

**ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΑ
ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ****Σύνδρομο Stickler.
Φαινοτυπική και γονοτυπική
ετερογένεια σε δύο οικογένειες**

Σ. Ψώνη¹
Φ. Ψύχου²
Γ. Χρούσου³
Λ. Θωμαΐδου⁴
Π. Πάικος⁵
Ε. Καναβάκης¹
Ε. Φρυσίρα¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το σύνδρομο Stickler είναι μια κληρονομούμενη διαταραχή του συνδετικού ιστού με οφθαλμικές και σκελετικές ανωμαλίες και μορφολογικές ανωμαλίες προσώπου. Η σταθερά υψηλή συγγενής μυωπία, η βλάβη στο υαλοειδές σώμα, η πρόωπη παιδική αρθροπάθεια και η υποπλασία της μέσης γραμμής του προσώπου χαρακτηρίζουν την πάθηση. Περιγράφονται δύο ενδιαφέρουσες περιπτώσεις παιδιών με σύνδρομο Stickler. Στην πρώτη περίπτωση, στη μοριακή ανάλυση DNA, ανιχνεύθηκε μία σπάνια μετάλλαξη στο υπεύθυνο για την εμφάνιση του συνδρόμου γονίδιο COL2A1. Στη δεύτερη περίπτωση ανιχνεύθηκε μία μετάλλαξη η οποία δεν έχει περιγραφεί μέχρι σήμερα. Παράλληλα, και άλλα μέλη των δύο οικογενειών βρέθηκαν να πάσχουν. Διαπιστώθηκε η ευρεία φαινοτυπική και γονοτυπική ετερογένεια του συνδρόμου Stickler, όπως επιβεβαιώνεται και από τη βιβλιογραφία. (*Δελτ Α' Παιδιατρ Κλιν Πανεπ Αθηνών 2007, 54(1):68-74*)

Λέξεις ευρετηριασμού: σύνδρομο Stickler, υψηλή μυωπία, υποπλασία μέσης γραμμής προσώπου, γονίδιο COL2A1.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στα μέσα της δεκαετίας του 1960, ο Gunnar Stickler και οι συνεργάτες του ήταν οι πρώτοι που μελέτησαν έναν ασθενή με κληρονομική αρθρο-οφθαλμοπάθεια (ή όπως ονομάστηκε αργότερα σύνδρομο Stickler)¹. Το σύνδρομο Stickler είναι μια διαταραχή του συνδετικού ιστού, η οποία περιλαμβάνει οφθαλμικές ανωμαλίες, ευρύ φάσμα σκελετικών ανωμαλιών και ιδιαίτερα μορφολογικά χαρακτηριστικά προσώπου². Οφείλεται κατά κύριο λόγο σε μεταλλάξεις του γονιδίου του προκολλαγόνου II, COL2A1 (σύνδρομο Stickler τύπου I) και δευτερευόντως σε μεταλλάξεις των γονιδίων του προκολλαγόνου XI, COL11A1, COL11A2 (σύνδρομο Stickler τύπου II)^{2,3}. Εκτός από την ετερογένεια των γενετικών τόπων, παρατηρείται επίσης μεγάλη κλινική ετερογένεια, τόσο ενδο-οικογενειακή όσο και μεταξύ διαφόρων προσβεβλημένων οικογενειών με το σύνδρομο αυτό¹.

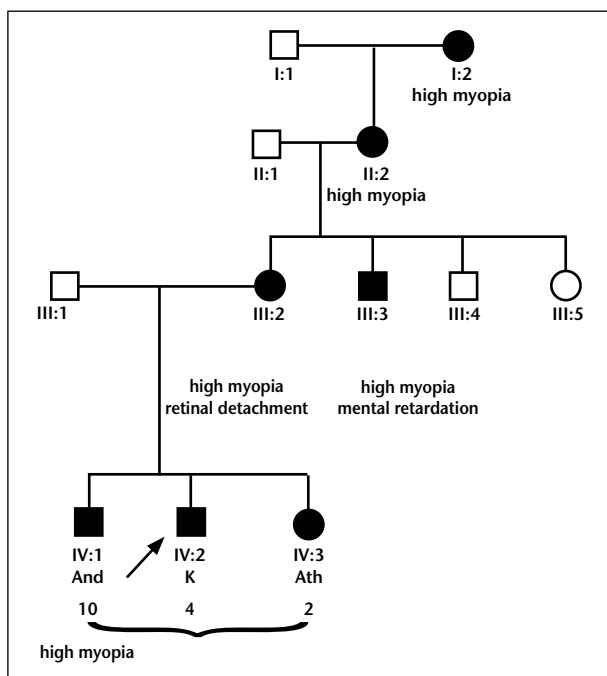
¹Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκ. Παιδων «Αγία Σοφία»

²Ρευματολογικό Ιατρείο Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παιδων «Αγία Σοφία»

³Οφθαλμολογικό Τμήμα, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

⁴Αναπτυξιολογικό Ιατρείο Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παιδων «Αγία Σοφία»

⁵Οφθαλμολογικό Τμήμα Νοσοκομείου Παιδων «Αγία Σοφία»



ΕΙΚΟΝΑ 1. Γενεαλογικό δένδρο της πρώτης οικογένειας.

