

Oftalmoplejia aguda sin ataxia, de carácter recurrente

Recurrent Acute Ophthalmoplegia without ataxia

Víctor Sánchez Z., Rodrigo Guerrero T., Renato Verdugo L. y Luis Cartier R.¹

They may exhibit increased anti-GQ1b antibodies in Miller Fisher syndrome, Guillain-Barre syndrome with ophthalmoplegia, Bickerstaff Rhombencephalitis, and Acute Ophthalmoplegia without ataxia, the so called "anti-GQ1b syndromes". We report a 72 years old man who was admitted because of diplopia, acute onset ophthalmoplegia and retro-ocular pain. He had a similar episode five years ago, fully recovered. At admission he showed complete bilateral ophthalmoplegia without ptosis, miosis and slight enophthalmos of the right eye. Preserved muscle strength, deep tendon areflexia, without sensory or cerebellar commitment. CSF and electromyography were normal. Brain MRI showed uptake and T2 hyperintensity of the third and sixth cranial nerves. Spinal cord MRI showed no change in the spinal roots. Serum anti-GQ1b increase of 46.2 / 25. He improved without treatment. Thirty days later, paresis was only the sixth pair. The anti-GQ1b is a marker that identifies neuropathies with oculomotor commitment. The acute ophthalmoplegia without ataxia have normal reflex, 30% had areflexia. There are only Guillain-Barré and Miller-Fisher syndromes recurrent case reports with anti-GQ1b. It would be the first case of recurrent anti-GQ1b-positive acute ophthalmoplegia without ataxia.

Key words: Acute ophthalmoplegia without ataxia, anti-QQ1b antibodies, Anti-GQ1b recurrent syndromes.

Rev Chil Neuro-Psiquiat 2010; 48 (2): 147-151

Introducción

Fisher en 1956 describió tres pacientes que presentaban ataxia, arreflexia y oftalmoplejia. En uno de los sujetos encontró disociación albuminocitológica del líquido cefalorraquídeo y concluyó que esta forma de polineuropatía aguda, podía corresponder a una variante del síndrome de Guillain

Barré¹. Con anterioridad Bickerstaff y Cloake ya habían publicado, tres pacientes que desarrollaron una meningoencefalitis, que cursó con compromiso de la oculomotilidad. En 1957, el mismo Bickerstaff agregó cinco casos de esta forma de encefalitis del tronco cerebral y definió un cuadro que congregaba oftalmoplejia bilateral, ataxia, compromiso de conciencia y alteraciones del líquido cefalo-

Recibido: 19/10/2009

Aceptado: 5/04/2010

¹ Departamento de Ciencias Neurológicas, Hospital del Salvador, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

rraquideo². La Oftalmoplejia Aguda sin ataxia fue identificada por Yuki y cols en 1996, quienes la separaron del síndrome de Fisher. Describieron 8 casos de este síndrome, que cursa con oftalmoplejia, reflejos osteotendineos conservados, líquido cefalorraquídeo normal y aumento de anticuerpos contra el gangliósido GQ1b³. Tanto el síndrome de Guillain Barré con oftalmoplejia, como el de Miller Fisher, la encefalitis de Bickerstaff ó la Oftalmoplejia aguda sin ataxia, son entidades en las que se ha detectado presencia de anticuerpos contra GQ1b, además del compromiso de la oculomotilidad. Condiciones comunes que permitieron identificarlas como “**síndromes anti-GQ1b**”⁴.

El gangliósido GQ1b es detectado en la unión neuromuscular de los músculos oculomotores y en los husos neuromusculares⁵. En cambio los gangliósidos GM1 y GD1a, cuyos anticuerpos han sido vinculados al síndrome de Guillain Barré, se encuentran en los axones de las raíces motoras⁶. Se ha establecido una conexión epidemiológica entre estas proteínas y las infecciones por *Campylobacter jejuni* y *Haemophilus influenzae*. Esta relación entre síndromes motores agudos y estas infecciones bacterianas, se debe a la similitud estructural encontrada entre gangliósidos bacterianos y los gangliósidos de los axones motores. Las neuropatías que tienen compromiso oculomotor, están vinculados particularmente al *Campylobacter jejuni*⁷. Sin embargo, esta relación entre infección y presencia de anticuerpos, parece corresponder más a una asociación que a una condición patogénica, como se había postulado^{8,9}, debido a la descripción de casos de otro tipo de enfermedades, con altos títulos de anti-GQ1b que nunca cursaron con oftalmoplejia³. El anti-GQ1b sería un eficiente marcador para identificar estas neuropatías, respecto de otras patologías.

