

e-ISSN: 2345-0592

Online issue

Indexed in *Index Copernicus*

Medical Sciences

Official website:

www.medicisciences.com



Etiology of congenital ptosis: literature review

Karolina Ridikaitė¹, Dovilė Bučaitė¹, Dalia Jarušaitienė^{1,2}

¹*Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania*

²*Lithuanian University of Health Sciences Kauno klinikos, Department of Ophthalmology, Kaunas, Lithuania*

Abstract

Background. Ptosis is abnormal drooping of the upper eyelid (> 2 mm). It is divided into two categories: congenital ptosis, which is present at birth, and acquired ptosis. The pathogenesis of congenital ptosis is thought to be due to a disorder of muscle development and damage to the innervation of the muscles. In contrast, there is currently no precise description of the pathogenesis of congenital eyelid ptosis.

Aim. To present the main clinical manifestations of congenital ptosis, based on the available scientific literature.

Material and methods. A literature review was conducted in the "PubMed" database using the terms "congenital ptosis" and "myogenic congenital ptosis" and "neurogenic congenital ptosis" from 2010 to 2023. Inclusion criteria was represented by articles relevant to these searches.

Results. 1) Myogenic ptosis occurs when the development of the muscle responsible for elevating the upper eyelid is affected and replaced with other tissues. The condition is commonly seen as isolated congenital ptosis or blepharophimosis-ptosis-inverse epicanthal syndrome. 2) Neurogenic ptosis is characterized by an interruption in the nerve signals that control the muscles responsible for elevating the upper eyelid. The condition commonly presents as congenital fibrosis of the extraocular muscles, Marcus Gunn syndrome, Duane syndrome, Moebius syndrome, hereditary congenital facial paresis, Horner's syndrome and congenital III cranial nerve palsy.

Conclusions. Myogenic and neurogenic ptosis are most commonly described in the literature, with a higher prevalence in childhood. In contrast, the underlying mechanism of etiopathogenesis remains unclear.

Keywords: congenital ptosis, myogenic congenital ptosis, neurogenic congenital ptosis

Įgimtų ptozių etiologija: literatūros apžvalga

Karolina Ridikaitė¹, Dovilė Bučaitė¹, Dalia Jarušaitienė^{1,2}

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos Akademija, Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė, Kauno klinikos, Akių ligų klinika, Kaunas, Lietuva

Santrauka

Įvadas. Ptozė – viršutinio voko nusileidimas žemiau įprastinės padėties (> 2 mm). Atsižvelgiant į išsivystymo laiką, ptozės skirstomos į įgytas bei įgimtas. Pastarosios dažniausiai pasireiškia vaikams, gali būti paveldimos, pasireikšti vienoje ar abejose akyse kaip izoliuotas sutrikimas arba kartu su kitomis sisteminėmis ligomis. Manoma, kad šio sutrikimo patogenezę lemia ne tik raumenų vystymosi sutrikimas, bet ir jų inervacijos pažeida. Kita vertus, šiuo metu tikslaus įgimtos vokų ptozės patogenezės apibūdinimo dar nėra.

Tikslas. Pristatyti pagrindines įgimtų ptozių klinikines išraiškas tam, kad būtų pasirenkamas ankstyvas ir tikslus ligos gydymas.

Medžiaga ir metodai. Literatūros apžvalga buvo atlikta „PubMed“ duomenų bazėje, naudojant terminą „įgimta ptozė“ kartu su „miogeninė įgimta ptozė“, „neurogeninė įgimta ptozė“ nuo 2010 – 2023 m. Į literatūros apžvalgą įtraukti straipsniai, atitinkantys paieškos kriterijus.

Rezultatai. 1) Miogeninės ptozės atsiradimo mechanizmas yra susijęs su viršutinio voko keliamojo raumens vystymosi pažeida, kai raumens skaidulos pakeičiamos kitu audiniu. Jai būdingi dažniausi klinikiniai pasireiškimai: izoliuota įgimta ptozė ir blefarofimozės - ptozės - inversinio epikanto sindromas. 2) Neurogeninė įgimta ptozė atsiranda esant voko keliamųjų raumenų inervacijos sutrikimui. Jos kilmę lemia didesnė grupė ligų, priskiriamų įgimtai kaukolės inervacijos sutrikimų grupei: įgimta ekstraokulinių raumenų fibrozė, Markuso - Guno, Duano, Mebiuso sindromai, paveldima įgimta veido parėzė, Hornerio sindromas bei įgimtas III galvinio nervo paralyžius.

Išvados. Įgimtos ptozės etiologija įvairi, tačiau miogeninės ir neurogeninės kilmės įgimtos ptozės literatūroje aprašomos dažniausiai, o jų pasireiškimas didesnis vaikų amžiuje. Pagrindinis įgimtos ptozės etiopatogenezės mechanizmas išlieka neaiškus.

