Localizador web
Artículo 94.652

Diagnóstico y tratamiento de la distrofia oculofaríngea. Presentación de 3 casos de una misma familia

Vicente Munítiz[a], Ángeles Ortiz[a], Luisa F. Martínez de Haro[a], Guillermo Glover[b], Belén Ferri[c] y Pascual Parrilla[a]
[a]Servicio de Cirugía General I. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia.
[b]Unidad de Genética. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia.
[c]Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia. España.

Resumen

La disfagia orofaríngea es una enfermedad miopática hereditaria transmitida de forma autosómica dominante que cursa con ptosis palpebral, disfagia orofaríngea y debilidad proximal de las extremidades. Fue descrita por primera vez por Taylor en 1915, y en 1998, Brais describió la alteración genética causante de esta enfermedad, una expansión anómala de la tripleta de nucleóticos guanidina-citosina-guanidima (GCG) en el gen *PABP2* del cromosoma 14. Los individuos normales poseen la forma homocigótica GCG6 de esta tripleta, mientras que los pacientes con el síndrome descrito presentan la forma heterocigótica GCG6-GCG9. Para el estudio de la disfagia orofaríngea es aconsejable realizar una endoscopia digestiva alta, una videorradiología con bario y una manometría esofágica. Presentamos los casos de 3 hermanos de una misma familia diagnosticados de distrofia oculofaríngea confirmada genéticamente, a los que se realizó una miotomía del músculo cricofaríngeo para conseguir una deglución normal.

Palabras clave: *Distrofia oculofaríngea. Miotomía. Genética.*

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF OCULOPHARYNGEAL DYSTROPHY. REPORT OF 3 CASES IN THE SAME FAMILY

Oropharyngeal dysphagia is a autosomal dominant myopathic disease that provokes palpebral ptosis, oropharyngeal dysphagia and proximal limb weakness. It was first described by Taylor in 1915. In 1998, Brais described the genetic alteration causing this disorder, an expansion of GCG in the *PABP2* on chromosome 14. Normal individuals have the homozygous GCG6 form of this triplet while patients with oropharyngeal dysphagia have the heterozygous GCG6-GCG9 form. In the study of oropharyngeal dysphagia, upper gastrointestinal endoscopy, barium video-radiology and esophageal manometry should be performed. We report 3 siblings with a genetically-confirmed diagnosis of oculopharyngeal dystrophy who underwent cricopharyngeal myotomy to achieve normal swallowing.

Key words: *Oculopharyngeal dystrophy. Myotomy. Genetics.*

Introducción

La disfagia orofaríngea ha sido descrita como un fenómeno aislado de etiología desconocida (forma idiopática) o, lo más habitual, asociada a otras alteraciones motrices secundarias a enfermedades neuromusculares (80% de los casos)[1]. Una de las miopatías que cursa con disfagia orofaríngea es la distrofia muscular oculofaríngea, una enfermedad hereditaria transmitida de forma autosómica dominante (se ha descrito una forma recesiva más severa) que afecta principalmente a un grupo de pacientes de origen francocanadiense[2], aunque también se ha comunicado en enfermos de otros orígenes (alemanes, españoles, ingleses, italianos, japoneses, etc.). Clínicamente cursa con ptosis palpebral, disfagia orofaríngea y debilidad proximal de las extremidades, aunque en las formas más severas también se asocia una oftalmoplejía progresiva. Fue descrita por primera vez por Taylor en 1915[3], pero su origen miopático lo comunicó Victor en 1962[4]. En 1998, Brais[5] describió la alteración genética causante de esta enfermedad.

Correspondencia: Prof. P. Parrilla.
Servicio de Cirugía General I. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.
Ctra. Cartagena, s/n. 30120 El Palmar. Murcia. España.
Correo electrónico: vins@mundofree.com

Manuscrito recibido el 16-3-2004 y aceptado el 6-9-2004.

