

(89)

# Wysoka krótkowzroczność jako objaw patognomoniczny w zespole Sticklera

## High myopia as a pathognomonic sign in Stickler's syndrome

**Małgorzata Mrugacz<sup>1</sup>, Dorota Średzińska-Kita<sup>1</sup>, Alina Bakunowicz-Łazarczyk<sup>1</sup>, Małgorzata Piszcz<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Z Kliniki Okulistyki Dziecięcej Akademii Medycznej w Białymstoku

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Alina Bakunowicz-Łazarczyk

<sup>2</sup>Z Kliniki Laryngologii Dziecięcej Akademii Medycznej w Białymstoku

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Elżbieta Hassmann-Poznańska

**Summary:** Stickler's syndrome is an autosomal dominant inherited disorder of connective tissue related to incorrect collagen structure. The changes include ocular, hearing, and joint and bone abnormalities. We present a case of 6-years-old patient with Stickler's syndrome, with characteristic features.

**Słowa kluczowe:** zespół Sticklera, objawy oczne i ogólne.

**Key words:** Stickler's syndrome, ocular and systemic findings.

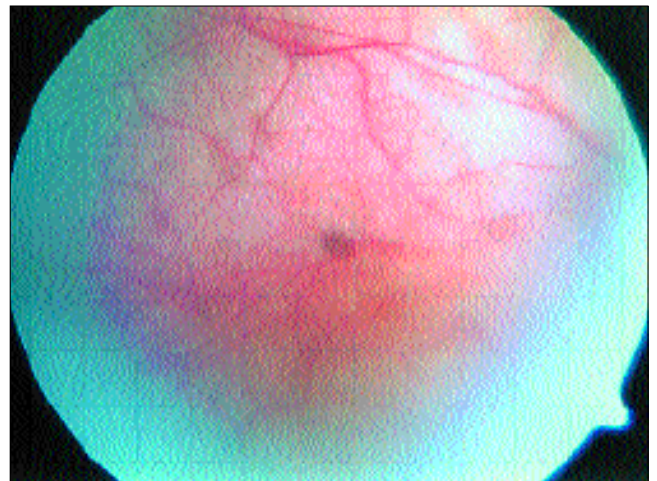
Zespół Sticklera, opisany po raz pierwszy w 1965 roku (13), jest zwyrodnieniem szkliskowo-siatkówkowym, dziedziczącym się autosomalnie dominująco. Występuje z częstotliwością 1: 10 000 (8). Charakteryzuje się występowaniem zmian w tylnym biegunie oka, głównie w postaci zwyrodnienia ciała szklistego, pigmentacji okołonaczyniowej, zaników naczyńiówkowo-siatkówkowych, odwarstwienia siatkówki i wysokiej krótkowzroczności. Zwykle towarzyszą mu objawy ze strony twarzoczaszki, szkieletu i narządu słuchu (12-14).

Zespół Sticklera typu I (STL1) jest spowodowany mutacją genu COL2A1, zlokalizowanego na chromosomie 12q13.11-p13.2, który koduje łańcuch  $\alpha 1$  kolagenu II. Stanowi on 75% przypadków pacjentów z tym zespołem (12). Zespół Sticklera typu II (STL2) wywołuje mutacja genu COL11A1, kodującego łańcuch  $\alpha 1$  kolagenu XI (5,9,12). Zespół Sticklera typu III (STL3) jest spowodowany mutacją COL11A2, który koduje łańcuch  $\alpha 2$  kolagenu XI (4,12). STL1 i STL2 charakteryzują się występowaniem licznych objawów ocznych oraz objawów ze strony innych narządów, cechujących zespół Sticklera. Te 2 warianty są trudne do odróżnienia w badaniu klinicznym. Natomiast STL3, znany również jako nieoczny zespół Sticklera, manifestuje się tylko objawami dotyczącymi innych narządów. Kolagen II stanowi główny składnik ciała szklistego i chrząstki, kolagen XI zaś – niewielką jego część. Kolagen II składa się z trzech identycznych łańcuchów  $\alpha$  w przeciwieństwie do kolagenu XI tworzącego heterotrimer łańcuchów  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\alpha 3$  (XI). Łańcuch  $\alpha 3$  (XI) jest kodowany przez ten sam gen, który koduje łańcuch  $\alpha 1$  (II) COL2A1 (1,15). Ekson 2. kolagenu II może występować w postaci krótkiej (IIB), która wpływa na ekspresję genu COL2A1 w chrząstce, oraz w postaci długiej (IIA), powodującej ekspresję genu w ciele szklistym oka (1-3).

Prezentujemy pacjenta leczonego z powodu wysokiej krótkowzroczności z rozpoznaniem zespołem Sticklera.