Caso clínico

Hombre de 67 años, fumador e hipertenso. Cinco días antes del ingreso inicia diplopía y sensación de mareo con inestabilidad de la marcha. Destacaba una limitación en la oculomotilidad de

ambos ojos en todas las miradas, sin ptosis y una anisocoria que definía la pupila izquierda menor. La potencia muscular de las extremidades estaba conservada y presentaba arreflexia de las extremidades superiores, con reflejos conservados en las piernas y reflejos plantares indiferentes. Sin alteraciones cerebelosas ni sensitivas. El TC de cerebro estaba normal y el líquido cefalorraquídeo tenía 5 células, proteínas, cultivo, ADA y VDRL normales. La RM cerebral tampoco mostró alteraciones. Al décimo día se notó recuperación, aunque aún tenía una oftalmoparesia bilateral expresada en limitaciones de las miradas horizontales y verticales, limitación mayor en la mirada hacia arriba. El fondo de ojo y la marcha estaban normales. Un segundo líquido en la tercera semana también estuvo normal. Al final de esa semana mantenía la anisocoria y una paresia de la mirada vertical de ambos ojos. A los tres meses se observó mejoría completa de la oculomotilidad.

Cinco años después del primer episodio, a los 72 años, consultó en el Servicio de Urgencia por dolor retroocular de ambos ojos durante la última semana, asociado a la brusca instalación de diplopía e inestabilidad de la marcha. Ingresó vigil, orientado, lenguaje conservado, oftalmoplejia completa bilateral, leve enoftalmos y pupila menor al lado derecho; tenía potencia muscular conservada en las cuatro extremidades y arreflexia, sin compromiso cerebeloso ni sensitivo. La punción lumbar al décimo día mostró un líquido cefalorraquídeo normal, (proteínas 0,46 mg/dl, glucosa 0,75 g/dl y 2,8 células). El estudio electromiográfico estaba normal. La RM de cerebro mostró en la secuencia Flair hiperintensidad de los terceros y sextos pares, que también captaban contraste y no tenían cambios estructurales, sugerentes de neuritis (Figuras 1 y 2) Una RM contemporánea de médula espinal, no mostró hiperintensidad ni brillo de las raíces nerviosas. Se encontraron aumentados los anticuerpos para GQ1b en el plasma (42,5 EU/ml). La miosis del ojo derecho y su poca reactividad a la luz, asociado al VDRL reactivo débil en sangre, aunque negativo en el LCR, sugirió la investigación de FTA-abs que también fue negativo.

