

Nistagmus monocular como signo de presentación de síndrome de Bardet-Biedl: diagnóstico y tratamiento

Monocular nystagmus as the presenting sign of Bardet-Biedl syndrome: diagnosis and treatment

Ainsa Ibáñez-García*, Saturnino Gismero-Moreno y Ana B. González Escobar

Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga, España

Resumen

El síndrome de Bardet-Biedl (SBB) es una rara ciliopatía con herencia autosómica recesiva que se caracteriza por la presencia de distrofia retiniana, obesidad, polidactilia postaxial, disfunción renal, déficit cognitivo e hipogonadismo. Otras manifestaciones oftalmológicas del SBB incluyen nistagmus, alto astigmatismo, estrabismo, glaucoma y cataratas. Presentamos el caso de una paciente de 17 años de edad con nistagmus monocular adquirido causante de una oscilopsia incapacitante tratada con clonazepam y memantina sin éxito y derivada a nuestro servicio por una rápida pérdida de agudeza visual. Una exhaustiva anamnesis y exploración dieron lugar al diagnóstico del SBB, y el nistagmus fue tratado exitosamente con toxina botulínica seguida de amplias recesiones de los músculos rectos horizontales con la completa desaparición de la oscilopsia.

Palabras clave: Nistagmus monocular. Síndrome Bardet-Biedl. Retinitis pigmentosa atípica. Distrofia de conos y bastones. Toxina botulínica y nistagmus. Cirugía nistagmus. Oscilopsia.

Abstract

Bardet-Biedl syndrome (BBS) is a rare autosomal recessive ciliopathy characterized by retinal dystrophy, obesity, postaxial polydactyly, renal dysfunction, learning difficulties and hypogonadism. Other ocular manifestations of BBS include nystagmus, high astigmatism, strabismus, glaucoma and cataracts. We report the case of a 17-year-old female with acquired monocular nystagmus and oscillopsia with distressing ocular discomfort. She was unsuccessfully treated with clonazepam and memantine, and experienced a pronounced and rapid visual loss, which resulted in referral to our department. After a comprehensive anamnesis and examination, BBS was diagnosed. Nystagmus was successfully treated with botulinum toxin, followed by large recessions of all four horizontal recti that resulted in complete resolution of oscillopsia.

Key words: Monocular nystagmus. Bardet-Biedl syndrome. Atypical retinitis pigmentosa. Cone-rod dystrophy. Botulinum toxin for nystagmus. Nystagmus surgery. Oscillopsia.

Correspondencia:

*Ainsa Ibáñez García

Méndez Núñez, 7

29640 Fuengirola, Málaga, España

E-mail: ainsa83@hotmail.com

0187-4519/© 2018 Sociedad Mexicana de Oftalmología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 03-06-2018

Fecha de aceptación: 20-11-2018

DOI: 10.24875/RMO.M19000072

Disponible en internet: 03-07-2019

Rev Mex Oftalmol. 2020;94(3):143-147

www.rmo.com.mx

Introducción

El nistagmus es una oscilación repetitiva de los ojos a un lado y al otro que puede ser fisiológica o patológica¹. Hay múltiples patologías neurológicas asociadas a nistagmus, y entre los nistagmus patológicos de etiología ocular hay que diferenciar los de causa motora de los de causa sensorial. Cualquier pérdida pronunciada de visión puede dar lugar a un nistagmus sensorial. La visión del mundo en movimiento causada por estos movimientos involuntarios en los nistagmus adquiridos se denomina oscilopsia y resulta muy invalidante para el paciente².

El tratamiento del nistagmus es complejo, y el éxito de las diferentes estrategias utilizadas hasta el momento es limitado². El tratamiento farmacológico actúa a nivel de los transmisores neuronales ácido gamma-aminobutírico (GABA) y glutamato³. En el nistagmus pendular adquirido, la gabapentina y la memantina son los más utilizados⁴. La utilización de prismas y otras terapias ópticas suele ser ineficaz en este tipo de nistagmus.

La inyección de toxina botulínica en los músculos extraoculares o en el espacio retrobulbar ha demostrado la reducción del nistagmus y la mejoría de la agudeza visual (AV) en determinados pacientes³. Las desventajas de su utilización son el tiempo limitado de duración del efecto (2-3 meses), junto con la falta de control sobre la alineación ocular y el desarrollo de ptosis palpebral. Estas complicaciones pueden ocurrir incluso realizando la inyección bajo control electromiográfico^{2,3}.

