



## Movimientos oculares anormales en pacientes con distrofia muscular de Duchenne

Ivonne Segura-Rangel,<sup>1,\*</sup> Amelia Castellanos-Valencia<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Oftalmóloga Pediatra y Estrabóloga; <sup>2</sup> Pediatra, Maestra en Ciencias. Centro de Rehabilitación Infantil Teletón-Occidente, Guadalajara, Jalisco, México.

### RESUMEN

**Introducción:** La distrofia muscular de Duchenne está caracterizada por debilidad muscular y alteraciones de la retina y de las sinapsis de las neuronas corticales. **Objetivo:** Identificar trastornos de movimientos oculares en pacientes con distrofia muscular de Duchenne. **Metodología:** Estudio transversal y descriptivo con individuos mexicanos con distrofia muscular de Duchenne en rehabilitación. Se les realizó exploración oftalmológica y estrabológica que incluyó agudeza visual, esquiascopia, determinación del tipo y magnitud de estrabismo, movimientos conjugados, movimientos de seguimiento y sacádicos. **Resultados:** 14 sujetos, mediana de edad: 12.5 años (variación: de seis a 24). La mediana de Vignos fue de 8. Nueve pacientes tuvieron estudio molecular (64.2%), encontrando ocho (89%) con deleciones en los exones 44 al 52. Agudeza visual de 0.0 y 0.1 LogMAR. Equivalente esférico de -0.50. El defecto refractivo más frecuente fue astigmatismo miópico simple en 85%. Trastornos de motilidad ocular: cinco enfermos con exotropía, cuatro con dificultad para mantener la fijación, dos con endotropía, dos hiper/hipotropías y uno con dificultad para movimientos de seguimiento. **Conclusiones:** Los pacientes con distrofia muscular de Duchenne desarrollan deterioro del control cerebral de la fijación y la atención donde intervienen áreas visuales. Las formas diversas de estrabismo sugieren que son originadas por cambios en áreas corticales visuales y motoras que afectan los movimientos oculares.

**Palabras clave:** Distrofia muscular de Duchenne, estrabismo, movimientos oculares anormales.

### ABSTRACT

**Introduction:** Duchenne muscular dystrophy is characterized by muscle weakness and abnormal retina and synapses of cortical neurons. **Objective:** To identify eye movement disorders in patients with Duchenne muscular dystrophy. **Methodology:** Cross-sectional study with Duchenne muscular dystrophy patients in rehabilitation, who underwent an eye examination, which included strabismus and visual acuity, retinoscopy, determination of the type and magnitude of strabismus, tracking and saccadic movements. Data was analyzed with descriptive statistics. **Results:** 14 patients, median age: 12.5 (6-24) years old. Median of Vignos was 8. Molecular study in nine patients (64.2%), of whom eight presented deletions of exons 44 to 52 (89%). Visual acuity: 0.0 and 0.1 LogMAR. Spherical equivalent of -0.50. The most common refractive error was simple myopic astigmatism in 85% of cases. Ocular motility disorders were esotropia (two), exotropia (five), hyper/hypotropia (two), difficulty in maintaining fixation (four), and one with tracking movements deficiency. **Conclusions:** Patients with Duchenne muscular dystrophy develop damage in brain control of fixation and attention in which visual areas get involved. The various forms of strabismus suggest that they originate from changes in visual and motor cortical areas that affect eye movements.

**Key words:** Duchenne muscular dystrophy, strabismus, abnormal eye movements.

www.medigraphic.org.mx

### INTRODUCCIÓN

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) fue descrita en 1868;<sup>1</sup> es la más común y grave de las distrofias musculares progresivas, con una incidencia de uno por cada 3,600 varones nacidos vivos.<sup>2</sup> Su carácter hereditario es recesivo ligado al X. La progresión de la

\* Correspondencia: ISR, isegura2012.is@gmail.com

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran que no tienen.

**Citar como:** Segura-Rangel I, Castellanos-Valencia A. Movimientos oculares anormales en pacientes con distrofia muscular de Duchenne. Rev Mex Pediatr 2016; 83(3):68-73.

