

## Η ΒΛΕΦΑΡΟΠΤΩΣΗ ΩΣ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΜΥΟΠΑΘΗΤΙΚΗΣ ΣΥΝΔΡΟΜΗΣ

Ξηρού Σοφία, Παπαδήμας Γεώργιος-Κωνσταντίνος, Καραρίζου Ευαγγελία, Παπαδόπουλος Κωνσταντίνος

Α΄ Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, «Αιγινήτειο Νοσοκομείο», ΕΚΠΑ

### Περίληψη

**Εισαγωγή:** Η βλεφαρόπτωση μπορεί να ταξινομηθεί βάσει αιτιολογίας, σε μηχανική, νευρογενή, οφειλόμενη σε διαταραχή της νευρομυϊκής σύναψης, οφειλόμενη σε παθήσεις των μυών καθώς και οφειλόμενη σε άλλα αίτια. Πολλοί ασθενείς με βλεφαρόπτωση λόγω μυϊκής πάθησης υποβάλλονται σε μια πληθώρα εξετάσεων πριν τεθεί η υποψία μιας ενδεχόμενης μυϊκής διαταραχής. Σκοπός αυτής της μελέτης είναι η επισήμανση συχνών διαγνωστικών σφαλμάτων και δυσκολιών σε ασθενείς με μυοπάθειες που εμφανίζονται με βλεφαρόπτωση.

**Παρουσίαση περιστατικών:** Περιγράφουμε τέσσερις περιπτώσεις ασθενών με διαφορετικές επιβεβαιωμένες μυϊκές διαταραχές με πρώτο σύμπτωμα τη βλεφαρόπτωση.

**Συμπέρασμα:** Οι μυοπάθειες μπορεί να αποτελούν σπάνιες αλλά υπαρκτές αιτίες βλεφαρόπτωσης. Η έλλειψη σαφούς επιδείνωσης με την κόπωση, η μη ανταπόκριση στη θεραπεία με αναστολείς χολινεστεράσης, η συνύπαρξη κεντρομελικής, περιφερικής αδυναμίας ή αδυναμία των οφθαλμοκινητικών μυών, ή ύπαρξη θετικού οικογενειακού ιστορικού ή ενδείξεις πολυσυστηματικής νόσου θα πρέπει να εγείρουν την υπόνοια μιας μυοπαθητικής διαταραχής.

**Λέξεις ευρητηρίου:** βλεφαρόπτωση, αιτιολογία, μυοπάθεια

## BLEPHAROPTOSIS AS A FEATURE OF A PRIMARY MUSCLE DISORDER

Xirou Sophia, Papadimas George Konstantinos, Kararizou Evangelia, Papadopoulos Konstantinos

First Department of Neurology, Eginition Hospital, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens

### Abstract

**Background:** Blepharoptosis (ptosis) is classified, based on etiology, into mechanical, neurogenic, neuromuscular, myogenic and due to diverse causes. Many patients with myogenic ptosis had undergone a battery of medical tests before a primary muscle disorder is considered. The aim of this study is to highlight frequent diagnostic errors and difficulties in patients with myopathies whose first symptom is blepharoptosis.

**Case Reports:** We report four patients with confirmed myopathic disorders whose presenting symptom was ptosis.

**Conclusion:** A rare but existing cause of blepharoptosis is an underlying muscle disorder. Lack of either fatigability or response to treatment to cholinesterase inhibitors, the association of proximal, distal or extraocular muscle weakness and a positive family history or evidence of a multisystemic disorder should give rise to a suspicion of myopathic disorder.

**Key words:** blepharoptosis, neuromuscular disorders, etiology, myopathy

## Εισαγωγή

Η βλεφαρόπτωση είναι ένας όρος που χρησιμοποιείται για να περιγράψει την πτώση του άνω βλεφάρου, το οποίο καλύπτει ένα μέρος ή ακόμα και ολόκληρη την κόρη. Στα υγιή άτομα, το άνω βλέφαρο βρίσκεται περίπου 1,5 mm κάτω από το σημείο που ενώνεται ο κερατοειδής με τον σκληρό χιτώνα και είναι υψηλότερο ρινικά της κόρης. Το κάθετο εύρος της βλεφαρικής σχισμής μετρούμενο στο επίπεδο της κόρης, κυμαίνεται από 9 έως 12 mm, ενώ η απόσταση μεταξύ του άνω βλεφαρικού χείλους και της κερατοειδικής αντανάκλασης είναι 4 έως 5 mm [1, 2]. Το κάθετο εύρος της βλεφαρικής σχισμής και η απόσταση της κερατοειδικής αντανάκλασης από το άνω βλεφαρικό χείλος χρησιμοποιούνται κυρίως για την αντικειμενική αξιολόγηση της πτώσης.

Με βάση την αιτιολογία, η βλεφαρόπτωση μπορεί να οφείλεται σε μηχανικά, νευρογενή αίτια, σε διαταραχή της νευρομυϊκής σύναψης, σε μυϊκές παθήσεις και σε διάφορα άλλα αίτια [3, 4]. Στη μονάδα μας, που ειδικεύεται στη διάγνωση και θεραπεία μυϊκών διαταραχών, συναντάμε συχνά ασθενείς με βλεφαρόπτωση που πάσχουν από μυϊκές παθήσεις. Πολλοί από αυτούς έχουν υποβληθεί σε μια πληθώρα εξετάσεων που περιλαμβάνουν απεικονιστικές μελέτες, οσφυονωτιαία παρακέντηση ή ορολογικές εξετάσεις για αντισώματα έναντι των υποδοχέων ακετυλοχολίνης (AChR) προκειμένου να αποκλειστούν διάφορες αιτίες βλεφαρόπτωσης. Ορισμένοι έλαβαν ακόμη και θεραπείες με αναστολές χολινεστεράσης ή ακόμα και ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, πριν μια πρωτοπαθής μυϊκή διαταραχή συμπεριληφθεί στη διαφορική διάγνωση, με τη λογική ότι οι παρακλινικές εξετάσεις είναι χαμηλής ευαισθησίας και εξειδίκευσης για την οφθαλμική μυασθένεια gravis [5].

