

# Oftalmoplegia progresiva externa secundaria a miopatía mitocondrial. Presentación de un caso y revisión de la literatura

Ana Laura Calderón-Garcidueñas,\* Olga Pérez-Loria,\* José Alberto-Sagástegui,\*\* Rodolfo Farías-García\*\*\*

Recepción versión modificada 26 de noviembre de 1999; aceptación 30 de noviembre de 1999

## Resumen

*La limitación progresiva de la movilidad ocular acompañada de ptosis, sin diplopia se presenta en numerosas entidades incluyendo las enfermedades mitocondriales. Presentamos un caso de oftalmoplegia progresiva externa de inicio en la infancia, asociado a miopatía proximal moderada y disfagia, en el que la biopsia demostró un patrón miopático y fibras con depósitos subsarcolémicos de mitocondrias anormales. Se enfatiza el papel de la biopsia de músculo y su contribución en el diagnóstico integral correcto de miopatía mitocondrial.*

**Palabras clave:** miopatía mitocondrial, oftalmoplegia progresiva externa

## Summary

*Progressive limitation of ocular motility, accompanied by ptosis but usually without diplopia, occurs in many pathologic states, including mitochondrial diseases. A case with chronic progressive external ophthalmoplegia with onset during childhood, associated with proximal myopathy and dysphasia is presented. The muscle biopsy showed a myopathic pattern and abnormal subsarcolemmal mitochondrial deposits. Muscle biopsy for important in the correct diagnosis of this entity.*

**Key words:** External ophthalmoplegia, mitochondrial myopathy

## Introducción

Las enfermedades mitocondriales (EM) primarias son trastornos energéticos e incluyen defectos en el metabolismo del piruvato, el ciclo de Krebs y la cadena respiratoria. El diagnóstico se basa en la detección de cambios estructurales mitocondriales, reducción en la actividad enzimática o de citocromos, y alteraciones en el DNA mitocondrial y nuclear.<sup>1</sup> Las EM son un grupo heterogéneo de enfermedades con manifestaciones clínicas diversas que involucran

órganos y sistemas con alto metabolismo mitocondrial, como son el sistema nervioso, el músculo esquelético y cardíaco, riñones, hígado y glándulas endocrinas.<sup>1</sup>

La oftalmoplegia progresiva externa (OPE) es una de las manifestaciones cardinales de los trastornos mitocondriales.<sup>2</sup> Presentamos un caso con inicio en la infancia, en donde el signo pivote fue la afección de los músculos extrínsecos oculares, con una miopatía proximal moderada y trastornos en la motilidad esofágica.

\*,\*\* Servicio de Anatomía Patológica y Neurología, Hospital de Especialidades, Centro Médico del Noreste, IMSS, Monterrey, N.L.

\*\*\* Servicio de Neurología, Hospital Regional No. 33, IMSS, Monterrey, N.L.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dra. Ana Laura Calderón Garcidueñas Hospital de Especialidades No. 25, CMNE, IMSS Departamento de Anatomía Patológica Av. Lincoln y Gonzalitos Monterrey, N. L. México email: acalder@mail.giga.com

## Caso clínico

Se trató de una mujer de 25 años, sin antecedentes familiares de importancia. Inició su padecimiento a los seis años, con ptosis palpebral izquierda que se hizo bilateral a los 12 años, sin diplopia. Requirió cirugía ocular correctiva en dos ocasiones. Paralelamente desarrolló disfagia y tos frecuente, con relación a la ingestión de líquidos y sólidos.

La paciente fue manejada como *Miastenia gravis* en otro hospital, apoyados en una prueba de edrofonio positiva. Debido a falta de respuesta en el tratamiento, la paciente fue enviada al Hospital de Especialidades del Centro Médico del Noreste para diagnóstico.

