

ANOMALÍA DE DUANE: DESCRIPCIÓN Y GUÍA ANTICIPATORIA

J. Mendioroz^{1,2}, E. Bermejo^{1,2}.

¹ ECEMC. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

² Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.

Summary

Duane anomaly is a congenital form of strabismus clinically characterized by a non-progressive ophthalmoplegia that hinders the ability to move the affected eyes horizontally outward and/or inward. Furthermore, the ocular globe retracts into the orbit, and the palpebral fissure narrows when adduction is attempted. This anomaly is caused by a primary disturbance in the development of the III, IV and VI cranial nerves that leads to an aberrant innervation of the extraocular muscles. The frequency of this anomaly in the general population accounts for 0.1%, and represents around 1-5% of the cases with congenital strabismus. Duane anomaly can be isolated or associated with other congenital anomalies as a part of several syndromes. Most cases are sporadic but some patterns with dominant autosomal inheritance have been reported. The diagnosis of Duane anomaly is not easy in newborns, and patients with congenital strabismus must be followed up to make the diagnosis. In this article we describe the clinical characteristics of the Duane anomaly and we provide an anticipatory guidance that may be useful in clinical practice.

Introducción

La anomalía de Duane (AD) es una forma de estrabismo congénito caracterizada por una oftalmoplegia horizontal no progresiva que impide realizar completamente tanto la abducción como la adducción ocular. Esta anomalía fue inicialmente descrita como síndrome a principios del siglo XX¹⁻⁵. Sin embargo, fue Duane⁶ quien, recapitulando los trabajos anteriores, resumió los hallazgos clínicos y sugirió varias teorías para explicar su patogenia y pautas de tratamiento.

Desde el punto de vista anatómico, existen 6 músculos extraoculares encargados de los movimientos del globo ocular: recto superior, recto inferior, recto lateral, recto medial, oblicuo superior y oblicuo inferior. La mirada se dirige hacia arriba por la acción del recto superior con una pequeña contribución del oblicuo inferior. El movimiento hacia abajo se produce por la acción del recto inferior con una ligera contribución del oblicuo superior. La abducción es posible por la contracción del músculo recto lateral y la adducción por la del recto medial. La rotación medial del ojo se produce por la acción del músculo superior oblicuo y del recto superior, y la rotación lateral se debe a la acción del oblicuo inferior y del recto inferior.

Todos estos músculos están inervados por tres pares craneales: el par III, u oculomotor, que inerva los músculos rectos laterales; el par IV, o troclear, que controla a los múscu-

los oblicuos superiores; y el par VI, o *abducens*, que inerva al resto de la musculatura extraocular.

En la actualidad, el estrabismo no se considera un problema de especial gravedad, ni en el recién nacido ni en edades más avanzadas, al tener un tratamiento relativamente sencillo, incluso cuando es necesaria una intervención quirúrgica para su corrección. En los recién nacidos, la exploración oftalmológica puede ser complicada, por lo que el estrabismo ha de confirmarse en etapas más avanzadas. Sin embargo, en la exploración neonatal sí se pueden encontrar indicios que pueden alertar acerca de la presencia de la AD. El diagnóstico precoz de la AD es importante puesto que, si no se trata adecuadamente, puede producir ambliopía, que es un defecto visual permanente. En este artículo se revisan las características clínicas y el diagnóstico diferencial de la AD y se ofrece una guía anticipatoria que puede ser de ayuda en la práctica clínica.

Características de la AD

La AD es una forma de estrabismo producida por una alteración primaria del núcleo *abducens* del tronco cerebral, que da lugar a una oftalmoplegia horizontal no progresiva. Se manifiesta desde el nacimiento y los pacientes afectados no pueden realizar completamente ni la abducción ni la adducción ocular. Pero lo más llamativo es que al intentar rea-

lizar el movimiento de adducción, el ojo se retrae dentro de la órbita y se produce un estrechamiento de las fisuras palpebrales. Los pacientes afectados desarrollan estrabismo y ambliopía pero tienen una agudeza visual normal.

Se estima que la prevalencia de la AD en la población es de 1 de cada 1000 personas⁷ y que entre el 1 y el 5% de los niños en los que se diagnostica estrabismo tienen AD. Hasta un 80% de los pacientes tienen afectación unilateral, implicando con más frecuencia al ojo izquierdo, aunque existen casos bilaterales con afectación desigual en ambos ojos. Es más frecuente en mujeres (60% de los casos) que en hombres⁸. Alrededor del 46% de los individuos con AD presentan otro tipo de anomalías congénitas asociadas que afectan especialmente al oído, riñón, corazón, extremidades superiores y esqueleto axial⁹. Entre los casos con múltiples defectos congénitos, se han podido identificar algunos síndromes.