### Przebieg choroby pacjenta

Sześciolatek został przyjęty do Kliniki Okulistyki Dziecięcej AM w Białymstoku w celu diagnostyki znacznego upośledzenia widzenia. W wywiadzie nie stwierdzono odchyłeń okołoporodowych i w rozwoju psychomotorycznym. Badanie przedmiotowe wykazało ostrość wzroku Vou = 5/16 z korekcją -23.00 Dsph, Sn do bliży obojga oczu wynosił Sn = 1,2. W badaniu odcinka przedniego obojga oczu nie stwierdzono zmian, w ciele szklistym wykazano obecność pasmowatych mętów. Natomiast na dnie oczu stwierdzono odchylenia w postaci pola zanikowej naczyńiówki od skroni przy tarczy nerwu wzrokowego oraz przegrupowania barwnika na obwodzie (ryc. 1). W badaniu autorefraktometrycznym wykazano



Ryc. 1. Kolorowa fotografia dna oka lewego pacjenta z zespołem Sticklera.  
Fig. 1. Colour photography fundus left eye of patient with Stickler's syndrome.

Objawy oczne Ocular signs	zwyrodnienie ciała szklatego błony w ciele szklisty mpromieniste, okołonaczyniowe pigmentacje ścieńczenia siatkówki hiperplazja nabłonka barwnikowego wysoka krótkowzroczność zaniki naczyńkowo-siatkówkowe odwarstwienie siatkówki otwory siatkówki zaćma jaskra ektopia soczewki
Anomalie twarzoczaszki Craniofacial abnormalities	splaszczczenie podstawy nosa niedorozwój zatok szczękowych małożuchwie łukowate podniebienie rozszerzenie podniebienia nieprawidłowy zgryz
Anomalie szkieletowe Bone and joint abnormalities	zwiotczenie stawów przerost stawów łagodna dysplazja nasad kości zwyrodnienia stawów związujące się ku przodowi trzony kręgow
Objawy uszne Auricular signs	upośledzenie słuchu
Inne / Others	wypadanie zastawki dwudzielnej serca

Tab. I. Objawy występujące w zespole Sticklera.

Tab. I. Associated findings in Stickler syndrome.

wadę wzroku rzędu -30,75 Dsph +2,75 Dcyl ax 108 w oku prawym i -27,75 Dsph +2,25 Dcyl ax 70, w biometrii zaś stwierdzono długość gałki ocznej prawej 28,25 mm i lewej 28,15 mm.

W badaniu audiologicznym wykazano niedosłuch odbiorczy średniego stopnia z komponentem przewodzeniowym, wynikającym z przewlekłego, nawrotowego zapalenia ucha środkowego. W badaniu otoskopowym stwierdzono obustronne wysiękowe zapalenie ucha środkowego.

Badanie reumatologiczne wykazało nieprawidłową proporcję kończyn (skrócenie kości podudzi w stosunku do kości udowych), poszerzenie obrysów stawów kolanowych, płaskostopie oraz krótkie dłonie i palce.

Pacjent jest pod stałą kontrolą poradni okulistycznej, laryngologicznej i reumatologicznej.

### Omówienie

Zespół Sticklera (hereditary progressive arthro-ophthalmopathy) jest schorzeniem dziedzicznym, którego objawy patologiczne dotyczą zarówno oka, jak i innych narządów.

Wśród objawów ze strony narządu wzroku przeważają zmiany w ciele szklistym i siatkówce. Ciało szkliste wykazuje optycznie pustą przestrzeń na skutek rozplywu i rozwodnienia, często z błonami w pobliżu równika. Zmiany siatkówkowe dotyczą ścieńczenia siatkówki neurosensorycznej i hiperplazji nabłonka barwnikowego oraz występowania promienistych, okołonaczyniowych pigmentacji, które stanowią odmianę zwyrodnienia kraciastego. Zwyrodnienie ciała szklatego i/ lub pigmentacja siatkówki pojawiają się

w wieku kilkunastu lat. W pierwszej dekadzie życia u większości pacjentów rozwijają się wysoka krótkowzroczność (rzędu od -5,50 do -50,00 D) oraz odwarstwienie siatkówki (u 50% chorych) na skutek tworzenia się licznych otworów, co stanowi zły wskaźnik prognostyczny. Istotne jest w związku z tym systematyczne badanie dna oczu w celu profilaktyki ewentualnych zmian. Inne objawy oczne obejmują zaćmę przedstarczą w postaci klinowatych i plamkowatych zmętnień, która pojawia się po pokwitaniu i występuje u prawie 100% pacjentów przed 40. rokiem życia, jaskrę pierwotną otwartego kąta lub nadciśnienie oczne, występujące u około 10% chorych, oraz ektopię soczewki (1,3,6,7,10).