Περιγράφονται οι περιπτώσεις δύο αγοριών, αμφότερα ηλικίας 4 ετών, με σύνδρομο Stickler τύπου I. Οι περιπτώσεις αυτές παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Στη μοριακή ανάλυση DNA ανιχνεύθηκε στη μεν πρώτη περίπτωση μία σπάνια μετάλλαξη, ενώ στη δεύτερη περίπτωση μία νέα, μη περιγραφείσα μέχρι σήμερα μετάλλαξη. Ταυτόχρονα, ανιχνεύθηκε η μοριακή διαταραχή σε άλλα πάσχοντα μέλη των οικογενειών αυτών. Διαπιστώθηκε ότι υπήρχε μεγάλη ενδο-οικογενειακή ποικιλομορφία των κλινικών συμπτωμάτων, ακόμα και μεταξύ ατόμων που έφεραν ίδιες μεταλλάξεις.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ

Περίπτωση πρώτη

Αγόρι 4 ετών προσήλθε για έλεγχο αναπτυξιακής καθυστέρησης. Γεννήθηκε στις 38 εβδομάδες κύησης με καισαρική τομή λόγω υψηλής μυωπίας της μητέρας. Το βάρος γέννησης ήταν 3.250 gr, το μήκος σώματος ήταν 50 cm και η περίμετρος κεφαλής 35 cm.

Στο ατομικό αναμνηστικό του παιδιού αναφερόταν ήπια ψυχοκινητική καθυστέρηση (κάθισε στους 9 μήνες, περπάτησε στην ηλικία των 18 μηνών και άρχισε να λέει κάποιες λέξεις στην ηλικία των 20 μηνών). Σε ηλικία ενός έτους, σε τυχαία οφθαλμολογική εξέταση αποκαλύφθηκε υψηλή μυωπία (8



ΕΙΚΟΝΑ 2. Προφίλ φωτογραφία προσώπου του πρώτου ασθενούς. Παρατηρείται η έντονη υποπλασία της μέσης γραμμής του προσώπου.

dpt). Όταν ήταν 3 ετών υποβλήθηκε σε χειρουργική επέμβαση για κρυφορχία. Από το οικογενειακό αναμνηστικό αποκαλύφθηκε ότι η μητέρα είχε απώλεια όρασης από το δεξιό οφθαλμό λόγω αποκόλλησης αμφιβληστροειδούς κατά την εφηβική ηλικία. Ο αδερφός της μητέρας, ηλικίας 25 ετών, παρουσίαζε επίσης υψηλή μυωπία (15 dpt), μαθησιακές δυσκολίες και εκφυλιστική οστεοαρθρίτιδα. Υψηλή μυωπία είχε και η μητρική γιαγιά. Τα άλλα παιδιά της οικογένειας, δηλαδή ο μεγαλύτερος αδελφός του ασθενούς, ηλικίας 10 ετών, και η αδελφή του, ηλικίας 2 ετών, είχαν επίσης υψηλή μυωπία, με φυσιολογική ψυχοκινητική εξέλιξη (εικόνα 1).

Στην αντικειμενική εξέταση, τα σωματομετρικά στοιχεία του ασθενούς βρέθηκαν στην 50^η ΕΘ (ΒΣ: 17kg, ΥΣ: 108cm, ΠΚ: 51cm). Παρατηρήθηκε μικρή αναπτυξιακή καθυστέρηση. Το περπάτημά του ήταν ελαφρά ασταθές. Λόγω της υψηλής μυωπίας φορούσε ειδικά γυαλιά. Φαινοτυπικά, είχε μεγάλα προέχοντα αυτιά και σημαντική υποπλασία της μέσης γραμμής του προσώπου με μικρή μύτη, επίπεδη ρινική γέφυρα, ανεστραμμένα ρινικά πτερύγια και μικρογοναθία με θολωτή υπερώα. Τα παραπάνω χαρακτηριστικά ήταν πιο εμφανή στην πλάγια προβολή του προσώπου (εικόνα 2). Επίσης παρατηρήθηκε μια έκτοπη θηλή στο δεξιό ημιθωράκιο, ενώ τα δάκτυλα των χεριών ήταν μακριά, με λεπτότερες τελικές φάλαγγες (tapering fingers). Το τελευταίο χρονικό διάστημα

το παιδί παραπονιόταν για πόνο στις αρθρώσεις των γονάτων και αίσθημα εύκολης κόπωσης.