Diagnóstico clínico y clasificación

Aunque el defecto ocular está presente en el momento del nacimiento, el diagnóstico de la AD suele hacerse en torno a los diez años de vida y se basa en las manifestaciones clínicas. La AD se puede observar principalmente con el movimiento de adducción ocular, cuya limitación va acompañada de una retracción del globo hacia el fondo de la órbita y de un estrechamiento de la fisura palpebral.

A lo largo del tiempo se han establecido distintas clasificaciones de la AD, siendo la propuesta por Huber¹⁰ la más utilizada en la actualidad. En esta clasificación, basada en estudios electromiográficos, se establecen tres tipos clínicos: el tipo I se caracteriza por una limitación marcada de la abducción; el tipo II presenta una limitación de la adducción menos importante que en el tipo anterior; en el tipo III están limitadas tanto la abducción, como la adducción

aunque la primera en mayor medida. En la Tabla 1 se resumen las principales características clínicas de cada uno de los tres tipos.

Patogenia

Aunque existen varias teorías para explicar cómo se produce la AD, recientemente¹¹ se ha demostrado que se produce por una alteración del desarrollo embrionario entre la 3ª y la 8ª semana de gestación, momento en el cual se están desarrollando los pares craneales y los músculos orbitarios. La musculatura extrínseca del ojo se forma por la condensación del mesodermo en torno a la órbita, formando una gran masa única, que va a ser inervada sólo por el tercer par craneal. Posteriormente, esta masa muscular inicial se va a diferenciar en los distintos músculos y será inervada por los pares IV y VI. Se postuló¹² que si la rama del abducens, que controla al músculo recto lateral, no se desarrollaba correctamente, ésta podía ser inervada por una rama aberrante del nervio oculomotor, dando lugar a una conexión nerviosa anómala. Los estudios electromiográficos¹³ y las pruebas de imagen realizadas en pacientes afectados con AD muestran que tienen una co-activación de los músculos recto y medial del ojo, debida a una inervación incorrecta, que da lugar a la retracción del globo dentro de la órbita. En la RMN de la mayoría de las personas afectadas, se detecta una ausencia del VI par craneal y el músculo recto lateral está alterado. De hecho, al menos una subcategoría de la AD se produce por una alteración en el desarrollo de las motoneuronas del núcleo *abducens*¹³. En un estudio reciente¹¹ se ha demostrado que al menos uno de los subtipos de la AD, el *DURS2* (acrónimo de *Duane Retraction Syndrome* tipo 2), se produce por mutaciones en el gen *CHN1*, responsable, en parte, de la inervación de la musculatura extraocular. En embriones de pollo portadores de una deficiencia

TABLA 1

FRECUENCIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS DISTINTOS TIPOS DE AD

TIPO	PORCENTAJE APROXIMADO DEL TOTAL DE CASOS (%)	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
I	70-80	Incapacidad para la abducción, adducción normal o con una mínima alteración, esotropía con la cabeza recta. Desviación de la mirada hacia arriba o hacia abajo al intentar la adducción del ojo afectado. En la adducción se produce retracción ocular y estrechamiento de la fisura palpebral.
II	7	Incapacidad para la adducción, abducción normal o con una mínima alteración, exotropía del ojo afectado. Marcada desviación de la mirada hacia arriba. En adducción, retracción ocular y estrechamiento de la fisura palpebral.
III	15	Incapacidad tanto para la adducción como para la abducción. En adducción, retracción ocular y estrechamiento de la fisura palpebral.

en este gen, se ha observado una sobre-expresión de la proteína que codifica, una alfa2-quimaerina, y que los axones de las motoneuronas encargadas de inervar los músculos extraoculares no llegaban correctamente a su destino. De ello se deduce que dicha proteína puede ser crítica en el desarrollo de la función oculomotora y que es necesaria para guiar los axones de las motoneuronas corticales hasta el músculo concreto que deben inervar.

Causas conocidas de la AD

1. Genéticas

La AD en su forma de presentación aislada, se hereda de forma autosómica dominante con penetrancia incompleta (OMIM 126800; OMIM 604356). Se han identificado dos localizaciones génicas en cromosomas distintos, que se han denominado *DURS1* y *DURS2* en relación con el acrónimo de “**D**uane **R**etraction **S**ndrome (DURS)”.

