

Monografía breve

La susceptibilidad de los músculos extraoculares a las enfermedades neurológicas

The susceptibility of the extraocular muscles to neurological diseases

Carla Bucco¹, Fernando Prieto Díaz², Franca Massano³

Resumen

El objetivo de este trabajo es valorar la susceptibilidad de los músculos extraoculares a la predisposición de determinadas enfermedades neuromusculares. Existen varios factores que los harán inmunes a dichos procesos y muy predisponentes para otros.

Dicha susceptibilidad dependerá de tres factores importantes:

1. La naturaleza fisiológica de los MEO.
2. Las características únicas de éstos, respecto al resto de músculos de la economía del cuerpo.
3. Las características de sus motoneuronas extraoculares.

Debido a todo lo anteriormente mencionado, los MEO se ven tempranamente afectados por la Miastenia Gravis, como también por la Miopatía Mitocondrial.

Se presentarán dos pacientes con Miastenia Gravis Ocular y tres con Mitocondriopatías.

Summary

The objective of this review is to assess the susceptibility of extraocular muscles to the predisposition of certain neuromuscular diseases. There are several factors that will make them immune to some processes and very predisposing to others.

This susceptibility will depend on three important factors:

1. The physiological nature of EOM.
2. Their unique characteristics, respect to the rest of the skeletal muscles.
3. Their extraocular motoneurons characteristics.

In summary, EOM are early affected by Myasthenia Gravis, as well as, Mitochondrial Myopathy. It is expected that two patients with Ocular Myasthenia Gravis and three with Mitochondriopathies will be presented.

¹ Onnis Instituto Oftalmológico Privado, Córdoba, Argentina.

² Instituto Oftalmológico Prieto-Díaz, La Plata, Argentina.

³ Hospital Infantil Municipal, Córdoba, Argentina.

La susceptibilidad de los músculos extraoculares (MEO) de ser afectados por las diferentes enfermedades neuromusculares depende de varios factores que involucran tanto a las características de la estructura muscular como de las características de las motoneuronas que los inervan.

Dicha susceptibilidad dependerá de tres factores importantes (1):

1. La naturaleza fisiológica de los MEO.
2. Las características únicas de éstos, con todas sus ventajas en relación al resto de los músculos esqueléticos.
3. Las características típicas de sus motoneuronas extraoculares, que son diferentes a las motoneuronas espinales en algunas de sus funciones electrofisiológicas y metabólicas, lo que en algunos casos las harán inmunes a ciertos procesos neurodegenerativos y muy susceptibles a otros.

En primer lugar, se destaca su naturaleza fisiológica. Los MEO en los últimos tiempos han sido objeto del interés de los neurofisiólogos. Esto es debido a las características mencionadas que los hace «únicos». Entre los motivos de interés se destaca que trabajan con increíble precisión. Basta comprender que el más mínimo defecto (en personas que han pasado ya el periodo de plasticidad sensorial) se traducirá en «diplopía». Otros motivos son que sus acciones son simples y mensurables, abriendo el campo al estudio y la experimentación científica. Imagínese la dificultad de obtener resultados mensurables de otro tipo muscular, como por ejemplo el músculo deltoides, cuyas acciones están contaminadas en parte por diversos agonistas y antagonistas. Esta gran precisión de los MEO hace que estén predispuestos a ciertos tipos de enfermedades, como es la miastenia gravis, en la cual músculos esqueléticos más rudimentarios y de acciones más «mancomunadas» con otros músculos, pueden sortearlas sin producir déficits clínicos.

En segundo lugar, los MEO tienen ciertas características únicas en su constitución, tanto en el aspecto genético como anatómico. Desde el punto de vista genético los MEO muestran grandes privilegios en relación a otros músculos

esqueléticos. De acuerdo a su nivel de complejidad y diferenciación podemos clasificar tres categorías de músculos. Por un lado existen los músculos simples y poco diferenciados como son los de las extremidades. Luego, hay un grupo intermedio con algún grado de complejidad, como es el caso de los músculos masticatorios y esta escala termina con la mayor complejidad dada por los MEO, quienes expresan 287 genes diferentes que el resto de los músculos de la economía (2). En cuanto a su anatomía, los MEO cuentan con dos capas musculares bien diferenciadas y un total de 6 tipos de miofibrillas (3). Es bien conocida la distribución de estas miofibrillas tanto en la capa orbital y la capa bulbar, con sus diferencias contráctiles (4), metabólicas y de número de placas neuromusculares que poseen.

