

Sticklers syndrom – en underdiagnostisert tilstand?

Sticklers syndrom er en autosomt dominant arvelig bindevevssykdom med karakteristiske anomalier i øyne, ansikt og skjelettsystem samt nedsatt hørsel. Den antatte prevalensen er 1:10 000.

Vi presenterer en pike med klassiske symptomer på Sticklers syndrom. Basert på litteratursøk i Medline gis en oversikt over tilstanden.

Umiddelbart etter fødselen ble det bemerket at barnet hadde Pierre Robins sekvens og bilateral exophthalmus. Gjennomførte oftalmologiske undersøkelser har vist høygradig ikke-progredierende myopi og endret struktur av corpus vitreum. Fra treårsalderen har hun klaget over leddsmerter, og det er påvist hypermobile ledd. Hun har normal intelligens, men trenger logopedbehandling grunnet artikulasjonsproblemer.

Nyere molekylærgenetisk forskning har gitt en bedre forståelse av denne tilstanden, som skyldes en defekt i kollagensyntesen. Mutasjoner i tre gener som koder for type II- og/eller type XI-kollagen er basis for at Sticklers syndrom i dag kan subklassifiseres i type 1, 2 og 3, men med uttalt overlapping i klinisk presentasjon. Pasienter med lettere symptomer forblir sannsynligvis ofte udiagnostisert. Når diagnosen er stilt, er det viktig med koordinert tverrfaglig utredning og oppfølging.

I 1965 publiserte den amerikanske barnelegen Gunnar Stickler og medarbeidere en rapport om en familie i fem generasjoner med et syndrombilde han kalte arvelig progredierende artro-oftalmopati (1). Tilstanden var kjennetegnet av okulære og orofasiale anomalier, skjelettanomalier samt nedsatt hørsel, og betegnes i dag som Sticklers syndrom. I USA er den estimerte prevalensen 1:10 000, og Sticklers syndrom antas å være den vanligst forekommende autosomt dominant arvelige bindevevssykdom (2–5).

Hensikten med vår artikkel er å presentere en pasient med Sticklers syndrom og gi en oversikt over tilstanden med bakgrunn i nyere kunnskap fra kliniske og molekylærgenetiske studier.

Claus Klingenberg

barnkc@rito.no

Barneavdelingen

Kristian Fossen

Øyeavdelingen

Lisbeth Tranebjærg

Medisinsk genetisk avdeling

Regionsykehuset i Tromsø

9038 Tromsø

Klingenberg C, Fossen K, Tranebjærg L.

Stickler's syndrom – an underdiagnosed condition?

Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 3172–5.

Background. Stickler's syndrome is an autosomal dominantly inherited connective tissue disorder characterised by ocular, orofacial, skeletal and auditory features. The estimated prevalence is 1:10,000.

Material and methods. We present a girl with the salient features of Stickler syndrome. Based on a literature search on Medline, we present an overview of this disorder.

Results. The patient presented at birth with Pierre Robin sequence and bilateral exophthalmus. Serial ophthalmological investigations have revealed a non-progressive myopia of high degree and abnormalities of the vitreous gel architecture. From the age of three, she had joint hypermobility and joint pain. Her intelligence is normal, but she requires speech therapy because of problems with articulation.

Interpretation. Recent research has provided a better understanding of the molecular genetic background of this condition. According to mutations in three genes encoding type II- and/or type XI-collagen, Stickler's syndrome can be subclassified into type 1, 2 and 3, but there is a considerable clinical overlap in symptoms. Patients with mild symptoms may be undiagnosed. Once the diagnosis is established, a coordinated multidisciplinary follow-up approach is recommended.