DURS1 se sitúa en el cromosoma 8, región 8q13, y su alteración da lugar a un “síndrome de genes contiguos”, ya que puede producir manifestaciones clínicas muy distintas, dando lugar al fenotipo del Síndrome Branquio-Oto-Renal, a la AD aislada, o con una forma dominante de hidrocefalia asociada a aplasia de trapecio (OMIM 600257)¹⁴. Esta región cromosómica suele tener rearrreglos complejos que, desde el punto de vista citogenético, pueden parecer simples deleciones, inserciones o duplicaciones. Se considera que estos rearrreglos podrían afectar a alguno de los genes implicados en el desarrollo ocular. La región donde podría situarse el gen está acotada actualmente entre los marcadores D8S553 y D8S1767¹⁵ aunque, hasta la fecha no se ha determinado cuál es el gen concreto que produce la AD. Actualmente, el gen *EYA1*, que es necesario para el desarrollo correcto del globo ocular, se postula como uno de los posibles genes candidatos.

DURS2, situado en la región 2q31, se considera responsable de la otra forma de la AD que se presenta sin asociarse a otras anomalías. En un estudio muy reciente¹¹, se ha demostrado que esta forma de la AD se produce por mutaciones en el gen *CHN1*, que está situado en esta región.

2. Causas no genéticas

La parálisis de los pares craneales además de por causas genéticas, puede producirse por lesiones traumáticas, inflamatorias, vasculares, infecciosas o tumorales. En este sentido, una compresión mecánica que afecte a los nervios responsables de la motilidad ocular, puede dar lugar también

a la AD. De hecho, se han descrito casos de AD en adultos debida a la existencia de meningiomas afectando el nervio óptico¹⁶ y a metástasis orbitales de tumores no localizados en esa zona¹⁷. En niños, se ha observado la presencia de AD en pacientes con el espectro óculo-aurículo-vertebral, como consecuencia de la compresión nerviosa por los quistes dermoides característicos de esta entidad¹⁸, así como en un paciente con un ependimoma del 4º ventrículo¹⁹. Por otro lado, se ha descrito un caso de AD en un paciente con S. de Wildervanck aparentemente producido por la infección prenatal por rubéola²⁰. La AD se observó también en su día como consecuencia de la exposición prenatal a Talidomida²¹.

Diagnóstico diferencial de la AD

1. Cuando se presenta aislada

La AD en pacientes que no tienen otras malformaciones (AD aislada), debe ser diferenciada de otras formas de estrabismo. Si la mala alineación de los ojos no depende de la dirección de la mirada conjugada, se trata de un caso de *estrabismo común*. Cuando no es posible la abducción pero no hay retracción del globo ocular con estrechamiento de la fisura palpebral, estamos ante un caso de *parálisis del VI par craneal*. Cuando el niño tiene limitada tanto la mirada vertical como la horizontal y adopta posiciones anormales de la cabeza a la hora de enfocar visualmente los objetos, puede tener una *fibrosis congénita de los músculos extraoculares*, y si presenta como rasgo añadido oligodactilia y/o sindactilia postaxial en ambas manos, el diagnóstico más probable es el de Síndrome de Tugel. En los casos en que la limitación de los movimientos oculares horizontales se acompañan de escoliosis progresiva, hay que considerar el diagnóstico de *parálisis de la mirada horizontal con escoliosis progresiva*. Los estudios de neuroimagen realizados en este último caso, muestran que tanto los axones de las neuronas motoras como de las sensoriales que comunican la corteza con la médula espinal, no se cruzan normalmente en la línea media.

Otras formas menos frecuentes que también deben de tenerse en cuenta para el diagnóstico diferencial oftalmológico de la AD son la *apraxia oculomotora congénita*, el *Síndrome de Brown* y la *exotropia/esotropía congénita*.

2. Cuando la AD se presenta junto a otros defectos congénitos

Cuando la AD forma parte de un cuadro polimalformativo, es necesario hacer una evaluación clínica global, para

determinar si el conjunto de defectos corresponde a algún síndrome, porque ello va a determinar el manejo clínico, pronóstico y riesgo de recurrencia familiar.

En la tabla 2 se describen las características clínicas del conjunto de entidades malformativas que más frecuentemente presentan AD entre sus manifestaciones clínicas. En la tabla 2 también se indican los genes responsables y el modelo de herencia de cada una de ellas. No obstante, para mayor claridad, se detallan varios tipos de alteraciones asociadas a la AD, agrupados por las características clínicas que mejor permiten su diferenciación.

AD y afectación de extremidades

La detección de la AD, uni o bilateral, en un niño con malformaciones del segmento radial, que pueden ir desde la hipoplasia tenar y/o hipoplasia/aplasia de pulgares hasta la hipoplasia/aplasia de radio con acortamiento y desviación radial del antebrazo, obligan a descartar las entidades producidas por mutaciones del gen *SALL4*, como son el *Síndrome Duane-anomalías de radio*, el *Síndrome de Okimoto*, el *acro-reno ocular* y el *Síndrome Oto-oculo-radial*. Deben sospecharse también alteraciones de este gen en los pacientes que presenten, además de la AD, anomalías renales, imperforación anal y/o sordera. En el caso del síndrome oto-oculo-radial hay que recordar que los afectados pueden tener además trombocitopenia.

