

15. Andrew E, Lenore C, Arnold G, Eugene R. Standards Methods for the Examination of water and wastewater. 21<sup>a</sup> edición. Am Public Health Assoc. 2005.
16. Paco P, Barbieri F, Duprey J, Gardon J, Pouilly M. Exposición humana al mercurio en los Municipios de Baures y Magdalena, río Itenez, Bolivia. Tesis de Maestría. Universidad Mayor de San Andrés, Facultad de Medicina. 2007.
17. Ramos C, Estévez S, Giraldo E. Nivel de contaminación por metilmercurio en la región de la Mojana. Departamento de Ingeniería Civil y Ambiental. Centro de Investigaciones en Ingeniería Ambiental (CIIA). Universidad de los Andes. Bogotá, Colombia. 2002.
18. Ullrich S, Iyushchenko M, Kamberov I, Tanton T. Mercury contamination in the vicinity of a derelict chlor-alkali plant. Part I: sediments and water contamination of Lake Ballyldak and river Irtysh. Science of total environment. 2007;381:1-16.
19. Vázquez F, Florville T, Herrera M y Díaz L. Metales pesados en tejido muscular del bagre *Ariopsis felis* en el sur del golfo de México. Lat Am J Aquat Res. 2008;36:223-233.
20. Carrasquero-Duran. Mercury contamination fo workers of gold processing centers al El Callao, Venezuela. An Asoc Quim Agent. 2006;94:91-100.

Correspondencia: Lcdo. Marvin Isaac Querales. Av. Bolívar Norte, Sector La Ceiba, Callejón Peña-Pérez, Edif. Somos, Apto. 6-1. Valencia, Venezuela. Fono. +58 [241] 8380810. Fax: +58 [241]8561200

---

Gac Méd Caracas 2011;119(4):320-328

## Síndrome disautonómico de Ross: variaciones de un tema<sup>1</sup>

Drs. Jeanine Obage, Rafael Muci-Mendoza<sup>2</sup>

e-mail: Rafael@muci.com

### RESUMEN

*El síndrome de Ross fue descrito en 1958 como una afección degenerativa del sistema nervioso autónomo definido por la tríada de anhidrosis generalizada, disminución de los reflejos tendinosos y pupila tónica. Desde su descripción inicial se han descrito cerca de cuarenta casos. Comunicamos tres pacientes con variantes*

*de interés que incluyen la presencia de espasmos cíclicos espontáneos del esfínter del iris, el desarrollo conjunto de síndrome de Holmes-Adie en un lado y síndrome de Horner posganglionar en el otro, trastornos del desarrollo piloso en el lado de la anhidrosis, alteraciones de la motilidad intestinal, lengua sin papilas gustativas y disfunción sexual.*

*Palabras clave: Síndrome de Ross. Síndrome de Holmes-Adie. Síndrome de Horner. Síndrome de arlequín. Sistema nervioso autónomo. Espasmo cíclico del esfínter del iris*

<sup>1</sup>Trabajo Especial de Investigación de culminación de "fellowship" en neuro-oftalmología, Dra. Jeanine Obage.

<sup>2</sup>Universidad Central de Venezuela. Facultad de Medicina. Escuela de Medicina José María Vargas. Cátedra de Clínica y Terapéutica Médica B. Unidad de Neuro-Oftalmología del Hospital Vargas de Caracas. Caracas, Venezuela. Presentado en la Reunión Ordinaria de la Academia Nacional de Medicina correspondiente al jueves 26 de mayo de 2011.

### SUMMARY

*Ross Syndrome was described in 1958 as a degenerative*

*condition of the autonomic nervous system defined by a triad of generalized anhidrosis, reduction of tendon reflexes and tonic pupil. Since its initial description about 40 cases have been described. We communicate three cases with variants of interest involving the presence of, the simultaneous development of syndrome of Holmes-Adie on one side and Horner syndrome in the other, disorders of pilous follicle development on the side of anhidrosis, spontaneous disturbances of intestinal motility, tongue without papillae and sexual dysfunction.*

*Key words: Ross's syndrome. Holmes-Adie syndrome. Horner's syndrome. Harlequin syndrome. Autonomic nervous system. Cyclic spasm of the iris sphincter.*

## INTRODUCCIÓN

Es un raro síndrome de disfunción degenerativa del sistema autonómico de origen desconocido descrito por Ross en 1958 en un hombre de 32 años, quien presentaba una pupila tónica, ausencia de reflejos tendinosos en los miembros inferiores (síndrome de Adie-Holmes) y adicionalmente, hipohidrosis segmentaria (1,2). Hedges (3), como parte de sus características considera, además de su asociación con alteración de los reflejos tendinosos, el que se encuentra con frecuencia en mujeres entre los 20 y 40 años de edad y su presencia unilateral en el 90 % de los casos.

En el presente trabajo describiremos sus características clínicas y presentaremos los casos de tres pacientes con el síndrome mostrando sus rasgos habituales y otros inusuales.

Consideraciones clínicas.

