



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

11234

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO DE OFTALMOLOGIA
FUNDACIÓN CONDE DE VALENCIANA

**Análisis Epidemiológico-Genético de
Estrabismos Síndrómicos**

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el diplomado de especialidad

OFTALMOLOGIA

Presenta

Dra. Verónica A. Kon Jara

DIRECTOR DE TESIS

Dra. Claudia E. Murillo Correa

México, D. F.

2005

m348115





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

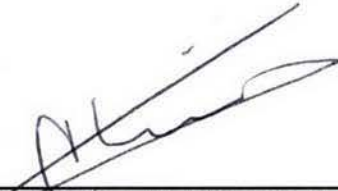
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).


El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DR. ENRIQUE L. GRAUE WIECHERS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DRA. CLAUDIA ELENA MURILLO CORREA
JEFE DE ENSEÑANZA



DRA. CLAUDIA ELENA MURILLO CORREA
DIRECTOR DE TESIS



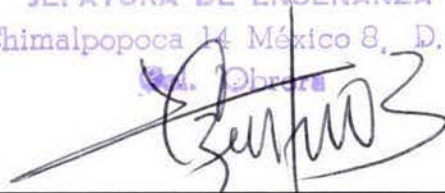
INSTITUTO DE
OFTALMOLOGIA

FUNDACION CONDE DE VALENCIANA

JEFATURA DE ENSEÑANZA

Chimalpopoca 14 México 8, D. F.

Av. Obrera



DR. JUAN CARLOS ZENTENO RUIZ
ASESOR DE TESIS



SUBDIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

Dedicatoria

A mis papis porque son el motor en mi vida,
por su dedicación, amor y dulzura;

A mami Silvia por ser mi mayor tesoro, mi fortaleza y refugio,
por creer en mí y brindarme todo su cariño,

A Antonio por su amor incondicional

Y a mi abuelito Guillo por estar siempre conmigo!

Agradecimiento

Hoy tengo tanto que agradecer y no sé por dónde comenzar...

Primero le doy gracias a Dios por dejarme vivir la magia de este momento con las personas que amo, porque cada vez que caí él me levantó y me dio fuerzas para seguir adelante, para llegar hasta aquí!

Agradezco a mis papis por ser los pilares de mi vida, por impulsarme y apoyarme en las etapas decisivas y luchar junto a mí cada día; ahora empieza el camino que trabajaré para ellos, para cuidarlos, amarlos y protegerlos.

A mi mami Silvia por ser quien más me entiende, enseña y quiere, por prepararme para la vida y cuidar cada detalle, cada minuto para mí!

A mis hermanos Xavier y Fernando por sus consejos y cuidados, a Rosanna y Sonia por ser las hermanas que siempre quise; a Roberto, Xavier Andrés, Alessandro, Sebastián y Doménica por llenarme de alegría, por enseñarme que una sonrisa lo cambia todo y que por una sonrisa suya lo dejo todo!

A Toño por cada momento inolvidable, por compartir mis sueños y ayudarme a seguirlos con amor, porque "entre dos es más fácil llevar una cruz..."

A mis amigos y compañeros porque luchando juntos hacia un mismo ideal tuvimos la dicha de conocernos y ser parte de la misma familia.

A mis pacientes por ser inspiración y fuerza, por su confianza plena.

A mis maestros, en especial a la Dra. Claudia Murillo y al Dr. Rodrigo Núñez, porque sus enseñanzas me hicieron crecer día a día y tener más ideales por cumplir.

Gracias a todos por ser parte de esta historia!!!

“Antes pensábamos que nuestro futuro estaba en las estrellas. Ahora sabemos que está en nuestros genes”

James Watson

INDICE

ANÁLISIS EPIDEMIOLOGICO-GENETICO DE ESTRABISMOS SINDROMICOS

I. SÍNDROME DE DUANE

- 1. INTRODUCCIÓN.**
- 2. EPIDEMIOLOGIA.**
- 3. PATOGENIA.**
- 4. CLASIFICACION.**
- 5. CARACTERÍSTICAS CLINICAS.**
- 6. ASOCIACIONES SISTEMICAS.**
- 7. TRATAMIENTO.**

II. FIBROSIS CONGENITA DE MUSCULOS EXTRAOCULARES

- 1. INTRODUCCIÓN.**
- 2. PATOGENIA.**
- 3. CLASIFICACION.**
- 4. TRATAMIENTO.**

III. BASES MOLECULARES

IV. EL ESTUDIO

- 1. PROPOSITO.**
- 2. JUSTIFICACIÓN.**

3. OBJETIVOS.
4. MATERIALES Y METODOS.
5. RESULTADOS.
6. DISCUSIÓN.
7. CONCLUSIONES.

V. ANEXOS

1. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.
2. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

I. SÍNDROME DE DUANE

1. INTRODUCCIÓN.

El Síndrome de Duane fue descrito inicialmente por *Hueck* en 1879, por *Stilling* en 1887 y por *Türk* en 1896, pero fue reconocido hasta 1905 cuando **Duane** reporta una serie de 54 casos (3).

Se trata de una alteración inervacional en donde existe agenesia del VI nervio craneal o hipoplasia del mismo que se sustituye por una rama aberrante del III nervio craneal; por tanto los rectos mediales y laterales realizan cocontracción en aducción (25).

2. EPIDEMIOLOGIA

Es el más frecuente de los estrabismos especiales, abarcando entre el 1 y 4% del total de los estrabismos, existiendo una preponderancia por el sexo femenino pues se observan tres mujeres por cada dos varones afectados con el síndrome (alrededor del 60%). El ojo izquierdo se compromete en el 60% de los casos sin identificar una razón que lo explique adecuadamente y en el 18% hay alteración bilateral. El 60% de pacientes presentan asociación con endotropía, el 15% exotropía y el 25% se encuentran en ortoposición, siendo más frecuente encontrarlos en pacientes con el **Tipo I** de la clasificación de Huber que es la variante más común -aproximadamente 85% de casos- (3,9,25).

El defecto refractivo que se observa es la hipermetropía en el 71% de casos con un promedio de más de +1.50 y la incidencia de anisometropía es del 23% lo que conlleva en un porcentaje de 3-25% a casos de ambliopía (3,9,25).

3. PATOGENIA

Se han implicado anormalidades mecánicas, inervacionales y del Sistema Nervioso Central, sin que esté completamente definido cuál es la principal. Numerosos investigadores han reportado alteraciones anatómicas del músculo

recto lateral, el cual ha sido descrito como fibrótico y sin elasticidad, cambios que se deben a anomalías inervacionales y que explicarían la retracción del globo en aducción que es característico del síndrome de Duane (9).

Aparentemente existe un efecto "puente" entre los músculos horizontales y hay sobreposición de acciones entre el músculo recto medial y lateral cuando realizan excursiones de la mirada provocando disparos y enoftalmus (9,25).

La especulación sugiere que existen varios defectos anatómicos que causan un mismo cuadro clínico.

4. CLASIFICACION

Existen varias clasificaciones, pero la más empleada es la de Huber (1974) (9):

Tipo I. Marcada limitación de la abducción, retracción del globo ocular y estrechamiento de la fisura palpebral en aducción.

Tipo II. Marcada limitación de la aducción con exotropía del ojo afectado, retracción del globo y estrechamiento de la fisura palpebral en aducción.

Tipo III. Limitación "combinada" o ausencia de abducción y aducción, retracción del globo y estrechamiento de la fisura palpebral en aducción.

5. CARACTERÍSTICAS CLINICAS

Además del defecto en abducción y aducción se pueden observar (3,9,24):

a. Estrabismo: Endotropía o exotropía, pero también se encuentran pacientes en ortoposición.

b. Alteraciones motoras: Se manifiestan por disparos o hiperfunción muscular. Los **disparos** regularmente son exagerados y grotescos en una proporción cosmética, el ojo se dirige hacia arriba o hacia abajo debido a la cocontracción muscular y el resbalamiento del recto lateral.

La **hiperfunción muscular** de los oblicuos provoca patrones en A, V o X; siendo el patrón en V el más común.

c. Hallazgos sensoriales: Los pacientes adoptan una posición compensadora de la cabeza para mantener una visión binocular adecuada.