Estas entidades comparten algunas características clínicas con el síndrome de Holt-Oram (OMIM 142900), que es producido por mutaciones en el gen *TBX5*. Se trata también de un síndrome de herencia autosómica dominante con alta penetrancia y gran variabilidad fenotípica, incluso intrafamiliar. Sin embargo, no se ha descrito la AD en los pacientes con Síndrome de Holt-Oram ni tampoco en otros síndromes producidos por alteraciones de otros genes de la familia T-box, como el Síndrome Cúbito-Mamario (OMIM 181450), la deficiencia de ACTH (hormona adenocorticotropa, OMIM 201400), o el Síndrome de Fisura Palatina con Anquilosis (OMIM 303400). Por tanto, la AD puede ser clave para el diagnóstico diferencial con estas entidades y para orientar los estudios moleculares.

El gen *SALL4* interviene, entre otras funciones, en el correcto establecimiento de las sinapsis entre ojo y cerebro junto a otros genes (*PHOX2A*, *KIF21A*, *ROBO3* y *HOXA1*), algunos de ellos relacionados también, como se detallará más adelante, con la presencia de la AD²².

AD y sordera

La AD asociada a sordera neurosensorial puede deberse a alteraciones del gen *HOXA1* además de a mutaciones del gen *SALL4*. Las mutaciones del *HOXA1* dan lugar al Síndrome de *Bosley-Salih-Alorainy/disgenesia cerebral de Atha-*

FIGURA 1. Términos empleados para definir los movimientos oculares respecto al eje facial.



baskan (OMIM 601536), de grave afectación cerebral. Por tanto, deben sospecharse alteraciones de este gen en los pacientes con AD que tengan retraso mental o trastornos producidos por una inervación muscular deficiente (hipoventilación pulmonar, parálisis facial, parálisis de las cuerdas vocales, disfagia). Por otro lado, se han relacionado mutaciones de este gen con una mayor susceptibilidad para el autismo²³, por lo que puede ser interesante estudiar sus variaciones en los niños autistas con AD. Además, se han encontrado mutaciones de este gen en pacientes con hipoplasia unilateral de carótidas, por lo que algunos autores postulan que es necesario realizar una cuidadosa exploración vascular en los pacientes con AD²⁴.

La AD también puede asociarse a sordera neurosensorial como consecuencia de alteraciones del gen *EYA1*, situado en la región 8q13.3. Las mutaciones de este gen dan lugar al *Síndrome Branquio-Oto-renal* (BOR) tipo 1. Sin embargo, los pacientes afectados por dicho síndrome tienen fístulas branquiales y defectos renales que no se describen en los casos descritos anteriormente con mutaciones del gen *HOXA1*. Otras formas alélicas de esta entidad son el *Síndrome Branchio-ótico* (BO) y el *Oto-facio-cervical* (OFC), en las que no hay alteraciones renales.

Por último, la sordera asociada a la AD está también presente en el *Síndrome de Wildervanck* o *Cervico-Óculo-Acústico*. Esta puede ser neurosensorial pero, a diferencia de las alteraciones producidas por mutaciones del gen *HOXA1*, puede ser también conductiva o mixta. El diagnóstico diferencial puede hacerse gracias a que los pacientes tienen una inteligencia normal y a la presencia de la anomalía de Klippel-Feil, consistente en la fusión de las vértebras cervicales, que no aparece en las mutaciones del gen *HOXA1* ni tampoco en el BOR. La mayoría de los casos del Síndrome de Wildervanck son esporádicos y la frecuencia es mu-

cho mayor en mujeres, por lo que se especula con la posibilidad de que podría tener un modo de herencia dominante ligada al X que fuera letal en los varones.

AD y afectación de otros sistemas

En los casos en los que la AD se presente asociada a blefarofimosis, ptosis, epicantus inverso, dismorfia facial (puente nasal ancho, paladar ojival) y alteraciones oculares (microftalmía, coloboma, esotropía y nistagmus) debe de sospecharse el Síndrome de Blefarofimosis, Ptosis y Epicantus inverso (BPES). La forma más frecuente de este síndrome, el tipo I, produce además alteraciones del aparato genital femenino, en especial hipoplasia uterina y atrofia ovárica, que dan lugar a infertilidad y amenorrea secundarias. Dicho subtipo se produce por mutaciones del gen *FOXL2*, situado en la región 3q22-q23, cuya expresión es mayor en el mesénquima de los párpados del embrión en desarrollo y en los folículos del ovario de animales adultos²⁵.

