

Distrofia muscular oculofaríngea. Tratamiento quirúrgico*

Drs. ÁLVARO DÍAZ DE LIAÑO A.¹, LORANS FERNÁNDEZ R.¹, CONCEPCIÓN YÁRNOZ I.¹,
CRISTINA ARTIEDA S.¹, GREGORIO GONZÁLEZ A.¹, ALICIA ARTAJONA R.¹, HÉCTOR ORTIZ H.¹

¹ Unidad Esófago-Gástrica Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Virgen del Camino, Pamplona, Navarra, España.

Abstract

Surgical treatment of oculopharyngeal muscular dystrophy. Report of two cases

Oculopharyngeal muscular dystrophy (OPMD) is a rare myopathy that is characterized by ocular and pharyngeal muscle involvement. OPMD typically presents with ptosis, dysarthria, and dysphagia. It can also be associated with proximal and distal extremity weakness. We report two patients with the disease. A 79 years old female presenting with ptosis, dysphagia and a history of three aspiration pneumonias. The patient was subjected to a myotomy of the cricopharyngeal muscle of 4.5 cm of length. The patient had a symptomatic improvement and is in good conditions five months after the operation. A 75 years old male presenting with dysphagia and ptosis. He was operated, performing a myotomy of the cricopharyngeal muscle of 3.5 cm of length. Two and a half months after operation the patient is devoid of dysphagia.

Key words: Oculopharyngeal muscular dystrophy, myotomy, PABPN1 gen.

Resumen

La distrofia muscular oculofaríngea (DMOF) es una enfermedad de carácter hereditario, que cursa con disfagia, ptosis palpebral y debilidad proximal de las extremidades. Para su valoración la realización de manometría y estudio radiológico contrastado pueden ser de gran utilidad a pesar de que el diagnóstico de seguridad se obtiene por el estudio genético del gen PABPN1 del cromosoma 14. La enfermedad se desarrolla al sufrir este gen pequeñas expansiones en el triplete (GCG)7-13. Presentamos dos pacientes diagnosticados genéticamente de DMOF, uno de herencia autosómica dominante y otro de herencia autosómica recesiva, ambos tratados mediante miotomía del cricofaríngeo debido a la intensidad de la disfagia. En ambos casos se obtuvo una mejoría clínica evidente después de la intervención.

Palabras clave: Distrofia muscular oculofaríngea, miotomía del cricofaríngeo, gen PABPN1.

*Recibido el 5 de Diciembre de 2008 y aceptado para publicación el 19 de Enero de 2009.

Correspondencia: Dr. Álvaro Díaz de Liaño A.
C/ Pintor Maeztu 2, 8°C, Pamplona 31008, Navarra, España. Fax: 848429924
E-mail: adiazdea@navarra.es

Introducción

La Distrofia Muscular Oculofaríngea (DMOF) es una enfermedad miopática hereditaria de transmisión autosómica dominante, aunque en raras ocasiones también puede presentarse de forma recesiva. Cursa con ptosis palpebral de inicio tardío, disfagia orofaríngea, y puede acompañarse de debilidad proximal de extremidades.

La primera descripción de la enfermedad la llevó a cabo Taylor en 1915, pero fue B. Brais quien describió la alteración genética causante de la enfermedad en 1998, la expansión anómala del triplete GCG en el gen PABPN1 (poly-(A) binding protein nuclear 1) del cromosoma 14¹.

Entre 1964 y 1967, A. Barbeau demostró que la DMOF se presentaba con mayor frecuencia en la población franco-canadiense, encontrándose en Quebec el mayor foco del mundo con una prevalencia de la enfermedad de 1: 1.000².

Presentamos los casos de dos pacientes diagnosticados genéticamente y tratados de DMOF. Existe un pequeño número de publicaciones acerca de esta entidad, siendo muy escasos los trabajos publicados en la literatura española; entre éstos, solamente hemos encontrado dos pacientes intervenidos quirúrgicamente y pertenecientes a la misma familia¹.

Caso 1

Mujer de 79 años, de origen español, con antecedentes de hepatopatía crónica por déficit de alfa 1-antitripsina. Entre los antecedentes familiares cabe destacar que tanto el padre, ya fallecido, como un hermano presentaban ptosis palpebral y disfagia y que otro de sus hermanos solamente presentaba ptosis. Sin embargo, ninguno de éstos ha aceptado el estudio genético. Además otros dos familiares de la paciente presentaban déficit de alpha 1-antitripsina.

