



VIII Congresso AIS
Modena, 20-21 aprile 2012

Oftalmoplegia Cronica Esterna Progressiva di Von Graefe

Raffaele Pittino
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Udine

Oftalmoplegia Cronica Esterna Progressiva di Von Graefe

DEFINIZIONE

Disordine progressivo che interessa la motilità oculare e la funzione del muscolo elevatore della palpebra.

→ Ptosi bilaterale e ridotta motilità oculare in tutte le posizioni di sguardo

Graefe A von. *Verhandlungen ärztlicher Gesellschaften*. Berl Klein Wochenschr 1868; 5:126-127.

Oftalmoplegia Cronica Esterna Progressiva di Von Graefe

EZIOLOGIA

Malattia mitocondriale

Disordini metabolici legati ad alterazione della catena respiratoria nella membrana mitocondriale interna delle cellule aerobiche → sintesi ATP (fosforilazione ossidativa)

→ > parte funzioni delle cellule vitali sono dipendenti da ATP → malattia multisistemica con interessamento principalmente dell'occhio, muscolatura e sistema nervoso.

Oftalmoplegia Cronica Esterna Progressiva di Von Graefe

Table 1. Clinical and Genetic Heterogeneity of Disorders Related to Mutations in Mitochondrial DNA (mtDNA).

Symptoms, Signs, and Findings	Giant Deletions in mtDNA			Mutation in Transfer RNA			Mutation in Ribosomal DNA		Mutation in Messenger RNA	
	CS	PCP	PS	MERRF	MELAS	AID	NARP	MELAS	LHON	
Central nervous system										
Seizures	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ataxia	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Myoclonus	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Psychomotor retardation	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Psychomotor regression	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Hemiparesis and hemiplegia	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Cortical blindness	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Migraine-like headaches	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Dystonia	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Peripheral nervous system										
Peripheral neuropathy	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Muscle										
Weakness and exercise intolerance	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ophthalmoplegia	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Rhabdomyolysis	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Eye										
Pigmentary retinopathy	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Corneal dystrophy	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Blood										
Sideroblastic anemia	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Endocrine system										
Diabetes mellitus	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Short stature	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Hypoparathyroidism	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Heart										
Conduction disorder	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Cardiomyopathy	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Gastrointestinal system										
Exocrine pancreatic dysfunction	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Intestinal pseudo-obstruction	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ear, nose, and throat										
sensorineural hearing loss	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Kidney										
Fanconi's syndrome	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Laboratory findings										
Lactic acidosis	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ragged-red fibers on muscle biopsy	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Mode of inheritance										
Maternal	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Sporadic	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

+ Characteristic constellation of symptoms and signs are listed. Plus signs indicate the presence of a symptom, sign, or finding; minus signs the absence of a symptom, sign, or finding; and gray minus signs the possible absence of a symptom, sign, or finding. CS, sporadic Leigh's disease; PCP, progressive external ophthalmoplegia; PS, Pearson's syndrome; MERRF, myoclonic epilepsy with ragged-red fibers; MELAS, mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes; AID, aminoglycoside-induced deafness; NARP, neuropathy, ataxia, and retinitis pigmentosa; MELN, maternally inherited Leigh's syndrome; and LHON, Leber's hereditary optic neuropathy.

Dj Mauro S, Schon E.A. *Mitochondrial Respiratory-Chain Diseases*. N Engl J Med 2003; 348:2656-68

Oftalmoplegia Cronica Esterna Progressiva di Von Graefe

GENETICA

Mutazione mtDNA

- **Sporadica:** la maggior parte delle CPEO (delezioni singole) (I=1-2/100.000)
- **Trasmissione materna** (mutazioni puntiformi, A3243G)
- **Trasmissione AD e AR:** multiple delezioni del mtDNA (difetto primario del DNA nucleare → alterata replicazione mtDNA → delezioni multiple mtDNA)

Eteroplasmia (coesistenza DNA mutato e non) > in muscolo scheletrico → indagini genetiche su tessuto muscolare scheletrico!