Raktažodžiai: įgimta ptozė, miogeninė įgimta ptozė, neurogeninė įgimta ptozė

1. Įvadas

Voko ptozė, iš graikų kalbos kilusio žodžio, reiškiančio „kristi“, (lot. *ptosis*, *blepharoptosis*) yra viršutinio voko nusileidimas žemiau įprastos anatominės voko padėties, kai akys regėjimo ašies atžvilgiu yra pirminėje žvilgsnio padėtyje [1]. Įprasta suaugusio žmogaus viršutinio voko padėtis yra 1-2 mm (kituose šaltiniuose 0,5-2 mm) žemiau viršutinio ragenos limbo [2,3]. Pagal išsivystymo laiką vokų ptozės skirstomos į įgytas gyvenimo eigoje ir įgimtas - atsiradusias nuo gimimo. Pastarosios gali pasireikšti vienoje arba abiejose akyse, nesimetriškai, priklausomai nuo pažeidimo sunkumo, dažniausiai neprogresuoja [3]. Įgimta voko ptozė gali būti izoliuota - visai kaip atskiras reiškinys arba susijusi su sindrominėmis būklėmis, apimančiomis inervacijos bei akies aplinkinių raumenų vystymosi anomalijas [4,5]. Birmingemo vaikų ligoninėje atlikto tyrimo duomenimis, per 9 metų laikotarpį, izoliuota ptozė nustatyta 41 % pacientų, o likusiems – būtent kaip sisteminio sindromo išraiška [6]. Dėl įvairios etiologijos, ptozės epidemiologinis paplitimas nėra aprašytas. Nors vokų ptozės atvejų stebima visose amžiaus grupėse, vaikų populiacijoje tai reta liga [7]. Nustatyta, kad vaikų amžiuje vyrauja įgimta voko ptozė (69-90 %) [8,9]. Nuo seno raumenų vystymosi sutrikimas buvo laikomas pagrindiniu įgimtos ptozės atsiradimo mechanizmu, tačiau pastaruoju metu vis daugėja tyrimų, nurodančių dar vieną priežastį: raumenų inervacijos pažeidimą [10]. Taip pat yra išskiriama ir daug antrinių galimų įgimtos ptozės priežasčių, tokių kaip gimdymo trauma ar navikinis procesas akiduobėje [11]. Pagal tai, ir kartu atsižvelgiant į kilmę, įgimtos ptozės skirstomos į grupes: miogeninės, neurogeninės, aponeurotinės, mechaninės ir trauminės [7,12]. Tiksliai ptozių

diagnozė yra svarbi tinkamo ir savalaikio gydymo rezultatams pasiekti, todėl korekcinė operacijų poreikiui bei pacientų prognozėms įvertinti reikalinga žinoti šio sutrikimo etiologiją [6,7,13]. Dėl šios priežasties šioje literatūroje apžvalgoje apžvelgsime galimas įgimtos vokų ptozės atsiradimo priežastis.

2. Metodika

Mokslinių straipsnių paieška vykdyta „PubMed“ duomenų bazėje pagal terminus „įgimta ptozė“ kartu su „miogeninė įgimta ptozė“, „neurogeninė įgimta ptozė“ nuo 2010 iki 2023 m. Į literatūros apžvalgą įtrauktos 68 mokslinės publikacijos, atitinkančios paieškos kriterijus. Neįtrauktos publikacijos parašytos ne anglų kalba bei straipsniai be nemokamos prieigos.

3. Rezultatai ir jų aptarimas

3.1 Viršutinio voko anatomija

Siekiant suprasti ptozės etiologiją ir patogenezę svarbu žinoti viršutinio voko anatomiją, ypač raumenis ir jų inervaciją [3]. Yra išskiriami du pagrindiniai raumenys atsakingi už viršutinio voko pakėlimą: viršutinis voko keliamasis raumuo (lot. *m. levator palpebrae superioris*), inervuojamas III galvinio nervo (lot. *n. oculomotorius*) viršutinės šakos, ir Miulerio raumuo (lot. *m. tarsalis superior*), už kurio inervaciją yra atsakinga simpatinė nervų sistema. Nustatyta, kad pažeidus bent vieną iš šių raumenų ar sutrikus jų inervacijai, stebima voko ptozės klinikinė išraiška [14–16].

3.2 Įgimtų ptozių klasifikacija

Skirtinguose literatūros šaltiniuose įgimtos vokų ptozės etiologija aprašoma labai įvairiai, paprastai klasifikuojama remiantis patologiją sukėlusio veiksnio atsiradimo kilme, pagal išsivystymo mechanizmą [4,17,18]. Visgi

dažniausiai įgimtos ptozės patogenezė yra siejama su miogeninėmis ir neurogeninėmis, kitaip tariant raumenų ir nervų vystymosi sutrikimų priežastimis. Tokių atvejų literatūroje randama daugiausiai [19,20]. Įgimtos miogeninės ptozės atsiradimo mechanizmas yra susijęs su viršutiniu voko keliamojo raumens vystymosi sutrikimu (lot. *m. levator palpebrae superioris*), kai raumeninės skaidulos yra pakeičiamos riebaliniu arba skaiduliniu audiniu. Esant šiai anomalijai raumens gebėjimas susitraukti sumažėja, dėl to nebeatliekama normali voko funkcija ir yra stebimas jo nusileidimas [21]. Neurogeninės įgimtos ptozės priežastys atsiranda esant raumenų, atsakingų už voko pakėlimą (lot. *m. levator palpebrae superioris et m. tarsalis superior*), inervacijos defektams dar embriologinio vystymosi metu [22]. Pastariesiems priskiriami sutrikimai, tokie kaip Hornerio sindromas, III galvinio nervo paralyžius (lot. *n. oculomotorius*), įgimta veido parėzė, ligos, priklausančios įgimtų kaukolės inervacijos sutrikimų grupei, pvz.: Markuso - Guno (angl. *Marcus Gunn*), Duane sindromai ir daugelis kitų [3]. Taigi, šioje literatūros apžvalgoje detaliau aptarsime prie šių dviejų įgimtų ptozės tipų priskiriamas ir dažniausiai pasireiškiančias patologines būkles.