El síndrome está tipificado por una tríada sintomática que incluye,

1. **Pupila tónica:** Conviene describir en forma sucinta la porción mesencefálica del sistema nervioso parasimpático. Las fibras preganglionares se originan en los núcleos de Edinger-Westphal y mediano anterior, muy próximos, y núcleos mediales al núcleo del tercer nervio u óculomotor marchando por dentro del mismo hasta el ganglio ciliar en la órbita donde hacen sinapsis. Las fibras nacidas de este ganglio o fibras posganglionares forman los nervios ciliares cortos que llegan al músculo ciliar y al iris. La función de estas fibras es contraer el esfínter del iris y producir miosis, y contraer el músculo ciliar para producir acomodación a la visión próxima.

La pupila tónica se caracteriza por ser midriática y

presentar poca o ninguna reacción a la luz directa. Durante la acomodación se contrae con suma lentitud pudiendo quedar contraída mucho tiempo después de finalizar el esfuerzo acomodativo para luego relajarse y redilatarse lentamente. Esta redilatación lenta constituye, de acuerdo a Lawton Smith<sup>(4)</sup>, "el momento de la verdad" del diagnóstico. Pertenece a la categoría de las pupilas llamadas "disociadas a luz y acomodación" -en condiciones normales la intensidad de las respuestas pupilares a la luz y acomodación son aproximadamente iguales; cuando disminuye la respuesta fotomotora y la de acomodación permanece normal, se designa como respuesta disociada-. Observada a la biomicroscopia con lámpara de hendidura, puede apreciarse parálisis segmentaria del esfínter lo que puede conferirle forma ovalada y además, pueden observarse tenues movimientos vermiformes del borde pupilar. Aunque no está del todo clara, la fisiopatología del compromiso pupilar es el mejor estudiado y mejor comprendido de la tríada. En él ocurre una desnervación posganglionar aguda del esfínter del iris y del músculo ciliar, seguida de una reinervación aberrante e incompleta del esfínter por fibras dirigidas a la acomodación (5-8). En los escasos especímenes de autopsia en pacientes con síndromes de Adie-Holmes, se ha encontrado degeneración del ganglio ciliar, de las raíces ganglionares dorsales y columnas dorsales medulares que explican la arreflexia (6).

Desde el punto de vista farmacológico la pupila de Adie exhibe hipersensibilidad de desnervación colinérgica, vale decir que responde en forma intensa a mínimas concentraciones del neurotransmisor que le es propio, la acetilcolina o en la práctica, la metacolina y la pilocarpina. Entonces, el diagnóstico se establece al obtener una constricción pupilar intensa y rápida a la instilación de metacolina al 2,5 % (desaparecida del mercado), y en el presente, por ser de más fácil consecución y empleo, la pilocarpina diluida al 0,125 % (3).

2. **Alteraciones de los reflejos tendinosos:** la asociación entre iridoplejía y alteración de los reflejos tendinosos fue publicada casi simultáneamente y con un año de diferencia por Paton<sup>(9)</sup> y Adie<sup>(10)</sup>, de allí el epónimo de Holmes-Adie o Adie-Holmes con la cual es conocida. Se caracteriza por la presencia de hiporreflexia o arreflexia que se manifiesta tanto en miembros superiores como en los inferiores comprometiendo

principalmente los reflejos aquiliano, patelar, braquiorradial, bicipital, tricipital y del supinador <sup>(11)</sup>. Su patogenia es menos comprendida; se ha postulado que la lesión degenerativa afecta a la terminación presináptica del grupo de las fibras que entran en la raíz dorsal de la médula encargadas de la transmisión de los impulsos aferentes a las motoneuronas del asta anterior, los fascículos gracilis u cuneatus <sup>(12)</sup>; otros autores lo atribuyen a degeneración de la raíz del ganglio dorsal y a la pérdida de interneuronas espinales <sup>(8)</sup>.

3. **Alteraciones segmentarias de la sudoración:** las glándulas exocrinas están inervadas por ramas simpáticas del sistema nervioso autónomo, siendo los impulsos transmitidos vía del parasimpático <sup>(2)</sup>. El mecanismo de degeneración ganglionar en el síndrome de Ross permanece desconocido, sin embargo, para explicar la hipo o anhidrosis se ha planteado una degeneración selectiva posganglionar de estructuras derivadas de la cresta neural, ya sea de las células propias del ganglio simpático, como de sus fibras posganglionares o de las uniones neuroglandulares, hipótesis que se ha corroborado mediante la administración de drogas colinérgicas tanto por vía local como sistémica, las cuales no producen sudoración <sup>(13)</sup>; ocurre lo contrario cuando se trata de una desnervación a nivel preganglionar <sup>(1)</sup>, aunque ello no explicaría la aparición repentina de los síntomas en la adultez o la ausencia de heterocromía del iris <sup>(14-16)</sup>. En el síndrome de Ross la anhidrosis puede estar precedida por un período variable de hiperhidrosis <sup>(8-10,13)</sup>, suele ser segmentaria, de instauración progresiva y su ocurrencia, comportamiento y distribución varían según la duración del cuadro al momento del diagnóstico.
4. **Alteraciones misceláneas.** Adicionalmente a la tríada mencionada, se pueden encontrar otras manifestaciones asociadas a disautonomía tales como angina de pecho, hipotensión ortostática, palpitaciones o síncope cardiocerebral, alteraciones de la motilidad intestinal (colon irritable) (3), disfunción vesical y sexual (8,12) y tos. Puede descartarse que se trate de eventos casuales aislados, ya que se han encontrado anomalías pupilares en el 66 % de los pacientes con alteraciones autonómicas generalizadas (11).