Στην αναπτυξιακή εκτίμηση, οι πρακτικές ικανότητες του ασθενούς υπολογίσθηκαν στο επίπεδο ενός παιδιού 2,5 ετών (Practical Developmental Quotient, DQ =66) και οι λεκτικές ικανότητες 3,2 ετών (Verbal DQ =82). Στη νευρολογική εξέταση παρατηρήθηκε ήπια υποτονία και ελαφρώς αταξικό βάδισμα.

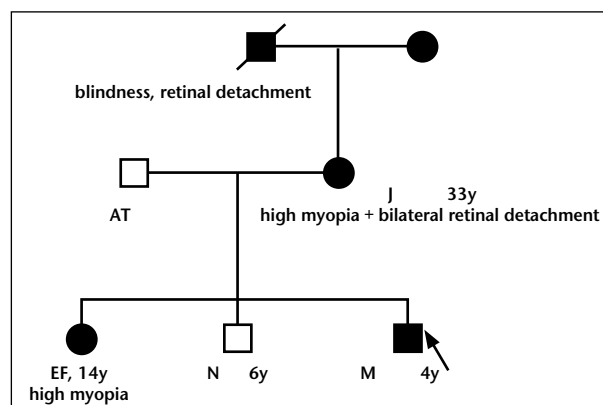
Ο αιματολογικός και ο βιοχημικός έλεγχος ήταν φυσιολογικός. Η MRI εγκεφάλου έδειξε αύξηση στην προσθιοπίστια διάμετρο των οφθαλμικών βολβών. Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα δεν ήταν πληροφοριακό, καθώς έδειξε μη ειδική επιληπτοειδή δραστηριότητα. Τα οφθαλμολογικά ευρήματα από την οπτομετρία και την εξέταση με σχισμοειδή λυχνία ήταν: (α) υψηλή μυωπία (8dpt) και (β) αραίωση του υαλοειδούς, που περιβαλλόταν από μια μεμβράνη (συγγενής μεμβρανώδης ανωμαλία του υαλοειδούς, congenital membranous vitreous anomaly). Ο ακοολογικός έλεγχος αποκάλυψε νευροαισθητήρια βαρηκοΐα, ιδιαίτερα στις υψηλές συχνότητες (ελάττωση ακοής κατά 10 db αμφοτερόπλευρα με φυσιολογική έκλυση τυπικών κυματομορφών). Ο υπερηχογραφικός έλεγχος άνω και κάτω κοιλίας ήταν φυσιολογικός. Στο υπερηχογράφημα καρδιάς διαπιστώθηκε μικρού βαθμού πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας. Οι ακτινογραφίες των οστών έδειξαν ελαφρά επιπέδωση των σπονδύλων με στένωση των μεσοσπονδύλιων διαστημάτων (ήπια πλατυσπονδυλία). Η οστική ηλικία ήταν 2,5 ετών. Ο καρυότυπος ήταν επίσης φυσιολογικός (46, XY). Ο ρευματολογικός έλεγχος δεν έδειξε κάποιο παθολογικό εύρημα.

Η συγγενής -σταθερά υψηλή- μυωπία, το θετικό οικογενειακό ιστορικό, η υποπλασία της μέσης γραμμής του προσώπου, η ελαφρά νευροαισθητήρια βαρηκοΐα και τα ακτινολογικά ευρήματα έθεσαν τη διάγνωση του συνδρόμου Stickler. Η διάγνωση επιβεβαιώθηκε με μοριακή ανάλυση DNA στο παιδί και τα λοιπά μέλη της οικογένειας. Στον ασθενή, στη μητέρα του και στα δύο αδέρφια του ανιχνεύθηκε η παρερμηνεύσιμη μετάλλαξη p.Arg365Cys (R365C) στο εξόνιο 24 του γονιδίου COL2A1, σύμφωνα με ανάλυση dHPLC (WAVE) και τεχνική προσδιορισμού αλληλουχίας του DNA (sequencing).

Το παιδί και τα λοιπά πάσχοντα μέλη της οικογένειας, παρακολουθούνται και υποβάλλονται σε τακτικό οφθαλμολογικό έλεγχο.

Περίπτωση δεύτερη

Αγόρι 4 ετών παραπέμφθηκε από οφθαλμίατρο για γενετική εκτίμηση λόγω οφθαλμολογικών προβλη-



ΕΙΚΟΝΑ 3. Γενεαλογικό δένδρο δεύτερης οικογένειας.



