

---



# PTOSI OCULARE: APPROCCIO DIAGNOSTICO IN NPI

---

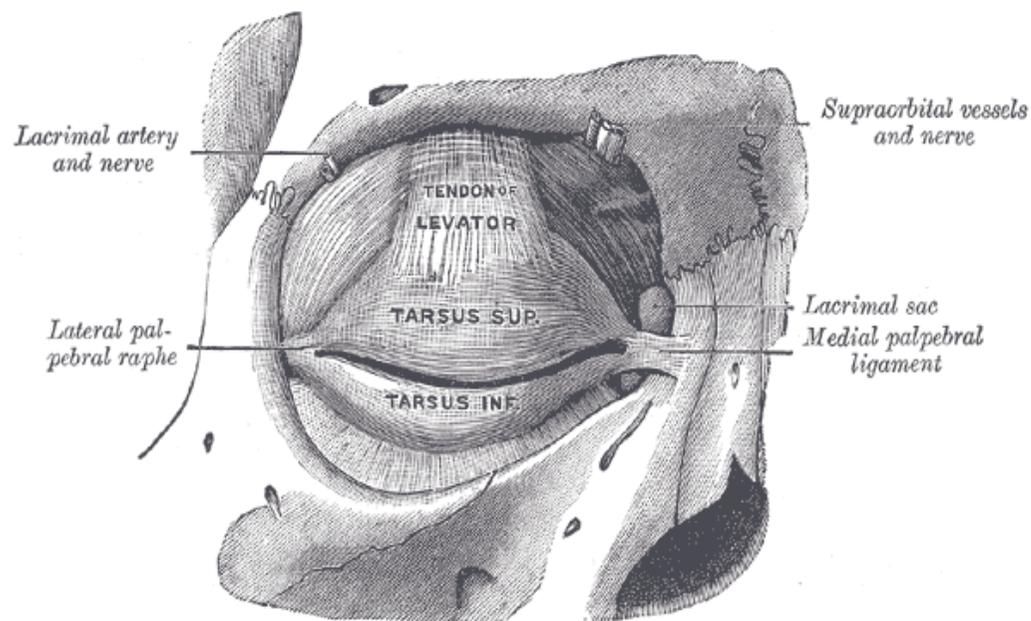
Def. Abbassamento delle palpebre superiori che copre per 1/3 il diametro pupillare



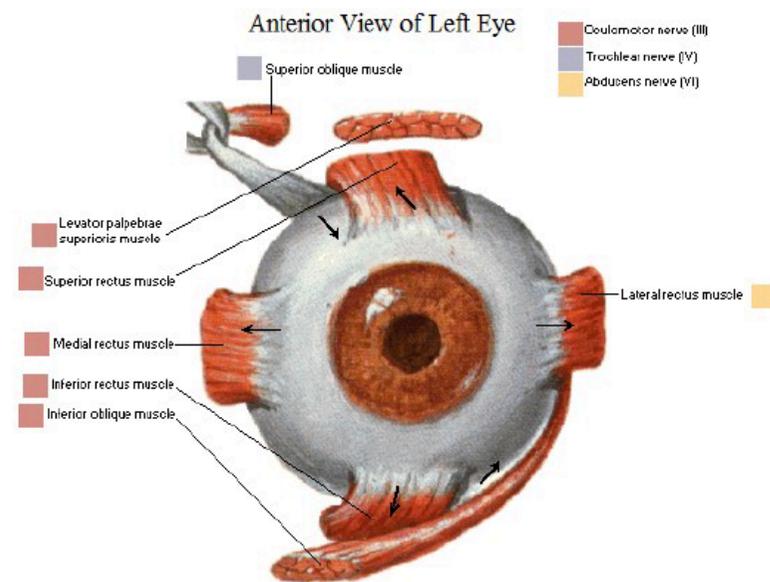
Alessandro Iodice  
Neuropsichiatria Infantile  
ASMN IRCCS Reggio Emilia

---

# PALBEBRE: ANATOMIA E INNARVAZIONE



M. Elevatore della palpebra e  
M. di MÜLLER (Tarsale superiore)



Note: arrows indicate direction of eye movement produced by each muscle

## PTOSI E PATOLOGIE ASSOCIATE

The following systemic conditions were significantly associated with pediatric ptosis: myasthenia gravis (OR=26.74; CI: 7.94–90.05), congenital anomalies (OR=3.22; CI: 2.45–4.24), deafness (OR=1.85 CI: 1.21–2.84), mental retardation (including Down syndrome) (OR = .56; CI: 1.69–3.88), muscular dystrophy (OR=5.70; CI: 2.17–15.0), other neurological disease (OR=3.80; CI: 2.56–5.65), epilepsy (OR=2.52; CI: 1.67–3.81), schizophrenia, (OR=4.0; CI: 1.90–8.39), and malignancy (OR=3.67 CI: 2.27–5.94).

The ophthalmic conditions which were most significantly associated with pediatric ptosis were exotropia (OR=10.34; CI: 6.97–15.5), progressive external ophthalmoplegia (OR=9.59; CI: 3.38–27.3), refractive amblyopia (OR=7.73; CI: 5.87–10.17), and hypotropia (OR=7.015; CI: 3.45–14.28). Symptoms of diplopia (OR=9.87; CI: 6.23–15.62), blurred vision (OR=3.7; CI: 2.34–5.88), and aniseikonia (OR=3.7; CI: 2.55–5.37) were significantly more common.