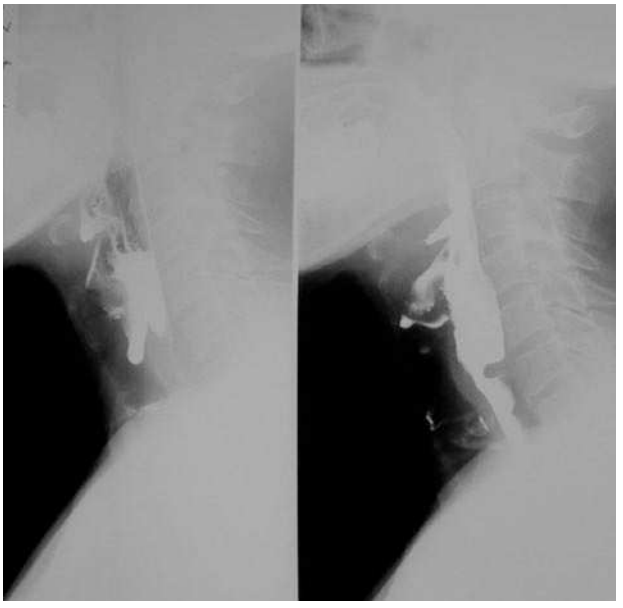

Fig. 1. Tránsito baritado del caso 1 donde se aprecia estrechamiento cricofaríngeo con paso de contraste a la vía aérea.

Presentamos los casos de 3 hermanos de una misma familia diagnosticados de distrofia oculofaríngea confirmada genéticamente.

Casos clínicos

Caso 1

Varón de 71 años con antecedentes de epigastralgia en tratamiento con antiácidos e intervenido de hiperparatiroidismo por un adenoma paratiroideo. Consultó por disfagia orofaríngea para sólidos y líquidos de 3 años de evolución acompañada de crisis de tos y atragantamiento. Desde hacía 2 años refería ptosis palpebral bilateral progresiva. No presentaba otra sintomatología neurológica ni esofágica. En el tránsito baritado se apreciaba un estrechamiento cricofaríngeo con paso de contraste a la vía respiratoria (fig. 1). La manometría esofágica mostraba hipotonía de los músculos constrictores faríngeos con relajación normal del esfínter esofágico superior (EES) e hipocinesia del cuerpo esofágico (fig. 2). Fue remitido al servicio de neurología para completar el estudio, donde se realizó una electromiografía que revelaba un incremento de los potenciales polifásicos de corta duración y una amplitud normal compatible con cambios de tipo miopático en los miembros superiores e inferiores. El estudio genético mostró la forma heterocigótica GCG6-GCG9 en el gen *PABP2* del cromosoma 14 (fig. 3). Debido a la severidad de la disfagia orofaríngea fue intervenido quirúrgicamente con la realización de una miotomía del cricofaríngeo. El paciente presentaba una deglución normal tras un seguimiento de 3 años.

Caso 2

Varón de 68 años de edad con antecedentes de escoliosis e hipertensión arterial. Refería historia de disfagia orofaríngea progresiva de 10 años de evolución y crisis ocasionales de tos y asfixia. No tenía historia clínica de reflujo gastroesofágico ni alteraciones neurológicas. En la exploración física no se apreció ptosis palpebral, pero sí una distrofia muscular de la cintura escapular. El estudio esofágico baritado mostró una retención de contraste en los senos piriformes, un afilamiento faringoesofágico y paso de bario a las vías respiratorias. En la manometría esofágica estacionaria se apreciaba un esfínter esofágico inferior (EEI) normal, hipotonía de los constrictores faríngeos y un EES de presión normal pero sin relajación en el 50% de las degluciones. La pH-metría esofágica fue normal, y la tomografía computarizada (TC) y la endoscopia no revelaron ninguna lesión orgánica. El estudio genético mostró también la forma heterocigótica GCG6-GCG9 en el gen *PABP2* del cromosoma 14 (fig. 3). Se realizó una miotomía del cricofaríngeo, con lo que desapareció la disfagia tras un seguimiento de 16 meses. La biopsia muscular mostró un tejido muscular estriado con abundante infiltración grasa (fig. 4).

Caso 3

Mujer de 77 años de edad con historia de disfagia moderada para líquidos en la zona orofaríngea con numerosas crisis de tos y atraganta-