Pasienten. Første barn av friske, ubeslektede foreldre. Det var normalt svangerskap og fødsel. Umiddelbart etter fødsel ble det bemerket at barnet hadde Pierre Robins sekvens (triaden mikrognati, U-formet bakre ganespalte og glossoptose) samt bilateral exophthalmus (fig 1). Øyeundersøkelse i nyfødteperioden viste bilateral høygradig myopi (–14,5 D). Det ble konkludert med at barnet hadde Sticklers syndrom. Ved senere gjennomgang av familieanamnesen fant man en opphopning av leddplager, myopi og mandibulahypoplasi på morsiden. Ganespalten ble lukket da piken var ett år gammel, ny ganespalteplastikk da hun var fem. Hun har trengt drenbehandling grunnet serøs otitt, og hørselsutredning har vist et lettgradig konduktivt hørselstap i bassområdet. Pasienten har nasal tale og uttaleproblemer. Den

mentale utvikling har vært normal. Da hun var tre år, fikk hun leddsmerter, og man fant hypermobile ledd. Øyeundersøkelse har vist typiske forandringer i corpus vitreum, forenlig med Sticklers syndrom type 1. I netthinnen er det påvist utbredte degenerative forandringer, men ingen rifter. Genetisk utredning utført i 1997 kunne ikke påvise mutasjoner i COL2A1- eller COL11A1-genene, men heller ikke med 100% sikkerhet utelukke dette.

Okulære funn

Forandringer i corpus vitreum er nærmest patognomonisk ved Sticklers syndrom og gir opphav til fenotypisk inndeling i type 1 og type 2 (6–8). Ved type 1 sees retrolentalt et rudimentært corpus vitreum med en karakteristisk foldet corpusmembran. Bak denne membranen er corpus vitreum degenerert og tyntflytende, og corpuskaviteten oppfattes som optisk tom (6, 8, 9). Type 2 er karakterisert av kondenserte kollagenfibriller med perleformede ujevnheter som strekker seg gjennom corpus. Type 1 og type 2 korrelerer med mutasjoner i genene COL2A1 og COL11A1 (tab 1) (6–8, 10–12).

De fleste pasientene har en høygradig, vanligvis kongenitt myopi (1, 4, 6). Myopien skyldes lang øyeakse og kan hos nyfødte gi opphav til pseudoexophthalmus. Utbredte degenerative vitreoretinale forandringer er vanlig. Disse forandringene disponerer for dannelse av rifter i netthinnen, noe som igjen kan medføre netthinneløsning, den mest fryktede komplikasjon ved Sticklers syndrom (6). Opptil 50% av pasientene får netthinneløsning, og opptil 40% av disse oppstår bilateralt (6, 13). Netthinneløsning hos foreldre øker risikoen hos barna (4). Sticklers syndrom er den vanligste årsak til arvelig netthinneløsning hos barn, men dette oppstår oftest først i tenårene eller tidlig voksen alder (4). Tidligere var risikoen for blindhet meget høy. Med moderne vitreoretinal kirurgi er prognosen bedre (6). Enkelte anbefaler profylaktisk laserbehandling av degenerative netthinneforandringer, men dette er omdiskutert (13). Alvorlig vitreoretinal patologi forekommer langt sjeldnere ved Sticklers syndrom type 2 (11, 14).

Andre okulære funn er også vanlig ved Sticklers syndrom. Katarakt er ofte kongenitt, med karakteristiske kile- eller flekkformede fordunklinger i linsecortex (15). Glaukom kan oppstå på grunn av misdannelser i kammervinkelen eller sekundært til kronisk netthinneløsning (5, 6).

Okulære funn ble tidligere betraktet som en forutsetning for diagnosen. Imidlertid er det nå rapportert om familier uten øyefaf-

feksjon, men med de øvrige systemiske manifestasjoner man finner ved Sticklers syndrom. Denne tilstanden betegnes i dag som Sticklers syndrom type 3 eller ikke-okulært Sticklers syndrom (3, 10, 14, 16).

Orofasciale trekk

Pasienter med Sticklers syndrom har ofte et flatt hypoplastisk midtansikt, innsunket og bred neserot, oppadvendte nesebor og liten hake. Disse trekkene er tydeligst i spedbarnsalderen og blir mindre påfallende etter hvert som barnet blir eldre (fig 1) (6, 17). Det er stor variasjon i ansiktstrekkene, og isolert kan disse ikke brukes til å stille diagnosen (6).

Opptil 20–25% av pasientene vil ha en bakre ganespalte, vanligst er dette hos pasienter med mutasjoner i COL2A1. Grad av alvorlighet kan variere fra en subklinisk bifid uvula til fullt utviklet Pierre Robins sekvens (4, 6, 18, 19). Sticklers syndrom er den hyppigste syndromale årsak til dette (14). I en serie på 90 pasienter med Pierre Robins sekvens hadde hele 32 Sticklers syndrom. Alvorlig luftveisobstruksjon forekom sjelden (18).