[Abnormal eye movements in patients with Duchenne muscular dystrophy]

enfermedad se caracteriza por deterioro de las fibras musculares y disminución de la fuerza muscular que conduce a invalidez dentro de los primeros 10 años y frecuentemente provoca la muerte por insuficiencia respiratoria o cardíaca en la segunda década de vida.<sup>3,4</sup>

El gen anormal responsable (gen *DMD*) se encuentra en el *locus* Xp21.2-p21.1; contiene 79 exones que codifican para la síntesis de proteína distrofina y sus isoformas, las cuales están presentes en diferentes tejidos del organismo. La distrofina es una proteína que evita el daño de la membrana de las células musculares durante la contracción; se expresa en el músculo estriado esquelético, cardíaco y liso, pero también se describen otras localizaciones como el sistema nervioso, incluyendo la retina, las células de Purkinje, paredes vasculares cerebrales y las sinapsis de las neuronas corticales.<sup>5</sup> Para su diagnóstico se han descrito mutaciones en el gen responsable: deleciones (que representan del 65% al 72% de los casos), duplicaciones (5% a 7%) y mutaciones puntuales (20% a 30%).<sup>6-8</sup>

Dentro de las manifestaciones clínicas, existe pérdida de la capacidad de deambulación, deformidades de la columna, hipoventilación, enfermedades respiratorias o cardíacas, trastornos de la motilidad del tubo digestivo y trastornos de la visión.<sup>9,10</sup>

Son pocas las publicaciones que se ocupan de las alteraciones de las funciones visuales en pacientes con DMD. En la retina se pueden identificar tres isoformas diferentes de distrofina (Dp 427, Dp 260 y Dp 71), que participan en la transmisión de señales entre los fotorreceptores y la sinapsis excitadora de las células bipolares de modo (función donde el electroretinograma resulta útil para diagnóstico complementario). Se ha informado la relación con las deleciones del gen con la neurotransmisión anormal, tanto en la vía de los conos como en la de los bastones en individuos con DMD.<sup>11,12</sup> Asimismo, mediante pruebas de campimetría computarizada se ha reportado dificultad para mantener la fijación, lo que da como resultado alteración en los campos visuales.<sup>13</sup> En niños con DMD sometidos a electrooculografía (EOG) se demostró que las sacadas fueron significativamente más largas y más lentas en el grupo de DMD con respecto a un grupo control.<sup>14,15</sup> Por otro lado, también se ha reportado que los músculos extraoculares (MEO) no están afectados en la DMD, señalando diferencias morfológicas, celulares, funcionales y moleculares entre el músculo esquelético y los MEO.<sup>16,17</sup> Sin embargo, poco se ha estudiado sobre la relación de esta enfermedad con estrabismo y otros trastornos de la motilidad ocular.

El objetivo del presente estudio fue describir los trastornos de los movimientos oculares en enfermos mexicanos con DMD.

## PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio transversal y descriptivo realizado en el Centro de Rehabilitación Infantil Teletón de Occidente (CRIT). Antes de su inicio, el estudio fue autorizado por la comisión de investigación local, cumpliendo los lineamientos de la Declaración de Helsinki y previa firma de carta de consentimiento informado. En dicho consentimiento se autorizó la publicación de fotografías.

El estudio se llevó a cabo en el periodo de enero de 2010 a enero de 2013. Se estudiaron individuos con diagnóstico de DMD que estaban bajo un programa de rehabilitación. Se clasificaron con la escala de Vignos para conocer el grado de afectación funcional:<sup>18</sup>

- I: Camina y sube escaleras sin asistencia; el sujeto únicamente presenta defecto de postura y posición en bidepesteo en la marcha con tendencia al equino.
- II: Camina y sube escaleras con asistencia de pasamanos.
- III: Camina y sube escaleras lentamente, más de 12 segundos para cuatro escalones, con ayuda de pasamanos.
- IV: Camina sin asistencia, lentamente; no puede levantarse de la silla, no puede subir escaleras.
- V: Camina únicamente con ayuda; es independiente. En esta etapa, la persona es incapaz de utilizar escaleras.
- VI: Camina con una ortesis larga, requiere asistencia.
- VII: Se para con las ortesis largas, es incapaz de caminar aun con asistencia; usa silla de ruedas, puede girar el cuerpo en la misma. Realiza actividades de la vida diaria en silla.
- VIII: Se desplaza en silla de ruedas, en sedestación; es capaz de mover el tronco. No realiza actividades de la vida diaria de forma independiente.
- IX: Se desplaza con ayuda en silla de ruedas; es incapaz de mover el tronco. Realiza mínimas actividades de la vida diaria.
- X: Está confinado a la cama. Ninguna actividad.