Grandes recesiones de los músculos horizontales con inserción retroecuatorial de los mismos han demostrado la disminución del nistagmus y la mejoría de la AV². El posicionamiento muscular a nivel retroecuatorial disminuye el efecto palanca haciendo que la inervación recibida por los músculos produzca un menor efecto rotacional del globo ocular. Esto produce una disminución en la amplitud del nistagmus. Este procedimiento ha demostrado ser seguro y no provocar limitaciones importantes de motilidad⁵.

Con respecto a la elección para el tratamiento del nistagmus entre toxina y cirugía, existen circunstancias y condiciones del paciente que hacen preferible el uso de la toxina, pero en la mayoría de los casos la cirugía es el tratamiento principal y la utilización de la toxina supone un tratamiento adyuvante que será utilizado previo a la cirugía o en combinación con la misma⁶.

El síndrome de Bardet-Biedl (SBB) es un raro desorden de herencia autosómica recesiva y heterogeneidad tanto clínica como genética cuyo diagnóstico es

clínico y se realiza por la presencia de 4 de sus 5 rasgos principales: obesidad, polidactilia, retinopatía pigmentaria, retraso mental e hipogonadismo. Otros rasgos descritos son dificultad en el aprendizaje, alteraciones renales, anomalías dentarias, diabetes *mellitus*, ataxia, fibrosis hepática y problemas en el desarrollo del lenguaje.

La característica más frecuente del SBB es la distrofia retiniana, que suele presentarse a modo de una retinosis pigmentaria con afectación temprana de conos y rápida disminución de la visión central. Puede asociarse también a atrofia óptica. El diagnóstico precoz es importante para el manejo de la baja visión y asesoramiento sobre el pronóstico visual. El examen electrofisiológico y genético son fundamentales para confirmar el diagnóstico⁷.

La prevalencia de retinosis pigmentaria es de un caso por cada 3,000-5,000, y en la mayoría de ellos (85-90%) la distrofia retiniana se presenta de forma aislada. Los síndromes que se asocian a la retinosis pigmentaria son de gran variabilidad genotípica y fenotípica. Su herencia puede ser dominante, recesiva o ligada al cromosoma X. En la retinosis pigmentaria típica, el síntoma inicial es la ceguera nocturna y/o la constricción del campo visual (secundarias a disfunción de bastones), seguida de alteraciones variables de la visión central (secundarias a disfunción de los conos), que suele estar preservada en muchos pacientes. Por otro lado, en la retinosis pigmentaria atípica, la disfunción de los conos prevalece sobre la de los bastones, con afectación precoz de la visión central⁸.

El diagnóstico de la retinosis pigmentaria se realiza mediante exploración oftalmológica, campimetría y pruebas electrofisiológicas⁷. Las características clínicas típicas son atenuación vascular, palidez papilar y espículas óseas en la periferia media que representan probablemente melanina de células del epitelio pigmentario migradas hacia la retina interna. Los campos visuales suelen corresponderse muy íntimamente con las anomalías pigmentarias en el fondo de ojo. El electroretinograma (ERG), en estos pacientes, se encuentra disminuido en amplitud y latencia, incluso años antes de que se detecten signos en el fondo de ojo. Cuando la distrofia retiniana avanza, puede detectarse en la exploración macular. Estos pacientes pueden, a su vez, desarrollar edema macular quístico, catarata subcapsular posterior y desprendimiento de vítreo, y son frecuentes los defectos refractivos asociados, como la miopía y el astigmatismo⁹.

Caso clínico

Paciente de 17 años en seguimiento por nuestro servicio por miopía magna. La AV de su ojo derecho (AV OD) era de 0.8, y la AV de su ojo izquierdo (AV OI), de 0.5. En diciembre de 2012 comenzó con nistagmus pendular de alta frecuencia y baja amplitud en su OI. En la exploración en la consulta, la AV OD era de 0.8 y la AV OI había disminuido a 0.1. No se observaban hallazgos patológicos en el polo anterior ni posterior, por lo que se solicitó resonancia magnética nuclear (RMN) urgente y se realizó una interconsulta al servicio de neurología. La RMN fue informada como normal y se le indicó clonazepam.