3.3 Miogeninės įgimtos ptozės

3.3.1 Izoliuota įgimta ptozė

Izoliuota įgimta ptozė yra priskiriama miogeniniam ptozių tipui, ji susijusi su silpna viršutinio voko keliamojo raumens funkcija. Ši patologija paprastai stebima įvertinus akių judesius visomis žvilgsnio kryptimis, kai paprašius paciento atitinkamai pažiūrėti į viršų ir žemyn, pilnai nepakyla ir leidžiantis atsilieka pažeistos pusės vokas. Taip pat dažniausiai stebima neišsivysčiusi viršutinio voko raukšlė ir

75 % atvejų ptozė pasireiškia vienoje pusėje. Kituose tyrimuose pakitimų ir kitų orbitos formavimosi ydų nestebima [7,17,23]. Nors izoliuota įgimta ptozė klinikiškai požiūriu priskiriama miogeniniam sutrikimui, pastaruoju metu vis dažniau yra svarstoma, jog pagrindinė priežastis gali būti sutrikusi raumenų inervacija vaisiaus vystymosi metu [10,17,24]. Manoma, jog atsiradę histologiniai pakitimai raumenyse yra neurogeninės kilmės, todėl, esant inervacijos defektui, pažeistas raumuo tampa distrofiniu, keičiasi vidinė jo struktūra, dėl to prarandama normali raumens funkcija [23]. Nors izoliuota įgimta ptozė laikoma atsitiktine (sporadine), tačiau su liga siejamos genų mutacijos, nustatyti chromosominiai pakitimai šeiminiuose atvejuose [25,26]. Liga dažniausiai diagnozuojama tik gimus naujagimiui, tačiau gali išryškėti ir per pirmuosius gyvenimo metus, tačiau, laikui einant, šis sutrikimas neprogresuoja [2]. Pagrindinis gydymo būdas - ptozės korekcija chirurginės operacijos metu taikant įvairias metodikas. Dažniausiai yra pašalinamas tik kosmetinis efektas, tačiau normali voko raumens susitraukimo ir atsipalaidavimo funkcija nėra atkuriamas [2,23].

3.3.2 Blefarofimozės - ptozės - inversinio epikanto sindromas

Tai autosominiu dominantiniu būdu paveldimas ar sporadiškai pasireiškiantis sindromas, sukiantis daugybę vokų formavimosi anomalijų. Dažniausiai būdingi šie keturi požymiai: blefarofimozė (vokų plyšio susiaurėjimas), ptozė (voko nusileidimas), inversinis epikantas (į viršų pakilusi apatinio voko odos raukšlė) ir telekantas (padidėjęs atstumas tarp vidinių medialinių vokų kampų) [27]. Liga kliniškai yra skirstoma į 2 tipus: pirmajam tipui priskiriamas kartu su akių vokų

anomalijomis nustatomas ir pirminis kiaušidžių nepakankamumas, o 2 tipas pasireiškia tik oftalmologinėmis anomalijomis be sisteminių požymių [28]. Nustatyta, kad abiejų tipų sindromą lemia 3q22.3 chromosomoje įvykusi FOXL2 geno mutacija, kuris koduoja transkripcijos faktorių, daugiausia išreikštą besivystančioje vokų ir kiaušidžių mezenchimoje [29]. Tą pačią mutaciją tarp gimnainčių turi net 75 % pacientų, o ketvirtadaliui - galimos naujų mutacijų rūšys [30]. Dėl skirtingų deformacijų rūšių ir jų sudėtingumo, chirurginis gydymas įprastai atliekamas etapais: pirmuoju etapu koreguojamas epikantas ir telekantas (taikant įvairias metodikas), o antruoju - ptozės plastika [31].

3.4 Neurogeninės kilmės ptozės

3.4.1 Įgimti kaukolės inervacijos sutrikimai

Prie neurogeninės kilmės įgimtų ptozių priežasčių yra priskiriama didesnė ligų grupė, vadinama įgimtais kaukolės inervacijos sutrikimais, kurie atsiranda dėl netaisyklingos akių ir veido raumenų inervacijos [32]. Šiems sutrikimams priklauso įgimta ekstraokulinių raumenų fibrozė, Marcuso - Gunno, Duano, Mebiuso sindromai, paveldima įgimta veido parėzė ir kt. [33,34].

3.4.1.1 Įgimta ekstraokulinių (okulomotorinių) raumenų fibrozė

Tai neprogresuojanti įgimta būklė, pasireiškianti oftalmoplegija su blefartoptoze ar be jos. Patologijos metu dažnai stebimas akių judesius ribojantis žvairumas [35,36]. Esant oftalmoplegijai, vertikalūs akių judesiai yra labai apriboti, dėl to dažnai pas pacientus stebima kompensacinė galvos padėtis smakru aukštyn arba galvos pakreipimas [37]. Nors literatūroje