- Un solo segno tante eziologie
- Elementi cruciali per guidare la diagnosi differenziale:
- **Epoca d'esordio**
- **Associato ad oftalmoplegia Acuto vs cronico**
- **Evoluzione**  
**(fluttuazione/progressione/faticabilità)**

---

## PTOSI CONGENITA

### FIBROSI CONGENITA DEI MUSCOLI EXTRAOCULARI (CFEOM)

---

- Ptosì congenita mono-bilaterale
- Posizione del capo spesso anomala e dovuta prevalentemente ad esigenze fissazionali piuttosto che ad evitare una diplopia (allineamento del bulbo alla linea di fissazione).

**CFEOM 1:** ptosì bilaterale, deficit di elevazione dello sguardo oltre linea mediana, movimenti orizzontali da fortemente limitati ad assenti. Motilità oculare intrinseca normale Gene *KIF21A* forma **AD**; **MRI** atrofia elevatore della palpebra retto superiore ipoplasia nervi ottici.

**CFEOM 2:** ptosì bilaterale, capacità di elevare lo sguardo oltre la linea mediana ma movimenti ridotti sia verticali che orizzontali. Visione binoculare assente. Riflesso pupillare alla luce spesso assente. Gene *PHOX2A* forma **AR**. **MRI** assenza III e IV n.c.

**CFEOM 3:** ptosì mono o bilaterale, notevole eterogeneità fenotipica movimenti orizzontali e verticali da normali a limitati; exotropia. Gene *TUBB3* *β-tubulina* espressività variabile per disturbi neurologici.

## CFEOM E PATOLOGIE SNC

The wide spectrum of tubulinopathies: what are the key features for the diagnosis?

**BRAIN** 2014; 137; 1676–1700  
A JOURNAL OF NEUROLOGY

**Table 2** TUBB3 phenotype–genotype correlations (showing TUBB3 amino acid substitutions)

TUBB3	Phenotype
R62Q R262C A302T	Isolated CFEOM type 3 (CFEOM3).
R262H D417H	CFEOM3 + facial weakness, finger contractures, early onset polyneuropathy, basal ganglia dysmorphisms.
R380C	CFEOM3 + developmental delay, corpus callosum hypoplasia, basal ganglia dysmorphisms.
E410K	CFEOM3 + facial weakness, mid-face hypoplasia, developmental delay, corpus callosum hypoplasia, late onset progressive polyneuropathy, Kallmann syndrome (hypogonadotrophic hypogonadism and anosmia).
D417N	CFEOM3 + axonal polyneuropathy in teens and 20 s, posterior corpus callosum hypoplasia.

CFEOM, congenital fibrosis of the external ocular muscles.

N J Gutowski and K Chilton, 2014

- Caso aneddotico di CFEOM I con displasia corticale e dismorfismo gangli della base (Flaerthy et al., 2001)
- **TUBB2B** CFEOM e polimicrogiria (Cederquist GY et al 2012)
- **Sd. Marcus Gunn** jaw winking (ptosis accompanied by elevation of the ptotic eyelid on lower jaw movement, due to aberrant trigeminal nerve innervation of levator palpebrae superioris (LPS)), which can occur independently or with CFEOM, and crocodile tears.

# PTOSI UNILATERALE (DEFICIT MUSCOLO DI MÜLLER) SENZA OFTALMOPLEGIA MA CON MIOSI ED ANIDROSI (SD. CLAUDE BERNARD HORNER)

- **In epoca neonatale** da paralisi ostetrica plesso brachiale inferiore (Paralisi Dejerine-Klumpke radici C7,C8,T1). N.B. riflesso prensione assente.

- In una serie di 38 soggetti in età pediatrica con diagnosi clinica di Sd. SD. CLAUDE BERNARD HORNER **6 soggetti** presentavano:

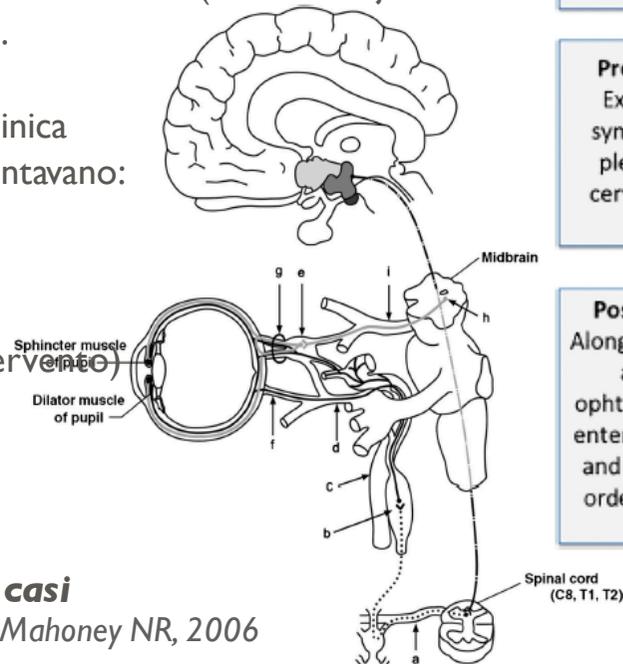
- Neuroblastoma congenito (post-gangliare 3° neurone)
- Astrocitoma II-III grado WHO (1° neurone)
- Ipoplasia carotide interna (2°-3° neurone)
- Malformazione di Chiari (1° neurone, migliorata dopo intervento)
- Incannulamento giugulare (traumatica, 3° neurone)
- Linfadenopatia virale (infiammatoria, 2° neurone)

**SPESSO IMAGING NEGATIVA (31/38 soggetti)**

- **In letteratura causa congenita in più del 70% dei casi**

Mahoney NR, 2006

- **Altre possibili cause acquisite tumore tiroide, pneumotorace, siringomielia**



**Central (1<sup>st</sup> order neurons)**  
Posterolateral hypothalamus, brainstem, to C8-T2 spinal cord levels.

**Pre-ganglionic (2<sup>nd</sup> order neurons)**  
Exit spinal cord, ascend in cervical sympathetic trunk, through brachial plexus, over lung apex, to superior cervical ganglion at common carotid artery bifurcation.

