

## OFTALMOPLEJIA EXTERNA PROGRESIVA CRONICA

Dra. Ma. de Lourdes Andrade-Herrera\*  
Dr. Jorge Fernández-Díez\*\*  
Dr. José Adrián Rojas-Dosal\*

### RESUMEN:

Se reporta el caso de un paciente masculino de 13 años de edad con diagnóstico de Oftalmoplejia externa progresiva crónica sin evidencia de enfermedad neural concomitante o de músculo esquelético generalizado. Se efectuaron estudios de laboratorio y gabinete que resultaron normales. Pruebas especiales de Tensilon y Prostigmina fueron negativas a Miastemia graves. Electromiografía con resultado normal.

Entre los estudios más importantes efectuados fueron la biopsia de músculo recto externo que demostró cambios compatibles a lesión muscular primaria evidenciada por microscopia de luz convencional y electrónica que permiten identificar a esta entidad y diferenciarla de otros procesos miopáticos y neurogénicos.

### INTRODUCCION

La oftalmoplejia externa progresiva crónica es un padecimiento congénito, progresivo, irreversible, caracterizado por debilidad progresiva de los músculos extraoculares hasta la pérdida funcional total<sup>1</sup>.

Su etiología no ha sido resuelta, desde su inicio se propuso la teoría neurogénica que generalmente fué aceptada. Von Graefe en 1868 la atribuyó a parálisis internuclear por lesión del sistema nervioso central<sup>1,2,3,4</sup>. Moebius en 1900 propuso el término de oftalmoplejia nuclear progresiva debido a anomalías neuronales encontradas en el núcleo motor ocular común<sup>1,3,4,5</sup>. Gowers en 1888 encontró degeneración del III, IV y VI pares craneales, dichos hallazgos fueron corroborados por Langdon y Cadwalader en 1928. Jedlowsky en 1943<sup>1</sup>,

<sup>4,6</sup> y estudios posteriores de necropsia de Becket y Neysky en 1953, Swartz y Liu en 1954. Okasaki y Bernstein mostraron anomalías histológicas difusas del sistema nervioso central. Brion y Recondo en 1967 asociaron oftalmoplejia externa y degeneración espinoce-rebelosa por lesión del III par<sup>1,6,7</sup>.

Por otro lado, Fuchs en 1890 sugirió que es una enfermedad muscular primaria por hallazgos encontrados en una biopsia y la denominó como una miopatía<sup>2,4,5,6</sup> lo que verificó por primera vez Sandifer en 1945<sup>2,6</sup>, en una biopsia

\* Hospital de Oftalmología del C.M.N. del I.M.S.S.

\*\* Servicio de Patología del Hospital General del C.M.N. del I.M.S.S.  
Dirección: Concepción Béistegui 1503-102  
Col. Narvarte, México 12. D. F.

del músculo recto interno, aunque los estudios más importantes fueron realizados por Kiloh y Nevin en 1951 con electromiografía y biopsia de músculos extraoculares y elevador del párpado con lo que fundamentaron la primera teoría miopática ocular; desde esa fecha ha habido numerosos reportes que la sostienen (Jampel, Okasaki, Bernstein)<sup>1,3,4,8,5</sup>.

Daroff en 1966 sostuvo ambas teorías, la neurogénica y la miopática en casos que presentaban oftalmoplejia y encefalopatía esponjiforme por lo que la denominó oftalmoplejia central<sup>1</sup>. Jampel sostuvo la teoría supranuclear debido a la disparidad de la lesión del músculo elevador del párpado y del recto superior, los cuales están innervados por el mismo núcleo<sup>7</sup>.

Cogan en 1953 propuso el término de oftalmoplejia abiotrófica por asociar dicho padecimiento a alteraciones neurodegenerativas tales como: distrofia atípica del epitelio pigmentario retiniano, ataxia, cardiopatía y encefalopatía esponjiforme<sup>3,1</sup>.

Schotland y Rowland en 1954, Magora y Zauberman en 1959 describieron alteraciones de una distrofia muscular progresiva lo que sostuvieron Gowers en 1888 y Greensfield's en 1946<sup>3,1</sup>.