dažniausiai aprašomi trys įgimtos ekstraokulinių (okulomotorinių) raumenų fibrozės (angl. *Congenital fibrosis of the extraocular muscles - CFEOM*) potipiai, naujausiais duomenimis išskiriami penki: CFEOM1, CFEOM2, CFEOM3, CFEOM4 (dar žinomas kaip Tukelio sindromas) ir CFEOM5. Iš visų išvardintų tipų, du paveldimi autosominiu dominantiniu būdu (1 ir 3 tipai), o likusieji - recesyviniu būdu [36]. CFEOM1 sukelia KIF21A geno, susijusio su neuronų vystymusi, mutacija, dėl kurios pasireiškia abipusė voką keliančių raumenų oftalmoplegija ir ptozė [38,39]. CFEOM2 būdingos PHOX2A geno mutacijos, sukeliančios egzotropinę oftalmoplegiją, abipusę ptozę ir vyzdžio pakitimus [36,40]. CFEOM3 tipas pasireiškia įvairios formos (nuo lengvos iki visiškos) oftalmoplegija ir vienpuse ptoze, galimi psichikos, kognityviniai sutrikimai dažniausiai įvykus TUBB3 geno mutacijai [41]. Tokiu pat fenotipu pasižymi ir CFEOM4 tipas arba kitaip Tukelio sindromas, papildomai pasireiškiantis rankų oligodaktilija įvykus mutacijai 21 chromosomos lokuse [30]. Paskutinįjį tipą CFEOM5 sukelia COL25A1 geno mutacija, kuriai, manoma, jog būdinga paralyžinė egzotropija, taip pat ptozė ir (arba) akies obuolio retrakcija. Kita vertus, išsamūs klinikiniai oftalmologiniai požymiai būdingi šiam tipui vis dar nėra pilnai aprašyti, kadangi CFEOM5 kaip naujas įgimtos ekstraokulinių (okulomotorinių) raumenų fibrozės potipis pasiūlytas neseniai [36,42]. Nors anksčiau buvo manoma, jog ligos atsiradimo priežastis yra susijusi su raumenų fibroze, tačiau visas anksčiau išvardintas būklės sukelia galvinių nervų ir/arba jų branduolių patologinis vystymasis [32]. Ligos gydymas yra sudėtinis, o esant netaisyklingai galvos laikysenai, atliekamos įvairios intervencijos, siekiant

panaikinti ptozę ir okulomotorinių raumenų suvaržymo problemą [37].

3.4.1.2 Marcuso - Guno sindromas

Šis sindromas yra retas genetinis sutrikimas, paprastai pasireiškiantis jau gimimo metu. Sergantiems asmenims stebima įvairaus laipsnio blefaroptozė ramybės būsenoje, pirminėje padėtyje. Ji susijusi su sinkineziniais viršutinio voko ir žandikaulio judesiais kramtymo metu. Dažniausiai pažeidimas būna vienpusis, tačiau pasitaiko ir abipusių atvejų [43]. Sinkinezė - tai nevalingas raumens ar raumenų grupės, kuriuos inervuoja skirtingos to paties nervo šakos ar nervai, susitraukimas judant kitiems raumenims [44]. Manoma, jog dėl viršutinį keliamąjį voko raumenį inervuojančio III galvinio nervo (lot. *n. oculomotorius*) skaidulų ir šoninį sparninį raumenį inervuojančios V galvinio nervo (lot. *n. trigeminus*) motorinės šakos įgimto susijungimo ir netaisyklingos inervacijos, atsiranda koordinuoti sinkineziniai judesiai tarp viršutinio voko ir žandikaulio [45]. Kadangi viršutinis keliamasis voko raumuo tiesiogiai arba netiesiogiai yra inervuojamas V galvinio nervo (lot. *n. trigeminus*) skaidulų, pacientui stimuliuojant sparninius raumenis išsižiojant, kramtant, šypsantis ar juokiantis, pasireiškia mirksėjimas ir ptozė išnyksta pakilus viršutiniam vokui [17,44]. Nustojus kramtyti, vokas sugrįžta į savo pirminę patologinę padėtį. Šį sindromą motinos pastebi labai anksti, kadangi jau žindymo metu vykstant čiulpimo refleksui kartu matomi ir akių judesiai, mirksėjimas [46]. Dažnai šiems pacientams kartu su sindromu pasireiškia žvairumas (50-60 %), ambliopija (30-60 %), anizotropija (5-25 %) [43]. Yra aprašomų ir šeiminių autosominio dominantinio paveldėjimo atvejų, tačiau jų pasireiškimas yra labai retas [47]. Gydymas priklauso nuo ptozės

sunkumo laipsnio, yra taikomos įvairios chirurginės voko padėties korekcijos [7].

3.4.1.3 Duane sindromas

Duane sindromas laikomas dar viena įgimta kaukolės inervacijos sutrikimų ptozės forma, kuriai būdingas įgimtas neprogresuojantis žvairumas, kliniškai pasireiškiantis ribotais horizontaliais akies judesiais ir akies obuolio retrakcija, dėl ko susiaurėjus plyšiui tarp vokų atsiranda ptozė. Liga gali būti izoliuota arba pasireikšti kartu su kitomis įgimtomis anomalijomis, dažniau pastebima vienoje akyje [48,49]. Patogenezę aiškinama bet kokia VI galvinio nervo (lot. *n. abducens*) branduolio ir (arba) fascikulo (paties nervo) disgeneze 4-8 nėštumo savaitę, dėl ko sutrinka šoninio tiesiojo akies raumens (lot. *m. rectus lateralis*) inervacija. Šią funkciją perima III galvinio nervo (lot. *n. oculomotorius*) šakos, tačiau dėl pakitusios inervacijos pasireiškia anksčiau minėti klinikiniai požymiai, taip pat sumažėja arba visiškai išnyksta pažeistos akies judesys į išorę (abdukcija) ir į vidų (addukcija). Šis vystymosi sutrikimas laikomas pagrindine ligos patologija [49,50]. Gydymo planas yra pritaikomas individualiai kiekvienam pacientui, o chirurgams dažnai tenka susidurti su iššūkiais darbo praktikoje, kadangi ligos pasireiškimas yra labai įvairus [51].