Finalmente, en tercer lugar, existen diferencias entre las motoneuronas que los inervan y las motoneuronas espinales (5). Tan es así, que en las enfermedades de motoneuronas espinales raramente se afectan los MEO (6). Por ejemplo, en la ELA (esclerosis lateral amiotrófica) sólo lo hacen en los estadios terminales (oftalmoplejías) y las afecciones son siempre supranucleares, nunca de las motoneuronas extraoculares. Igualmente se debe aclarar que nos estamos refiriendo a los aspectos clínicos fundamentalmente, pues las motoneuronas extraoculares muestran alteraciones en sus propiedades eléctricas si se las somete a un estudio riguroso en pacientes con ELA. Asimismo, por estas diferentes características, existe mucha susceptibilidad a otros trastornos, ya que las motoneuronas extraoculares tienen una alta frecuencia de descarga que pone en riesgo a las fibras monoinervadas cuando surge algún problema (miastenia gravis/ botulismo).

Entre las diferencias más conocidas hasta el momento entre motoneuronas extraoculares y espinales encontramos:

– **Presencia de receptores androgénicos:** cuyas alteraciones producen la Enf. de Kennedy, que escasea en las motoneuronas extraoculares y por ello son indemnes (7).

– **Genes codificadores de proteínas ligadas a los canales de calcio:** se hallan en gran cantidad en las motoneuronas extraoculares lo

que las protege de enfermedades ocasionadas por mediadores del calcio como la ELA (8).

– **Diferentes factores del desarrollo y moléculas transcriptoras** (9): en algunos ensayos de laboratorio, como en el caso de cultivos de miocitos, se evidenció que si éstos son inervados por motoneuronas espinales sobreviven tres semanas, pero si son inervados artificialmente por neuronas extraoculares sobreviven nueve.

Considerando lo mencionado, se comprenderá mejor el diferente comportamiento de los MEO cuando surgen alteraciones neuromusculares, siendo afectados tempranamente por algunos trastornos y muy tardíamente por otros (5).

MEO-Afectación temprana	MEO-Afectación tardía o nula
Miastenia gravis	ELA
Miopatías mitocondriales	Distrofias musculares.
Enf. De Graves.	Enf. de Kennedy
Botulismo	Poliomielitis

ESTRABISMO Y MIASTENIA GRAVIS

Generalidades

La miastenia gravis es una enfermedad autoinmune que genera la disminución de receptores de acetilcolina de los músculos esqueléticos, que conlleva a una falla en la transmisión neuromuscular (10). Es llamada «la gran simuladora», debido a la gran variabilidad de presentaciones clínicas que manifiesta.

La unión neuromuscular es el sitio de unión química entre la fibrilla y el músculo, donde el impulso del nervio motor es transmitido a la célula muscular. Un potencial de acción inicia la transmisión neuromuscular liberando moléculas de Acetilcolina (ACh) a las uniones, las cuales difunden a través de las sinapsis, se unen a receptores en el musculo estriado y despolarizan la membrana post sináptica, resultando todo ello en la «contracción muscular».

Los anticuerpos receptores antiacetilcolina (AChR-Abs) han sido demostrados en el 99% de pacientes con miastenia sistémica y entre un 40-77% de los pacientes con miastenia ocular.

La afectación ocular, puede manifestarse desde el comienzo de la enfermedad sistémica, en forma tardía o afectar solamente a los ojos.

Esta enfermedad no muestra un patrón determinado en cuanto a edad ni afectación geográfica. Si sabemos, que la aparición de síntomas antes de los 10 años o después de los 70 es sumamente inusual.

La prevalencia se estipula entre 0,5-12,5/100000/ año.

Tiene predominancia por el sexo femenino 3:2, aunque la forma puramente ocular es mayor en hombres por encima de los 40 años, si bien el comienzo de los síntomas es más temprano en mujeres (promedio 28 años).