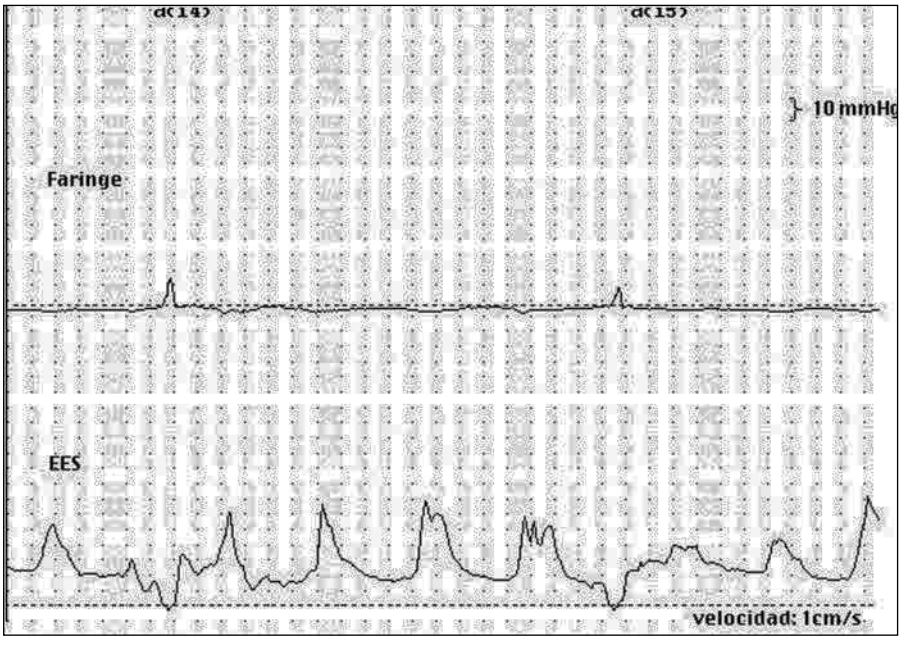

Fig. 2. Manometría esofágica del caso número 1. Hipotonía de los constrictores faríngeos y relajación normal del esfínter esofágico superior.

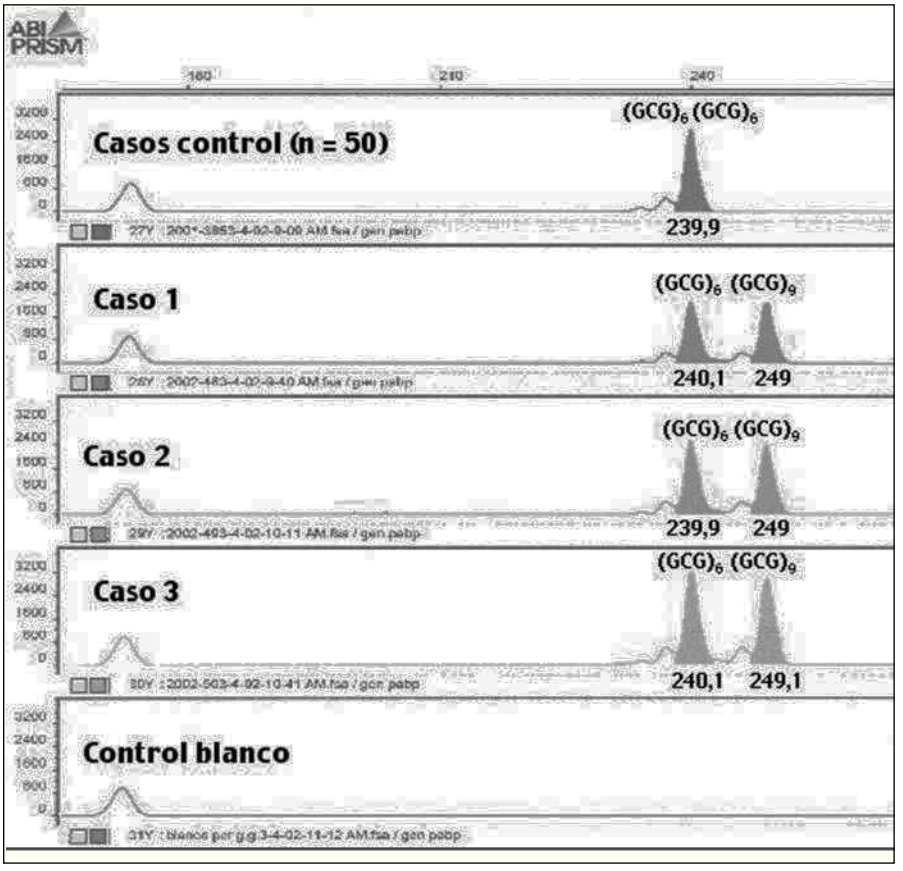

Fig. 3. Estudio genético del gen PABP2 *del cromosoma 14 en los 3 pacientes, 50 casos control y un control blanco.*

miento. Desde hacía varios años también refería una leve ptosis palpebral bilateral que había sido progresiva. El tránsito baritado mostraba un afilamiento de la unión faringoesofágica con retención de contraste en las valléculas, todo ello sugestivo de una enfermedad en el área faringoesofágica. La manometría esofágica fue normal. Mediante estudio genético se confirmó el diagnóstico con la misma forma heterocigótica del gen *PABP2* del cromosoma 14 que en el resto de los hermanos (fig. 3). De momento la paciente ha rechazado el tratamiento quirúrgico.