Un año después volvió a consultar por falta de efectividad del tratamiento. Su AV OD se mantenía en 0.7 y la de su OI en 0.1, pero con mayor dificultad para la fijación. Se le realizó tomografía de coherencia óptica macular, con morfología dentro de los límites normales, y campo visual, cuyos resultados fueron poco fiables. En la angiografía fluoresceínica (AFG) se observaba una hiperfluorescencia macular y en ecuador por atrofia del epitelio pigmentario. Se solicitaron ERG y electrooculograma y se remitió a medicina interna para valorar un cambio de tratamiento.

Al cabo de 17 meses, la paciente se encontraba en tratamiento con memantina, pero refería una disminución progresiva en su eficacia. Los resultados del ERG describían una alteración funcional moderada de las respuestas retinianas de ambos ojos en condiciones escotópicas, que eran compatibles con una distrofia de conos y bastones asociada a retinosis pigmentosa. A la exploración, su AV se había mantenido estable en el OI, y la del OD era de 0.33, y en el fondo de ojo se observaban vasos filiformes, atrofia del epitelio pigmentario y lesiones pigmentadas a nivel de la retina temporal. Se solicitó un análisis genético molecular y fue remitida a la unidad de estrabismo para valorar la posibilidad de tratamiento del nistagmus.

La paciente refería que, a pesar de su disminución en la AV, era la oscilopsia el síntoma que más limitaba su calidad de vida, por lo que se le informó de la posibilidad de tratamiento con toxina botulínica.

Tres meses más tarde comenzó un nistagmus de su OD. En la exploración, la AV OI era de 0.05, y la AV OD, de 0.1. En la retinografía se observaba aspecto teselado del fondo de ojo con palidez cerea de los nervios ópticos, sobre todo en el sector temporal, atrofia peripapilar y atenuación vascular (Fig. 1). Existían, asimismo, cambios pigmentarios perivasculares en espícula ósea medioperiféricos. La AFG mostraba leve

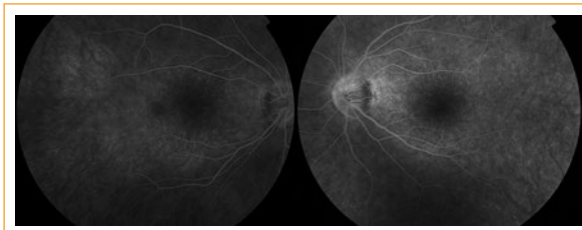


Figura 1. Retinografía: Aspecto teselado del fondo de ojo de ambos ojos, con palidez cerea de los nervios ópticos, sobre todo en el sector temporal, atrofia peripapilar y atenuación vascular.

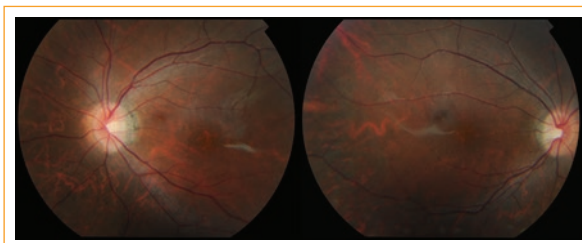


Figura 2. Angiografía fluoresceínica: hiperfluorescencia en anillo en ambos ojos.

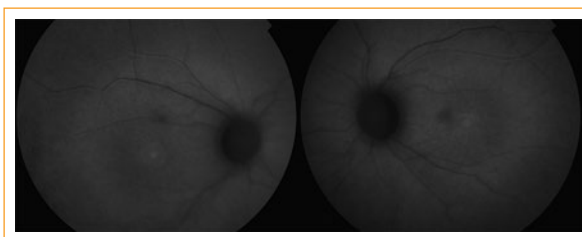


Figura 3. Autofluorescencia: lesiones maculares simétricas bilaterales con intensidad disminuida y un anillo circundante de hiperautofluorescencia (maculopatía en «tiro al blanco»).

hiperfluorescencia en anillo por atrofia macular, así como difusa por atrofia del epitelio pigmentario retiniano (Fig. 2). En la autofluorescencia aparecían lesiones maculares simétricas bilaterales con intensidad disminuida y un anillo circundante de hiperautofluorescencia (Fig. 3).

