

## Fibrosis congénita de los músculos extraoculares

### Congenital Fibrosis of Extraocular Muscles

Sirley Sibello Deustua<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4641-7018>

Arianni Hernández Perugorri<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0757-6048>

Teresita de Jesús Méndez Sánchez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1589-7784>

Lucy Pons Castro<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3792-9169>

Rosa María Naranjo Fernández<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1372-9517>

<sup>1</sup>Instituto Cubano de Oftalmología Ramón Pando Ferrer. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [sirley@infomed.sld.cu](mailto:sirley@infomed.sld.cu)

#### RESUMEN

La fibrosis congénita de los músculos extraoculares se caracteriza por una oftalmoplejía externa congénita, no progresiva, generalmente bilateral, con ptosis y alteración de los movimientos oculares. Existen varios tipos en dependencia del gen afectado y puede estar acompañada de hallazgos adicionales tanto oculares como generales. Para el manejo de los casos se realiza cirugía de la ptosis, alineación ocular y corrección del torticolis, además de su corrección óptica y rehabilitación para maximizar el resultado visual. Con el objetivo de estar al día sobre esta enfermedad se realiza una revisión de las publicaciones de los últimos cinco años en este tema. Actualmente no hay tratamientos que puedan restaurar la funcionalidad completa y el rango de movimiento de los músculos extraoculares, pero mejorar su funcionalidad visual es primordial.

**Palabras clave:** fibrosis congénita; músculos extraoculares; oftalmoplejía; ptosis.

#### ABSTRACT

Congenital fibrosis of the extraocular muscles is characterized by congenital external ophthalmoplegia, nonprogressive, usually bilateral, with ptosis and altered eye movements. There are several types depending on the affected gene

and it may be accompanied by additional ocular or general findings. For the management of these cases, ptosis surgery, ocular alignment and torticollis correction are performed, as well as optical correction and rehabilitation to maximize visual outcome. In order to be updated about this disease, a review of the publications on this subject within the last five years is carried out. Currently, there are no treatments that can restore full functionality and range of motion of the extraocular muscles, but improving their visual functionality is paramount.

**Keywords:** congenital fibrosis; extraocular muscles; ophthalmoplegia; ptosis.

Recibido: 21/01/2022

Aprobado: 24/03/2022

## Introducción

La fibrosis congénita de los músculos extraoculares más conocida por sus siglas en inglés como CFEOM (*congenital fibrosis of the extraocular muscle*) se refiere por lo menos a ocho formas genéticamente definidas de síndromes de estrabismo caracterizados por una oftalmoplejía congénita no progresiva con ptosis o sin ptosis que afecta a parte o todo el núcleo oculomotor, el nervio y sus músculos inervados o el núcleo, nervio troclear y el músculo donde actúa. Junto con el síndrome de Duane, ptosis congénita, parálisis facial congénita y síndrome de Moebius se clasifican como alteraciones desinervacionales craneales congénitas causadas por inervación aberrante de los músculos extraoculares y faciales.

Como el nombre sugiere “fibrosis congénita de los músculos extraoculares”, originalmente se creía que el trastorno era el resultado de un defecto intrínseco de los músculos extraoculares, caracterizado por fibrosis de los músculos y adherencias fibróticas entre ellos y la cápsula de Tenon. Ahora se conoce que CFEOM es principalmente un trastorno del desarrollo embrionario y el objetivo del nervio motor ocular común. La hipoplasia de los músculos extraoculares es un efecto secundario, que resulta de una inervación disminuida. La autopsia en humanos de un paciente con CFEOM mostró ausencia de la división superior del nervio motor ocular y las neuronas motoras correspondientes en el núcleo

oculomotor, así como anormalidades severas del elevador palpebral y los músculos rectos superiores.

