

Manifestaciones oftalmológicas en la enfermedad de Huntington. A propósito de un caso

Ophthalmological manifestations in Huntington's disease. A case report

TE. López-Arroquia¹, M. Morión¹, R. García-Ruiz², EJ. Infantes³, C. Mangas⁴

¹Servicio de Oftalmología. Empresa Pública Hospital de Poniente. El Ejido. Almería. ²Servicio de Neurología. Hospital Mancha Centro. Alcázar de San Juan. Ciudad Real. ³Servicio de Oftalmología. Hospital Mancha Centro. Alcázar de San Juan. Ciudad Real. ⁴Unidad de Neurología de la Conducta y Demencias. Hospital Mancha Centro. Alcázar de San Juan. Ciudad Real.

Correspondencia:

Tirsa Elvira López Arroquia
E-mail: elviralopezarroquia@gmail.com

Resumen

Caso clínico: Mujer de 68 años que consultó por diplopía horizontal binocular acompañada de movimientos involuntarios en el miembro inferior y cambios de personalidad. La sospecha clínica de enfermedad de Huntington se confirmó con el estudio genético. La exploración oftalmológica detectó pseudoexfoliación del cristalino e insuficiencia de la divergencia.

Discusión: Se han descrito alteraciones en los movimientos sacádicos, del seguimiento lento y de fijación, e hipometría, principalmente en fases avanzadas de la enfermedad de Huntington. No se han encontrado referencias en la literatura sobre la afectación de las vergencias o asociación con pseudoexfoliación.

Resum

Cas clínic: Dona de 68 anys que va consultar per diplopia horitzontal binocular acompañada de moviments involuntaris a l'extremitat inferior i canvis de personalitat. La sospita clínica de malaltia de Huntington es va confirmar amb l'estudi genètic. L'exploració oftalmològica va apreciar pseudoexfoliació del cristal·lí i insuficiència de la divergència.

Discussió: S'han descrit alteracions del moviments sacàdics, de seguiment lent, de fixació i hipometria, principalment en fases avançades de la malaltia de Huntington. No s'han trobat referències a la literatura respecte afectació de les vergències o associació amb pseudoexfoliació.

Abstract

Clinical case: A 68-year-old woman experienced binocular horizontal double vision associated with involuntary lower limb movements and personality changes. Clinical suspicion of Huntington's disease was confirmed by genetic testing. Ophthalmological examination revealed lens pseudoexfoliation and divergence insufficiency.

Discussion: Huntington's disease may produce dysfunction of saccadic eye movements, smooth pursuit, fixation ability and saccadic hypometria, mostly in advanced stages the disease. There is no previous description of association of vergences impairment or pseudoexfoliation in patients with Huntington disease.

Parte de este trabajo fue presentado en formato póster, en la sección de Neuro-oftalmología, en el 92º Congreso de la SEO celebrado en septiembre de 2016 en Málaga.

Introducción

La Enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno neurodegenerativo de herencia autosómica dominante caracterizado por movimientos coreicos involuntarios, trastornos conductuales y psiquiátricos y demencia. La prevalencia se estima entre 4-10 casos por 100.000 habitantes. Suele debutar a los 40 años. La EH está causada por una expansión de repeticiones del triplete CAG en el brazo corto del cromosoma 4 (4p16.3) en el gen huntingtina (HTT). Esto condiciona la aparición de una proteína anormal más alargada que interacciona con otras y forma agregados intranucleares en las neuronas del núcleo estriado y de la corteza que mueren por apoptosis¹. Cuando hay 40 o más repeticiones, se produce la EH. La edad de inicio y gravedad de la enfermedad dependen del número de repeticiones. De forma característica, los signos iniciales son: inquietud generalizada, alteraciones del sueño, cambios en el comportamiento, ansiedad y depresión. El diagnóstico clínico se confirma genéticamente.

Las manifestaciones oftalmológicas incluyen: supresión del reflejo vestíbulo-ocular, alteraciones en la fijación, movimientos de seguimiento lento y sacadas, cambios funcionales en la actividad del lóbulo occipital, problemas en la identificación de estímulos y disminución de la sensibilidad al contraste^{2,3}.