Existen datos de ambliopía estrábica y anisométrica en algunos pacientes.

d. Cambios palpebrales: Los cambios del párpado inferior están asociados con un cambio en el contorno palpebral de cóncavo a horizontal que aumentan la hendidura palpebral, acompañado de retracción del globo ocular.

6. ASOCIACIONES SISTEMICAS

La literatura reporta frecuentes asociaciones de malformaciones congénitas y el Síndrome de Duane, relacionando esta dismorfogénesis con alteraciones ocurridas entre la 4ta y 8va semana de gestación.

Las entidades sindrómicas reconocidas más comúnmente son:

Síndrome de Wildervanck: Síndrome de Duane, Anomalia de Klippel-Feil y sordera congénita sensorineural (9).

Síndrome de Goldenhar: Anomalías vertebrales, dermoides epibulbares, hipoplasia facial y apéndices pre-auriculares (3,9).

Síndrome de Okihiro: Síndrome de Duane e hipoplasia tenar congénita (1,3,7,9,13,15).

Síndrome de Holt-Oram: Anomalías cardíacas y musculoesqueléticas (9).

7. TRATAMIENTO

El tratamiento quirúrgico solamente se lleva a cabo en 4 situaciones clínicas:

1. Endotropia severa.
2. Posición compensadora de la cabeza antiestética.
3. Enoftalmus marcado.
4. Disparos muy evidentes.

II. FIBROSIS CONGENITA DE MUSCULOS EXTRAOCULARES

1. INTRODUCCIÓN.

La Fibrosis congénita de músculos extraoculares (FCMEO) consiste en la sustitución fibrosa del tejido muscular de uno o varios músculos extraoculares (19). Es una forma familiar y rara de estrabismo vertical que fue categorizada en 1950 basados en características clínicas comunes de oftalmoplejias restrictivas, no progresivas y congénitas con limitación activa de los movimientos del ojo (10).

2. PATOGENIA

Se postula en la literatura que es un desorden neurogénico o miopático primario ya que las observaciones clínicas de convergencia sinérgica y divergencia, retracción del globo, y la asociación con signo de Marcus-Gunn sugieren una inervación aberrante mientras que la naturaleza restrictiva de la oftalmoplejia y los hallazgos de tejido fibrótico en la biopsia llevan a considerarla un proceso miopático (10). El músculo más afectado es el recto medial.

Se ha implicado a las kinesinas en el desarrollo de FCMEO, particularmente del tipo 1 y 3. Las Kinesinas son motores moleculares responsables de transporte dependiente de microtúbulos de carga, en las neuronas se encargan del transporte axonal anterógrado y retrógrado.

3. CLASIFICACION

Engle et al (2002) propone una clasificación de acuerdo a los fenotipos (10):

Clásico, FCMEO 1: Oftalmoplejia externa bilateral, no progresiva y ptosis; hipotropia e incapacidad de elevar los ojos más allá de la línea horizontal y prueba de ducción forzada positiva para restricción.

Atípico, FCMEO 2: Oftalmoplejia restrictiva en la distribución del III y/o VI nervio craneal, pueden elevar uno o ambos ojos por encima de la línea horizontal y tiene ptosis unilateral más que bilateral.

Atípico, FCMEO 3: Marcada variabilidad clínica. Los individuos severamente afectados tienen los criterios de la FCMEO clásica, pero, en todos los casos, sus ojos están fijos en una posición exotrópica e hipotrópica.

FCMEO 1: Frecuentemente heredado de manera autosómica dominante y en menor proporción recesivo. La posición horizontal de cada ojo puede estar en la línea media, endotropía o exotropía, puede tener ausencia de movimientos o presentarlos de manera aberrante. Presentan muy mala visión binocular, significativos errores refractivos bilaterales con astigmatismo alto y ambliopía del ojo no fijador. El resto del examen neurológico es normal.

Estudios post-mortem revelan la ausencia de la división superior del nervio oculomotor con ausencia de las neuronas correspondientes alfa motoras del núcleo oculomotor y pérdida de los axones motores largos en la porción proximal del nervio. Los músculos se observaron como estructuras diminutas conteniendo grasa, tejido conectivo y miofibrillas. Por tanto, *Engle* hipotetiza que la fibrosis muscular es secundaria a la falta de inervación (10).

FCMEO 2: Se han reportado familias con características atípicas y casos esporádicos con variabilidad fenotípica importante entre cada uno. El gen mapeado para este problema está en el locus **FEOM 2** localizado en el **cromosoma 11q13** donde se aprecian 3 mutaciones distintas. En 2 casos se altera el "splicing" del locus **ARIX** (gen **PHOX 2A**) y en la otra se sustituye un aminoácido (10).

FCMEO 3: Estudios han encontrado gran variabilidad clínica y en los casos más leves los pacientes tienen ojos posicionados normalmente con una discreta limitación de la mirada vertical. Este subtipo tiene penetrancia reducida y se asocia también al locus **FEOM**, referido como **FEOM 3** localizado dentro de una región de 5 cm en el telómero del **cromosoma 16q** aunque se describió una familia con fenotipo FCMEO 3 en el locus **FEOM 1**. Se sospecha que esta forma resulta de un error variable en el desarrollo del III Nervio craneal (10).

4. TRATAMIENTO

El tratamiento quirúrgico tiene doble finalidad: En primer lugar por condiciones estéticas y para mejorar su capacidad funcional, especialmente para ver los objetos situados al frente sin tener que efectuar rotación de la cabeza.

III. BASES MOLECULARES

Existen diferentes apreciaciones sobre las bases moleculares en estrabismo, orientadas hacia los genes responsables de la patología estrabológica en general. Este estudio es difícil ya que no hay estudios clínicos estrictos que dividan fenotípicamente los estrabismos de manera sistematizada por lo que algunas características se superponen y se hace aún más complicado cuando deben considerarse alteraciones sistémicas.

Chung et al (2000), postula que los genes responsables de ciertas patologías podrían afectar el desarrollo de algunos nervios craneales y en relación con el **Síndrome de Duane**, *Evans et al* (2000), *Kohlhase et al* (2002) y *Al-Baradie* (2002), reportan la correlación entre las anomalías de las extremidades, problemas de sordera y estenosis anal con el Síndrome de Duane demostrando mediante estudios la influencia de alteraciones a nivel del **cromosoma 20q13** en el gen **SALL 4** (1,7,11,13).

Así mismo existen varios trabajos publicados que orientan sobre casos específicos de alteraciones relacionadas con genes bien establecidos, como es el caso del **Síndrome de Okihiro** en los que se ha descrito al menos 10 casos familiares identificando mutaciones de sentido equivocado y sin centrado en el gen **SALL 4** (13).

Previamente *Ferrell et al* (1966), describieron la asociación entre Síndrome de Duane y el Síndrome Holt Oram relacionándolo con un patrón de herencia autosómico dominante; *Appukuttan et al* (1999), presentaron igualmente evidencia de un patrón de herencia autosómica dominante en el Síndrome de Duane con alteraciones en el **cromosoma 2q31** (4). Es interesante considerar que además estudios anteriores señalan su correlación con los **cromosomas 4, 8 y 22**, tales como el de *Chew et al* (1995), quienes demostraron la delección de un segmento del brazo largo del cromosoma 4 (4q 27-31) (6). Así se aprecia que más de un gen puede causar lo que en apariencia es la misma patología, es decir que existe *heterogeneidad genética*.

Anterior a este trabajo que define de manera específica una alteración molecular con el Síndrome de Duane, *Vincent et al* (1994), propusieron un nuevo síndrome de genes contiguos producto de una deleción en el brazo largo del **cromosoma 8** (8q12.2-q21-2) que consiste en un Síndrome braquio-otorenal, Síndrome de Duane, hidrocefalia dominante y aplasia del músculo trapecio (21).

Gutowski et al (2000) señalaron que más del 10% de casos del síndrome de Duane son familiares transmitidos con un patrón autosómico dominante (12). Lo anterior sirve de ejemplo para demostrar que son varias las alteraciones moleculares que están causando un mismo fenotipo de manera aislada o sistémica y que si bien hay genes caracterizados no explican todas las alteraciones moleculares observadas.

En cuanto a la **Fibrosis Congénita de músculos extraoculares** existen pocos estudios a nivel molecular. A finales del año 2003 se identificó la mutación de la kinesina **KIF 21A** en los casos de Fibrosis de tipo 1, y en el 2004 se reportó su asociación como causa rara del tipo 3, lo que fue de gran interés científico ya que alteraciones en este tipo de proteína solo habían sido observadas en la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 2A y en la paraplejía espástica hereditaria (23,24).