Además, el mismo médico oftalmólogo realizó exploración oftalmológica y estrabológica en una sola ocasión; dicha evaluación consistió en lo siguiente: agudeza visual [la cual fue obtenida con optotipos de Snellen y cuantificada según lo aceptado por la Organización

Mundial de la Salud: normal o mejor (20/60); subnormal (20/70-20/200); deterioro severo (< 20/200 o percepción de manos); y ceguera (no percepción de luz)];<sup>19,20</sup> esquiascopia bajo cicloplejía con ciclopentolato al 1% en niños menores de 10 años y sin cicloplejía en mayores de esa edad. Se realizó biomicroscopía con lámpara de hendidura Topcon SL 1E, así como oftalmoscopia indirecta con oftalmoscopio Topcon ID-10 y lupa de 20 dioptrías con la finalidad de descartar causas de mala visión. Por medio de pantalleo monocular y alterno se realizó exploración estrabológica determinando el tipo, la dirección y la magnitud del estrabismo en dioptrías prismáticas. Los movimientos conjugados de los ojos fueron explorados por medio de ducciones y versiones horizontales, verticales y oblicuas. Se exploraron movimientos lentos de seguimiento, la capacidad de fijación lejos y cerca así como movimientos sacádicos horizontalmente.

La información se presenta con estadística descriptiva; las variables cuantitativas se describen con mediana y valores mínimo y máximo, mientras que las cualitativas con números absolutos y porcentajes.

## RESULTADOS

Fueron incluidos 14 pacientes con mediana de edad de 12.5 años (con una variación de seis a 24 años). La valoración clínica, en general, registró un nivel avanzado de progresión de la enfermedad, pues la mediana de Vignos fue de ocho (mínimo cinco, máximo 10).

Se realizó análisis molecular en nueve (64.2%) casos y se identificaron deleciones en todos; los grupos de exones más afectados fueron las regiones del 44 al 52 en ocho, y del 24 al 41 en sólo un individuo (*Cuadro 1*). En los otros cinco sujetos, el diagnóstico fue realizado clínicamente y por pruebas enzimáticas, electromiografía y biopsia muscular.

**Cuadro 1. Frecuencia de características generales de los 14 pacientes con distrofia muscular de Duchenne.**

Características generales	n	Mediana	Valores mínimo y máximo
Edad en años		12.5	6 a 24
Vignos		8	5 a 10
Diagnóstico molecular	9		
Delección 44-52	8	88.8	
Delección 24-41	1	11.1	

En los hallazgos oftalmológicos, la agudeza visual mostró ser de 20/25-30 en la mayoría, con variación de 20/15-50 para ambos ojos. Agudeza visual general fue de 0.0 y 0.1 LogMAR. El equivalente esférico general fue de -0.50, siendo el defecto refractivo más frecuente el astigmatismo miópico simple, en 85% de los casos.

Los trastornos de la motilidad ocular se muestran en el *cuadro 2*. Hubo dos casos con endotropía, cinco con exotropía y dos con hiper/hipotropías. Se detectaron cuatro pacientes con dificultad para mantener la fijación y otro con dificultad para realizar movimientos de seguimiento. Algunos casos de estrabismo manifiesto en posición primaria de la mirada (PPM) se asociaron con hiperfunción de músculos oblicuos inferiores: ambos (HAOI), derecho (HOID) o izquierdo (HOII). En las *figuras 1 a 4* se ejemplifican algunas de las manifestaciones oftalmológicas encontradas en los niños con DMD; señalando que el número de caso corresponde a la numeración descrita en el *cuadro 2*.

## DISCUSIÓN

La DMD es una enfermedad de interés de muchas áreas médicas y de investigación por la amplia distribución de la distrofina como proteína estructural en el cuerpo humano, y cuya ausencia conduce a daño muscular y muerte celular. Su localización en el sistema nervioso central a nivel de las sinapsis conduce a los trastornos de los movimientos oculares, motivo de este estudio.<sup>20,21</sup>

En los reportes de Sitnik y Campiotti se menciona el 70% de deleciones como anomalía genética más frecuente, encontradas en los exones 44 al 52 en el 54%.<sup>6</sup> En el presente estudio, las deleciones fueron detectadas en los nueve pacientes que se tuvieron datos del estudio molecular, y coincidimos con el grupo de exones más afectado.