La enferma consultó por presentar ptosis palpebral izquierda desde hacía doce años, que en los últimos meses se había hecho casi completa. Además refería disfagia intensa de un año de evolución y atragantamientos frecuentes desde hacía seis años, que en los últimos dos se habían intensificado. No había otra clínica acompañante excepto pérdida de peso y tres procesos neumónicos tras broncoaspiración, el último durante el período de estudio.

A la exploración neurológica se objetivó ptosis palpebral izquierda casi completa y discreta afectación derecha acompañada de contracción sostenida de los músculos frontales (Figura 1). La cam-

pimetría por confrontación fue normal. Presentaba disminución de la elevación del velo del paladar durante la fonación. La estática y marcha eran normales. No presentaba afectación de la musculatura axial ni de las extremidades, pero sí una amiotrofia marcada y generalizada por desnutrición y encajamiento.

Se indicó la realización de una endoscopia digestiva alta que a pesar de la buena colaboración de la paciente no se pudo realizar por imposibilidad para sobrepasar el esfínter esofágico superior (EES). El estudio radiográfico contrastado del esófago resultó claramente patológico con imagen de indentación posterior a nivel del músculo cricofaríngeo, estasis de la papilla en el seno piriforme y regurgitación esófago-traqueal (Figura 2).

La manometría esofágica puso de manifiesto una faringe hipotónica con contracciones de baja presión. En la mayoría de las degluciones presentaba buena coordinación faringoesofágica aunque de manera aislada la relajación del esfínter esofágico superior se hacía prolongada. En el cuerpo esofágico se objetivó un gran trastorno de la motilidad y de diez degluciones sólo en una se evidenció contracciones primarias. El esfínter esofágico inferior (EEI) resultó normal (Figura 3).

Se realizó un electromiograma (EMG) de fibra aislada en el que no se registraron bloqueos y un electroneuronograma (ENG) con moderada disminución de la conducción motora y sensitiva de predominio en extremidades inferiores.

Se practicó biopsia del músculo deltoides que fue informada de músculo esquelético con arquitectura general conservada. El tamaño de las fibras era uniforme excepto algunas aisladas de menor tamaño. Histoquímicamente se demostró un marcado predominio de fibras tipo 1 y escasas alteraciones estructurales consistentes en aisladas vacuolas ribeteadas y núcleos internos. El estudio ultraestructural prestó especial atención en la búsqueda de filamentos intranucleares que resultó dudosa por inespecífica.

Tras el análisis molecular del gen PABPN1 (14q11.2-q13), la paciente resultó ser portadora heterocigota de un alelo de 6 repeticiones GCG y otro expandido de 9 repeticiones GCG.

Dada la intensidad de la clínica se decidió tratamiento quirúrgico. Previo a la intervención precisó nutrición a través de sonda enteral durante veintidós días hasta conseguir un estado nutricional aceptable. El proceso neumónico se resolvió con el tratamiento médico oportuno. Se realizó miotomía del músculo cricofaríngeo de unos 4,5 cm. de longitud, y biopsia del músculo. El estudio anatomopatológico de ésta demostró una marcada afectación de la arquitectura muscular con abundante tejido

conectivo entre las fibras, variabilidad del calibre de las fibras y cambios miopáticos inespecíficos.

En el postoperatorio inmediato se inició la alimentación oral sin incidencias y tras una evolución

favorable fue dada de alta. A los cinco meses del tratamiento quirúrgico había mejorado su estado general con ganancia de siete kg. de peso, y no había vuelto a presentar disfagia, atragantamientos ni cuadros respiratorios.



Figura 1. Aspecto característico.



Figura 2. Rx. contrastada de esófago.

