

Distrofia muscular oculofaríngea: informe del caso clínico de una familia y revisión en la literatura

Dr. Gabriel Miranda Nava,*
Dr. Juan Antonio Sosa Baeza,* Dr. Humberto Carrasco Vargas**

* Residente del área de Neurología del Hospital Central Militar.

** Especialista en Medicina Interna y Neurología y Subespecialista en Trastornos del Movimiento. Especialista adscrito a la sala de Neurología del Hospital Central Militar.

RESUMEN

Introducción. La distrofia muscular oculofaríngea (DMOF), es una enfermedad de herencia autosómica dominante, y siendo poco común se distingue entre la familia de las distrofias musculares. Se consideran entre las distrofias específicas de los adultos, ya que sus primeras manifestaciones aparecen en la cuarta o quinta décadas de la vida. Sus manifestaciones clínicas son caracterizadas por ptosis progresiva, que se puede acompañar de disfagia y debilidad de los músculos masticatorios, por lo que evoluciona a pérdida de peso por la dificultad alimenticia, así como debilidad de lenta progresión, particularmente en cuello y musculatura proximal de brazos.

Caso clínico. Paciente femenina de 68 años de edad quien ingresa a la sala de Neurología del Hospital Central Militar con el antecedente de diagnóstico y tratamiento desde hace 15 años con medicamentos para miastenia gravis (piridostigmina). El motivo de ingreso fue un descontrol hipertensivo no grave en ese momento. Se revalora su padecimiento muscular y se observó que la ptosis la presentan varios miembros de su familia, algunos de los cuales como ella misma fueron intervenidos quirúrgicamente para corrección de dicho problema. Además, manifiesta discreta dificultad para deglutir, sialorrea peribucal y flemas frecuentes, como también debilidad de los músculos proximales del brazo con dificultad para mantener los brazos elevados manifestando fatiga. Con base en los hallazgos descritos decidimos tomar biopsia y se envió estudio genético, ambos con datos positivos para dicha enfermedad.

Conclusiones. La distrofia muscular oculofaríngea es una enfermedad rara entre las distrofias, y es importante considerarla en casos con historia familiar de afección muscular sugestiva de este padecimiento y el clínico puede caer en diagnósticos erróneos como en esta paciente que fue catalogada en su momento como miastenia gravis, administrándosele los medicamentos respectivos y sin encontrar ninguna mejoría.

Palabras clave: Distrofia muscular oculofaríngea, miastenia gravis, herencia autosómica dominante.

*Oculopharyngeal muscular dystrophy:
A family case report and review of the literature*

ABSTRACT

Introduction. Oculopharyngeal muscular dystrophy (OMPD), an autosomal dominant disorder, is an uncommon but distinctive form of muscular dystrophy. It is usually considered among the "adult dystrophies" since it initially manifests in the four or fifth decades of life. Its clinical features include progressive ptosis which is usually the first symptom, and this is accompanied by dysphagia and weakness of masticatory muscles, which can lead to weight loss. Slow progressive weakness of the neck muscles and proximal arms is also present.

Clinical case. A 68 year-old female patient was admitted to the neurosurgical ward of the Central Military Hospital because of a hypertensive crisis with a history of diagnosis and treatment with pyridostigmine over the last 15 years for myasthenia gravis. Her muscular ailment was reevaluated and ptosis was noted in several members of her family including some who had surgery to correct the problem, as the patient had. She presented with a mild swallowing problem, sialorrea and frequent phlegm, along with weakness of the proximal muscles with difficulty in maintaining the arms raised because the fatigue. We decided to do a muscular biopsy and genetic study, which resulted positive for OMPD.

Conclusions. Oculopharyngeal muscular dystrophy is a rare disease, and it is important to keep it in mind in patients with a personal and family history and clinical presentation suggestive of this illness, since the physician can fall into erroneous diagnosis as with patient who was treated as with myasthenia gravis without therapeutic response.

Key words: Oculopharyngeal muscular dystrophy, autosomal dominant disorder, myasthenia gravis.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 68 años quien entre sus antecedentes cuenta con los siguientes diagnósticos: DM2 de seis años de diagnóstico manejada con glibenclamida, HTAS de seis años de diagnóstico manejada con propanolol, así como el diagnóstico de miastenia gravis tratada con piridostigmina desde hace 15 años, acude al Servicio de Urgencias por presentar una emergencia hipertensiva, con cifras tensionales de 203/102. Este evento fue tratado de manera efectiva con nitroglicerina por un espacio de 12 horas y se resolvió. Pero se revalora una situación evidente debido a presentar ptosis palpebral de larga evolución (Figura 1), misma que ya ha sido intervenida en ambos párpados, ya en el interrogatorio dirigido se observó que en la familia existen varios miembros afectados, incluyendo su abuelo paterno, su padre, cuatro hermanos, cinco hijos (Figura 2).