### Presentación de los casos clínicos

A continuación se describen tres casos observados en un lapso de treinta años, todos evaluados por uno

de los autores (RMM), todos atendidos en su práctica privada y el último, con seguimiento posterior en la Unidad de Neuro-oftalmología del Hospital Vargas de Caracas.

#### Paciente 1

Masculino de 54 años de edad, de profesión telegrafista, quien fue evaluado en mayo de 1988, cuando consultara por encandilamiento nocturno desde hacía cerca de 1 año sin que experimentara ninguna mejoría. El médico referente le encontró dilatación de la pupila derecha por lo que fue enviado para evaluación neuro-oftalmológica.

Comentó que hacia 1954, comenzó a experimentar acentuada hiperhidrosis que atribuyó al clima cálido de Valencia, Venezuela, la ciudad donde vivía, y al tipo de vestimenta que empleaba para su trabajo (pantalón y chaqueta). No pudo especificar durante cuánto tiempo la presentó. Cuatro años más tarde se trasladó a Caracas, de clima más indulgente; allí comenzó a notar disminución progresiva de la sudación en la axila y brazo derechos y en la pierna izquierda desde la ingle, hasta desaparecer en su totalidad, hecho que asoció al exceso de uso de un antitranspirante. De acuerdo a su impresión, además de haber progresado el síntoma en el tiempo, igualmente notó una pequeña área del hombro derecho que había recuperado la sudación. Asociado, notó elevación de la temperatura cutánea en el brazo derecho donde los vellos se habían tornado rectilíneos; enrojecimiento de la palma de la mano ipsolateral, y en el área, facilidad para quemarse al exponerse al sol y dificultad para la cicatrización de las heridas. En junio de 1968 fue hospitalizado en un departamento de dermatología donde a su entender, no llegaron a ninguna conclusión. Las biopsias de piel de ambos brazos fueron informadas como, "daño actínico bilateral y en el derecho, ausencia casi total de ductos sudoríparos".

No se recogió una historia familiar de condición similar. Casado y con tres hijos. Como antecedentes personales era alérgico a la penicilina; negó antecedentes de enfermedad venérea o de serología positiva para sífilis. Desde 1984 notaba disfunción eréctil y presentaba eyaculación precoz.

El examen físico mostró un adulto maduro, moderadamente obeso, de trato cordial y afable y muy colaborador. Peso de 95 kg para una talla de 1,74 m e índice de masa corporal de 31,4 kg/m<sup>2</sup> de superficie. La tensión arterial medida en dos ocasiones, registró en decúbito dorsal 150/100 mmHg y en bipedestación

de 130/70 mmHg. Pulso regular y rítmico con frecuencia de 60 pulsaciones al minuto. La piel se encontraba moderadamente pigmentada en áreas expuestas a la luz, pero presentaba diferencias entre ambos brazos; en el lado derecho era más seca, algo descamada y el vello, más adelgazado y rectilíneo en comparación con el lado izquierdo (Figura 1, 1, D, I). Al tacto, la temperatura cutánea estaba aumentada en el brazo derecho y la pierna izquierda. La lengua era lisa y sin papilas gustativas. Desde el punto de vista neurológico el único hallazgo positivo fue la existencia de una arreflexia tendinosa en miembros inferiores e hiporreflexia en los superiores.

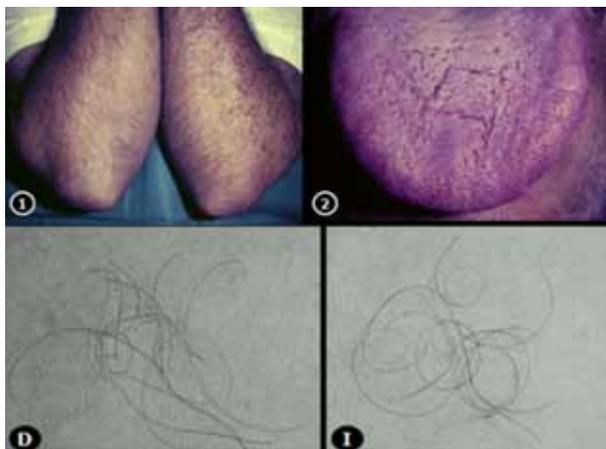


Figura 1. Paciente 1. Cambio en aspecto de los vellos de antebrazos (1), derechos (D) e izquierdos (I). Lengua lisa sin papilas gustativas.