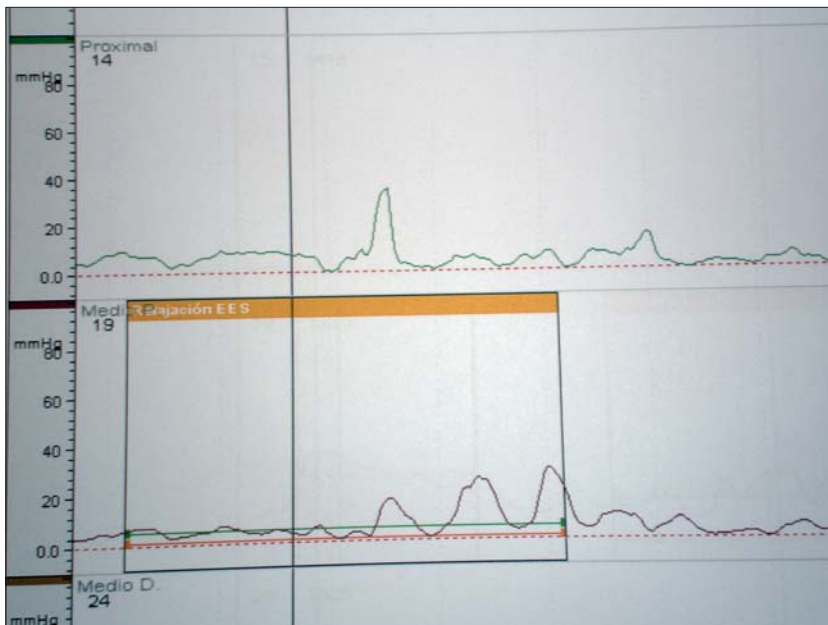


Figura 3. Hipotonía de los constrictores faríngeos y relajación del EES normal. Farínge: Presión media 21 mmHg. EES: Presión media 55 mmHg. Relajación normal. EEI: Presión media 15 mmHg. Relajación normal.

Caso 2

El segundo caso, es un varón de 75 años, el primero de cinco hermanos, dos varones y tres mujeres. Las dos últimas fruto del segundo matrimonio de su padre. Tiene dos hijos sanos de 36 y 46 años. Como antecedentes, destacar que precisó la ablación de doble vía nodal por taquicardias de reentrada. Se le había realizado una gastrectomía parcial por un úlcus sangrante y además había sido colecistectomizado y apendicectomizado.

El paciente había sido valorado y controlado por el Servicio de Digestivo desde 1995, por aquejar disfagia para sólidos. No refería, regurgitaciones, pirosis, atragantamientos, ni otra clínica acompañante. Durante este tiempo se realizó un estudio contrastado del esófago en el que se pudo demostrar que el contraste quedaba retenido en los senos piriformes y valléculas epiglóticas por falta de relajación del músculo cricofaríngeo. Además se observó paso de éste hacia la vía respiratoria. La endoscopia digestiva alta no demostró ningún hallazgo de interés.

Así mismo, se le realizó una pH-metría que resultó normal y una manometría donde se identificó un EES con tono normal, faringe hipotónica, cuerpo esofágico con ondas primarias de baja presión pero con buena correlación faringo-esofágica, y un EEI también con tono normal. A pesar de las medidas higiénico-dietéticas y el tratamiento médico, el paciente describe un empeoramiento de su disfagia.

En este momento se advierte ptosis palpebral bilateral, más evidente en el lado derecho, y al reinterrogar al paciente, señala que la presenta desde hacía más de 8 años. Se le deriva a Neurología por la sospecha de una distrofia muscular. Se le realizaron EMG de musculatura estriada, EMG de fibra aislada y ENG, todos ellos con parámetros dentro de la normalidad.

El diagnóstico definitivo se obtuvo por el estudio genético molecular, que resultó ser compatible con el de DMOF de herencia autosómica recesiva por ser nuestro paciente portador de un alelo de 7 repeticiones en homocigosis del triplete GCG del gen PABPN1 del cromosoma 14q11.2-q13.

En la familia solamente una prima y un hermano de la rama materna presentan síntomas similares a éste, que en el momento actual están en estudio. No refería antecedentes de consanguinidad en su familia.

Con el diagnóstico de DMOF fue intervenido quirúrgicamente realizándose miotomía del cricofaríngeo de unos 3,5 cm de longitud. Simultáneamente se tomó una biopsia de pared muscular esofágica para valoración anatomopatológica. El in-

forme de anatomía patológica fue emitido como músculo con aisladas inclusiones filamentosas intranucleares.

Dos meses y medio después de la intervención se realiza nuevamente estudio esofágico comprobándose buen paso de contraste a través del esfínter esofágico superior, refiriendo el paciente buena tolerancia tanto a los alimentos líquidos como a los sólidos.