Debido a que los cambios neurológicos son difíciles de diferenciar de las causas miopáticas, Rosenberg en 1968 cambió el término de miopatía ocular por el de oftalmoplejia externa progresiva crónica, mismo que aceptó Strumpell, Lawford, Marina, Neaumont, Bradburne, Wilbrand y Saenger, Mac Mullen y Hine<sup>4</sup>.

Lessel, Kuwara y Feldman encontraron alteraciones mitocondriales en músculos extraoculares y músculo deltoides; Shy y Gontas en músculo esquelético y células hepáticas; Adachi en músculos extraoculares y cerebelo<sup>1,3,8</sup>; por lo que se pensó en una enfermedad sistémica debida a una alteración mitocondrial y no únicamente confinada a músculos y nervios (oftalmoplejia plus)<sup>8,9,10</sup>.

Zimmerman<sup>11,12</sup> Duke-Elder<sup>3,4</sup> Rosenberg<sup>5</sup> describieron alteraciones distróficas musculares demostradas por microscopía de luz convencional como: atrofia de fibras tipo I y II, pérdida de las estriaciones miofibrilares, centralización nuclear, núcleos picnóticos, reemplazo de tejido fibroso y adiposo<sup>1,4,8,11,13,14,15,16</sup> Olsol y cols.<sup>8</sup> Tassin<sup>15,20</sup> Hyman<sup>8</sup> Ringel<sup>14</sup> Eshagian<sup>17</sup> Pngratz<sup>16</sup> Mezzina<sup>18</sup> Pascuzzi<sup>19</sup> encontraron fibras "parduzco-rojizas" por tinción de tricrómico modificado de Gomori aunque no solamente en pacientes con oftalmoplejia sino en músculos proximales de miembros superiores, alteraciones neuromusculares y pacientes normales<sup>8,14,15,16,17,19,20</sup>.

Por estudios de microscopía electrónica se observó fragmentación miofibrilar, grandes depósitos de glucógeno, bandas Z irregulares, alteraciones mitocondriales en forma, tamaño, número, localización y estructura interna<sup>1,8,13,15,16,17</sup>. Entre las alteraciones mitocondriales inicialmente encontradas por Luft en 1859 se han recabado mayores datos que se refieren a inclusiones intramitocondriales consistentes en cristales y paracristales que probablemente son el resultado de una deficiencia bioquímica de la fosforilación oxidativa en la membrana interna mitocondrial<sup>8,10,13,14,15</sup>.

Los estudios histoquímicos realizados por Hyman reportan una anomalía enzimática mitocondrial<sup>8</sup>.

En cuanto a los estudios electromiográficos de músculos extraoculares, aunque confirman una etiología no son concluyentes<sup>5,11</sup>.

Se ha descrito un aumento del lactato sérico basal, posterior a su administración, que posiblemente nos indique una deficiencia en su metabolismo<sup>8</sup>.

El propósito de este estudio es reportar un caso y establecer la existencia de oftalmoplejia externa progresiva crónica como una entidad perfectamente

diferenciada de otras miopatías, en las que se agrega una patología de fondo; señalar además la presencia de cambios en los músculos extraoculares ya referidos por otros autores que permiten identificar a esta entidad. Se realizaron pruebas de laboratorio, estudios de gabinete y pruebas especiales para diferenciarla de otros procesos miopáticos y neurogénicos que pudieran confundir el diagnóstico.

#### REPORTE DEL CASO

M. G. G. 13 años de edad, sexo masculino, sin antecedentes heredo-familiares patológicos y oftalmológicos de importancia. Procede de nivel socioeconómico medio bajo, con adecuados hábitos higiénico-dietéticos; sin toxicomanías; antecedentes prenatales y postnatales normales, desarrollo psicomotor normal para su edad; antecedentes personales patológicos sistémicos y oftalmológicos negativos.

Inicia su padecimiento actual a la edad de 6 años al presentar ptosis palpebral del lado derecho de aparición súbita con progresión a la bilateralidad en 2 años, posición anormal de la cabeza con elevación del mentón y pérdida de la movilidad de ambos ojos hasta casi su totalidad. Recibió tratamiento médico a base de Mestinón en dosis no especificadas, sin presentar mejoría. Suspende el tratamiento por intolerancia gástrica. No se refieren alteraciones en la deglución, regurgitaciones, debilidad facial o de miembros superiores.

