

## Revisión

---

### ¿Por qué se fibrosan los músculos extraoculares?

*Why are the extraocular muscles fibrous?*

Andrea Molinari<sup>1</sup>

Hospital Metropolitano, Quito – Ecuador

#### Resumen

El alto grado de especialización de los músculos extraoculares, los hace especialmente susceptibles a noxas externas como inflamaciones, reacciones autoinmunes, acción tóxica de anestésicos locales y alteraciones en la inervación durante su desarrollo embrionario. En este artículo se discuten los distintos mecanismos fisiopatológicos por los cuales estos factores producen daño en las fibras de los músculos extraoculares y llevan a cambios fibróticos en los mismos.

**Palabras clave:** *Fibrosis congénita músculos extraoculares, fibrosis adquiridas, fibrosis iatrogénicas, miositis ocular.*

#### Summary

Extraocular muscles are exceptionally specialized, this fact makes them very susceptible to external factors like inflammation, autoimmune reactions, local anesthetic toxicity and innervation anomalies that occur during embryogenesis. This paper discusses the different mechanisms that produce fibrotic changes to the extraocular muscles.

**Keywords:** *Congenital fibrosis of the extraocular muscles, Acquired extraocular muscles fibrosis, iatrogenic fibrosis, ocular myositis.*

---

#### Introducción

Los músculos extraoculares están constituidos por un tejido muscular altamente especializado que permite que su contracción produzca un movimiento rápido y preciso. Su alto grado de diferenciación lo hace muy distinto al tejido muscular de otras partes del organismo. Es esta característica, lo que también lo hace más susceptible a sufrir cambios por noxas externas.

En este artículo discutiremos cómo este alto grado de especialización puede ocasionar que los músculos extraoculares sean más susceptibles a factores externos que dañan el tejido

muscular y reemplazan las fibras musculares normales por tejido fibrótico alterando su elasticidad y contractilidad. Presentaremos los cuadros más comunes de estrabismos restrictivos por fibrosis muscular, su fisiopatogenia, cuadro clínico y una breve reseña acerca de su tratamiento.

#### Estructura y función de los músculos extraoculares

La precisión de los movimientos oculares está determinada no solamente por la detallada

---

<sup>1</sup> Profesora Universidad Central del Ecuador y Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

organización del sistema oculomotor central, sino también por la estructura muy particular de los músculos extraoculares. Estos músculos son únicos, tanto en su organización celular como en el tipo de fibras que los conforman.

Se distinguen 6 tipos de fibras distintas repartidas en dos capas, una interna o global y otra externa u orbitaria. En general son fibras rápidas y altamente resistentes a la fatiga (1,2).

Estos músculos, además de contar con las fibras rápidas de inervación única (twitch fibers) que son características de los músculos esqueléticos de los mamíferos, tienen fibras musculares lentas multi-inervadas más características de las fibras musculares de aves y anfibios (3).

Los músculos extraoculares presentan grandes diferencias con los músculos esqueléticos entre las que destacan las siguientes:

— El diámetro de las fibras es más delgado en las fibras de los músculos extraoculares (es el más pequeño entre las fibras musculares estriadas).

— La irrigación es mucho más abundante en los músculos extraoculares, el único músculo en el organismo que está más irrigado es el miocardio.

— La inervación de los músculos extraoculares también es extraordinariamente profusa, la relación nervio/fibras musculares es en promedio 1/12 en los músculos extraoculares mientras que en los músculos esqueléticos es 1/125 (4).

— El contenido de tejido elástico es más alto en los músculos extraoculares, a tal punto que se habla de la presencia de bandas elásticas que se alinean paralelamente a las fibras musculares, por eso su elasticidad es mayor.

— Comparadas con las fibras musculares de los músculos esqueléticos, las fibras de los músculos extraoculares tienen un mayor contenido de mitocondrias lo que se asocia a una actividad enzimática oxidativa elevada. Esto también explica la baja fatigabilidad de estos músculos y su rápida respuesta. Los músculos extraoculares son considerados los más rápidos dentro de todos los músculos de los mamíferos.

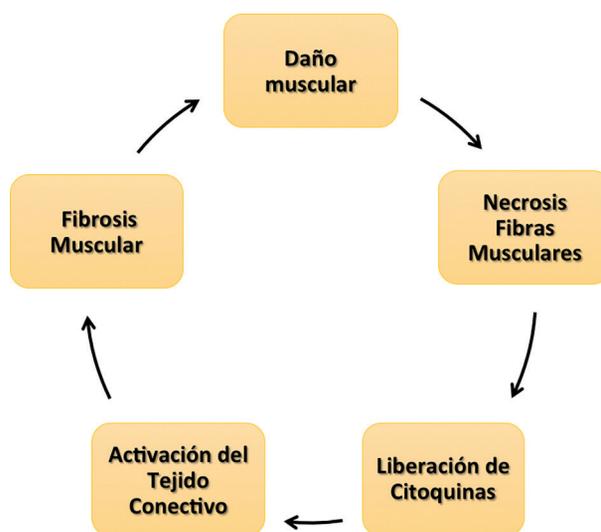
Estas grandes diferencias con los músculos esqueléticos probablemente constituyen la ex-

plicación del porqué los músculos extraoculares son más susceptibles a sufrir cambios en su estructura por factores externos (5).

