

Las tetraciclinas retrasan el deterioro de la motilidad ocular en la oftalmoplejía externa progresiva crónica

A. Omar, MD, PhD
L. N. Johnson, MD

Neurology 2007;68:1159-1160

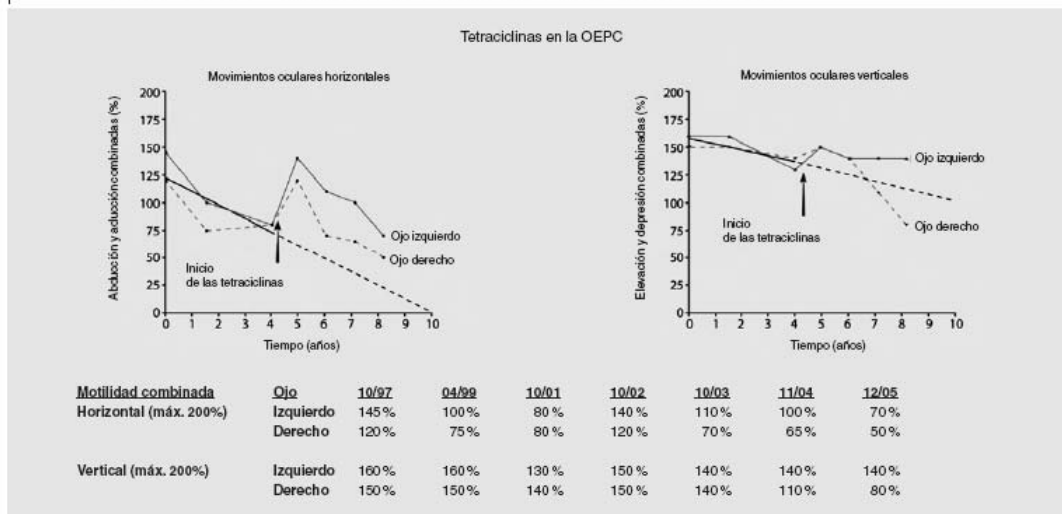
La oftalmoplejía externa progresiva crónica (OEPC) es una citopatía mitocondrial caracterizada por ptosis bilateral durante la adolescencia, seguida más tarde por una limitación de la motilidad ocular extrínseca y diplopía¹. El defecto bioquímico consiste en mutaciones o deleciones de los genes del ADN mitocondrial que codifican las enzimas de la cadena respiratoria implicadas en la generación de adenosina trifosfato (ATP) y su subsiguiente translocación desde la mitocondria¹. Hasta la fecha no existe un tratamiento definitivo que invierta o detenga la progresión de la debilidad muscular. En este artículo se describe la mejoría en la motilidad ocular en un paciente con OEPC que siguió un tratamiento con tetraciclinas. La revisión retrospectiva fue aprobada por el comité de revisión institucional.

DESCRIPCIÓN DEL CASO. Una mujer de 47 años de edad con ptosis bilateral en los párpados superiores desde la infancia se sometió a reparación de la ptosis en 1987, a la edad de 28 años. Hubo un retorno gradual de la ptosis a lo largo de los años siguientes. A los 33 años, comenzó a experimentar diplopía. Con excepción de estos trastornos, la paciente había disfrutado de una salud excelente. Su historial familiar era significativo, porque mostraba seis hermanos y tres hermanas con ptosis. Inicialmente, evaluamos a la paciente en octubre de 1997, a la edad de 38 años, por padecer diplopía y ptosis. Su agudeza visual era de 20/20 en ambos ojos. Había una ptosis palpebral superior bilateral de 6 a 7 mm y disminución bilateral del recorrido del elevador a 14 mm. Todas las mediciones de la motilidad ocular fueron obtenidas por el mismo examinador y en cada visita se animó a la paciente a realizar un máximo esfuerzo. En la exploración inicial, el rango de motilidad ocular horizontal total (abducción y aducción combinadas) se redujo en el ojo derecho a un 120 % de un máximo posible de un 200 %, y en un 145 % en el ojo izquierdo. El rango de motilidad ocular vertical total (elevación y depresión combinadas) se redujo en el ojo derecho al 150 % de un máximo posible del 200 %, y la reducción para el ojo izquierdo fue del 160 %. El resto del examen neuro-oftalmológico fue normal. No se observó degeneración pigmentaria de la retina.