Hørsel

Nedsatt hørsel har to årsaker. En bakre ganespalte disponerer for kronisk serøs otitt, som igjen kan forårsake et konduktivt hørselstap. En del pasienter har også et sensorinevralt hørselstap (6, 20). Patogenesen for dette er ukjent, men det spekuleres i om enten endringer i pigmentert epitel eller kollagenforandringer i det indre øret kan være en årsak (4, 6).

Det synes å være fenotypiske forskjeller mellom pasienter med COL2A1-mutasjoner og pasienter med mutasjoner i COL11A1 eller COL11A2. Ved de to sistnevnte mutasjoner (Sticklers syndrom type 2 og type 3) finner man i langt høyere grad tidlig debut av et mildt til moderat hørselstap, hovedsakelig i det høyfrekvente området (4, 6, 8, 11). Ved Sticklers syndrom type 1 har også en høy andel av pasientene et høyfrekvent, men oftest lettgradig hørselstap, som først oppdages i voksen alder (6, 11).

Skjelett- og leddsymptomer

Pasienter med Sticklers syndrom har gjerne en marfanoid habitus med slanke ekstremiteter og lange fingrer, men lengdetilveksten og sluthøyden vil være innenfor normalområdet (2, 6, 17). Yngre pasienter har ofte hypermobile ledd (1, 4, 6, 17). Med økende alder avtar hypermobiliteten og andre symptomer fra skjelettsystemet kan overta (6). Hos skolebarn med hofte smerter er det påvist skjelettforandringer som coxa valga, breddeforøket lårhals og protrusio acetabuli. Disse forandringene disponerer for utvikling av hofteleddsartrose. Femurostotomi med varisering og rotasjon kan i slike tilfeller være indisert (2). Ved etablert artrose i voksen alder vil hofteleddsprotese være aktuelt (6). Valgusstilling i kneledd eller ustabile



a



b



c



d

Figur 1 Pasient med Sticklers syndrom. a) og b) i nyfødtp perioden og c) og d) ved fem års alder. Legg merke til mikrognati, exophthalmus og flat neserot på bildene fra nyfødtp perioden. I femårsalderen er haken vokst fint ut, og man kan ikke lenger ut fra utseendet få noen åpenbar mistanke om et syndrom. Foreldrene har gitt tillatelse til publisering av fotografiene

ankelledd, sammen med sykdomsspesifikke forandringer i leddbruskens kollagen, kan forklare utvikling av artrose i disse leddene allerede i tidlig voksen alder (2, 17). En rekke andre symptomer og radiologiske forandringer i skjelettsystemet er også beskrevet (17, 19).

Andre manifestasjoner og differensialdiagnoser

Pasientene har i de aller fleste tilfeller normal intelligens, men alvorlig hypoksi etter fødselen i forbindelse med Pierre Robins sekvens kan en sjelden gang gi hjerneskade (21). Forsinket språkutvikling kan oppstå ved nedsatt hørsel (4).

Mitralklaffprolaps har tidligere vært rapportert. I en nyere serie med over hundre pasienter som alle ble grundig undersøkt med ekkokardiografi, fant man imidlertid ingen tilfeller av mitralklaffprolaps (6, 22).

Tidligere var det en viss forvirring når det gjaldt avgrensning mot Wagners syndrom (MIM 143200). I dag regnes disse tilstandene som to separate kliniske entiteter (6, 7). Avgrensning mot Marshalls syndrom (MIM 154780) er fortsatt uavklart (6).

Patofysiologi og molekylær genetikk

Sticklers syndrom er autosomt dominant arvelig med høy penetrans, men svært variabel ekspressivitet (1, 6, 17). Dette er et vanlig fenomen ved bindevevssykdommer med dominant arvegang (17). Variabilitet i klinisk presentasjon innen familier er vanlig, men i langt mindre grad enn interfamilær variabilitet (23). Tilstanden skyldes en defekt i kollagensyntesen. Det er hittil identifisert 19 forskjellige kollagentyper, som hver er et trimerkombinasjon bestående av tre prokollagen polypeptid α -kjeder foldet i en trippel heliksstruktur (tab 1) (4, 6, 16).