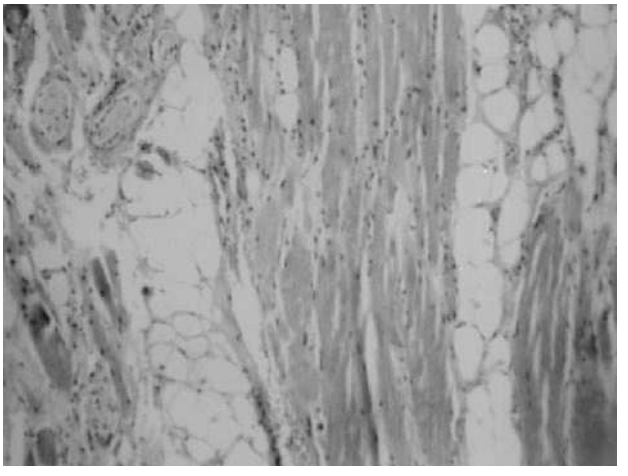

Fig. 4. Biopsia del músculo cricofaríngeo del caso 2 que muestra tejido muscular estriado con abundante infiltración grasa (HE, 200).

Discusión

La distrofia oculofaríngea es una enfermedad descrita principalmente en pacientes de origen francocanadiense[2], debido a que su origen se descubrió en una familia francesa (Zacharie Cloutier y Sainte Dupont) que emigró a Quebec en 1634 y que fue progenitora de esta enfermedad que afectaría a todo su linaje durante las siguientes 11 generaciones[2]. Debido a este origen, la mayoría de los casos comunicados corresponde a pacientes de origen francocanadiense, aunque progresivamente se ha descrito este síndrome en enfermos de múltiples procedencias. En nuestro trabajo describimos el caso de una familia española con esta enfermedad, de la que 3 hermanos presentaban síntomas típicos con confirmación mediante exámenes complementarios y estudio genético. Otros ascendientes familiares, ya fallecidos, presentaron durante su vida datos clínicos característicos de este síndrome, como disfagia orofaríngea y ptosis palpebral, aunque no fueron estudiados en su momento y no se incluyen en este trabajo.

Actualmente, el diagnóstico de la enfermedad se realiza por la historia familiar, el cuadro sindrómico, la biopsia muscular, la electromiografía (EMG) y estudio genético. Para el estudio de la disfagia es aconsejable realizar una endoscopia digestiva alta que descarte la presencia de

alguna enfermedad orgánica, un estudio de videorradiología con bario para valorar el vaciamiento faríngeo y una manometría esofágica para estudiar el trastorno motor faringoesofágico. El signo clínico más frecuente es la ptosis palpebral bilateral, que aparece hasta en el 100% de algunas series y suele iniciarse en la quinta década de la vida. Algunos pacientes pueden requerir una intervención quirúrgica por la severidad de la ptosis, en cuyo caso es eficaz la blefaroplastia. En los casos comentados, sólo 1 de nuestros pacientes (caso 1) desarrolló de forma secundaria y más tardía una ptosis palpebral bilateral grave que requirió tratamiento quirúrgico. El caso 3 presentaba una ptosis leve. Secundariamente (o con menos frecuencia como dato clínico inicial) suelen aparecer los problemas deglutorios orofaríngeos[6], de forma progresiva, que incluso impiden la ingestión de líquidos. En ocasiones, se asocian problemas de aspiración bronquial con crisis de tos y asfixia, e incluso enfermedades respiratorias como neumonía o asma bronquial. Al realizar una manometría esofágica en estos pacientes para el estudio de la disfagia podemos apreciar[7], de manera simultánea o aislada, una hipotonía de los constrictores faríngeos, anomalías en la relajación y coordinación del EES y contracciones de baja presión o aperistálticas en el esófago proximal (casos 1 y 2). En ocasiones puede asociarse una alteración motora de todo el cuerpo esofágico que acentúa la disfagia. Otros pacientes pueden presentar una manometría normal, como ocurrió en el caso número 3. La videorradiología, superior en estos casos a la radiología convencional, pone de manifiesto la obstrucción cricofaríngea con retención del contraste en los senos piriformes y paso de éste a la vía respiratoria. Para solucionar la disfagia, algunos autores[8] han comunicado que los pacientes con distrofia oculofaríngea pueden beneficiarse de una miotomía del músculo cricofaríngeo con la eliminación del efecto barrera en esa zona. También se ha descrito la inyección de toxina botulínica en el músculo cricofaríngeo, con resultados dispares pero con el grave riesgo de provocar una parálisis de las cuerdas vocales. Los 3 casos que comunicamos fueron remitidos a nuestra Unidad de Patología Esofágica por disfagia orofaríngea como primer y más importante signo, donde se realizó una miotomía del músculo cricofaríngeo en los 2 varones (casos 1 y 2) por la severidad de la disfagia, tras la cual presentaron una importante mejoría clínica con una ingesta normal. La otra hermana afectada (caso 3) no presentaba unos problemas deglutorios tan acentuados, por lo que la intervención quirúrgica no fue necesaria.

