

LAS ENCEFALOMIOPATIAS MITOCONDRIALES A PROPOSITO DE 3 CASOS CON OFTALMOPLEJIA

Por J. O. TRELLES, L. TRELLES, L. LARRAURI,
O. ALIAGA, y J. ALTAMIRANO

RESUMEN

Se describe a las encefalomiopatías mitocondriales como un grupo de enfermedades con determinante genético ligado a un defecto en la fosforilación oxidativa. Se describe el cuadro clínico de tres casos con oftalmoplejia. Se discute los casos a la luz de información reciente acerca de las enfermedades descritas y se concluye que no es posible aún demostrar y explicar la razón del fenotipo variable.

SUMMARY

We describe the mitochondrial encephalomyopathies as a group of diseases genetically linked to a defect in oxidative phosphorylation. We describe three cases with associated ophthalmoplegia. We discuss the cases with the current information and conclude that it is not yet possible to explain the variable phenotype.

PALABRAS-CLAVE: Encefalomiopatía mitocondrial, oftalmoplejia.

KEY-WORDS: Mitochondrial encephalomyopathies, ophthalmoplegia.

Las encefalomiopatías mitocondriales son un grupo de enfermedades ligadas a un defecto en la fosforilación oxidativa (FO). Se deben a una mutación de los genes que codifican las proteínas de los complejos mitocondriales de oxido reducción. Las alteraciones genéticas pueden producirse sea en el ADN nuclear o en el ADN mitocondrial. Estas últimas son más frecuentes que las primeras. La causa

nos escapa, pero probablemente se halla en relación con el hecho que los mecanismos "correctores" de la ADN polimerasa mitocondrial no son tan buenos como los de la polimerasa nuclear. Las anomalías genéticas mitocondriales son de 2 tipos: mutaciones puntiformes en el ADN o inserciones y deleciones.

Los cuadros clínicos que se han descrito son: la epilepsia mioclónica con

Ojo derecho: paresia de: recto externo en 50%, recto interno en 50%, recto inferior en 90%, oblicuo menor en 90%. Parálisis del recto superior y del oblicuo menor.

Ojo izquierdo: paresia del recto externo en 70%, recto interno en 80%, recto inferior en 60%, oblicuo mayor en 80%, oblicuo menor en 95%. Parálisis del recto superior.

Pupilas isocóricas, centrales, reflejo fotomotor y consensual normales.

Otros hallazgos positivos

Ampliación de la base de sustentación en la marcha y la estación de pie. No hay Romberg, ni signos cerebelosos, ni vestibulares, ni propioceptivos. Podrían ser los primeros signos de una lesión cerebelosa.

Abolición de los reflejos aquilianos. Los otros son normales.

Resto del examen neurológico y general: normal

Exámenes auxiliares

Biopsia muscular (deltoides). Microscopía electrónica: alteraciones en la fibra muscular, desorden estructural de la miofibrilla, con infiltración de glucógeno y lipofuscina; alrededor de la banda 2 gran número de mitocondrias con alteración de la estructura y presencia de formaciones cristalinas. Algunos focos de duplicación de membrana. Núcleos normales. Conclusión: miopatía mitocondrial.

EEG: normal.

EMG: patrón miopático en orbicular de los párpados y en menor grado en el frontal. No hay extensión a cintura escapular.

Vel. de conducción motora: normal en los nervios mediano y cubital izquierdos. No se estudiaron los miembros inferiores donde hay abolición de los aquilianos.

Radiografía de cráneo: normal.

Radiografía de órbitas: normal.

Pruebas vestibulares y audiometría: normales.

Sangre: Hematíes 5'362000/mm³; leucocitos: 6000; neutrófilos: 48%, eosinófilos: 2%, basófilos y monocitos: 0%, linfocitos: 50%, no hay formas juveniles. Hemoglobina: 16.25 gr %, velocidad de sedimentación: 12, glicemia: 90 mg%; urea: 22 mg%, creatinina: 0.33 mgs%, grupo sanguíneo: O Rh+. Fosfocreatinkinasa: 40 u/L (normal).