Caso clínico

Mujer de 64 años que consultó por disminución de la agudeza visual de lejos. Como antecedente personal únicamente destacaba arritmia cardiaca. La agudeza visual (AV) con su refracción era de 0,7 en ojo derecho (OD) y 0,9 en ojo izquierdo (OI). La presión intraocular (PIO) era 12 mmHg en ambos ojos (AO). Tras actualizar su refracción, alcanzaba AV de 1,0 en AO, pero en visión binocular se quejaba de diplopía en visión lejana (VL). Con la refracción antigua sólo se objetivaba diplopía horizontal homónima en VL con test disociantes como las luces de Worth. De cerca, la estereopsis valorada con TNO era de 60''. Al explorar la motilidad se encontró endotropía alternante de 4 dioptrías prismáticas (DP) en VL y ortoforia en visión próxima (VP). La diplopía en VL se compensaba con un prisma de 4 DP de base externa en OD. No había limitación en las ducciones y el resto de exploración oftalmológica era normal.

Cuatro años después consultó de nuevo por diplopía en VL, a pesar del prisma, junto con pérdida de memoria, cambio de carácter

con tendencia a la apatía y la abulia, alteración del equilibrio con inestabilidad de la marcha y caídas repetidas. La endotropía en VL había aumentado a 12 DP. No se detectó limitación de los movimientos oculares, las ducciones eran completas, no había nistagmo y la pantalla de Lancaster mostraba una endotropía comitante. Se apreciaba material pseudoexfoliativo en cámara anterior de OI (Figura 1). La PIO era 12 y 16 mmHg en OD y OI respectivamente. El resto de la exploración oftalmológica fue normal.

La exploración neurológica detectó hiperreflexia, imposibilidad de marcha en tandem, movimientos coreoatetósicos en miembros superiores e inferiores, impersistencia lingual y rendimiento deficitario en memoria episódica, praxis y función ejecutiva.

Las pruebas de neuroimagen mostraron atrofia cortical moderada-severa, de predominio fronto-temporal.

El estudio genético confirmó la sospecha clínica de EH, con la presencia de un alelo del gen HTT con 41 repeticiones CAG.

El tratamiento consistió en tetrabenazina como tratamiento sintomático de la corea, sertralina para el síndrome depresivo, ejercicios diarios para reforzar equilibrio y motricidad y un prisma de 10 DP de base externa para la diplopía.

Dos años después, se constató mejoría subjetiva de los síntomas psicológicos y motores, y no hubo progresión del deterioro cognitivo. Como consecuencia de la EH, se produjo una importante pérdida de peso. La diplopía en VL se ha mantenido compensada con el prisma y la PIO estable sin tratamiento hipotensor.

Discusión

El diagnóstico diferencial de la diplopía intermitente en VL incluye la parálisis del VI par craneal, la parálisis de la divergencia, la insuficiencia de divergencia, endotropía asociada a la edad, endotropía asociada a miopía, orbitopatía distiroidea y patología traumática orbitaria.

La ausencia de miopía, patología tiroidea, traumatismos o cirugías a nivel de órbita, descartaron estas etiologías en el caso presente.

La parálisis del VI nervio craneal, aunque sea leve, suele producir un estrabismo con incomitancia lateral, y se excluyó por la presencia de estrabismo comitante.

La parálisis de la divergencia cursa con diplopía homónima en VL, estrabismo comitante, ortotropía y fusión en VP y versiones y