**Post-ganglionic (3<sup>rd</sup> order neurons)**  
Along internal carotid artery, enter skull and then cavernous sinus, join ophthalmic branch of trigeminal nerve, enter orbit to innervate dilator pupillae and superior tarsal muscles. Other 3<sup>rd</sup> order neurons supply sweat glands of ipsilateral forehead.

Kadom N. *Pediatr. Radiol.* 2015

# PTOSI (ACUTA) UNILATERALE CON OFTALMOPLEGIA

## ASSOCIATA A DOLORE

- **Neurite ottica III n.c.** (RMN con presa contrasto III n.c. che si risolve dopo terapia steroidea; non altri sintomi associati; ricerca **anti-ganglioside** GQ-1b)
- **Sd. Tolosa-Hunt** (possibili paralisi altri n.c. (IV e VI))
- **Emicrania oftalmoplegica**

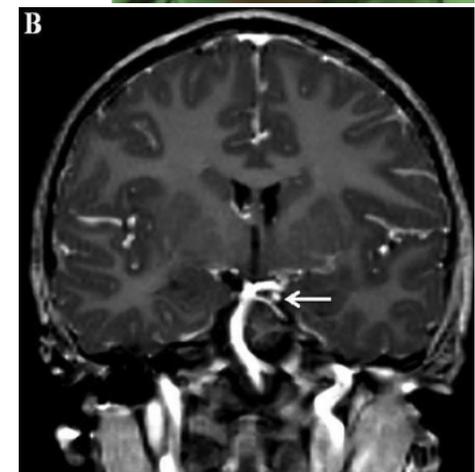
*In genere normale riflesso fotomotore*

## NON ASSOCIATA A DOLORE

- Compressione III n.c. processi espansivi (traumi, neoplasie, aneurisma a. comunicante posteriore)

*Possibile assente riflesso pupillare o anisocoria*

Overlapping



Patel R J of Pediatrics 2015

IHS	Diagnosi	ICD-10
13.16	Sindrome di Tolosa-Hunt	G44.850

**Descrizione:**

Dolore orbitario episodico associato alla paralisi del terzo, quarto, e/o sesto nervo cranico, di solito a remissione spontanea, ma con tendenza a successive recidive e remissioni.

**Criteri diagnostici:**

- A. Uno o più episodi di dolore orbitario unilaterale che, se non trattato, persiste per settimane
- B. Paralisi di uno o più fra terzo, quarto e/o sesto nervo cranico e/o riscontro di tessuto granulomatoso all'esame biptico o alla RM
- C. La paresi si manifesta contemporaneamente al dolore o entro le 2 settimane successive
- D. Il dolore e la paresi si risolvono entro 72 ore in seguito a trattamento adeguato con corticosteroidi
- E. Esclusione di altre cause<sup>1</sup>, mediante metodiche adeguate

**Nota:**

- 1. Altre cause di oftalmoplegia dolorosa comprendono tumori, vasculiti, meningiti della base, sarcoidosi, diabete mellito e "emicrania" oftalmoplegica.

IHS	Diagnosi	ICD-10
13.17	"Emicrania" oftalmoplegica	G43.80

**Descrizione:**

Attacchi ripetuti di cefalea che possiede le caratteristiche dell'emicrania, ma si associa a paresi di uno o più nervi cranici oculomotori (spesso il terzo), in assenza di lesioni intracraniche dimostrabili.

**Criteri diagnostici:**

- A. Almeno 2 attacchi che soddisfino il criterio B
- B. Cefalea di tipo emicranico concomitante con, o seguita da, entro 4 giorni dal suo esordio, paresi del terzo, quarto e/o sesto nervo cranico
- C. Appropriate indagini escludono lesioni parasellari, della fessura orbitaria e della fossa posteriore

**Commento:**

Questa condizione è molto rara. È improbabile che 13.17 "Emicrania" oftalmoplegica rappresenti una variante dell'emicrania, dal momento che la cefalea spesso dura una settimana e più, e il suo esordio è seguito da un periodo di latenza fino a 4 giorni prima della comparsa di oftalmoplegia. Inoltre, in alcuni casi, la RM mostra una captazione di gadolinio nella parte intracisternale del nervo cranico interessato, il che suggerisce una neuropatia demielinizzante ricorrente.