MIASTENIA GRAVIS OCULAR

Los MEO son comúnmente afectados debido a que son fibras de contracción que desarrollan una tensión rápida y reciben una alta frecuencia de descarga, lo cual, los hace más susceptibles a la fatiga. Más aún, las fibras musculares tónicas son necesarias para el mantenimiento de la mirada en alguna dirección y este tipo de fibras tienen menos receptores de ACh, lo cual los hace más susceptibles a daño o pérdida de los mismos (11). Existen diferencias en los receptores de acetilcolina entre músculos extraoculares vs. músculos esqueléticos típicos que influyen en la capacidad de desarrollar la enfermedad. Además, los MEO representan un alotipo muscular distinto, con expresión diferente en el número de genes, incluyendo aquellas asociaciones de respuesta inmune.

La observación de defectos genéticos en la neurotransmisión conducen a un «estrabismo ocular» en pacientes con MG, sugiriendo que la característica fisiológica única del sistema motor ocular (como se detalló anteriormente) debe ser de extrema importancia en la focalización de las anormalidades de la transmisión neuronal de los mismos. La alta frecuencia de descarga de las neuronas oculomotoras contribuye a la fatiga de la neurotransmisión, por ello, todo los «desórdenes neuromusculares» comparten con la MG la característica de com-

prometer el «**FACTOR DE SEGURIDAD DE LA NEUOTRASMISIÓN**» (5). Por factor de seguridad, se entiende, al fenómeno por el cual el potencial de placa terminal es tres veces mayor que el necesario para producir y transmitir el impulso, generando en condiciones normales hasta 100 descargas por segundo. A partir de ese número de descargas la acetilcolina comienza a agotarse gradualmente.

Así, la estimulación reiterada lleva a una reducción de la liberación de acetilcolina desde las terminales nerviosas, que en una unión normal, no generaría trastornos ya que los valores de dicho factor son altos, pero en el caso de las uniones miasténicas estos valores se encuentran muy disminuídos.

Después de todas estas afirmaciones la pregunta que deberíamos respondernos es: ¿Cómo uniones de MEO normales se adaptan para soportar niveles tan altos de estimulación neuronal?

Los MEO presentan fibras inervadas individualmente que poseen características anatómicas que las hacen más sensibles al bloqueo de la transmisión neuronal, ya que estas fibras, tienen menos pliegues sinápticos prominentes (11), por lo que se podría predecir menor cantidad de receptores de acetilcolina, como también canales de sodio en la membrana postsináptica. Dicha disminución de receptores acetilcolina y canales de sodio provocará la disminución del factor de seguridad predisponiendo a la falla de la neurotransmisión. Sin embargo, se ha demostrado que las amplitudes de potencial en la placa terminal pequeña de los MEO son parecidos a los de las uniones del resto de músculos esqueléticos del organismo, lo cual indicaría, que la densidad de receptores es similar a dichas sinapsis.

Por otro lado, las fibras multi-inervadas de los MEO son similares a las fibras intermedias del resto de la economía del cuerpo, que tienen características contráctiles, con la consecuencia funcional de que la fuerza generada es directamente proporcional a la despolarización de la membrana causada por el potencial de la placa terminal. Por lo tanto, el factor de seguridad no existe para fibras tónicas y cualquier reducción de potencial en la

placa terminal por pérdida de receptores de ACh disminuiría la fuerza contráctil de dichas fibras (5). Además, estas uniones neuromusculares tienen desde una escasez hasta la ausencia completa de pliegues de unión. Esta estructura en las fibras inervadas individualmente sirve a los fines de incrementar la concentración de receptores de ACh y condensarlos en las profundidades de los pliegues donde los canales de sodio se hallan en cantidades abundantes.

La combinación de enfermedad autoinmune leve y susceptibilidad fisiológica sería la explicación para la existencia de una MIASTENIA PURAMENTE OCULAR.

Características clínicas

La miastenia ocular se caracteriza por la debilidad clínica de los MEO aislados, del elevador del párpado y del orbicular. Es esperable, que debido a la gran variabilidad de afectación de los distintos músculos extraoculares, los patrones de motilidad no son característicos de lesiones de uno o más nervios.

La ptosis y diplopía son los signos iniciales de la enfermedad en casi el 50% de los pacientes, de quienes el 50-80% desarrollarán enfermedad sistémica.

La Miastenia Gravis Ocular puede imitar una parálisis de nervios craneales, parálisis de la mirada, blefaroespasma, oftalmoplejía internuclear, etc.