A su ingreso, la exploración física demostró ptosis palpebral bilateral y oftalmoplegia externa (Figura 1) prácticamente en todo el margen de movimientos extraoculares con conservación limitada de la abducción del ojo derecho. Los reflejos pupilares estaban conservados, pero lentos. El fondo de ojo fue normal. Se observó atrofia de los músculos proximales en extremidades superiores, de predominio en deltoides, con paresia para la flexión de codos, abducción de extremidades superiores y abducción y aducción de piernas. Los reflejos osteotendinosos eran hipoactivos en extremidades superiores y la marcha no mostró alteraciones. El resto de la exploración física fue normal.

La biometría hemática completa, las pruebas de función hepática, los niveles séricos de glucosa, urea, creatinina, creatinquinasa, deshidrogenasa láctica, sodio, potasio, calcio, tiroxina total y libre, hormona estimulante del tiroides (TSH) así como la gasometría arterial fueron normales. La tomografía axial computada (TAC) de tórax demostró remanentes tímicos y dilatación esofágica y la de órbitas, engrosamiento de mucosa de senos etmoidales y maxilares. La imagen por resonancia magnética de cerebro y el EKG fueron normales. En el estudio de electromiografía la mayoría de los músculos estudiados demostró actividad de inserción y de acción mínima-máxima normales; sin embargo, el tríceps derecho y el bíceps izquierdo mostraron bajo voltaje durante la contracción, compatible con patrón miopático. La velocidad de conducción nerviosa motora fue normal en las extremidades superiores y discretamente prolongada en el tibial derecho. Las latencias sensitivas fueron normales en los nervios medianos, cubitales, peroneales y tibiales.



Figura 1. Paciente en posición de mirada hacia arriba. Es evidente la ptosis palpebral y la queratitis del ojo izquierdo.

Se realizó biopsia de deltoides, que mostró fibras atroficas entremezcladas con fibras de tamaño normal. Algunas fibras mostraron distorsión focal de las estriaciones, evidentes con la tinción de hematoxilina fosfotúngstica. Se observaron algunas fibras con cambios regenerativos y otras necróticas, éstas últimas con presencia de mononucleares en su interior. El estudio de microscopía electrónica evidenció depósitos masivos subsarcolémicos de mitocondrias con configuración anormal (Figura 2), asociados con glucógeno en 10% de las fibras. La gama de alteraciones mitocondriales incluyó megalia, crestas de arreglo circunferencial, disminución de crestas, acúmulos osmoifílicos densos únicos y centrales o gránulos densos múltiples e inclusiones paracristalinas (Figura 3). Se observaron también mitocondrias anormales intermiofibrilares adyacentes al disco Z y algunas elongadas con extensión hacia las bandas A. Las miofibrillas periféricas a los acúmulos mitocondriales eran irregulares y se observó distorsión de la banda Z en algunas fibras. Se integró un diagnóstico de oftalmoplegia externa progresiva asociada a miopatía mitocondrial.

## Discusión

Los pacientes con enfermedades mitocondriales pueden presentarse a cualquier edad con manifestaciones clínicas que van desde episodios agudos de acidosis láctica en la infancia hasta enfermedad

neurodegenerativa severa en la edad adulta.<sup>3</sup> Dos enfermedades mitocondriales se presentan característicamente con ptosis palpebral, el Síndrome de Kearns-Sayre (SKS) y la oftalmoplegia crónica progresiva externa, con o sin miopatía extraocular.<sup>4</sup> En un inicio, cuando la OPE es la única manifestación de la enfermedad, puede ser difícil establecer un diagnóstico preciso. En el SKS hay una triada característica con inicio antes de los 20 años, OPE y retinopatía pigmentaria. Además, todos los pacientes tienen al menos uno de los criterios secundarios como son defectos en la conducción cardíaca, proteína en el LCR de 100 mg/dl o más y síndrome cerebeloso.<sup>5</sup>