Más recientemente aún, se demostró que mutaciones en el gen **ARIX**, localizado en el cromosoma 11q13 y que en el ratón es indispensable para el desarrollo del III y IV nervios craneales, son responsables de la Fibrosis congénita de tipo 2 con herencia autosómica recesiva (18).

IV. EL ESTUDIO

1. PROPÓSITO.

Debido a la importancia de los análisis genéticos moleculares hoy en día para el establecimiento y confirmación de numerosas enfermedades oculares, y al gran avance que en éste campo han tenido los estrabismos sindrómicos como el *Síndrome de Duane* en su variedad Síndrome de Okihiro con la identificación del locus afectado, o los últimos reportes que identifican las mutaciones producidas en la *Fibrosis Congénita de los músculos extraoculares*, nos interesa conocer las características de estas alteraciones en nuestro medio y compararlas con los datos de la literatura.

2. JUSTIFICACIÓN.

Los estrabismos sindrómicos a pesar de no ser tan comunes, no dejan de ser patologías importantes en nuestro medio, por lo que se propone la realización de un estudio prospectivo de análisis genético en pacientes con *Síndrome de Duane* y *Fibrosis Congénita de los Músculos Extraoculares* en población mexicana que nos permitan establecer el espectro mutacional en nuestros pacientes y compararlo con los datos de la literatura.

Se determinará además el carácter de transmisión familiar de la enfermedad o si se trata de un evento de novo. Este tipo de estudio nos concede la posibilidad de estructurar perfiles genéticos en enfermedades oculares y obtener información precisa para el asesoramiento genético adecuado en este grupo de estrabismos genéticos.

3. OBJETIVOS.

a. Principales.

- Determinar las características clínicas y epidemiológicas de estrabismos sindrómicos en una muestra de pacientes mexicanos.
- Establecer las anomalías moleculares que ocasionan este fenotipo.

b. Secundarios.

- Evaluar:

KIF21A → FCMEO 1

KIF21A → FCMEO 2

KIF21A → FCMEO 3

SALL4 → Sx Okihiro

4. MATERIALES Y METODOS

La investigación que se ha llevado a cabo ha tenido como objetos de estudio a 125 pacientes con diagnóstico de Estrabismo Sindrónico (117 -Síndrome de Duane-, 8 -Fibrosis Congénita de Músculos Extraoculares-) ingresados en el Departamento de Estrabismo del Instituto de Oftalmología Fundación “Conde de Valenciana”, evaluados desde Febrero de 2001 hasta Diciembre de 2004.

Los datos fueron recogidos por un investigador y aquellos casos que ameritaron estudio genético fueron evaluados por el Especialista para determinar el patrón hereditario y/o la anomalía molecular.

a. Tipo de estudio

Estudio ambispectivo, descriptivo y observacional, de corte transversal.

b. Criterios de Inclusión

- Pacientes que han sido diagnosticados con Estrabismos Sindrónicos (Síndrome de Duane y Fibrosis Congénita de músculos extraoculares).
- Pacientes que no tengan diagnóstico de otra enfermedad genética.
- Pacientes que accedan a colaborar con el estudio genético*.

c. Criterios de Exclusión

- Pacientes que no cuenten con expediente completo.
- Pacientes a quienes se diagnostique otra entidad estrabológica.

d. Unidad de Análisis

La muestra está dada por 125 pacientes para la evaluación de datos epidemiológicos. Para el análisis genético (mediante **PCR**) se estudió a 10 pacientes con *Síndrome de Duane* y 5 pacientes con *Fibrosis Congénita de Músculos extraoculares*.

e. Variables

1. Nominales:
 - Ojo afectado
 - Tipo más común
 - Enoftalmus
 - Retracción palpebral
 - Antecedentes familiares
 - Edad
 - Disparos
 - Cirugía
 - PCC
 - Alteraciones sistémicas
2. Ordinales:
 - Magnitud limitación

f. Recolección de datos

Se empleó el sistema computarizado del Instituto de Oftalmología para acceder a la información utilizando un formato estándar (anexo).

g. Técnicas de Análisis Estadístico

El método estadístico analizará la información con un nivel de significancia del 0,05, mediante las siguientes pruebas:

- Medidas de Tendencia central
- Gráficos de barras, prueba T
- Análisis de varianza

5. RESULTADOS

El estudio se realizó en el departamento de Estrabismo del Instituto de Oftalmología "Fundación Conde de Valenciana" mediante la evaluación de casos con diagnóstico de **Estrabismos Síndrómicos** durante el período comprendido entre 2001-2004.

De 5342 pacientes atendidos en el departamento, se encontraron 125 pacientes (117 casos con diagnóstico de *Síndrome de Duane* y 9 casos con *Fibrosis congénita de Músculos extraoculares*), de los cuales fueron excluidos 13 casos con Síndrome de Duane por no contar con el expediente clínico completo. La evaluación fue la siguiente:

SÍNDROME DE DUANE

De los 104 pacientes (*tabla 1*) se distribuyó la muestra por año de ingreso al Sistema, en el último año (2004) se estableció una prevalencia de 1,95% y una incidencia de 0,45%.

Tipo Clínico de Síndrome de Duane.

En la muestra obtenida podemos observar que el subtipo más común es el **Tipo I** con 87 casos (83.66%), los subtipos II, III, Duane-Möbius y vertical presentaron una significativa diferencia significativa con una $p= 0.05$. También se observó que este fue el tipo más frecuente independientemente del ojo afectado (*Tabla 2*).

Sexo.

El sexo de los pacientes fue muy similar, determinándose un ligero predominio del sexo masculino (50.96%) sobre el sexo femenino (49.04%), al evaluarse su relación con los subtipos del padecimiento se evidenció que en ambos grupos la mayor cantidad de pacientes presenta Síndrome Duane tipo I, y en orden de lateralidad el **ojo izquierdo** es el que más se afecta en hombres y mujeres aunque por frecuencia proporcional, esta es mayor en el grupo femenino (70.59%) (*Tabla 3 y 4*).

Lateralidad.

Se presentaron 65 casos (62.5%) en el **ojo izquierdo**, 16 casos (15.38%) en el **ojo derecho** y 23 casos (22.12%) en **ambos ojos**.

Posición Compensadora de la Cabeza.

Los pacientes regularmente adoptan diferentes posiciones, siendo la más común el *rotar hacia la izquierda* (38.46%), en segundo lugar *no se especifica la posición* (25%) y en tercer lugar *rotación hacia la derecha* (19.23%) (Tabla 5).

Cierre de hendidura palpebral, Enoftalmus y Disparos.

El cierre de hendidura se aprecia en 100 pacientes (96.15%), en los restante 4 casos (3.85%) no se observan cambios. Se detecta enoftalmus cuando el ojo afecto realiza adducción en 30.77% de casos y del total de pacientes con enoftalmus 62.5% se observan en el ojo izquierdo y 81.25% son del *tipo I*; sólo 22 de los 104 pacientes presentan disparos (21.15%), y de ellos su mayoría (59.09%) también están manifiestos en el ojo izquierdo y 63.64% son del *tipo I*. (Tabla 6).

Edad.

Para una mejor comprensión de la distribución etárea se dividió en 5 grupos de evaluación. La mayor frecuencia fue observada en el grupo entre los *1 y 4 años* con 38 casos (36.54%) seguido del grupo de *5 y 9 años* con 35 casos (33.65%) luego la frecuencia disminuye para volver a incrementarse en *mayores de 20 años* con 13 casos (12.5%) (Tabla 7).

Posición Primaria de la mirada.

De los pacientes estudiados, 49 (47.12%) se encontraban en *Ortoposición*, 31.73% en *Endotropia* y los restantes en *Exotropia* (22 casos: entre los cuales 1 era consecutiva y 2 casos residuales). 7 pacientes tenían además de la desviación horizontal: Hipertropia. En el grupo de endotropia la distribución era similar si agrupábamos a los pacientes de acuerdo a la magnitud de la desviación (mayor o menor de 15 dioptrías). Entre las exotropias se observó una franca mayoría de pacientes con desviaciones menores de 15 dioptrías (81.82%) (Tabla 8). Ningún paciente manifestó estrabismos disociados.