### Fibrosis de los músculos extraoculares

La fibrosis de los músculos extraoculares se produce esencialmente por daño muscular que conduce a la necrosis de las fibras que son fagocitadas por los macrófagos. Estos macrófagos inducen la liberación de citoquinas que activan al tejido conectivo, produciéndose la migración de fibroblastos y de tejido colágeno que va a ocupar el espacio que dejan las fibras musculares necrosadas y fagocitadas. Finalmente se observa el reemplazo de fibras musculares normales por tejido fibrótico constituido fundamentalmente por fibrocitos y tejido colágeno. (fig. 1) (6). Estos cambios, llevan a una profunda alteración en la función muscular que afecta la elasticidad y capacidad contráctil del músculo y se expresa clínicamente en la forma de un estrabismo restrictivo.

Existen fundamentalmente tres causas que van a producir daño muscular y que desencadenan una fibrosis en los músculos extraoculares:



**Figura 1.** Las noxas que dañan al músculo producen necrosis de sus fibras que son fagocitadas por los macrófagos que a su vez liberan citoquinas que activan el tejido conectivo llevando a la fibrosis.

1. Causas genéticas, que se van a expresar por trastornos inervacionales de los músculos extraoculares en desarrollo.

2. Causas inflamatorias.

3. Causas tóxicas.

Cada una de ellas va a producir un cuadro clínico definido y distinto, por lo que el grado de complejidad de su tratamiento va a ser variable.

La fibrosis de los músculos extraoculares puede ser congénita o adquirida. La fibrosis congénita aparece por lo general secundaria a trastornos de mala inervación craneal durante el desarrollo embrionario. Los cuadros adquiridos suelen verse por miotoxicidad luego de la inyección inadvertida de anestésicos locales en un músculo o en cuadros inflamatorios como la miositis o la oftalmopatía tiroidea.

### **Factores inflamatorios que producen fibrosis en los músculos extraoculares**

Existen dos cuadros inflamatorios que pueden degenerar en fibrosis de los músculos extraoculares:

— La miositis, secundaria a procesos autoinmunes como el pseudotumor inflamatorio de la órbita o procesos infecciosos periorbitarios particularmente sinusitis o dacrioadenitis.

— La oftalmopatía tiroidea.

### **Fibrosis en miositis**

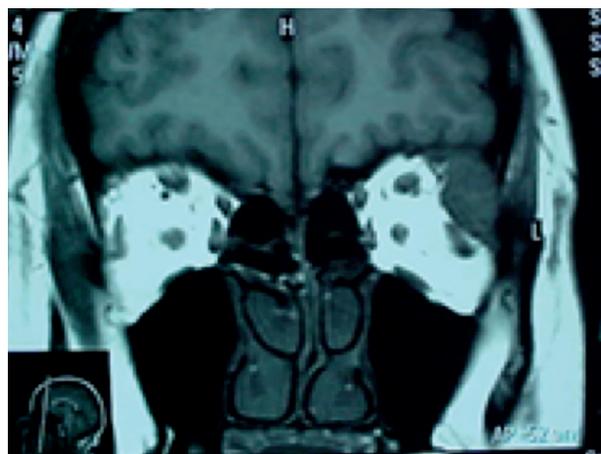
Las miositis de los músculos extraoculares son inflamaciones agudas de estos músculos, que pueden ocurrir debido a distintas causas. Existen causas autoinmunes (se pueden asociar a sarcoidosis, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Crohn, entre otras) pero también causas infecciosas tanto bacterianas como virales (cisticercosis, herpes, borreliosis, entre otras) (7-9).

La oftalmopatía tiroidea produce más comúnmente cuadros de fibrosis que las miositis. La explicación de por qué las miositis tienen una menor probabilidad de degenerar en cua-

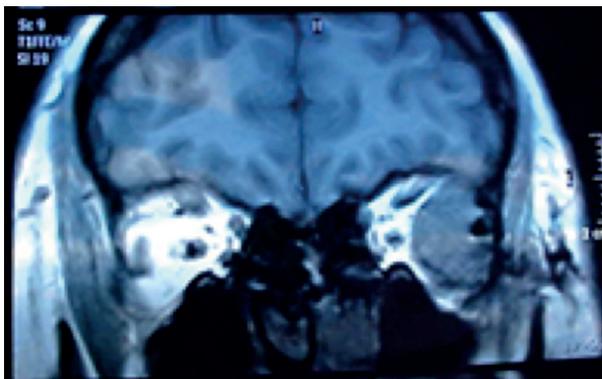
dro de fibrosis musculares posiblemente esté dada por el tipo de infiltración inflamatoria que generalmente es de tipo polimorfonuclear: neutrófilos y eosinófilos (10,11). En la oftalmopatía tiroidea el infiltrado es predominantemente mononuclear, linfocitos y plasmocitos. Los polimorfonucleares responden más rápidamente a la acción antiinflamatoria de los corticoides, es por eso, por lo que la mayoría de los cuadros de miositis se resuelven dentro de los primeros días o semanas de tratamiento sistémico con corticoides.