Se decidió probar tratamiento con toxina botulínica retrobulbar en su OI para el control de la oscilopsia. La dosis inyectada fue de 7.5 UI y el postoperatorio transcurrió sin incidencias. Al cabo de una semana, la paciente desarrolló ptosis y exotropía de su OI, y la frecuencia y la amplitud del nistagmus, así como la oscilopsia, habían disminuido. El efecto oftalmopléjico de la toxina botulínica duró 5 meses, con resolución de la

ptosis y la exotropía a las 4 a 5 semanas de la inyección. Tras estos 5 meses, la AV de la paciente había disminuido de forma importante, la de su OD era de 0.05 y la de su OI era <0.05. El efecto de la toxina botulínica había desaparecido y la oscilopsia había vuelto a convertirse en invalidante. Se decidió, por tanto, cirugía debilitante de los rectos horizontales de ambos ojos y, ante la demora de los test genéticos, se amplió la entrevista clínica.

El resultado, por la presencia de retinosis pigmentaria atípica, obesidad, polidactilia y dificultad en el aprendizaje, fue la sospecha de un SBB, por lo que se remitió nuevamente la paciente a medicina interna para el estudio de posibles anomalías genitourinarias.

La cirugía realizada fue de retroinserción de 11 mm de los rectos medios y de 13 mm de los rectos laterales. La paciente no presentó diplopía en el postoperatorio temprano y la oscilopsia desapareció desde el primer día posquirúrgico. La cirugía logró una desaparición del nistagmus de su OD y una disminución en frecuencia y amplitud del de su OI, con paradas completas del mismo de segundos de duración.

El análisis genético (estudio molecular mediante secuenciación masiva) informó de paciente afecta de retinosis pigmentaria heterocigota compuesta para los alelos mutantes p.Cys201Tyr y p.Thr534Ilefs*21 en el exón 2 del gen *BBS10*, confirmando la sospecha clínica de SBB. No se encontraron en la exploración por sistemas alteraciones renales ni hipogonadismo.

En diciembre de 2016, la AV de nuestra paciente era de cuenta dedos en ambos ojos y permanecía muy satisfecha con el resultado de la cirugía por la ausencia total de oscilopsia.

Discusión

Es habitual que exista un retraso en el diagnóstico del SBB. Esto es debido, probablemente, al desconocimiento de esta entidad por parte de los médicos y a la falta de manifestaciones de la afectación retiniana en estadios tempranos, que es la característica clínica que lleva al diagnóstico en la mayoría de los casos. Esta paciente sufría un déficit intelectual leve que había pasado desapercibido y una polidactilia a nivel de los miembros inferiores no visible en la exploración clínica y que ella se olvidó de mencionar. El compromiso macular en estos casos comienza en edades más tempranas que la retinosis pigmentaria hereditaria típica, y su progresión hacia la ceguera legal es mucho más rápida. La presentación de la enfermedad suele producirse en la primera o segunda décadas de la vida.

Así fue en el caso de nuestra paciente, cuya progresión hasta la ceguera fue de tan solo 3 años¹⁰.

La presencia de un nistagmus de aparición repentina sugiere la presencia de una patología subyacente. Tras descartar las posibles causas neurológicas, será necesaria una exploración oftalmológica exhaustiva para orientar el diagnóstico, cuya confirmación en determinadas ocasiones requerirá la realización de pruebas electrofisiológicas y genéticas. La RMN y la exploración neurológica en este caso fueron informadas como normales, y se sospechó una distrofia retiniana asociada a retinosis pigmentaria a pesar de la escasa presencia de espículas óseas retinianas. El ERG confirmó el diagnóstico y el análisis molecular informó de dos mutaciones en uno de los genes asociados al SBB¹.

El nistagmus adquirido se asocia a una importante limitación visual producida por el movimiento excesivo de las imágenes retinianas. La incapacidad del córtex visual de adaptarse al nistagmus da lugar a la oscilopsia, que puede ser muy incapacitante^{3,11-13}. Esta paciente refería que asumía su evolución hacia la ceguera, pero que la oscilopsia le producía mayor limitación que su baja AV.