Do objawów ze strony innych narządów należą odchylenia w budowie twarzoczaszki w postaci splaszczczenia podstawy nosa, niedorozwoju zatok szczękowych i małożuchwia, łukowatego podniebienia, rozszczepu podniebienia i nieprawidłowego zgryzu oraz anomalie szkieletowe dotyczące zwiotczenia i nadmiernego przerostu stawów, dysplazji nasad kości i zmian zwyrodnieniowych stawów oraz zwężenia trzonów kręgow. Może wystąpić upośledzenie słuchu i wypadanie zastawki dwudzielnej (10,12,14). Przedstawione zmiany prezentuje tabela I.

W różnicowaniu należy uwzględnić patologiczną wysoką krótkowzroczność, zwyrodnienie kraciaste siatkówki, zespół Wagnera, zespół Goldmanna – Favre'a, X-zależne młodzieńcze *retinoschisis*, rodzinną wysiękową witreoretinopatię i dziedziczne zwyrodnienie szkliskowo-siatkówkowe typu płatków śniegu.

### PIŚMIENICTWO:

1. Donoso L. A., Edwards A. O., Frost A. T., Ritter R. et al.: *Clinical variability of Stickler syndrome. Role of exon 2 of the collagen COL2A1 gene.* Surv. Ophthalmol., 2003, 48 (2), 191-203.
2. Donoso L. A., Edwards A. O., Frost A. T., Ritter R. et al.: *Identification of a stop codon mutation in exon 2 of the collagen 2A1 gene in a large Stickler syndrome family.* Am. J. Ophthalmol., 2002, 134, 720-727.
3. Gupta S. K., Leonard B. C., Damji K. F., Bulman D. E.: *A frame shift mutation in a tissue-specific alternatively spliced exon of collagen 2A1 in Wagner's vitreoretinal degeneration.* Am. J. Ophthalmol., 2002; 133: 203-210.
4. Liberfarb R. M., Levy H. P., Rose P. S., Wilkin D. J. et al.: *The stickler syndrome: genotype/phenotype correlation in 10 families with Stickler syndrome resulting from seven mutations in the type II collagen gene locus COL2A1.* Genet Med., 2003, 5 (1), 21-27.
5. Myllyharju J., Kivirikko K. I.: *Collagens and collagen-related diseases.* Ann. Med., 2001, 33, 7-21.
6. Paluru P., Ronan S. M., Heon E., Devoto M. et al.: *New focus for autosomal dominant high myopia maps to the long arm of chromosome 17.* Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2003, 44 (5), 1830-1836.
7. Parma E. S., Korkoo J., Hagler W. S., Ala-Kokko L.: *Radial perivascular retinal degeneration: a key to the clinical diagnosis of an ocular variant of Stickler syndrome with minimal or no systemic manifestations.* Am. J. Ophthalmol., 2002, 134, 728-734.
8. Pyeritz R. E.: *Heritable and developmental disorder of connective tissue and bone. Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology.* Philadelphia: Lea&Febiger, 1989.
9. Richards A. J., Yates J. R., Williams R. et al.: *A family with Stickler syndrome type 2 has a mutation in the COL11A1 gene*

resulting in the substitution of glycine 97 by valine in alpha 1 (X1) collagen. Hum. Mol. Genet., 1996, 5, 1339-1343.

10. Rudolph G., Kalpadakis P., Betecken T., Lichtner P. et al.: *Spondylo-ocular syndrome: a new entity with crystalline lens malformation, cataract, retinal detachment, osteoporosis, and platyspondyly*. Am. J. Ophthalmol., 2003, 135 (5), 681-687.
11. Snead M. P., Payne S. J., Barton D. E. et al.: *Stickler syndrome: correlation between vitreoretinal phenotypes and linkage to COL2A1*. Eye, 1994, 8, 609-614.
12. Snead M. P., Yates J. R. W.: *Clinical and molecular genetics of Stickler syndrome*. J. Med. Genet., 1999, 36, 353-359.
13. Stickler G. B., Belau P. G., Farrell F. J. et al.: *Hereditary progressive arthro-ophthalmopathy*. Mayo Clinic. Proc., 1965, 40, 433-455.
14. Stickler G. B., Hughges W., Houchin P.: *Clinical features of hereditary progressive arthro-ophthalmopathy (Stickler syndrome): a survey*. Genet Med., 2001, 3, 192-196.
15. Vikkula M., Mariman E. C., Lui V. C. H. et al.: *Autosomal dominant and recessive osteochondrodysplasias associated with the COL11A2 locus*. Cell, 1995, 80, 431-437.

Praca wpłynęła do Redakcji 15.05.2003 r. (281).

Zakwalifikowano do druku 19.01.2005 r.

**Adres do korespondencji (Reprint requests to):**

dr n. med. Małgorzata Mrugacz  
 Klinika Okulistyki Dziecięcej AM  
 ul. J. Waszyngtona 17  
 15-274 Białystok