Ratones *knock-in* con mutaciones humanas que causan enfermedades en TUBB3 y KIF21A se han generado en el laboratorio Engle y manifiestan fenotipos CFEOM. El examen de estos ratones muestra errores de crecimiento y guía de los axones oculomotores, proporcionando evidencia adicional de que la patología primaria en CFEOM es neuronal, no muscular. Los ratones mutantes KIF21A exhiben hipoplasia de la división superior del nervio oculomotor y ramificación aberrante de la división inferior. En ratones mutantes TUBB3 el nervio motor ocular en desarrollo realiza un giro erróneo a lo largo de su camino desde el tronco encefálico hasta la órbita y alcanza la posición incorrecta en la órbita. Los nervios troclear y trigémino también muestran déficits de crecimiento y ramificación.<sup>(1)</sup> Para profundizar en el aprendizaje de este tema se realizó una búsqueda de los artículos publicados en los últimos cinco años con el objetivo de actualizar los conocimientos, su correcto diagnóstico y manejo que ha evolucionado con el transcurso de los años. Para esto se utilizó la plataforma Infomed específicamente la Biblioteca Virtual de Salud.

### **Fibrosis congénita de los músculos extraoculares**

La primera descripción de CFEOM fue dada por Baumgarten en 1840. A Heuck se le atribuye el primer informe de una ocurrencia familiar de CFEOM en 1879, y el término “síndrome de fibrosis generalizada” fue acuñado por Brown en 1950. Laughlin caracterizó formalmente la condición en 1956.<sup>(2)</sup>

Se ha clasificado en CFEOM 1 esta a su vez en CFEOM1A y CFEOM1B; CFEOM 2; CFEOM 3 esta se subdivide en CFEOM 3A, CFEOM 3B y CFEOM 3C; síndrome de Tugel y CFEOM 3 con polimicrogiria.

La CFEOM1 es la forma más común de fibrosis congénita de los músculos extraoculares, que afecta al menos a 1 de cada 230 000 personas y se han informado casos en todo el mundo. La autopsia en humanos mostró ausencia de la división superior del nervio motor ocular y neuronas motoras correspondientes en el núcleo oculomotor, así como anormalidades severas del elevador palpebral y los músculos rectos superiores. Los datos de estudios de imágenes en personas

afectadas muestran pequeños o ausentes nervios oculomotores con atrofia de los músculos extraoculares.<sup>(3, 4)</sup>

El CFEOM1 se presenta como una oftalmoplejía externa y ptosis, ambas congénitas, no progresivas y bilaterales. En posición primaria vertical (PPMV) hay una infraducción y una inhabilidad de elevar los ojos por encima de la línea media. En la posición primaria de la mirada horizontal (PPMH) puede estar normal, esotrópico o exotrópico con los movimientos horizontales normales o severamente restringidos. Son frecuentes los movimientos aberrantes, los ojos se juntan al intentar la mirada arriba. El test de ducción forzada es positivo para restricción y la visión binocular usualmente está ausente. Es frecuente el astigmatismo alto y la ambliopía puede ser de causa refractiva o estrábica. Los reflejos pupilares están normales. La herencia es autosómico dominante (AD) con afectación para el CFEOM1A del gen KIF21A y para el CFEOM1B el TUBB3. No presentan hallazgos adicionales ninguno.<sup>(5, 6)</sup>

El CFEOM2 es también una oftalmoplejía con ptosis, congénita, no progresiva y bilateral. En PPMV normal o por encima o abajo de la línea media. Los movimientos verticales están severamente restringidos. En PPMH están exotrópicos con movimientos horizontales severamente restringido solo la abducción esta preservada y pueden presentar movimientos aberrantes de pequeña magnitud. El test de ducción forzada es positivo para restricción. La visión binocular está ausente y los errores refractivos y la ambliopía son frecuentes. Las pupilas son pequeñas y reaccionan lento a la luz. Se transmite por herencia autosómica recesiva (AR) y el gen afectado es el PHOX2A, se ha observado en solo unas pocas familias de ascendencia turca, saudí e iraní. Dentro de los hallazgos adicionales se pueden encontrar disfunción retinal.<sup>(7, 8)</sup>