Además al igual que en otras variables la mayor frecuencia en relación a lateralidad y subtipo clínico de Síndrome de Duane en las desviaciones horizontales se presentaron en el *tipo I* y el *ojo izquierdo*.

Magnitud de Limitación.

Las limitaciones fueron evaluadas unilateralmente pero si se encontraba un caso de afección bilateral en el mismo ojo se tomaba en cuenta la mayor limitación para ese ojo. De esta manera se estableció que la mayoría de casos presentan limitación de **-4** (49.04%) seguido de **-3** (25%) y en 5 pacientes no se especificaba este dato (*Tabla 9*). El predominio del *ojo izquierdo* y *tipo I* en este grupo de estudio también se describe.

Cirugía.

El 16.35% de pacientes fueron sometidos a cirugía, y de ellos en el 58.82% fueron técnicas de debilitamiento del **recto medial**, en 23.53% de casos se debilitó el **recto lateral** y sólo 1 caso (5.88%) reportaba más de 2 cirugías (*Tabla 10*).

Asociaciones Sistémicas.

En 15 pacientes (14.42%) se determinó algún tipo de alteración sistémica asociada. Su frecuencia fue mínima presentándose en mayor proporción: 3 casos con *Síndrome de Goldenhar*, 2 casos con *Parálisis facial* y 2 casos con *Retraso mental* (*Tabla 11*).

FIBROSIS CONGENITA DE MUSCULOS EXTRAOCULARES.

Se estudiaron 9 pacientes, con una incidencia menos del 0,03% en nuestra población muestral. El sexo que predominó fue el femenino en el 77.78% de casos, el subtipo clínico más frecuente fue el *FCMEO tipo 1* con 44.44%. El rango de edad de los pacientes oscilaba entre 4 y 23 años. Se encontraron 3 pacientes con ortoposición, 3 con endotropia y 3 con exotropia.

La posición compensadora que frecuentemente adoptan es *elevando el mentón* particularmente en el grupo de FCMEO 1. Entre nuestros pacientes 4 presentaban anisometropía y mala visión en el ojo afecto (44.44%). La ptosis era la característica más relevante en 4 pacientes siendo en 3 de ellos ptosis moderada y en el otro paciente la ptosis era leve.

* El estudio genético se evaluó luego de ampliar el exón correspondiente y estudiar su secuencia, se verificó región por región en busca de mutaciones causantes del síndrome.

6. DISCUSIÓN

La epidemiología y la genética son diferentes aspectos del mismo arte: **la ciencia**, y actualmente contamos con estrategias que podrían servir en un futuro para solucionar trastornos estrabológicos como los estudiados aquí.

De Respinis et al (9) ha reportado que la incidencia del Síndrome de Duane en la población general es del 1-4% mientras que en nuestra serie solamente fue del **0.45%**, probablemente esto se deba a que solo estamos tomando en cuenta nuestra población con enfermedad estrabológica.

Kirhkam menciona en un reporte acerca de la heredabilidad del Síndrome de Duane que hay preponderancia del sexo femenino en este padecimiento en aproximadamente 60% sobre el sexo masculino; pero aquí pudimos constatar una relación muy similar con ligera preponderancia de los hombres (**50.96%**).

Ha sido descrita en varios reportes la predilección del *ojo izquierdo* (5,8,9,12) en este padecimiento lo que corresponde con nuestros resultados, ya que todas las variables estudiadas demostraron un predominio de afección izquierda.

El subtipo clínico más observado fue el *Tipo I* al igual que lo reportado previamente en la literatura (9,19,20).

La Posición compensadora que más evaluamos fue la *rotación hacia la izquierda* (38.46%) y probablemente esto se deba al intento por disimular el padecimiento al atenuar la limitación.

Danis, Duane, Isenberg, Chung y De Respinis (8,9) reportan que la desviación en posición primaria más común es la **Endotropia** encontrándose en segundo lugar la Ortroposición, pero en nuestro estudio se constata que esto tiene una connotación invertida puesto que predomina la **Ortroposición** (47.12%) y en segundo lugar en frecuencia está la Endotropia (31.73%). En ningún paciente se han observado desviaciones disociadas.

Se describen así mismo las mismas manifestaciones ya establecidas tales como cierre de hendidura palpebral y que se observa en casi el 100% de casos, enoftalmus y disparos aunque estos se presentan en mínima cantidad.

La edad con la que diagnosticamos a nuestros pacientes fue predominantemente durante la etapa infantil (1-4 años) y en segundo lugar entre los 5 y 9 años. Esto se basa en la dificultad para valorar a un bebé que en ocasiones necesita una segunda valoración para determinar el diagnóstico.

La magnitud de las limitaciones varía de paciente a paciente pero la más frecuentemente evaluada fue de **-4**, de predominio en los casos de Síndrome de Duane Tipo I y con manifestaciones en ojo izquierdo (12).

Entre pocos pacientes se refirió antecedentes familiares, solo 4 casos referían problemas estrabológicos, 2 de los cuales fueron estudiados genéticamente.

Las asociaciones sistémicas nos revelan la relación común con el Síndrome de Goldenhar tal y como lo examinado anteriormente.

Es necesario recalcar que los hallazgos de cada variable apuntan hacia un predominio de afección en **ojo izquierdo y Tipo I**, esto se debe a la preponderancia del cuadro con estas características. Importante es recalcar además que cuando se trata de un subtipo vertical o acompañado del Síndrome de Möbius generalmente hay manifestaciones bilaterales y binoculares.

En cuanto al análisis genético: De los 104 casos estudiados, 102 corresponden a casos **esporádicos** y sólo en 2 pacientes se pudo constatar **antecedentes familiares** mediante el árbol genealógico cuya transmisión aparentemente es *Autosómica dominante* ya que se aprecia en varias generaciones afectando a hombres y mujeres por igual. Aún no hay un gen específico pero estamos

llevando a cabo junto con la Universidad de Harvard un estudio molecular mediante el cual se trata de crear un Banco de ADN para identificar al gen causal de este síndrome. Por el momento solo se tienen establecidas regiones con ligamiento positivo dentro del cromosoma 2 que comparten los miembros afectados por el padecimiento, y se espera determinar si los miembros de la familia sanos contienen la misma información o no para continuar con la investigación en ese fragmento de ADN (Fig 9).

Sobre Fibrosis Congénita de músculos extraoculares se ha investigado poco clínicamente pero a nivel molecular se han realizado grandes avances al respecto. En 87.5% de casos el sexo que se afecta es el femenino de acuerdo a nuestros resultados y el subtipo más frecuente es el tipo 1 (24).

De los 9 pacientes estudiados, 5 se realizaron el estudio genético para la Kinesina 21 A (22,23) y de ellos solo 1 demostró afección molecular (Fig. 11) en donde se evidencia la sustitución de **Arginina** por **Triptófano** en la posición 954. En ningún paciente se documentó antecedentes familiares por lo que se sugiere su carácter esporádico. El gen *ARIX* podría ser estudiado en una segunda fase.

7. CONCLUSIONES.

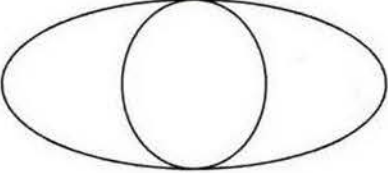
Luego de analizar la información puedo realizar las siguientes conclusiones:

- a. El síndrome de Duane tiene una incidencia de 0.45%.
- b. La lateralidad tiene predilección por el ojo izquierdo así como clínicamente el tipo I.
- c. El cierre de hendidura palpebral se observa en casi el 100% de casos.
- d. Los disparos, enoftalmus y limitaciones se condicionan por la predominante lateralidad del cuadro.
- e. El patrón de herencia en su mayoría es esporádico y estamos investigando el descubrimiento del gen responsable de este síndrome.

- f.** Es necesario aclarar que a diferencia de otros estudios tenemos una distribución similar para ambos sexos y la desviación más frecuente es la Endotropia.
- g.** La Fibrosis congénita es una patología poco frecuente, con predilección por el sexo femenino y el subtipo 1.
- h.** Ciertos pacientes con diagnóstico clínico de Fibrosis de Tipo 1 y 3 no cuentan con hallazgos moleculares que confirmen el diagnóstico (en los exones 20 y 21) por lo que se requerirá investigar otros exones o implementar el estudio del gen ARIX para descartar una Fibrosis Congénita de tipo 2.