Manifestaciones palpebrales

– **Ptosis uni o bilateral:** por afectación del complejo elevador del párpado superior, es la manifestación más frecuente en los primeros estadios de la enfermedad.

– **Retracción palpebral unilateral:** evaluarlo como «Ley de Hering», debido al aumento de inervación para el párpado ptósico o como un signo de enfermedad tiroidea coexistente.

– **Debilidad del orbicular.**

Tabla 1. Diagnóstico

Test en consultorio	Test Farmacológicos	Test Inmunológico	Test Electrofisiológicos
Test del hielo	Test del edrofonio	Ac. Receptor anticolinesterasa	Estimulación reiterada del nervio
Test del sueño	Test de la neostigmina		Electromiografía de fibra única

Afectación de músculos extraoculares

El músculo más frecuentemente afectado es el Recto Medio, seguido del Recto Superior, que pueden imitar tanto un estrabismo comitante como un incomitante, pasando por paresias musculares, parálisis de la mirada, oftalmoplejias internucleares uni o bilaterales, hasta una completa oftalmoplejia.

Clínicamente se describe que cualquier estrabismo variable incomitante debe ser sospechado de **MG Ocular** tenga o no ptosis asociada.

Diagnóstico

Ver tabla 1.

Estudio por imágenes

El 70% de los pacientes presenta hiperplasia del timo y un 10-15% timoma, es por ello que la TC torácica debe pedirse, sin excepción, en un paciente que se sospecha MG.

SÍNDROME MIASTÉNICO DE LAMBERT-EATON

Este síndrome es un desorden pre- sináptico, que se produce por la formación de anticuerpos directamente contra los canales de calcio en las terminales nerviosas conduciendo al compromiso en la liberación de las vesículas sinápticas.

En contraste con la MG, la ptosis aquí, suele ser de leve a moderada como también la alteración en los movimientos oculares.

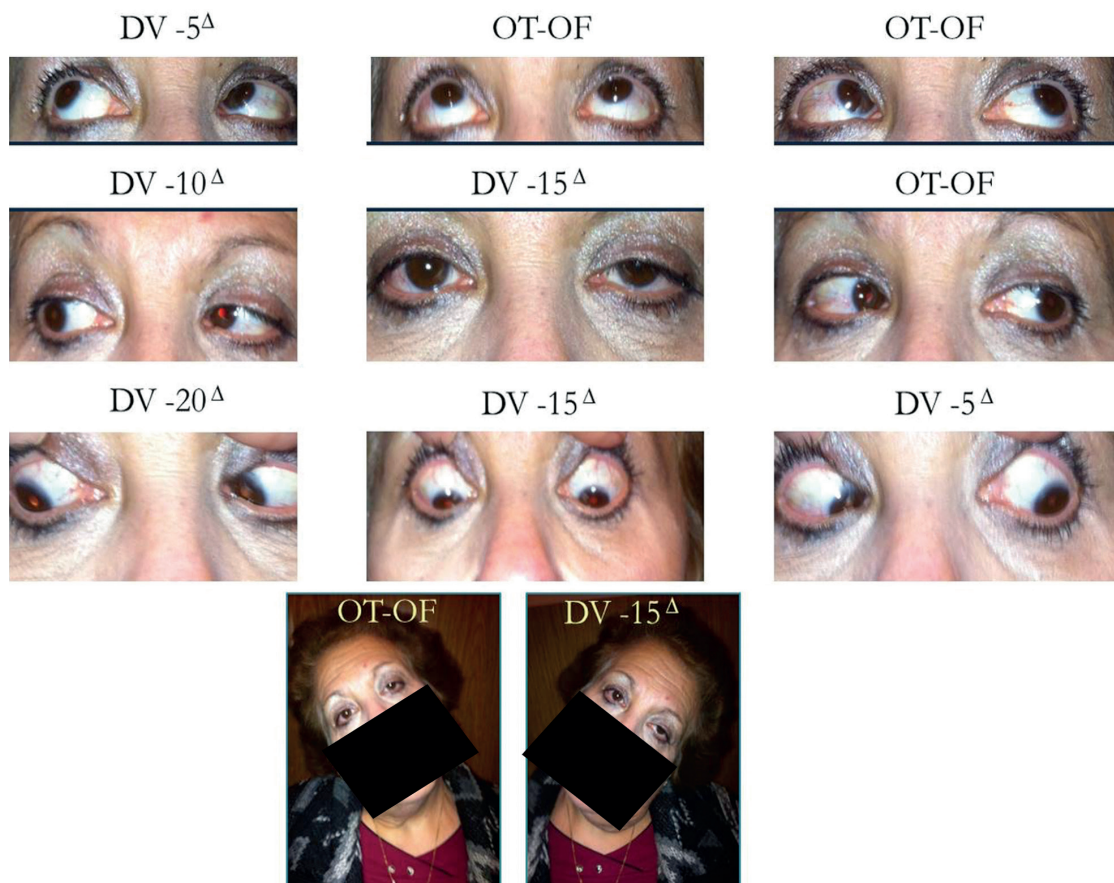
Dada la patogenia del trastorno, uno podría esperar que la función de los MEO se vea seriamente comprometida ya que las neuronas motoras oculares, debido a sus altas frecuencias de descargas, no tuvieran reservas significativas de vesículas sinápticas fácilmente liberables. La frecuencia de descarga terminal es mayor en las uniones de los MEO, lo que indica una mayor afluencia de calcio al nervio terminal y esta propiedad puede ser relativamente protectora del defecto producido por este síndrome (12).