ΕΙΚΟΝΑ 4. Φωτογραφία του δεύτερου ασθενούς μας. Παρατηρείται υποπλασία της μέσης γραμμής του προσώπου (καθίζηση της ρίζας της μύτης, ανεστραμμένα ρινικά πτερύγια, μικρογναθία) και έντονο βλέμμα.

μάτων και επιβαρυσμένου οικογενειακού ιστορικού. Ήταν το τρίτο παιδί της οικογένειας. Γεννήθηκε μετά από τελειόμνηνη κύηση με καισαρική τομή λόγω υψηλής μυωπίας της μητέρας. Το βάρος γέννησης ήταν 3.050gr.

Στο ατομικό αναμνηστικό του αναφερόταν υψηλή μυωπία (10 dpt) από ηλικίας 2 ετών. Σε ηλικία 3½ ετών, είχε διαγνωσθεί καταρράκτης στο δεξιό οφθαλμό. Λίγους μήνες αργότερα η οφθαλμολογική εξέταση έδειξε ολικό καταρράκτη και αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς του δεξιού οφθαλμού και περιφερική αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς του αριστερού οφθαλμού, ο οποίος διατηρούσε καλή όραση. Ο ασθενής υπεβλήθη σε χειρουργική επέμβαση και στους δύο οφθαλμούς για την διόρθωση των οφθαλμολογικών προβλημάτων.

Από το οικογενειακό ιστορικό διαπιστώθηκε ότι ο αδελφός του ασθενούς, ηλικίας 6 ετών, ήταν απολύτως υγιής, ενώ η μεγάλη αδελφή του, ηλικίας

14 ετών, είχε υψηλή μυωπία (10 dpt), χωρίς άλλα προβλήματα. Επίσης, η μητέρα του ανέφερε ότι είχε υψηλή μυωπία (10 dpt) από νεαρή ηλικία και λόγω αποκόλλησης αμφιβληστροειδούς είχε υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση και στους δύο οφθαλμούς σε ηλικία 7 ετών. Αποκόλληση αμφιβληστροειδούς είχε υποστεί και ο μητρικός παππούς, ο οποίος ήταν τυφλός (εικόνα 3).

Στην αντικειμενική εξέταση, παρατηρήθηκε ότι ο ασθενής είχε ικανοποιητική σωματική ανάπτυξη (σωματομετρικά στοιχεία: 50-75ⁿ ΕΘ). Η ψυχοκινητική του εξέλιξη ήταν καλή, με καλή χρήση του λόγου και εξωστρεφή προσωπικότητα. Παρατηρήθηκε μόνο υπερκινητικότητα. Λόγω της μυωπίας φορούσε γυαλιά. Φαινοτυπικά, είχε υποπλασία της μέσης γραμμής του προσώπου με καθίζηση της ρίζας της μύτης, ανεστραμμένα ρινικά πτερύγια και μικρογναθία. Οι βλεφαρικές σχισμές ήταν μεγάλες με έντονο βλέμμα (εικόνα 4).

Ο ακοολογικός έλεγχος ήταν φυσιολογικός, ενώ ο ακτινολογικός έλεγχος των οστών δεν είχε ιδιαίτερα ευρήματα.

Βάσει των ειδικών οφθαλμολογικών ευρημάτων και του οικογενειακού ιστορικού, ετέθη η κλινική διάγνωση του συνδρόμου Stickler, η οποία επιβεβαιώθηκε με μοριακή ανάλυση DNA στον ασθενή, στην αδελφή και στη μητέρα του. Συγκεκριμένα, ανιχνεύθηκε μια μετάλλαξη εναλλακτικού ματίσματος (splice site mutation) (c.4110+2T>C) στο ιντρόνιο 51 του COL2A1 γονιδίου σε ετερόζυγη κατάσταση. Η μέθοδος που ακολουθήθηκε ήταν η τεχνική άμεσου προσδιορισμού της αλληλουχίας του DNA δύο κατευθύνσεων (bidirectional sequencing).

Ο ασθενής και τα άλλα προσβεβλημένα άτομα της οικογένειας παρακολουθούνται τακτικά οφθαλμολογικά.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το σύνδρομο Stickler μεταβιβάζεται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα τρόπο κληρονομικότητας. Παρουσιάζει εκδηλώσεις από τους οφθαλμούς (υαλοειδές και αμφιβληστροειδή), διάφορες σκελετικές διαταραχές, ποικίλου βαθμού βαρνηκία και χαρακτηριστικές φαινοτυπικές ανωμαλίες προσώπου^{1,2}.