La enferma manifiesta que su padecimiento tiene muchos años de evolución, de más de 15 años, y ya se le practicaron dos cirugías de corrección de caída de párpados, más adelante ha presentado discreta dificultad para deglutir, acúmulo de saliva y flemas frecuentes, en particular con el uso de dentadura postiza, así como una debilidad de los músculos proximales del brazo con dificultad para mantener los brazos elevados por fatiga.

Exploración neurológica: Funciones cognitivas sin alteraciones, ptosis bilateral (Figura 3), mayor del lado derecho que izquierdo, con activación compensatoria de los músculos frontales bilaterales de manera asimétrica mayor del lado izquierdo que derecho.

Limitación de la mirada horizontal en ambas direcciones, por paresia de ambos rectos externos, de aproximadamente 20%, limitación de la mirada vertical hacia arriba en 80% y abajo en 50%, los movimientos de seguimiento están interrumpidos por intrusiones sacádicas y los movimientos sacádicos voluntarios son extremadamente lentos, particularmente en dirección vertical.

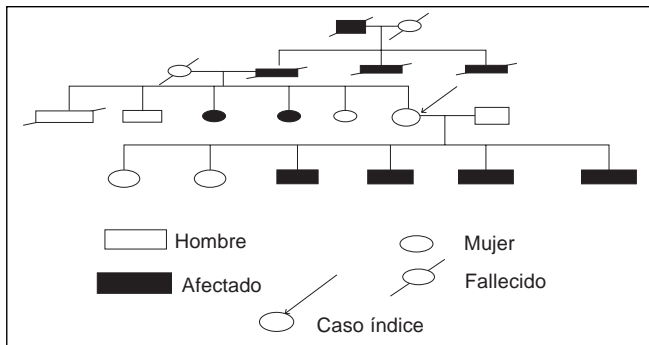
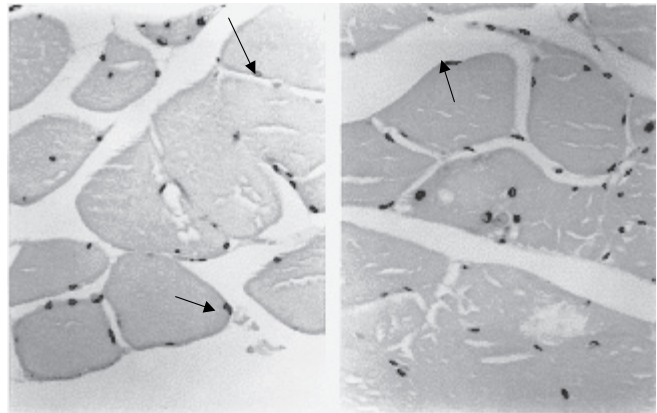


Figura 1. Árbol genealógico de la familia.



Figuras 2 y 3. Hijo y madre del árbol genealógico arriba citado con distrofia muscular oculofaríngea. Obsérvese la ptosis y en la figura de la derecha con atrofia escapular.



Figuras 4 y 5. Biopsias musculares de la paciente citada. Obsérvese las fibras musculares de diferente tamaño, con vacuolización y presencia de necrosis y tejido graso. Las flechas nos indican la presencia de núcleos periféricos, propios de alteración a nivel muscular.

- Paresia facial bilateral, con dificultad para enseñar los dientes e inflar los carrillos.
- Debilidad de flexores del cuello a grado 4, resto normal.
- Tono muscular normal. Fuerza disminuida en forma proximal, con fatiga de los abductores del hombro y fatiga en elevación de ambos brazos, en extremidades inferiores la musculatura está disminuida en iliopsoas, abductores y aductores bilaterales, grado 4.
- Coordinación normal, sensibilidad vibratoria disminuida en rodillas y distalmente, resto normal. Marcha de sustentación amplia, sin posturas anormales, pero pasos pequeños.

EKG normal. Enzimas musculares CK MM 115, LDH 155. Bh normal

EMG Prueba de estimulación repetitiva negativo.

No revela alteraciones a nivel neuromuscular. 9 enero 2003 se envía biopsia muscular que demuestra fibras con variabilidad en el tamaño, con vacuolización citoplasmática y centralización nuclear focales, sin evidencia de infiltrado inflamatorio de ningún tipo, la tinción de Masson no revela fibrosis, siendo compatible al diagnóstico clínico (Figura 4). Se realiza árbol genealógico, donde se subrayan a los múltiples miembros afectados, se suspende pirridostigmina y se envía estudio genético para corroborar el cuadro clínico, siendo éste positivo (poner número de repeticiones), egresándose el día 16 de enero 2003, para su control posterior en la consulta externa.

Los aspectos bioéticos se cubrieron mediante la autorización explícita de los pacientes para la publicación del presente artículo.