Caso clínico de paciente n.º 1 con MG ocular



Pte. de 15 años, que comenzó con X(T) de 15 Δ, de 3 meses de evolución. Como antecedente de importancia, los padres no refirieron la ptosis (lo tomaron como signo de cansancio). Durante el examen y fatigando al paciente, la ptosis se hacía más marcada en OI. El Resto del examen oftalmológico era sin particularidades, tampoco existían afectaciones sistémicas. Se derivó a especialista en neurología quién diagnosticó según estudio (electromiografía de fibra única): **MG ocular**. Tto: Mestinon. A la fecha el paciente se encuentra asintomático, solo con la X (T).

Caso clínico de paciente n.º 2 con MG ocular



Pte. de 62 años de edad, que redujo 95 kg. su peso corporal luego de una cirugía de manga gástrica. A los 10 días, comienza con: DIPLOPIA Y PTOSIS IZQUIERDA. Clínicamente se comportaba como una paresia de IV nervio izquierdo con exciclotorsión y Bielschowsky positivo. Se deriva a interconsulta con neurología, quienes después de examinarla y realizarle: electromiografía de fibra única, diagnostican: **MG Ocular** sin afectación sistémica, por lo cual, se inicia tratamiento. Luego de 4 meses desaparece diplopía. Y a los 9 años de seguimiento la paciente permanece asintomática.

MIOPATÍAS MITOCONDRIALES

Las mitocondriopatías constituyen un grupo heterogéneo de trastornos que pueden afectar diferentes sistemas corporales y obedecen a fallas genéticas, bioquímicas o estructurales de estas organelas. La falla fundamental ocurre en la fosforilación oxidativa que allí es llevada a cabo como resultado de alteraciones en la secuencia de ADN mitocondrial.

Existen varias diferencias entre el ADN nuclear y el mitocondrial (13):

a) Herencia materna, el ADN mitocondrial se hereda exclusivamente de la madre.

b) Poliplasmia: en cada célula hay cientos o miles de moléculas de ADN mitocondrial.

c) Segregación mitótica: en una división celular el ADN mitocondrial se reparte al azar entre las células hijas.

d) Alta velocidad de mutación, con una capacidad 10 veces mayor que el ADN nuclear.

La molécula de ADN mitocondrial tiene información para 36 genes, de los cuales (14). 2 genes codifican 13 proteínas estructurales de los cuatro complejos de la fosforilación oxidativa (13).

Dentro del espectro amplio de enfermedades mitocondriales existe predilección por la afectación de músculos, corazón y cerebro. Las miopatías mitocondriales a veces afectan exclusivamente a los músculos extraoculares y a su pariente cercano, el elevador del párpado. Pero al igual que sucede con la miastenia ocular solo

desde el punto de vista clínico (no desde el punto de vista histopatológico porque el resto de los músculos muestra alteraciones subclínicas). En este punto volvemos al tema de la susceptibilidad de los MEO a ciertos tipos de trastornos y a otros no. ¿Acaso la alta frecuencia de descarga a la que son sometidas las miofibrillas de los MEO las hace menos resistentes a las alteraciones de la fosforilación oxidativa? ¿Tal vez porque los MEO están condicionados genéticamente a utilizar otras formas de metabolismo energético, ante la evidencia de la poca cantidad de glucógeno que almacenan comparados con los demás músculos?