Majoriteten av pasientene (50–75%) har den karakteristiske vitreale fenotypen, forenlig med Sticklers syndrom type 1 (3, 6, 8). Denne fenotypen er sterkt assosiert med stoppmutasjoner i genet COL2A1 (6, 7, 8, 11). Dette medfører affeksjon av type II- og type XI-kollagen. Type II-kollagen er det viktigste kollagenet i brusk, corpus vitreum og nucleus pulposus, men finnes også i det indre øret (6, 7, 11, 14). Type XI-kollagen har en liknende vevsdistribusjon som type II, men utgjør kvantitativt en mindre andel (6, 7, 11, 12, 14, 16). Tabell 1 gir en oversikt over påviste genmutasjoner ved Sticklers syndrom, deres genprodukter og sammenhengen med øyeffeksjon. Mutasjoner i COL11A2, som kun er rapportert ved Sticklers syndrom type 3, medfører endringer i $\alpha 2(XI)$ -kjeden. I corpus vitreum er imidlertid denne α -kjeden byttet ut med en $\alpha 2(V)$ -kjede, og dette forklarer manglende øyeffeksjon (3, 7, 11, 14, 16).

I flere familier med klassisk Sticklers syndrom har man verken påvist kobling til kollagen type II- eller til type XI-genene. Dette taler for at det foreligger ytterligere minst ett gen som er assosiert med tilstanden (6, 10, 24).

Diagnostikk, oppfølging og genetisk veiledning

Molekylærgenetisk diagnostikk har til nå vært utført på forskningsbasis og er komplisert på grunn av kollagenenes størrelse og kompleksitet og det store antall gener som er aktuelle for undersøkelse (6). En hurtig PCR-basert screening av noen av de vanligste mutasjonsstedene på COL2A1 er i dag utviklet (25), men fortsatt stilles diagnosen ut fra kliniske kriterier (6) (tab 2). Ved følgende tilstander må Sticklers syndrom alltid overveies som mulig diagnose (6):

Tabell 1 Sticklers syndrom, genetikk og øyeffeksjon

	Type 1	Type 2	Type 3
MIM ¹ (10)	108300	604841	184840
Kromosomlokalisering	12q13	1p21	6p21.3
Mutert gen	COL2A1	COL11A1	COL11A2
Endret genprodukt (prokollagenkjede)	$\alpha 1(\text{II})$ og $\alpha 3(\text{XI})^2$	$\alpha 1(\text{XI})$	$\alpha 2(\text{XI})$
Kollagentype affisert	Type II-kollagen (en homotrimer av tre $\alpha 1(\text{II})$ -kjeder) og type XI-kollagen	Type XI-kollagen (en heterotrimer av $\alpha 1(\text{XI})$, $\alpha 2(\text{XI})$ og $\alpha 3(\text{XI})$ -kjeder)	Type XI-kollagen
Øyeffeksjon	Membranøs vitreal fenotype Netthinne-løsning vanlig	Perleformet vitreal fenotype Sjeldnere netthinne-løsning	Ingen

¹ Mendelian Inheritance in Man² Betegnes også som $\alpha 1(\text{IIb})$

- Alle nyfødte med Pierre Robins sekvens eller bakre ganespalte
- Alle pasienter med høygradig myopi og/eller netthinne-løsning som er assosiert med hypermobile ledd, andre skjelettsymptomer, ganespalte eller nedsatt hørsel
- Hos pasienter med netthinne-løsning i ung alder, spesielt ved positiv familieanamnese på samme tilstand

En grundig oftalmologisk undersøkelse, inkludert spaltelampeundersøkelse, vil i de fleste tilfeller være nødvendig og tilstrekkelig for å stille diagnosen, men en liten gruppe pasienter har ikke øyeffeksjon (6, 8). Mange pasienter har kun lettere symptomer og diagnostiseres først når et alvorligere affisert familiemedlem får diagnosen (4, 17). Når diagnosen er stilt, er det viktig med ko-