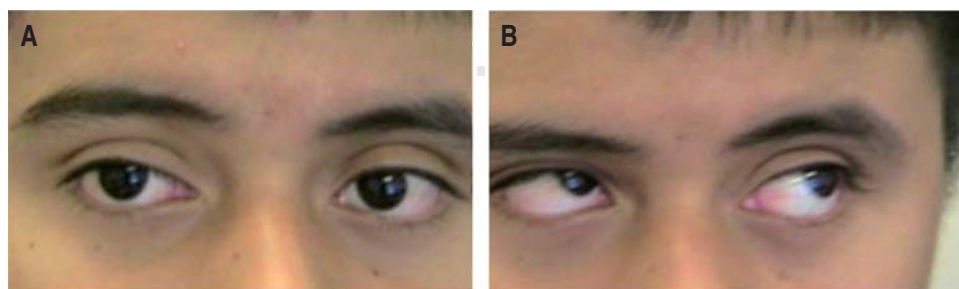
En este trabajo se observó cómo la agudeza visual es respetada en pacientes con DMD, pero que tienen con frecuencia trastornos de los movimientos oculares, lo cual ya ha sido descrito por Lui Fausta al realizar electrooculografía para estudio de los movimientos sacádicos.<sup>14</sup> Si bien no se menciona una relación con la fijación, se puede proponer que la dificultad para la fijación encontrada en el 36% de nuestros casos es debida a daño del sistema de micromovimientos y microsacadas necesarios para mantener adecuadamente la fijación, pues se trata de movimientos rápidos.<sup>22,23</sup> Además, por lo demostrado por Anderson,<sup>5</sup> pueden estar involucradas redes neuronales corticales y subcorticales donde intervienen áreas visuales occipitales, temporales y corteza parietal posterior como bases neurofisiológicas de la atención cognitiva. La falla de

**Cuadro 2. Descripción de movilidad ocular en los 14 pacientes con DMD estudiados.**

Núm. de paciente	Escala Vignos	Edad	Dirección del estrabismo	Comitancia	Tamaño del ángulo $\Delta$	Factor refractivo EE	Mirada que afecta	Asociación
1	8	10	Exotropía	Incomitante	4	-0.5	*Mixta	
2	5	11	Exotropía	Comitante	20	-0.5	*Mixta	Hiper/hipo en PPM
3	10	24	Exotropía + V	Incomitante	20	0.5	**Mixta	HAOI
4	9	9	Exotropía + V	Incomitante	10	0.12	***Mixta	HOII
5	8	10	Exoforia en lateroversión	Incomitante	4	-0.25	Secundaria	
6	8	9	Endotropía	Comitante	6	1.75	**Mixta	Hiper/hipo arriba
7	8	14	Endotropía	Incomitante	8	1.87	Secundaria	HOID
8	8	21	Síndrome en V	Incomitante	6	0	Secundaria	HOII
9	8	6	Hipertropía en versión	Incomitante	6	0	Terciaria	HOII
10	10	23	Ortotropía	Dificultad para mantener la fijación		-2.87		
11	10	15	Ortotropía	Dificultad para mantener la fijación		-1.25		
12	9	16	Ortotropía	Dificultad para mantener la fijación		0.31		
13	8	9	Ortotropía	Dificultad para mantener la fijación		0.18		
14	9	21	Ortotropía	Trastornos en movimiento de seguimiento		0.12		

\*Primaria y secundaria; \*\*Primaria, secundaria y terciaria; \*\*\*Secundaria y terciaria.

$\Delta$  Dioptrías prismáticas, EE: Equivalente esférico, PPM: Posición primaria de la mirada, HAOI: Hiperfunción de los músculos oblicuos inferiores, HOII: Hiperfunción del oblicuo inferior izquierdo, HOID: Hiperfunción del oblicuo inferior derecho.

**Figura 1.**

Paciente número 7. Endotropía de 8 dp **A**); hiperfunción del oblicuo inferior derecho **B**).