3.4.1.4 Mebiuso sindromas

Tai retas įgimtas sutrikimas, pasireiškiantis vienpusiu arba abipusiu VII galvinio nervo (lot. *n. facialis*) paralyžiumi ir veido silpnumu su ribota vienos ar abiejų akių abdukcija (VI galvinio nervo pažeidimas). Nepaisant galimo kitų galvinių nervų paralyžiaus, dažnai liga yra susijusi ir su kitų sistemų vystymosi sutrikimais: kaukolės ir veido (lūpų ir gomurio formavimosi

ydos), oftalmologinėmis, odontologinėmis, ortopedinėmis (raumenų ir skeleto sistemos, ypač galūnių defektai) patologijomis, kognityviniais pakitimais [52,53]. Ligą kliniškai galima atpažinti ir diagnozuoti anksti, dar naujagimystės laikotarpiu pastebėjus tokius požymius kaip: fiksuotas žvilgsnis, nepilnas voko nusileidimas miegant, ptozė, dėl nepilnai užsiveriančių lūpų atsiradę čiulpimo sutrikimai žindant, seilėtekis, veido diplegija, mimikos nebuvimas. Taip pat galima disfagija ir kvėpavimo sutrikimai, raidos sulėtėjimas [52,54]. Dėl susijusių kaukolės ir veido vystymosi sutrikimų maždaug 90 % naujagimių atsiranda kvėpavimo takų obstrukcija [55]. Skirtingai nuo paveldimos veido parėzės autosominio dominantinio paveldėjimo modelio, šis sindromas yra sporadinis. Remiantis naujausiais literatūros duomenimis, neseniai buvo nustatytos dviejų genų *de novo* (PLXND1 ir REV3L) mutacijos, kurios galimai turi įtakos ligos patogenezėje, todėl nors dauguma aprašytų sindromo atvejų yra nulemti aplinkos veiksnių, genetinė etiologija nėra atmetama [56,57]. Specifinio gydymo nėra. Kiekvieno paciento gydymas yra nukreiptas individualiai atsižvelgiant į konkrečius pasireiškusius požymius ir simptomus siekiant juos sumažinti. Paprastai šiuos vaikus gydo multidisciplininė gydytojų komanda [58].

3.4.2 Paveldima įgimta veido parėzė

Paveldima įgimta veido parėzė arba kitaip paveldimas įgimtas veidinio nervo paralyžius - tai izoliuota VII galvinio nervo (lot. *n. facialis*) disfunkcija, pasireiškianti dėl nervo branduolio ir (ar) paties nervo vystymosi sutrikimo perinataliniame laikotarpyje [7]. Liga sukelia veido silpnumą ir neprogresuojantį, paprastai ipsilateralinės veido pusės paralyžių, taip pat

pacientai skundžiasi sutrikusiais veido judesiais, jo asimetrija, stebima ptozė [59]. Kliniškai, be veido paralyžiaus būdingos ir kitos veido anomalijos (dismorfiniai bruožai veido ir žandų srityje), klausos sutrikimas, maitinimosi sunkumai, žvairumas [54]. Tai autosominiu dominantiniu būdu paveldimas sutrikimas, pasižymintis genetiniu heterogeniškumu. Iki šiol yra nustatytos mutacijos 3q21-q22 (HCFP1; MIM 601471) ir 10q21.3-q22.1 (HCFP2; MIM 604185) chromosomos lokusuose ir HOXB1 gene, kuris, kaip manoma, yra atsakingas už ankstyvųjų vystymosi procesų reguliaciją [54,60]. Nors paveldima įgimta veido parėzė turi bendrų klinikinių požymių su kita įgimtą kaukolės inervacijų sutrikimų grupės liga - Mebiuso sindromu, kuris dažnai buvo diagnozuojamas neteisingai, tačiau abi būklės galima atskirti dėl klinikinių ir genetinių požymių [60]. Gydymui gali būti taikomi chirurginiai metodai - raumenų perkėlimo ar nervų persodinimo operacijos bei kitos intervencijos, tokios kaip fizioterapija, botulino injekcijos, steroidinių vaistų skyrimas, priklausomai nuo ligos sunkumo. Visame procese dalyvauja daugiadalykė gydymo komanda [61].

3.4.3 Hornerio sindromas

Šis sutrikimas atsiranda dėl akių simpatinės nervų sistemos nervinio kelio pažeidimo bet kurioje jo vietoje, sukeliančio dalinę ptozę, miozę (vyzdžio susiaurėjimas) ir veido anhidrozę (prakaitavimo nebuvimas) dažniausiai tik vienoje pusėje [62]. Ši požymių triada yra laikoma patognomine Hornerio sindromo diagnostikoje. Papildomai sergantiesiems galima heterochromija (skirtingos spalvos akys; Hornerio sindromo atveju yra šviesesnė akies rainelės spalva pažeistoje akyje dėl nepilnai

išsivysčiusių rainelės melanocitų esant nepakankamai simpatinei inervacijai), taip pat provokuojant karščiui, fiziniam krūviui ar emocinėms reakcijoms sumažėjęs pažeistos veido pusės paraudimas [6,63]. Ptozė atsiranda sutrikus simpatinę inervaciją gaunančio Miulero raumens funkcijai, kuris padeda viršutiniam voko keliamajam raumeniui pakelti voką, o po to jį išlaiko toje padėtyje. Tai paaiškina Hornerio sindromo metu stebimą dalinę ptozę, kuri yra lengvesnė nei esant III galvinio nervo (lot. *n. oculomotorius*) paralyžiui, kadangi viršutinio voko keliamojo raumens funkcija yra nepažeista [64]. Ptozės veiksmingiausias gydymas chirurginis. Atsižvelgiant į ligos etiologiją, atliekamos Miulero raumens korekcinės operacijos [30].