La AD puede presentarse también dentro del espectro Óculo-Aurículo-Vertebral, que es fácilmente reconocible por la microsomía hemifacial. Si bien la mayoría de estos casos son esporádicos, algunos tienen herencia autosómica dominante, por lo que estaría recomendado estudiar cuidadosamente a los familiares de los afectados.

Se ha descrito también la asociación de la AD con displasia del bulbo olfatorio y de genitales, resultando en anosmia e hipogonadismo hipogonadotrópico en el paciente, en una de las formas del Síndrome de Kallmann (OMIM 147950).

AD y alteraciones cromosómicas

Se han descrito casos con AD en diversas alteraciones cromosómicas, como la delección de la región 22q11.2²⁶, la delección "de novo" 1q42-q43²⁷, la delección 4q27-q31²⁸, y en algún caso de monosomía 1p36²⁹. Por ello, debe plantearse la realización del estudio citogenético en los casos en que la AD se presenta asociada a otros defectos y en los que se han descartado todos los cuadros anteriores.

Guías anticipatorias

La detección de estrabismo marcado, tanto en neonatos como en pacientes en edad pediátrica, obliga a excluir la posibilidad de se trate de la AD. El diagnóstico de esta anomalía en pacientes mayores es relativamente sencillo, y no requiere medios sofisticados de exploración oftalmológica ya que basta con hacer una cuidadosa exploración de

TABLA 2

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA AD CON DIFERENTES ENTIDADES CON DEFECTOS MÚLTIPLES

NOMBRE DE LA ENTIDAD	GEN RESPONSABLE	LOCALIZACIÓN	CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES	MODO DE HERENCIA
Síndrome de Okhiro	<i>SALL4</i>	8q13	Malformaciones radiales, hipoplasia tenar y/o hipoplasia/aplasia de pulgares, pulgares trifalángicos, polidactilia preaxial, sordera, anomalías renales y ano imperforado.	AD
Síndrome Oto-oculo-radial	<i>SALL4</i>	8q13.3	Malformaciones radiales, hipoplasia tenar y/o hipoplasia/aplasia de pulgares, pulgares trifalángicos, polidactilia preaxial y trombocitopenia	AD
Disgenesia cerebral de Athabaskan	<i>HOXA1</i>	7p15.3	Sordera neurosensorial, retraso mental, parálisis facial, parálisis de las cuerdas vocales, defectos cardiacos, anomalías craneofaciales	AR
Síndrome Branquio Oto Renal tipo 1	<i>EYA1</i>	8q13.3	Sordera neurosensorial o conductiva, defectos del oído externo y/o interno, fístulas o quistes branquiales, aplasia/hipoplasia renal	AD
Síndrome de Wildervanck	<i>NE</i>	NE	Sordera neurosensorial, conductiva o mixta, anomalía de Klippel-Feil	Esporádico
Síndrome de Blefarofimosis Ptosis Epicantus Inverso tipo 1	<i>FOXL2</i>	3q22-q23	Malformaciones del conducto lagrimal, dismorfias faciales (puente nasal ancho, paladar ojival, orejas de implantación baja o displásica), alteraciones oculares (microftalmía, coloboma, esotropía y nistagmus), en mujeres, alteraciones del aparato genital (hipoplasia uterina y atrofia ovárica).	AD
Espectro Goldenhar	<i>NE</i>	NE	Microsomía hemifacial, deformidades del oído externo, coloboma de párpados, defectos cardiacos, anomalías vertebrales y alteraciones del SNC	Esporádico
Síndrome de Kallmann tipo 2	<i>FGFR1</i>	8p11.2-p11.1	Displasia del bulbo olfatorio, alteraciones genitales, hipogonadismo hipogonadotrópico, anomalías craneofaciales.	AD

la motilidad ocular para observar sus características. Sin embargo, el diagnóstico en recién nacidos resulta complicado debido a la falta de colaboración. Sin embargo, cuando se observa estrabismo en el recién nacido o en el paciente pediátrico de corta edad, se debe tratar de determinar el tipo de estrabismo, ya que si fuera una AD y no se instaura el tratamiento adecuado, se puede desarrollar ambliopía, que es un defecto visual permanente.

Aunque la AD aislada se presenta con más frecuencia de forma esporádica, existen también casos familiares que se heredan de forma autosómica dominante, por lo que es importante realizar una historia familiar completa.

Una vez diagnosticada la AD, se debe realizar una exploración física completa para determinar si el niño presenta otros defectos congénitos, ya que ello puede conducir al diagnóstico de alguno de los síndromes en los que se presenta la AD. Es importante explorar adecuadamente las manos del paciente ya que la afectación radial producida por las mutaciones del gen *SALL4* puede ser mínima. Si la exploración física resulta ser normal, hay que descartar mediante las pruebas oportunas que el niño tenga alteraciones internas, en especial, renales, vertebrales y cardíacas. De especial importancia es la detección de otro de los problemas que con frecuencia se asocian a la AD, como es la sordera para instaurar cuanto antes las medidas oportunas para su tratamiento.