Orina: normal.

R. G. F.

Edad: 34 años. Estado civil: conviviente. Sexo: femenino. Natural: Chilca. La familia es de Caravelí, Arequipa. Procedencia: Lima, Surquillo. Ingreso: 22-1-90. Alta: 26-2-90.

Anamnesis

Tiempo de enfermedad: 12 años. Inicio: insidioso. Síntoma principal: «caída de los párpados».

En diciembre de 1977, luego de un parto normal, siente astenia y sueño. Permanece en ese estado 4 meses. En abril de 1978 comienza a presentar molestias en los ojos: "Sentía como un adormecimiento y una pesadez en los párpados, lo que me obligaba a frotarme los ojos". A los pocos meses se agrega un dolor en las sienas, cuyas características no describe.

En octubre de 1981 nace su última hija sin ninguna complicación ni durante

el embarazo ni durante el parto. Se produce una acentuación de las molestias oculares. A los pocos meses sus familiares notan que tenía los párpados "un poco caídos", pero ella no reconoce esta alteración a pesar de tratar de verificarla frente a un espejo. Sólo dos años después acepta que realmente presenta una ptosis que ella describe como simétrica. A comienzos de 1984 la ptosis cubre más de un tercio del globo ocular y le provocaba dificultades en la visión. Ya por esa época para ver tiene que arrugar la frente, levantar la cabeza e incluso levantarse los párpados con la mano. Esta sintomatología se ha ido acentuando hasta la actualidad.

Antecedentes familiares

Padre: Fallecido de bronconeumonía.

Madre: Tiene la misma enfermedad que la paciente. Vive en Ayacucho. No hay datos de edad.

Hermanos: 2, ignora datos.

Hijos: 4, una hija de 13 años tiene una ligera ptosis bilateral y simétrica.

Antecedentes.- Examen clínico. Ptosis palpebral bilateral simétrica que cubre casi todo el ojo (90%) y determina una actitud característica: frente arrugada, cabeza en extensión.

Músculos oculomotores:

	derecho	izquierdo
recto externo	50 %	0 %
recto interno	10 %	50 %
recto superior	30 %	30 %
recto inferior	40 %	40 %
oblicuo menor	30 %	30 %
oblicuo mayor	40 %	40 %

El resto del examen es totalmente normal.

Exámenes auxiliares

Sangre: Hematíes: 4'402,000/mm³, Leucocitos: 6800/mm³. Eosinófilos: 0, basófilos: 0, monocitos: 0, linfocitos: 30, mielocitos: 0, juveniles: 0, abastoados: 0, segmentados: 70. Hemoglobina: 13.65 gr%.

Vel. de sedimentación: 10 mm.

Tiempo de coagulación: 7 min. 15 seg.

Tiempo de sangría: 1 min 45 seg.

Serológicas: negativas.

Glucosa: 76 mg %.

Urea: 24 mg %

Creatinina: 0.50 ms %.

Colesterol: 220 mg %.

CPK: 60 U. Normal de 10 a 70

Anticuerpos antinucleares negativos.

EMG y Velocidad de Conducción: normal en los nervios mediano y cubital izquierdos. EMG de aguja que muestra típico patrón miopático en los músculos orbicular de los párpados y frontal. No hay extensión de tales hallazgos al deltoides, biceps braquial y primer interoseo dorsal.

Conclusión: patrón miopático característico en los músculos de la cara sin extensión a la cintura escapular.

Biopsia muscular (Deltoides): Microscopía electrónica: músculo estriado considerablemente alterado. Desorden estructural de la miofibrilla con infiltración de lipofucsina y de glucógeno. Se observan acúmulos mitocondriales en diversos grados de alteración. Presencia de cristales en membrana interior. Núcleos en cromatina derramada y nucleolos prominentes. Reduplicación focal de la membrana

Conclusión: miopatía mitocondrial.

A. R. V.

Edad: 22 años. Natural de Lima. Procedencia: Lima. Estado Civil: Soltero.

Ocupación: Desocupado. Ingreso: 26 febrero 1992. Egreso: 11 abril 1992.

