

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. Mori3n¹, R. Garc3a-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 acompanyada 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 dels 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.

Introducci6n

La Enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno neurodegenerativo de herencia autos6mica dominante caracterizado por movimientos coreicos involuntarios, trastornos conductuales y psiqui6tricos y demencia. La prevalencia se estima entre 4-10 casos por 100.000 habitantes. Suele debutar a los 40 a6os. La EH est6 causada por una expansi6n de repeticiones del triplete CAG en el brazo corto del cromosoma 4 (4p16.3) en el gen huntingtina (HTT). Esto condiciona la aparici6n de una prote6na anormal m6s alargada que interacciona con otras y forma agregados intranucleares en las neuronas del n6cleo estriado y de la corteza que mueren por apoptosis¹. Cuando hay 40 o m6s repeticiones, se produce la EH. La edad de inicio y gravedad de la enfermedad dependen del n6mero de repeticiones. De forma caracter6stica, los signos iniciales son: inquietud generalizada, alteraciones del sue6o, cambios en el comportamiento, ansiedad y depresi6n. El diagn6stico cl6nico se confirma gen6ticamente.

Las manifestaciones oftalmol6gicas incluyen: supresi6n del reflejo v6stibulo-ocular, alteraciones en la fijaci6n, movimientos de seguimiento lento y sacadas, cambios funcionales en la actividad del l6bulo occipital, problemas en la identificaci6n de est6mulos y disminuci6n de la sensibilidad al contraste^{2,3}.

Caso cl6nico

Mujer de 64 a6os que consult6 por disminuci6n de la agudeza visual de lejos. Como antecedente personal 6nicamente destacaba arritmia cardiaca. La agudeza visual (AV) con su refracci6n era de 0,7 en ojo derecho (OD) y 0,9 en ojo izquierdo (OI). La presi6n intraocular (PIO) era 12 mmHg en ambos ojos (AO). Tras actualizar su refracci6n, alcanzaba AV de 1,0 en AO, pero en visi6n binocular se quejaba de diplopi6 en visi6n lejana (VL). Con la refracci6n antigua s6lo se objetivaba diplopi6 horizontal hom6nima 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 encontr6 endotropi6 alternante de 4 dioptr6as prism6ticas (DP) en VL y ortoforia en visi6n pr6xima (VP). La diplopi6 en VL se compensaba con un prisma de 4 DP de base externa en OD. No hab6a limitaci6n en las ducciones y el resto de exploraci6n oftalmol6gica era normal.

Cuatro a6os despu6s consult6 de nuevo por diplopi6 en VL, a pesar del prisma, junto con p6rdida de memoria, cambio de car6cter

con tendencia a la apat6a y la abulia, alteraci6n del equilibrio con inestabilidad de la marcha y ca6das repetidas. La endotropi6 en VL hab6a aumentado a 12 DP. No se detect6 limitaci6n de los movimientos oculares, las ducciones eran completas, no hab6a nistagmo y la pantalla de Lancaster mostraba una endotropi6 comitante. Se apreciaba material pseudoexfoliativo en c6mara anterior de OI (Figura 1). La PIO era 12 y 16 mmHg en OD y OI respectivamente. El resto de la exploraci6n oftalmol6gica fue normal.

La exploraci6n neurol6gica detect6 hiperreflexia, imposibilidad de marcha en t6ndem, movimientos coreoat6ticos en miembros superiores e inferiores, impersistencia lingual y rendimiento deficitario en memoria epis6dica, praxis y funci6n ejecutiva.

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

El estudio gen6tico confirm6 la sospecha cl6nica de EH, con la presencia de un alelo del gen HTT con 41 repeticiones CAG.

El tratamiento consisti6 en tetrabenazina como tratamiento sintom6tico de la corea, sertralina para el s6ndrome depresivo, ejercicios diarios para reforzar equilibrio y motricidad y un prisma de 10 DP de base externa para la diplopi6.

Dos a6os despu6s, se constat6 mejor6a subjetiva de los s6ntomas psicol6gicos y motores, y no hubo progresi6n del deterioro cognitivo. Como consecuencia de la EH, se produjo una importante p6rdida de peso. La diplopi6 en VL se ha mantenido compensada con el prisma y la PIO estable sin tratamiento hipotensor.

Discusi6n

El diagn6stico diferencial de la diplopi6 intermitente en VL incluye la par6lisis del VI par craneal, la par6lisis de la divergencia, la insuficiencia de divergencia, endotropi6 asociada a la edad, endotropi6 asociada a miop6a, orbitopat6a distiroidea y patolog6a traum6tica orbitaria.

La ausencia de miop6a, patolog6a tiroidea, traumatismos o cirug6as a nivel de 6rbita, descartaron estas etiolog6as en el caso presente.

La par6lisis del VI nervio craneal, aunque sea leve, suele producir un estrabismo con incomitancia lateral, y se excluy6 por la presencia de estrabismo comitante.