3.4.4 Įgimtas III galvinio nervo paralyžius

Įgimtas III galvinio nervo paralyžius, dar vadinamas judinamojo akies nervo paralyžiumi, yra reta būklė, vaikams dažniausiai pasireiškianti izoliuota forma (43 %). Pagrindiniu patologijos mechanizmu yra laikomas periferinio nervo pažeidimas perinataliniu laikotarpiu, kurį, manoma, sukėlė gimdymo trauma arba vystymosi anomalija, kitos kilusios perinatalinės komplikacijos [65,66]. Dažniausiai stebimas vienpusis ar visiškas įgimtas III galvinio nervo paralyžius (lot. *n. oculomotorius*). Kadangi judinamasis akies nervas inervuoja viršutinį voko keliamąjį raumenį, tris tiesiuosius (lot. *m. rectus medialis, superior et inferior*) bei apatinį įstrižinį raumenį (lot. *m. obliquus inferior*), esant jo paralyžiui, be būdingiausio klinikinio požymio voko ptozės, kartu stebima ir įvairaus laipsnio oftalmoplegija, pasireiškianti atitinkamų akies judesių nebuvimu (pakelti aukštyn, pilnai nuleisti, pritraukti į išorę). Daugumoje atvejų akies vyzdys būna

išsiplėtęs, tačiau retesniais atvejais galimas jo susiaurėjimas [30,66,67]. Nors iš visų trijų akies motorinių nervų paralyžiaus būtent šio gydymas laikomas vienu sudėtingiausių, ypač vaikams dėl žvairumo, taikant tinkamus skirtingus metodus bei kelių etapų chirurgiją, pasiekiami pakankamai geri rezultatai [68].

4. Išvados

Įgimta ptozė laikoma sudėtinga patologija dėl labai įvairios jos etiologijos. Nors išskiriama daugiau įgimtos ptozės kategorijų, visgi vaikų tarpe miogeninės ir neurogeninės kilmės įgimtos ptozės literatūroje aprašomos dažniausiai. Vis dar nesutariama dėl tikslaus vyraujančio patogenezės mechanizmo. Anksčiau laikyta kaip pavienė raumenų anomalija ar išsivystymo sutrikimas, šiuo metu vokų ptozė tiriama kaip sutrikusios centrinės inervacijos pasekmė, todėl klasifikacija tampa sudėtingesnė. Izoliuota įgimta ptozė išlieka dažniausia klinikinėje praktikoje, tačiau reikia nepamiršti, jog liga neretai gali būti ir kitų būklių bei sindromų išraiška. Nors kliniškai įgimta ptozė pastebima jau pirmosiomis gyvenimo dienomis, esant sudėtingesniai ligos tipui su kitais kartu pasireiškiančiais simptomais, tinkamo gydymo parinkimui labai svarbi detali ligos diferenciacija.

Literatūros šaltiniai

1. Koka K, Patel BC. Ptosis Correction. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
2. Pavone P, Cho SY, Praticò AD, Falsaperla R, Ruggieri M, Jin DK. Ptosis in childhood: A clinical sign of several disorders: Case series reports and literature review. *Medicine* (Baltimore). 2018 m. rugsėjo;97(36):e12124.

3. Avdagic E, Phelps PO. Eyelid ptosis (Blepharoptosis) for the primary care practitioner. *Dis Mon.* 2020 m. spalio 1 d.;66(10):101040.
4. Weaver DT. Current management of childhood ptosis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2018 m. rugsėjo;29(5):395.
5. Allen RC. Genetic diseases affecting the eyelids: what should a clinician know? *Curr Opin Ophthalmol.* 2013 m. rugsėjo;24(5):463.
6. Marengo M, Macchi I, Macchi I, Galassi E, Massaro-Giordano M, Lambiase A. Clinical presentation and management of congenital ptosis. *Clin Ophthalmol Auckl NZ.* 2017 m. vasario 27 d.;11:453–63.
7. Jones DL, Ma J, Yang M, Duong A, Richani K. Pediatric Ptosis: A Review of Less Common Causes. *Int Ophthalmol Clin.* 2022 m. Winter;62(1):177.
8. Griepentrog GJ, Diehl N, Mohny BG. Incidence and Demographics of Childhood Ptosis. *Ophthalmology.* 2011 m. birželio;118(6):1180–3.
9. Essawy RE, Elsada MA. Clinical and Demographic Characteristics of Ptosis in Children: A National Tertiary Hospital Study. *Eur J Ophthalmol.* 2013 m. gegužės 1 d.;23(3):356–60.
10. SooHoo JR, Davies BW, Allard FD, Durairaj VD. Congenital ptosis. *Surv Ophthalmol.* 2014 m. rugsėjo 1 d.;59(5):483–92.
11. Shukla UV, Patel BC. Congenital Ptosis. *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
12. Shahzad B, Siccardi MA. Ptosis. *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
13. Bilgin LK, Yeniad B. The Long-Term Results of Frontalis Suspension Using Autogenous Fascia Lata in Children with Congenital Ptosis under 3 Years Old. *Plast Surg Int.* 2010 m.;2010:609462.
14. Zauberman NA, Koval T, Kinori M, Matani A, Rosner M, Ben-Simon GJ. Müller’s muscle–conjunctival resection for upper eyelid ptosis: correlation between amount of resected tissue and outcome. *Br J Ophthalmol.* 2013 m. balandžio 1 d.;97(4):408–11.
15. Couch SM. Correction of Eyelid Crease Asymmetry and Ptosis. *Facial Plast Surg Clin.* 2016 m. gegužės 1 d.;24(2):153–62.
16. Kels BD, Grzybowski A, Grant-Kels JM. Human ocular anatomy. *Clin Dermatol.* 2015 m. kovo 1 d.;33(2):140–6.
17. Díaz-Manera J, Luna S, Roig C. Ocular ptosis: differential diagnosis and treatment. *Curr Opin Neurol.* 2018 m. spalio;31(5):618.
18. Raj A, Maitreya A, Bahadur H. Congenital ptosis: Etiology and its management. *IP Int J Ocul Oncol Oculoplasty.* 2021 m. sausio 15 d.;3(1):8–13.
19. Wu P, Ma J, Zhang T, Ma D. Advances in the Genetics of Congenital Ptosis. *Ophthalmic Res.* 2022 m.;65(2):131–9.
20. Lee CC, Feng IJ, Lai HT, Huang SH, Kuo YR, Lai CS. The Epidemiology and Clinical Features of Blepharoptosis in Taiwanese Population. *Aesthetic Plast Surg.* 2019 m. rugpjūčio 1 d.;43(4):964–72.
21. Zikić Z, Ljutica M, Karabeg R, Stamenkovic M. Outcomes of Early Correction of Congenital Myogenic Ptosis Using Transconjunctival Levator Plication. *Med Arch.* 2020 m. birželio;74(3):205–9.
22. Lee JY, Shin J, Baek SO. Neurogenic Blepharoptosis After Medial Orbital Wall Reconstruction. *J Craniofac Surg.* 2021 m. gegužės;32(3):863.