Con menor frecuencia, estos pacientes pueden presentar debilidad de la musculatura proximal de los miembros, preferentemente en la cintura escapular. Uno de nuestros pacientes (caso 2) presentaba una distrofia importante de la cintura escapular, mientras que el paciente número 1 presentaba una EMG donde se apreciaba gran frecuencia de potenciales de acción de corta duración y/o baja amplitud en la musculatura de los miembros inferiores, aunque la velocidad de conducción motriz era normal. La biopsia muscular (caso 2) mostró la presencia de fibras atróficas sustituidas por un aumento del contenido de grasa y tejido conectivo, vacuolización y, sobre todo, numerosas inclusiones filamentosas citoplasmáticas y nucleares.

Finalmente, en 1998[5] se describió la alteración genética causante de esta enfermedad. Se trata de una expansión estable y limitada de la tripleta de nucleótidos guanidina-citosina-guanidina (GCG) en el gen *PABP2* del cromosoma 14. Los individuos normales poseen la forma homocigótica GCG6 de esta tripleta, mientras que los pacientes con el síndrome descrito presentan la forma heterocigótica GCG6-GCG9 o GCG6-GCG10. También se han comunicado con menos frecuencia otras expansiones de los nucleótidos, incluida la forma homocigótica GCG7 típica de los escasos casos de herencia recesiva[9]. Algunos autores[10] han querido diferenciar distintas formas de esta alteración cromosómica según los diferentes orígenes geográficos de los pacientes y familias afectadas, aunque no hay evidencias claras a este respecto. Los 3 pacientes estudiados presentaban la forma heterocigótica GCG6-GCG9, una de las descritas con más frecuencia y que, por tanto, confirmaba el diagnóstico de la enfermedad.

En resumen, los pacientes con distrofia oculofaríngea con una severa disfagia pueden beneficiarse de una miotomía del cricofaríngeo. En estos pacientes es necesario estudiar la asociación de la disfagia con alguna neuromiopatía, como ocurre en el 80% de los casos. Los estudios genéticos disponibles actualmente pueden ayudarnos a establecer un diagnóstico más acertado y a conocer a los pacientes jóvenes asintomáticos con alteraciones genéticas típicas que en el futuro puedan desarrollar la enfermedad.

Bibliografía

1. American Gastroenterological Association Medical Position Statament on Management of Oropharyngeal Dysphagia. Gastroenterology 1999;116:452-4.
2. Duranceau AC, Beauchamp G, Jamieson GG, Barbeau A. Oropharyngeal dysphagia and oculopharyngeal muscular dystrophy. Surg Clin North Am 1983;63:825-32.
3. Taylor EW. Progressive vagus-glossopharyngeal paralysis with ptosis. A contribution to the group of family diseases. J Nerv Ment Dis 1915;42:124-39.
4. Victor M, Hayes R, Adams RD. Oculopharyngeal muscular dystrophy. A familiar disease of late life characterized by dysphagia and progressive ptosis of the eyelids. N Engl J Med 1962;267:1267-72.
5. Brais B, Bouchard JP, Xie YG, et al. Short GCG expansions in the *PABP2* gene cause oculopharyngeal muscular dystrophy. Nat Genet 1998;18:164-7.
6. Young EC, Durant-Jones L. Gradual onset of dysphagia: a study of patients with oculopharyngeal muscular dystrophy. Dysphagia 1997: 12:196-201.
7. Bender MD. Esophageal manometry in oculopharyngeal dystrophy. Am J Gastroenterol 1976;65:215-21.
8. Poirier NC, Bonavina L, Taillefer R, Nosadini A, Peracchia A, Duranceau A. Cricopharyngeal myotomy for neurogenic oropharyngeal dysphagia. J Thorac Cardiovasc Surg 1997;113:233-41.
9. Blumen SC, Brais B, Korczyn AD, et al. Homoczygotes for oculopharyngeal muscular dystrophy have a severe form of the disease. Ann Neurol 1999;46:115-8.
10. Mirabella B, Silvestri G, De Rosa G, et al. GCG genetic expansion in Italian patients with oculopharyngeal muscular dystrophy. Neurology 2000;54:608-14.