Bau V, Zierz S. *Update on chronic progressive external ophthalmoplegia*. Strabismus 2005; 13(3):133-42

Oftalmoplegia Cronica Esterna Progressiva di Von Graefe

STORIA NATURALE

Insorgenza < 30 anni

Familiarità (18%)

Ptosi bilaterale (bambini-adolescenti)

Diplopia (50%)

Strabismo esteticamente evidente

Limitazione MOE lentamente progressiva (>>muscoli elevatori)

Occhi "Congelati"

PAC con mento alzato (ptosi severa)

Tynley C, Dawson E, Lee J. *The management of strabismus in patients with chronic progressive external ophthalmoplegia*. Strabismus 2010;18(2):41-7.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

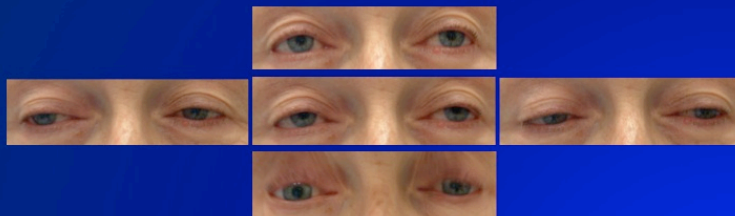
- **Myastenia gravis:** sintomatologia variabile; periodi di esacerbazione e remissione
- **Oftalmopatia tiroidea:** proptosi, retrazione palpebrale, ingrossamento EOM, test funzione tiroidea alterati
- **Miosite orbitaria**
- **Sindromi miasteniche congenite**
- **Distrofia muscolare oculofaringea**
- **Distrofia miotonica tipo 1**
- **Varie forme di miopatie congenite con anomalie strutturali (es. miopatia centronucleare, miopatia nemalina, miopatia multicore)**
- **Disordini da disinnervazione cranica congenita (CCDD)**

Schoser BG, Pongratz D. *Extraocular mitochondrial myopathies and their differential diagnoses*. Strabismus. 2006 Jun;14(2):107-13

ESAME OBIETTIVO

- **Ptosi: bilaterale (78%), unilaterale (14%)**
- **Mancanza fenomeno di Bell**
- **PAC (mento alzato)**
- **Limitazione MOE in tutte le posizioni di sguardo**
- **Test duzioni forzate: lieve restrizione**
- **Test generazione di forza: assente o subnormale**
- **XT (88%) ± deviazione verticale**
- **ET (8%)**
- **Deviazione verticale (4%)**
- **Retinopatia pigmentaria**

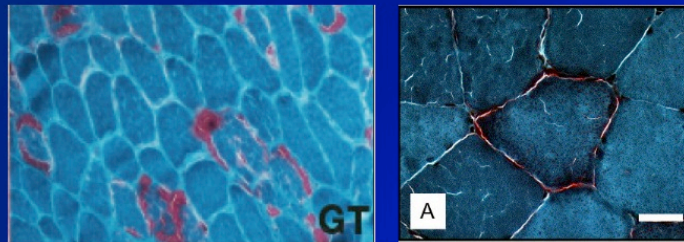
Tynley C, Dawson E, Lee J. *The management of strabismus in patients with chronic progressive external ophthalmoplegia*. Strabismus 2010;18(2):41-7.



DIAGNOSI

- Sintomi e segni caratteristici
- ↑ lattato sierico
- Biopsia muscolare: "ragged-red" fibers
- Test genetico e immunostochimica
- Risonanza Magnetica
- APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE:
neurologo, cardiologo (sindrome di Kearns-Sayre: R di blocco cardiaco completo!)

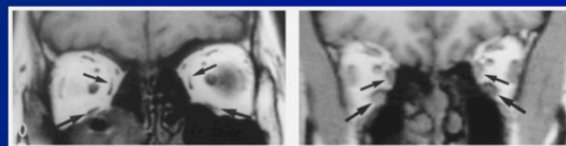
DIAGNOSI



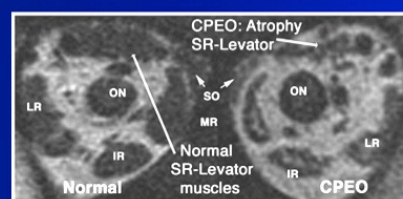
Ragged Red Fibers

Sarnat HB, Marín-García J. *Pathology of mitochondrial encephalomyopathies*. Can J Neurol Sci. 2005 32(2):152-66.