A su ingreso al servicio se observó paciente consciente, tranquilo bien orientado, de complejión media, facies ligeramente inexpressiva, sin marcha característica o movimientos anormales. Cráneo normal, existe elevación del mentón, Cuello normal, Aparato respiratorio normal, en área cardíaca se escuchó soplo sistólico plurifocal probablemente funcional. En la exploración oftalmológica se observó: Agudeza visual 20/20. Ptosis palpebral de aproximadamente 5

mm., pérdida de la función del músculo elevador del párpado. En posición primaria de la mirada se observó exotropía de 30 dioptrías prismáticas con limitación a las ducciones y versiones, ausencia total de la supraversion (Foto 1) y pérdida de la convergencia. Pupilas isocóricas y normorrefléxicas. Exploración con lámpara de hendidura y tonometría normal. Estudio de fondo de ojo normal.

Estudios de laboratorio: Biometría hemática, Química sanguínea, sedimentación globular, plaquetas, proteínas totales y electroforesis, electrolitos (calcio, fósforo, magnesio, potasio y CO<sub>2</sub>), transaminasa glutámico oxalacética, transaminasa glutámico pirúvica, deshidrogenasa láctica, fosfatasa alcalina y fosfatasa ácida.

Estudios de gabinete: Radiografías de cráneo y tórax, serie cardíaca, electrocardiograma y ecocardiograma.

Pruebas especiales: electromiografía de músculos de la mano, Prueba de Tensilón y Prueba de Prostigmina.

Estudios histopatológico e histoquímico de músculo recto externo del ojo derecho y músculo deltoides del brazo derecho.

#### RESULTADOS

Los resultados de los estudios de laboratorio y gabinete fueron normales, las pruebas especiales de Tensilón. Prostigmina y electromiografía fueron negativas.

Para el estudio histopatológico se envió un fragmento de músculo externo cuyo tamaño constaba de 0.5 × 0.3 × 0.2 mm. Para la realización del estudio de microscopía de luz convencional, la pieza se fijó en formol amoriguado al 10% y se realizó tinción de Hematoxilina y Ensina. Se observó patrón miopático franco, las fibras seccionadas transversalmente exhiben cambios importantes en el diámetro, muy pequeñas, atroficas, redondas; es irregular el "patrón miopático", no hay

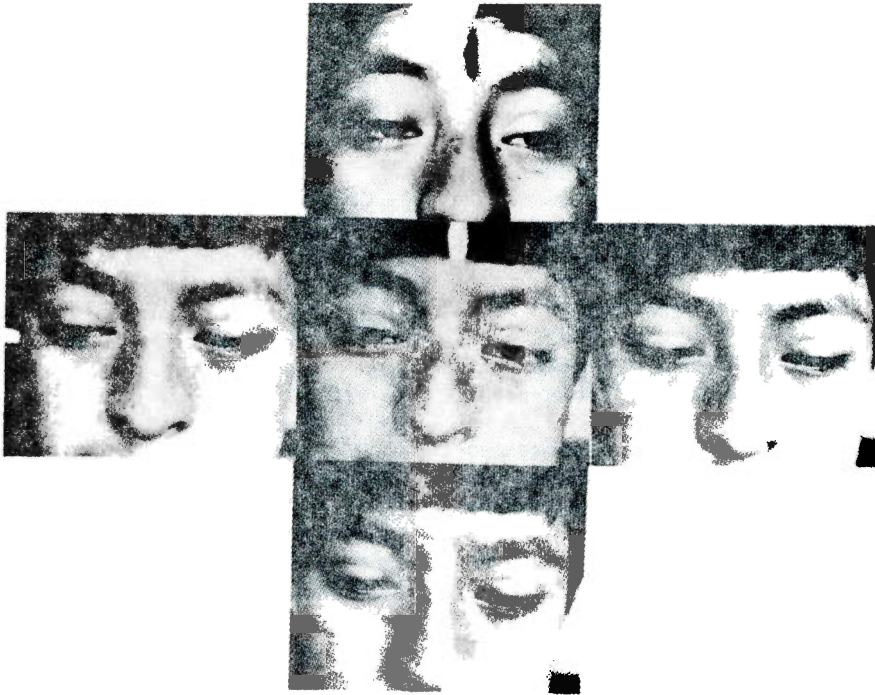


Foto 1.—Paciente masculino de 13 años, se observa ptosis palpebral y limitación de los movimientos oculares en todas las posiciones de la mirada.