Tabell 2 Foreslåtte diagnostiske kriterier for Sticklers syndrom type 1 og type 2 (6, 8)

Medfødte karakteristiske forandringer i corpus vitreum og minst tre av følgende fem tilstander:

- Myopi, vanligvis ikke-progredierende, med debut før seks års alder
- Netthinne-løsning på bakgrunn av rifter i netthinne eller degenerative netthinneforandringer
- Hypermobile ledd med eller uten degenerative radiologiske forandringer
- Sensorinevral hørselstap bekreftet ved audiometri
- Bakre ganespalte i midtlinjen

Tabell 3 Tverrfaglig oppfølging av pasienter med Sticklers syndrom (3, 4, 6)

Øyelege og ev. synspedagog	– Regelmessig kontroll med tanke på netthinne-løsning – Grundig informasjon om symptomer på netthinne-løsning – Korreksjon av brytningsfeil, ofte best med kontaktlinser
Øre-nese-hals-lege og audiolog	– Utredning med tanke på sensorinevral og/eller konduktiv hørselstap – Behandling av konduktive hørselproblemer (dren etc.) – Ved behov tilpasning av høreapparat
Ortoped og fysioterapeut	– Øvelser ved hypermobile ledd – Avlastning – Operativ behandling og ev. protesekirurgi
Barnelege, pedagog og logoped	– Totalvurdering av sykdomsbelastning – Ekstra ressurser i barnehage/skole ved sanseproblematikk – Logopedbehandling

ordinert tverrfaglig utredning og oppfølging (tab 3).

Familier med Sticklers syndrom skal tilbys genetisk veiledning, men dette er komplisert pga. den store kliniske variabilitet man ser hos affiserte pasienter også innad i familier (6, 23, 26). Ett tilfelle av prenatal diagnostikk basert på morkakeprøver i første trimester er rapportert i en amerikansk familie med tre affiserte søsken og en kjent mutasjon i COL2A1 (26). I andre trimester kan man ved ultralydundersøkelse av fosteret påvise eventuell mikrognati og ganespalte (6, 26).

Konklusjon

Sticklers syndrom forekommer relativt sjelden, men hvis prevalensen er tilsvarende den man finner i Nord-Amerika, vil det i Norge årlig fødes ca. 5–6 barn med dette syndromet. Vi har ingen gode tall på insidens eller prevalens i Norge. Vårt inntrykk er at tilstanden er relativt ukjent, og vi spekulerer derfor på om en del pasienter ennå ikke er diagnostisert (2, 4). Kunnskap om sammenhengen mellom symptomer fra syn, hørsel og skjelettsystem er viktig for å kunne diagnostisere og gi best mulig oppfølging til denne gruppe pasienter.

Addendum

Det eksisterer ingen støtteforening for pasienter med Sticklers syndrom i Norge i dag. Informasjon på Internett om den engelske og den amerikanske støttegruppen for pasienter med Sticklers syndrom kan finnes under henholdsvis www.stickler.org.uk og www.sticklers.org. Kontakt med to norske familier som har barn med Sticklers syndrom kan formidles via førsteforfatter.

Litteratur

1. Stickler GB, Belau PG, Farrell FJ, Jones JD, Pugh DG, Steinberg AG et al. Hereditary progressive arthro-ophthalmopathy. *Mayo Clinic Proc* 1965; 40: 433–55.
2. Bennet J, McMurray SW. Sticklers syndrom. *J Pediatr Orthop* 1990; 10: 760–3.
3. Admiraal RJ, Brunner HG, Dijkstra TL, Huygen PL, Cremers CW. Hearing loss in the non ocular Stickler syndrome caused by a COL11A2 mutation. *Laryngoscope* 2000; 110: 457–61.
4. Nowak CB. Genetics and hearing loss: a review of Stickler syndrome. *J Commun Disord* 1998; 31: 437–54.
5. Nielsen CE. Stickler's syndrome. *Acta Ophthalmol* 1981; 59: 286–95.
6. Snead MP, Yates JR. Clinical and molecular genetics of Stickler syndrome. *J Med Genet* 1999; 36: 353–9.
7. Richards AJ, Martin S, Yates JRW, Scott JD, Baguley DM, Pope FM et al. COL2A1 exon 2 mutations: relevance to the Stickler and Wagner syndromes. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 364–71.
8. Richards AJ, Baguley DM, Yates JR, Lane C, Nicol M, Harper PS et al. Variation in the vitreous phenotype of Stickler syndrome can be caused by different amino acid substitutions in the X position of the type II collagen Gly-X-Y triple helix. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 1083–94.
9. Brown DM, Vandenburg K, Kimura AE, Weingeist TA, Sheffield VC, Stone EM. Novel frameshift mutations in procollagen 2 gene (COL2A1) associated with Stickler syndrome (hereditary arthro-ophthalmopathy). *Hum Mol Genet* 1995; 4: 141–2. →