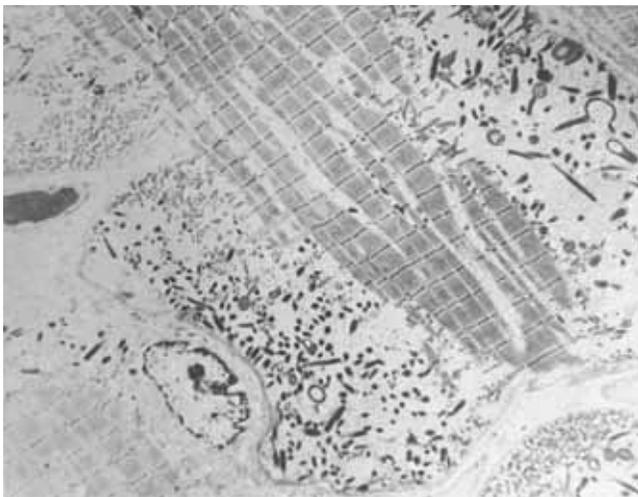


Figura 2. Fibra muscular con depósitos masivos subsarcolemmicos constituidos por mitocondrias anormales (ME, 1250X).

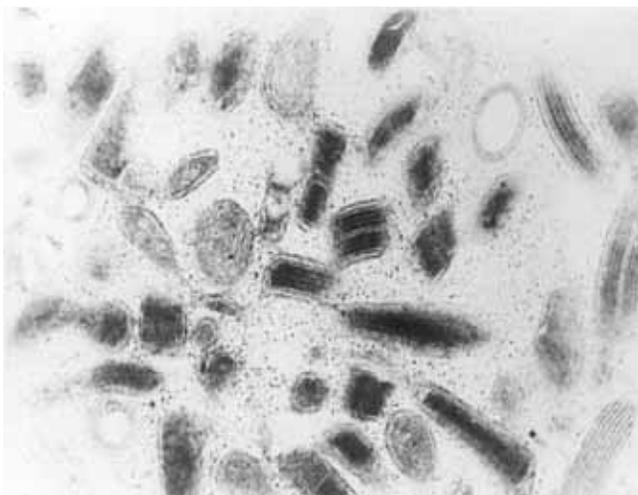


Figura 3. Detalle de un depósito subsarcolemmico que muestra numerosos gránulos de glucógeno y mitocondrias anormales con inclusiones paracrystalinas. (ME, 16,000X, uranilo y plomo).

LA OPE se caracteriza por un trastorno progresivo que afecta preferencialmente los movimientos sacádicos oculares. Finalmente los ojos están fijos aún con estimulación calórica y oculo-cefálica. No hay dolor y las pupilas no se afectan. Los párpados muestran ptosis progresiva que puede ser asimétrica y que generalmente precede el inicio de la oftalmoplegia.

La miastenia gravis (MG) y la oftalmoplegia de Graves (OG) entran en el diagnóstico diferencial. En la OG, generalmente el exoftalmos y el edema periorbital preceden a la limitación en los movimientos oculares y los pacientes se quejan de diplopia.<sup>4</sup> Por otro lado, tanto la MG como la OPE muestran ptosis, pupilas normales, y pueden tener debilidad de los músculos faciales y orbiculares; es más, algunos pacientes con OPE pueden dar una prueba positiva al edrofonio<sup>5</sup> por lo que el papel de la biopsia en etapas tempranas es importante cuando existe la duda diagnóstica.

El DNAmr constituye 0.3% del total del DNA celular. El genoma mitocondrial es circular, de doble hebra y tiene 16,569 kb. Codifica para 13 componentes esenciales de la fosforilación oxidativa cuya finalidad primordial es la producción de adenosintrifosfato (ATP).<sup>5</sup> Las mutaciones descritas hasta la fecha tanto en OPE como en el SKS incluyen delecciones grandes de 1.3-9.1 kb (del 8-55% de la longitud del DNAmr intacto) y mutaciones puntuales,<sup>6</sup> lo que apoya la hipótesis de que estas entidades representan puntos diferentes de un mismo espectro clínico.<sup>7,8,9</sup> Las grandes delecciones están presentes en estado heteroplásmico, coexisten con población normal de DNAmr y constituyen del 20-90% del DNAmr total.<sup>10</sup>

Al inicio de la enfermedad no existen parámetros clínicos, morfológicos ni moleculares que puedan predecir si una OPE permanecerá como única manifestación o formará parte de una enfermedad multisistémica grave. Los estudios moleculares han puesto en claro que las delecciones en el DNA mitocondrial (DNAmr) se caracterizan por una oftalmoplegia grave y de inicio temprano<sup>11</sup> y que estos pacientes rara vez tienen familiares afectados.<sup>12</sup> De hecho, nuestra paciente parece ser el único caso en la familia y su OPE fue de inicio temprano, por lo que es probable que albergue algún tipo de mutación en el DNAmr.