El paciente evolucionó con recuperación es-

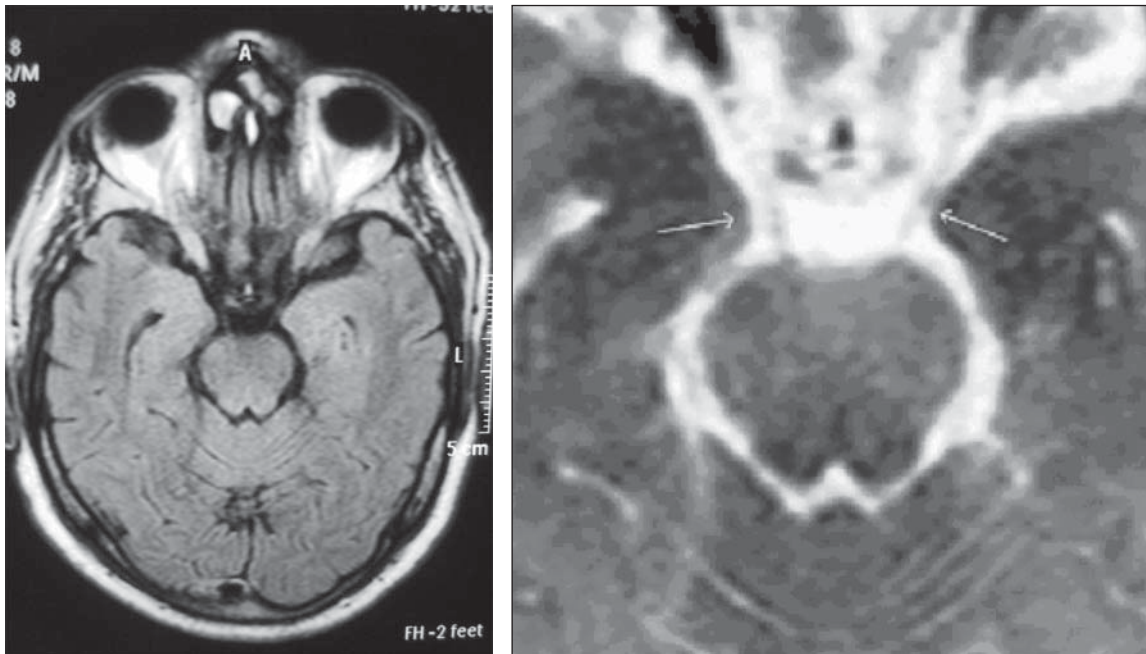


Figura 1. A: Corte axial de RM cerebral en secuencia FLAIR que muestra (flechas) hiperintensidad de ambos motores oculares externos. B: Detalle del mismo corte axial en negativo, para la mejor visualización de los sextos pares.

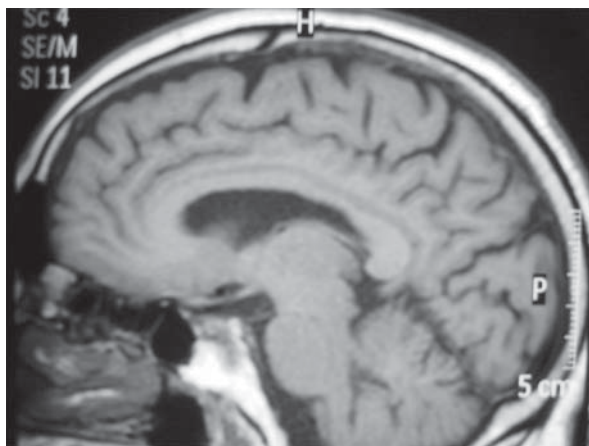


Figura 2. Corte sagital de la RM cerebral en secuencia T1 donde se observa hiperintenso el nervio motor ocular común (flecha).

pontánea y progresiva de la oculomotilidad, una limitación en la abducción y suprabducción del ojo izquierdo persistía después de treinta días. Al alta mantenía arreflexia en extremidades superiores y se obtenían ambos reflejos patelares. El control a

los dos meses mostró recuperación completa de los reflejos y de la oculomotilidad.

Comentario

Se ha descrito un paciente que sufrió la recurrencia de oftalmoplejía aguda sin ataxia (síndrome anti-GQ1b), que se comportó clínica y evolutivamente con las características de la oftalmoplejía que Yuki acertadamente separó del síndrome de Fisher³. En la RM de cerebro presentó la peculiaridad de mostrar una captación anormal del medio de contraste e hiperintensidad de los nervios oculomotores afectados. Imágenes similares han sido reportadas en portadores del síndrome de Miller Fisher^{10,11}, demostrando que en estas neuropatías al igual que en el Guillain-Barré, el edema ó la inflamación de las raíces afectadas puede visualizarse con la RM^{12,13}. Contemporáneamente, se realizó en el paciente, RM de las raíces espinales, pensando que las alteraciones de los reflejos pudiera explicarse por un compromiso radicular, pero tanto las neuroimágenes como la ausencia de disfunción en

la electrofisiología, descartaron este compromiso. Los reflejos osteotendíneos, inicialmente ausentes en las extremidades superiores, mostraron en las extremidades inferiores una rápida variación. En estos pacientes que no tienen daño radicular es posible que los rápidos cambios de reflejos se relacionen con una disfunción de los husos neuromusculares y del número de receptores afectados, consecuente con la presencia de GQ1b en las fibras nerviosas de estas estructuras⁴.