DISCUSIÓN

La distrofia muscular oculofaríngea es una enfermedad de herencia autosómica dominante, y aunque es muy rara, tiene bien definido su cuadro clínico con los siguientes datos:

- Herencia autosómica dominante.
- Tiempo de inicio en la 4ta. a 6ta. décadas de la vida.
- Formas clínicas:
 - Ptosis progresiva.
 - Disfagia.
 - Alteración de los movimientos extraoculares.
 - Debilidad moderada de la musculatura del cuello y de extremidades a nivel proximal.
- Hallazgos de laboratorio.
 - Elevaciones leves de la CK a 2-3 veces lo normal.
 - EMG con características miopáticas.
 - Biopsia muscular con vacuolización, así como filamentos tubulares intranucleares que son característicos, pero no específicos de esta enfermedad.
- Genética.
 - Expansión de repeticiones de trinucleótidos GCG en el gen de PABP1 localizado en el cromosoma 14q11.

Estos pacientes inician con ptosis progresiva, aunque algunos pacientes pueden presentar la disfagia como primer síntoma. Entonces cuando los pacientes presentan un movimiento de la cabeza hacia atrás para compensar la visión, la disfagia aumenta. Cuando se afectan los músculos extraoculares es muy raro observar diplopía. Hay también una debilidad leve de la musculatura facial y masticatoria, y cuando la enfermedad evoluciona, hay pérdida de peso significativa y disfonía por afectación laríngea.

La debilidad es lentamente progresiva, y en algunos pacientes hay debilidad distal, especialmente en una variante de esta enfermedad que es la variante miopática distal oculofaríngea. Se han descrito algunas variantes de la enfermedad, pero en realidad serían mutaciones del gen PABP1, aunque esto se encuentra en fase de comprobación

Clínicamente en general es una enfermedad benigna, de lenta progresión y aparición tardía, por lo que los pacientes pueden tener una vida prácticamente normal, de hecho la paciente de nuestro caso clínico se casó y pudo tener una numerosa descendencia.

En laboratorio las enzimas musculares se pueden elevar moderadamente o pueden permanecer en rangos normales, y los hallazgos de la electromiografía son típicamente miopáticos, siendo las pruebas de estimulación repetitiva negativas, para descartar miastenia gravis.

La biopsia muscular frecuentemente muestra anomalías miopáticas no específicas, incluyendo la variabilidad del tamaño de las fibras, así como necrosis y regeneración, y un incremento del tejido adiposo y tejido conectivo. Las vacuolas intracitoplasmáticas, que también se pueden ver en las mioitis por cuerpos de inclusión y en miopatías distales, son visibles en muchos casos. Estas vacuolas están asociadas a filamentos tubulares intracitoplasmáticos, de 15-18 nm que se observan mejor en microscopía electrónica. Las inclusiones filamentosas intranucleares (8.5 nm) se encuentran en 5-10% de los núcleos de células musculares en estos pacientes, y son marcadores específicos para esta enfermedad, ya que no se encuentran en ninguna otra patología, corroborando el diagnóstico junto al cuadro clínico característico.

El estudio genético se demuestra por el aumento de las repeticiones del trinucleótido GCG dentro del gen 1 de la proteína unida a poliadenilato (PABP1) localizado en el cromosoma 14q11. Normalmente encontramos seis repeticiones, sin embargo, 2% de la población presenta un polimorfismo con siete repeticiones. Pero los pacientes con diagnóstico clínico presentan típicamente de ocho a 13 repeticiones. Es una expansión meiótica estable y no se incrementa en generaciones subsecuentes, por lo tanto, el fenómeno de anticipación no se observa en esta enfermedad.

El tratamiento es plenamente sintomático, particularmente para la ptosis y disfagia, la primera con un procedimiento oculoplástico de los párpados y la disfagia con una dieta blanda, medidas antirreflujo, evitar cuadros gastrointestinales obstructivos y si es más grave la enfermedad se realizará una miotomía cricofaríngea o también se puede valorar la colocación de una gastrostomía.

REFERENCIAS

1. Barohn RJ. Distal myopathies and dystrophies. *Semin Neurol* 1993; 13: 247.
2. Brais B, Bouchard JP, Xie YG, et al. Short GCG expansions in the PABP1 gene cause oculopharyngeal muscular dystrophy. *Nature Genet* 1998; 18: 164-7.
3. Dubowitz V. 75th European Neuromuscular Center International Workshop: 2nd workshop on the treatment of muscular dystrophy, 10-12 december, 1999, Naarden, The Netherlands, *Neuromuscular Disorders* 2000; 10: 313-20.
4. Emery AEH (ed): *Neuromuscular Disorders: Clinical and Molecular Genetics*. Wiley, Chichester, 1999.
5. Engel AG, Franzini-Armstrong C. *Myology*, 2a. ed. New York: McGraw-Hill; 1994.
6. Griggs RC, et al. The muscular dystrophies. In: *Evaluation and treatment of Myopathies*. RC Griggs, et al (eds). Philadelphia: FA Davis; 1995.
7. Victor M, Hayes R, Adams RD. Oculopharyngeal muscular dystrophy: a familial disease of late life characterized by dysphagia and progressive ptosis of the eyelids. *N Engl J Med* 1962; 267: 1267-72.

Recibido: Julio 2, 2003.
Aceptado: Septiembre 10, 2003.