Sin embargo, si la inflamación es muy intensa o reiterativa, puede desarrollarse una fibrosis de los músculos con la consiguiente alteración de la motilidad ocular. El siguiente es un ejemplo de esta complicación:

Mujer de 35 años diagnosticada con un tumor de la glándula lagrimal que al ser removido se diagnóstica como una dacrioadenitis (fig. 2) A las dos semanas de la cirugía, la paciente comienza con un dolor intenso a los movimientos oculares y enrojecimiento de la conjuntiva bulbar temporal. La resonancia nuclear magnética revela la presencia de un gran engrosamiento del recto lateral izquierdo (fig. 3). El tratamiento con corticoides sistémicos mejora el cuadro, sin embargo, la paciente sufre de varias recaídas. Finalmente, la paciente desarrolla un estrabismo divergente restrictivo por fibrosis del recto lateral (fig. 4).



**Figura 2.** Paciente de 35 años con agrandamiento de la glándula lagrimal izquierda que es extraída y diagnosticada como una dacrioadenitis.



**Figura 3.** Luego de la extracción de la glándula lagrimal, el recto lateral izquierdo desarrolla una miositis con gran agrandamiento de su masa muscular.

El diagnóstico diferencial de las miositis se plantea con varias entidades, siendo la más frecuente la oftalmopatía tiroidea. Sin embargo, existen varias diferencias entre los dos cuadros:

- La miositis produce dolor marcado a los movimientos oculares.
- En la miositis el tendón del músculo también está comprometido, no así en la oftalmopatía tiroidea
- Si bien la miositis puede comprometer más de un músculo, es más frecuente que afecte

a un solo músculo, en cambio la oftalmopatía tiroidea suele afectar a más de un músculo.

— El compromiso del recto inferior es más común en la oftalmopatía tiroidea que en las miositis.

— La infiltración celular en las miositis está producida predominantemente por células multinucleadas, mientras que en la oftalmopatía tiroidea la infiltración es predominante mononuclear.

### Fibrosis en la oftalmopatía tiroidea

Los cuadros de fibrosis son todavía más comunes en la oftalmopatía tiroidea.

El mecanismo fisiopatológico en la enfermedad de Graves parece estar relacionado con los linfocitos T supresores circulantes que interactúan con linfocitos T helper y B. Estos producen anticuerpos que reconocen a antígenos ubicados en las células de los folículos tiroideos y en los fibroblastos preadipocíticos de la órbita (12). En los músculos extraoculares existen estructuras análogas al tejido conectivo o septos



**Figura 4.** A pesar del tratamiento intensivo con corticoides sistémicos, la paciente desarrolla una fibrosis del recto lateral con un estrabismo restrictivo. Nótese el cierre de la hendidura palpebral en el intento de aducción.

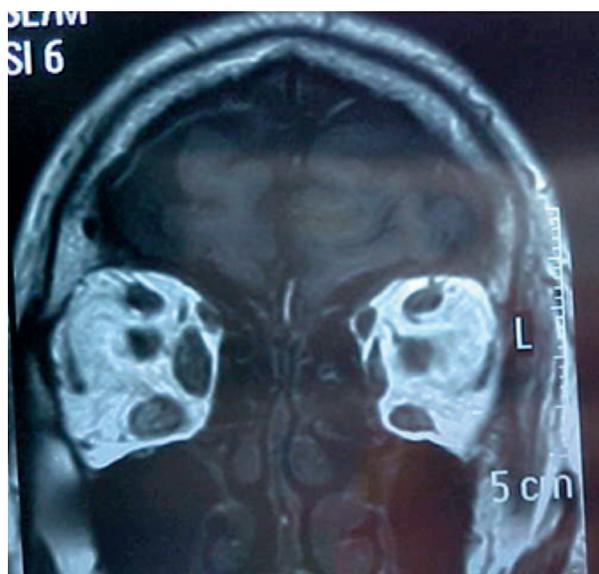
fibrosos que sostienen al tejido adiposo orbitario. Este tejido conocido como endomisio, perimisio y epimisio parece ser el sitio involucrado o tejido diana en el proceso inflamatorio de la orbitopatía tiroidea. Es sobre estos tejidos donde se localizarían los receptores antigénicos que son los targets de los anticuerpos secretados por los linfocitos T supresores circulantes. Esta unión antígeno anticuerpo genera una reacción inflamatoria significativa que lleva al acúmulo de linfocitos y plasmocitos en la región. Esta reacción inflamatoria que ocurre a este nivel va a producir un intenso edema y acumulación de glicosaminoglicanos (13). Todo esto lleva al aumento del tamaño del músculo. En la fase inicial, el tejido orbitario especialmente el músculo y la grasa orbitaria presentan un marcado edema. La fibrosis va a ser leve en estos estadios iniciales para hacerse más marcada en etapas más tardías donde es más común la presencia de depósitos de colágeno con degeneración de las fibras musculares y tejido cicatrizal que es lo que va a ocasionar la fibrosis intensa y por ende, el estrabismo restrictivo.