V. ANEXOS

5. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.

ANÁLISIS EPIDEMIOLOGICO-GENETICO DE ESTRABISMOS SINDROMICOS	
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS	
Nombre _____	N.-Expediente _____
Sexo _____	Caso N.- _____
Teléfono _____	Edad _____
<p>1. SÍNDROME DE DUANE <input type="checkbox"/></p> <p>2. FIBROSIS CONGENITA DE MEO <input type="checkbox"/></p>	
	<p>PCC: _____ Ojo afectado _____</p> <p>Cierre hendidura _____ Enoftalmus _____</p> <p>Disparos _____ DVD _____</p> <p>Cirugía Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Tipo _____</p> <p>ET <input type="checkbox"/> XT <input type="checkbox"/> ORTO <input type="checkbox"/> Otra <input type="checkbox"/> Dp _____</p> <p>Alteración Sistémica _____</p> <p>Subtipo Clínico _____</p>
GENETICA	
<p>Estudio Genético : Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Fotos: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Arbol genealógico:</p>	
<p>Resultado: _____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	
<p>_____</p> <p>Nombre del Investigador</p>	<p>_____</p> <p>Paciente</p>

ANÁLISIS EPIDEMIOLOGICO-GENETICO DE ESTRABISMOS SINDROMICOS

SINDROME DE DUANE

TABLA 1. Número de pacientes por año (2001-2004)

AÑO	N.- PACIENTES	
	n: 104	%
2001	32	30.77
2002	26 (58)	25.00
2003	22 (80)	21.15
2004	24(104)	23.08

SUBTIPO CLINICO

TABLA 2. Subtipo Clínico de Síndrome de Duane

Subtipo	OD		OI		AO		Total
	n:16	%	n:65	%	n: 23	%	
Duane Tipo I	13	81.25	59	90.77	15	65.22	87
Duane Tipo II	3	18.75	2	3.08	0	0.00	5
Duane Tipo III	0	0.00	4	6.15	1	4.35	5
Duane Vertical	0	0.00	0	0.00	5	21.74	5
Duane-Möbius	0	0.00	0	0.00	2	8.70	2

<i>Grupos</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
Tipo I	3	87	29	676
Tipo II	3	5	1.666666667	2.333333
Tipo III	3	5	1.666666667	4.333333
Vertical	3	2	0.666666667	1.333333
Duane-Möbius	3	5	1.666666667	8.333333

ANÁLISIS DE VARIANZA

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>
Entre grupos	1828.266667	4	457.0666667	3.3009148	0.057165351
Dentro de los grupos	1384.666667	10	138.4666667		

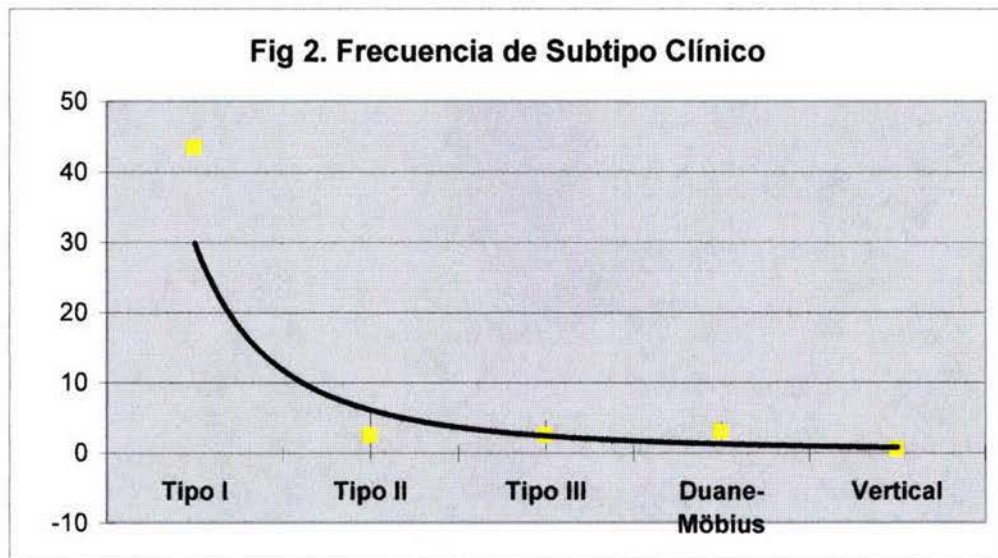
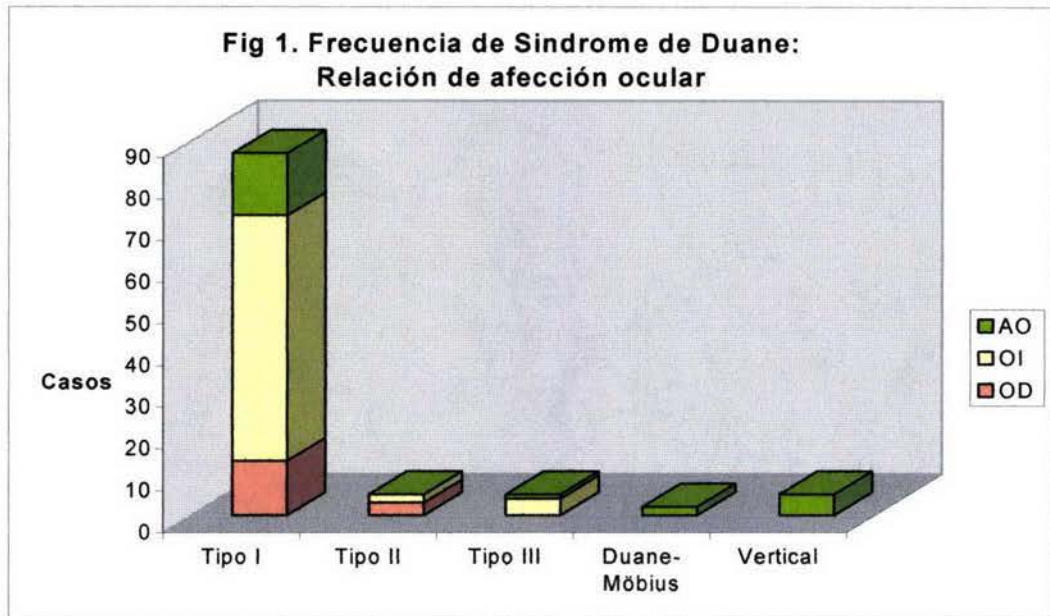


TABLA 3. Relación entre Sexo y Subtipo Clínico

Subtipo	Hombres		Mujeres	
	n:53	%	n:51	%
Duane Tipo I	44	83.02	43	84.31
Duane Tipo II	5	9.43	0	0.00
Duane Tipo III	1	1.89	4	7.84
Duane Vertical	1	1.89	4	7.84
Duane-Möbius	2	3.77	0	0.00

p: 0.486849939

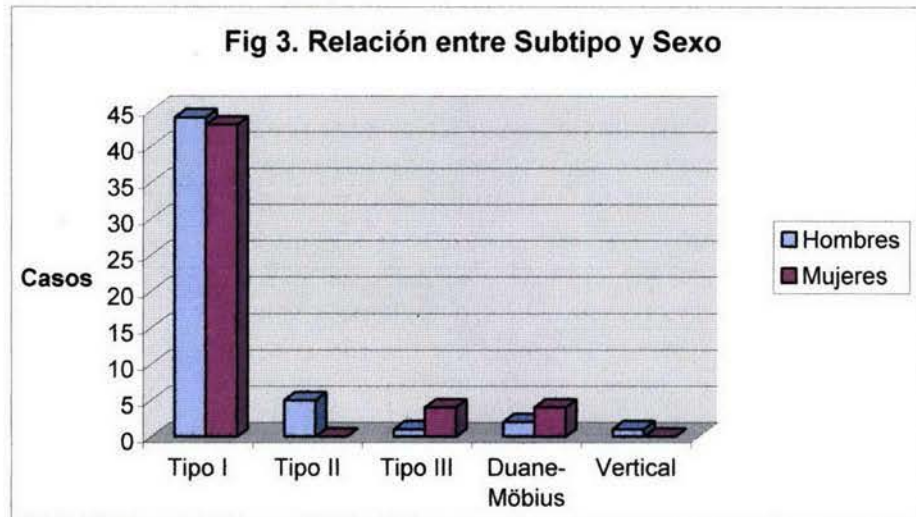


TABLA 4. Relación entre Sexo y Lateralidad

Sexo	OD		OI		AO	
	n:16	%	n:65	%	n:23	%
Masculino	4	25	36	55.38	11	47.83
Femenino	12	75	29	44.62	12	52.17

Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
OD	2	16	8	32
OI	2	65	32.5	24.5
AO	2	23	11.5	0.5

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad
Entre grupos	702.3333333	2	351.1666667	18.48246	0.020566651
Dentro de los grupos	57	3	19		

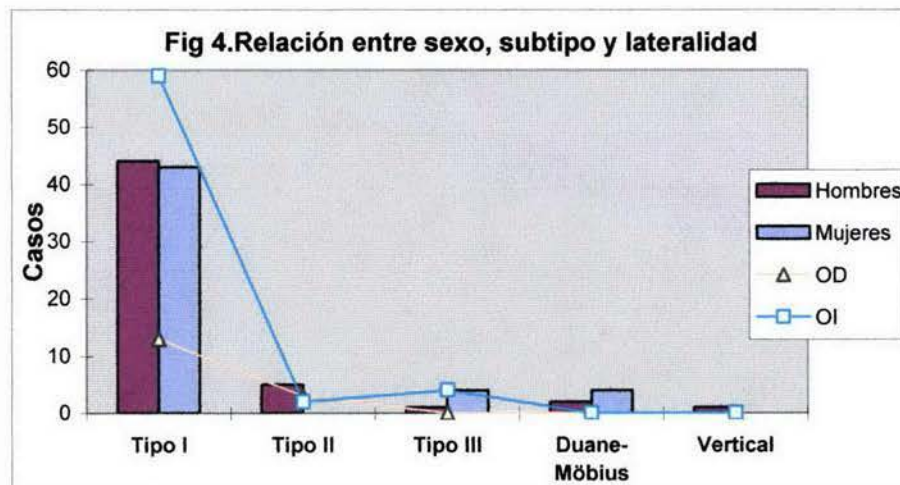


TABLA 5. Posición Compensadora de la Cabeza

Posición	n: 104	%
Rotación izquierda	40	38.46
Rotación derecha	20	19.23
Inclina izquierda	8	7.69
Inclina derecha	4	3.85
Eleva mentón	1	0.96
Deprime mentón	5	4.81
No específica	26	25.00

TABLA 6. Cierre de hendidura, Enoftalmus y Disparos

Parámetro	Sí (Add)		No	
		%		%
Cierre hendidura	100	96.15	4	3.85
Enoftalmus	32	30.77	72	69.23
Disparos	22	21.15	82	78.85

TABLA 7. Distribución por grupos de edad

Grupo etáreo	n:104	%
1 – 4 años	38	36.54
5 – 9 años	35	33.65
10 – 14 años	12	11.54
15 – 20 años	6	5.77
Más de 20 años	13	12.50

TABLA 8. Desviaciones en Posición primaria de la mirada

Desviación	OD		OI		AO		Tipo I		Tipo II		Tipo III		Vertical	
	n:8 %		n:35 %		n:12 %		n: 45 %		n: 3 %		n:5 %		n:2 %	
Endotropia	5	15.15	19	57.58	9	27.27	30	90.91	1	3.03	2	6.06	0	0.00
Exotropia	3	13.64	16	72.73	3	13.64	15	68.18	2	9.09	3	13.64	2	9.09

Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
OD		4	16	4 38
OI		4	65	16.25 814.9167
AO		4	18	4.5 49.66667
ET		4	33	8.25 210.9167
XT		4	22	5.5 40.33333

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad
Entre grupos	408.7	4	102.175	0.442763	0.77593116
Dentro de los grupos	3461.5	15	230.7666667		

Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Tipo I	5	132	26.4	378.8
Tipo II	5	8	1.6	1.3
Tipo III	5	10	2	2.5
Vertical	5	4	0.8	1.2

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad
Entre grupos	2335	3	778.3333333	8.11186	0.001645862
Dentro de los grupos	1535.2	16	95.95		
Total	3870.2	19			

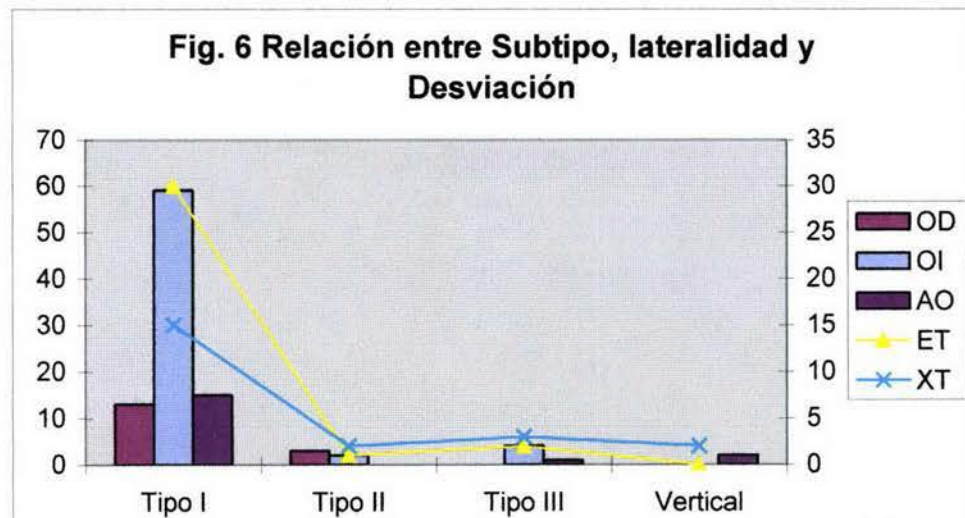
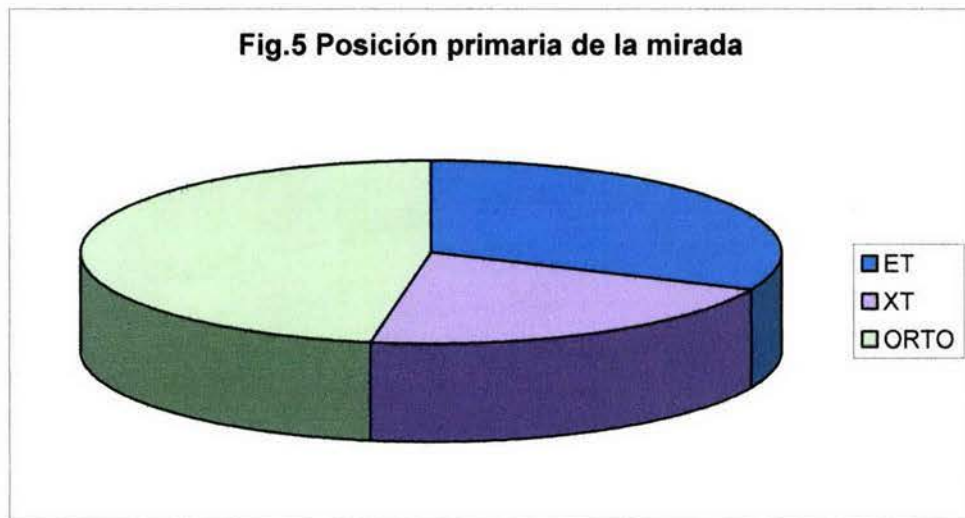


