

LIBRO PARA LA FORMACIÓN DE LOS RESIDENTES EN OFTALMOLOGÍA

MOTILIDAD OCULAR - ESTRABISMO

10

Anomalías congénitas de denervación craneal

Pilar Merino Sanz

Profesora asociada de ciencias de la salud. Universidad Complutense de Madrid.
HGU Gregorio Marañón. Clínica Baviera (Madrid).



SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE OFTALMOLOGÍA

INTRODUCCIÓN

Las anomalías congénitas de denervación craneal, conocidas en la literatura anglosajona con las siglas de CCDDs (congenital cranial dyinnervation disorders), término relativamente nuevo (acuñado en 2002), engloban un grupo de enfermedades congénitas neuromusculares heterogéneas caracterizadas por movimientos anómalos de los ojos, párpados y faciales, como el síndrome de Duane, el síndrome de Brown, las fibrosis congénitas de los músculos extra-oculares (CFEOM), el síndrome de Moebius, la ptosis congénita y la parálisis facial congénita, entre otras (1,2). Son secundarias a la hipoplasia o aplasia de los nervios craneales que originan denervación muscular y fibrosis secundaria (3). Algunas veces se han identificado anomalías genéticas características de cada una de ellas (4). Estas anomalías del desarrollo de los núcleos de los nervios craneales y de la transmisión axónica, además de producir una denervación muscular, originan inervaciones aberrantes de la musculatura facial y ocular (5).

El objetivo de este capítulo es conocer algunos de estos síndromes que será necesario identificar y familiarizarse con su etiología, clínica y tratamiento: el síndrome de Duane, el síndrome de Brown y las CFEOM.

SÍNDROME DE DUANE

El síndrome de Duane (SD) con una incidencia del 1-5% forma parte de las CCDDs. La etiopatogenia se relaciona con una ausencia del VI nervio (N) que inerva el recto lateral (RL), y una inervación aberrante del mismo por parte de ramas del III N (1,6) (7). La resonancia magnética (RM) craneal (fig. 1) demuestra una agenesia o una hipoplasia del VI N en el 93% de los casos (8). La mayoría de los casos con síndrome de Duane son esporádicos, pero hasta un 10% son familiares, generalmente con herencia autosómica domi-

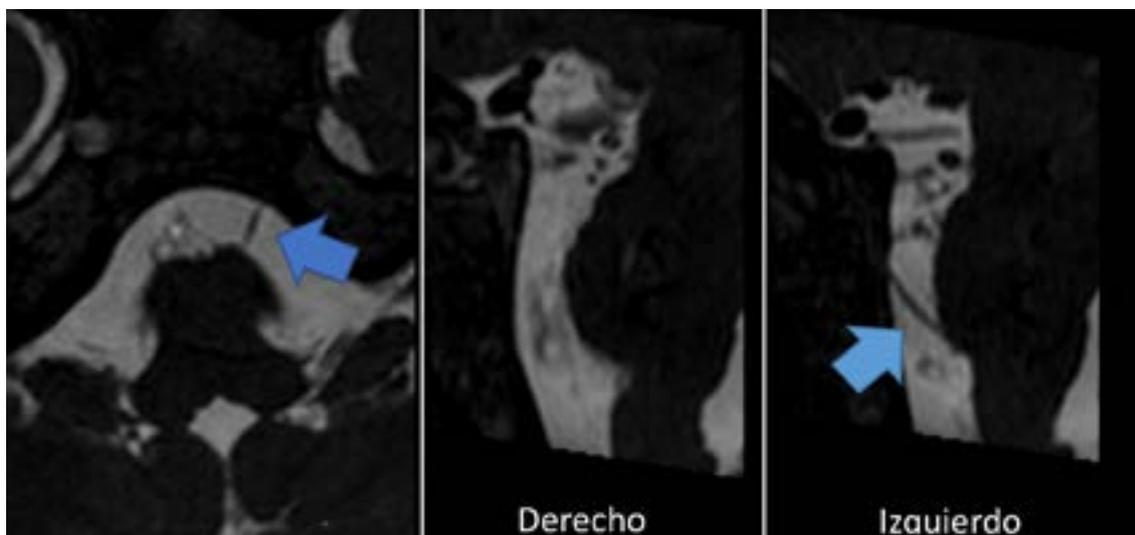


Figura 1: Agenesia del VI nervio derecho en reconstrucciones axiales y sagitales. Las flechas señalan al VI nervio en el lado izquierdo, mientras que se encuentra ausente en el derecho.

nante. Puede asociarse a alteraciones sistemáticas como sordera, anomalías auriculares externas y alteraciones esqueléticas.