Δεδομένου ότι ιατροί δεν είναι εξοικειωμένοι με το γεγονός ότι η βλεφαρόπτωση μπορεί να είναι μέρος του φαινοτυπικού φάσματος μιας πρωτοπαθούς μυϊκής διαταραχής, παρουσιάζουμε τέσσερις περιπτώσεις με διαφορετικές γενετικά επιβεβαιωμένες μυοπάθειες που μπορούν να συσχετιστούν με βλεφαρόπτωση.

## Υλικά και μέθοδοι

Παρουσιάζουμε αναδρομικά τέσσερις ασθενείς με διάγνωση πρωτοπαθούς μυϊκής διαταραχής, στους οποίους η αρχική κλινική εκδήλωση ήταν βλεφαρόπτωση. Όλοι οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε κλινική εξέταση και ηλεκτροφυσιολογική αξιολόγηση, με ηλεκτρονευρογράφημα (ΗΝΓ) και ηλεκτρομυογράφημα (ΗΜΓ). Διεξήχθη επίσης εργαστηριακός έλεγχος που περιελάμβανε γενική αίματος, βιοχημικό έλεγχο και έλεγχο θυρεοειδικής λειτουργίας. Βιοψία μυός ελήφθη από τους ασθενείς 1, 2 και 4. Μελετήθηκαν τομές κρυστάτη πάχους 6 μm και διεξήχθησαν ιστολογικές, ιστοχημικές και ανοσοϊστοχημικές μελέτες με τεχνικές που έχουν προηγουμένως δημοσιευθεί [2]. Γενετική μελέτη διενεργήθηκε μετά από έγγραφη συναίνεση των ασθενών είτε σε μυϊκό ιστό (ασθενής 1) είτε σε DNA περιφερικού αίματος (ασθενείς 2, 3 και 4).

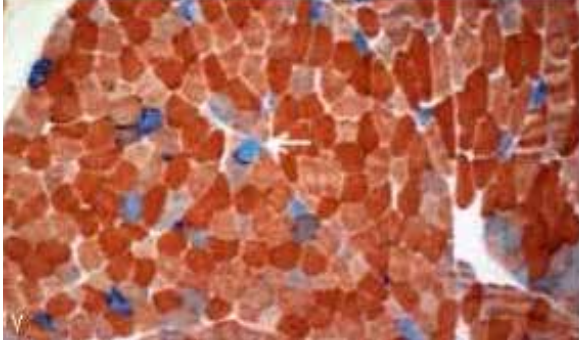
## Ασθενής 1

Πρόκειται για γυναίκα 39 ετών, η οποία από έτους παρουσίαζε αμφοτερόπλευρη ασύμμετρη βλεφαρόπτωση και μόνιμη διπλωπία κατά την αριστερή και άνω βλεμματική θέση, με επιδείνωση κατά την κόπωση. Το οικογενειακό της ιστορικό ήταν ελεύθερο νευρολογικής νόσου. Οι απεικονιστικές εξετάσεις, MRI εγκεφάλου και MRA ενδοκράνιων αγγείων, ήταν φυσιολογικές και ο τίτλος αντισωμάτων έναντι AChR ήταν αρνητικός. Η ασθενής ανέφερε ότι η λήψη αναστολέα χολινεστεράσης, δε βελτίωσε τη συμπτωματολογία της. Η νευρολογική της εξέταση ανέδειξε ασύμμετρη βλεφαρόπτωση σημαντικότερη δεξιά, επιδεινούμενη κατά τη δοκιμασία καμάτου των βλεφάρων (Εικόνα 1α, 1β), καθώς και περιορισμό της οφθαλμοκινητικότητας σε όλες τις βλεμματικές θέσεις. Ο εργαστηριακός έλεγχος ήταν φυσιολογικός εκτός από αυξημένα επίπεδα γαλακτικού οξέος (38,5 pg/ml, Φ.Τ. <19,8 pg/ml). Ο ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος, (ΗΜΓ και δοκιμασία κατά Desmedt), ανέδειξε μόνο χαμηλού ύψους δυναμικά στους εξετασθέντες μύες. Η ασθενής υπεβλήθη σε ανοιχτή βιοψία αριστερού δικεφάλου

**Εικόνα 1α, 1β.** Η νευρολογική εξέταση ανέδειξε ασύμμετρη βλεφαρόπτωση σημαντικότερη δεξιά, επιδεινούμενη κατά τη δοκιμασία καμάτου των βλεφάρων



**Εικόνα 1γ.** Βιοψία αριστερού δικεφάλου βραχιονίου μύος με ερυθρορακώδεις (ragged-red) και αρνητικές για κυτοχρωμοξειδάση μυϊκές ίνες (x 20)



**Εικόνα 1ε.** Η νευρολογική εξέταση ανέδειξε ασύμμετρα βλεφαρόπτωση

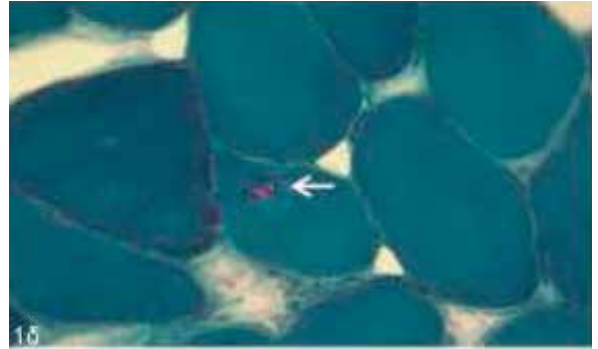


βραχιονίου μύος που ανέδειξε πολλές ερυθρορακώδεις (ragged-red) και αρνητικές για κυτοχρωμοξειδάση μυϊκές ίνες (Εικόνα 1γ). Ο γενετικός έλεγχος στο μυϊκό ιστό ανέδειξε μονήρες μεγάλο έλλειμμα στο mtDNA επιβεβαιώνοντας τη διάγνωση της μιτοχονδριακής μυοπάθειας.

