

# Alteraciones del sistema nervioso central asociadas a fibrosis congénita de músculos extraoculares

Silvia Moguel-Ancheita,\* Wendolyn Rodríguez-Garcidueñas\*\*

## Resumen

**Objetivo:** Describir las alteraciones del sistema nervioso central asociadas a dismorfogenesias de los nervios craneales.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo, observacional, transversal y descriptivo de pacientes con estrabismo por fibrosis congénita de los músculos extraoculares, atendidos entre enero de 2001 y enero de 2006. Fueron identificadas las lesiones neurológicas y se analizó su asociación.

**Resultados:** Todos los pacientes tuvieron estrabismos fibróticos. Se incluyeron 16 pacientes, nueve hombres y siete mujeres. Las lesiones neurológicas asociadas fueron anomalías de cuerpo calloso, cortipatía severa con sordera, epilepsia, cavum vergae, nistagmo, quiste subaracnoidal occipital e hidrocefalia. Se demostró retraso psicomotor en 56 % de los pacientes. Se identificaron malformaciones congénitas como trigonocefalia, camptodactilia, hipoplasia facial, implantación baja de orejas. La ptosis palpebral se encontró en 81 % de los casos. El estrabismo más frecuente fue la exotropía (56 %) seguida de hipotropía (37.5 %), hypertropía (18.7 %), anisotropía en "A" (18.7 %) y endotropía (6.25 %). Los nervios craneales afectados fueron el III (93.75 %), VI (6.25 %) y VII (6.25 %); además, se encontró lesión a II nervio en 50 %.

**Conclusiones:** La falla en los estadios tempranos del desarrollo del sistema nervioso central puede provocar estrabismo paralítico que secundariamente puede manifestarse como estrabismo fibrótico que afecta músculos y tejidos orbiculares, por lo que el término más apropiado sería "estrabismo fibrótico congénito como causa de dismorfogenesia de los nervios craneales". Encontramos alta incidencia de retraso psicomotor y alteraciones neurológicas. Es importante la rehabilitación temprana y multidisciplinaria en estos pacientes.

**Palabras clave:** Síndrome de Fells, fibrosis de músculos extraoculares, estrabismo.

## Summary

**Objective:** We undertook this study to describe central nervous system (CNS) abnormalities associated with congenital cranial dysinnervation disorders (CCDD).

**Methods:** This was a retrospective, observational, transversal and descriptive study including patients with congenital fibrotic strabismus. We analyzed clinical files of patients from 2001 to 2006. Neurological lesions were reported.

**Results:** Restrictive strabismus was demonstrated in all cases. Sixteen patients were included: nine males and seven females. Different neurological lesions were reported: corpus callosum anomalies, severe cortipathy, epilepsy, cavum vergae, nystagmus, occipital subarachnoid cyst, and hydrocephalus. Mental retardation was reported in 56% of patients. Different malformations were reported: genital malformations, trigonocephalus, camptodactyly, mild facial hypoplasia, low set ears, and agenesis of left ear. Blepharoptosis was present in 81% of patients. The most frequent form of strabismus was exotropia (56%), hypotropia in 37.5%, hypertropia 18.7%, "A" pattern 18.7%, and esotropia in 6.25%. Affection was cranial nerve III, 93.75%; cranial nerve VI, 6.25%; cranial nerve VII, 6.25%; and lesion to cranial nerve II in eight cases (50%).

**Conclusions:** We have suggested that failure in early stages of embryology of the CNS can lead to the development of paralytic strabismus and generate secondary fibrotic changes, not only in muscle structures but also in other orbital tissues. That is the reason why we have used the term "congenital fibrotic strabismus" to report cases included in CCDD. We have demonstrated the strong association of mental retardation and neurological alterations. Multidisciplinary rehabilitation is relevant for these patients.

**Key words:** Fells syndrome, extraocular muscle fibrosis, strabismus.

## Introducción

Las dismorfogenesias de los nervios craneales constituyen estrabismos sindromáticos con alteraciones severas en el desarrollo de los nervios craneales; incluyen el síndrome de Duane, de Moebius, parálisis de la mirada horizontal congénita y fibrosis de los músculos extraoculares. Las alteraciones en el sistema nervioso central ocurren en fases embrionarias tempranas impidiendo la adecuada diferenciación del rombencéfalo o de estructuras mesencefálicas para la formación de los nervios craneales y sus

\* Jefa del Departamento de Estrabismo.