Al analizar la relación existente entre enfermedades mitocondriales y MEO y ante la dispersión de trastornos que afectan a varios sistemas podemos sí establecer un primer orden y encontramos dos grupos bien diferenciados de afecciones (14):

1) Aquellas que afectan clínicamente solo a los MEO

Este grupo es de mayor interés en Estrabismo, destacándose lo que antiguamente se denominó: Oftalmoplejía Externa Progresiva (OEP) (Chronic Progressive External Ophthalmoplegia-CPEO).

2) Aquellas que afectan a los MEO pero que forman parte de una síndrome más general

Algunas de ellas generan estrabismo por OEP y se las denomina «CEOP Plus»; otras generan estrabismo porque neurológicamente producen oftalmoplejías. Entre ellas se destacan:

- **MELAS** (mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes).
- **MERFF** (Myoclonic epilepsy with ragged-red fibers).
- **PEO** (Progressive external ophthalmoplegia).
- **LHON** (Leber hereditary optic neuropathy).

– **Encefalopatía Necrosante Paraventricular de Leigh.**

– **Síndrome de Depleción Mitocondrial.**

Aproximadamente el 90% de las personas con miopatía mitocondrial tienen afectados sus ojos o su sistema oculomotor y dentro de éstos el 66% presentan OEP (13). Los pacientes con OEP pueden mostrar debilidad muscular asociada o no. En nuestra serie de pacientes esta debilidad muscular no estuvo clínicamente presente en ninguno.

En la OEP están afectados los músculos extraoculares, el elevador del párpado y a veces también el orbicular. Diferenciamos dos formas de presentación, una en donde los músculos extraoculares están afectados en igual magnitud y otra, en nuestra experiencia de mayor frecuencia de presentación, en donde la afectación es asimétrica.

En **las formas simétricas** ocurre una limitación progresiva de los movimientos oculares y el paciente no percibe diplopía hasta en etapas muy avanzadas. En **las formas asimétricas** la diplopía es un signo temprano. Los síntomas suelen comenzar hacia el final de la segunda década de vida, comúnmente con ptosis bilateral. A veces esta ptosis está presente por años antes que comiencen los problemas oculomotores. Los movimientos sacádicos se afectan tempranamente, a diferencia de la miastenia. Las facies típicas de estos pacientes es un rostro con ptosis bilateral, exotropía y chin up (fig. 1).

Se afectan en mayor medida los movimientos horizontales y la elevación, estando siempre más conservada la infraducción. Esto permite la infraversión y el consecuente chin up para contrarrestar la ptosis (fig. 2).

Estas formas suelen mostrar en la RNM afinamiento de todos los músculos extraoculares y la biopsia del músculo deltoides muestra la presencia de las fibras rasgadas rojas (Red Ragged Fibers-RRF), que son miofibrillas que tiñen con el Método Tricrómico de Gomori, con rayas rojas producto de las alteraciones mitocondriales en su citoplasma (fig. 3).

La afectación asimétrica de los MEO hacen que estos pacientes requieran cirugías recurrentes para mantener cierto grado de



Figura 1. Facies característica de la EOP asimétrica.

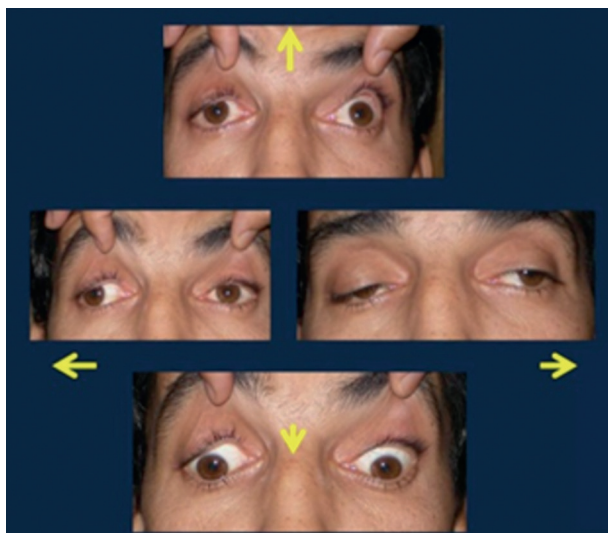


Figura 2. La infraducción está siempre más conservada.