23. Salman MS, Clark IH. Eyelid Retraction in Isolated Unilateral Congenital Blepharoptosis. *Front Neurol.* 2017 m. gegužės 5 d.;8:190.
24. McMullan TFW, Robinson DO, Tyers AG. Towards an Understanding of Congenital Ptosis. *Orbit.* 2006 m. sausio 1 d.;25(3):179–84.
25. Shinwari JMA, Khan A, Awad S, Shinwari Z, Alaiya A, Alanazi M, ir kt. Recessive Mutations in COL25A1 Are a Cause of Congenital Cranial Dysinnervation Disorder. *Am J Hum Genet.* 2015 m. sausio 8 d.;96(1):147–52.
26. Khan AO, Al-Mesfer S. Recessive COL25A1 mutations cause isolated congenital ptosis or exotropic Duane syndrome with synergistic divergence. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2015 m. spalio 1 d.;19(5):463–5.
27. Alkhairy S, Saeed H, Saeed S. Blepharophimosis, Ptosis, and Epicanthus Inversus Syndrome: A Simple Remedy for Challenging Cases. *Cureus.* 2022 liepos 29 d.;14(7):e27432.
28. Gupta AK, Gupta DC, Khan SA, Razi SM. Blepharophimosis Ptosis Epicanthus Inversus Syndrome (BPES) Type 1 in an Indian Family. *J ASEAN Fed Endocr Soc.* 2017 m.;32(1):68–71.
29. Méjécase C, Nigam C, Moosajee M, Bladen JC. The Genetic and Clinical Features of FOXL2-Related Blepharophimosis, Ptosis and Epicanthus Inversus Syndrome. *Genes.* 2021 m. kovo 4 d.;12(3):364.
30. Kratky V. Treatment of congenital ptosis. *Ann Eye Sci.* 2020 m. gruodžio 15 d.;5(0):37–37.
31. Wang Y, Wu Q, Li L, Liu W, Li C, Fan Y, ir kt. A modified Fox pentagon technique performed using a polytetrafluoroethylene sling in frontalis suspension to treat blepharophimosis syndrome. *Sci Prog.* 2020 m. sausio 1 d.;103(1):0036850419893880.
32. Gutowski NJ, Chilton JK. The congenital cranial dysinnervation disorders. *Arch Dis Child.* 2015 m. liepos 1 d.;100(7):678–81.
33. Razek AAKA, Maher H, Kasem MA, Helmy E. Imaging of congenital cranial dysinnervation disorders: What radiologist wants to know? *Clin Imaging.* 2021 m. kovo 1 d.;71:106–16.
34. Black GCM, Ashworth JL, Sergouniotis PI, sudarytojai. Chapter 20 - Congenital cranial dysinnervation disorders. *Clinical Ophthalmic Genetics and Genomics.* Academic Press; 2022.
35. Price JM, Boparai RS, Wasserman BN. Congenital fibrosis of the extraocular muscles: review of recent literature. *Curr Opin Ophthalmol.* 2019 m. rugsėjo;30(5):314.
36. Xia W, Wei Y, Wu L, Zhao C. Congenital Fibrosis of the Extraocular Muscles: An Overview from Genetics to Management. *Children.* 2022 m. spalio 22 d.;9(11):1605.
37. Vivian AJ. Congenital fibrosis of the extraocular muscles (CFEOM) and the cranial dysinnervation disorders. *Eye.* 2020 m. vasario;34(2):251–5.
38. Chen H, Liu T, Zeng Z, Wang Y, Lin Y, Cheng L, ir kt. Clinical characteristics of a KIF21A mutation in a Chinese family with congenital fibrosis of the extraocular muscles type 1. *Medicine (Baltimore).* 2017 m. rugsėjo 22 d.;96(38):e8068.
39. Whitman MC, Engle EC. Ocular congenital cranial dysinnervation disorders (CCDDs): insights into axon growth and guidance. *Hum Mol Genet.* 2017 m. rugpjūčio 1 d.;26(R1):R37–44.
40. Sadiq MAA, ur Rehman M. Genetics of strabismus and lid diseases. *J Pediatr Genet.* 2014 m. gruodžio;3(4):281–90.
41. Whitman MC, Andrews C, Chan WM, Tischfield MA, Stasheff SF, Brancati F, ir kt. Two Unique TUBB3 Mutations Cause Both