## Ασθενής 2

Πρόκειται για έναν 52χρονο άνδρα, του οποίου η βιοψία μύος εστάλη στη μονάδα μας για αξιολόγηση. Σύμφωνα με το ιατρικό ιστορικό, ο ασθενής παρουσίαζε μια εξελισσόμενη, χωρίς διακυμάνση, βλεφαρόπτωση το τελευταίο έτος χωρίς να αναφέρει άλλα συμπτώματα. Το οικογενειακό του ιστορικό ήταν ελεύθερο νευρομυϊκών παθήσεων. Η MRI εγκεφάλου ήταν φυσιολογική και ο εργαστηριακός έλεγχος ανέδειξε αυξημένα επίπεδα κρεατινικής κινάσης (CPK, 1000 U/l, Φ.Τ. <200 U/l). Το ΗΜΓ ανέδειξε μυοπαθητικά διαγράμματα και η βιοψία διενεργήθη για να αποκλειστεί μια υποκείμενη μυϊκή πάθηση. Η βιοψία μύος ανέδειξε μυοπαθητικού τύπου αλληλώσεις με σχισμοειδή κενोटόπια (Εικόνα 1δ) και ο ασθενής παραπεμφθηκε στη μονάδα μας για περαιτέρω αξιολόγηση. Η κλινική εξέταση ανέδειξε ασύμμετρα βλεφαρόπτωση

**Εικόνα 1δ.** Βιοψία μύος ανέδειξε μυοπαθητικού τύπου αλληλώσεις με σχισμοειδή κενोटόπια (x 40)



**Εικόνα 1στ.** Η νευρολογική εξέταση αποκάλυψε αμφοτερόπλευρη βλεφαροπτώση και εξωτροπία δεξιού οφθαλμού



(Εικόνα 1ε) και ήπια κεντρομελική αδυναμία (4/5 κατά MRC) των άνω και κάτω άκρων. Αναψηλαφώντας το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό του ασθενούς, έγινε φανερό ότι ο ίδιος παρουσίαζε ήπια δυσκαταποσία τα τελευταία 5 χρόνια και ότι η μητέρα του και η μητρική γιαγιά παρουσίαζαν επίσης ήπια δυσκαταποσία σε προχωρημένη ηλικία. Βάσει της συσχέτισης της βλεφαρόπτωσης με ήπια δυσκαταποσία, της παρουσίας σχισμοειδών κενωτοπιών στη βιοψία μύος και το θετικό επικρατητικό οικογενειακό ιστορικό, διεξήχθη έρευνα για επέκταση GCG στο εξόνιο 1 του γονιδίου *PABPN1*. Ο ασθενής έφερε ένα αλληλόμορφο με 11 επαναλήψεις και επιβεβαιώθηκε η διάγνωση της οφθαλμοφαρυγγικής μυϊκής δυστροφίας.

## Ασθενής 3

Ένας 46χρονος άνδρας παρουσίασε από 10ετίας διαταραχή βάδισης. Η νευρολογική εξέταση αποκάλυψε αμφοτερόπλευρη βλεφαροπτώση, εξωτροπία δεξιού οφθαλμού (Εικόνα 1στ) και ήπια αδυναμία της κάμψης της κεφαλής και της ραχιαίας κάμψης του άκρου ποδός, (4/5 κατά MRC). Ο ίδιος ανέφερε ότι η βλεφαρόπτωση προϋπήρχε τουλάχιστον από τη νεαρή ενήλικη ζωή του. Επίσης, κατά την κλινική

εξέταση ήταν εμφανής μετωπιαία αλωπεκία, ατροφία κροταφικών μυών και επικρουστική μυοτονία. Ο ασθενής ανέφερε ότι η αδελφή του και ο πατέρας του παρουσίαζαν παρόμοια διαταραχή βάδισης. Το ΗΜΓ ανέδειξε μυοπαθητικά δυναμικά και μυοτονικές εκφορτίσεις, αφθονότερες στους περιφερικούς μυς. Η επακόλουθη γενετική εξέταση αποκάλυψε μια επέκταση των 150 επαναλήψεων τρινουκλεοτιδίων CTG στην μη κωδικοποιούσα περιοχή του γονιδίου *DMPK*, επιβεβαιώνοντας τη διάγνωση μυοτονικής δυστροφίας τύπου 1 (DM1).

#### Ασθενής 4

Πρόκειται για άνδρα 42 ετών, ο οποίος προσήλθε λόγω σταθερής γενικευμένης αδυναμίας από την πρώιμη παιδική ηλικία, με αναφερόμενη δυσκολία στο τρεξιμο, στην ανάβαση κλίμακας και στην έγερση από βαθύ κάθισμα. Το οικογενειακό ιστορικό ήταν ελεύθερο νευρομυϊκής νόσου. Από το ατομικό αναμνηστικό αναφέρεται υποτονία κατά τη γέννηση και καθυστέρηση των κινητικών οροσλήμων, με επίτευξη της βάδισης σε ηλικία 30 μηνών. Στον ασθενή είχε διενεργηθεί βιοψία μυός στην ηλικία των 23 ετών, στην οποία ανεδείχθη ατροφία μυϊκών ινών τύπου 1 και κεντρικοί κείμενοι πυρήνες στο 80% των μυϊκών ινών, ευρήματα συμβατά με τη διάγνωση της κεντροπυρηνικής μυοπάθειας. Κατά την κλινική εξέταση παρουσιάζε αμφοτερόπλευρη, συμμετρική, βλεφαρόπτωση και περιορισμό της οφθαλμοκινητικότητας. Επίσης είχε μακρύ, στενό πρόσωπο και θολωτή υπέρωα. Όσον αφορά στη μυϊκή ισχύ, παρουσιάζε ήπια κεντρομελική αδυναμία άνω και κάτω άκρων, που αφορούσε στους δελτοειδείς και θωρακικούς μυς στα άνω άκρα (4 κατά MRC) και στον λαγονοψοίτη στα κάτω άκρα (3/5 κατά MRC). Η κλινική εξέταση και τα ευρήματα της βιοψίας μυός ήταν συμβατά με την κεντροπυρηνική συγγενή μυοπάθεια. Οι επακόλουθες γενετικές εξετάσεις για γονίδια που σχετίζονται με κεντροπυρηνικές μυοπάθειες αποκάλυψαν δύο μεταλλάξεις του γονιδίου *RYR1* σε ετεροζυγωτία c.1250T > C (p.Leu417Pro) εντός του εξονίου 13 και c.5815-16G > A εντός του ιντρονίου 1.