Ανήκει στην ομάδα των σκελετικών παθήσεων που οφείλονται σε βλάβη των δομικών πρωτεϊνών της εξωκυττάριας ουσίας⁴. Θεωρείται η πιο συχνή αυτοσωματική επικρατητική πάθηση του συνδετικού ιστού και παρουσιάζει μεγάλη φαινοτυπική και γονοτυπική ετερογένεια². Οφείλεται σε μεταλλάξεις των γονιδίων του προκολλαγόνου, COL2A1 και

COL11A1, COL11A2, που έχουν χαρτογραφηθεί στο χρωμόσωμα 2 και είναι υπεύθυνα για τον τελικό σχηματισμό του κολλαγόνου τύπου II και τύπου XI αντίστοιχα^{2,3,5}.

Τα κολλαγόνα II και XI είναι ινιδικά κολλαγόνα και αποτελούνται από τρεις αλυσίδες οι οποίες σχηματίζουν τριπλή έλικα. Το κολλαγόνο II είναι ομοτριμερές του προϊόντος του γονιδίου COL2A1, δηλαδή αποτελείται από τρεις α₁ αλυσίδες και είναι μείζον συστατικό του υαλοειδούς σώματος, των χόνδρων και του πολφού των δοντιών. Το κολλαγόνο XI είναι ετεροτριμερές των προϊόντων των γονιδίων COL2A1, COL11A1 και COL11A2. Απαντάται κυρίως στο υαλοειδές σώμα⁵. Επειδή αποτελείται από μικρότερης διαμέτρου ινίδια, είναι αναγκαίο για τη διατήρηση της διαφανούς δομής του υαλοειδούς⁶.

Ανάλογα με το είδος της μετάλλαξης και τον τύπο των γονιδίων, το σύνδρομο Stickler ταξινομείται σε τρεις τύπους. Κάθε τύπος παρουσιάζει ειδικές ανωμαλίες στο υαλοειδές.

Α. Σύνδρομο Stickler τύπου I (STL I). Παρατηρούνται μεταλλάξεις στο γονίδιο COL2A1, οι οποίες οδηγούν στον πρώιμο τερματισμό της μετάφρασης και συνεπώς στη μειωμένη σύνθεση της α₁ αλυσίδας του κολλαγόνου II (απλοανεπάρκεια του γονοτύπου, haplo-insufficiency of genotype). Παρατηρείται χαρακτηριστική συγγενής ανωμαλία του υαλοειδούς, "μεμβρανώδους τύπου" (congenital membranous vitreous anomaly), στην οποία το υπολειμματικό υαλοειδές ορίζεται από μια αναδιπλωμένη μεμβράνη στον οπισθοφακικό χώρο, ενώ η υπόλοιπη υαλοειδική κοιλότητα είναι κενή (υαλοειδές τύπου I). Το STL I καλύπτει το 80% των περιπτώσεων. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν και οι δύο περιπτώσεις μας.

Β. Σύνδρομο Stickler τύπου II (STL II). Οφείλεται σε παρερμηνεύσιμες μεταλλάξεις στο γονίδιο COL11A1, το οποίο κωδικοποιεί την α₁ αλυσίδα του κολλαγόνου XI. Το υαλοειδές έχει χαρακτηριστική ινιδική "κομβολογιοειδή" μορφολογία (beaded vitreous anomaly, υαλοειδές τύπου II).

Γ. Σύνδρομο Stickler τύπου III (STL III). Οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου COL11A2, που είναι υπεύθυνο για την α₂ αλυσίδα του κολλαγόνου XI και παρουσιάζει μόνο συστηματικές εκδηλώσεις^{2,7}.

Εκτός από τις ανωμαλίες του υαλοειδούς, άλλα οφθαλμικά διαγνωστικά κριτήρια του συνδρόμου περιλαμβάνουν την υψηλή σταθερή μυωπία και τη στικτή περιαγγειακή εκφύλιση τύπου "lattice" ή και ρηγματογενή αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς, η οποία συμβαίνει στο 60% των περιπτώσεων και οδηγεί σε απώλεια όρασης, όπως έγινε σε ορισμένα μέλη των οικογενειών των ασθενών μας^{1,2,8}.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ STICKLER