\*\* Médico residente de Oftalmología.

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, México, D. F.

*Solicitud de sobretiros:*

Silvia Moguel-Ancheita. San Francisco 1626-605, Col. Del Valle, Del. Benito Juárez, 03100 México, D. F.

Tel. y fax: (55) 5524 2750. E-mail: smoguel@prodigy.net.mx

Recibido para publicación: 16-01-2008

Aceptado para publicación: 26-09-2008

motoneuronas. Se han descrito diversas mutaciones genéticas asociadas a inadecuado desarrollo de los componentes nerviosos.<sup>1-3</sup>

La variedad de presentación de la fibrosis de músculos extraoculares es muy amplia y dependerá del nervio craneal mayormente afectado, del grado de afectación para cada ojo y de las anomalías neurológicas asociadas.<sup>4</sup>

La posibilidad de que los cuadros de fibrosis de los músculos extraoculares se originen de una disgenesia neurológica permite establecer su asociación con diversas anomalías del sistema nervioso central, sin embargo, las diferentes variedades de fibrosos no conservan un patrón específico.<sup>5</sup>

En este estudio analizamos las lesiones neurológicas asociadas en pacientes con dismorfogenesias de los nervios creaneales.

## Material y métodos

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo, observacional, transversal y descriptivo de pacientes con estrabismo fibrótico diagnosticado como dismorfogenesia de los nervios craneales. Se analizaron los expedientes de los pacientes diagnosticados del 1 de enero de 2001 al 1 de enero de 2006 en un centro médico de concentración nacional de tercer nivel de atención de salud, con población de nivel socioeconómico medio. Se incluyeron pacientes con estrabismos cuya característica fuera fibrosis de músculos extraoculares congénita. Fueron excluidos pacientes con estrabismo fibrótico por otras causas, posquirúrgico, traumático, hipertiroides. No se incluyeron pacientes con síndrome de Duane, Brown o Moebius. Se analizaron antecedentes perinatales, alteraciones genéticas, alteraciones de sistema nervioso central y retraso del desarrollo psicomotor.

## Resultados

Fueron incluidos 16 pacientes con estrabismo fibrótico congénito, nueve hombres y siete mujeres. Las lesiones neurológicas diagnosticadas fueron alteración de cuerpo calloso en tres casos, cortipatía en dos, epilepsia en dos, y *cavum vergae*, nistagmo, quiste occipital subaracnideo e hidrocefalia en un caso cada una. El retraso del desarrollo psicomotor se demostró en 56 % (nueve pacientes). Se asociaron malformaciones congénitas: urogenitales, trigonocefalia, camptodactilia, hipoplasia hemifacial, inserción baja de orejas, así como alteraciones cromosómicas en tres casos: síndrome de Down en dos y cromosomopatía 9 en uno. La blefaroptosis se diagnosticó en 81 % (13 pacientes). Hubo fenómeno de retracción ocular en tres pacientes, dos con movimientos hacia arriba en el intento de abducción. El estrabismo más frecuente fue la exotropía (56 %); le siguieron la hipotropía (37.5 %), la hipertropía (18.7 %), la anisotropía en "A" (18.7 %) y la endotropía (6.25 %). El nervio craneal más afectado fue el III, en 93.75 %, y le siguieron el VI en 6.25 % y el VII en 6.25 %;

hubo evidente lesión al II nervio en 50 % de los casos. Los pacientes se describen a continuación:

- *Caso 1.* Niña de un año de edad con antecedente de hipoxia neonatal, hidrocefalia no comunicante compensada y atrofia parcial de nervio óptico; retraso del desarrollo psicomotor moderado, posición compensadora de la cabeza con mentón arriba, ptosis bilateral e hipotropía, incapacidad para movimientos verticales. Ante la instrucción de elevación se observaba convergencia en el mismo plano horizontal, y ante la instrucción de mirada abajo realizaba divergencia, con fenómeno de movimiento simulando un patrón en "A" descrito por Fells y Waddel. En la exploración quirúrgica se encontró restricción en movimientos verticales, inserción anómala de los cuatro músculos rectos a 10 mm del limbo en ambos ojos. Se realizó retroinserción de 6 mm de los rectos inferiores en ambos ojos y retroinserción de los oblicuos superiores, con lo que hubo mejoría respecto a la hipotropía y la posición compensadora de la cabeza; la divergencia en "A" disminuyó 50 % (figura 1).
- *Caso 2.* Niño de cuatro años de edad con hipoplasia de cuerpo calloso, microgenitalia, cortipatía derecha con hipoacusia severa derecha, capacidad auditiva izquierda normal, retraso leve del desarrollo psicomotor. El paciente tenía exotropía congénita importante sin movimientos de aducción ni elevación, parálisis facial bilateral, visión 20/200 bilateral y leucomas corneales por exposición. Al año de edad fue sometido a retroinserción amplia de ambos rectos laterales y fijación de recto medial a pliegues semilunares (carunculopexia bilateral). La exotropía mejoró parcialmente (figura 2).
- *Caso 3.* Niño de cinco años de edad con hipertropía congénita en ojo derecho, sin movimientos, ptosis palpebral derecha. Ojo izquierdo normal. Agudeza visual: ojo derecho, 20/40;



**Figura 1.** Caso 1. Síndrome de Fells. A) Antes de la cirugía. B) Despues de la cirugía.



A



B

**Figura 2.** Caso 2. Parálisis facial y exotropía por daño a III nervio bilateral. A) Antes de la cirugía. B) Despues de carunculopexia bilateral.

ojo izquierdo, 20/20. En la exploración se encontró importante restricción del área temporal y superior. Se realizó liberación de tejidos fibrosos y retroinserción de músculos recto lateral y superior, se agregó carunculopexia de recto medial y se aplicó rienda al párpado derecho. Se obtuvo mejor posición al frente.

- **Caso 4.** Niña de 10 años de edad con síndrome de Down, retraso del desarrollo psicomotor moderado, endotropía de gran magnitud, restrictiva, con limitación severa de los movimientos verticales y horizontales en ambos ojos. Miope alto de -12.00 esférico (esf) en ambos ojos; capacidad visual: ojo derecho, cuenta dedos a 1 m; ojo izquierdo, 20/60. En la cirugía se identificó gran restricción para mover el ojo hacia la línea media, se realizó retroinserción amplia de rectos mediales y fijación del recto lateral al periostio externo con banda de silicón en ambos ojos. Se logró mejor posición al frente solo del ojo izquierdo (figura 3).
- **Caso 5.** Niño de seis meses de edad con hipoplasia de cuerpo calloso, retraso del desarrollo psicomotor moderado, con cortipatía y agenesia de pabellón auricular izquierdo y alteraciones de movimiento vertical: el ojo derecho con deficiencia de depresión leve y el izquierdo con deficiencia severa de elevación y ptosis palpebral izquierda. Se realizó retroinserción de músculo recto inferior izquierdo únicamente, mejorando la posición del ojo izquierdo en la línea media, sin elevación (figura 4).
- **Caso 6.** Niño de 12 años de edad, con ptosis palpebral bilateral, ambos ojos en hipotropía, posición compensadora de la cabeza con mentón arriba, sin movimientos verticales pero horizontales conservados. Con fibrosis de músculos rectos



**Figura 3.** Caso 4. Endotropía restrictiva severa.

inferiores que fueron retrnsertados a 8 mm en ambos ojos, obteniendo mejoría de la posición compensadora de la cabeza al frente, sin movimientos hacia arriba.