Como único elemento anormal, al examen neuro-oftalmológico se observó una anisocoria, con diámetro pupilar en penumbra en el ojo derecho de 6,0 mm y en el izquierdo de 4,0 mm. No se obtuvo respuesta fotomotora directa en el ojo derecho (0+/4) pero hubo buena respuesta a la acomodación (3+/4); la redilatación fue tónica y la pupila reasumió lentamente su diámetro inicial. En el izquierdo la respuesta fotomotora estuvo también disminuida de 2+/4 (Figura 2). A la biomicroscopia con lámpara de hendidura se observó entre las 12,00 y 6,00 horas del reloj, contracción sectorial nasal en el iris derecho expresando reinervación parasimpática.

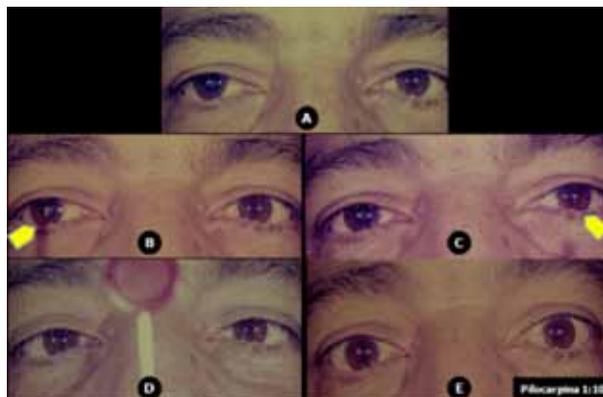


Figura 2. Paciente 1. Pupila tónica derecha. A. Pupilas en ambiente iluminado: midriasis derecha. B y C. Respuesta fotomotora directa derecha e izquierda: No hay contracción derecha y mínima izquierda. D. Respuesta a la acomodación con miosis. E. Prueba de pilocarpina diluida al 0,125 % positiva.

### Pruebas complementarias

1. Prueba sudoral cualitativa yodo-almidón (13). Se realizó pincelando la piel con yodopolivinilpirrolidona como indicador de color y luego de secado, aplicación de almidón y exposición del paciente al sol. En algunas áreas se cubrió la mezcla con cinta transparente para obtener una más rápida respuesta (14). Se comprobó la presencia de extensas áreas anhidróticas contrastando con otras de sudación segmentaria expresadas por la aparición de áreas coloreadas de azul oscuro (Figura 3).



Figura 3. Paciente 1. Prueba sudoral cualitativa yodo-almidón. Anhidrosis alternando con sudación en parches en la región toraco-abdominal.

2. Evaluación farmacológica pupilar: Con el hallazgo típico de una pupila midriática tónica derecha, se realizó una prueba farmacológica con pilocarpina diluida al 0,125 % (incapaz de contraer una pupila

normal), obteniéndose a los 40 minutos de su aplicación, miosis pupilar bilateral: diámetro derecho de 4,0 mm e izquierdo de 3,0 mm, expresión de suprasensibilidad de deservación (Figura 2.E).

- Investigación de la presencia de neuropatía autonómica cardiovascular (Chacín, Prueba de Rines-Valcardi (15): En vista de la bradicardia persistente observada, de acuerdo a la técnica, se realizó un trazado electrocardiográfico en las diferentes fases que a continuación se describen: reposo (R), inspiración profunda (IN), espiración forzada (ES), maniobra de valsalva (VAL), masaje del seno carotídeo derecho (CARD) e izquierdo (I). El valor obtenido estuvo en rango normal de 35 descartando una neuropatía autonómica cardíaca, (puntuación igual o menor de 15, presencia de neuropatía autonómica cardiovascular).

En resumen, se trató de un paciente con hiperhidrosis seguida en el tiempo por anhidrosis segmentaria, pupila tónica bilateral estando más afectada la derecha, arreflexia tendinosa y como manifestaciones autonómicas, hipotensión ortostática, disfunción eréctil y eyaculación precoz, siendo todo ello compatible con la presencia de un síndrome de Ross; además y en forma comparativa, se apreciaron cambios morfológicos en los vellos en el brazo derecho –rectificación y adelgazamiento- y pérdida de papilas gustativas (Figura 1).

### Paciente 2.

La enferma, de 22 años fue evaluada en junio de 1998. Refería ausencia de sudoración en ambas axilas y cambios en la temperatura de sus manos. Otros curiosos fenómenos incluyeron el que al ingerir alimentos fríos o calientes presentaba en forma persistente dolorosa contracción parotídea; además, cuando iba a la playa se quemaba más en las zonas que sudan, presentaba crisis de pilo erección, y acentuada electricidad estática al tocar personas o un automóvil. El examen neuro-oftalmológico fue completamente normal con excepción de las pupilas. Se observó una pupila de Adie derecha, ovalada, con disociación luz-acomodación y acomodación tónica. A la biomicroscopia con lámpara de hendidura presentó espasmos segmentarios cíclicos del iris (16) entre las 9,00 y 12,00 horas del reloj que modificaban la forma del mismo, aparecían cada pocos segundos de forma espontánea, no influenciados por la luz, la acomodación o movimientos oculares. Este inusual fenómeno fue observado en forma intermitente en

todas las consultas sucesivas durante 3 meses.