Νόσημα	Κληρονομικότητα	Κλινικά στοιχεία
<i>Σύνδρομο Wagner</i>	5q13-14, αυτοσωματικό επικρατητικό	Υαλοαμφιβληστροειδοπάθεια χωρίς αποκόλληση - δεν έχει συστηματικές εκδηλώσεις
<i>Διαβρωτική υαλοειδοαμφιβληστροειδοπάθεια</i>	5q13-14, αυτοσωματικό επικρατητικό	"Allelic variant" του σ. Wagner
<i>Σύνδρομο Marshall</i>	Οφείλεται σε ελλείμματα και μεταλλάξεις ματίσματος στο COL11A1 γονίδιο	Σχεδόν ίδια εικόνα με το σ. Stickler - επιμένοντα μορφολογικά στίγματα προσώπου στους ενηλίκους σε αντίθεση με το σ. Stickler που αμβλύνονται με την ηλικία
<i>Δυσπλασία Kniest</i>	Σημειακή μετάλλαξη στο COL2A1 γονίδιο (αντικατάσταση Arg→Cys)	Δυσανάλογο κοντό ανάστημα, προοδευτική παραμόρφωση του σκελετού, χωρίς οφθαλμικά προβλήματα
<i>Συγγενής σπονδυλο-επιφυσιική δυσπλασία (SEDC, spondylo-epiphyseal dysplasia congenita)</i>	Σημειακή μετάλλαξη στο COL2A1 γονίδιο (αντικατάσταση Arg→Cys)	Σοβαρά ακτινολογικά ευρήματα, κοντό ανάστημα, χωρίς οφθαλμικά ευρήματα

Οι μη οφθαλμικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν μορφολογικές ανωμαλίες προσώπου, οι οποίες είναι αποτέλεσμα της υποπλασίας της μέσης γραμμής και ποικίλλουν από σχιστία της μαλθακής υπερώας μέχρι ακολουθία Pierre-Robin^{9,10}.

Η βαρνηκοΐα είναι μια ήπια συστηματική εκδήλωση που παρατηρείται στο 40% των ασθενών⁸. Μπορεί να είναι νευροαισθητήρια, αγωγιμότητας ή μικτή, αν και συνήθως είναι μη εξελισσόμενη νευροαισθητήριου τύπου υψηλών συχνοτήτων. Οι παθογενετικοί μηχανισμοί της βαρνηκοΐας είναι εν πολλοίς άγνωστοι. Κατά μία υπόθεση οφείλεται στην εκφύλιση των τριχωτών κυττάρων εξαιτίας των διαταραγμένων μηχανικών ιδιοτήτων του κολλαγόνου στρώματος του κοχλία¹¹. Η βαρνηκοΐα αγωγιμότητος απαντάται κυρίως στις μικρές ηλικίες¹¹. Σχετίζεται με τις συχνές εκκριτικές ωτίτιδες που ευνοούνται από την ιδιαίτερη ανατομία του προσώπου και τη μηχανική διαταραχή της μετάδοσης του ακουστικού ερεθίσματος στο μέσο ους, λόγω υπερελαστικότητας της τυμπανικής μεμβράνης και των συνδέσμων των ακουστικών οσтарίων¹¹. Μόνο ο ασθενής της πρώτης περίπτωσης παρουσίασε ήπια βαρνηκοΐα.

Οι εκδηλώσεις από το μυοσκελετικό σύστημα παρουσιάζουν μεγάλου βαθμού ετερογένεια ακόμα και μέσα στην ίδια οικογένεια, όπως παρατηρήθηκε

και στα περιστατικά μας. Το πιο σημαντικό εύρημα είναι η πρώιμη παιδική αρθροπάθεια^{9,10}. Ποικίλου βαθμού εξελισσόμενη σπονδυλοεπιφυσιική δυσπλασία, όμως, παρατηρείται σε όλους τους ασθενείς με κύριο εύρημα τη μεταφυσιική διαπλάτυνση των μακρών οστών¹². Στη 2^η-3^η δεκαετία της ζωής είναι δυνατόν να έχει ήδη αναπτυχθεί χρόνια εκφυλιστική οστεοαρθροπάθεια με προσβολή ιδιαίτερος της κατ' ισχίον άρθρωσης, όπως ο θείος του πρώτου ασθενούς μας⁹.

Οι νοητικές ικανότητες στα παιδιά με σύνδρομο Stickler είναι φυσιολογικές, εντούτοις είναι πιθανόν να παρατηρηθεί μικρού βαθμού ψυχοκινητική καθυστέρηση και μαθησιακές δυσκολίες. Ως αίτια ενοχοποιούνται δευτερογενώς ο συνδυασμός προβλημάτων της όρασης και της ακοής που παρατηρούνται στο σύνδρομο^{1,8}. Από τις δύο οικογένειες, μόνο ο ασθενής της πρώτης παρουσίαζε ήπια αναπτυξιακά προβλήματα και βαρνηκοΐα, ενώ τα υπόλοιπα προσβεβλημένα μέλη της οικογένειάς του είχαν φυσιολογική νοημοσύνη.