- CFEOM3 and Malformations of Cortical Development. *Am J Med Genet A*. 2016 m. vasario;170(2):297.
42. Munezane H, Oizumi H, Wakabayashi T, Nishio S, Hirasawa T, Sato T, ir kt. Roles of Collagen XXV and Its Putative Receptors PTP σ / δ in Intramuscular Motor Innervation and Congenital Cranial Dysinnervation Disorder. *Cell Rep*. 2019 m. gruodžio 24 d.;29(13):4362-4376.e6.
43. Ziga N, Biscevic A, Pjano MA, Pidro A. Marcus Gunn Jaw-Winking Syndrome: a Case Report. *Med Arch*. 2019 m. rugpjūčio;73(4):282-4.
44. Senthilkumar VA, Tripathy K. Marcus Gunn Jaw Winking Syndrome. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
45. Cavuoto KM, Kostic M, McKeown CA, Tibi C. Marcus Gunn jaw winking syndrome in a 6-year-old boy: a new observation. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2020 m. rugpjūčio 1 d.;24(4):252-3.
46. Dżaman K, Zborowska - Piskadło K, Pietniczka - Załęska M, Kantor I. Marcus Gunn (jaw-winking) phenomenon in pediatric otorhinolaryngology practice. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2019 m. vasario 1 d.;117:153-6.
47. Kannaditharayil D, Geyer H, Hasson H, Herskovitz S. Bilateral Marcus Gunn jaw-winking syndrome. *Neurology*. 2015 m. kovo 10 d.;84(10):1061-1061.
48. Barry BJ, Whitman MC, Hunter DG, Engle EC. Duane Syndrome. *Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Gripp KW, ir kt., sudarytojai. GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023.
49. Gaur N, Sharma P. Management of Duane retraction syndrome: A simplified approach. *Indian J Ophthalmol*. 2019 m. sausio;67(1):16-22.
50. Muni I, Kumar B. Duane Retraction Syndrome. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
51. Kekunnaya R, Negalur M. Duane retraction syndrome: causes, effects and management strategies. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2017 m. spalio 30 d.;11:1917-30.
52. Picciolini O, Porro M, Cattaneo E, Castelletti S, Masera G, Mosca F, ir kt. Moebius syndrome: clinical features, diagnosis, management and early intervention. *Ital J Pediatr*. 2016 m. birželio 3 d.;42:56.
53. MacKinnon S, Oystreck DT, Andrews C, Chan WM, Hunter DG, Engle EC. Diagnostic distinctions and genetic analysis of patients diagnosed with Moebius syndrome. *Ophthalmology*. 2014 m. liepos;121(7):1461-8.
54. Vogel M, Velleuer E, Schmidt-Jiménez LF, Mayatepek E, Borkhardt A, Alawi M, ir kt. Homozygous HOXB1 loss-of-function mutation in a large family with hereditary congenital facial paresis. *Am J Med Genet A*. 2016 m.;170(7):1813-9.
55. Cuestas G, Quiroga V, Zanetta A, Giménez E. Manejo de la vía aérea en el neonato con síndrome de Moebius. *An Pediatría*. 2019 m. spalio 1 d.;91(4):264-7.
56. Yaqoob A, Dar W, Raina A, Chandra A, Khawaja Z, Bukhari I, ir kt. Moebius Syndrome. *Ann Indian Acad Neurol*. 2021 m.;24(6):929.
57. Tomas-Roca L, Tsaalbi-Shtylik A, Jansen JG, Singh MK, Epstein JA, Altunoglu U, ir kt. De novo mutations in PLXND1 and REV3L cause Möbius syndrome. *Nat Commun*. 2015 m. birželio 12 d.;6(1):7199.
58. McKay VH, Touil LL, Jenkins D, Fattah AY. Managing the child with a diagnosis of Moebius

syndrome: more than meets the eye. *Arch Dis Child*. 2016 m. rugsėjo 1 d.;101(9):843–6.

59. Alrashdi IS, Rich P, Patton MA. A family with hereditary congenital facial paresis and a brief review of the literature. *Clin Dysmorphol*. 2010 m. spalio;19(4):198.

60. Sahin Y, Güngör O, Ayaz A, Güngör G, Sahin B, Yaykasli K, ir kt. A novel homozygous HOXB1 mutation in a Turkish family with hereditary congenital facial paresis. *Brain Dev*. 2017 m. vasario 1 d.;39(2):166–70.

61. Ciorba A, Corazzi V, Conz V, Bianchini C, Aimoni C. Facial nerve paralysis in children. *World J Clin Cases*. 2015 m. gruodžio 16 d.;3(12):973–9.

62. Bianucci R, Kirkpatrick CL, Perciaccante A, Galassi FM, Lippi D, Appenzeller O, ir kt. A case of congenital Horner syndrome from the 16th century. *Lancet Neurol*. 2020 m. rugpjūčio 1 d.;19(8):646–7.

63. Balikov DA, Cornblath WT, Rao RC. Congenital Horner's syndrome observed in an

adult. *Can J Ophthalmol*. 2022 m. rugpjūčio 28 d.

64. Khan Z, Bollu PC. Horner Syndrome. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.

65. Singh A, Bahuguna C, Nagpal R, Kumar B. Surgical management of third nerve palsy. *Oman J Ophthalmol*. 2016 m.;9(2):80–6.

66. Khan QA, Adnan S, Ahmad N, Mumtaz H, Verma R, shahi A, ir kt. Idiopathic unilateral third nerve palsy with pupillary sparing in 10-year-old child -a case report. *Ann Med Surg*. 2022 m. rugsėjo 16 d.;82:104723.

67. Modi P, Arsiwalla T. Cranial Nerve III Palsy. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.

68. Bagheri A, Borhani M, Salehirad S, Yazdani S, Tavakoli M. Blepharoptosis Associated With Third Cranial Nerve Palsy. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2015 m. spalio;31(5):357.