atrofia ni de grandes ni de pequeños grupos, alterna con fibras normales y algunas hipertróficas muy escasas, no se observan fibras triangulares "neurogénicas", la centralización nuclear fué de aproximadamente 15%, sarcoplasma eosinófilo. Había fibras apolilladas y algunas muy eosinófilas "necróticas" ocasionalmente se observan fibras basófilas "en regeneración", poca fibrosis, no hay cambios inflamatorios ni infiltración grasa, el resto de las fibras conservaron su relación con las concentraciones de glucógeno (Foto 2). Con tricrómico de Gomori se observan fibras necróticas de color rojizo irregular (Foto 3).

Para los estudios histoquímicos se congeló la pieza en nitrógeno líquido-isopentano y se realizaron estudios de ATP pH 9.3, deshidrogenasa succínica. En los estudios de ATP se observaron fibras tipo I y II intensamente teñidas y las de tamaño normal sin cambios. Con deshidrogenasa succínica se observó ligero aumento de las mitocondrias en número de algunas fibras musculares tipo II.

Para el estudio de microscopía electrónica la pieza se fijó en glutaraldehído al 2.5% en amortiguador de fosfato y postfijado en tetróxido de osmio, se siguió la rutina de cortes semifijos y finos observados en microscopio elec-

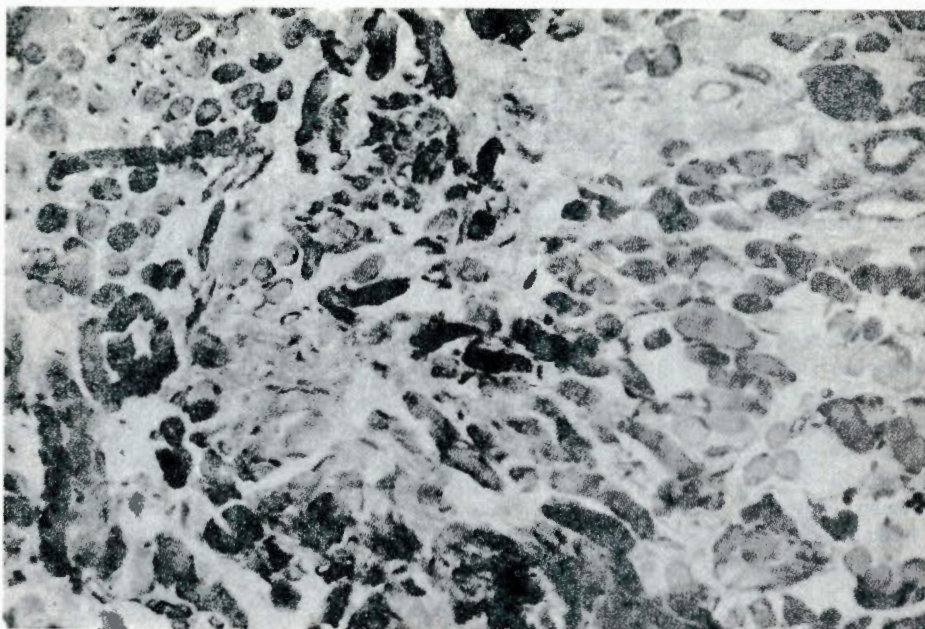


Foto 2.—Tinción de Hematoxilina y Eosina, se observan cortes transversales de las fibras musculares y se hace evidente la reducción del diámetro por atrofia de algunas. Centralización nuclear en un 15%.