- **Caso 7.** Niño de cuatro años de edad con ptosis palpebral congénita de ambos ojos, mayor en ojo derecho, con posición compensadora de la cabeza mentón arriba para fijar con el ojo derecho que se encuentra en hipotropía y exotropía. El ojo derecho no eleva en aducción y en abducción realiza movimiento rápido de elevación y retracción con mayor caída del párpado, en el movimiento de depresión realiza divergencia con deficiencia de depresión en abducción y deprime en aducción con aparente hiperfunción de oblicuos superiores. El ojo izquierdo se encuentra en hipertropía, aunque está limitada la elevación y la depresión. Se realiza retroinserción de recto lateral e inferior de ojo derecho y fasciotenectomía de ambos oblicuos superiores. Visión 20/30 en ambos ojos.
- **Caso 8.** Niño de cinco años de edad con ptosis de ojo izquierdo. Ortoposición al frente con limitación de elevación de ojo izquierdo, ojo derecho con movimientos normales. Se realizó únicamente cirugía para ptosis. Refracción esférica +7.25, capacidad visual posterior a rehabilitación, 20/30 bilateral.
- **Caso 9.** Paciente de 20 años de edad, con antecedente de hipoxia al nacimiento, agenesia de cuerpo calloso, *cavum vergae* del sexto ventrículo. Retraso del desarrollo psicomotor moderado, nistagmo horizontal, exotropía al frente de gran magnitud (90 dioptrías prismáticas), micropapilas con atrofia parcial de II nervio y con persistencia de fibras de mielina.



**Figura 4.** Caso 5. Hipoplasia de cuerpo calloso, agenesia de oído, ausencia de elevación en ojo izquierdo.

Se realizó liberación de tejidos fibróticos en áreas laterales con retroinserción amplia de ambos rectos laterales que estaban inelásticos y atróficos, y se agregó resección de rectos mediales con fijación de rectos mediales al periostio con bandas de silicon, las cuales se liberaron ante la recidiva fibrosa; continúa con exotropía de 30 dioptrías prismáticas. Defecto refractivo esférico de -3.00, con agudeza visual de 20/80 bilateral.

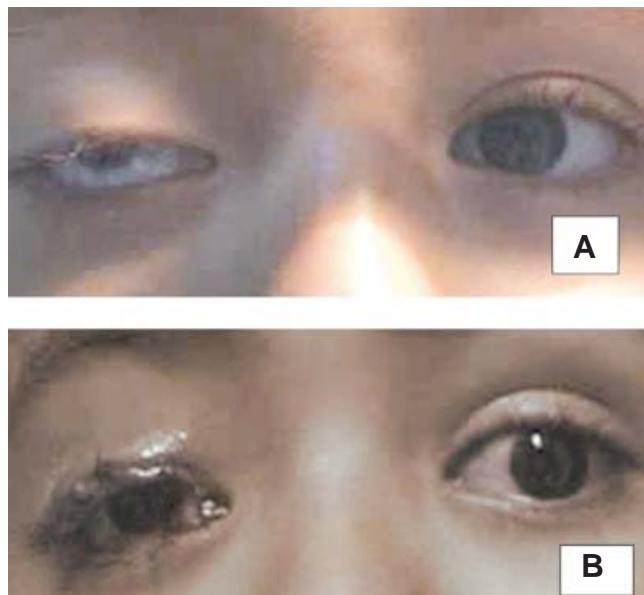
- *Caso 10.* Niña de cinco meses de edad con síndrome de Down, prematura de 32 semanas de gestación. Al frente se observaba nistagmo horizontal con posiciones derechas, pero con anomalías de movimientos severos, limitación de aducción leve y limitación de abducción, más importante en ambos ojos con retracción y movimiento anómalo hacia arriba con cierre palpebral. Atrofia parcial de II nervio craneal bilateral. Se encontraron rectos laterales desplazados abajo y bandas fibrosas perimusculares. Se realizó retroinserción de rectos laterales con división del vientre en Y (canastilla), así como retroinserción de rectos mediales. Al frente se encontró en ortoposición, pero la retracción solo mejoró parcialmente (figura 5).
- *Caso 11.* Niña de un año de edad con ptosis bilateral, hipotropía de ambos ojos con exotropía grande. Se realizó retroinserción de ambos músculos rectos inferiores y ambos rectos laterales.
- *Caso 12.* Niña de 11 años, con ptosis de ojo derecho, hipotropía derecha y exotropía con limitación de elevación y abducción y con divergencia en depresión. Fue diagnosticada con parálisis monocular de elevadores. Se realizó cirugía para liberar área de restricción en zona inferior. Se realizó retroinserción de recto inferior, recto lateral y rienda palpebral derecha. Se obtuvo buena posición al frente con persistencia de la limitación de elevación. Visión 20/20 en ambos ojos.
- *Caso 13.* Adolescente femenina de 15 años de edad con epilepsia, exotropía izquierda de 12 dioptrías, sin aducción y con limitación de depresión. Se realizó retroinserción de recto lateral, resección de recto medial y miotomía marginal doble