Algunos estudios han demostrado que los anticuerpos circulantes reaccionan con antígenos no solamente ubicados en las fibras de los músculos extraoculares sino también en las fibras de los músculos esqueléticos (14,15), sin embargo, la reacción inflamatoria y el reemplazo de tejido muscular sano por tejido fibrótico, se observa exclusivamente en los músculos extraoculares de los pacientes con enfermedad de Graves. Esto probablemente se deba a las características tan particulares de los músculos extraoculares que lo hacen más susceptibles como fue discutido al inicio de este artículo.

Los músculos más comúnmente afectados son el recto inferior y el recto medio, aunque todos los músculos pueden afectarse en algún momento (fig. 5).

### **Miotoxicidad como causa de fibrosis en los músculos extraoculares**

La capacidad tóxica de los anestésicos sobre los músculos extraoculares y su capacidad para



**Figura 5.** Paciente con cuadro de fibrosis por oftalmopatía tiroidea con compromiso de músculos recto interno e inferior derecho.

producir fibrosis fue reportada por primera vez por Rainin y Carlson en 1985 (16).

Todos los anestésicos locales que existen en el mercado son miotóxicos pero la bupivacaína es el que produce el mayor efecto nocivo sobre el músculo extraocular (17). La miotoxicidad de la bupivacaína es mayor en las fibras globales blancas mono-inervadas, esto se debe probablemente al bajo contenido mitocondrial en estas fibras (18).

Para que el daño se produzca, el anestésico debe ser inyectado directamente en el cuerpo muscular. La magnitud del daño y el grado de fibrosis va a depender del volumen (en general sobre los 3 ml), concentración (en la bupivacaína sobre el 1%), tipo de anestésico, zona de la inyección y edad del paciente. Los pacientes de mayor edad son más susceptibles debido a que presentan una menor capacidad regenerativa en sus fibras musculares (19).

El daño en las fibras musculares puede observarse a las pocas horas de producida la inyección. Las fibras se observan edematosas y con un mayor grado de eosinofilia. Al segundo y tercer día se observa una actividad fagocítica intensa, encargada de remover las fibras musculares dañadas. Las áreas de fibras musculares degeneradas y fagocitadas son invadidas por

fibroblastos inmaduros que se transforman en fibrocitos y desarrollan la fibrosis con depósito de tejido colágeno al quinto día de la inyección (20).

A fines de los años 80 y principio de la década de los 90 comenzaron a aparecer distintas publicaciones que mencionaban la aparición de estrabismos luego de la cirugía de catarata efectuada con anestesia local retrobulbar o subtenoniana (21-24).

Distintas publicaciones determinaron luego, que estos estrabismos eran ocasionados por el efecto miotóxico de los anestésicos inyectados en forma inadvertida en los cuerpos musculares (25,26).

El cuadro clínico de estos pacientes se caracteriza por una paresia inicial del músculo in-

yectado, seguida de una contractura y fibrosis de este con inversión de la diplopía inicial. El paciente presenta un estrabismo restrictivo con un ángulo de desviación máximo en la versión opuesta al músculo afectado. El tratamiento consiste en el debilitamiento del músculo fibrosado con lo cual usualmente se consiguen buenos resultados en posición primaria, aunque difícilmente se logre restituir en forma completa la elasticidad del músculo lesionado (fig. 6).

Si bien todos los músculos extraoculares pueden ser afectados, los más comúnmente reportados fueron el recto inferior, recto superior y oblicuo inferior (27).

En la actualidad, el efecto miotóxico de la bupivacaína es utilizada por algunos autores para corregir pequeños ángulos de estrabismo



**Figura 6.** En las fotos de arriba se observa un paciente operado de catarata en su ojo derecho con anestesia retrobulbar. A las cuatro semanas de la cirugía, desarrolla una hipertropía restrictiva. En las fotos de abajo se puede apreciar el resultado luego del retroceso del recto superior derecho con ortotropía en posición primaria pero con limitación de la depresión del ojo en abducción por la falta de elasticidad del músculo.

algunas veces combinada con la inyección de toxina botulínica. Esta última se utiliza para inyectar el músculo que se quiere debilitar y la inyección de bupivacaína se utiliza para el músculo que se quiere reforzar (28,29).

