.

Criterios diagnósticos DMOF

- | | |
|---|--|
| 1 | Historia familiar de DMOF en 2 o más generaciones. |
| 2 | Al menos una hendidura palpebral menor de 8 mm en reposo. O blefaroplastia previa. |
| 3 | Tiempo de deglución >7 segundos en el test de 80 ml de agua fría*. |

*Test de deglución de agua fría: consiste en administrar vía oral 80 ml de agua fría con hielo y medir el tiempo que se tarda el paciente en acabar toda el agua.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la Distrofia Muscular Oculofaríngea.

Si la afectación de la motilidad ocular ocasiona diplopía en posición primaria de mirada, se intentará compensar mediante corrección prismática.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con patologías que cursen principalmente con oftalmoplejía y ptosis crónica en adultos^{1,9} como son: la oftalmoplejía crónica progresiva externa (OCPE), la distrofia miotónica (DM), la miastenia y la parálisis supranuclear progresiva (PSP), las cuales se revisaran brevemente a continuación (Tabla 2).

La OCPE es una patología de origen mitocondrial que cursa principalmente con oftalmoparesia. A pesar de ser una patología mitocondrial, la genética es muy heterogénea, con un 50% de casos esporádicos. El signo inicial es la insuficiencia de convergencia y posteriormente sacádicos incompletos y lentos¹⁰. A medida que la enfermedad progresa, los músculos extraoculares pueden volverse fibróticos con una preservación relativa de la mirada inferior y en ocasiones, aparición de movimientos oculares

disconjugados^{11,12}. La exotropía es más frecuente que la endotropía, las desviaciones puramente verticales son infrecuentes¹³. La ptosis palpebral es previa o simultánea a la oftalmoplejía, pero puede no estar presente. La disfagia no suele ser tan importante y puede haber otros órganos implicados como neuropatía, sordera, cardiomiopatías u otras manifestaciones neurológicas como ictus o epilepsia¹⁰. El diagnóstico es clínico y se confirma con un estudio genético. A pesar de que el patrón de oftalmoparesia puede ser similar a la DMOF, el paciente descrito no presentaba otras alteraciones sugerentes de patología mitocondrial y la disfagia era muy marcada.

La DM es una enfermedad genética multisistémica por expansión patológica de tripletes CTG del gen de la DMPK (proteína quinasa de la distrofia miotónica) ubicada en el cromosoma 19¹⁴. Afecta principalmente al músculo esquelético y liso. La ptosis suele ser bilateral y simétrica y se asocia a otros déficits miotónicos. Sin embargo, la oftalmoplejía es infrecuente y habitualmente es leve y bilateral, por lo que pocos pacientes presentan diplopía, también

	Distrofia muscular oculofaríngea	Oftalmoplejía crónica progresiva externa	Distrofia miotónica	Miastenia	Parálisis supranuclear progresiva
Edad de inicio	50-60 años	30 a 40 años	15 a 35 años	Todas la edades Mujeres de 20 a 40 años Hombres >60 años	60-70 años
Clínica oftalmológica	Ptosis Oftalmoplejía	Oftalmoplejía Insuficiencia convergencia Neuropatía óptica Opacidad corneal Cataratas Retinopatía pigmentaria	Ptosis Catarata en árbol de navidad	Ptosis fluctuante Cualquier patrón de paresia oculomotora	Parálisis vertical supranuclear Afectación del nistagmo optocinético Apraxia de la apertura ocular Blefaroespasma
Clínica sistémica	Disfagia Disfonía Debilidad musculatura proximal	Disfagia Neuropatía Hipoacusia Cardiomiopatías Ictus Epilepsia Demencia Ataxia	Debilidad musculatura distal Cardiopatía Endocrinopatía Neuropatía restrictiva Retraso del vaciamiento gástrico	Disfagia Debilidad proximal Disartria Disnea Fatigabilidad Empeoramiento con calor y ejercicio	Disfagia Caídas frecuentes Alteración de la marcha Bradicinesia Apatía Bradipsiquia Ataxia Hipofonía
Exploraciones complementarias	PCR gen PABPN1	Confirmación genética según clínica	Electromiografía con descargas miotónicas Elevación de CK PCR gen DMPK	Test del hielo* Electromiografía de fibra única con jitter Anticuerpos anti receptor ACh	Clínico Correlación con neuroimagen
*Test del hielo: Aplicación de hielo sobre el párpado superior del paciente por 2 minutos. Es positivo si la hendidura palpebral aumenta 2 mm. Baja sensibilidad, pero especificidad >90%. ACh: acetilcolina.					

Tabla 2. Resumen del diagnóstico diferencial de la oftalmoplejía crónica.

puede verse alteración de los sacádicos. En este caso la electromiografía fue clave en el diagnóstico al no presentar descargas miotónicas, además de que el paciente no presentaba otros signos característicos de la DM como miotonías, cataratas en “árbol de navidad”, debilidad distal, cardiopatías y endocrinopatías¹⁵.

Por otro lado, la miastenia es una patología autoinmune secundaria a la alteración de la unión neuromuscular. En esta enfermedad es clave la debilidad fluctuante y fatigabilidad de la musculatura ocular, lo que se traduce en ptosis y diplopía. La diplopía puede simular cualquier patrón de paresia oculomotora o estrabismo. Hasta el 20% no progresa con afección de otros músculos¹⁶. Las formas generalizadas pueden presentar debilidad proximal, disartria, disfagia y disnea. Típicamente los síntomas empeoran con el ejercicio, el calor e infecciones intercurrentes. En el caso clínico presentado los anticuerpos anti receptor acetilcolina fueron negativos y la electromiografía de fibra de única no mostraba aumento del intervalo interpotencial de fibras o bloqueos.