Las opciones terapéuticas no quirúrgicas incluyen corrección óptica con lentes de contacto y gafas, gabapentina, memantina y toxina botulínica^{3,4,11}. En este caso, la respuesta farmacológica fue limitada. Sin embargo, la respuesta a la inyección retrobulbar de toxina botulínica fue positiva a pesar de que la dosis utilizada (7.5 UI) fue mucho menor a la considerada como dosis mínima efectiva descrita por otros autores (20-25 UI), y se produjeron las mismas complicaciones descritas con dosis mayores derivadas de esta técnica: ptosis y exotropía con diplopía secundaria de resolución en pocas semanas^{2,6,12,13}.

Las retroinserciones simétricas de los rectos horizontales han demostrado ser un procedimiento seguro y eficaz en los pacientes con nistagmus, dando lugar a una disminución en su frecuencia y amplitud⁵. Sin embargo, las publicaciones sobre cirugía muscular en nistagmus sensoriales adquiridos son escasas. En esta paciente hubo una mejoría tanto objetiva, con disminución de la intensidad del nistagmus, como subjetiva, con desaparición de la oscilopsia desde el primer día posquirúrgico.

Conclusiones

El SBB es un raro desorden cuyo diagnóstico es clínico. Su desconocimiento y retraso en el diagnóstico puede conllevar importantes implicaciones sistémicas.

El nistagmus de aparición en la edad adulta debe hacer sospechar una patología subyacente. Si se descarta la etiología neurológica, se deben realizar pruebas electrofisiológicas y genéticas que ayuden a confirmar el diagnóstico clínico, tras una exhaustiva anamnesis y exploración.

La oscilopsia es una sensación de movimiento constante del mundo que nos rodea que puede llegar a ser más invalidante para el paciente que una marcada pérdida de AV. El tratamiento con toxina botulínica puede ser efectivo con dosis menores a las descritas hasta el momento. El tratamiento quirúrgico puede dar buenos resultados en nistagmus adquiridos con desaparición completa de la oscilopsia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Kanski J. *Oftalmología Clínica*. Elsevier; 2007.
2. Devogelaere T, Gobin C, Casaer P, Spileers W. Repeated bilateral retrobulbar injection of botulinum toxin in a blind patient with retinitis pigmentosa and incapacitating nystagmus. *Binocul Vis Strabismus Q*. 2006;21(4):235-8.
3. Stahl JS, Plant GT, Leigh RJ. Medical treatment of nystagmus and its visual consequences. *J R Soc Med*. 2002;95(5):235-7.
4. Thurtell MJ, Leigh RJ. Treatment of nystagmus. *Binocul Vis Strabismus Q*. 2006;21(4):235-8.
5. Huban A, Necile E, Yusuf I. Surgical treatment of nystagmus. *Eye*. 1999;13:11-5.
6. Gunnar L, Odd Asmund N, Suna T, Brigitte ED, Talal A. Treatment of strabismus and nystagmus with botulinum toxin type A. *Acta Ophthalmol Scand*. 1998;76:27-37.
7. Andrade LJO, Santos C, Vinhaes B. Pigmentary retinopathy due to Bardet-Biedl syndrome: case report and literature review. *Arq Bras Oftalmol*. 2009;72(5):694-6.
8. Chizzolini M, Galan A, Milan E, Sebastiani A, Costagliola C, Parmeggiani F. Good epidemiologic practice in Retinitis Pigmentosa. *Current Genomics*. 2011;12:260-6.
9. Rodríguez E, Reigadas R, Di Pierdomenico J, García AV, García AM, García C, et al. Retinosis pigmentaria. *Terapia celular*. ThealInfo. 2017; 78(1):1-22.
10. Beales PL, Encioglu N, Woolf AS, Parker D, Flinter FA. New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey. *Med Genet*. 1999;36:437-46.
11. Menon GJ, Thaller VT. Therapeutic external ophthalmoplegia with bilateral retrobulbar botulinum toxin-an effective treatment for acquired nystagmus with oscillopsia. *Eye*. 2002;16:804-6.
12. Tomsak RL, Remler BF, Averbuch-Heller L, Chandran M, Leigh RJ. Unsatisfactory treatment of acquired nystagmus with retrobulbar injection of botulinum toxin. *Am J Ophthalmol*. 1995;119(4):489-96.
13. Repka MX, Savino PJ, Reinecke RD. Treatment of acquired nystagmus with botulinum neurotoxin A. *Arch Ophthalmol*. 1994;112(10):1320-4.