El SD se caracteriza por retracción del globo ocular y/o disminución de la hendidura palpebral en la aducción, tortícolis horizontal variable dependiendo de la alteración motora y limitación de la aducción, abducción o

ambas (figs. 2 y 3), asociado a una esotropía, una exotropía o una ortoforia (6). Los pacientes pueden estar en ortoforia en posición primaria de la mirada (PPM), aunque muestren estrabismo en las miradas laterales. Debido a la co-contracción del RL se van a observar movimientos o disparos verticales en el intento de aducción.



Figura 2: Síndrome de Duane con esotropía de OD. Se observa importante limitación de la abducción del OD al mirar hacia la derecha (dextroversión).

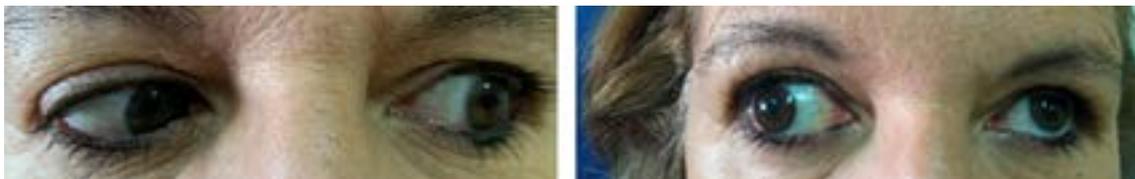


Figura 3: Síndrome de Duane OI con exotropía con limitación severa de la aducción y leve de la abducción con disparo vertical de OI en el intento de aducción y disminución de la hendidura palpebral.

La cirugía está indicada cuando existe tortícolis, estrabismo en posición primaria, retracción ocular y/o disparos verticales severos. Se han publicado muchas técnicas quirúrgicas, sin embargo, ninguna de ellas logra restablecer por completo la motilidad ocular normal y la estética palpebral (9-11). La técnica quirúrgica más utilizada en el SD con esotropía (el más frecuente) es la recesión de recto medio (RM) uni o bilateral, pero en algunos casos con SD más severos se utiliza la transposición de rectos verticales (TRV), la recesión de RM y RL del ojo afecto, y recesión de RM con pequeña resección de RL (12,13,14). En los casos con desviaciones mayores de 20 dioptrías prismáticas y tortícolis > de 20° se recomienda realizar la transposición aumentada (14) que consiste en fijar a esclera, a nivel ecuatorial, parte de los vientres musculares transpuestos de los rectos superior e inferior. Para evitar el **síndrome de isquemia del segmento anterior (ISA)** se han propuesto alternativas como la **transposición parcial de los rectos verticales** (15), la transposición sólo del recto superior o del recto inferior al recto lateral (13) y la transposición de los rectos verticales sin desinsertar los músculos (16).

CFEOM: FIBROSIS CONGÉNITA DE LOS MÚSCULOS EXTRAOCULARES

Las CFEOM representan un grupo de enfermedades cuya prevalencia no es totalmente conocida (1), se ha estimado en 1/230.000 (17). Se clasifican genéticamente en varios

tipos: CFEOM1A, CFEOM1B, CFEOM2, CFEOM3A, CFEOM3B, CFEOM3C y síndrome de Tugel según las mutaciones de genes relacionados con estas fibrosis (KIF21A en el tipo 1 y en el 3B, PHOX2A en el tipo 2, TUBB3 en el tipo 3A) y que pueden dar lugar a distintos fenotipos (1,2). Representan un desorden restrictivo de la motilidad ocular, de gran variabilidad, congénito y no progresivo (1,18). Clásicamente se habían clasificado en fibrosis generalizadas, fibrosis congénita del recto inferior, fibrosis congénita unilateral, retracción vertical, y estrabismo fijo (18).