La paciente se sometió a una segunda reparación de la ptosis bilateral con biopsia del músculo. El exa-

men histológico de la muestra de biopsia muscular confirmó el diagnóstico de OEPC, al observarse fibras rojo-rasgadas en la tinción con tricrómico, que representan la acumulación de mitocondrias anormales en las fibras musculares. Se siguió a la paciente durante cuatro años, observándose un deterioro progresivo de los movimientos horizontales y verticales de los ojos. En octubre de 2001 (figura 1), el ojo izquierdo se movía horizontalmente un 80 % y verticalmente un 130 %, mientras que el ojo derecho se movía horizontalmente un 80 % y verticalmente un 140 %. En octubre de 2001 se inició un tratamiento con 500 mg diarios de tetraciclina para intentar estabilizar el deterioro de la motilidad ocular. Un año más tarde, en octubre de 2002, los movimientos horizontales de los ojos habían mejorado por encima de los niveles anteriores al tratamiento con tetraciclinas hasta un 140 % para el ojo izquierdo y un 120 % para el ojo derecho. En octubre de 2002, el movimiento vertical de los ojos también había mejorado hasta un 150 % para ambos ojos. A lo largo de los cuatro años siguientes y hasta diciembre de 2005, los movimientos verticales y horizontales del ojo izquierdo permanecieron por encima de los niveles detectados antes del tratamiento con tetraciclinas. Una mejoría similar por encima de estos niveles se observó también para el ojo derecho pero sólo durante aproximadamente dos años (figura 1). En comparación con el deterioro previsto en la motilidad ocular (basado en la regresión lineal de los datos antes del tratamiento con tetraciclinas

Figura 1 Deterioro progresivo en los movimientos oculares verticales y horizontales a lo largo de cuatro años (antes del tratamiento con tetraciclinas), desde octubre de 1997 a octubre de 2001, en nuestro caso de oftalmoplejía externa progresiva crónica



El movimiento máximo horizontal (abducción y aducción combinadas) o vertical (elevación y depresión combinadas) del ojo es del 200%. Las líneas en negra seguidas de líneas de puntos representan la caída en la motilidad ocular según la regresión lineal proyectada a partir del deterioro de los movimientos oculares tanto horizontales como verticales durante los cuatro años que van desde octubre de 1997 a octubre de 2001. Tras el tratamiento con 500 mg de tetraciclina diarios que comenzó en octubre de 2001, hubo una mejoría inicial de la motilidad ocular y luego un posterior deterioro gradual hacia los valores iniciales de octubre de 2001, con un retraso en la progresión de cuatro años para el ojo izquierdo y de dos años para el ojo derecho.

desde octubre de 1997 hasta octubre de 2001), los movimientos verticales y horizontales de los ojos mejoraron inicialmente y se asociaron con un retraso en el empeoramiento progresivo de la oftalmoplejía. El grado de ptosis de los párpados superiores permaneció aproximadamente en 4 mm para ambos ojos durante los cuatro años. El tratamiento con tetraciclinas fue bien tolerado a las dosis administradas y durante toda la duración del tratamiento.

COMENTARIO. Que sepamos, nuestro artículo es el primero que demuestra que las tetraciclinas pueden desempeñar un papel en la mejoría de la motilidad ocular en la OEPC.

Estudios previos han descrito que las tetraciclinas y sus derivados semisintéticos de segunda generación, la minociclina y la doxiciclina, ejercen una acción neuroprotectora y mioprotectora, particularmente en modelos animales con la enfermedad de Huntington y enfermedad de Parkinson². Diversos trabajos han mostrado que la mutación de la translocasa del nucleótido adenina (TNA1), que es importante en la translocación del ATP desde la mitocondria al citoplasma de las células, puede producir OEPC³. La mutación TNA1 puede producir la apertura del poro de

transición de permeabilidad de la membrana y la liberación de citocromo *c*, que desencadena apoptosis. Evidencias recientes sugieren que la liberación del citocromo *c* ocurre con mayor facilidad en las células que albergan mitocondrias mutantes cuando éstas se ven expuestas a una señal proapoptótica. Además, se encontró⁴ que la muerte celular por apoptosis estaba mediada tanto por un incremento de la liberación del citocromo *c* como por activación de la caspasa 3. La mejoría en la motilidad ocular que nosotros documentamos podría haber ocurrido por el efecto bloqueante de la apoptosis que ejercen las tetraciclinas mediante la inhibición de la liberación del citocromo *c* y de caspasas 3 en las mitocondrias^{5,7}.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Schmiedel J, Jackson S, Schafer J, Reichmann H. Mitochondrial cytopathies. *J Neurol* 2003;250:267-277.
- Chen M, Ona VO, Li M, et al. Minocycline inhibits caspase-1 and caspase-3 expression and delays mortality in a transgenic mouse model of Huntington disease. *Nat Med* 2000;6:797-801.
- Yin H, Stahl JS, Andrade FH, et al. Eliminating the Ant1 isoform produces a mouse with CPEO pathology but normal ocular motility. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:4555-4562.
- Liu CY, Lee CE, Hong CH, Wei YH. Mitochondrial DNA mutation and depletion increase the susceptibility of hu-

- man cells to apoptosis. *Ann NY Acad Sci* 2004;1011:133–145.
5. Jiang SX, Lertvorachon J, Hou ST, et al. Chlortetracycline and demeclocycline inhibit calpains and protect mouse neurons against glutamate toxicity and cerebral ischemia. *J Biol Chem* 2005;280:33811–33818.
 6. Zemke D, Majid A. The potential of minocycline for neuroprotection in human neurologic disease. *Clin Neuropharmacol* 2004;27:293–298.
 7. Domeroq M, Matute C. Neuroprotection by tetracyclines. *Trends Pharmacol Sci* 2004;25:609–612.