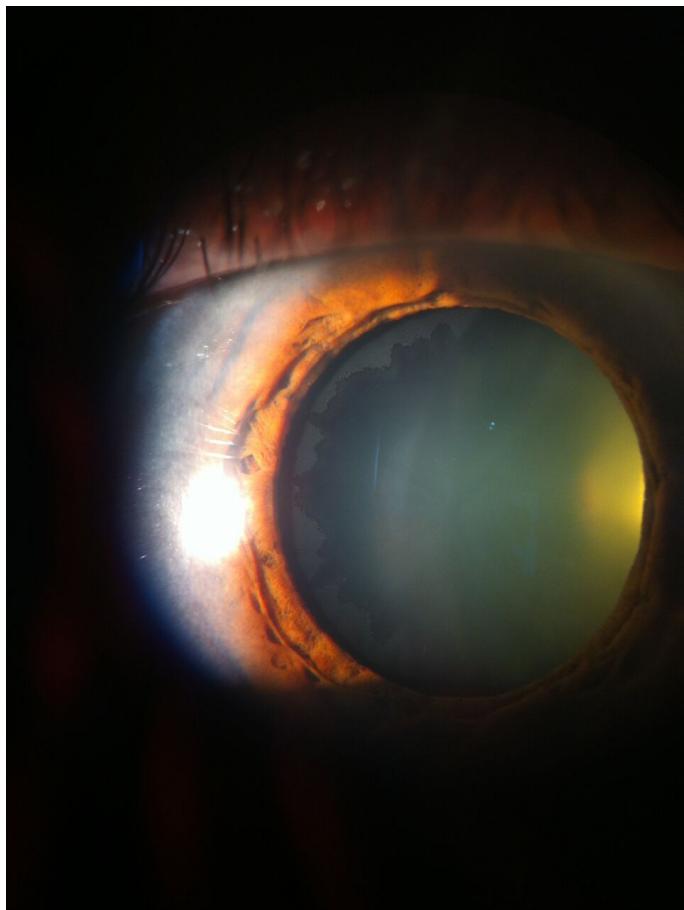


Figura 1. Material pseudoexfoliativo en cristaloides anterior de ojo izquierdo.

ducciones normales, como en el caso clínico presentado; pero a diferencia de éste, el inicio suele ser brusco. Se suele acompañar de otros síntomas neurológicos y se ha asociado a hipertensión intracranial, traumatismos craneoencefálicos, lesiones vasculares o tumores intracraneales e ingestión de diazepam. En algunos casos, la diplopía desaparece cuando se resuelve la causa subyacente⁴. En el presente caso clínico, su inicio insidioso y la ausencia de síntomas neurológicos en un primer momento, descartaban esta entidad clínica.

La insuficiencia de divergencia cursa con cuadro similar a la parálisis pero de inicio insidioso o subagudo y sin alteraciones neurológicas asociadas. Se suele presentar en pacientes jóvenes con miopía moderada⁵.

La endotropía asociada a la edad (ETAE) fue definida por Mittleman en 2006 como la endotropía adquirida que aparece en mayores

de 60 años sin estrabismo previo ni enfermedad neurológica asociada, debida a la degeneración del tejido conectivo orbitario y cuyo diagnóstico es fundamentalmente clínico⁵. Provoca diplopía en VL, muchas veces de forma intermitente, y su inicio es insidioso. A pesar de que la ETAE se considera un cuadro benigno, puede progresar lentamente a lo largo de los años. Esta paciente fue diagnosticada en un primer momento de ETAE. La aparición posterior de síntomas neurológicos la excluiría de la definición, orientando el diagnóstico hacia una parálisis de la divergencia, aunque de inicio subagudo.

En los pacientes con EH se han descrito: dificultad para iniciar o inhibir los movimientos oculares sacádicos, tanto horizontales como verticales (aunque más estos últimos); alteración de la fijación con un incremento de ondas cuadradas, que son un tipo de discinesia ocular caracterizada por movimientos horizontales conjugados rápidos y de pequeña amplitud, seguidos tras una pausa de un movimiento igual en sentido contrario; hipometría y alteración en los movimientos suaves de seguimiento. Estos signos se aprecian principalmente en fases avanzadas de la enfermedad^{6,7}. Clínicamente suelen manifestarse como problemas en la lectura. En pacientes presintomáticos lo característico es un aumento de los errores en las antisacadas. Las sacadas reflejas permanecen normales mucho tiempo⁷, mientras que las sacadas guiadas por la memoria ya se ven alteradas en individuos presintomáticos⁸.

En un estudio observacional durante 10 años con 1.300 participantes con riesgo de desarrollar EH, la alteración de la motilidad ocular ocupa el octavo lugar de 39 variables estudiadas como indicadores precoces de enfermedad⁹.

La fuerte correlación entre el empeoramiento de las sacadas y la gravedad de la enfermedad hace que el estudio de los movimientos oculares sea un sensible marcador clínico del deterioro motor y funcional de estos pacientes^{7,8}.

Sin embargo, no hay referencias en la literatura a afectación de las vergencias, como en el presente caso. La alteración de la divergencia ha ido progresando a medida que lo ha hecho la enfermedad, por lo que podría servir como marcador clínico de la enfermedad y permitir un diagnóstico precoz, control de progresión y efectividad de los tratamientos, así como ha sido descrito con los movimientos sacádicos o de seguimiento.