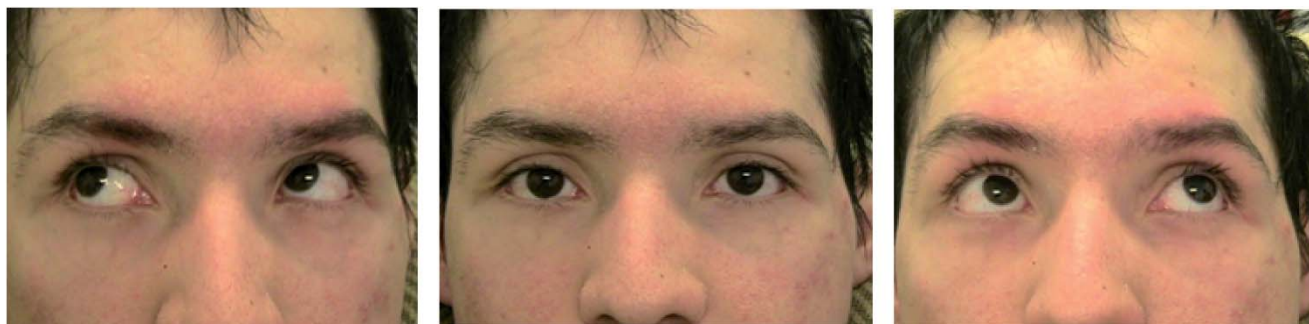


**Figura 2.** Paciente número 8. Síndrome en "V" pequeño por hiperfunción del oblicuo inferior izquierdo.

fijación que describimos en el presente estudio puede también ser secundaria a compromiso de las zonas extraestriadas, especialmente la V4. El sistema de seguimiento representado por la vía occípito-mesencefálica y la conjunción parieto-occipital<sup>24</sup> parece estar afectado en uno de nuestros enfermos.

Coincidimos con Pacheco Pinedo y colaboradores, quienes afirman que los músculos extraoculares no son afectados en esta enfermedad,<sup>16</sup> y por tal motivo, la presencia o ausencia de estrabismo y el tamaño del ángulo no tienen correlación con el grado de afectación motora de la misma. Es de hacer notar que las características de los estrabismos encontrados en los sujetos de esta serie no obedecen a un patrón único: la variedad de direcciones, su pequeño ángulo y la falla en la comitancia sugieren involucro de áreas corticales visuales y motoras, pero no afectación de los músculos extraoculares, como lo describen Khurana y su grupo.<sup>25</sup>

En conclusión, se puede afirmar que los individuos con DMD desarrollan deterioro del control cerebral de la fijación y la atención donde intervienen áreas visuales. Las formas diversas de estrabismo sugieren que se trata de estrabismos corticales y que son originados por cambios en áreas corticales visuales y motoras que afectan el sistema de control de los movimientos oculares, sin tener correlación con el grado de afectación motora dependiente de los músculos estriados del resto del cuerpo.



**Figura 3.** Paciente número 8. Hiperfunción del oblicuo inferior izquierdo.



**Figura 4.**

Paciente número 9. Hipertropía izquierda en versión derecha, hiperfunción del oblicuo inferior izquierdo.