---

## PTOSI E PATOLOGIE NEUROMUSCOLARI

---

- Miastenia e patologie placca neuromuscolare
  - Miopatie congenite (Myotubular/Centronuclear Miopathy)
  - Guillain-Barré ?
-

---

# MIASTENIE E PATOLOGIE DELLA PLACCA NEUROMUSCOLARE

---

- Il gruppo include 2 patologie su base autoimmune: **miastenia gravis (MG)** giovanile e la sd di **Lambert Eaton** (paraneoplastica). Altre patologie di questa categoria sono **sd. miasteniche congenite**.
  - Caratteristica comune delle forme su base autoimmune è la rapida faticabilità nell'esercizio fisico in particolar modo evidenti nei muscoli innervati dai nervi cranici.
  - La diagnosi di **MG** è principalmente clinica, supportata da tre approfondimenti diagnostici:
    - 1) Somministrazione di **anticolinesterasici** (neostigmina i.m. è solitamente 0,04 mg/Kg fino a 1,5 mg totali negli adolescenti ; piridostigmina per os fino al dosaggio di 5-7 mg/kg die in 3-5 somministrazioni).
    - 2) **Test di faticabilità** (stimolazione nervosa ripetitiva): offre evidenza di un blocco elettrico. Vengono registrati i potenziali muscolari di un muscolo affetto che viene stimolato con frequenza di 3-5-10 Hz a riposo e dopo sforzo.
    - 3) Ricerca **auto-ab**: il test è positivo nel 60-80% dei casi in età infantile. Il 40-50% di quelli che sono negativi per **autoab-AChR** sono positivi per **MuSK-MG**
-

---

## MIASTENIA GRAVIS

---

- **Ptosi bilaterale** (simmetrica/asimmetrica) presente nel 95% dei casi all'esordio come unico sintomo. OMG (Ocular Miastenia Gravis) può rimanere tale per almeno 2 anni.
- Il 12% dei casi di OMG sviluppa GMG (generalized myasthenia gravis) dopo 2 anni.

Mengcui Gui et al. J Neurol 2015

- Sono possibili casi di **ptosi unilaterale** come esordio della OMG
- **Non solo ptosi...** "Most patients display blepharoptosis or ophthalmoparesis, resulting in diplopia, but the ocular motility disorder may take many forms"

Elrod RD, Weinberg DA. Ophthalmol Clin North Am. 2004

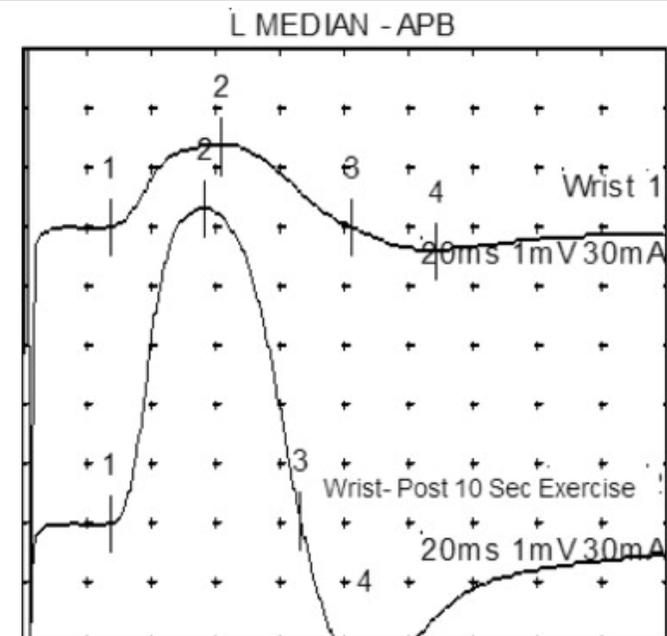
---

# LAMBERT-EATON SYNDROME

“Lambert-Eaton Syndrome an Unrecognized Treatable Pediatric Neuromuscular Disorder..”

*Mirna Hajjar et al. Pediatr Neurol 2014*

- Debolezza muscolare progressiva (soprattutto prossimale) e faticabilità (peggiora nel tempo)
- CK normali
- Rarissimo esordio prima dei 15 anni (13 casi in letteratura)
- Riscontro valori elevati di VGCC Ab
- 1/12 esordio con ptosi ed oftalmoplegia
- 1/12 neuroblastoma; 2/12 Leucemia
- Case report Xp11.22-p11.23 duplication (*Verbeek S, Eur J Paediatr Neurol 2014*)



Bottom trace shows 276% facilitation of the CMAP 10 seconds after maximal voluntary exercise

# PROTEINA CON DEFINITA FUNZIONE PLACCA NEUROMUSCOLARE

## PRESINAPTICO

Choline O-acetyltransferase deficiency **CHAT**

- Hypotonia, respiratory failure at birth
- Response to AChE Inhibitors
- Episodic apnea
- Improvement with age