alineamiento. La diplopía es más molesta en las primeras etapas pero luego la ptosis suele mitigar este problema. La paciente de la figura 4 es seguida en consultorio desde hace muchos años, se presentó por primera vez con gran exotropía l y ptosis bilateral. Nótese que el párpado superior izquierdo mitigaba su

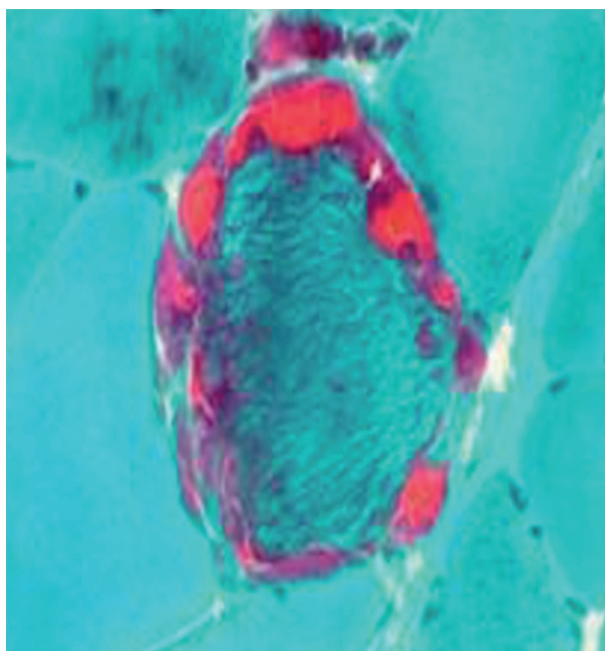


Figura 3. Histopatología que muestra una RRF (15).



Figura 4. Exotropía característica con oclusión de un ojo por el párpado superior evitando la diplopía.

diplopía. Tenía biopsia positiva de músculos deltoides (FRR) y una electromiografía de miembros inferiores en donde se observaban potenciales de actividad decreciente compatible con alteración postsináptica de la placa neuromuscular. El electrocardiograma y el ecocardiograma eran normales. Clínicamente no tenía ninguna dificultad en el resto de los músculos del cuerpo.

Como en algunos casos está comprometido el músculo orbicular la cirugía de ptosis es peligrosa por la exposición que puede sufrir la córnea. Esto puede ocurrir cuando se realiza este procedimiento en estadios tempranos, donde

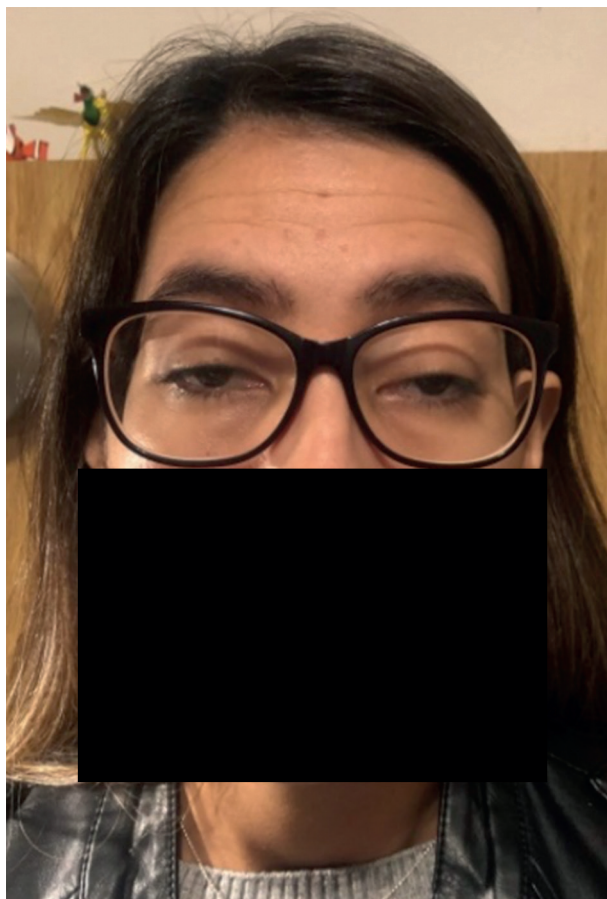


Figura 5. Paciente con queratopatía por exposición en ojo izquierdo. Había sido sometida a cirugía de ptosis bilateral antes del diagnóstico de miopatía mitocondrial. Posteriormente fue operada de estrabismo horizontal en dos oportunidades.