El CFEOM3 es una oftalmoplejía externa congénita, no progresiva, bilateral o unilateral. La posición de los párpados puede estar normal o puede existir una ptosis bilateral o unilateral. En PPMV hay una infraducción o puede estar normal, con movimientos verticales con restricción variable. En PPMH puede estar ortotrópico o exotrópico y los movimientos horizontales van desde normales a severamente restringidos. Los movimientos aberrantes están presentes en ocasiones y el test de ducción forzada es positivo para restricción menos en el intento de la mirada arriba. La visión binocular raramente está presente y son

comunes los defectos de refracción y la ambliopía. Las pupilas están normales u ocasionalmente pueden ser pequeñas y reacciona lento a la luz. La herencia es AD y para el CFEOM3A el gen afectado es el TUBB3 o TUBB2B, para el CFEOM3B el gen afectado KIF21A y para el CFEOM3C es un gen con translocación. Entre los hallazgos adicionales para el CFEOM3A está la deshabilidad social e intelectual, la debilidad facial, la parálisis de las cuerdas vocales, el síndrome de Kallmann, el vómito cíclico, la espasticidad y la polineuropatía axonal progresiva sensoriomotora. En imágenes de resonancia magnética cerebral se observan malformación del desarrollo cortical, disgenesia del cuerpo calloso, comisura anterior, tracto corticospinal y ganglios basales; y en imágenes de órbita y nervios se observa hipoplasia del nervio oculomotor.<sup>(9, 10)</sup>

El síndrome Tukel presenta el mismo cuadro clínico del CFEOM3 solo cambia la herencia que es AR y los hallazgos adicionales en los que encontramos oligosindactilia, oligodactilia, dismorfismos faciales, xifosis, pectum excavatum, desarrollo retardado y regresión motora.

El CFEOM3 con polimicrogiria también es una variante del CFEOM3 con herencia AD y el gen afectado es el TUBB2B, parece ser muy raro y se ha diagnosticado en una sola gran familia turca. Dentro de los hallazgos adicionales se encuentra deshabilidad intelectual, polimicrogiria y microcefalia.<sup>(11, 12)</sup>

El diagnóstico es puramente clínico y puede confundirse con otros trastornos del movimiento ocular, especialmente si no se reconoce la naturaleza congénita y no progresiva de la afección. Los movimientos oculares, particularmente los verticales, pueden ser difíciles de evaluar en bebés muy pequeños. Por esta razón, a veces se observa que los movimientos oculares se consideran completos en el examen inicial, y luego, cuando el niño es más capaz de participar en el examen, se determina que los movimientos del ojo están restringidos. Esto puede dar la falsa impresión de que la condición es progresiva, lo que da como resultado un diagnóstico erróneo.<sup>(13, 14)</sup>

En el examen oftalmológico debe realizarse la evaluación de los anexos (tamaño de la hendidura palpebral y prueba de función del elevador); el segmento anterior y posterior; la motilidad ocular con exhaustivo estudio sensoriomotor, la evaluación de movimientos aberrantes que incluyen convergencia y divergencia sinérgica, retracción del globo, Marcus Gunn o guiño y el test de ducción forzada.