## SINAPTICO

Endplate AChE deficiency **COLQ**

Laminin  $\beta$ -2 deficiency **LAMB2**  
Agrina **AGRN**

Deterioration or no  
response to AChE Inhibitors

## POSTSINAPTICO ( $\approx 68\%$ )

Primary AChR deficiency **CHRNA, CHRNB, CRND, CRNE**

Slow channel syndrome **CHRNA, CHRNB, CRND, CRNE**

Fast channel syndrome **CHRNA, CHRNB, CRND, CRNE**

Rapsyn **RAPSN**

**DOK7**

Low conductance syndrome **CHRNE**

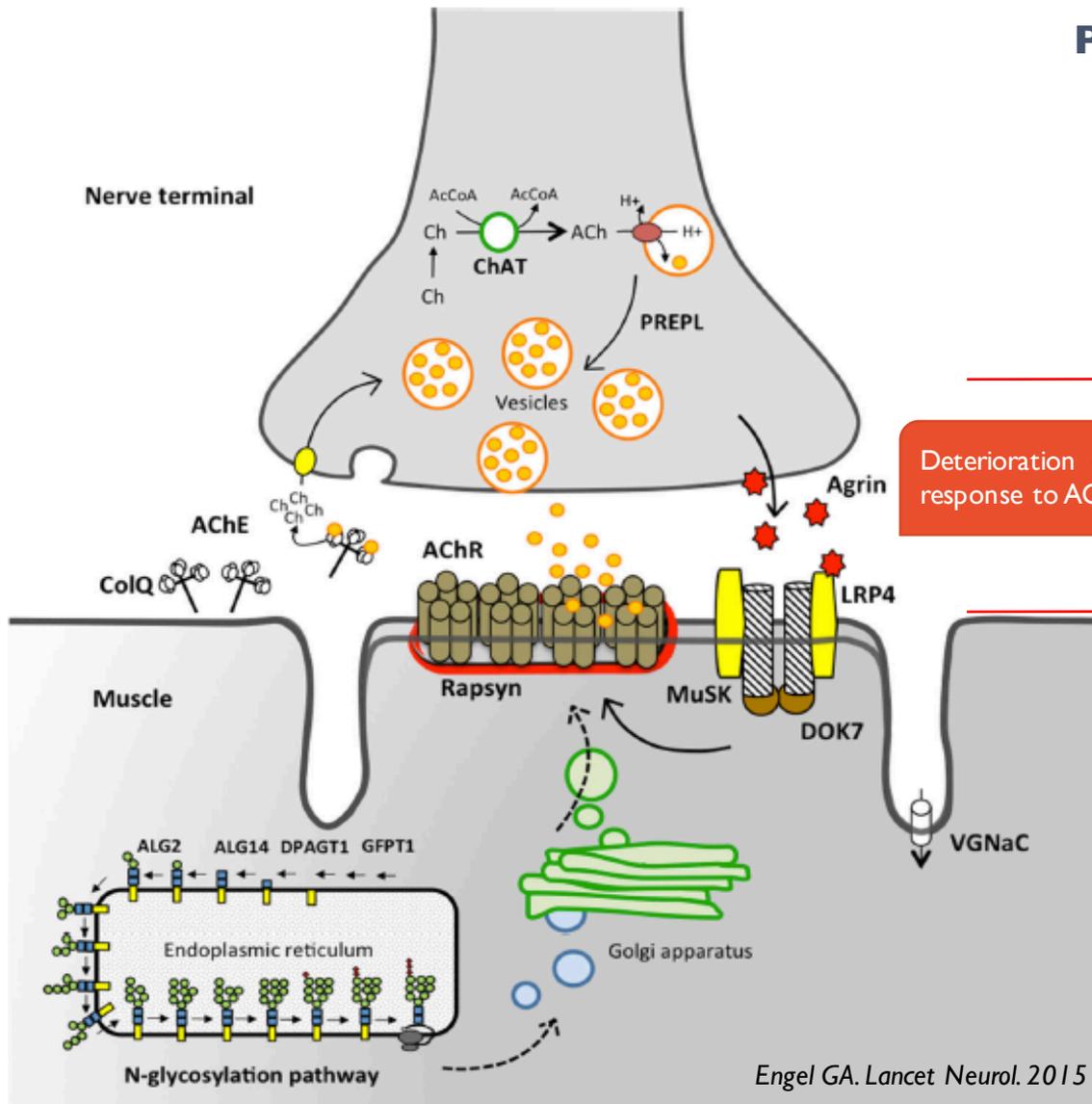
**MuSK MUSK**

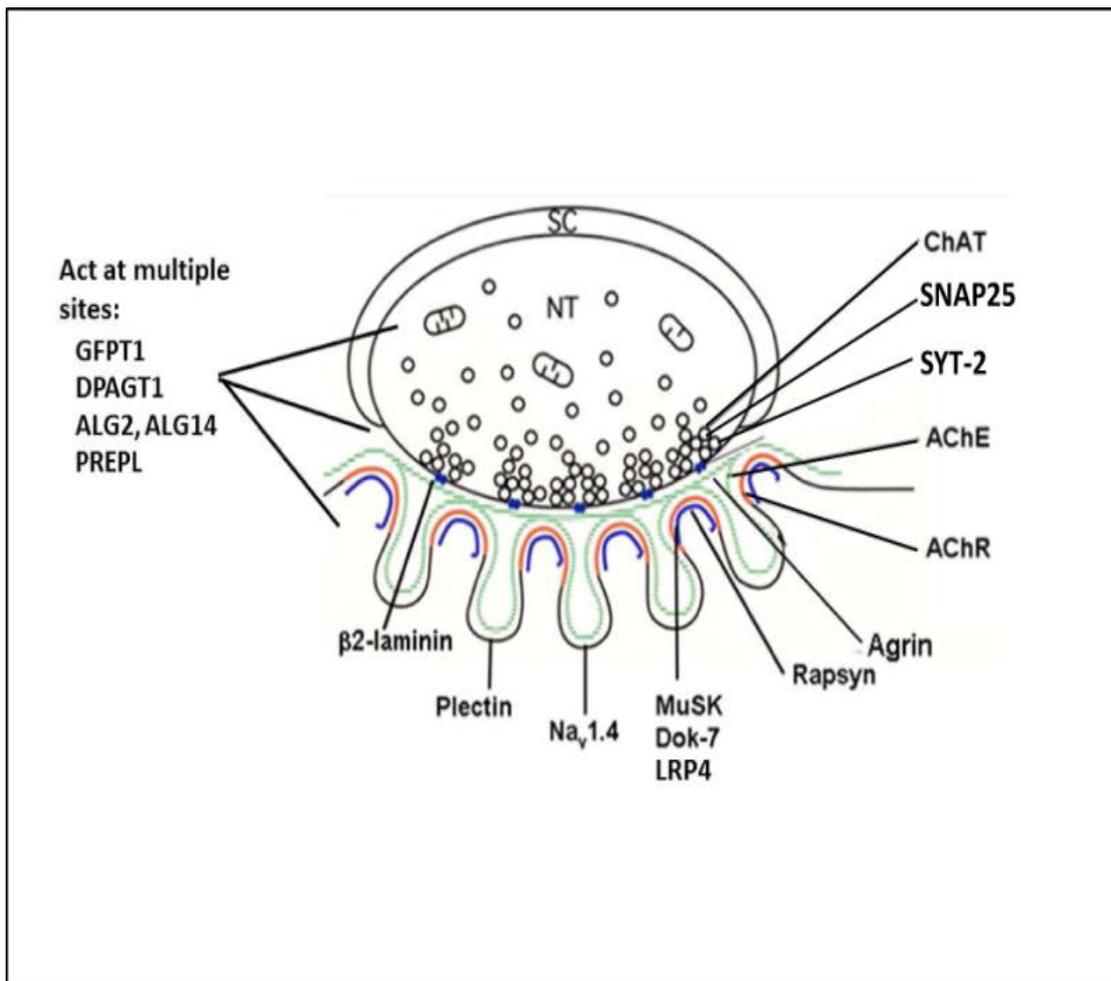
Plectin deficiency **PLEC1**

Na-channel myasthenia **SCN4A**

**LRP4, Escobar syndrome CHRNG**

**RARISSIME**





Engel GA. *Lancet Neurol.* 2015  
 Rodriguez Cruz *J Neurol* 2014

## PROTEINE ESPRESSE IN MODO UBIQUITARIO

### - N-glycosylation pathway

GFPT1\* (“Limb-girdle” pattern così come DOK7 ma senza ptosi o oftalmoparesi)

DPAGT1, ALG2, ALG1, ALG14

GMPPB\* (Rodriguez Cruz PM, Belaya K 2015, Ohno 2016)

### - Propyl-oligopeptidasi

PREPL

## PROTEINE CENTRNUCLEARI

amphiphysin (**BINI**), myotubularin (**MTMI**), and dynamin 2 (**DNM2**) \*

### \**Patologie di transizione*

■ tra miastenie congenite e distrofie muscolari congenite: debolezza cingoli e CPK elevate (valori 2-3 volte superiori possibili anche nelle miastenie da canale lento e GFPT1).

■ tra miastenie congenite e miopatie centronucleari (ptosi, oftalmoparesi, debolezza muscolare, scarsa tolleranza ad esercizio fisico e risposta a piridostigmina)