Ambos episodios de oftalmoplejia cursaron con LCR normal. Nunca se observaron signos ó síntomas cerebelosos, ni sensitivos, aunque al comienzo de la enfermedad, el paciente se quejó de sensación de inestabilidad de la marcha, datos anamnésicos, que no fueron objetivados clínicamente en el examen neurológico de ingreso y que parecen estar en relación a su diplopía.

Los casos descritos de oftalmoplejia aguda sin ataxia, cursan mayoritariamente con reflejos osteotendíneos conservados, aunque un 30% de los afectados pueden tener alteraciones de los reflejos, como ocurrió en nuestro paciente¹⁴. Un elemento esencial de la Oftalmoplejia Aguda es la normalidad del LCR y la ausencia de compromiso cerebeloso³, que se asocia habitualmente a la encefalitis de Bickerstaff y circunstancialmente al síndrome

de Miller Fisher^{1,2}. Otro signo clínico significativo, en la oftalmoplejia aguda, es el compromiso de las pupilas, que en nuestro paciente se manifestó con la apariencia de un síndrome de Bernard Horner derecho y se acompañó de hiporreflexia pupilar que hizo sospechar una lúes. Esta alteración pupilar ha sido descrita en estos casos y también puede involucrar una leve ptosis, que no suele llegar a la ptosis paralítica^{14,15}.

Es interesante consignar la benignidad del cuadro en nuestro paciente, que recuperó la oculomotilidad sin tratamiento. Es posible que mucho de estos pacientes no requieran tratamiento aunque se ha preconizado el uso de corticoides, inmunoglobulina y hasta plasmaféresis¹⁶.

Se han descrito algunos casos de recurrencia en el Miller Fisher asociados a anti-GQ1b^{17,18}. También parece natural la postura de algunos autores al señalar una continuidad en los distintos síndromes anti-GQ1b, sugiriendo que las distintas formas clínicas que se asocian al anticuerpo, constituyen una entidad única. Un paciente estudiado por ellos, habría mostrado diferentes fenotipos en tres episodios distintos, que fueron interpretados como síndromes diferentes¹⁵. Nuestro paciente parece ser el primer caso recurrente de una Oftalmoplejia Aguda sin ataxia ligado a anti-GQ1b.

Resumen

Pueden mostrar aumento de anticuerpos anti-GQ1b los síndromes de Miller Fisher, Guillain-Barré con Oftalmoplejia, Rombencefalitis de Bickerstaff y Oftalmoplejia Aguda sin Ataxia, llamadas "síndromes anti-GQ1b". Presentamos hombre de 72 años que ingresa por diplopía, oftalmoplejia de instalación aguda y dolor retro-ocular. Tuvo un episodio semejante hace cinco años, recuperado. Al ingreso mostraba oftalmoplejia completa bilateral sin ptosis, miosis y leve enoftalmo del ojo derecho. Potencia muscular conservada, arreflexia osteotendínea, sin compromiso cerebeloso ni sensitivo. LCR y electromiografía normales. RM de cerebro mostraba captación e hiperintensidad (T2) de los pares tercero y sexto. RM de medula espinal no mostró cambio de las raíces espinales. Aumento de GQ1b de 46.2/ 25 en el suero. Mejoró sin tratamiento. Treinta días después, quedaba solo paresia de los sextos pares. El anti-GQ1b es un marcador que identifica las neuropatías con compromiso oculomotor. Las oftalmoplejias agudas sin ataxia tienen reflejos conservados, el 30% tiene arreflexia. Sólo existen reportes de Síndrome de Guillain-Barré y Miller-Fisher recurrentes con anti-GQ1b. Sería el primer caso descrito de Oftalmoplejia aguda sin ataxia anti-GQ1b, recurrente.