Anamnesis

Tiempo de enfermedad: 8 años
Forma de inicio: lenta y progresiva

Su enfermedad empezó a los 14 años de edad, en forma lenta y progresiva, cuando nota alteraciones en la escritura, "no tenía equilibrio en la mano" y casi simultáneamente los párpados empiezan a caerse; sin embargo no le dificultaron en su vida diaria. Años después, en forma progresiva la marcha fue haciéndose dificultosa, por debilidad muscular. Simultáneamente no podía mantener la cabeza erguida, a la vez que su tono de voz era cada vez más bajo y no tenía fuerza muscular para hablar.

Hasta hace más de un año, aún hacía una vida independiente aunque con dificultad. Luego sus quehaceres personales tenían que ser realizados por los familiares, por ejemplo hacerle comer, asearlo, vestirlo, etc. Presentó disfagia y permanecía echado.

Un mes antes de su ingreso se agrega dificultad respiratoria que iba en aumento. Por lo que ingresa al servicio.

Niega alteraciones de la agudeza visual, cefalea, vértigo, tinnitus, náuseas, vómitos.

Antecedentes

Parto eutócico y siétemesino, es el séptimo de 8 hermanos. Madre con hipertensión arterial y secuela de ictus cerebral. Hermanos sanos. Tiene dos sobrinos y son sanos.

Examen clínico

Despierto, atento, orientado en tiempo y espacio. Visión, audición y sensibilidad normales. Ptosis palpebral bilateral (90% déficit) y no mejora con el reposo. Marcha con apoyo, presenta inestabilidad y ampliación de la base de sustentación. Cuadriparesia global con ROT normales. Movimientos oculomotores: parálisis bilateral de los rectos superiores. Parálisis del recto externo derecho y paresia del izquierdo. Pupilas isocóricas y reactivas. Disminución de la fuerza muscular de los músculos masticatorios. Hipoacusia bilateral. Fondo de ojo: retinitis pigmentaria.

Exámenes auxiliares: LCR células: 10 /mm³; 100 % linfocitos, Proteínas: 151 mg %, Glucosa: 61 mg %, IGG: 5 mg/dl. Suero: VDRL: negativo, FTA: No reactivo. ECG: bloqueo de rama. EMG: Patrón miopático difuso a predominio facial. Biopsia muscular: miopatía mitocondrial.

DISCUSION

Los dos primeros casos que hemos descrito corresponden a la clásica oftalmoplejia progresiva externa descrita por VON GRAFE en 1868⁴ por HUTCHINSON (1879)⁵, el último corresponde a un caso de síndrome de SKS descrito en 1968⁶. Es cierto que el primer paciente se quejaba de hipoacusia, pero ni el examen audiométrico ni los potenciales evocados auditivos confirmaron una patología auditiva.

La oftalmoplejia progresiva externa es una enfermedad que ha levantado en varias oportunidades apasionadas discusiones. Luego de su descripción, BEAUMONT (1890) y MOBILUS (1892) atri-

buyeron la paresia de los músculos oculomotores a una degeneración de sus núcleos y llamaron a la enfermedad: Oftalmoplejia nuclear progresiva. De esta manera hacían de la OP una enfermedad similar a la amiotrofia espinal progresiva. Esta opinión, unánimemente aceptada durante la primera mitad del siglo fue puesta en tela de juicio por KILOH y NEVIN.⁷ En 1951 éstos autores estudiaron las biopsias de los músculos oculares y de los músculos de los miembros y afirmaron que la enfermedad tenía un origen muscular y no central. Este nuevo "dogma" fue a su vez aceptado casi universalmente durante dos decenios. Sin embargo, en el año 1968 ROSENBERG *et al.*⁸ describieron anomalías del sistema nervioso periférico o central y en el mismo año KEARNS y SAYRE publicaron un grupo de pacientes con el síndrome que lleva su nombre. Se caracteriza por: oftalmoplejia externa, ptosis, retinitis pigmentosa, hipoacusia, ataxia, demencia y defectos de conducción tardía. Por la misma época DRACHMAN⁹ introdujo el término de oftalmoplejia plus, para designar a aquellos enfermos que presentaban junto con una oftalmoplejia y una ptosis, anomalías del sistema nervioso central o periférico.