#### Συζήτηση

Οι πρωτοπαθείς παθήσεις των μυών είναι σπάνιες αλλά αναγνωρίσιμες αιτίες βλεφαρόπτωσης και σύμφωνα με την εμπειρία μας, οι ασθενείς φτάνουν στη σωστή διάγνωση μετά από πολλά έτη προσπάθειας και περιπλάνησης. Παρ' όλα αυτά, τις περισσότερες φορές, θα μπορούσε να είχε τεθεί εζ' αρχής η υποψία μιας μυϊκής διαταραχής εάν είχαν ληφθεί κατάλληλα υπόψιν τα στοιχεία από το οικογενειακό και ατομικό ιστορικό, τον κλινικό και τον εργαστηριακό έλεγχο.

Η πρώτη περίπτωση αφορά σε μια γυναίκα με βλεφαρόπτωση λόγω μιτοχονδριακής μυοπάθειας οφειλόμενη σε μονήρες μεγάλο έλλειμμα του mtDNA. Η βλεφαρόπτωση, που οφείλεται σε μιτοχονδριακή

δυσλειτουργία, είναι συνήθως αργά εξελισσόμενη και εμφανίζεται στο πλαίσιο της χρόνιας προοδευτικής εξωτερικής οφθαλμοπληγίας (chronic progressive external ophthalmoplegia, CPEO). Μπορεί επίσης να συνυπάρχουν συστηματικά χαρακτηριστικά μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας (CPEO plus) [7]. Όταν συνοδεύεται από μη κυμαινόμενη οφθαλμοπάρεση, η μιτοχονδριακή μυοπάθεια συνήθως συμπεριλαμβάνεται στο πλαίσιο της διαφορικής διάγνωσης, αλλά πολλές φορές η βλεφαρόπτωση μπορεί να προηγείται κατά μήνες ή έτη της διαταραχής της οφθαλμοκινητικότητας οπότε η διαφορική διάγνωση μπορεί να είναι δύσκολη, ιδιαίτερα όσον αφορά στη μυασθένεια gravis [8]. Παραδοσιακά, η CPEO διακρίνεται κλινικά από την οφθαλμική μυασθένεια από την απουσία διπλωπίας και την έλλειψη επιδείνωσης κατά την κόπωση. Παρ' όλα αυτά, σε διάφορες σειρές ασθενών με CPEO έχουν αναφερθεί υψηλά ποσοστά διπλωπίας, που κυμαίνονται από 28% έως 62,5% [7, 9, 10, 11], ενώ μερικές φορές, όπως στην ασθενή 1, υπάρχει επιδείνωση της βλεφαρόπτωσης με την κόπωση και/ή οι ασθενείς αναφέρουν μια αίσθηση γενικευμένης εξάντλησης [12]. Η διαφοροποίηση της CPEO από την οφθαλμική μυασθένεια περιπλέκεται περαιτέρω από το παθολογικό jitter που συχνά συναντάται στο ηλεκτρομυογράφημα μονήρους μυϊκής ίνας (SF-EMG) σε αυτούς τους ασθενείς [13]. Στην περίπτωση που έχουν χορηγηθεί αναστολείς χολινεστεράσης, η μη ανταπόκριση, θα πρέπει να εγείρει την κλινική υποψία εναλλακτικής διάγνωσης. Τα επίπεδα του γαλακτικού αίματος αν και είναι ένας μη ευαίσθητος δείκτης, όταν είναι αυξημένα, μπορεί να υποδεικνύουν μια μιτοχονδριακή διαταραχή. Όταν υπάρχει κλινική υποψία μιτοχονδριακής διαταραχής, θα πρέπει να διενεργείται βιοψία μυός προς αναζήτηση των χαρακτηριστικών ερυθρορακωδών και αρνητικών για κυτοχρωμοξειδάση μυϊκών ινών [14]. Θα πρέπει να σημειωθεί σε αυτό το σημείο ότι στην περίπτωση CPEO, η βιοψία μυός παρουσιάζει μία σχετικά χαμηλή ευαισθησία για την αποκάλυψη μιτοχονδριακών ανωμαλιών [15] και εάν η κλινική υποψία είναι ισχυρή, θα πρέπει να διενεργείται γενετικός έλεγχος στον μυ [16]. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων η υποκείμενη γενετική αιτία είναι ένα σποραδικό μεγάλο έλλειμμα στο mtDNA που κυμαίνεται σε μέγεθος από 1,1 μέχρι 10 kb, ένα *de novo* γεγονός που συμβαίνει είτε στο ωοκύτταρο ή κατά τη διάρκεια της εμβρυογένεσης, με χαμηλή πιθανότητα μεταβίβασης [17, 18, 19, 20]. Σε μερικούς ασθενείς με οικογενή CPEO αναδεικνύονται πολλαπλά έλλειμματα του mtDNA λόγω μεταλλάξεων στο γονίδια που εμπλέκονται στην διατήρηση του mtDNA, που κληρονομούνται είτε με αυτοσωματικό επικρατητικό ή υπολειπόμενο χαρακτήρα (Πίνακας 1). Σε αυτές τις περιπτώσεις η CPEO σε αυτές τις διαταραχές μπορεί να είναι η μόνη εκδήλωση ή να αποτελεί μέρος μιας πολυσυστηματικής διαταραχής [21, 22]. Τέλος, η βλεφαρόπτωση μπορεί να συμβεί στο πλαίσιο κλη-

**Πίνακας 1.** Μεταλλάξεις σε πυρηνικά γονίδια που συσχετίζονται με CPEO

Τύπος κληρονομικότητας	
Αυτοσωματικό επικρατές	Αυτοσωματικό υπολειπόμενο
<i>POLG</i> (PEOA1)	<i>TYMP</i>
<i>SLC25A4</i> (PEOA2)	<i>POLG1</i>
<i>Twinkle</i> (PEOA3)	<i>DGUOK</i>
<i>POLG2</i> (PEOA4)	<i>TK2</i>
<i>RRM2B</i> (PEOA5)	<i>MGME1</i>
<i>DNA2</i> (PEOA6)	<i>RNASEH</i>
<i>OPA1</i>	<i>c20orf72</i>

ρονομικών μεταλλάξεων του mtDNA μητρικής προέλευσης, που τυπικά επηρεάζουν τα μιτοχονδριακά γονίδια tRNA [8].