A los 4 meses fue evaluada nuevamente persistiendo la anisocoria, siendo la pupila del ojo derecho de 7,0 mm que posterior al reflejo de acomodación, lentamente alcanzó un diámetro de 4,0 mm y adoptó una forma diagonalmente ovalada; la redilatación muy lenta. La del izquierdo de 4,0 mm de diámetro con buena respuesta fotomotora.

En julio de 2006 acudió por referir visión borrosa inconstante de 2 meses de evolución. En la evaluación de la agudeza visual lejana logró leer hasta 20/30 que con agujero estenopeico mejoró a 20/20 y en el izquierdo 20/15; la visión cercana derecha con cartilla de visión próxima de Rosenbaum Jaeger J1+, e izquierda con dificultad, Jaeger J2. Esta vez ambas pupilas se apreciaron midriáticas, siendo la derecha mayor y con respuesta tónica. El resto del examen neuro-oftalmológico fue normal. La evaluación sistémica permitió hallar un parche de sudoración en la región lateral del cuello y costado derechos (Figura 4), la mitad del abdomen superior, en el territorio de la tercera rama del trigémino y territorio de distribución de la raíz C2 derechos. Su última evaluación fue en abril del 2010 sin evidenciarse nuevos cambios ni espasmos cíclicos.



Figura 4. Paciente 2. A. Anisocoria en ambiente iluminado con midriasis parálitica derecha. B. Se reduce la anisocoria en penumbra. C. Contracción de ambas pupilas con la convergencia. D. Prueba sudoral cualitativa yodo-almidón: Anhidrosis con parche de sudoración en el lado derecho del cuello.

En conclusión, el cuadro sintomático estuvo constituido por presencia de un síndrome de Adie-

Holmes y un fenómeno único y solo por un lapso de días descrito por Czarnecki y Thompson (16) en una mujer de 43 años con síndrome de Adie bilateral que en uno de sus iris, presentaba segmentos del esfínter que se contraían espontáneamente cada varios segundos. Adicionalmente presentó crisis de pilo erección, y acentuada y molesta electricidad estática.

### Paciente 3.

Femenino de 38 años, soltera y ama de casa atendida en julio de 2009. Comentó que hacía seis años había experimentado una intensa cefalea de localización occipital de tipo pulsátil, asociada a mareos y náuseas de unas dos horas de duración. Luego de ello, notó ptosis palpebral izquierda que se mantuvo hasta el momento de su consulta. Mencionó que hacía unos 5 años presentaba crisis de sudoración excesiva y frialdad por el lado derecho de su cuerpo: hemicara y hemitórax, y desde hacía un año y medio igualmente en la pierna izquierda, acentuada durante períodos de estrés y algunas veces, durante las comidas. Sentía las piernas flojas y algún grado de inestabilidad para la marcha. Acusó durante las noches adormecimiento de manos y planta de los pies. Hacía 6 meses notaba, solo al comer, lagrimeo paroxístico unilateral izquierdo. En marzo del año de la consulta tuvo episodio de diarrea que persistió por 3 meses con pérdida de 5 kg de peso; evaluada por gastroenterólogo fue interpretado como "colon irritable". Aunque en ausencia de manifestaciones clínicas articulares, con base en títulos elevados de factor reumatoide, se pensó en una artritis reumatoidea por lo que recibió por tres años corticosteroides y Arava® (leflunomida). Llamó la atención valores de velocidad de sedimentación globular durante 2008 de 120 mm y posteriormente de 33 mm. Hija de 11 años nacida por cesárea. Aborto de 2 meses en 2006.

Al examen se apreció una paciente que aparentaba buenas condiciones generales con peso de 65,100 kg para talla de 1,64 m e índice de masa corporal en rango normal de 24,2 kg/m<sup>2</sup> de superficie, circunferencia abdominal 82 cm, tensión arterial 120/70 mmHg, pulso 60 al minuto, regular y rítmico. El examen neurológico mostró ausencia de reflejos tendinosos en brazos y piernas. Las pestañas del párpado superior izquierdo se notaron más largas que el derecho. Los vellos del antebrazo fueron lineales en el lado derecho y estaban entorchados en el izquierdo. El examen neuro-oftalmológico mostró ptosis palpebral izquierda y alteraciones de ambas pupilas: Anisocoria: la derecha más bien ovalada, con diámetro de 4,5

mm en luz y penumbra y sin respuesta fotomotora directa. Durante la biomicroscopia mostró respuesta tónica a la acomodación y sequedad ocular con rápida ruptura del film lagrimal. Por su parte, la izquierda era redondeada, miótica de 3,5 mm y diámetro que no se incrementó en la penumbra; no existía sequedad ocular. La función de los nervios facial y trigémino estaba conservada. Una resonancia magnética cerebral descartó disección carotídea, siringomielia o lesión hipotalámica (Figura 5).