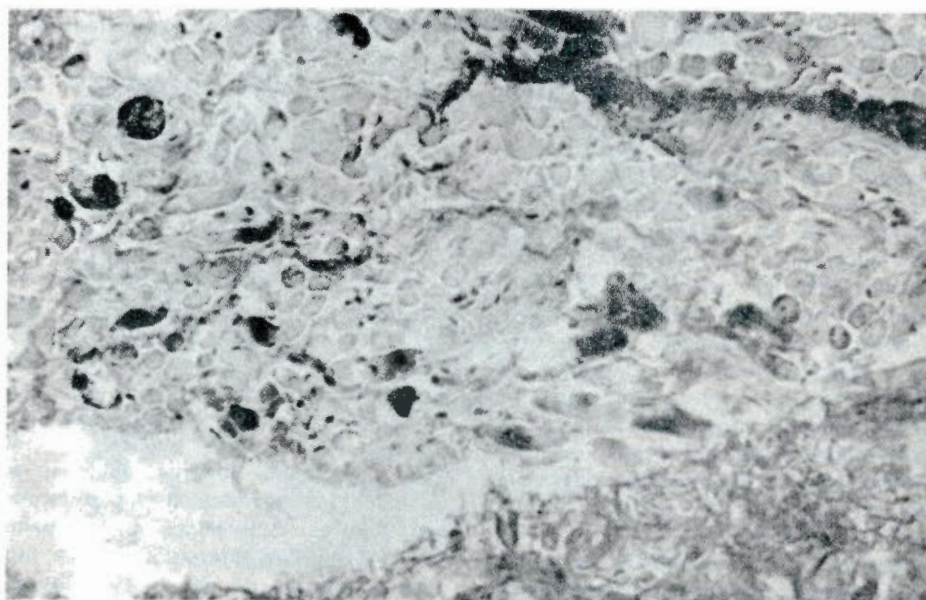


Foto 3.—Tinción con tricrómico de Gomori para evidenciar necrosis de fibras que daban color rojizo irregular.



trónico Phillips ME-300. Se identificaron alteraciones ocasionales en las fibras tipo I y II en la banda Z (Foto 4, 5, 6) se observó aumento de las mitocondrias sin cambios en la forma o inclusiones mitocondriales, depósitos anormales de glucógeno intermiofibrilar.

En la biopsia de músculo deltoides no se encontraron cambios anormales.

### COMENTARIO

La oftalmoplejia externa progresiva crónica es una entidad diferenciada pero de origen desconocido. Por años se ha discutido su etiología acerca de si es una verdadera miopatía ocular o es secundaria a una lesión del sistema nervioso central.

Inicialmente se pensó en una teoría neurogénica por von Graefe, Moebius, Langdon y Cadwalader, Jedlowski, Becket y Netski<sup>1,2,3,4,5,6</sup>, basados en reportes de casos clínicos que mostraban alteraciones histopatológicas de lesión del sistema nervioso central sin alteraciones del tejido muscular. Algunos otros autores asociaron alteraciones neurodegenerativas con formación de síndromes específicos.

Así también se describió una teoría miopática en donde la lesión primaria se encontraba en la fibra muscular, demostrado por Sandifer, Kiloh y Nevin en biopsia de músculos extraoculares; recientemente los estudios de microscopía electrónica demuestran inclusiones mitocondriales las cuales no son visualizadas en nuestro estudio, aunque sí se observó desplazamiento de las bandas Z, sección miofibrilar, depósitos de glucógeno y mitocondrias anormales en número, que aunados a los estudios de microscopía de luz convencional que demuestra un patrón miopático que coincide con nuestro caso reportado: atrofia de fibras tipo I y II, centralización y núcleos pignóticos, reemplazo de tejido fibroso, fibras apolilladas y sarcoplasma eosinófilo.

Las nuevas técnicas histoquímicas descritas por Olson y Tassin<sup>7,8,10,11,13,14,16</sup>.

han demostrado fibras parduzco-rojizas, visualizadas por tinción del tricrómico modificado de Gomori.

Se refieren además estas mismas alteraciones en otros sitios del organismo, lo cual es negativo en la biopsia efectuada del músculo deltoides de nuestro paciente por lo que diferenciamos dicho padecimiento de otras miopatías y alteraciones neurogénicas.