Η δεύτερη περίπτωση αφορά σε έναν άντρα που πάσχει από οφθαλμοφαρυγγική μυϊκή δυστροφία (OPMD), μια διαταραχή που κληρονομείται κατά τον αυτοσωματικό επικρατητικό τρόπο και χαρακτηρίζεται από αργή προοδευτική βλεφαρόπτωση, δυσφαγία και μυϊκή αδυναμία. Η βλεφαρόπτωση στην OPMD είναι αμφοτερόπλευρη, αλλά μπορεί να είναι ασύμμετρη τουλάχιστον στα αρχικά στάδια της νόσου, έχει μέση ηλικία εκδήλωσης τα 48 έτη και συνήθως προηγείται της εμφάνισης της δυσφαγίας [23, 24]. Η υποκείμενη γενετική διαταραχή στην OPMD είναι μια επέκταση της GCG ακολουθίας στο γονίδιο *PABPN1* [25] προκαλώντας επιμήκυνση της αμινοτελικής πολύ-αλανινικής περιοχής [26]. Η βλεφαρόπτωση που σχετίζεται με δυσφαγία και η μεταβίβαση κατά τον αυτοσωματικό επικρατητικό τρόπο είναι ενδεικτικά της ασθένειας. Μερικές φορές όμως, η δυσκολία αναγνώρισης του τρόπου κληρονομικότητας και η απουσία δυσφαγίας οδηγεί στην καθυστέρηση της διάγνωσης, και όπως στην περίπτωση που περιγράφουμε, διενεργείται βιοψία μυός η οποία ανέδειξε δυστροφικές αλλοιώσεις με παρουσία σχισμοειδών κενοτοπιών [27]. Μελέτες με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο μπορούν να αποκαλύψουν την παρουσία των χαρακτηριστικών για την ασθένεια, ενδο-πυρηνικών σωληνωδών ινιδίων με 8.5nm εξωτερικής και 3 nm εσωτερικής διάμετρου [28]. Αν και κλασικά θεωρείται όψιμης έναρξης διαταραχή, μια πρόσφατη γαλλική μελέτη που περιέγραψε 354 ανεξάρτητες περιπτώσεις ασθενών με ετεροζυγώτες, σύμπλοκους ετεροζυγώτες και ομοζυγώτες για τις επαναλήψεις GCN, που είχαν διαφορετική ηλικία έναρξης και βαρύτητας νόσου σχετιζόμενες με τον αριθμό των επαναλήψεων. Σε αυτή την μελέτη, οι ομόζυγοι για 13 GCN επαναλήψεις ασθενείς είχαν μέση ηλικία έναρξης της νόσου τα 37 έτη, ενώ οι ετερόζυγοι ασθενείς με ένα αλληλότιπο 11 GCN επαναλήψεων, παρουσίαζαν μια ήπια, καθυστερημένης έναρξης νόσο. Οι ασθενείς της τελευταίας κατηγορίας αποτελούσαν ένα μικρό ποσοστό του συνόλου [29]

και οι συγγραφείς εξήγαν το συμπέρασμα ότι πιθανώς υποδιαγιγνώσκεται. Είναι πιθανό η OPMD να έχει άτυπες, είτε πολύ ήπιες, είτε πολύ πρώιμης έναρξης μορφές που θα μπορούσαν εύκολα να διαγνωσθούν λανθασμένα. Σύμφωνα με τα ανωτέρω θα πρέπει να τίθεται η υποψία της νόσου σε κάθε περίπτωση οικογενούς βλεφαρόπτωσης, ειδικά αν υπάρχει ιστορικό δυσφαγίας ή αν υπάρχουν χαρακτηριστικά ευρήματα στη βιοψία μυός, ακόμη και σε νεότερους ασθενείς. Η βλεφαρόπτωση, που σχετίζεται με δυσφαγία και άπω αδυναμία των μυών συνιστούν κλινικά χαρακτηριστικά μιας σπάνιας, μη χαρακτηρισμένης σε μοριακό γενετικό επίπεδο, κλινικής κατάστασης που ονομάζεται οφθαλμοφαρυγγική περιφερική μυϊκή δυστροφία, που κληρονομείται τόσο με τον αυτοσωματικό επικρατητικό όσο και με τον υπολειπόμενο χαρακτήρα και στην οποία στη βιοψία μυός αναδεικνύονται σχισμοειδή και αυτοφαγικά κενοτόπια [30].

Ο τρίτος ασθενής πάσχει από μυοτονική δυστροφία τύπου 1, την πιο συχνή κληρονομική νευρομυϊκή διαταραχή στους ενήλικες η οποία οφείλεται σε αυξημένο αριθμού επαναλήψεων της τριπλετας CTG, άνω των 50, στο γονίδιο *DMPK*. Το φάσμα της ασθένειας περιλαμβάνει σοβαρές συγγενείς βρεφικές μορφές, μορφές με έναρξη κατά την παιδική ηλικία, την κλασική ενήλικη μορφή και μορφές όψιμης έναρξης, ανάλογα με το μέγεθος της επέκτασης [31]. Οι συγγενείς μορφές εκδηλώνονται με υποτονία κατά τη γέννηση και σχετίζονται με δυσκολία σίτισης ή / και αναπνευστική ανεπάρκεια και υψηλό ποσοστό θνησιμότητας, περίπου 20%. Η DM1 με έναρξη κατά την παιδική ηλικία εκδηλώνεται πριν από την ηλικία των 10 ετών, συνήθως με ελάχιστη μυϊκή αδυναμία, αλλά με σοβαρές μαθησιακές δυσκολίες και νυκτικές διαταραχές. Η κλασική μορφή της νόσου εμφανίζεται συνήθως κατά την 2<sup>η</sup> ή 3<sup>η</sup> δεκαετία της ζωής με περιφερική αδυναμία, χαρακτηριστικό προσωπίο, συμπεριλαμβανομένης βλεφαρόπτωσης, ατροφίας μαστήρων και κροταφικών μυών και συστηματικές εκδηλώσεις, όπως πρόωρος καταρράκτης, καρδιακές, αναπνευστικές, ενδοκρινολογικές, γαστρεντερικές και

νευροψυχιατρικές διαταραχές [31, 32]. Η DM1 σε μία αναδρομική μελέτη ήταν η πιο συχνή αιτία μυογενούς βλεφαρόπτωσης μετά τις μιτοχονδριακές μυοπάθειες [33]. Η βλεφαρόπτωση στην DM1 μπορεί να συσχετιστεί περιστασιακά με συμπτώματα που ομοιάζουν με μιτοχονδριακή CPEO: όπως η περιορισμένη οφθαλμοκινητικότητα και αδυναμία των σφιγκτήρων των βλεφάρων, που όμως είναι σημαντικότερη στη DM1 [34]. Η παρουσία συστηματικών και κλινικών εκδηλώσεων που εγείρουν την υπόνοια της DM1 θα πρέπει να οδηγούν τον κλινικό ιατρό στη διενέργεια μοριακού γενετικού ελέγχου για την ασθένεια. Η έγκαιρη διάγνωση είναι σημαντική όχι μόνο για τη σωστή γενετική συμβουλευτική αλλά και για την πρόληψη σοβαρών καρδιακών και αναπνευστικών επιπλοκών [31].