Palabras clave: *Oftalmoplejia aguda sin ataxia, Anticuerpos anti-GQ1b, Síndromes Anti-GQ1b recurrente.*

Referencias

1. Fisher M. An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia). *N Engl J Med* 1956; 255: 57-65.
2. Bickerstaff E R. Brain-stem encephalitis: further observations on a grave syndrome with benign prognosis. *Br Med J* 1957; 1384-7.
3. Yuki N. Acute paresis of extraocular muscles associated with IgG anti-GQ1b antibody. *Ann Neurol* 1996; 39: 668-72.
4. Yuki N. Fisher syndrome and Bickerstaff brainstem encephalitis. *J Neuroimmunol* 2009, doi:10.1016/j.jneuroim.2009.05.020
5. Liu J X, Willison H J, Pedrosa-Domellof F. Immunolocalisation of GQ1b and related gangliosides in human extraocular neuromuscular junctions and muscle spindles. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 3226-32.
6. Gong Y, Tagawa Y, Lunn M P, Laroy W, Heffer-Lauc M, Li C Y, *et al.* Localization of major gangliosides in the PNS: implications for immune neuropathies. *Brain* 2002; 125: 2491-506.
7. Yuki N, Taki T, Takahashi M, Saito K, Yoshino H, Tai T, *et al.* Molecular mimicry between GQ1b ganglioside and lipopolysaccharides of *Campylobacter jejuni* isolated from patients with Fisher's syndrome. *Ann Neurol* 1994; 36: 791-3.
8. Yuki, N. Ganglioside mimicry and peripheral nerve disease. *Muscle Nerve* 2007; 35 (6): 691-711.
9. Willison H J, Halstead S K, Beveridge E, Zitman F M, Greenshields K N, Morgan B P, *et al.* The role of complement and complement regulators in mediating motor nerve terminal injury in murine models of Guillain-Barre syndrome. *J Neuroimmunol* 2008; 201-2, 172-82.
10. Hsieh D, Singh R, Zecavati N, Emmanuel B. Teaching Video NeuroImage: Near complete ophthalmoplegia in GQ1b antibody-positive Miller Fisher: Video and MRI correlation. *Neurology* 2008; 71: e31.
11. García-Rivera C A, Rozen T D, Zhou D, Allahyari P, Niknam R, Dougherty D, *et al.* Miller Fisher syndrome: MRI findings. *Neurology* 2001; 57: 1755.
12. Gorson K C, Ropper A H, Muriello M A, Blair R. Prospective evaluation of MRI lumbosacral nerve root enhancement in acute Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1996; 47 (3): 813-7.
13. Byun W M, Park W K, Park B H, Ahn S H, Hwang M S, Chang J C. Guillain-Barré syndrome: MR imaging findings of the spine in eight patients. *Radiology* 1998; 208 (1): 137-41.
14. Lee S H, Lim G H, Kim J S, Oh S Y, Kim J K, Cha J K, *et al.* Acute ophthalmoplegia (without ataxia) associated with anti-GQ1b antibody. *Neurology* 2008; 71 (6): 426-9.
15. Hamaguchi T, Yamaguchi K, Komai K, Yamada M, Yokoji H, Satake R, *et al.* Recurrent anti-GQ1b IgG antibody syndrome showing different phenotypes in different periods. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1350.
16. Overell J, Hsieh S, Odaka M, Yuki N, Willison H. Treatment for Fisher syndrome, Bickerstaff's brainstem encephalitis and related disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 1, 2007; CD004761.
17. Chida K, Nomura H, Konno H, Takase S, Itoyama Y. Recurrent Miller Fisher syndrome: clinical and laboratory features and HLA antigens. *J Neurol Sci* 1999; 165 (2): 139-43.
18. Orr C F, Storey C E. Recurrent Miller-Fisher syndrome. *J Clin Neurosci* 2004; 11 (3): 307-9.

Correspondencia:

Dr. Luis Cartier R.

Departamento de Ciencias Neurológicas, Facultad de Medicina Oriente, Universidad de Chile.

E-mail: lcartier@med.uchile.cl