En los años 70, una serie de publicaciones demostraron la existencia de enfermedades del sistema nervioso o del músculo ligadas a anomalías mitocondriales. Progresivamente se puso así en evidencia que la OP y el SKS se deben a mutaciones en el ADN mitocondrial.

Existen dos posiciones en el seno de los especialistas que estudian las encefalopatías mitocondriales. Los unicistas que las ven como un continuo sin claras

diferencias entre una y otra forma. Frente a ellos se hallan los estudiosos que piensan que se puede hablar de cuadros diferenciados. Este último grupo está representado por la Escuela de Rowland, en la que DI MAURO juega un rol preponderante. Es difícil por el momento diferenciar entre una y otra hipótesis.

Es claro que desde el punto de vista genético existe dos grandes tipos de encefalopatías mitocondriales: las que se deben a un defecto en el ADN de la mitocondria y las que se originan en el ADN nuclear. Entre las primeras existen dos grandes categorías: aquellas enfermedades causadas por mutaciones puntiformes y las que se deben a deleciones. En este trabajo presentamos tres casos de esta última categoría; reservando para uno subsecuente los casos por mutación puntiforme.

Las deleciones que producen la OP o la SKS son de dos tipos: la deleción de un segmento de 5 kb, que es la más frecuente y las deleciones de un segmento de 7.4 Kb.¹⁰ Los casos son siempre esporádicos y en un mismo enfermo todas las mitocondrias anormales tienen la misma mutación. Esto implica que la enfermedad es el resultado de una única deleción ocurrida tempranamente en el desarrollo uterino. En estos pacientes no todas las mitocondrias son anormales sino que en cada uno de ellos se entremezclan mitocondrias normales y anormales. Podría ser que la diferencia entre la oftalmoplejia pura y el SKS este en el número de mitocondrias anormales. Esto, sin embargo, no ha sido demostrado y todavía no podemos explicar con certeza la razón por la cual el fenotipo es variable.

BIBLIOGRAFIA

1. DI MAURO, S. (1990): "Las Encefalopatías Mitocondriales", *Tercer Curso en Español de la Academia Americana de Neurología*.— 2. SERRATRICE, G. & BAUMANN, N. (1991): "Du Muscle au Systeme nerveux Central Naissance et Devenir du Concept D'Encephalomyopathie Mitochondriale", *Rev. Neurol.* 147: 413-416.— 3. ROWLAND, L., BLAKE, D., HIRANO, M. *et al* (1991): "Clinical Syndromes Associated with Ragged Red Fibers", *Rev. Neurol.* 147: 467-473.— 4. GRAPE, A. (1968): "Verhandlungen Arzlicher Gesellschafften", *Berl. Klin. Wochensh.* 5: 127.— 5. HUTCHINSON, J. (1879): "On ophthalmoplejia externa or symmetrical immolity (parietal) of eyes, with ptosis", *Medicalchirurg. Trans. (London)* 62: 307.— 6. KEARNS, T. & SAYRE, G. (1958): "Retinitis pigmentosa, external ophthalmoplejia and complete heart block. Unusual syndrome with histologic study in one of two cases", *Arch. Ophthalmol. (Chicago)* 60: 280.— 7. KILOH, L. & NEVIN, S. (1951): "Progressive dystrophy of the external muscles (ocular myopathy)", *Brain*, 74: 115-43.— 8. ROSENBERG, R. *et al.* (1968): "Progressive ophthalmoplejia", *Arch. Neurol.* 19: 362-376.— 9. DRACHMAN, D. (1968): "Ophthalmoplejia plus. The neurodegenerative disorders associated with progressive external ophthalmoplejia", *Arch. Neurol.* 18: 654-674.— 10. WALLACE, D. (1992): "Mitochondrial genetics: a paradigm for aging and degenerative diseases?", *Science*, 256: 628-632.