Ο τελευταίος ασθενής πάσχει από συγγενή μυοπάθεια λόγω υπολειπόμενης μεταλλάξης του γονιδίου *RYR1*. Οι συγγενείς μυοπάθειες είναι μια ετερογενής ομάδα μυϊκών παθήσεων, με πρώιμης έναρξης μυϊκή αδυναμία και χαρακτηριστικές ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις στη βιοψία μυός. Οι κύριες παθολογικές οντότητες αυτής της κατηγορίας είναι η μυοπάθεια με ραβδία νημαλίνης, η κεντροπυρηνική μυοπάθεια, η μυοπάθεια με περιοχές που στερούνται οξειδωτικής δραστηριότητας (συμπεριλαμβανομένης της central core και της multi-minicore) και της συγγενούς δυσαναλογίας μυϊκών ινών [35, 36]. Οι ασθενείς συνήθως παρουσιάζουν υποτονία από τη γέννησή ή κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους της ζωής, καθυστέρηση επίτευξης των κινητικών ορόσημων και μυϊκή αδυναμία. Η αδυναμία του προσώπου που σχετίζεται με βλεφαρόπτωση και μερικές φορές οφθαλμοπληγία είναι συχνά κλινικά χαρακτηριστικά των συγγενών μυοπαθειών, κυρίως της κεντροπυρηνικής και της multi-minicore μυοπαθείας [35, 37]. Σε διάφορους υποτύπους των συγγενών μυοπαθειών, συνήθως σε αυτούς που σχετίζονται με μεταλλάξεις στα *MTM1*, *BIN1*, *DNM2*, *TPM2*, *TPM3* και *RYR 1* γονίδια, η κλινική εικόνα μπορεί να περιπλέκεται από την παρουσία μυασθενικών χαρακτηριστικών όπως παθολογικός ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος της νευρομυϊκής σύναψης και θετική ανταπόκριση των συμπτωμάτων, συμπεριλαμβανομένης της βλεφαρόπτωσης στους αναστολείς χολινεστεράσης [38, 39]. Σε αυτές τις περιπτώσεις η διάκριση από συγγενή μυασθενικά σύνδρομα ή από την παιδική και από τη νεανική μυασθένεια gravis μπορεί να είναι δύσκολη. Γενικά, η παρουσία υποτονίας από τη γέννηση, η γενικευμένη αδυναμία και η αδυναμία των μυών του προσώπου θα μπορούσε να εγείρει την υποψία στον παιδίατρο να συμπεριλάβει το ενδεχόμενο μια συγγενούς μυοπαθείας στη διαφορική διάγνωση. Το φαινοτυπικό εύρος των συγγενών μυοπαθειών είναι πολύ ευρύ και έχουν αναφερθεί πολλές περιπτώσεις ασθενών με πολύ ήπια κλινική εικόνα ακόμη και με έναρξη κατά την ενήλικη ζωή [35, 40]. Οι *RYR1* σχετιζόμενες διαταραχές μπορεί να εκδηλωθούν με πολύ ήπια συμπτώματα που άρ-

χονται κατά την παιδική ηλικία και δεν αναγνωρίζονται μέχρι την ενήλικη ζωή, με αποτέλεσμα να μεσολαβούν μεγάλα διαστήματα μεταξύ της έναρξης των συμπτωμάτων και της τελικής διάγνωσης. Οι κλινικές εκδηλώσεις των ασθενών μπορούν να κυμαίνονται από μυϊκή αδυναμία μέχρι ασυμπτωματική αύξηση της CPK ή επαγόμενη από άσκηση ραβδομυόλυση. Η βλεφαρόπτωση μπορεί να είναι ένα μέρος του κλινικού φάσματος της νόσου, να σχετίζεται, ή όχι, με περιορισμένη οφθαλμοκινητικότητα ή να είναι το κυρίαρχο και μόνο κλινικό χαρακτηριστικό. Ειδικά σε *RYR1* σχετιζόμενη ραβδομυόλυση, ήπια βλεφαρόπτωση μπορεί να είναι το μόνο μυοπαθητικό σημάδι κατά την εξέταση [40, 41, 42]. Βλεφαρόπτωση με ήπια μυϊκή αδυναμία έχει αναφερθεί σε περιπτώσεις κεντροπυρηνικής μυοπαθείας με έναρξη κατά την ενήλικη ζωή που οφείλονται σε μεταλλάξεις των γονιδίων *BIN1* και *DNM2* που μεταβιβάζονται κατά τον αυτοσωματικό επικρατητικό τρόπο, με το τελευταίο να συνδέεται με οφθαλμοπάρεση [43, 44, 45] καθώς και σε γυναίκες φορείς μεταλλάξεων του γονιδίου *MTM1* [46, 47]. Οι συγγενείς μυοπάθειες με έναρξη κατά την ενήλικη ζωή θα πρέπει να συμπεριλαμβάνονται στη διαφορική διάγνωση των μυϊκών αιτιών βλεφαρόπτωσης, ειδικά αν υπάρχει ιστορικό σταθερής από πολλών ετών μυϊκής αδυναμίας.

Τέλος, θα πρέπει εκτός των μυοπαθειών που αναφέρθηκαν ανωτέρω, η βλεφαρόπτωση σπάνια έχει αναφερθεί και σε άλλες σπάνιες κληρονομικές ή επίκτητες μυοπάθειες όπως στην όψιμης έναρξης γλυκογονίαση τύπου II, στη μυοπάθεια που σχετίζεται με μεταλλάξεις του γονιδίου *MYH2* [49], τη νόσο Mc Ardle [50], την οφθαλμική μυοσίτιδα [51, 52] και την οφθαλμική αμυλοείδωση [53].