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

La fibrosis congénita de los músculos extraoculares constituye el estrabismo fibrótico por excelencia y una de las formas de fibrosis más difícil de tratar.

Fue descrita por primera vez en 1893 por Heuck (30), pero fue Brown, quien en 1950 publicó un trabajo muy extenso acerca de esta patología, razón por la que en un principio se la conoció como «Fibrosis generalizada de Brown» (31).

Al inicio, se postuló una fibrosis de origen primariamente miopática, sin embargo, las investigaciones realizadas en los últimos años, especialmente aquellas efectuadas por la doctora Elizabeth Engle, apuntan a alteraciones de tipo inervacional en la génesis de esta enfermedad (32,33).

Según los trabajos de esta autora, el trastorno en la fibrosis congénita de los músculos extraoculares estaría dado por una alteración genética. Hasta el momento existen varios genes involucrados. El primero que se describió fue el gen K1F21A que provee instrucciones para sintetizar una proteína conocida como kinesina que es esencial para el transporte neuronal anterógrado de materiales dentro de una célula y la modulación de los receptores neurotrópicos. Posteriormente se identificaron alteraciones en otros genes, entre ellos el TUBB3, el TUBB2B y variantes bialélicas del PHOX2A. Todos estos genes codifican proteínas que de alguna manera están involucradas en el transporte axonal de las motoneuronas que van a inervar las células musculares embrionarias.

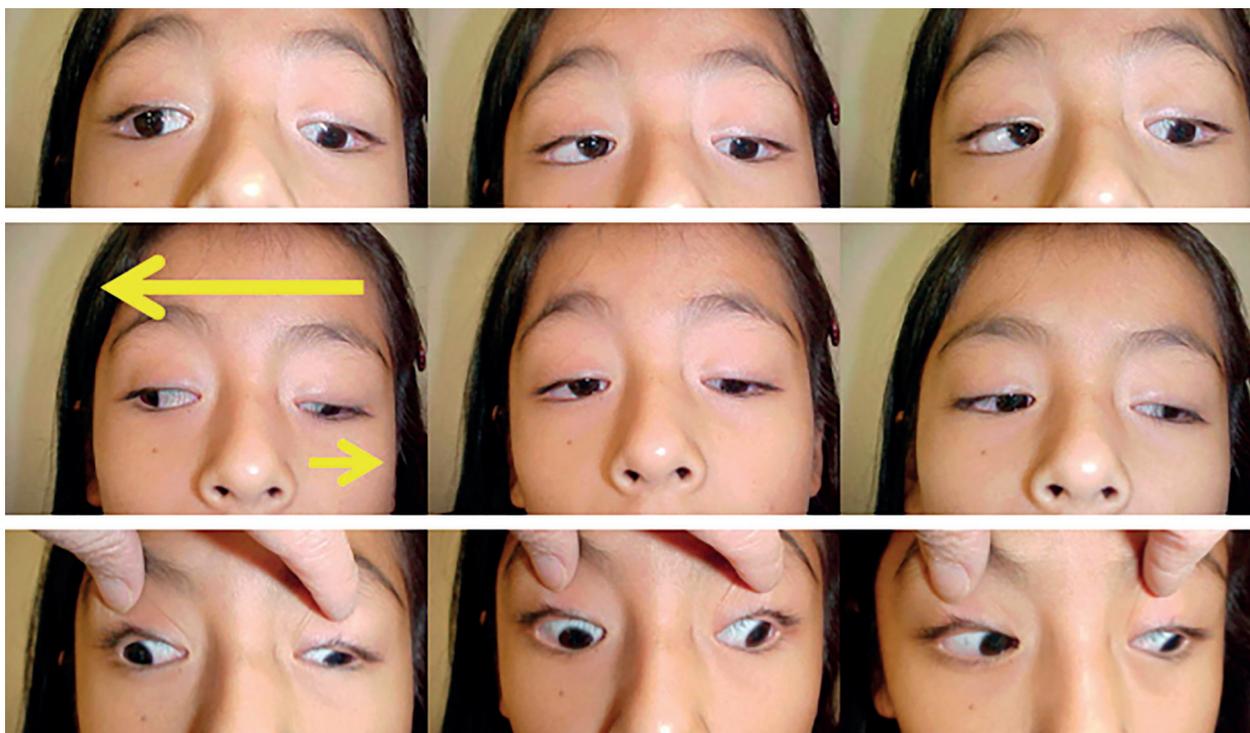
Es conocido, que el desarrollo y maduración de la neurona motora y la fibra muscular que esta inerva dependen la una de la otra, si la neurona no se desarrolla adecuadamente, la fibra

muscular tampoco podrá hacerlo. Las proteínas que no se producen adecuadamente por las alteraciones genéticas, juegan un rol específico en el desarrollo de las neuronas que van a conformar la rama superior del III nervio craneal. Por ello, las anomalías o mutaciones de estos genes resultan en un desarrollo anómalo de los nervios oculomotores comprometidos, lo que va a afectar directamente el desarrollo de los músculos extraoculares en el embrión. La interacción entre la neurona motora y el primordio muscular o sea la célula muscular embrionaria es altamente específica.