En conclusión, en presencia de un disturbio inmunológico no definido, nuestra paciente exhibió una neuropatía autonómica aguda afectando al unísono el sistema simpático (síndrome de Horner izquierdo) y parasimpático (pupila de Adie-Holmes derecha), tal vez un infarto bulbar lateral limitado con síndrome de Horner izquierdo y, adicionalmente, hiperhidrosis inicial y déficit sudoral contralateral hemifacial, hemitorácico derecho y en la pierna. De nuevo, los vellos del lado derecho se notaron lineales con respecto del izquierdo y las pestañas eran más largas de lado izquierdo (6,17).

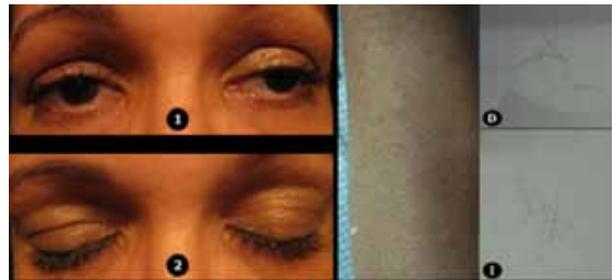


Figura 5. Paciente 3. 1 y 2. Ptosis palpebral y miosis izquierda. D y E. Antebrazo izquierdo notándose los vellos más rectilíneos.

## DISCUSIÓN

Al igual que lo descrito por numerosos autores (1,4-8,10,12,14,15-19), en los tres casos clínicos presentados fueron evidentes la presencia de cambios pupilares (pupila de Adie en los tres y asociado, síndrome de Horner en uno), abolición de los reflejos tendinosos —aunque raramente pueden estar preservados— (20), cambios de la sudoración (21), manifestándose en ocasiones con hiperhidrosis en un primer momento, seguida o no, luego de un período variable, de anhidrosis y algunas otras

manifestaciones de disautonomía como hipotensión ortostática, bradicardia y disfunción eréctil (22). De acuerdo a Metta, se han reportado cerca de 40 casos de síndrome de Ross (21).

En el primer caso, el paciente fue remitido para evaluación por presentar anisocoria, más sin embargo, las alteraciones de la sudación por él referidas, precedieron en 34 años a la afectación pupilar (23). A diferencia con el caso 2, que ya para el momento de la primera evaluación estaban manifiestos tanto la disfunción de la sudoración como la afectación pupilar (pupila tónica de Adie derecha), progresando y llegando a involucrar la pupila contralateral en un período aproximado de 8 años. En el primero y tercer paciente hubo cambios cutáneos, especialmente en vellos de los antebrazos y en las pestañas (24,25).

Adicionalmente a la tríada que conforma el síndrome de Ross, se observaron alteraciones autonómicas generalizadas en el primer paciente, manifiestas como hipotensión ortostática, bradicardia sin disfunción autonómica cardíaca, e inclusive, disfunción eréctil y eyaculación precoz de cuatro años de evolución (22).

Biopsia de piel solamente pudo realizarse en el caso 1, donde se identificó una severa disminución de los conductos sudoríparos en las áreas correspondientes a la anhidrosis. Modernamente a estas muestras se le puede realizar pruebas de autoinmunofluorescencia directa en las que se ha demostrado la ausencia de IgA, IgG, IgM o depósitos de complemento en las regiones donde se encuentran las glándulas sudoríparas o en las uniones dermoepidérmicas de las áreas afectadas (8). Al péptido intestinal vasoactivo (VIP) se le ha atribuido un importante papel ya que en las áreas de anhidrosis, las fibras VIP inmunorreactivas están virtualmente ausentes alrededor de las glándulas sudoríparas, mientras que en las áreas que sudan estas son evidentes (26).

Para determinar la sudoración utilizamos el viejo y sencillo método cualitativo sudoral yodo-almidón, bien exponiendo el cuerpo a la luz solar para lograr el viraje del indicador (almidón), bien cubriendo las pequeñas áreas tratadas con cinta adhesiva transparente lo que acelera y facilita ver la respuesta (13,14). Han sido empleados métodos más complejos para medir el grado de sudoración: a través del conteo de gotas de sudor, teniéndose como valores normales en el pie entre 184-242 gotas/cm<sup>2</sup>, y en la mano entre 163-250 gotas/cm<sup>2</sup> (6). En pacientes con síndrome de Horner, para observar y comparar la presencia de pequeñas gotas de sudor

entre ambos lados de la frente, hemos preconizado el empleo del oftalmoscopio directo interponiendo la lente de aumento +38 o +40 dioptrías con lo cual obtenemos la iluminación directa y magnificación necesaria para poder apreciar las pequeñas gotas de sudor (Figura 6).

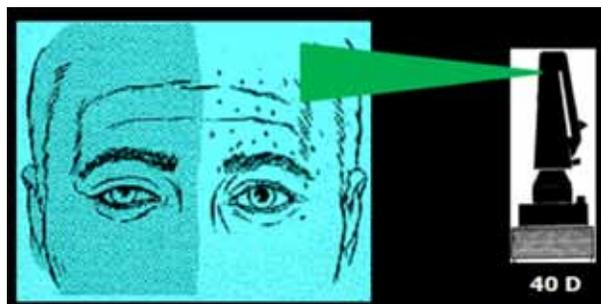


Figura 6. Síndrome de Horner derecho. Observación de la sudoración empleando el oftalmoscopio directo con luz aneritra y lente de + 40 dioptrías.