En cuanto a la determinación del lactato sérico referido por Hyman<sup>9</sup> para descartar la oftalmoplejia de un padecimiento sistémico que nos pudiera explicar una alteración en el metabolismo de la glicólisis aeróbica y anaeróbica, no lo efectuamos en nuestro paciente por la dificultad técnica en su realización.

El estudio electromiográfico efectuado fué negativo por lo que no comprobó ser válido para nuestro diagnóstico a diferencia de lo reportado por Rosenberg<sup>2,5,10,11</sup>.

Los exámenes de laboratorio permitieron también descartar procesos inflamatorios, degenerativos o metabólicos. Las pruebas especiales efectuadas para diagnóstico diferencial con Miastenia gravis así como la electromiografía nos confirmaron la ausencia de dicho padecimiento.

En el caso reportado no existen antecedentes familiares directos<sup>1,3,4,11</sup> por lo que se consideró como un caso aislado, situación que puede ocurrir como lo ha establecido Mc Auley<sup>1,3,4</sup>. En cuanto al cuadro clínico cuya presentación coincide con estudios previos<sup>1,3,4,11</sup> no así su progresión que fué rápida en él, de todos los cambios en los músculos extraoculares establecidos en un periodo de 7 años, a diferencia de una progresión natural de 20 a 40 años de acuerdo con otros reportes<sup>2,3,4,9,11</sup>.

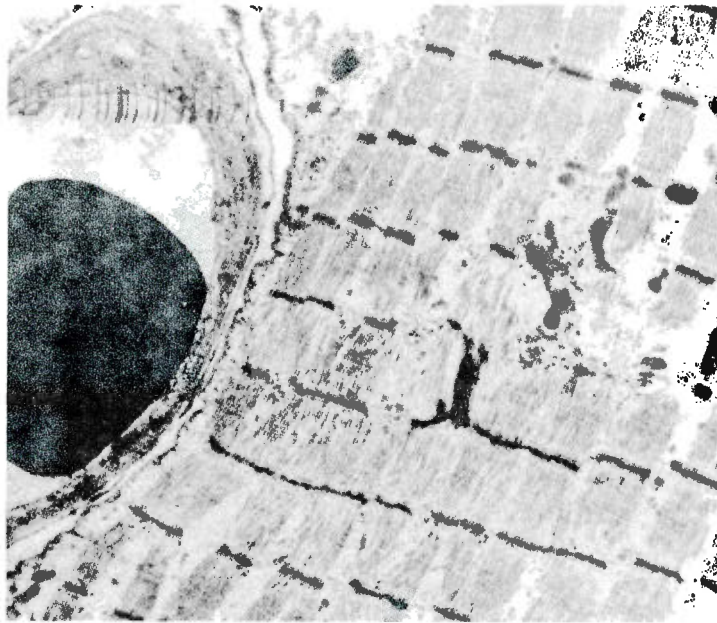


Foto 4.—Corte de microscopia electrónica, se observa alteración en las bandas Z en fibras tipo I y II, sección miofibrilar.

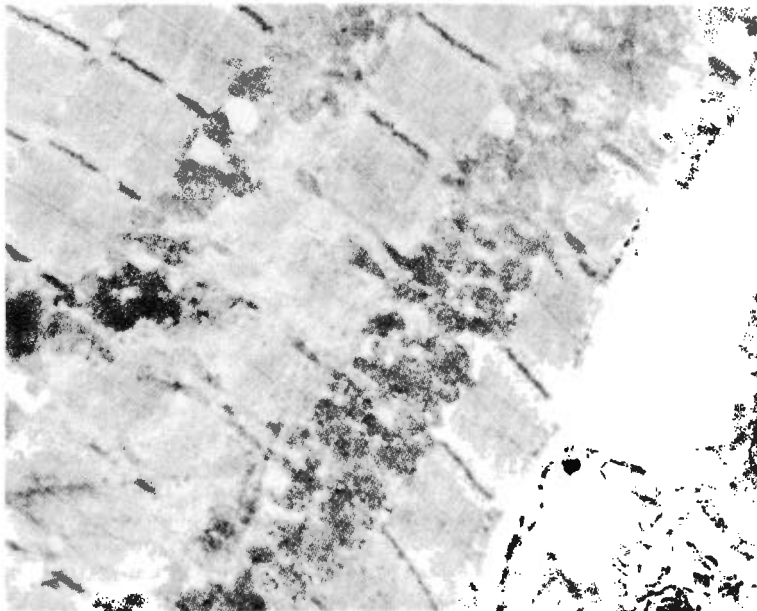


Foto 5.—Corte de microscopia electrónica, se observa aumento en número de las mitocondrias, sin cambios en la forma, ni inclusiones intramitocondriales.