Se debe realizar refracción, incluida la refracción ciclopléjica en niños y realizar documentación fotográfica para futuras comparaciones.<sup>(15)</sup>

Se indica neuroimagen si hay síntomas neurológicos adicionales o retrasos en el desarrollo. Las pruebas genéticas moleculares están disponibles en algunos países para identificar mutaciones en los genes KIF21A, PHOX2A, TUBB3 y TUBB2B y confirmar el diagnóstico. Para los casos de CFEOM3 sindrómico deben ser valorados por un equipo multidisciplinario que incluyen otorrinolaringología, neurología, pediatría del desarrollo, endocrinología y ortopedia.<sup>(16)</sup>

El diagnóstico diferencial se debe hacer con la parálisis III par bilateral o unilateral, con una oftalmoplejía externa progresiva crónica, con una ptosis congénita, con síndrome miasténico congénito, síndrome de Duane, síndrome de Brown, síndrome de Moebius y con una lesión del seno cavernoso de crecimiento lento como un hemangioma cavernoso esclerosante que puede presentarse inicialmente como CFEOM3.<sup>(17)</sup>

Actualmente no hay tratamientos que puedan restaurar la funcionalidad completa y el rango de movimiento de los músculos extraoculares. Se debe individualizar para cada paciente según el patrón específico: manejo de la ptosis, alineación ocular en PPM y corrección del torticolis para maximizar el resultado visual.

En cuanto a la corrección de la ptosis debe realizarse suspensión al frontal debido a una mala función del elevador con riesgo de hipercorrección y queratopatía por exposición debido a la infraducción y el reflejo de Bell ausente. Como sugerencia se debe tomar la distancia margen reflejo posoperatoria de 1 mm a 2 mm. En los CFEOM con parálisis facial aumenta el riesgo de queratopatía por exposición, cuando no hay ambliopía por privación se debe esperar después de la cirugía de estrabismo que puede cambiar la posición del párpado y si aparece alguna enfermedad de la superficie ocular ayudar con el uso de lentes de contacto de apoyo escleral.

En el manejo del estrabismo las recesiones amplias y las transposiciones son las más usadas: recesiones de los rectos inferiores bilaterales grandes y tenotomías del oblicuo superiores bilaterales. Siempre se deben evitar las resecciones. Para un debilitamiento más profundo miectomías y fijación al periostio del borde orbital.<sup>(18, 19)</sup>

A menudo los pacientes con CFEOM requieren múltiples cirugías de estrabismo y tienen alto riesgo de ambliopía por lo que es necesaria la corrección óptica adecuada y la rehabilitación con parches o terapia con atropina. El seguimiento se realiza cada tres o cuatro meses.<sup>(20)</sup>

Muchos son los avances en los últimos años en el campo de la genética para esta enfermedad que ha posibilitado un mejor diagnóstico de los casos. La nueva clasificación y etiología descritas han abierto nuevos horizontes para su manejo. Los pacientes con CFEOM constituyen todo un reto para los estrabólogos dado que los resultados no siempre cumplen con las expectativas de los pacientes ni del médico. Son casos de difícil diagnóstico y tratamiento que van a requerir varias consultas a lo largo de los años, pero aun así es reconfortante al final, observar los cambios tanto sensoriales como estéticos que se consiguen con la constancia y el esfuerzo de las partes.

## Referencias bibliográficas

1. Kekunnaya R, Sachdeva V. Congenital cranial dysinnervation disorders. En: Taylor & Hoyt's. Pediatric ophthalmology and strabismus. Fifth ed. Elsevier; 2017; pp. 848-852.
2. Estevez Miranda Y, Naranjo Fernández RM, Méndez Sánchez TJ, Rúa Martínez R. Fibrosis unilateral congénita con enoftalmía y ptosis. Rev Cub Oftalmol [Internet]. 2011[citado 19 Septiembre 2020]; 24(1):[aprox 14 p.]. Disponible en:  
<http://www.revoftalmologia.sld.cu/index.php/oftalmologia/article/view/20>
3. Engle E. The genetics of strabismus: Duane, Moebius, and fibrosis syndromes. In: Traboulsi E, editor. Genetic diseases of the eye: a textbook and atlas. New York: Oxford University Press; 1998; pp. 477-512.
4. Saini M, Sharma P, Gaur N, Singh J. Selective aplasia of global fibres of all extraocular muscle in congenital fibrosis of extraocular muscle (CFEOM): a rare presentation. BMJ Case Rep. 2017; bcr-2017221622.