Η διαφορική διάγνωση του συνδρόμου περιλαμβάνει σύνδρομα όπως το σ. Wagner, η διαβρωτική υαλοειδοαμφιβληστροπάθεια και το σύνδρομο Marshall. Η πλήρης διαφορική διάγνωση παρουσιάζεται στον πίνακα 1^{3,8,11,13}.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΚΛΙΝΙΚΑ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΚΑΤΑ SNEAD & YATES ΤΟΥ Σ. STICKLER (ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΣΥΝΥΠΑΡΧΕΙ ΑΝΩΜΑΛΙΑ ΤΟΥ ΥΑΛΟΕΙΔΟΥΣ ΜΑΖΙ ΜΕ 3 ΑΠΟ ΤΑ 5 ΑΚΟΛΟΥΘΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ)

<i>Διαγνωστικά κριτήρια κατά Snead & Yates</i>	<i>Περίπτωση 1n</i>	<i>Περίπτωση 2n</i>
Συγγενής μυωπία	+	+
Ρηγματογενής αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς ή περιαγγειακή στικτή (lattice) εκφύλιση του αμφιβληστροειδούς	-	+
Υπερελαστικότητα αρθρώσεων με ή χωρίς ακτινολογικά ευρήματα αρθρικής εκφύλισης	+	-
Ακοομετρική διαπίστωση νευροαισθητήριας βαρηκοΐας	+	-
Υποπλασία / σχιστία μέσης γραμμής	+	-

Οι δύο περιπτώσεις που περιγράφηκαν πληρούν τα κλινικά διαγνωστικά κριτήρια του STL1 (πίνακας 2)^{2,8}. Η μοριακή ανάλυση του DNA αποκάλυψε όμως ενδιαφέρουσες μεταλλάξεις. Στην πρώτη περίπτωση, ανιχνεύθηκε σημειακή παρερμηνεύσιμη μετάλλαξη (R365C) στο γονίδιο COL2A1 και όχι ανερμηνεύσιμη που θα οδηγούσε σε απλοανεπάρκεια, όπως θα αναμενόταν. Συγκεκριμένα, επρόκειτο για αντικατάσταση μιας κυστεΐνης από αργινίνη στη θέση X της τριπλής έλικας του κολλαγόνου II. Ως γνωστόν, όλα τα ινιδικά κολλαγόνα έχουν μια μακριά επαναλαμβανόμενη αλληλουχία αμινοξέων γλυκίνης-X-Y, η οποία διαμορφώνει την τριπλή έλικα¹⁴. Στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί άλλες δύο περιπτώσεις της συγκεκριμένης μετάλλαξης^{6,14}. Άλλες αντικαταστάσεις Arg→Cys στη θέση X ή Y της τριπλέτας οδηγούν σε νοσήματα όπως η δυσπλασία Kniest και η συγγενής σπονδυλοεπιφυσιική δυσπλασία (Spondyloepiphyseal dysplasia congenita, SEDC)⁶. Η μετάλλαξη που βρέθηκε στη δεύτερη οικογένεια δεν έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία μέχρι τώρα. Απαιτείται μεγαλύτερος αριθμός περιπτώσεων για να είναι δυνατή η συσχέτιση γονοτύπου-φαινοτύπου.

Είναι φανερό και από τις περιπτώσεις που μελετήσαμε, ότι το σύνδρομο Stickler παρουσιάζει μεγάλη γονοτυπική και φαινοτυπική ετερογένεια και ατελή διεισδυτικότητα. Η υποψία του συνδρόμου πρέπει να τίθεται σε νεογνά με ακολουθία Pierre-Robin, σε παιδιά με ανεξήγητα αρθρικά άλγη και πρώιμη οστεοαρθρίτιδα και στα άτομα με σταθερά υψηλή συγγενή μυωπία¹². Η ακολουθία Pierre-Robin, μάλιστα, είναι ένα εύρημα το οποίο μπορεί να συμβάλλει ακόμη και στην προγεννητική διάγνωση του σ. Stickler, εφόσον υπάρχει θετικό οικογενειακό ιστορικό. Πράγματι, στην πρόσφατη βιβλιογραφία

έχει περιγραφεί περίπτωση προγεννητικής υπερηχογραφικής διάγνωσης ακολουθίας Pierre-Robin που αποδόθηκε σε σύνδρομο Stickler, καθώς έπασχε η μητέρα του παιδιού¹⁵.