Συμπερασματικά, τα μυϊκά αίτια βλεφαρόπτωσης, αν και σπάνια, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στη διαφορική της διάγνωση. Έλλειψη σαφούς επιδείνωσης των συμπτωμάτων κατά την κόπωση και της ανταπόκρισης στη θεραπεία με αναστολείς χολινεστεράσης, η συνύπαρξη κεντρομελικής ή/και περιφερικής μυϊκής αδυναμίας, το θετικό οικογενειακό ιστορικό, η συνύπαρξη μιας πολυσυστηματικής διαταραχής θα πρέπει να εγείρουν την υποψία μίας υποκείμενης μυϊκής διαταραχής. Σε αυτές τις περιπτώσεις περαιτέρω αξιολόγηση με γενετικό έλεγχο, αν υπάρχει υποψία OPMD ή DM1, ή με βιοψία μυός είναι επιβεβλημένη προκειμένου να τεθεί η ακριβής διάγνωση, να προσφερθεί η κατάλληλη θεραπεία ή να αποφευχθούν ακατάλληλες και φυσικά να ελεγχθούν οι ασθενείς για πιθανές επιπλοκές της υποκείμενης νόσου και να παρασχεθεί η κατάλληλη γενετική συμβουλευτική.

## References

1. Collin JRO. Ptosis. Manual of Systematic Eyelid Surgery. Oxford, England: Butterworth-Heinemann; 1999. 41-72.



2. Cartwright MJ, Kurumety UR, Nelson CC, Fruech BR, Musche DC. Measurements of upper eyelid and eyebrow dimensions in healthy white individuals. *Am J Ophthalmol* 1994;117(2):231-234.
3. Yadegari S. Approach to a patient with blepharoptosis. *Neurol Sci* 2016; 37(10):1589-1596.
4. Ahmad K, Wright M, Lueck CJ. Ptosis. *Pract Neurol* 2011 Dec;11(6):332-340.
5. Smith SV, Lee AG. Update on Ocular Myasthenia Gravis. *Neurol Clin* 2017;35: 115-123.
6. Papadimas GK, Kekou K, Papadopoulos C, Kararizou E, Kanavakis E, Manta P. Phenotypic variability and molecular genetics in proximal myotonic myopathy. *Muscle Nerve* 2015;51(5): 686-691.
7. Pfeffer G, Sirrs S, Wade NK, Mezei MM. Multi-system disorder in late-onset chronic progressive external ophthalmoplegia. *Can J Neurol Sci* 2011;38(1):119-123.
8. Fraser JA, Biousse V, Newman NJ. The neuro-ophthalmology of mitochondrial disease. *Surv Ophthalmol* 2010;55(4):299-334.
9. Wabbels B, Ali N, Kunz WS, Roggenkamper P, Kornblum C. Chronic progressive external ophthalmoplegia and Kearns-Sayre syndrome: interdisciplinary diagnosis and therapy. *Ophthalmologie* 2008;105(6): 550-556.
10. Richardson C, Smith T, Schaefer A, Turnbull D, Griffiths P. Ocular motility findings in chronic progressive external ophthalmoplegia. *Eye (Lond)* 2005;19(Adams, #25):258-263.
11. Yu Wai Man CY, Smith T, Chinnery PF, Turnbull DM, Griffiths PG. Assessment of visual function in chronic progressive external ophthalmoplegia. *Eye (Lond)* 2006;20(5): 564-568.
12. Behbehani R, Sharfuddin K, Anim JT. Mitochondrial ophthalmoplegia with fatigable weakness and elevated acetylcholine receptor antibody. *J Neuroophthalmol* 2007;27(1):41-44.
13. Krendel DA, Sanders DB, Massey JM. Single fiber electromyography in chronic progressive external ophthalmoplegia. *Muscle Nerve* 1987;10(4): 299-302.
14. Bernier FP, Boneh A, Dennett X, Chow CW, Cleary MA, Thorburn DR. Diagnostic criteria for respiratory chain disorders in adults and children. *Neurology* 2002;59(9):1406-1411.
15. Sundaram C, Meena AK, Uppin MS, Govindaraj P, Vanniarajan A, Thangaraj K, et al. Contribution of muscle biopsy and genetics to the diagnosis of chronic progressive external ophthalmoplegia of mitochondrial origin. *J Clin Neurosci* 2011;18(4):535-538.
16. Schaefer AM, Blakely EL, Griffiths PG, Turnbull DM, Taylor RW. Ophthalmoplegia due to mitochondrial DNA disease: the need for genetic diagnosis. *Muscle Nerve* 2005;32(1):104-107.
17. DiMauro S, Hirano M. Mitochondrial DNA Deletion Syndromes. Editors in: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LH, Bird TD, Ledbetter N, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K, editors. *SourceGeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. 2003 Dec 17 [updated 2011 May 3].
18. McClelland C, Manousakis G, Lee MS. Progressive External Ophthalmoplegia. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016;16 (6):53.
19. Chinnery PF, DiMauro S, Shanske S, Schon EA, Zeviani M, Mariotti C et al. Risk of developing a mitochondrial DNA deletion disorder. *Lancet* 2004;364: 592-596.
20. Pitceathly RD, Rahman S, Hanna MG. Single deletions in mitochondrial DNA--molecular mechanisms and disease phenotypes in clinical practice. *Neuromuscul Disord* 2012;22(7): 577-586.
21. Van Goethem G, Martin JJ, Van Broeckhoven C. Progressive external ophthalmoplegia characterized by multiple deletions of mitochondrial DNA: unraveling the pathogenesis of human mitochondrial DNA instability and the initiation of a genetic classification. *Neuromolecular Med* 2003;3(Adams, #25):129-146.
22. Ahmed N, Ronchi D, Comi GP. Genes and pathways involved in adult onset disorders featuring muscle mitochondrial DNA instability. *Int J Mol Sci* 2015;16(8):18054-18077.
23. Bouchard JP, Brais B, Brunet D, Gould PV, Rouleau GA. Recent studies on oculopharyngeal muscular dystrophy in Quebec. *Neuromuscul Disord* 1997;7: S22-S29.
24. Brais B. Oculopharyngeal muscular dystrophy. *Handb Clin Neurol* 2011; 101:181-189.
25. Brais B, Bouchard JP, Xie YG, Rochefort DL, Chrétien N, Tomé FM et al. Short GCG expansions in the PABP2 gene cause oculopharyngeal muscular dystrophy. *Nat Genet* 1998;18(2):164-167.
26. Brais B Oculopharyngeal muscular dystrophy: a late-onset polyalanine disease. *Cytogenet Genome Res* 2003;100(1-4):252-260.
27. Tomé FM, Chateau D, Helbling-Leclerc A, Fardeau M. Morphological changes in muscle fibers in oculopharyngeal muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 1997;7: S63-S69.
28. Tomé FM, Fardeau M. Nuclear inclusions in oculopharyngeal muscular dystrophy. *Acta Neuropathol (Benjamin, #163)* 1980;49: 85-87.
29. Richard P, Trollet C, Stojkovic T, de Becdelievre A, Perie S, Pouget J, Eymard B; Neurologists of French Neuromuscular Reference Centers COR-NEMUS and FILNEMUS. Correlation between PABPN1 genotype and disease severity in oculopharyngeal muscular dystrophy. *Neurology* 2017;88(4): 359-365.
30. Durmus H, Laval SH, Deymeer F, Parman Y, Kiyanc E, Gokyigiti M et al. Oculopharyngodistal my-