Una vez identificados los defectos asociados a la AD, las siguientes directrices pueden ayudar al diagnóstico:

- La detección, junto a la AD, de defectos en las extremidades, sordera, alteraciones renales y/o del ano debe hacer sospechar una posible mutación del gen *SALL4*.
- La AD acompañada de sordera y retraso mental debe hacer sospechar una mutación del gen *HOXA1*.
- La AD asociada a sordera y a fístulas o quistes branquiales, debe hacer sospechar un Síndrome BOR.
- La AD con alteraciones vertebrales, debe hacer sospechar un Síndrome de Wildervanck.
- La AD junto a alteraciones craneofaciales, se observa en el Síndrome BPES y en el espectro Goldenhar
- La AD, anosmia e hipogonadismo son indicativos del Síndrome de Kallman.

Tanto si las manifestaciones clínicas del niño con AD encajan o no en alguno de los síndromes descritos, siempre debería realizarse un estudio citogenético de alta resolución y, en su caso, con técnicas de citogenética molecular.

Hay que tener en cuenta también que las parálisis oculomotoras, como la AD, pueden ser, en casos excepcionales, un signo de la presencia de tumores y aneurismas intracraniales, por lo que sería necesario descartarlos.

En resumen, una vez diagnosticada la AD, los pasos que se deben seguir son:

- 1) Examen físico general en busca de anomalías asociadas.
- 2) En el caso de que existiesen otros defectos congénitos, realizar el diagnóstico diferencial con, al menos, los síndromes especificados en la tabla 2.
- 3) Si hay otros defectos congénitos, siempre debe realizarse estudio cromosómico y, si es posible, molecular
- 4) Realización de una RMN de la órbita y cerebro para descartar, la presencia de masas o aneurismas que estuvieran afectando a la motilidad ocular.
- 5) Realización de una cuidadosa historia familiar.

En cuanto a los controles periódicos, en todos los casos de estrabismo al nacimiento, se deberán hacer exploraciones oftalmológicas rutinarias cada tres/seis meses, durante los primeros años de vida. En los niños mayores de 12 años y los casos ya intervenidos, revisiones anuales o bi-anuales para vigilar la evolución.

El pronóstico de los casos con AD va a depender tanto del tipo, como del momento en el que se hace el diagnóstico, y de si hay otros defectos congénitos. Los errores de refracción se corrigen con lentes de contacto y la ambliopía con la oclusión del ojo sano. La detección precoz del defecto visual aumenta la probabilidad de que el afectado responda bien al tratamiento y mejora su pronóstico. Sin embargo, en los pacientes que necesitan mantener la cabeza en posiciones anómalas para conseguir una visión binocular (hasta un 30% de los afectados), hay que plantearse la opción del tratamiento quirúrgico o con toxina botulínica, una vez corregidos previamente los defectos de refracción, la anisometropía y la ambliopía. La intervención sobre los músculos de la órbita, no elimina el defecto congénito de inervación responsable de la AD, por lo que los movimientos oculares anormales persistirán pese al tratamiento, pero sí va a mejorar la posición de la cabeza en un importante porcentaje de los casos. La intervención puede realizarse en cualquier momento, pero se recomienda esperar a que el niño tenga 4-5 años, ya que en ese momento puede cooperar más fácilmente y su sistema visual está más preparado para soportar las complicaciones de la intervención quirúrgica, como la disrupción temporal de la visión binocular.

Finalmente, en lo que respecta a los estudios moleculares posibles, hoy en día sólo existe la posibilidad de realizar la confirmación de mutaciones del gen *SALL4*. El estudio de las alteraciones de la región *DURS2* y de los demás genes descritos se realiza exclusivamente dentro del ámbito de la investigación experimental.

Laboratorios donde se estudian algunas de las mutaciones relacionadas con la AD y/o los cuadros con otros defectos en los que aparece

Laboratorios para el diagnóstico molecular de la AD

Children's Hospital Boston

Engle Laboratory
Boston, MA (EEUU)
http://www.childrenshospital.org/cfapps/research/data_admin/Site339/mainpage5339P0.html

Laboratorios europeos para el diagnóstico molecular de las mutaciones del gen SALL4

Unidad de Genética molecular

Hospital Ramón y Cajal.
Pabellón docente. Crtra. de Colmenar km. 9
28034 MADRID (ESPAÑA)
Tel: 913368541/42
Dr. Felipe Moreno. e-mail: fmoreno.hrc@salud.madrid.org