Basados en la observación de que las fibras colinérgicas tanto las parasimpáticas del ojo como las simpáticas (sudomotoras) de las glándulas sudoríparas están afectadas en el síndrome de Ross, se han sugerido que esta entidad clínica pudiera tratarse de un desorden generalizado de liberación de acetilcolina en las terminaciones nerviosas, aunque esta teoría no explica la afectación de las fibras espinales aferentes o sus sinapsis (afines al glutamato) (22).

En lo que respecta a la hiporreflexia de pacientes con síndrome de Ross, se ha demostrado la participación de fibras sensoriales epidérmicas desmielinizadas sugiriendo una alteración degenerativa y progresiva que involucra fibras autonómicas mielinizadas y desmielinizadas (23,25). Adicionalmente en autopsias de pacientes con síndrome de Adie-Holmes, se ha demostrado degeneración de las células de la raíz del ganglio dorsal, pérdida de fibras en las raíces dorsales y degeneración de fibras nerviosas en la porción lumbosacra de la columna dorsal (21,23,26-28).

Este síndrome dificulta la adaptación del paciente a su vida cotidiana; con respecto a la visión borrosa a la cercanía que produce la pupila paralítica, en el tiempo el enfermo suele acostumbrarse; en cambio, la hiperhidrosis produce mayor molestia, motivando la búsqueda de múltiples opciones terapéuticas y

entre ellas, se ha preconizado la simpatectomía por toracoscopia asistida con video como tratamiento definitivo de la hiperhidrosis, la iontoforesis, la infiltración localizada de toxina botulínica tipo A (26) y cremas acuosas con glicopirrolato al 0,5 %; este último es útil por sus efectos antagonistas sobre los receptores colinérgicos reduciendo la producción de sudor en vez de bloquear los ductos sudoríparos como ocurre con la iontoforesis (8).



Figura 7. Síndrome del Arlequín. A la izquierda, máscara de arlequín con la mitad izquierda de la cara ennegrecida; a la derecha caso descrito por Corbett (29); media hora después de trotar, esta paciente de 37 años presentaba enrojecimiento de la mitad izquierda de la cara y aumento de la temperatura del brazo y ocasionalmente de la pierna contralateral.

Los cuadros clínicos de disfunción autonómica resultado de un compromiso generalizado de las células ganglionares o sus proyecciones son diversos, parecen ser variaciones de un mismo tema y se ha tratado de separarlos con diferentes nombres. Pertenecen a ellos los síndromes de Ross, de Holmes-Adie o del Arlequín (17,30-32); por lo curioso, a este último dedicaremos unas líneas. Según Lance, el término se origina en la Viena del siglo XV donde se designaba como *Arleccino* (Arlequín) a un personaje perteneciente a un teatro llamado la Comedia del Arte que vestía una máscara; las primeras máscaras eran grotescas, pero más tarde se hicieron menos siniestras y más sofisticadas, con patrones coloridos en forma de diamante o también simuladas mediante ennegrecimiento de una mitad de la cara. En medicina, el término de síndrome de Arlequín inicialmente se

aplicó a fetos con formas severas de ictiosis congénita con orejas rudimentarias, ectropión y boca de pescado. Luego el nombre fue aplicado por el mismo Lance en cinco pacientes con uno de los más dramáticos y coloridos desórdenes autonómicos manifestado por bochorno o eritema facial y sudoración excesiva luego del ejercicio o en tiempo caluroso, cuando se hace particularmente obvia (Figura 7). El área sudoral se demuestra en estos casos mediante la aplicación de yodo y almidón o polvo rojo de alizarina o quinizarina para detectar zonas de hipo o anhidrosis.

## REFERENCIAS

1. Ross A. Progressive selective sudomotor denervation. *Neurology*. 1958;8:809-817.
2. Kawasaki A. Physiology, assessment, and disorders of the pupil. *Curr Opin Ophthalmol*. 1999;10:394-400.
3. Hedges T, Gerner E. Ross' syndrome (tonic pupil plus). *Br J Ophthalmol*. 1976;59:387-391.
4. Smith JL. The pupil. Synopsis. University of Miami School of Medicine. Bascom Palmer Eye Institute, Miami, 1975.
5. Bremner F, Smith S. Pupil findings in a consecutive series of 150 patients with generalized autonomic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psych*. 2006;77:1163-1168.
6. Wolfe G I, Galetta SL, Teener JW. Site of autonomic dysfunction in a patient with Ross's syndrome and postganglionic Horner's syndrome. *Neurology*. 1995;45:2094-2096.
7. Esterly N, Catolino S, Alter B. Pupillonia, hyporeflexia, and segmental hypohidrosis: Autonomic dysfunction in a child. *J Pediat*. 1968;73:852-859.
8. Spector R, Bachman D. Bilateral Adie's tonic pupil with anhidrosis and hyperthermia. *Arch Neurol*. 1984;41:342-343.
9. Holmes G. Partial iridoplejia associated with symptoms of other disease of the nervous system. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1931;51:209-228.
10. Adie WJ. Tonic pupil and absent tendon reflexes a benign disorder sui generis: Its complete and incomplete forms. *Brain*. 1932;55:98-113.
11. Hardin W, Gay A. The phenomenon of benign areflexia. *Neurology*. 1965;15:613-621.
12. Smith S. Pupil function tests and disorders. En: Bannister R, Mathias CJ, editores. *Autonomic failure, a textbook of clinical disorders of the autonomic system*. 3ª edición. Oxford: Oxford University Press;