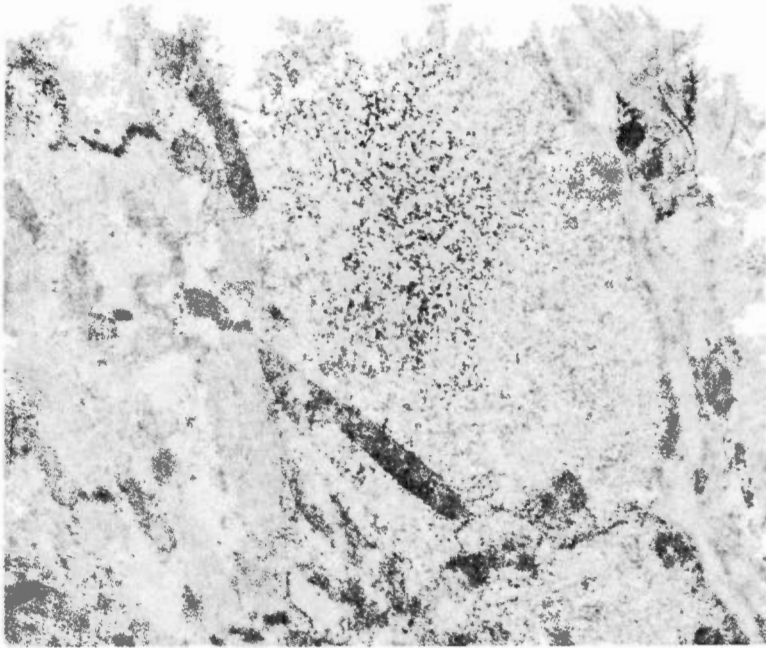


Foto 6.—Corte de microscopía electrónica, se observan depósitos anormales de glucógeno intermiofibrilar.

En el paciente las alteraciones quedaron limitadas únicamente al área ocular sin haber mostrado ningún otro cambio que señale la afección de masas musculares a otros niveles<sup>1,2,3,4,5,9,11</sup>. En este caso en especial se verificó por biopsia de músculo deltoides de brazo derecho.

Las conclusiones a las que llegamos después del estudio de este paciente fué el de una oftalmoplejia externa progresiva basados en las características del cuadro clínico y sobre todo en los cambios observados en las fibras del músculo recto externo por medio de microscopía electrónica, los cuales son semejantes a las descritas por otros autores<sup>8,14,15</sup> y definirla como una entidad perfectamente diferenciada de otras miopatías en las que se agrega una patología de fondo.

#### SUMMARY

A report of one male patient 13 years old with diagnosis of Chronic progressive external ophthalmoplegy without evidence of neural disease of skeletal muscle disease elsewhere. The study was complemented with laboratory and cabinet test with negative results. Special test of Tensilon and Prostigmine were both negative for the diagnosis of Miastenia gravis. The electromyographic test was also negative.

Among the most important studies performed were, the lateral rectus muscle biopsy which showed alterations compatible to primary muscle damage evidenced by light and electron microscope that identify this entity and differentiate it from other myopathic and neurogenic processes.