los movimientos oculares no están aún afectados y se desconoce la naturaleza del trastorno. Hemos tenido la oportunidad de observar este problema en una paciente con una cirugía de ptosis en su ojo izquierdo y dos de estrabismo sobre músculos horizontales, que desarrolló queratopatía por exposición con un leucoma inferior (fig. 5).

Para concluir, creemos que es interesante comprender que el argumento histórico de que los MOE representan una clase fundamentalmente diferente de músculo esquelético es real. Los hallazgos de expresión génica confirman y amplían en gran medida el conocimiento de la profundidad y amplitud de las diferencias de expresión genética entre la MOE y los músculos esqueléticos más tradicionales (14).

Los MEO utilizan toda la latitud de los rasgos estructurales y funcionales del músculo estriado, y van más allá. Además, existe evidencia convincente de que el fenotipo de los MOE está determinado y exquisitamente adaptado a las demandas de un sistema de control del movimiento ocular diverso y complejo.

En un esfuerzo por entender completamente la biología de los movimientos oculares, es necesaria una comprensión integral de los componentes del sistema oculomotor desde la corteza cerebral hasta los MOE en todos los niveles, desde el molecular hasta el conductual y así poder determinar las patologías neurológicas que los afectarán.

BIBLIOGRAFÍA

1. Porter JD: Extraocular muscles: Cellular adaptations for diverse functional repertoire En: Ann. N.Y. Acad. Sci. New York Academy of Sciences, 2002. (956): 7-16.
2. Porter JD, Khanna S, Kaminsky HJ: Extraocular Muscle is defined by a fundamentally distinct gene expression profile. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2001 (98): 12062-12067.
3. Spencer RF: Structural organization of the extraocular muscles. Rev. Oculomotor Res. 1970, (2): 33-79.
4. Robinson DA: Oculomotor unit behavior in the monkey. J Neurophysiol, 1970. (33): 393-403.
5. Kaminsky HJ, Richmonds Ch. R, Kusner L, Mitsumoto H: Differential Susceptibility of the ocular motor system to disease. En: Ann. N.Y. Acad. Sci. New York Academy of Sciences, 2002. (956): 42-54.
6. Mitumoto H, Chad DA, Pioro EP: Amyotrophic lateral sclerosis. F.A. Davies. New York, Oxford Pres, 1997.
7. La Spada AR, Wilson EM, Lugahn DB, et al: Androgenic receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy: Nature, 1991. (352): 77-79.
8. Ince P, Stout N, Shaw P, et al: Parvalbumin and calbindin D-28K in the human motor system and in the motoneuron disease. Neuropathol. Appl. Neurobio, 1993, (19): 291-299.
9. Engle E: Applications of molecular genetics to the understanding of congenital ocular motility disorders. En: Ann. N.Y. Acad. Sci. New York Academy of Sciences, 2002. (956): 55-63.
10. Engel AG: The myasthenic syndromes. New York. Oxford University Press.
11. Spencer RF, Porter JD: Structural organization of the extraocular muscles. En: Neuroanatomy of the ocular system. Amsterdam, J. Buttner-Ennever Ed, 1988. P. 33-79.

12. Mosier DR, Sikló L, Appel S: Resistance of extraocular motoneuron terminals to the effects amyotrophic lateral sclerosis sera. *Neurology*, 2000. (54): 252-255.
13. Miller NR, Newman N: En: *The Essentials. Walsh & Hoyt's Clinical Neurophthalmology* (5th Edition) Baltimore: Maryland. Williams & Wilkins, 1998, p. 669-676.
14. Leigh RJ, Zee DS: En: *The Neurology of the Eye Movements* (3rd Edition). New York – Oxford: Oxford University Press, 1999, p. 379.
15. Lonsdale Derrick: Postganglionic Heart Failure. Red Ragged Fibers and Thiamine. En: *Hormones Matter* 2014-2020 CRM Health & Fitness, LLC.