5. Yamada K, Andrews C, Chan WM, McKeown CA, Magli A, Berardinis T, et al. Heterozygous mutations of the kinesin KIF21A in congenital fibrosis of the extraocular muscles type 1 (CFEOM1). *Nat Genet.* 2003;35(4):318-21.
6. Yamada K, Chan WM, Andrews C, Bosley TM, Sener EC, Zwaan JT, et al. Identification of KIF21A mutations as a rare cause of congenital fibrosis of the extraocular muscles type 3 (CFEOM3). *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(7):2218-23.
7. Yazdani A, Chung DC, Abbaszadegan MR, AL-Khayer K, Chan WM, Yasdany M, et al. A novel PHOX2A/ARIX mutation in an Iranian family with congenital fibrosis of extraocular muscles type 2 (CFEOM2). *Am J Ophthalmol.* 2003;136(5):861-5. DOI: [https://10.1016/s0002-9394\(03\)00891-2](https://10.1016/s0002-9394(03)00891-2)
8. Whitman MC, Engle EC. Ocular congenital cranial dysinnervation disorders: insights into axon growth and guidance. *Hum Mol Genet.* 2017;26(R1):R37-R44.
9. Cooymans P, Al Zuhaibi S, Al Senawi R, Ganesh A. Congenital fibrosis of the extraocular muscle. *Oman J Ophthalmol.* 2010;3(2):70-74.
10. Mackey DA, Chan WM, Chan C, Gillies WE, Brooks AM, O'Day J, et al. Congenital fibrosis of the vertically acting extraocular muscles maps to the FEOM3 locus. *Hum Genet.* 2002;110(5):510-512.
11. Whitman M, Hunted DG, Enngle EC. Congnital fibrosis of the extraocular muscles. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, editors. *Gene Reviews.* Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2004; pp. 1993-2000.
12. Price JM, Boparai RS, Wasserman BN. Congenital fibrosis of the extraocular muscle: review of recent literatura. *Curr Opin Ophthalmol.* 2019;30(5):314-318.
13. Li L, Shen Q, Jiao X, Hejtmancik J, Fan X. Diagnosis strategies of congenital fibrosis of the extraocular muscle families. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2018 [citado 20 de septiembre de 2020];59(9):[aprox 12 p.]. Disponible en: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2690911>
14. Ryan MM, Engle CE. Disorders of the Ocular Motor Cranial Nerves and Extraocular Muscle. En: Darras BT, JonesHR, Ryan MM, De Vivo DC, editor. *Neuromuscular Disorders of Infancy, childhood, and Adolescence.* Academic Press, Tokyo; 2015; pp. 922-957.

15. Vivian AJ. Congenital fibrosis of the extraocular muscle and the cranial dysinnervation disorders. *Eye (Lond)*. 2020;34(2):251-255.
16. Bosley TM, Oystreck DT, Abu-Amero KK. Congenital Cranial Dynnervation Disorders. En: Stein J, editor. *Reference Module in Neuroscience and Biobehavioral Psychology*. Elsevier; 2017; pp. 567-578
17. Kim N, Yang HK, Kim JH, Hwang JM. Comparison of clinical and radiological finding between congenital orbital fibrosis and congenital fibrosis of the extraocular muscles. *Curr Eye Res*. 2018;43(12):1471-76.
18. Ôzkan SB. Restrictive problems related to strabismus surgery. *Taiwan J of Ophthalmol*. 2016;6(3):102-07.
19. Gaballah K. Management of restrictive strabismus. *J Egypt Ophthalmol Soc*. 2019;112(1):1-8.
20. Price JM, Boparai RS, Wasserman BN. Congenital Fibrosis of the Extraocular Muscles: Review of Recent Literature. *Curr Opin Ophthalmol*. 2019;30(5):314-318.

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.