- 1992;p.421-441.
13. Drummond P, Edis R. Loss of facial sweating and flushing in Holmes-Adie syndrome. *Neurology*. 1990;40:847-849.
  14. Karat ABA, Karat S, Pallis CA. Sweating under cellulose tape. A test of autonomic function. *Lancet*. 1969;1:651-652.
  15. Chacín LF. Neuropatía autonómica diabética. Nuevo método de evaluación diagnóstica. *Arch Hosp Vargas*. 1981;23:17-41.
  16. Czarniecki JS, Thompson HS. Spontaneous cyclic segmental sphincter spasms in an Adie's tonic pupil. *Am J Ophthalmol*. 1976;82:636-637.
  17. Shin RK, Galetta SL, Ting TY. Ross syndrome plus: Beyond Horner, Holmes-Adie, and harlequin. *Neurology*. 2000;55:1841-1846.
  18. Bonnin M, Skinner L, Whelan R. Holmes-Adie syndrome with progressive autonomic degeneration. *Aust Ann Med*. 1961;10:304-307.
  19. Kalapesi A, Krishnan A, Kiernan M. Segmental facial anhidrosis and tonic pupils with preserved deep tendon reflexes: A novel autonomic neuropathy. *J Neuro-Ophthalmol*. 2005;25:5-8.
  20. Porto F, Xavier M, Pereira G. Anhidrosis as the first sign of Ross' syndrome. *Arq Neuropsiquiat*. 2009;67:505-506.
  21. Metta AK, Ramachandra S, Mohammad S. Ross's syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2009;75:414-416.
  22. Kreyden O, Schmid-Grendelmeier P, Burg G. Idiopathic localized unilateral hyperhidrosis. *Arch Dermatol*. 2001;137:1622-1652.
  23. Heath P, Moss C, Cartlidge N. Ross syndrome and skin changes. *Neurology*. 1982;32:1041-1042.
  24. Galvez A, Ailouti N, Toll A. Horner syndrome associated with ipsilateral facial and extremity anhidrosis. *J Neuro-Ophthalmol*. 2008;28:178-181.
  25. Miyasaki J, Ashby P, Sharpe J. On the cause of hyporeflexia in the Holmes-Adie syndrome. *Neurology*. 1988;38:262-265.
  26. Lowe N, Campanati A, Bodokh I. The place of botulinum toxin type A in the treatment of focal hyperhidrosis. *Br J Dermatol*. 2004;151(6):1115-1122.
  27. Donadio V, Cortelli P, Falzone F, Bugiardini E, Giuliani A, Misciali C. Isolated generalized anhidrosis induced by postganglionic sympathetic skin nerve fibre degeneration: An incomplete Ross syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2008;79:959-961.
  28. Nolano M, Provitera V, Perretti A, Stancanelli A, Saltalamacchia AM, Donadio V, et al. Ross syndrome: A rare or a misknown disorder of thermoregulation? A skin innervation study on 12 subjects. *Brain*. 2006;129:2119-2131.
  29. Corbett M, Abernethy DA. Harlequin syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1999;66:544.
  30. Cheshire W, Low P. Harlequin syndrome: Still only half understood. *J Neuro-Ophthalmol*. 2008;28:169-170.
  31. Lance JW, Drummond PD, Gandevia SC, Morris JGL. Harlequin Syndrome: The sudden onset of unilateral flushing and sweating. *J Neurol Neurosurg Psych*. 1988;51:635-642.
  32. Lance J W. Harlequin syndrome. *Pract Neurol*. 2005;5:176-177.

---

Gac Méd Caracas 2011;119(3):328-341

## Homenaje a Académicos fallecidos

Oradores de orden: Drs. Carlos Hernández H, José Enrique López, Harry Acquatella, Alfredo Díaz Bruzual, Rafael Muci-Mendoza, Julio Borges Iturriza, Blas Bruni Celli

**DR. RODOLFO SELLE K.**

Dr. Carlos A. Hernández H.

Email: calberhh@gmail.com

He sido designado por la Junta Directiva de nuestra Institución para que traiga hoy 7 de julio de 2011, ante ustedes, el recuerdo de mi amigo, compañero de estudios y padrino de uno de sus hijos, y quien ocupó