El estudio de la motilidad ocular mediante videooculografía o nuevas tecnologías con sistema de seguimiento ocular, como el

Eyelink Gazetracker (SR Research Ltd., Mississauga, Ontario, Canada) que cuenta con dos cámaras de alta velocidad que permiten el seguimiento simultáneo de ambos ojos, permiten un estudio más profundo de la motilidad ocular que la simple observación directa.

El síndrome de pseudoexfoliación (PEX) es un desorden sistémico de la matriz extracelular relacionado con la edad que involucra al factor de crecimiento B-1, el estrés oxidativo, y el daño a los mecanismos de protección celular¹⁰. Un estudio sueco mostró mayor prevalencia de PEX en pacientes con demencia senil¹¹, mientras que hay resultados contradictorios en cuanto a la posible asociación entre Alzheimer y PEX^{11,12}. En cuanto a la EH, no se ha encontrado en la literatura ninguna referencia a su asociación con PEX.

Como conclusión, dado que esta paciente presenta EH de aparición tardía, es posible que la presentación conjunta de parálisis de la divergencia, PEX y EH se deba a la edad y no una asociación causal, genética o molecular entre sí.

Finalmente, es oportuno destacar que ante un cuadro de déficit de divergencia debe realizarse una anamnesis detallada y, si se detecta algún síntoma psiquiátrico o neurológico asociado, la valoración por parte de neurólogos y neuropsicólogos se hace indispensable. El diagnóstico de ETAE en personas mayores de 60 años debe ser de exclusión, tras una valoración oftalmológica y neurológica completas. En el caso presentado, una anamnesis inicial más detallada habría podido identificar síntomas como dificultad en la conducción y la lectura, caídas frecuentes, cambios en la personalidad y el humor que ya estaban presentes en la primera consulta y que, valorados conjuntamente con un neurólogo, posiblemente habrían permitido un diagnóstico más precoz de EH. En esta enfermedad el diagnóstico precoz no modifica su pronóstico, pero sí se puede ofrecer tratamiento no médico de soporte, información al paciente y familiares y tratamiento sintomático que mejore la calidad de vida de los pacientes.

Bibliografía

1. Hemachandra P, Shirendeb UP. Mutant huntingtin, abnormal mitochondrial dynamics, defective axonal transport of mitochondria, and selective synaptic degeneration in Huntington's Disease. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1822:101-10.
2. Svetozarskiy SN, Kopishinskaya SV, Gustovy AV, Radyuk MA, Antonova VA, Smetankin IG. Ophthalmic manifestations of Huntington's disease. *Vestn Oftalmol*. 2015;131:82-6.
3. Benítez del Castillo JM, Lázaro D, Sánchez M. Enfermedades neurológicas. In: Sánchez M, Díaz-Llopis M, Benítez del Castillo JM, Rodríguez MT. *Manifestaciones oftalmológicas de las enfermedades generales*; Madrid: Sociedad Española de Oftalmología; 2001;419-53.
4. Lucius L. Divergence paralysis. In: Rosenbaum S. *Clinical strabismus management. Principles and surgical Techniques*; Philadelphia: WB Saunders; 1999;159-61.
5. Gómez de Liaño P, Olavarri G, Merino P, Escribano JC. Esotropia asociada a la edad: manifestaciones clínicas y resultados terapéuticos. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*. 2016;91:561-6.
6. MacAskill MR, Anderson TJ. Eye movements in neurodegenerative diseases. *Curr Opin Neurol*. 2016;29:61-8.
7. Gorges M, Pinhardt EH, Kassubek J. Alterations of eye movement control in neurodegenerative movement disorders. *J Ophthalmol*. 2014. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/658243>
8. Antoniades CA, Kennard C. Ocular motor abnormalities in neurodegenerative disorders. *Eye*. 2015;29:200-7.
9. Paulsen JS, Long JD, Johnson HJ, Aylward EH, Ross CA, Williams JK, et al. Clinical and biomarker changes in premanifest Huntington disease show trial feasibility: a decade of the PREDICT-HD study. *Front Aging Neurosci*. 2014;6:1-11.
10. Urrutia-Breton IP. Síndrome de pseudoexfoliación. Revisión bibliográfica. *Rev Mex Oftalmol*. 2009;83:57-66.
11. Ekström C, Kilander L. Pseudoexfoliation and Alzheimer's disease: a population-based 30-year follow-up study. *Acta Ophthalmol*. 2014;92:355-8.
12. Ritch R. Ocular and systemic manifestations of exfoliation syndrome. *J Glaucoma*. 2014;23:S1-S8.