Los estudios bioquímicos realizados en pacientes con OPE y miopatía extraocular han demostra-

do defectos en todos los complejos de la cadena respiratoria que generalmente involucran los complejos I y III en adultos y el IV en niños.<sup>13</sup>

A sus 25 años, la paciente no muestra evidencia de degeneración pigmentaria de la retina ni ningún otro criterio diagnóstico de SKS,<sup>5</sup> por lo que podemos considerar que se trata de una OPE no familiar con miopatía extraocular moderada y disfagia. Se han descrito casos semejantes, algunos asociados a delección del 65% del total del DNAmr.<sup>14</sup>

En esta paciente, los hallazgos de la biopsia aunados al cuadro clínico tuvieron gran importancia para integrar un diagnóstico definitivo.

Esta paciente clínicamente cursaba con miopatía extraocular, pero aun en pacientes con OPE sin miopatía extraocular clínicamente evidente, es factible demostrar alteraciones mitocondriales en músculos proximales de más fácil acceso quirúrgico. Las miopatías mitocondriales (MM) generalmente cursan con alteraciones estructurales de las mitocondrias, pero en algunos casos, los hallazgos morfológicos son inespecíficos y el estudio histoquímico enzimático en el tejido muscular es indispensable para un diagnóstico correcto.<sup>15</sup>

Los anormalidades en la biopsia muscular en enfermedades mitocondriales incluyen variación en el tamaño de las fibras, inclusiones lipídicas, agregados mitocondriales subsarcolémicos que en microscopía de luz aparecen como fibras rasgadas con la tinción de tricrómico modificada por Gomori y que muestran por inmunohistoquímica actividad oxidativa incrementada; por microscopía electrónica, se encuentran alteraciones mitocondriales en número, distribución y forma<sup>16,17</sup> como las referidas en nuestra paciente.

Se debe recordar que existen algunas patologías en las que se encuentran alteraciones morfológicas mitocondriales pero que no se consideran miopatías mitocondriales, como la distrofia miotónica con oftalmoplegia, la miositis por cuerpos de inclusión, la miopatías miotubular y la desproporción congénita de fibras (ésta última puede incluso cursar con OPE).<sup>18</sup>

Se han descrito también miopatías mitocondriales reversibles asociadas a tratamiento con zidovudine en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana y en quienes los cambios estructurales y funcionales mitocondriales revierten tras discontinuar el tratamiento.<sup>19</sup> Por último, se han

descrito casos de OPE de origen mitocondrial que se presentan como miopatías inflamatorias incluso con elevaciones de la creatin-fosfo-quinasa sérica.<sup>20</sup>

En pacientes con OPE, después de la sospecha clínica de miopatía mitocondrial, el diagnóstico depende del estudio completo de la biopsia muscular, las investigaciones bioquímicas y el análisis genético molecular. En nuestro medio, se debe procurar que toda biopsia de músculo sea analizada al menos con las tinciones especiales de rutina y con microscopía electrónica, reservando tejido congelado para su futuro análisis. Si el diagnóstico presuntivo es de MM y la microscopía de luz y la electrónica no revelan alteraciones compatibles con estas patologías, se requerirá realizar estudios enzimáticos y/o moleculares antes de descartar por completo esta etiología.