Nottingham Regional Molecular Genetics Service

Molecular Genetics Department - Centre for Medical Genetics
Nottingham University Hospitals NHS Trust (City Hospital)
Hucknall Road
NOTTINGHAM NG5 1PB (REINO UNIDO)

Laboratoire de biochimie et biologie moléculaire

Pôle de biologie pathologie - Hormonologie, Métabolisme-Nutrition, Oncologie
CHRU - Eurasanté
59037 LILLE CEDEX (FRANCIA)

Erasmus Medisch Centrum Rotterdam

Klinische Genetica, sectie DNA-diagnostiek
Erasmus Medisch Centrum Rotterdam
Dr. Molewaterplein 50
3015 GE ROTTERDAM (HOLANDA)

Praxis für Humangenetik Freiburg - Prof. Dr. med. Jürgen Kohlhase

Praxis für Humangenetik / Center for Human Genetics Freiburg
Heinrich-von-Stephan-Str. 5
79100 FREIBURG (ALEMANIA)

Abteilung Molekulargenetik

Institut für Medizinische Genetik
Charité - Universitätsmedizin Berlin (CVK)
Augustenburger Platz 1
13353 BERLIN (ALEMANIA)

Para más información sobre centros donde se realizan diagnósticos moleculares:

<http://www.orpha.net>
<http://www.eddnl.com>
<http://www.genetests.org>

Definiciones de términos relacionados con la AD

- **Abducción:** movimiento ocular lateral alejándose del plano medio. Mirada hacia el lado contrario de la nariz.
- **Adducción:** movimiento ocular lateral acercándose del plano medio. Mirada hacia la nariz.
- **Ambliopía (ojo vago):** Disminución de la agudeza visual de un ojo, sin que exista una lesión orgánica que la justifique. Sus causas más comunes son el estrabismo, la hipermetropía, la miopía y el astigmatismo. El ojo más usado se vuelve dominante y tiene una visión normal, mientras que el ojo no favorecido es ignorado por el cerebro para evitar un conflicto entre las imágenes diferentes percibidas por ambos ojos. En consecuencia, el sistema visual del ojo no preferido no se desarrolla de manera apropiada en el cerebro.
- **Esotropía (estrabismo convergente o interno):** Forma de no alineación ocular caracterizada por la convergencia excesiva de los ejes visuales, que produce la apariencia de "ojos cruzados".
- **Estrabismo:** desviación del alineamiento de un ojo en relación al otro, que impide que fijen la mirada en un mismo punto, lo que ocasiona una visión binocular incorrecta que puede afectar a la percepción de la profundidad
- **Exotropía (estrabismo divergente o externo):** Ausencia de alineación ocular en la que los ejes visuales divergen.

Agradecimientos

A la Dra. María Luisa Martínez-Frías por sus enriquecedores comentarios y sugerencias durante la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. Sinclair WW. Abnormal associated movements of the eyelids. *Ophthalmol Rev.* 1895;14:307.
2. Bahr K. Vorstellung eines Falles von eigenartiger Muskelanomalie eines Auges Ber Dtsch. Ges Ophthalmol. 1896;25:334.
3. Stilling J, Bergmann JF. Untersuchungen über die Entstehung der Kurzsichtigkeit. Wiesbaden. 1887;13.
4. Turk S. Bemerkungen zu einem Falle von Retraction des Auges. *Cbl Pract Augenheilk.* 1899;23:14.
5. Wolff J. The occurrences of retraction movements of the eyeball together with congenital defects in the external ocular muscles. *Arch Ophthalmol.* 1900;29:297.
6. Duane A. Congenital deficiency of abduction associated with impairment of adduction, retraction movements, contractions of the palpebral fissure and oblique movements of the eye. *Arch. Ophthalmol.* 1905;34:133-159.
7. Appukuttan B, Gillanders E, Juo SH, Freas-Lutz D, Ott S, Sood R, Van Auken A, Bailey-Wilson J, Wang X, Patel RJ, Robbins CM, Chung M, Annett G, Weinberg K, Borchert MS, Trent JM, Brownstein MJ,