**Figura 5.** Caso 10. Paciente con síndrome de Down, con retracción y elevación anormal en el intento de abducción en ambos ojos.

de recto superior izquierdo. Si bien inicialmente hubo mejoría de la posición, regresó a la misma exotropía al año siguiente. Visión en ojo derecho de 20/20 y en ojo izquierdo de 20/70.

- *Caso 14.* Adolescente masculino de 17 años de edad, con epilepsia refractaria a tratamiento, delección del brazo corto del cromosoma 9, trigonocefalia, implantación baja de orejas, hipoplasia malar, camptodactilia, retraso del desarrollo psicomotor moderado. Visión de 20/40 en ambos ojos, con atrofia parcial de nervios ópticos. Exotropía importante con limitación de movimientos horizontales hacia ambos lados y con restricción en ambas zonas temporales. Sin respuesta al tratamiento con toxina botulínica; no aceptó cirugía.
- *Caso 15.* Niña de cuatro años de edad, visión de 20/30, retraso del desarrollo psicomotor moderado, disartria, quiste subaracnoidal occipital. Con ptosis palpebral derecha, hipertropía y exotropía izquierda, con limitación de elevación y depresión en ambos ojos y limitación de aducción en ojo izquierdo. Se realizó retroinserción de recto lateral y resección de recto medial izquierdo y retroinserción de recto inferior derecho.
- *Caso 16.* Niño de cuatro años de edad con ptosis palpebral derecha, hipertropía y exotropía de ojo derecho; en el intento de movimientos del ojo derecho, retracción y mayor ptosis. Ojo izquierdo sano. Se disecó área superior de ojo derecho con liberación de tejidos fibrosos, retroinserción de recto superior y recto lateral más fijación de recto medial a pliegue semilunar (carunculopexia), y rienda palpebral. Visión en ojo derecho de 20/70 y en ojo izquierdo de 20/20 (figura 6).



**Figura 6.** Caso 16. Hipertropía restrictiva derecha. A) Antes de la cirugía. B) Después de carunculopexia.

## Discusión

Las alteraciones en el desarrollo de los nervios craneales pueden provocar diversidad de cuadros estrabológicos, con o sin desviaciones, diferentes grados de limitaciones de movimientos y movimientos anómalos aberrantes. Pueden ser cuadros simétricos o asimétricos y acompañarse de lesiones congénitas diversas que afectan estructuras cercanas como párpados o malformaciones de otros elementos en la misma etapa de desarrollo. La inadecuada formación de la vía neural y motoneuronas puede conducir a mal desarrollo de las estructuras musculares, que requieren estímulo y pérdida de sus características elásticas para convertirse en cuadros fibróticos. Así mismo, la malformación neural puede comprometer elementos del sistema nervioso central, por lo que es posible observar asociación entre estos estrabismos paralíticos-fibróticos y daño cerebral de diferente tipo y magnitud.

Se han descrito dos mecanismos en la disgenesia de los nervios craneales: el primero por fallo en el desarrollo de los núcleos y el establecimiento de las conexiones de sus motoneuronas, que pueden ocurrir por causas teratogénicas o factores genéticos, el ejemplo clásico es el síndrome de Duane con ausencia de los núcleos del VI nervio craneal; el segundo mecanismo involucra defectos genéticos en el transporte axonal de moléculas necesarias para el desarrollo y función de los músculos, el cual se ha atribuido a fibrosis de los músculos extraoculares, en el que parece haber un defecto de la quinesina axonal causada por mutaciones en KIF21A, en donde los estudios demuestran ausencia de la división superior del III nervio y su neurona motora. Han sido descritos movimientos anormales por dirección aberrante neuronal en las fibrosis de los músculos extraoculares, se ha informado divergencia sinergística, anomalía de Marcus Gunn, así como el intento de abducción de un ojo, un movimiento de abducción, intorsión y depresión en el ojo sinquínético.<sup>6</sup>

En el presente estudio se reseñan 16 pacientes con estrabismo fibrótico congénito. Estos cambios fibrosos se demostraron no solo en las estructuras musculares sino también en otros tejidos oculares, incluyendo la cápsula de Tenon, y se encontraron bandas fibrosas en algunos casos.