Discusión

Aunque la DMOF puede afectar a individuos de múltiples procedencias se presenta con más frecuencia en pacientes de origen francocanadiense. La enfermedad se describió en una familia francesa (Zachaire Cloutier y Saint Dupont) que emigró a Quebec, afectando a 11 generaciones sucesivas¹.

En 1915, Taylor describió la enfermedad por primera vez, y Víctor, en 1962, apuntó hacia el origen miopático de la misma. B. Brais en 1998 describió la alteración genética (locus de la DMOF Cr 14q 11.2-13, gen PABPN1)¹.

La DMOF es una entidad frecuentemente de herencia autosómica dominante, con penetrancia incompleta y que clínicamente tiene una presentación tardía. Los síntomas principales que orientan al diagnóstico son la ptosis palpebral sin oftalmoplejía a partir de la 4ª a 6ª década de la vida y la disfagia.

La ptosis palpebral es la primera manifestación de la enfermedad y suele ser inicialmente asimétrica y progresiva. Para compensar la ptosis los pacientes presentan una contracción persistente de la musculatura frontal y en ocasiones hiperextensión cervical (facies de Hutchinson), consiguiendo así mantener una mínima apertura ocular que les permita la visión².

Posteriormente, comienzan los problemas deglutorios, que suelen evolucionar de forma progresiva hasta llegar a impedir el paso de líquidos. En consecuencia, los pacientes pueden presentar episodios de aspiración bronquial, regurgitación faringoral y faringo-nasal, crisis de asfixia, neumonía, así como asma bronquial. En ocasiones el cuadro clínico se acompaña de disfonía y pérdida de peso.

En el curso de la enfermedad pueden verse afectados otros grupos musculares craneales (oculomotores y faciales) y/o los de la cintura escapular, pelviana o humeral.

Ante un paciente que presenta un cuadro sindrómico compatible con distrofia oculofaríngea es importante investigar sus antecedentes personales y, si es posible, los familiares para crear su árbol genealógico. Además, para el estudio de la disfagia

se aconseja realizar las siguientes pruebas complementarias: endoscopia digestiva alta, videorradiología esofágica y manometría. En la videorradiología contrastada se puede observar estasis faríngea, obstrucción funcional al tránsito a nivel del EES, regurgitaciones, aspiraciones e incoordinación entre faríngea y el ESS³. La manometría esofágica informa del funcionamiento de la unión faringoesofágica. Es característica la hipotonía de los músculos constrictores de la faríngea, anomalías en la relajación y coordinación del EES y contracciones de baja presión o aperistalsis en el esófago proximal (en ocasiones de todo el cuerpo)^{3,4}.

La biopsia de musculatura estriada ayuda en el diagnóstico de esta patología, ya que los resultados histopatológicos a microscopía óptica muestran la existencia de vacuolas ribeteadas y alteraciones miopáticas inespecíficas como la presencia de centralizaciones nucleares, fibras de Ragged Red y variaciones en el tamaño de las fibras. A través de la microscopía electrónica se ponen de manifiesto las inclusiones intranucleares de 8,5 nm de diámetro. En ocasiones también se encuentran anomalías mitocondriales con inclusiones cristalinas². Con el EMG, se manifiestan signos de miopatía.

El diagnóstico definitivo se obtiene por el estudio genético a través de la biología molecular. El gen causante de la distrofia oculofaríngea está en el cromosoma 14 (Cr 14q11.2-13); este gen, el PABPN1, se caracteriza por una expansión del triplete (GCG) 6 normal, cuya proteína se expresa en el núcleo de las células musculares. Al sufrir este gen pequeñas expansiones (GCG) 7-13, se desarrolla la DMOF^{2,5}. Aunque la DMOF es una entidad de herencia autosómica dominante la genética de esta enfermedad es heterogénea y por ello en algunas familias se presenta en la forma autosómica recesiva. La expansión del triplete GCG entre 7-13 repeticiones es responsable de la forma con herencia autosómica dominante. Los alelos de 7 repeticiones se comportan de forma especial dado que su presencia en homocigosis da lugar a la forma autosómica recesiva. Los progenitores de estos pacientes solamente tendrían una copia alterada y por tanto serían heterocigóticos sanos⁶. Lo más frecuente es la mutación (CGC) 9 y, aunque sin evidencia manifiesta, parece estar relacionada con clínica de mayor gravedad y presentación precoz de patología en las cinturas musculares⁵.