Finalmente, la PSP es una entidad neurodegenerativa asociada a la isoforma 4R de la proteína Tau. Se presenta clásicamente con un deterioro progresivo de los movimientos en el plano vertical, siendo el signo más específico la parálisis vertical supranuclear la cual puede presentarse 3 o 4 años desde el inicio de los síntomas¹⁷.

La disminución de la velocidad y la amplitud de los movimientos verticales comparados con los horizontales y la reducción o ausencia del nistagmo optocinético son signos tempranos¹⁸.

A nivel palpebral puede observarse apraxia de la apertura ocular o blefaroespasmo, disminución del parpadeo o retraso del mismo (“lid lag”). Al realizar la maniobra para explorar el reflejo vértigo ocular (maniobra de los ojos de muñeca) se observa mejoría de la motilidad al tratarse de un trastorno supranuclear. En el paciente del caso expuesto, la exploración de los VOR no produjo ningún cambio en la diplopía, además el patrón de la oftalmoplejía no coincidía ya que presentaba alteración marcada de los movimientos horizontales¹⁹.

Conclusión

El diagnóstico diferencial de la oftalmoplejía crónica en adultos puede representar todo un desafío, por una parte, por las infrecuentes patologías causales y, por otro lado, porque algunas

pueden comprometer la vida del paciente. Por esto, se revisa la distrofia muscular oculofaríngea a través de un caso clínico y, de forma breve, el diagnóstico diferencial de la ptosis palpebral asociada a oftalmoplejía. La historia clínica resulta clave para el correcto diagnóstico diferencial y orienta la adecuada solicitud de diferentes pruebas diagnósticas que de otra manera pueden ser muy demandantes de tiempo, invasivas o costosas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de interés en este artículo.

Fuentes de financiación

Los autores declaran no tener fuentes de financiación en este artículo.

Bibliografía

1. Dietz E. Ophthalmoplegia: Definition and Clinical Diagnostic Techniques. *Journal of Binocular Vision and Ocular Motility*. 2018;68(1):4-6.
2. Brais B. Short GCG expansions in the PABP2 gene cause oculopharyngeal muscular dystrophy. *Nat Genet*. 1998;18(2):164-7 doi: 101038/ng0298-164.
3. Brais B. Oculopharyngeal muscular dystrophy: A late-onset polyalanine disease. *Cytogenetic and Genome Research*. S. Karger AG; 2003;100:252-60.
4. Luigetti M, Lo Monaco M, Mirabella M, Primiano G, Lucchini M, Monforte M, et al. Oculopharyngeal muscular dystrophy: Clinical and neurophysiological features. *Clinical Neurophysiology*. Elsevier Ireland Ltd; 2015;126:2406-8.
5. Bouchard J-P, Brais B, Brunet D, Gould P v, Rouleau GA. Recent studies on oculopharyngeal muscular dystrophy in Québec. *Neuromuscular Disorders*. 1997;Suppl 1:S22-9.
6. Becher MW. Oculopharyngeal Muscular Dystrophy in Hispanic New Mexicans. *JAMA [Internet]*. 2001;286(19):2437. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.286.19.2437>
7. Brais B. Oculopharyngeal muscular dystrophy. *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2011;101:181-92.
8. Codère F, Brais B, Rouleau G, Lafontaine E. Oculopharyngeal muscular dystrophy: What's new? In: *Orbit*. 2001; p. 259-66.
9. Díaz-Manera J, Luna S, Roig C. Ocular ptosis: Differential diagnosis and treatment. *Current Opinion in Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2018;31:618-27.
10. McClelland C, Manousakis G, Lee MS. Progressive External Ophthalmoplegia. *Curr Neurol Neurosci Res*. 2016;16(6):53.
11. Fraser JA, Biousse V, Newman NJ. The neuro-ophthalmology of mitochondrial disease. *Survey of Ophthalmology*. 2010;55:299-334.

12. Yu-Wai-Man P. Chronic Progressive External Ophthalmoplegia Secondary to Nuclear-Encoded Mitochondrial Genes. En: *Mitochondrial Case Studies: Underlying Mechanisms and Diagnosis*. Elsevier Inc.; 2016;159-69.
13. Tinley C, Dawson E, Lee J. The management of strabismus in patients with chronic progressive external ophthalmoplegia. *Strabismus*. 2010;18(2):41-7.
14. Thiriez C, Vignal C, Papeix C, Yaici S, Vidailhet M, Roze E. Ophthalmoplegia as the presenting muscle-related manifestation of myotonic dystrophy. *Revue Neurologique*. 2010;166(5):538-41.
15. Wicklund MP. The Muscular Dystrophies. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* [Internet]. 2013 Dec;19:1535-70. Disponible en: <http://journals.lww.com/00132979-201312000-00008>
16. Ponseti JM, Espin E, Armengol M. Diagnosis and treatment of myasthenia gravis. *Medicina Clinica*. 2000 Sep 9;115(7):264-70.
17. Armstrong MJ. Progressive Supranuclear Palsy: an Update. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. *Current Medicine Group LLC* 1; 2018;18.
18. Boxer AL, Yu JT, Golbe LI, Litvan I, Lang AE, Höglinger GU. Advances in progressive supranuclear palsy: new diagnostic criteria, biomarkers, and therapeutic approaches. *The Lancet Neurology*. Lancet Publishing Group; 2017;16:552-63.
19. Greene P. Progressive Supranuclear Palsy, Corticobasal Degeneration, and Multiple System Atrophy. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* [Internet]. 2019 Aug;25(4):919-35. Available from: <http://journals.lww.com/00132979-201908000-00005>