La par6lisis de la divergencia cursa con diplopi6 hom6nima en VL, estrabismo comitante, ortotropi6 y fusi6n en VP y versiones y

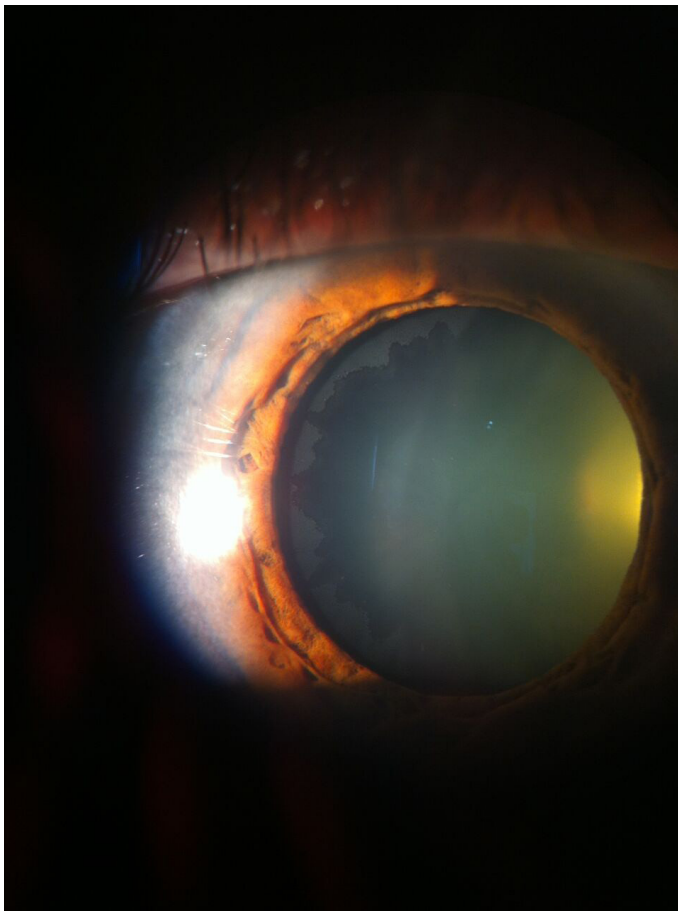


Figura 1. Material pseudoexfoliativo en cristaloides anterior de ojo izquierdo.

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 intracraneal, 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, Canad) que cuenta con dos c3maras de alta velocidad que permiten el seguimiento simult3neo de ambos ojos, permiten un estudio m3s profundo de la motilidad ocular que la simple observaci3n directa.

El s3ndrome de pseudoexfoliaci3n (PEX) es un desorden sist3mico de la matriz extracelular relacionado con la edad que involucra al factor de crecimiento B-1, el estr3s oxidativo, y el da1o a los mecanismos de protecci3n celular¹⁰. Un estudio sueco mostr3 mayor prevalencia de PEX en pacientes con demencia senil¹¹, mientras que hay resultados contradictorios en cuanto a la posible asociaci3n entre Alzheimer y PEX^{11,12}. En cuanto a la EH, no se ha encontrado en la literatura ninguna referencia a su asociaci3n con PEX.

Como conclusi3n, dado que esta paciente presenta EH de aparici3n tard3a, es posible que la presentaci3n conjunta de par3lisis de la divergencia, PEX y EH se deba a la edad y no una asociaci3n causal, gen3tica o molecular entre s3.

Finalmente, es oportuno destacar que ante un cuadro de d3ficit de divergencia debe realizarse una anamnesis detallada y, si se detecta alg3n s3ntoma psiqui3trico o neurol3gico asociado, la valoraci3n por parte de neur3logos y neuropsic3logos se hace indispensable. El diagn3stico de ETAE en personas mayores de 60 a1os debe ser de exclusi3n, tras una valoraci3n oftalmol3gica y neurol3gica completas. En el caso presentado, una anamnesis inicial m3s detallada habr3a podido identificar s3ntomas como dificultad en la conducci3n y la lectura, ca3das frecuentes, cambios en la personalidad y el humor que ya estaban presentes en la primera consulta y que, valorados conjuntamente con un neur3logo, posiblemente habr3an permitido un diagn3stico m3s precoz de EH. En esta enfermedad el diagn3stico precoz no modifica su pron3stico, pero s3 se puede ofrecer tratamiento no m3dico de soporte, informaci3n al paciente y familiares y tratamiento sintom3tico que mejore la calidad de vida de los pacientes.

Bibliograf3a

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. Ben3tez del Castillo JM, L3azar D, S3nchez M. Enfermedades neurol3gicas. In: S3nchez M, D3az-Llopis M, Ben3tez del Castillo JM, Rodr3guez MT. *Manifestaciones oftalmol3gicas de las enfermedades generales*; Madrid: Sociedad Espa1ola de Oftalmolog3a; 2001;419-53.
4. Lucious L. Divergence paralysis. In: Rosenbaum S. *Clinical strabismus management. Principles and surgical Techniques*; Philadelphia: WB Saunders; 1999;159-61.
5. G3mez de Lia1o P, Olavarri G, Merino P, Escribano JC. Esotrop3a asociada a la edad: manifestaciones cl3nicas y resultados terap3uticos. *Archivos de la Sociedad Espa1ola de Oftalmolog3a*. 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. Antoniadis 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. Urrut3a-Breton IP. S3ndrome de pseudoexfoliaci3n. Revisi3n bibliogr3fica. *Rev Mex Oftalmol*. 2009;83:57-66.
11. Ekstr3m 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.