## Referencias

1. **Luft R, Landau BR.** Mitochondrial medicine. *J Inter Med* 1995;238:405-421.
2. **Fadic R, Russell JA, Vedanarayanan VV, Lehar M, KuncI RW, Johns DR.** Sensory ataxic neuropathy as the presenting feature of a novel mitochondrial disease. *Neurology* 1997;49:239-245.
3. **Taylor RW.** Treatment of mitochondrial disease. *J Bioenerg Biomembr* 1997;29(2):195-205.
4. **Rowland LP.** Progressive external ophtalmoplegia. In Vinken PJ and Bruyn GW (eds): *Handbook Clin Neurol*, Vol 22, System Disorders and Atrophies, Part II, American Elsevier Publishing Co, New York 1975, PP 177-202.
5. **Kosmorsky G, Johns D.** Neuro-ophthalmologic manifestations of mitochondrial DNA disorders. *Neurol Clinics* 1991;9(1):147-161.
6. **Drouet A.** Chronic progressive external ophthalmoplegia with mitochondrial anomalies. Clinical, histological, biochemical and genetic analysis (9 cases). *Rev Med Interne* 1996; 17(3):200-6.
7. **Ozawa T, Yoneda M, Tanaka M, Ohno K, et al.** Maternal inheritance of deleted mitochondrial DNA in a family with mitochondrial myopathy. *Biochem Biophys Res Commun* 1988;154:1240-1247.
8. **Zeviani M, Servidei S, Gellera C, et al.** An autosomal dominant disorder with multiple deletions of mitochondrial DNA at the D-loop region. *Nature* 1989; 339:3-11.
9. **Bohiega A, Tanji K, Santorelli FM, Hirano M, al-Jishi A, DiMauro S.** Multiple mitochondrial DNA deletions associated with autosomal recessive ophthalmoplegia and severe cardiomyopathy. *Neurology* 1996;46:1329-1334.
10. **Shanske S, Moraes CF, Lombes A.** Wide spread tissue distribution of mitochondrial DNA deletions in Kearns Sayre syndrome. *Neurology* 1990;40:24-28.

11. **Laforet P, Lombes A, Eymard B, Danan C, Chevallay M, Rouche A, Frachon P, Fardeau M.** Chronic progressive external ophthalmoplegia with ragged-red fibers: clinical, morphological and genetic investigations in 43 patients. *Neuromuscul Disord* 1995;5(5):399-413.
12. **Harding AE, Holt IL.** Mitochondrial myopathies. *Br Med Bull* 1989;45(3):760-71.
13. **Holt U, Harding MD, Cooper JM, Schapira AHV, Toscano A, Clark JB, Morgan-Hughes JA.** Mitochondrial Myopathies: Clinical and biochemical features of 30 patients with major deletions of muscle mitochondrial DNA. *Ann Neurol* 1989;26:699-708.
14. **Luppi M, Marasca R, Sola P, Corradi M, Fancinelli M, Montorsi M, Manfredini R, Selleri L.** Mitochondrial DNA deletion: a case of progressive ophthalmoplegia. *Medicine*;1990;10(2):166
15. **Tumbull DM, Johnson MA, Dick DJ, Cartledge NE, Sherratt HS.** Partial cytochrome oxidase deficiency without subsarcolemmal accumulation of mitochondria in chronic progressive external ophthalmoplegia. *J Neurol Sci* 1985;70(1):93-100.
16. **Dias-Tosta E.** Chronic progressive external ophthalmoplegia. I. A quantitative "Histochemical study of skeletal muscles. *Arq Neuropsiquiatr* 1988;46(2):133-42.
17. **Arpa J, Campos Y, Cruz Martínez A, Gutierrez Molina M, Arenas J, Alonso M, Plaza L, Morales C, Palomo F, Barreiro P.** *Neurología* 1994;9(8):324-336.
18. **Ringel SP, Wilson WB, Barden Mt.** Extraocular muscle biopsy in chronic progressive external ophthalmoplegia. *Ann Neurol* 1979;6(4):326-339.
19. **Mhiri C, Baudrimont M, Bonne G, Geny C, Degoul F, Marsac C, Rouillet E, Gherardi R.** Zidovudine myopathy: a distinctive disorder associated with mitochondrial dysfunction. *Ann Neurol* 1991;29(6):606-614.
20. **Fujimoto S, Ueyama H, Mita S, Kumamoto T, Tsuda T.** A case of chronic progressive ophthalmoplegia presenting as inflammatory myopathy. *Rinsho Shinkeigaku* 1998;38(3):228-232.