Esto, sin embargo, no explicaría en forma absolutamente satisfactoria, la transformación del tejido muscular normal en tejido fibrótico. La ausencia o déficit inervacional de un músculo no necesariamente lleva a una fibrosis. Las parálisis congénitas de los músculos extraoculares en general lo que producen es atrofia del músculo afectado e hipertrofia o hiperfunción del músculo antagonista, pero no fibrosis. Por lo tanto, debe existir otra causa provocada por esta anomalía genética que desencadene los cambios en la estructura muscular que observamos en estos pacientes. Tampoco explica aquellos casos de fibrosis incompleta o monoculares sin antecedentes familiares o aquellos pacientes con fibrosis de músculos aislados que aparecen luego del nacimiento y son progresivos.

Existen en la actualidad ocho formas genéticamente definidas de esta enfermedad: CFEOM1A, CFEOM1B, CFEOM2, CFEOM3A, CFEOM3B, CFEOM3C, Síndrome de Tukel y CFEOM3 con polimicrogiria. Se transmiten de forma autosómica dominante a excepción de la forma CFEOM2 y el síndrome de Tukel que se transmiten de forma autosómica recesiva.

Todas estas formas clínicas se caracterizan por una oftalmoplejía congénita no progresiva con o sin ptosis palpebral asociada. En general los ojos no suelen estar alineados en la posición primaria de la mirada. La hipotropía y la exotropía son más comunes que la endotropía y la hipertropía. Es frecuente observar anomalías inervacionales asociadas en estos casos. Dentro de las más comunes están la convergencia en



**Figura 7.** Paciente con fibrosis congénita de los músculos extraoculares. Nótase la convergencia en el intento de elevación de la mirada y la divergencia sinérgica en la mirada a la derecha.

el intento de elevación de los ojos, la divergencia sinérgica y el fenómeno de Marcus Gunn (34,35) (fig. 7). La asociación con otras alteraciones oculares y sistémicas es frecuente. El síndrome de Tugel se caracteriza por presentar además de la oftalmoplejía, alteraciones en las extremidades del tipo de oligodactilia y oligosindactilia (36).

Están afectados parte o todo el III nervio craneal y a veces también el IV nervio craneal. Algunos estudios efectuados en las resonancias nucleares de estos pacientes sugieren que también el VI nervio y el nervio óptico pueden ser hipoplásicos (37,38). Las imágenes de los pacientes afectados evidencian las alteraciones de los pares craneales afectados al igual que la atrofia de los músculos extraoculares inervados por ellos (39).

La histopatología de los músculos extraoculares en esta enfermedad es muy característica. Dentro de los hallazgos más sobresalientes se encuentran miocitos hialinizados, fragmentación y degeneración vacuolar de las fibras musculares, gran proliferación de fibroblastos y tejido colágeno y lo más peculiar es el acúmulo

de mitocondrias alteradas y extrusión de estas al espacio extracelular.

El tratamiento no quirúrgico de los pacientes incluye el manejo de la ambliopía, frecuentemente presente debido a la alta incidencia de alteraciones refractivas y al tratamiento de las alteraciones de la superficie ocular, también común en estos pacientes que mejoran con lubricación frecuente de los ojos.

El tratamiento quirúrgico busca mejorar la posición de los ojos en la mirada al frente y aliviar el tortícolis muchas veces presente. Para ello, se efectúan retrocesos amplios de los músculos fibrosados. Algunas veces los retrocesos pueden resultar insuficientes y es necesario recurrir a técnicas quirúrgicas más radicales como la desinserción o la miectomía libre (40). La fijación al periostio del músculo afectado es una técnica muy útil en los casos de divergencia sinérgica para disminuir las manifestaciones clínicas de esta anomalía inervacional. La cirugía de la ptosis debe ser muy conservadora debido a la ausencia de signo de Bell y siempre debe realizarse luego de la cirugía del estrabismo (41,42). Los resultados de la ciru-

gía de estrabismo en estos pacientes son poco predecibles y muy variables. Muchas veces son necesarias varias cirugías para mejorar algunos de los síntomas.

Además de las fibrosis congénitas de los músculos extraoculares con todos sus tipos y subtipos existen otras dos formas de fibrosis congénita o fibrosis adquirida a muy temprana edad:

1. La fibrosis monocular: estos son casos en los que hay solamente un ojo afectado y el otro ojo es completamente normal sin antecedentes familiares de la enfermedad. Estos pacientes suelen presentar desplazamiento del globo ocular, enoftalmos y ptosis palpebral variable además de su estrabismo que es muy restrictivo (43) (fig. 8).