Gene causativo CMS	Clinica	Risposta AChE inibitori
CHRNE ( $\epsilon$ AChR subunit) circa 50% di tutte le CMS	<u>Deficit recettore acetilcolina (AChR)</u>	Migliora
CHRNA1 ( $\alpha$ AChR subunit)	<u>Sd. canale lento</u>	Peggiora oppure nessuna risposta. Possibile miglioramento con fluoxetina
CHRNB1 ( $\beta$ AChR subunit)		
CHRND ( $\delta$ AChR-subunit)		
	<u>Sd. canale veloce</u>	Migliora
		<b>No clinical clues point to the diagnosis of a fast-channel syndrome</b>
COLQ encoding acetylcholinesterase collagenic tail peptide	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spesso severa</li> <li>• Nelle mutazioni missense C-terminali: presentazione tardiva e decorso lieve</li> <li>• <b>Ptosi, oftalmoparesi</b></li> <li>• Debolezza prevalentemente assiale</li> <li>• Riflesso pupillare alla luce torpido/ difficilmente evocabile</li> </ul>	Peggiora.
DOK7 encoding protein Dok-7	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peggioramento nel cammino in bambini con iniziale sviluppo neuroevolutivo normale.</li> <li>• In anamnesi isolate difficoltà di alimentazione alla nascita o stridore laringeo.</li> <li>• <b>Ptosi ma non oftalmoparesi</b></li> </ul>	Peggiora oppure nessuna risposta

**Fluttuazione della sintomatologia  
veramente utile nell'esclusione di  
condizioni fisse o congenite?**

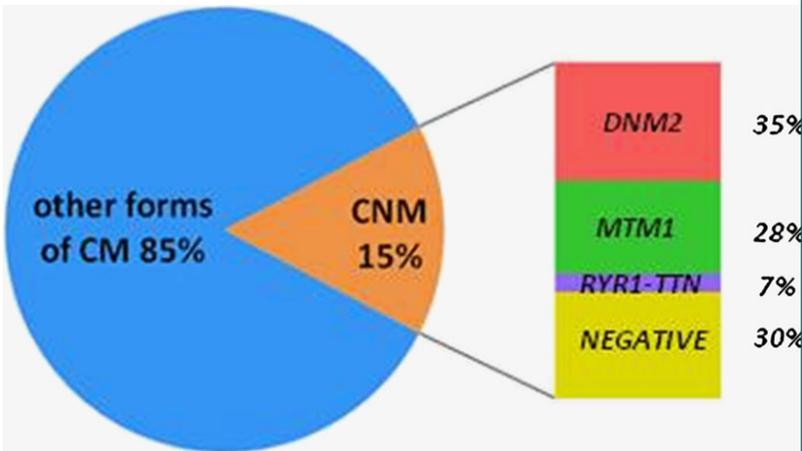
Necessaria:

- osservazione-monitoraggio
- documentazione fotografica
- anamnesi attendibile

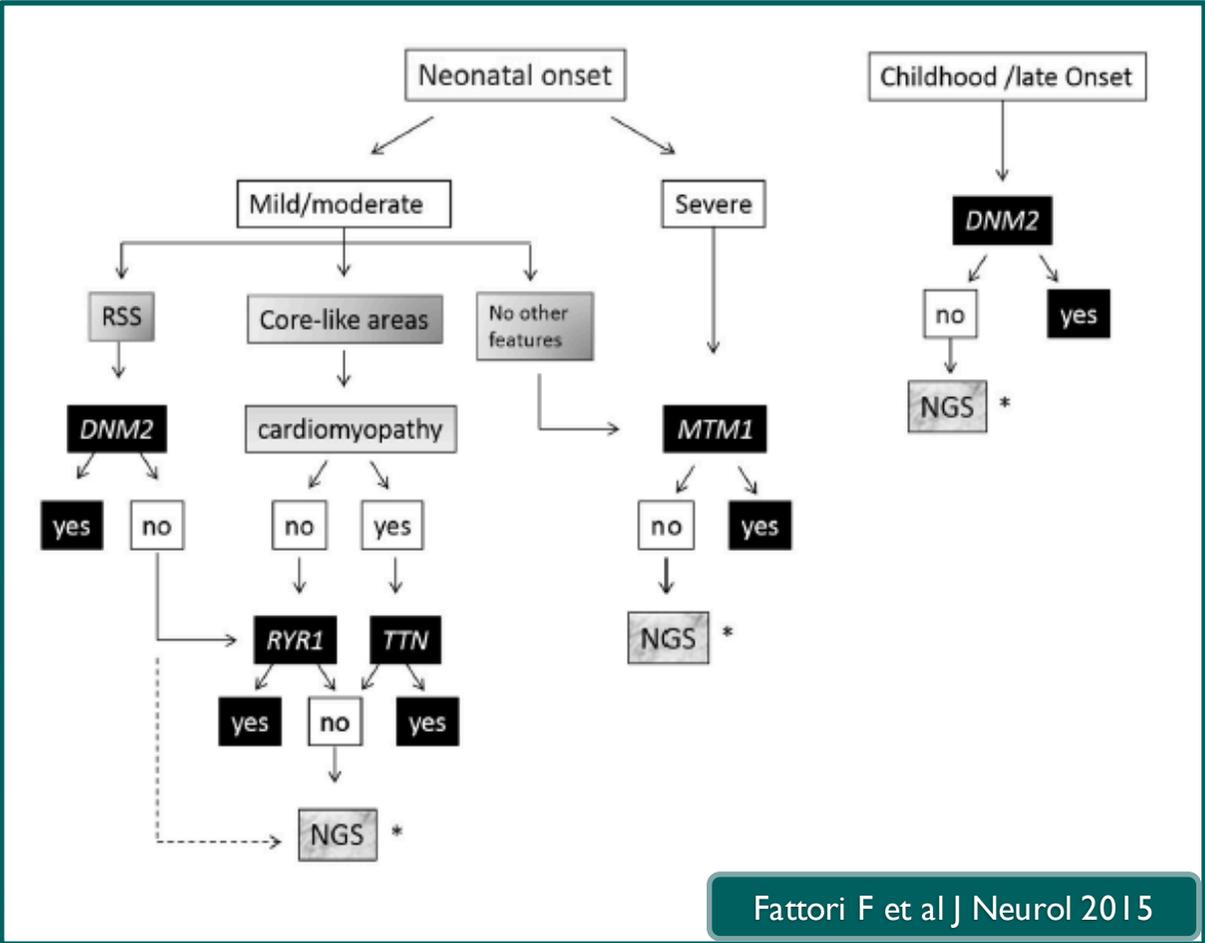


# PTOSI E MIOPATIE CENTRONUCLEARI

**ISTOLOGIA:** nuclei localizzati al centro dell



352/54



Fattori F et al J Neurol 2015

## PTOSI E MIOPATIE CENTRONUCLEARI

Disorder	Gene/protein	Inheritance	Particular structural abnormalities	Principal clinical features
Autosomal dominant – <i>DNM2</i> -related CNM	<i>DNM2</i> (dynamin-2)	AD	Nuclear centralisation and internalisation, radiating sarcoplasmic strands, type 1 muscle fibre predominance and smallness	Generalised weakness and hypotonia with delayed motor milestones. Moderate degree of facial weakness in children and afterwards <b>ptosis and varying degrees of ophthalmoplegia</b>
Autosomal recessive – <i>BINI</i> -related CNM	<i>BINI</i> (amphiphysin 2)	AR	Rounded fibres with central nuclei; marked type 1 muscle fibre predominance	Delayed motor milestones, early onset and slowly progressive proximal muscle weakness, <b>ptosis</b>
Myotubular myopathy (XLMTM)	<i>MTM1</i> (myotubularin)	X-linked	A small halo with attenuated enzymatic activity at the periphery of the fibres	Generalised hypotonia and weakness at birth, respiratory insufficiency, swallowing <b>difficulties</b> , <b>Frequent ptosis, ophthalmoplegia</b> and malformations (pyloric stenosis, undescended testes, asymmetry, macrosomia)
“Necklace-fibres” myopathy	<i>MTM1</i> (myotubularin)	X-linked	Necklace-fibres with a dense ring beneath the sarcolemma in which nuclei are aligned	Slowly progressive proximal lower limb muscle weakness with onset in childhood and worsened after the first decade of life. <b>Rare muscle asymmetry and ophthalmoparesis</b>
CM with prominent nuclear internalisation and large areas of myofibrillar disorganisation	<i>RYR1</i> (skeletal muscle ryanodine receptor)	AR/AD	Pale zones devoid of ATPase activity and zones of structure disorganisation with unevenness of oxidative reactions	Neonatal hypotonia, delayed motor development and generalised muscle weakness; many patients present with facial weakness, <b>ptosis and ophthalmoplegia</b>