10. Mendelian Inheritance in Man (MIM). <http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM/> (19.7.2001).
11. Annunen S, Korkko J, Czarny M, Warman ML, Brunner HG, Kaariainen H et al. Splicing mutations of 54-bp exons in the COL11A1 gene cause Marshall syndrome, but other mutations cause overlapping Marshall/Stickler phenotypes. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 974–83.
12. Sirko-Osadsa DA, Zlotogora J, Tiller GE, Knowlton RG, Warman ML. A third Stickler syndrome locus is linked to COL11A1, the gene encoding the alpha-1 subunit of collagen XI. Abstract. *Am J Hum Genet* 1996; 59 (suppl): A17.
13. Leiba H, Oliver M, Pollack A. Prophylactic laser photocoagulation in Stickler syndrome. *Eye* 1996; 10: 701–8.
14. Sirko-Osadsa A, Murray MA, Scott JA, Lavery MA, Warman ML, Robin NH. Stickler syndrome without eye involvement is caused by mutations in COL11A2, the gene encoding the alpha2 (XI) chain type of collagen. *J Pediatr* 1998; 132: 368–71.
15. Seery CM, Pruett RC, Liberfarb RM. Distinctive cataract in the Stickler syndrome. *Am J Ophthalmol* 1990; 110: 143–8.
16. Brunner HG, van Beersum SE, Warman ML, Olsen BR, Ropers HH, Mariman EC. A Stickler syndrome gene is linked to chromosome 6 near the COL11A2 gene. *Hum Mol Genet* 1994; 9: 1561–4.
17. Lewkonja RM. The arthropathy of hereditary arthroophthalmopathy (Stickler syndrome). *J Rheumatol* 1992; 19: 1271–5.
18. Tomaski SM, Zalzal GH, Saal HM. Airway obstruction in the Pierre Robin sequence. *Laryngoscope* 1995; 105: 111–4.
19. Trypman E. Osteochondritis dissecans of the knee in an adult with Stickler syndrome. *Orthop Rev* 1993; 22: 371–6.
20. Tranebjærg L. Genetiske årsaker til hørselstap – status og perspektiver. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1999; 113: 1919–24.
21. Vintiner GM, Temple IK, Middleton-Price HR, Baraitser M, Malcolm S. Genetic and clinical heterogeneity of Stickler syndrome. *Am J Med Genet* 1991; 41: 44–8.
22. Lieberfarb RM, Goldblatt A. Prevalence of mitral-valve prolapse in the Stickler syndrome. *Am J Med Genet* 1986; 24: 387–92.
23. Zlotogora J, Sagi M, Schuper A, Leiba H, Merin S. Variability of Stickler syndrome. *Am J Med Genet* 1992; 42: 337–9.
24. Wilkin DJ, Mortier GR, Johnson CL, Jones MC, de Paepe A, Shohat M et al. Correlation of linkage data with phenotype in eight families with Stickler syndrome. *Am J Med Genet* 1998; 80: 121–7.
25. Wilkin DJ, Liberfarb R, Davis J, Levy HP, Cole WG, Francomano CA et al. Rapid determination of COL2A1 mutations in individuals with Stickler syndrome: analysis of potential premature termination codons. *Am J Med Genet* 2000; 94: 141–8.
26. Zlotogora J, Granat M, Knowlton RG. Prenatal exclusion of Stickler syndrome. *Prenat Diagn* 1994; 14: 145–7. ○

Annonsen