**Figura 8.** Paciente con fibrosis monocular en el OD. Estrabismo restrictivo presente desde el nacimiento con fibrosis del recto medio y recto inferior sin antecedentes familiares.



**Figura 9.** Paciente con fibrosis del recto superior izquierdo adquirida en los primeros meses de vida sin ninguna causa aparente.

2. La fibrosis adquirida y progresiva durante los primeros meses de vida. En estos casos los niños nacen aparentemente normales y durante los primeros meses de vida van desarrollando un estrabismo vertical restrictivo y progresivo (44) (fig. 9).

Estos casos son mucho menos frecuentes y su etiología mucho menos estudiada y comprendida.

### Consideraciones finales

Las fibrosis de los músculos extraoculares son una de las formas de estrabismo restrictivo más variables y resultan de etiologías muy diversas como ha sido explicado en este artículo. La forma en que la fibrosis se produce, resulta bastante clara en los cuadros secundarios a procesos inflamatorios y en aquellos casos secundarios a miotoxicidad, sin embargo en las fibrosis congénitas, la fisiopatogenia es todavía bastante oscura a pesar de los avances que se han alcanzado en la comprensión de algunas de estas formas clínicas en las últimas dos décadas. La fisiopatogenia tan diversa en los distintos tipos de fibrosis musculares hace que la complejidad de su manejo, así como los resultados que se puedan obtener sean tan distintos.

### Bibliografía

1. Spencer RF, Porter JD: Structural organization of the extraocular muscles, in Büttner-Ennever JA (ed): Reviews in Oculomotor Research, Vol 2, Neuroanatomy of the Oculomotor System. New York, Elsevier, 1988, pp 33-79.
2. Spencer RF, McNeer KW. The periphery: extraocular muscles and motor neurons. In Carpenter RHS, ed. Eye movements. Boca Raton: CRC Press, 1991: 175-199.
3. Porter JD, Baker RS, Ragusa RJ, Brueckner JK: Extraocular Muscles: Basic and Clinical Aspects of Structure and Function. Surv Ophthalmol 39: 451-484, 1995.
4. Porter JD: Brainstem terminations of extraocular muscle primary afferent neurons in the monkey. J Comp Neurol 247:133-143. 1986.
5. Porter JD, Baker RS: Muscles of a different «color»: The unusual properties of the extraocular muscles