Las mutaciones en el gen dan lugar a la formación de oligómeros de polialanina no degradables, de 8,5 nm de diámetro apareados o en empalizadas, que se acumulan en el núcleo celular y causarían toxicidad².

Los pacientes que presentan disfagia intensa se pueden beneficiar del tratamiento quirúrgico que

consiste en miotomía del músculo cricofaríngeo. Este músculo se considera el responsable de una presión elevada durante la apertura del esófago en las degluciones. La miotomía consigue una disminución de la presión de reposo del EES y del tiempo de relajación sin alterar los parámetros de motilidad faríngeos ni esofágicos^{3,7,8}.

Tras el acto quirúrgico los pacientes presentan una mejor calidad de vida, habiéndose demostrado que se acorta el tiempo dedicado a la ingesta⁹, con disminución o desaparición de la disfagia para sólidos así como del resto de los síntomas faringoesofágicos y traqueo-bronquiales³. El tratamiento quirúrgico presenta una tasa de éxito a largo plazo que varía entre el 70% y el 93%, y aquellos pacientes que presenten síntomas de forma persistente o recurrente pueden ser candidatos a una reintervención con tasas de morbi-mortalidad aceptables y mejoría de los síntomas en la mayoría de los casos⁸.

Por último, destacar que tanto la paciente del primer caso expuesto como varios de sus familiares habían sido diagnosticados de déficit de alpha1 antitripsina, entidad de herencia autosómica codominante cuyo gen se localiza en el Cr 14q 32.1. Por la proximidad entre el locus de los genes del déficit de alpha1 antitripsina y la DMOF ambas enfermedades podrían estar relacionadas, aunque no hemos encontrado tal asociación en la literatura revisada.

Referencias

1. Munitiz V, Ortiz A, Martínez de Haro LF, Glover G, Ferri B, Montoya M, et al. Diagnosis and treatment of oculopharyngeal dystrophy: a report of three cases from the same family. *Dis Esophagus* 2003; 16: 160-164.
2. Pou A, Lloreta J, Corominas JM, Hammouda EH, Urtizberea JA, Richard P, et al. Distrofia muscular oculofaríngea: estudio de pacientes pertenecientes a siete familias españolas con diferentes expansiones GCG en el gen PABP2. *Neurología* 2004; 19: 239-247.
3. Taillerfer R, Duranceau A. Manometric and radionuclide assessment of pharyngeal emptying before and after cricopharyngeal myotomy in patients with oculopharyngeal muscular dystrophy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 95: 868-875.
4. Castell JA, Castell DO, Duranceau CA, Topart P. Manometric characteristics of the pharynx, upper esophageal sphincter, esophagus and lower esophageal sphincter in patients with oculopharyngeal muscular dystrophy. *Dysphagia* 1995; 10: 26-32.
5. Brais B, Bouchard J.P, Xie YG, Rochefort DL, Chrétien N, Tomé FM, et al. Short GCG expansions in the

- PAPB2 gene cause oculopharyngeal muscular dystrophy. *Nat Genet* 1998; 18: 164-167.
6. Brais B, Rouleau G A. Updated June 22, 2006. Oculopharyngeal muscular dystrophy. In GeneReviews at Genetest: Medical Genetics Information Resource (database on line). Copyright, University of Washington, Seattle. 1997-2003. Available at <http://www.genetest.org>.
 7. Fradet G, Pouliot D, Lavoie S, St-Pierre S. Inferior constrictor myotomy in oculopharyngeal muscular dystrophy: clinical and manometric evaluation. *J Otolaryngol* 1988; 17: 68-73.
 8. Pera M, Yamada A, Hiebert C, Duranceau A. Sleeve recording of upper esophageal sphincter resting pressures during cricopharyngeal myotomy. *Ann Surg* 1997; 225: 229-234.
 9. Gervais M, Dorion D. Quality of life following surgical treatment of oculopharyngeal syndrome. *J. Otolaryngol* 2003; 32: 1-5.
 10. Rocco G, Deschamps C, Martel E, Duranceau A, Trasket VF, Allen MS, et al. Results of reoperation on the upper esophageal esphincter. *J Thorac Cardio-vasc Surg* 1999; 117: 28-31.
 11. Young EC, Durant-Jones L. Gradual onset of dysphagia: a study of patients with oculopharyngeal muscular dystrophy. *Dysphagia* 1997; 12: 196-201.