## REFERENCIAS:

- 1.—Duke-Elder, S.: Cap. X: Ocular dissociations. En: *System of Ophthalmology*. Henry Kimpton Co. Londres, Volumen XII, pag. 780. 1977.
- 2.—Magora, A.; Zauberman, H.: Ocular Myopathy. *Arch. Neurol.* 20:1-8, 1969.
- 3.—Duke-Elder, S.: Cap. X: Strabismus incomitant. En: *System of Ophthalmology*. Henry Kimpton Co. Londres, 1977, Volumen VI, pag. 753-761.
- 4.—Duke-Elder, S.: Cap. VIII: Motor disorders and deformations of the Eyelids, En: *System of Ophthalmology*. Henry Kimpton Co. Londres, 1977, Volumen XIII, pag. 553-566.
- 5.—Rosenberg, R.; Schotland, D.; Lovelace, R.; Rowland, L.: Progressive Ophthalmoplegia. *Arch. Neural.* 18: 362-376, 1968.
- 6.—Daroff, R.: Chronic Progressive External Ophthalmoplegia. *Arch. Ophthalmol.* 82:815-860, 1969.
- 7.—Yanoff, M., Fine, B. S.: Cap. XIV: Orbita. En: *Ocular Pathology*. Medical Department, Harper and Row, New York-San Francisco-Londres. 1980, pag. 525.
- 8.—Hyman, B. N.; Patten, B. M.; Dodson, R. F.: Mitochondrial abnormalities in Progressive External Ophthalmoplegia. *Am. J. Ophthalmol.* 83:326-371, 1977.
- 9.—Peyman, G. A.; Sanders, D. R.; Goldberg, M. F.: Cap. 29: Strabismus. En: *Principles and Practice of Ophthalmology*. W. B. Saunders Co. Filadelfia-Londres. 1980. pag. 1881-1882.
- 10.—Tassin, S.; Walter, G.; Brucher, J.; Rousseau, J.: Histochemical and ultrastructural analysis of mitochondrial changes in a familial mitochondrial myopathy. *Neuropathol. Appl. Neurobiol. England.* 6:337-347, 1980.
- 11.—Peyman, G. A.; Sanders, D. R.; Goldberg, M. F.: Cap. 30: Neuro-Ophthalmology. En: *Principles and Practice of Ophthalmology*. W. B. Saunders Co. Filadelfia Londres, 1980 pag. 1965-1966.
- 12.—Hogan, M. J.; Zimmerman, L. E.: Cap. XIII: La Orbita En: *Ophthalmic Pathology* W. B. Saunders Co. Filadelfia-Toronto-Londres, 1977 pag. 738.
- 13.—Scelsi, R.; Marchetti, C.; Faggi, L.: Anocular myopathy with glycogen storage and abnormal mitochondria in muscle fibres. *Histochemical and Ultrastructure findings.* *Eur. Neurol. Sweden.* 20:440-444, 1981.
- 14.—Ringel, S. P.; Wilson, W. D.; Barden, M. T.: Extraocular muscle biopsy in Chronic progressive Extraocular ophthalmoplegia. *Ann. Neurol.* 6:362-339- 1979.
- 15.—Tassin, S.; Walter, G. F.; Brucher, J. M.: Mitochondrial myopathy. A report of 2 cases. *Louvain Med. Belgium* 99:137-146, 1980.
- 16.—Pongatz, D.; Perwein, J.; Hubner, G.; Koppenwallner, C.; Toyka, K.: Muscle biopsy in progressive external ophthalmoplegia. *Klin. Wochenschr.* 57:779-788, 1979.
- 17.—Eshaghian, J.; Anderson, R. L.; Weongeist, T. A.: Orbicularis muscle in Chronic progressive external ophthalmoplegia. *Arch. Ophthalmol.* 98:1070-1073, 1980.
- 18.—Mezzina, C.; Pinelli, P.; De Grandis, D.; Fiaschi, A.: EMG observations in 4 cases of ocular myopathy. *Riv. Ital. Electroencefalogr. Neurofisiol. Clin.* 2:689-965, 1979.
- 19.—Pascuzzi, L.; Dias, J. C. S.; Cavalier, M. J.: Kiloh-Nevin Ocular myopathy: A case report with histochemical and ultrastructural abnormalities. *Arch. Neuro - Psiquiatr. Brazil.* 37:424-435, 1979.
- 20.—Ringel, D. A.; Wilson, W. B.; Barden, M. T.: Extraocular muscle biopsy in chronic progressive external ophthalmoplegia. *Ann. Neurol.* 6:326-339, 1979.