Se ha demostrado hipoplasia o aplasia del III, y del IV N así como atrofia de los músculos inervados por ellos, lo cual apoyaría la teoría neurogénica de esta patología (19,20). La clínica de las CFEOM presenta una gran variabilidad, pero las características generales comunes en todos son una oftalmoplejía restrictiva, congénita y no progresiva (fig. 4). Los ojos están fijos en una posición anómala (generalmente en infraversión), con movimientos oculares limitados, sobre todo los verticales, y tortícolis, con o sin ptosis (18). La clínica puede ser uni o bilateral, con distinto grado de severidad. Hay casos familiares y esporádicos (18). La ambliopía, los errores refractivos y la ausencia de visión binocular se encuentran presentes en estos casos, así como en los familiares de los afectados, a los que también se debe realizar exploración ocular (1,21).



Figura 4: CFEOM OI: ojo fijo en infraducción y en exotropía con limitación elevación, aducción e infraducción.

El diagnóstico diferencial de las CFEOM incluye otras patologías y estrabismos restrictivos como síndrome de Duane, síndrome de Brown, estructuras orbitarias anómalas, síndrome de Moebius, oftalmoplejía externa crónica progresiva, miastenia gravis, distrofia miotónica, parálisis congénita del III N, parálisis de la mirada horizontal y parálisis facial congénita hereditaria (19). El tratamiento quirúrgico debe ser individualizado para cada paciente después de tratar la ambliopía y de corregir los defectos refractivos, con un número de re-operaciones elevado, advirtiendo que la motilidad ocular normal no va a poder resolverse (22).

SÍNDROME DE BROWN

La etiopatogenia del síndrome de Brown (SB) congénito es desconocida en la actualidad. Algunos hallazgos encontrados en la RM orbitaria y craneal lo relacionan con los síndromes de denervación craneal (23,24) y resultaría de una anomalía del desarrollo del IV nervio por lo que el oblicuo superior (OS) recibiría inervación aberrante de una rama del III nervio provocando una co-contracción del oblicuo superior e inferior en el intento de elevación en aducción, y un acortamiento en el tendón del OS restringiendo los movimientos a través de la tróclea (25).

El SB es una alteración restrictiva de la motilidad ocular que se caracteriza por una severa limitación activa y pasiva de la elevación en aducción (fig. 5). La elevación en abducción puede ser normal o estar también limitada pero siempre en menor cuantía que en la aducción (26). Puede ser congénito o adquirido; constante o intermitente; verdadero o plus (26,27). El síndrome de Brown verdadero no presenta desviación vertical en PPM, ni tortícolis y en el síndrome de Brown «plus» hay desviación vertical en PPM (hipotropía del ojo afectado) y tortícolis con la cabeza inclinada al hombro del ojo afectado, el mentón levemente hacia arriba y la cara girada al lado contralateral. La frecuencia del síndrome se estima en 1 de cada 500 pacientes estrábicos con ligero predominio del sexo femenino y del OD, casi siempre unilateral (26).

Se debe hacer el diagnóstico diferencial con otras patologías que provocan también una limitación de la elevación del ojo como la doble parálisis de los elevadores (la limitación de la elevación en abducción está más afectada y el test de ducción forzada es negativo) y con la parálisis del oblicuo inferior (la limitación de la elevación en aducción mejora al tapar el ojo contralateral y el test de ducción forzada es negativo).

En el tratamiento del síndrome de Brown congénito cuando se considera quirúrgico se han propuesto diversos procedimientos. Clásicamente la tenotomía y la tenectomía del OS han sido la cirugía de elección para mejorar la restricción que existe en la eleva-



Figura 5: Síndrome de Brown OD. En la imagen superior se observa muy leve limitación de la elevación en abducción del OD. En la figura del centro se aprecia limitación de la elevación del OD. En la figura inferior la limitación de la elevación en aducción del OD es muy severa. Se confirma el diagnóstico si el test de ducción pasiva a la elevación es positivo.

ción en aducción (28). Sin embargo, por la elevada frecuencia de parálisis secundaria de OS (50-85%) (27), se han ideado otras cirugías como el alargamiento del tendón con banda de silicona o con suturas no reabsorbibles (29). El afilamiento del OS es una técnica descrita por Horta para tratar los síndromes de Brown verdaderos y plus donde el problema esté en una desproporción entre OS y tróclea o en una inelasticidad del OS consiguiendo un buen resultado en el 82,4% de los casos (30).