Romero Neuromuscular Disorders 2010

Fiorillo et al. J It Pediatrics 2015

## PTOSI E GUILLAIN-BARRE'

- Classicamente **ptosi** segno tardivo (progressione ascendente dei sintomi), ma a volte può essere presente all'esordio di **Guillain-Barré syndrome** (anche in assenza di oftalmoplegia, decorso con paralisi discendente).

Teng HW et al. 2012; Talebian A et al. 2016

- Se **Miller-Fisher** dosare anti-GQ1b ab.

autoab-AChR +; risposta a piridostigmina

- CO-OCCORENZA **Guillain-Barré e MG**: “..Detection of **ptosis with or without ophthalmoplegia**, distribution of limb weakness, and reflex can help in recognizing combined Guillain-Barré syndrome and myasthenia gravis”

- *Estremamente raro in età pediatrica (1/14 esordio all'età di 17 anni)*

Zhang J et al..The American Journal of Emergency Medicine 2013

Meng-Ying Hsieh et al. Brain Dev. 2013

Summary of clinical symptoms of combined Guillain-Barré syndrome and myasthenia gravis in literature.

Clinical presentation	Number (n = 12)	Percentage
<b>Ptosis</b>	<b>12</b>	<b>100%</b>
<b>Areflexia</b>	<b>12</b>	<b>100%</b>
Limb weakness	11	91.7%
Ophthalmoplegia	6	50%
Dysphagia	5	41.7%
Dysarthria	5	41.7%
Facial palsy	4	33.3%
Respiratory failure with ventilator dependence	6	50%

---

## PTOSI E OFTALMOPLEGIA ESTERNA PROGRESSIVA (PEO)

---

- **Caratteristica distintiva di encefalomiopatia mitocondriale**

Collin McClelland et al. 2016

- **Ptosi e Strabismo:** nell'88% dei casi exotropia all'esordio mentre solo nell'8% esotropia poi **progressione**. Saccadi di latenza aumentata; "chin-up compensatory head position"

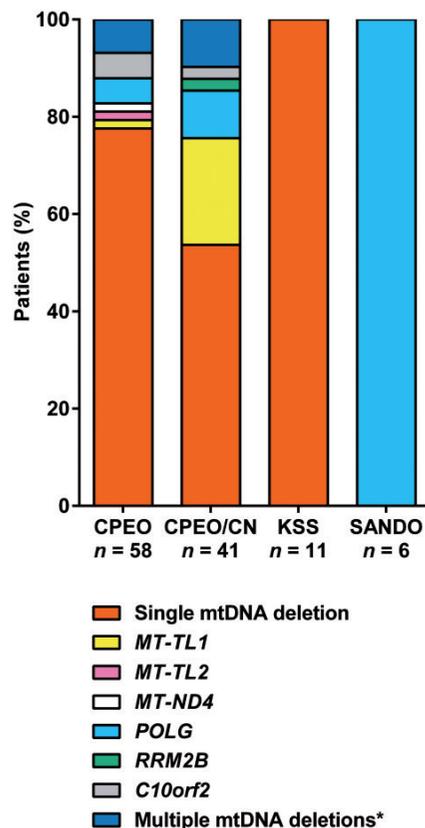
Tinley et al. 2010

- (C)PEO non comune diplopia perché nel 60% dei casi oftalmoparesi simmetrica
- Nel 36% si manifesta in forma asimmetrica o addirittura unilaterale

Wabbels B et al. 2008

- Possibili forme: **CPEO, CPEO plus syndromes, KSS** (Kearns-Sayre syndrome)
-

# OFTALMOPLÉGIA ESTERNA PROGROSSIVA: GENETICA



- **Nel 50% dei casi in forma sporadica: delezione mtDNA (Southern blot or PCR)**
- **Nel restante 50% trasmessa con modalità matrilineare oppure AD, AR: POLG1 (sia AD che AR), POLG2, ANTI, Twinkle, RRM2B, DNA2, and OPA1**
- **L'unico segno clinico con maggiore predizione per gene nucleare è la conferma di neuropatia periferica**

Collin McClelland et al. 2016

Horga A, Brain 2014

## CPEO raramente rimane isolata:

### (CPEO plus):

- **MNGIE (myopathy, neuropathy, gastrointestinal syndrome, encephalopathy) (TYMP)**
- **SANDO (sensory ataxic neuropathy, dysarthria, and ophthalmoparesis) (POLG1)**
- **hepatic failure, rhabdomyolysis or lower motor neuron syndrome (DGUOK)**
- **proximal myopathy with respiratory failure (MGMI)**

**KSS retinopatia pigmentosa, PEO, deficit conduzione cardiaca, elevate proteine nel liquor (> 100 mg/dL)**

**In tutte queste forme l'esordio è prima dei 20 anni**

---

ORA SMETTO!

---