Las limitaciones de movimiento y los movimientos anormales con retracción pueden ser causados por el cuadro restrictivo y por los daños del tallo cerebral y núcleos de coordinación de movimiento, así como por inervaciones aberrantes.

El manejo de la causa restrictiva consiste en la liberación amplia de estos tejidos, aunada a retrocesos musculares de esta zona más los reforzamientos musculares de los antagonistas, sin embargo, frecuentemente esto resulta insuficiente con recidiva de la fibrosis, por lo que hemos sugerido el empleo de técnicas de fijación o implantes para oponer una fuerza importante a la fibrosis. Preferimos realizar carunculopexia (fijación del recto medial a la carúncula o al pliegue semilunar) para resolver la exotropía, y fijación del recto lateral al periostio externo con banda de silicona para solucionar la endotropía. En pacientes coopera-

dores es recomendable emplear anestesia tópica para realizar la cirugía, ya que permite evaluar las funciones musculares y el efecto de las técnicas en los músculos, dado que estos pacientes responden de manera inesperada a las técnicas quirúrgicas convencionales.

En 2005 reseñamos las anomalías encontradas en dos pacientes con síndrome de Fells-Waddel, explicando la inervación aberrante de la rama inferior de la división inferior del III nervio al músculo recto lateral que genera el fenómeno de divergencia en el intento de depresión y de convergencia al de elevación, y la participación parcial de los músculos oblicuos superiores en esta fenomenología.<sup>7-11</sup> Parte de ello lo demuestra Demer en imágenes de resonancia magnética.<sup>12</sup> En general, las alteraciones morfológicas ocurren más frecuentemente en músculos inervados por el III nervio, sin embargo, hemos descrito también el recto lateral localizado a 10 mm del limbo en los pacientes con fibrosis de los músculos extraoculares 1. También ha sido más frecuente que los movimientos aberrantes dependan más de la rama inferior de la división inferior del III nervio, sin bien en el caso 10 el intento de abducción provocaba un movimiento rápido (disparo) con elevación y retracción severa de ambos ojos, lo cual podría corresponder a inervación aberrante de la rama superior del III nervio al músculo recto lateral.

Se ha encontrado alta incidencia de lesión al II nervio craneal, lo que sugiere que la dismorfogenesia puede afectar cualquier elemento neurológico. El daño a los tractos nerviosos, motoneuronas, interneuronas y núcleos puede estar presente en diversos grados, y reflejarse en signos de estrabismo paralítico como oftalmoplejia internuclear, afectando vías como el fascículo longitudinal medial. El paciente 13 tenía estrabismo pequeño no correspondiente a limitación de aducción severa y en el paciente 5 estaba prácticamente en ortoposición con falla severa de elevación en un ojo.

Es posible que al haber una falla de desarrollo neuronal en etapas tempranas de la embriogénesis existan también anomalías neurológicas. Dentro de las señaladas está la agenesia de cuerpo calloso, estructura originada hacia la semana 12 de gestación, y de la placa comisural posterior, cuya función es conectar áreas corticales especialmente importantes en la transferencia de información asociativa para la coordinación visuomotora.<sup>13,14</sup> La interferencia en el desarrollo de vías de conexión podrá generar síndromes de desconexión, como se observó en el paciente 9: tenía dificultad para seguir las instrucciones y el simple intento de realizar los movimientos horizontales hacia un lado empeoraba el nistagmo; desviaba los ojos al lado contrario al indicado.