- may predispose or protect them in neurogenic and myogenic disease. *Neurology*; 46: 30-37 1996.
6. Mann et al.: Aberrant repair and fibrosis development in skeletal muscle. *Skeletal muscle* 1:21, 2011.
  7. Benedikt GH Schoser: Ocular myositis: diagnostic assessment, differential diagnoses, and therapy of a rare muscle disease – five new cases and review. *Clin Ophthalmol* 2007 Mar;1(1): 37-42.
  8. Lacey B, Chang W, Rootman J. Nonthyroid causes of extraocular muscle disease. *Surv Ophthalmol*. 1999; 44: 187–213.
  9. Harris GJ. Idiopathic orbital inflammation: a pathogenetic construct and treatment strategy. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*. 2006; 22: 79-86.
  10. Hsuan JD, Selva D, McNab AA, et al. Idiopathic sclerosing orbital inflammation. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 1244-50.
  11. Avni-Zauberman, Tripathy D, Rosen N, Ben Simon. Relapsing migratory idiopathic orbital inflammation: six new cases and review of the literature. *Br J Ophthalmol* 2012; 96: 276-280.
  12. Boschi A, Daumerie Ch, Spiritus M, Beguin C, et al. Quantification of cells expressing the thyrotropin receptor in extraocular muscles in thyroid associated orbitopathy. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 724-729.
  13. Pérez Moreiras JV, Coloma Bockos JE, Prada Sánchez MC: Orbitopatía Tiroidea (Fisiopatología, Diagnóstico y Tratamiento). *Arch Soc Esp Oftalmol* v.78 n.8 Madrid ago. 2003
  14. Weetman AP, Fells P, Shine B. T and B cell reactivity to extraocular and skeletal muscle in Grave's ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol* 1989; 73: 323-327.
  15. Kadlubowski M, Irvine WJ, Rowland AC. The lack of specificity of ophthalmic immunoglobulins in Grave's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 990-5.
  16. Rainin EA, Carlson BM. Postoperative diplopía and ptosis. *Arch. Ophtalmol* 1985; 102: 1337-9.
  17. Zink W, Graf BM. Local anesthetic myotoxicity. *Reg Anesth pain Med*. 2004; 29: 333-40.
  18. Porter JD, Edney DP, McMahan EJ, Burns LA. Extraocular myotoxicity of the retrobulbar anesthetic bupivacaine hydrochloride. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988; 29: 163-74.
  19. Carlson BM, Faulkner JA. Muscle transplantation between young and old rats: age of host determines recovery. *Am J Physiol* 1989; 256: C1262-6.
  20. Carlson MB, Emerick BS, Komorowski TE, Rainin EA, Shepard BM. Extraocular Muscle Regeneration in Primates. Local Anesthetic-induced Lesions. *Ophthalmology* 1992; 99: 582-589.
  21. De Faber JTHN, von Noorden GK. Inferior rectus muscle palsy after retrobulbar anesthesia for cataract surgery. *Am J Ophthalmol* 1991; 112: 209-12.
  22. Esswein MB, von Noorden Gk. Paresis of a vertical rectus muscle after cataract extraction. *Am J Ophthalmol*. 1993; 11: 424-30.
  23. Grimmet MR, Lambert SR. Superior rectus muscle overaction after cataract extraction. *Am J Ophthalmol*. 1992; 114: 72-80.
  24. Kushner BJ. Ocular muscle fibrosis following cataract extraction. *Arch Ophthalmol*. 1988; 106: 18-9.
  25. Capó H, Guyton DL. Ipsilateral hypertropia following cataract surgery. *Ophthalmology*. 1996; 103: 721-30.
  26. Koide R, Honda M, Kora Y, Ozawa T. Diplopia after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2000; 26: 1198-204.
  27. Guyton DL. Strabismus Complications from Local Anesthetics. *Seminars in Ophthalmology* 2008; 23: 298-301.
  28. Scott AB, Miller JM, Shieh KR. Treating Strabismus by injecting the Agonist Muscle with Bupivacaine and the Antagonist with Botulinum Toxin. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2009; 107: 104-109.
  29. Ziahosseini K, Marsh IB. Single Injection of Bupivacaine for Correction of Strabismus. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol* 2015; 4(4): 157-61.
  30. Heuck G. Über angeborene vererbten Beweglichkeitsdefect der Augen. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1879; 17: 253-278.
  31. Brown HW. Congenital Muscle Abnormalities. In> Allen JH,ed. *Strabismus Ophthalmic Symposium*. St. Louis: Mosby; 1950: 229-233.
  32. Engle EC, Goumnerov BC, McKeown CA et al. Oculomotor nerve and muscle abnormalities in congenital fibrosis of the extraocular muscles. *Ann Neurol* 1997; 41: 314-325.
  33. Engle EC, Applications of molecular genetics in the understanding of congenital ocular motility disorders. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 956: 55-63.
  34. Brodsky MC. Hereditary External Ophthalmoplegia, Synergistic Divergence, Jaw Winking and Oculocutaneous Hypopigmentation. *Ophthalmology* 1998; 105: 717-725.
  35. Brodsky MC, Pollock SC, Buckley EG. Neural Misdirection in Congenital Ocular Fibrosis Syndrome: Implications and Pathogenesis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1989; 26: 159-161.
  36. Tükel T, Uzumcu A, et al. A new síndrome, congenital extraocular muscle fibrosis with ulnar hand anomalies, maps to chromosome 21 qter. *J Med Genet* 2005; 42: 408-415.
  37. Demer JL, Clark RA, Engle EC. 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: 530-9.
  38. Wu L, Zhou LH, Liu CS, Cha YF, Wang J, Xing YQ. Magnetic resonance imaging features in two Chinese family with congenital fibrosis of extraocular muscles. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2009; 45: 971-6.
  39. Merino P, Gómez del Liaño P, Fukumitsu H et al. Congenital fibrosis of the extraocular muscles:

- magnetic resonance imaging findings and surgical treatment. *Strabismus* 2013; 21: 183-189.
40. Wei L-C, Yang M-L, Ma L, Hsu H-N. The Surgical Outcome of Strabismus in Patients with General Fibrosis Syndrome. *Chang Gung Med J* 2005; 28: 159-65.
  41. Traboulsi EI, Jaafar MD, Kattan HM, Parks MM. Congenital Fibrosis of the Extraocular Muscles: Report of 24 Cases Illustrating the Clinical Spectrum and Surgical Management. *American Orthoptic Journal* 1993; 43: 45-53.
  42. Yazdani A, Traboulsi EI. Classification and Surgical Management of Patients with Familiar and Sporadic Forms of Congenital Fibrosis of the Extraocular Muscles. *Ophthalmology* 2004; 111: 1035-1042.
  43. Hertle RW, Katowitz JA, Young TL, Quinn GE, Farber MG. Congenital Unilateral Fibrosis, Blepharoptosis and Enophthalmos Syndrome. *Ophthalmology* 1992; 99: 347-355.
  44. Souza-Dias C, Scott AB, Wang A-H. Progressive restrictive strabismus acquired in infancy. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 986-987.