- opathy is a distinct entity: clinical and genetic features of 47 patients. *Neurology* 2011;76(Adams, #25):227-235.
31. Thornton CA. Myotonic Dystrophy. *Neurol Clin* 2014;32(Adams, #25): 705-719.
  32. Meola G, Cardani R. Myotonic dystrophies: An update on clinical aspects, genetic, pathology, and molecular pathomechanisms. *Biochim Biophys Acta* 2015;1852(4): 594-606.
  33. Wong VA, Beckingsale PS, Oley CA, Sullivan TJ. Management of myogenic ptosis. *Ophthalmology* 2002;109(5):1023-1031.
  34. Allen RC. Genetic diseases affecting the eyelids: what should a clinician know? *Curr Opin Ophthalmol* 2013;24(5): 463-477.
  35. Romero NB, Clarke NF. Congenital myopathies. *Handb Clin Neurol* 2013; 113:1321-1336.
  36. Nance JR, Dowling JJ, Gibbs EM, Bönnemann CG. Congenital myopathies: an update. *Curr Neurosci Rep* 2012;12(2): 165-174.
  37. North KN, Wang CH, Clarke N, Jungbluth H, Vainzof M, Dowling JJ et al. International Standard of Care Committee for Congenital Myopathies. Approach to the diagnosis of congenital myopathies. *Neuromuscul Disord* 2014;24(2): 97-116.
  38. Robb SA, Sewry CA, Dowling JJ, Feng L, Culluo T, Lillis S et al. Impaired neuromuscular transmission and response to acetylcholinesterase inhibitors in centronuclear myopathies. *Neuromuscul Disord* 2011;21(6):379-386.
  39. Rodriguez Cruz PM, Sewry C, Beeson D, Jayawant S, Squier W, McWilliam R, et al. Congenital myopathies with secondary neuromuscular transmission defects; a case report and review of the literature. *Neuromuscul Disord* 2014; 24(12):1103-1310.
  40. Jungbluth H, Voermans NC. Congenital myopathies: not only a paediatric topic. *Curr Opin Neurol* 2016;29(5):642-650.
  41. Snoeck M, van Engelen BG, Küsters B, Lammens M, Meijer R, Molenaar JP et al. RYR1-related myopathies: a wide spectrum of phenotypes throughout life. *Eur J Neurol* 2015;22(7):1094-1112.
  42. Dlamini N, Voermans NC, Lillis S, Stewart K, Kamsteeg EJ, Drost G et al. Mutations in RYR1 are a common cause of exertional myalgia and rhabdomyolysis. *Neuromuscul Disord* 2013;23(7): 540-548.
  43. Böhm J, Biancalana V, Malfatti E, Dondaine N, Koch C, Vasli N et al. Adult-onset autosomal dominant centronuclear myopathy due to BIN1 mutations. *Brain* 2014; 137(12):3160-3170.
  44. Garibaldi M, Böhm J, Fattori F, Koch C, Surace C, Ottaviani P et al. Novel dominant mutation in BIN1 gene causing mild centronuclear myopathy revealed by myalgia and CK elevation *J Neuro-muscul Dis* 2016;3(1): 111-114.
  45. Echaniz-Laguna A, Biancalana V, Böhm J, Tranchant C, Mandel JL, Laporte J. Adult centronuclear myopathies: A hospital-based study. *Rev Neurol (Liantinioti, #167)* 2013;169(8-9): 625-631.
  46. Savarese M, Musumeci O, Giugliano T, Rubegni A, Fiorillo C, Fattori F et al. Novel findings associated with MTM1 suggest a higher number of female symptomatic carriers. *Neuromuscul Disord* 2016;26(4-5): 292-299.
  47. Biancalana V, Scheidecker S, Miguet M, Laquerrière A, Romero NB, Stojkovic T et al. Affected female carriers of MTM1 mutations display a wide spectrum of clinical and pathological involvement: delineating diagnostic clues. *Acta Neuropathol* 2017 Jul 6 [Epub ahead of print].
  48. Groen WB, Leen WG, Vos AM, Cruysberg JR, van Doorn PA, van Engelen BG. Ptosis as a feature of late-onset glycogenosis type II. *Neurology* 2006;67(12): 2261-2262.
  49. Tajsharghi H, Hilton-Jones D, Raheem O, Saukkonen AM, Oldorfs A, Udd B. Human disease caused by loss of fast IIa myosin heavy chain due to recessive MYH2 mutations. *Brain* 2010;133(5):1451-1459.
  50. Chéraud C, Froissart R, Lannes B, Echaniz-Laguna A. A novel variant in the PYGM gene causing late-onset limb-girdle myopathy, ptosis, and camptocormia. *Muscle Nerve* 2017 Jan 24.
  51. Damato V, Alboini PE, Mastrociosa A, Dickmann A, Colosimo C, Evoli A. When myasthenia gravis is not all. *J Neurol* 2014;261(4): 835-836.
  52. Wheatcroft S, Elston J. Unilateral ptosis due to isolated involvement of the levator muscle in acute orbital myositis. *Br J Ophthalmol* 1999;83: 631-632.
  53. Dinakaran S, Singh AD, Rennie IG. Orbital amyloidosis presenting as ptosis. *Eye (Lond)* 2005;19:110-112.