RESUMEN

El síndrome de Duane, el de Brown y las CFEOM forman parte de las CCDDs ya que el SD se relaciona con la ausencia del VI nervio, el Brown del IV y las CFEOM del III y del IV. Esta denervación y la inervación aberrante secundaria provocan movimientos restrictivos y anómalos de los ojos en dirección vertical y horizontal, característicos en cada uno de ellos. La RM craneal y orbitaria aporta información valiosa para establecer el diagnóstico en casos dudosos. El tratamiento quirúrgico, cuando está indicado, no logra restablecer completamente la motilidad ocular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Traboulsi EI. Congenital abnormalities of cranial nerve development: overview, molecular mechanisms, and further evidence of heterogeneity and complexity of syndromes with congenital limitation of eye movements. *Trans Am Ophthalmol* 2004; 102: 373-89.
2. Oystreck D. Congenital and Genetic Ocular Motility Disorders: Update and Considerations. *Am Orthopt J*. 2015; 65(1): 58-66.
3. Fels R. Congenital Cranial Dysinnervation Disorders: A Literature Review. *Am Orthopt J*. 2017 Jan; 67(1): 89-92.
4. Whitman MC, Engle EC. Ocular congenital cranial dysinnervation disorders (CCDDs): insights into axon growth and guidance. *Hum Mol Genet*. 2017 Aug 1; 26(R1): R37-R44.
5. Khan AO. A novel form of aberrant innervation in congenital cranial dysinnervation disorder. *J AAPOS* 2009 Feb; 13(1): 105-6.
6. Lee YJ, Lee HJ, Kim S-J. Clinical Features of Duane Retraction Syndrome: A New Classification. *Korean J Ophthalmol*. 2020 Apr; 34(2): 158-65.
7. Demer JL, Clark RA, Lim K-H, Engle EC. Magnetic resonance imaging evidence for widespread orbital dysinnervation in dominant Duane's retraction syndrome linked to the DURS2 locus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007 Jan; 48(1): 194-202.
8. Denis D, Cousin M, Zanin E, Toesca E, Girard N. [MRI in Duane retraction syndrome: Preliminary results]. *J Fr Ophtalmol* 2011 Sep; 34(7): 476-81.
9. Merino P, Merino M, Gómez de Liaño P, Blanco N. Horizontal rectus surgery in Duane syndrome. *Eur J Ophthalmol* 2012 Mar; 22(2): 125-30.
10. Gaur N, Sharma P. Management of Duane retraction syndrome: A simplified approach. *Indian J Ophthalmol* 2019 Jan; 67(1): 16-22.
11. Barbe ME, Scott WE, Kutschke PJ. A simplified approach to the treatment of Duane's syndrome. *British Journal of Ophthalmology* 2004 Jan; 88(1): 131-8.
12. Mehendale RA, Dagi LR, Wu C, Ledoux D, Johnston S, Hunter DG. Superior rectus transposition and medial rectus recession for Duane syndrome and sixth nerve palsy. *Arch Ophthalmol* 2012 Feb; 130(2): 195-201.