## REFERENCIAS

1. Duchenne GA. Recherches sur la paralysie musculaire pseudohypertrophique ou paralysie myo-sclerosique. *Arch Gen Med*. 1868; 5: 179-209.
2. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol*. 2010; 9: 77-93.
3. Schram G, Fournier A, Leduc H, Dahdah N, Therien J, Vanasse M et al. All-cause mortality and cardiovascular outcomes with prophylactic steroid therapy in Duchenne muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61: 948-954.
4. Ziter FA, Allsop KG, Tyler FH. Assessment of muscle strength in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*. 1977; 27(10): 981-984.
5. Anderson JL, Head SI, Rae C, Morley JW. Brain function in Duchenne muscular dystrophy. *Brain*. 2002; 125: 4-13.
6. Sitnik R, Campiotti S, Vainzof M, Pavanetto RC, Takata RI, Zatz M et al. Novel point mutations in the dystrophin gene. *Hum Mutat*. 1997; 10(3): 217-222.
7. Fokkema IF, den Dunnen JT, Taschner PE. LOVD: easy creation of a locus-specific sequence variation database using an "LSDB-in-a-box" approach. *Hum Mutat*. 2005; 26(2): 63-68.
8. Bunyan DJ, Skinner AC, Ashton EJ, Sillibourne J, Brown T, Collins AL et al. Simultaneous MLPA-based multiplex point mutation and deletion analysis of the dystrophin gene. *Mol Biotechnol*. 2007; 35(2): 135-140.
9. López-Hernández LB, Vásquez-Cárdenas NA, Luna-Padrón E. Distrofia muscular de Duchenne: actualidad y perspectivas de tratamiento. *Rev Neurol*. 2009; 49(7): 369-375.
10. Costa MF, Oliveira AG, Feitosa-Santana C, Zatz M, Ventura DF. Red-green color vision impairment in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Hum Genet*. 2007; 80(6): 1064-1075.
11. Rodríguez-Hernández M, Santiesteban-Freixas R, González SL, Guerra-Badía R, Francisco-Plasencia M, Carrero-Salgado M et al. Alteraciones en el electroretinograma de los pacientes con distrofia muscular de Duchenne y su relación con las delecciones del gen responsable de la enfermedad. *Rev Cubana de Oftalmol*. 1999; 12(2): 129-135.
12. Fitzgerald KM, Cibis GW, Giambrone SA, Harris DJ. Retinal signal transmission in Duchenne muscular dystrophy: evidence for dysfunction in the photoreceptor/depolarizing bipolar cell pathway. *J Clin Invest*. 1994; 93(6): 2425-2430.
13. Rojas-Galindo B, Díaz-Martínez L, Montañez-Frausto M. Alteraciones visuales en pacientes con distrofia muscular de Duchenne. *Rev Mex Med Fis Rehab*. 2009; 21(2): 38-41.
14. Lui F, Fonda S, Merlini L, Corazza R. Saccadic eye movements are impaired in Duchenne muscular dystrophy. *Doc Ophthalmol*. 2001; 103(3): 219-228.
15. Di Costanzo A, Toriello A, Mottola A, Di Iorio G, Bonavita V, Tedeschi G. Relative sparing of extraocular muscles in myotonic dystrophy: an electrooculographic study. *Acta Neurol Scand*. 1997; 95(3): 158-163.
16. Pacheco-Pinedo EC, Budak MT, Zeiger U, Jorgensen LH, Bogdanovich S, Schroder HD et al. Transcriptional and functional differences in stem cell populations isolated from extraocular and limb muscles. *Physiol Genomics*. 2009; 37: 35-42.
17. Spencer RF, Porter JD. Biological organization of the extraocular muscles. *Prog Brain Res*. 2006; 151: 43-80.
18. Vignos PJ Jr, Spencer GE Jr, Archibald KC. Management of progressive muscular dystrophy in childhood. *JAMA*. 1963; 184: 89-96.
19. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. *Blindness and visual acuity decrease*. Geneva, Switzerland: OMS; 1992.
20. Hoyt C, Taylor D. Pediatric ophthalmology and strabismus. Epidemiology and world-wide impact of visual impairment in children. 3<sup>rd</sup> ed. Edinburgh, UK: Elsevier and Saunders; 2005.
21. Kallestad K, Hebert S, McDonald A, Daniel M, Cu S, McLoon L. Sparing of extraocular muscle in aging and muscular dystrophies: a myogenic precursor cell hypothesis. *Exp Cell Res*. 2011; 317(6): 873-85.
22. St-Cyr G. Signal and noise in the human oculomotor system. *Vision Res*. 1973; 13(10): 1979-1991.
23. Verheijen FJ. A simple after-image method demonstrating the involuntary multidirectional eye movements during fixation. *Opt Acta (Lond)*. 1961; 8: 309-311.
24. Lynch JC, McLaren JW. The contribution of parieto-occipital association cortex to the control of slow eye movements. In: Lennerstrand G, Zee DS, Keller EL, eds. *Functional basis of ocular motility disorders*. Oxford, England: Pergamon Press; 1982.
25. Khurana TS, Prendergast RA, Alameddine HS, Tomé FM, Fardeau M, Arahata K et al. Absence of extraocular muscle pathology in Duchenne's muscular dystrophy: role for calcium homeostasis in extraocular muscle sparing. *J Exp Med*. 1995; 182(2): 467-475.