Σωστή κλινική διάγνωση συνεπάγεται τακτική οφθαλμολογική παρακολούθηση για την πρόληψη σοβαρών επιπλοκών, όπως η αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς. Συστηματικός οφθαλμολογικός έλεγχος πρέπει να διενεργείται και στα νεογνά με ακολουθία Pierre-Robin. Η επιβεβαίωση της κλινικής διάγνωσης με μοριακή ανάλυση DNA παρέχει τη δυνατότητα ανίχνευσης της γενετικής βλάβης στον πάσχοντα, αλλά και σε άλλα προσβεβλημένα μέλη των οικογενειών, καθιστώντας τοιούτο τρόπος εφικτό τον προγεννητικό έλεγχο.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Στον Dr Patrick Willems, MD, PhD, Διευθυντή του δικτύου γενετικής διάγνωσης GENDIA (Αμβέρσα, Βέλγιο), για την πολύτιμη βοήθειά του στην μοριακή ανάλυση DNA των οικογενειών.

Stickler syndrome. Wide phenotypic and genotypic heterogeneity in two families

S. Psoni, F. Psychoy, G. Chrousou, L. Thomaidou, P. Paikos, E. Kanavakis, H. Fryssira
(*Ann Clin Paediatr* 2007, 54(1):68-74)

Stickler syndrome is an inherited connective tissue disorder with ocular, skeletal and facial abnormalities. High constant congenital myopia, vitreous anomalies, early childhood arthropathy and midline hypoplasia are the hallmarks of the disease. Two interesting cases of Stickler syndrome are presented. In the first case, DNA molecular analysis detected a rare mutation in COL2A1

gene, which is responsible for Stickler syndrome. In the second case a mutation that has never been described so far was detected. Also, other affected members of the two families were found to be affected with the same molecular abnormalities of the syndrome. Wide phenotypic and genotypic heterogeneity of Stickler syndrome was found, as it is shown in the current literature.

Key words: Stickler syndrome, high myopia, midline hypoplasia of the face, COL2A1 gene.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Parke DW. Stickler syndrome: Clinical care and molecular genetics. *Am J Ophthalmol* 2002; 134:746-748.
2. Rose PS, Levy HP, Liberfarb RM, Davis J, Szymko-Bennett Y, Rubin BI et al. Stickler syndrome: Clinical characteristics and diagnostic criteria. *Am J Med Genet* 2005; 138A:119-207.
3. Parma ES, Körkkö J, Hagler W, 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; 134:746-748.
4. Superti-Furga A, Bonafé L, Rimoin D. Molecular-Pathogenetic classification of genetic disorders of the skeleton. *Am J Med Genet (Semin. Med. Genet)* 2001; 106:282-293.
5. Richards AJ, Martin S, Yates JRW, Scott JD, Baguley DM, Pope MF, Snead MP. COL2A1 exon 2 mutations: relevance to the Stickler and Wagner Syndromes. *Br J Ophthalmol* 2000; 84:364-371.
6. Hoornaert K, Dewinter C, Vereecke I, Beemer FA, Courtens W, Fryer A, Fryssira H. The phenotypic spectrum in patients with an arginine to cysteine mutation in the COL2A1 gene. *J Med Gen* 2005; Sep 9 [Epub ahead of print].
7. Nishimura G, Haga N, Kitoh H, Tanaka Y, Sonoda T, Kitamura M et al. The phenotypic spectrum of COL2A1 mutations. *Hum Mut* 2005; 26:36-43.
8. Snead M, Yates JRW. Clinical and molecular genetics of Stickler syndrome. *J Med Gen* 1999; 36:353-359.
9. Rose PS, Ahn NU, Levy HP, Magid D, Davis J, Liberfarb RM, Sponseller PD. The hip in Stickler syndrome. *J Pediatr Orthop* 2001; 21:657-663.
10. Baijens LWJ, De Leenheer EMR, Weekamp HH, Cruysberg LRM, Mortier GR, Cremers CWRJ. Stickler syndrome I and stapes ankylosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2004; 68:1573-1580.
11. Szymko-Bennett YM, Mastroianni MA, Shotland LI, Davis J, Ondrey FG, Balog J et al. Auditory dysfunction in Stickler syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127:1061-1068.
12. Fujiwaki T, Nishimura G, Ohashi H, Ito K, Kazama S, Ishioka C. Postnatal remission of ocular, auditory, and somatic findings in Stickler syndrome. *Pediatr Int* 2004; 46:605-608.
13. Sebes J, Kasthuri S. Hereditary arthro-ophthalmopathy (Stickler syndrome). *Skeletal Radiol* 2000; 29:613-616.
14. Richards AJ, Baguley DM, Yates JRW, Lane C, Nicol M, Harper PS et al. Variation in the vitreous phenotype of Stickler syndrome can be caused by different aminoacid substitutions in the X position of the type II collagen Gly-X-Y triple helix. *Am J Hum Genet* 2000; 67:1083-1094.
15. Soulier M, Sigaudy S, Chau C, Philip N. Prenatal diagnosis of Pierre-Robin sequence as part of Stickler syndrome. *Prenat Diagn* 2002; 22:567-568.