Se identificó alta incidencia de retraso del desarrollo psicomotor como efecto secundario de las diferentes alteraciones neurológicas, lo que hace imperioso que los pacientes sean atendidos de manera multidisciplinaria para una mejor rehabilitación. La presencia de malformaciones de otros sistemas puede estructurar cuadros sindromáticos con los estrabismos fibrosos que deberán ser estudiados.

## Conclusiones

La falla en los estadios tempranos embriológicos del sistema nervioso central puede provocar anomalías neurológicas variadas asociadas a estrabismo secundario a dismorphogenesias de los nervios craneales. Este estrabismo tendrá características paralíticas y restrictivas secundariamente. Las alteraciones fibrosas afectan no solo las estructuras musculares sino también otros tejidos orbitarios, por lo que la disección de los mismos es importante pero frecuentemente debe agregarse cirugía de fijación periosteal o caruncular para oponer una fuerza al área fibrosa.

Hemos demostrado la alta asociación de lesiones neurológicas, retraso del desarrollo psicomotor y otras malformaciones congénitas en los casos de estrabismo fibroso congénito, lo que implica que el manejo deberá ser siempre multidisciplinario.

## Referencias

1. Traboulsi EI. Congenital abnormalities of cranial nerve development: overview, molecular mechanisms, and further evidence of heterogeneity and complexity of syndromes with congenital limitation of eye movements. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2004;102:373-388.
2. Prieto-Díaz J, Souza-Dias C. Fibrosis orbitaria. Estrabismo. Buenos Aires: Ediciones Científicas Argentinas; 2005. pp. 466-475.
3. Fells P, Waddell E, Alvares M. Progressive exaggerated A pattern strabismus with presumed fibrosis of extraocular muscles. In: Reinecke RD, ed. Strabismus II, Proceedings of the 4th Meeting of the International Strabismological Association. Asilomar. Orlando: Grune & Stratton; 1984. p. 335.
4. Engle E. The genetic basis of complex strabismus. *Pediatr Res* 2006;59:343-347.
5. Pieh C, Goebel HH, Engle EC, Gottlob I. Congenital fibrosis syndrome associated with central nervous system abnormalities. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003;241:546-553.
6. Wai-Man C, Andrews C, Dragan L, Fredrick D, Armstrong L, Lyons C, et al. Three novel mutations in KIF21A highlight the importance of the third coiled-coil stalk domain in the etiology of CFEOM 1. *BMC Genet* 2007;8:1-6.
7. Castanera de Molina A. Surgical correction of the syndrome of "progressive exaggerated A pattern strabismus with presumed fibrosis of extraocular muscles". *Bin Vis S Q* 1990;5:201-207.
8. Gómez de Liaño P, Ortega-Usobiaga J, Moreno-García B, Merino-Sanz P. Fells-Waddel-Rodrigues syndrome. In: Jan-Tjeerd de Faber, ed. Transactions 26th Meeting of European Strabismological Association. Barcelona: Swets & Zeitlinger; 2000. pp. 51-54.
9. Jaafar MS, Traboulsi E. Congenital fibrosis of the extraocular muscles. In: Rosenbaum AL, ed. Clinical Strabismus Management. Philadelphia: WB Saunders; 1999. pp. 363-369.
10. Castiella JC, Anguiano M. Síndrome de Fells-Waddel-Rodríguez. Seminario mensual de Oftalmología. España: Universidad de Valladolid; 2001. pp. 1-5.
11. Moguel S, Galán A, Castiella JC. Síndrome de Fells-Waddel. *Arch Chil Oftalmol* 2006;63:271-276.
12. Demer JL, Clark RA, Engle E. Magnetic resonance imaging evidence for widespread orbital dysinnervation in congenital fibrosis of extraocular muscles due to mutations in KIF21A. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:530-539.
13. Zaldíbar BB, Ruiz TB, Basterrechea TJI, Bermejo de Torres-Solanot MC. Rehabilitación psicomotriz en la agenesia del cuerpo calloso. *Rehabilitación* 1999;33:236-242.
14. Antonini A, Berlucchi G, Marzi CA, Sprague JM. Importance of corpus callosum for visual receptive fields of single neurons in cat superior colliculus. *J Neurophysiol* 1979;42:137-152.