13. Sener EC, Yilmaz PT, Fatihoglu ÖÜ. Superior or inferior rectus transposition in esotropic Duane syndrome: a longitudinal analysis. *J AAPOS* 2019 Feb; 23(1): 21.e1-21.e7.
14. Foster RS. Vertical muscle transposition augmented with lateral fixation. *J AAPOS* 1997 Mar; 1(1): 20-30.
15. Britt MT, Velez FG, Thacker N, Alcorn D, Foster RS, Rosenbaum AL. Partial rectus muscle-augmented transpositions in abduction deficiency. *J AAPOS* 2003 Oct; 7(5): 325-32.
16. Nishida Y, Inatomi A, Aoki Y, Hayashi O, Iwami T, Oda S, et al. A muscle transposition procedure for abducens palsy, in which the halves of the vertical rectus muscle bellies are sutured onto the sclera. *Jpn J Ophthalmol.* 2003 May; 47(3): 281-6.
17. Engle EC. The molecular basis of the congenital fibrosis syndromes. *Strabismus* 2002 Jun; 10(2): 125-8.
18. Yazdani A, Traboulsi EI. Classification and surgical management of patients with familial and sporadic forms of congenital fibrosis of the extraocular muscles. *Ophthalmology* 2004 May; 111(5): 1035-42.
19. Lim K-H, Engle EC, Demer JL. Abnormalities of the oculomotor nerve in congenital fibrosis of the extraocular muscles and congenital oculomotor palsy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007 Apr; 48(4): 1601-6.
20. Kim JH, Hwang J-M. Hypoplastic oculomotor nerve and absent abducens nerve in congenital fibrosis syndrome and synergistic divergence with magnetic resonance imaging. *Ophthalmology* 2005 Apr; 112(4): 728-32.
21. Engle EC. Applications of molecular genetics to the understanding of congenital ocular motility disorders. *Ann N Y Acad Sci* 2002 Apr; 956: 55-63.
22. Merino P, Gómez de Liaño P, Fukumitsu H, Franco G, Ruiz Y. Congenital fibrosis of the extraocular muscles: magnetic resonance imaging findings and surgical treatment. *Strabismus* 2013 Sep; 21(3): 183-9.
23. Kaeser P-F, Brodsky MC. Fourth cranial nerve palsy and Brown syndrome: two interrelated congenital cranial dysinnervation disorders? *Curr Neurol Neurosci* 2013 Jun; 13(6): 352.
24. Kim JH, Hwang J-M. Magnetic resonance imaging in congenital Brown syndrome. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2015 Mar 7; 253(8): 1385-9.
25. Ellis FJ, Jeffery AR, Seidman DJ, Sprague JB, Coussens T, Schuller J. Possible association of congenital Brown syndrome with congenital cranial dysinnervation disorders. *J AAPOS* 2012 Dec; 16(6): 558-64.
26. Wilson ME, Eustis HS Jr., Parks MM. Brown's syndrome. *Survey of Ophthalmology* 1989 Nov 1; 34(3): 153-72.
27. Wright KW. Brown's syndrome: diagnosis and management. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1999; 97: 1023-109.
28. Noorden Von GK, Olivier P. Superior Oblique Tenectomy in Brown's Syndrome. *Ophthalmology* 1982 Apr 1; 89(4): 303-9.
29. Yazdian Z, Kamali-Alamdari M, Ali Yazdian M, Taher Rajabi M. Superior oblique tendon spacer with application of nonabsorbable adjustable suture for treatment of Brown syndrome. *J AAPOS* 2008 Aug 1; 12(4): 405-8.
30. Merino P, Rivero V, Gómez-de-Liaño P, Franco G, Yáñez J. Superior oblique sharpening surgery in the treatment of Brown syndrome plus. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*; 2010 Jan 1; 85(12): 395-9.

PREGUNTA TIPO TEST

(pulse en la flecha para comprobar las respuestas)

1. El síndrome de Duane:

- a) Hay hipoplasia o agenesia del VI nervio en una gran mayoría de casos.
- b) Siempre hay estrabismo en mirada al frente.
- c) Siempre debe ser tratado quirúrgicamente.
- d) Hay varias técnicas quirúrgicas propuestas para su tratamiento.
- e) En un paciente con SD se puede observar esotropía o exotropía.

2. Las CFEOM:

- a) Son estrabismos restrictivos adquiridos.
- b) Son la consecuencia de la denervación de los músculos extra-oculares.
- c) Se han encontrado mutaciones genéticas responsables de algunas de las CFEOM.
- d) El tratamiento quirúrgico es difícil y las re-operaciones son frecuentes.
- e) Los movimientos oculares verticales están más afectados que los horizontales.

3. El síndrome de Brown congénito:

- a) No tiene tratamiento quirúrgico.
- b) Siempre es necesaria la cirugía.
- c) La limitación de la elevación en abducción es mayor que en aducción.
- d) La denervación del oblicuo superior por el IV nervio está implicada en su etiopatogénesis.
- e) Tiene predominio por el OD y el sexo femenino.