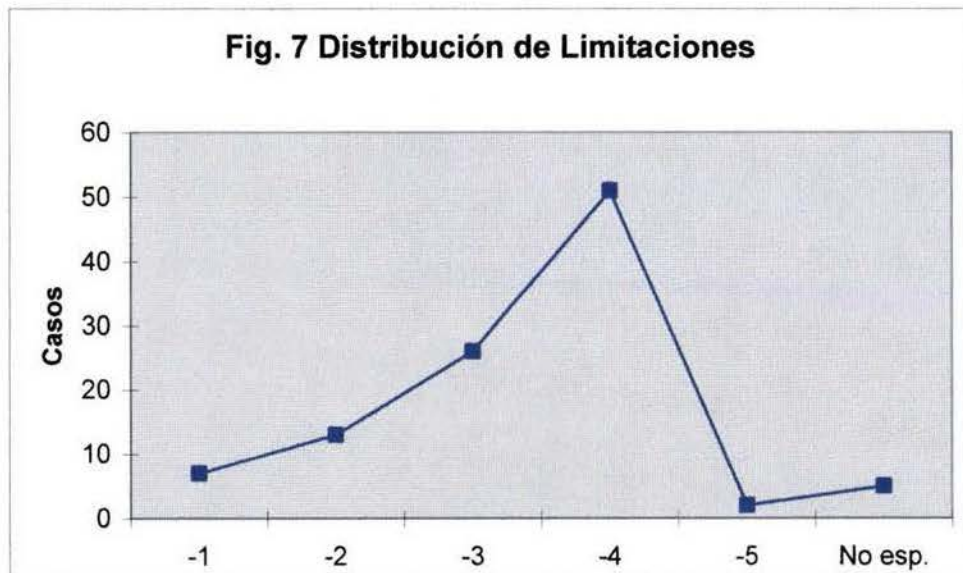
TABLA 9. Magnitud de Limitación

Limitación	Tipo I	Tipo II	Tipo III	Vertical	Duane-Möbius
-1	5	2	0	0	0
-2	13	0	0	0	0
-3	22	1	3	0	0
-4	44	2	2	1	2
-5	2	0	0	0	0

Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Limitación -1	5	7	1.4	4.8
Limitación -2	5	13	2.6	33.8
Limitación -3	5	26	5.2	89.7
Limitación -4	5	51	10.2	357.2
Limitación -5	5	2	0.4	0.8

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad
Entre grupos	307.76	4	76.94	0.79107547	0.54466209
Dentro de los grupos	1945.2	20	97.26		



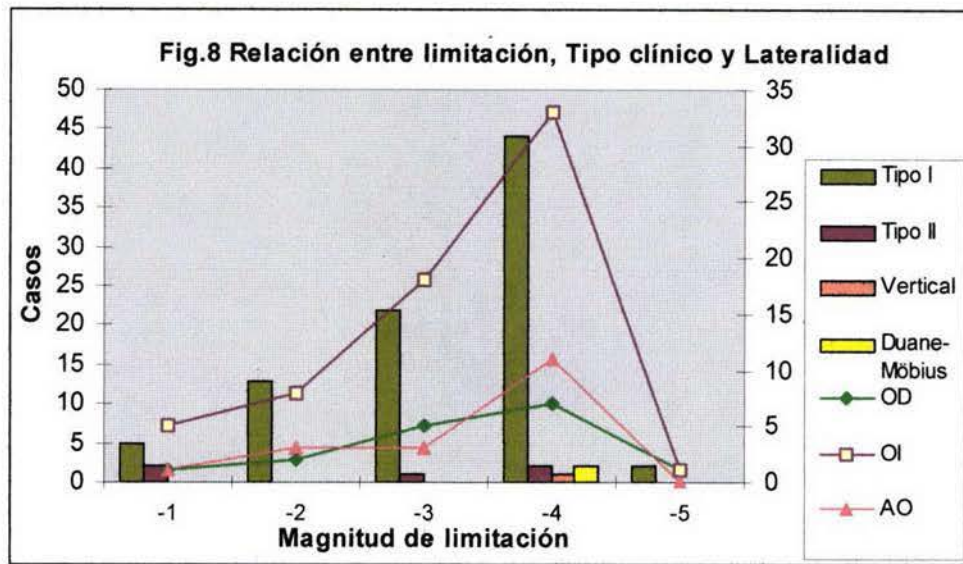


TABLA 10. Frecuencia de cirugías

Técnica	Cirugía	No Cirugía
Debil. Recto medial	10	-
Debil. Recto lateral	4	-
Debil. Recto inferior	1	-
Combinada	1	-
Más de 3 cirugías	1	-
TOTAL	17	87

TABLA 11. Asociaciones sistémicas

	Con alteraciones	Sin alteraciones
Catarata	1	-
Hernia Hiatal	1	-
Labio Leporino	1	-
Parálisis facial	2	-
Retraso mental	2	-
Síndrome Goldenhar	3	-
TORCHS	1	-
Síndrome de Turner	1	-
An. Arnold-Chiari	1	-
Hipoacusia severa	1	-
Pie plano	1	-
TOTAL	15	89

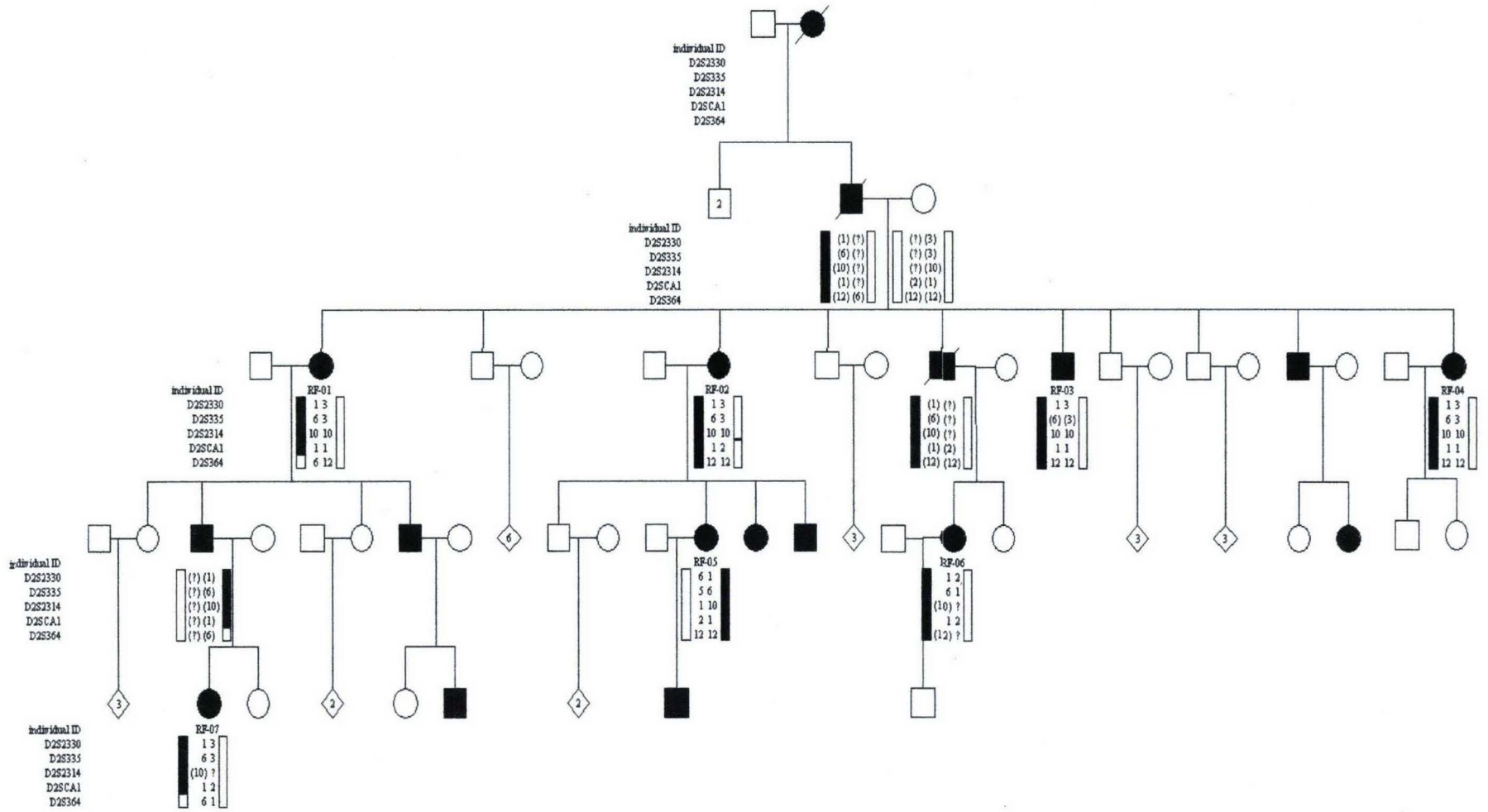


Fig. 9 Arbol genealógico de nuestro caso índice con Síndrome de Duane estudiado por la U. De Harvard (ENGLE)