DIAGNOSI



Carlou TJ, Depper MH, Orrison WW Jr. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1998 Jan;19(1):95-9.



Ortubé MC, Bholá R, Demer JL. *JAAPOS* 2006;10(5):414-8.

TERAPIA MEDICA

- Kerr DS. Treatment of mitochondrial electron transport chain disorders: a review of clinical trials over the past decade. *Mol Genet Metab* 2010.

"In summary, none of the controlled trials so far has conclusively shown a benefit of treatment with the agents tested, but some promising therapies are currently being evaluated in a controlled manner."

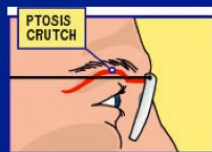
- Chinnery P, Majamaa K, Turnbull D, Thorburn D. *Treatment for mitochondrial disorders*. Cochrane Database Syst Rev. 2006.

AUTHORS' CONCLUSIONS: There is currently no clear evidence supporting the use of any intervention in mitochondrial disorders. Further research is needed to establish the role of a wide range of therapeutic approaches.

- Mancuso M, Orsucci D, Calsolaro V, LoGerfo A, Allegrini L, Petrozzi L, Simoncini C, Rocchi A, Trivella F, Murri L, Siciliano G. *Tetracycline treatment in patients with progressive external ophthalmoplegia*. *Acta Neurol Scand*. 2011.
- Choi C, Sunwoo IN, Kim HS, Kim DI. *Transient improvement of pyruvate metabolism after coenzyme Q therapy in Kearns-Sayre syndrome: MRS study*. *Yonsei Med J*. 2000.

CORREZIONE PTOSI

- Occhiali con "stampelle per la ptosi"



- Sospensione palpebrale al frontale (chiusura palpebrale con cerotti la sera per protezione corneale notturna!)

Lane CM, Collin JR. Treatment of ptosis in chronic progressive external ophthalmoplegia. *Br J Ophthalmol*. 1987 71(4):290-4.

CORREZIONE STRABISMO

INDICAZIONI:

- Diplopia
- Deviazione cosmeticamente rilevante
- Posizione anomala del capo

Attendere stabilità deviazione (≥ 6 mesi)

CORREZIONE STRABISMO

Pianificazione chirurgica:

- Deviazione in posizione primaria
- Versioni
- Test duzioni forzate intraoperatorio: se restrizione → recessione.
- Aumentare dosaggio rispetto a tabelle standard (malattia lentamente progressiva)

Wallace DK, Sprunger DT, Helveston EM, Ellis FD. Surgical management of strabismus associated with chronic progressive external ophthalmoplegia. Ophthalmology. 1997;104(4):695-700

CORREZIONE STRABISMO

- Diplopia spesso persiste postop, nonostante piccola deviazione residua (scarsa fusione motoria)
- Risultati postoperatori precoci instabili
- Attendere > 6 mesi prima di chirurgia addizionale

CORREZIONE STRABISMO

Tossina botulinica

- Alternativa alla chirurgia per angoli lievi
- Strabismo residuo o progressivo

Tynley C, Dawson E, Lee J. The management of strabismus in patients with chronic progressive external ophthalmoplegia. Strabismus. 2010 Jun;18(2):41-7.

CASO CLINICO

- P.R. 56 aa
- Dicembre 2010: diplopia orizzontale
- ET 30 DP, E' T 18 DP
- MOE: deficit abduzione OD, deficit elevazione OO

APR:

- Ptosi OS (35 aa)
- ET OS: Paresi VI sn (40 aa)
- Operato per ptosi OS (41 aa)
- OD: rec RM 5; OS: rec RM 6; OS: res RL 10 (41 aa)
- Biopsia quadricipite: delezione singola mtDNA (43 aa)

CASO CLINICO



CASO CLINICO

2011

- + rec acetilcolina;
- prove di affaticamento neg; prova prostigmina, test stimolazione ripetitiva, TC torace, liquor neg.
- EMG orbicolare nella norma
- Eseguita terapia ex adjuvantibus con Mestinon 60 mg 1cp x 3 senza beneficio

CASO CLINICO

Agosto 2011

- ET 40 DP pl e pv
- MOE invariata

Febbraio 2012

- Risonanza Magnetica