- Stout JT. Localization of a gene for Duane retraction syndrome to chromosome 2q31. *Am J Hum Genet.* 1999;65:1639-1646.
8. Mohan K, Sharma A, Pandav SS. Differences in epidemiological and clinical characteristics between various types of Duane retraction syndrome in 331 patients. *J AAPOS.* 2008;Aug 22.
 9. Wabbels BK, Kohlhasse J, Lorenz B. Clinical and molecular genetic findings in isolated sporadic Duane syndrome. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2004;22:849-53.
 10. Huber A. Electrophysiology of the retraction syndromes. *Br J Ophthalmol.* 1974;58(3):293-300.
 11. Miyake N, Chilton J, Psatha M, Cheng L, Andrews C, Chan WM, Law K, Crosier M, Lindsay S, Cheung M, Allen J, Gutowski NJ, Ellard S, Young E, Iannaccone A, Appukuttan B, Stout JT, Christiansen S, Ciccarelli ML, Baldi A, Campioni M, Zenteno JC, Davenport D, Mariani LE, Sahin M, Guthrie S, Engle EC. Human CHN1 mutations hyperactivate alpha2-chimaerin and cause Duane's retraction syndrome. *Science.* 2008;321(5890):839-43.
 12. Gurwood AS, Terrigno CA. Duane's retraction syndrome: literature review. *Optometry.* 2000;71(11):722-6.
 13. Kim JH, Hwang, JM. Presence of the abducens nerve according to the type of Duane's retraction syndrome. *Ophthalmology.* 2005;112:109-113.
 14. Vincent C, Kalatzis V, Compain S, Levilliers J, Slim R, Graia F, de Lurdes Pereira M, Nivelon A, Croquette MF, Lacombe D, Vigneron J, Helias J, Broyer M, Callen DF, Haan EA, Weissenbach J, Lacroix B, Bellane-Chantelot C, Le Paslier D, Cohen D, Petit C. 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.* 1994;3:1859-1866.
 15. Calabrese G, Stuppia L, Morizio E, Franchi PG, Pompetti F, Mingarelli R, Marsilio T, Rocchi M, Gallenga PE, Palka G, Dallapiccola B. Detection of an insertion deletion of region 8q13-q21.2 in a patient with Duane syndrome: implications for mapping and cloning a Duane gene. *Europ J Hum Genet.* 1998;6:187-193.
 16. Rohr J, Gauthier G. Bilateral meningiomas of the optic nerves associated with partial unilateral Duane's syndrome. *Rev Neurol (Paris).* 1984;140(11):637-41.
 17. Kivlin JD, Lundergan MK. Acquired retraction syndrome associated with orbital metastasis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1985;22(3):109-12.
 18. Verma MJ, Faridi MM. Ocular motility disturbances (Duane retraction syndrome and double elevator palsy) with congenital heart disease, a rare association with Goldenhar syndrome--a case report. *Indian J Ophthalmol.* 1992;40(2):61-2.
 19. Brodsky MC, Boop FA. Fourth ventricular ependymoma in a child with Duane retraction syndrome. *Pediatr Neurosurg.* 1997;26(3):157-9.
 20. Salmon D, Glatt P, Raspiller A, Reny A. Wildervanck's syndrome and congenital rubella. *Rev Otoneuroophthalmol.* 1979;51(2):173-7.
 21. Miller MT. Thalidomide embryopathy: a model for the study of congenital incomitant horizontal strabismus. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1991;89:623-74.
 22. Tischfield MA, Chan WM, Grunert JF, Andrews C, Engle EC. HOXA1 mutations are not a common cause of Duane anomaly. *Am J Med Genet.* 2006;140A:900-902.
 23. Ingram JL, Stodgell CJ, Hyman SL, Foglewicz DA, Weitkamp LR, Rodier PM. Discovery of allelic variants of HOXA1 and HOXB1: genetic susceptibility to autism spectrum disorders. *Teratology.* 2000;62:93-405.
 24. Bosley TM, Salih MA, Alorainy IA, Oystreck DT, Nester M, Abu-Amero KK, Tischfield MA, Engle EC. Clinical characterization of the HOXA1 syndrome BSAS variant. *Neurology.* 2007;69(12):1245-53.
 25. Cocquet J, Pailhoux E, Jaubert F, Servel N, Xia X, Pannetier M, De Baere E, Messiaen L, Cotinot C, Fellous M, Veitia RA. Evolution and expression of FOXL2. (Letter) *J Med Genet.* 2002; 39:916-922.
 26. Versteegh FG, von Lindern JS, Kemper J, Eichhorn E, Simonsz HJ, Wouters CH. Duane retraction syndrome, a new feature in 22q11 deletion syndrome? *Clin Dysmorphol.* 2000; 9:135-7.
 27. Kato Z, Yamagishi A, Kondo N. Interstitial deletion of 1q42.13-q43 with Duane retraction syndrome. *J AAPOS.* 2007;11:62-4.
 28. Chew CK, Foster P, Hurst JA, Salmon JF. Duane's retraction syndrome associated with chromosome 4q27-31 segment deletion. *Am J Ophthalmol.* 1995;119:807-9.
 29. Neal J, Apse K, Sahin M, Walsh CA, Sheen VL. Deletion of chromosome 1p36 is associated with periventricular nodular heterotopia. *Am J Med Genet A.* 2006;140(15):1692-5.