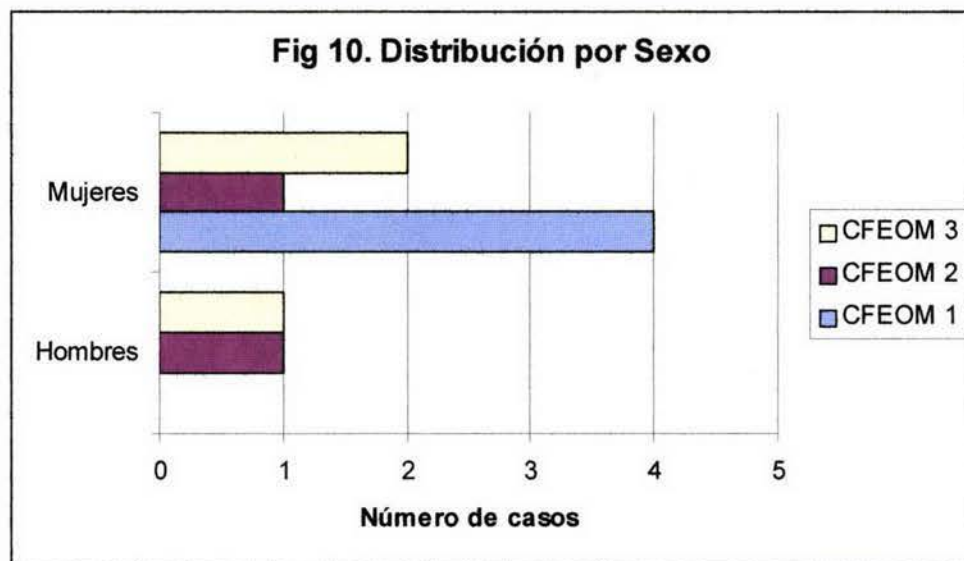
FIBROSIS CONGENITA DE MUSCULOS EXTRAOCULARES

TABLA 12. Número de pacientes por año (2001-2004)

AÑO	N.- PACIENTES	
	n: 9	%
2001	0	0.00
2002	3 (3)	33.33
2003	4 (7)	44.44
2004	2 (9)	22.22

TABLA 13. Relación entre tipo clínico y sexo

Subtipo	Hombres	Mujeres
CFEOM 1	0	4
CFEOM 2	1	1
CFEOM 3	1	2



Caso	Edad	Sexo	Subtipo	Desviación	Limitación	Posición comp.	AV OD	AV OI
110a		F	Tipo 2	XT 50 HOT OD	Supra	inclina izquierda	20/30	20/20
28a		M	Tipo 2	ET 25	Ojo Fijo	Inclina izquierda	20/25	CD 30
321a		F	Tipo 1	Orto	Ojo Fijo	Rota derecha	20/20	20/20
44a		F	Tipo 3	ET 25	Ojo Fijo	Eleva menton	20/200	20/40
513a		F	Tipo 1	Orto, HOT OD	Ojo Fijo	Inclina derecha	20/200	20/20
66a		F	Tipo 3	Orto	Ojo Fijo	Eleva menton	20/60	20/30
719a		F	Tipo 1	XT 30	Supra	Eleve menton	20/30	20/25
823a		F	Tipo 1	ET 15	Supra	Eleva menton	20/400	20/25
920a		M	Tipo 3	XT 20	Supra	Eleva menton	20/40	20/30



ESTA TESIS NO SAU
DE LA BIBLIOTECA

Fig. 11 Mutación (líneas verdes y negras superpuestas) R954W

6. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Al-Baradie R, Yamada K, St Hilaire C (2002): Duane radial Ray Syndrome (Okihiro syndrome) maps to 20q13 and results from mutations in *SALL4*, a new member of the SAL Family. ***Am J Hum Genet.*** 71:1195-9.
2. Alexandrakis G, Saunder RA (2001): Duane retraction syndrome. ***Ophthalmol Clin North Am.*** 14 (3): 407-17.
3. Ae Hyoung, Jeong-Min H (2005): Presence of the Abducens nerve according to the type of Duane's Retraction Syndrome. ***Ophthalmology.*** 112: 109-13.
4. Appukuttan B, Gillanders E, Juo SH, et al (1999): Localization of a gene for Duane's retraction syndrome to chromosome 2q31. ***Am J Hum Genet.*** 65:1639-46.
5. Busch NL, Envani CS, Frantz KA, Ireland DH. (1999): Familial Duane's retraction syndrome. ***J Am Optom Assoc.*** 70 (2): 123-31.
6. Chew C, Foster P, Hurst J, Salmon J (1995): Duane's retraction syndrome associated with 4q27-31 segment deletion. ***Am J Ophthalmol.*** 119 (6): 807-9.
7. Chun BB, Mazzoli RA, Raymond WR (2001): Characteristics of Okihiro syndrome. ***J Pediatr Ophthalmol Strabismus.*** 38 (4): 235-9.
8. Chung M, Stout JT, Borchert MS (2000): Clinical diversity of hereditary Duane's retraction syndrome. ***Ophthalmology.*** 107 (3): 500-3.
9. DeRespinis P, Caputo A, Wagner R, Guo S (1993): Duane's retraction syndrome. ***Surv Ophthalmol.*** 38: 257-88.

10. Engle EC (2002): Applications of molecular genetics to the understanding of congenital ocular motility disorders. *Ann N Y Acad Sci.* 956: 55-63.
11. Evans J, Frayling TM, Ellard S, Gutowski N (2000): Confirmation of linkage of Duane`s syndrome and refinement of the disease locus to an 8,8-cM interval on chromosome 2q31. *Human Genet.* 106: 636-8.
12. Gutowski NJ (2000): Duane`s syndrome. *Eur J Neurol.* 7 (2): 145-9.
13. Kohlhasse J, Heinrich M, et al (2002): Okihiro syndrome is caused by *SALL 4* mutations. *Hum Mol Genet.* 11 (23): 2979-87.
14. Kohlhasse J, Schubert M, Liebers A, et al (2003): Mutations at the *SALL4* locus on chromosome 20 result in a range of clinically overlapping phenotypes, including Okihiro syndrome, Holt-Oram syndrome, acro-renal-ocular syndrome, and patients previously reported to represent thalidomide embryopathy. *J Med Genet.* 40: 473-8.
15. Lorenz B (2002): Genetic of aislated and syndromic strabismus: facts and perspectives. *Strabismus.* 10 (2): 47-56.
16. Marshman WE; Schalit G, et al (2000): Congenital anomalies in patients with Duane`s retraction syndrome and their relatives. *J AAPOS.* 4 (2): 106-9.
17. Mulhern M, Keohane C, O`Connor G (1994): Bilateral abducens nerve lesions in unilateral type 3 Duane`s retraction syndrome. *British J Ophthalmol.* 78: 588-91.
18. Paul TO, Hardage LK (1994): The heritability of strabismus. *Ophthalmic Genet.* 15 (1): 1-18.

19. Sevel D, Kassab B (1974): Bilateral Duane's Syndrome. *Arch Ophthalmol.* 91: 492-4.
20. Smith D, Cibis G (1996): Discordant Duane's retraction syndrome in monozygotic twins. *Am J Ophthalmol.* 122 (5): 749-50.
21. Vincent C, Kalatzis V, et al (1994): A proposed new contiguous gene syndrome on 8q consists of branchio-oto-renal (BOR) syndrome, Duane syndrome, a dominant form of hydrocephalus and trapeze aplasia; implications for the mapping of the BOR gene. *Hum Molec Genet.* 3: 1859-66.
22. Yamada K, Andrews C, Chan W, et al (2003): Heterozygous mutations of the kinesin KIF21A in congenital fibrosis of the extraocular muscles type 1 (CFEOM 1). *Nature Genetics.* 35(4): 318-21.
23. Yamada K, Wai-Man Ch, Andrews C, et al (2004): Identification of KIF21A Mutations as a rare cause of Congenital Fibrosis of the Extraocular muscles type 3 (CFEOM 3). *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 45: 2218-23.
24. Yazdani A, Traboulsi E (2004): Clasificación y manejo quirúrgico de los pacientes con formas familiares y esporádicas de fibrosis congénita de músculos extraoculares. *Ophthalmology.* 111: 1035-42.