

RODINA S VÝSKYTOM MARSHALLOVHO A STICKLEROVHO SYNDRÓMU

SÚHRN

Autori uvádzajú očný nález u pacientky, odoslanej na Kliniku detskej oftalmológie NÚDCH – LFUK v Bratislave vo veku 3 mesiacov s pravostranným kongenitálnym glaukómom a vysokou myopiou. V rodinnej anamnéze pacientky sa opakovane vyskytovali nízky vzrast, myopia, tvárová dysmorfia a katarakta. Matka mala vysokú myopiu, matkin brat bol operovaný pre kataraktu, stará matka dieťaťa a jej matka a sestry mali vysokú myopiu, glaukóm, a operáciu katarakty pravdepodobne v mladom veku. Matka a stará matka dieťaťa absolvovali genetické vyšetrenie so záverom Marshallov syndróm. U dieťaťa boli v rámci novorodeneckého skríningu diagnostikované zle výbavné sluchové potenciály a defekt predsieňového septa, uvula bifida. Vzhľadom na celkový nález u pacientky a genetickú záťaž v rodine sme supponovali Marshallov syndróm. Genetické vyšetrenie stanovilo Sticklerov syndróm typu 1 s prítomnou mutáciou v COL2A géne (variant c.2710C >T (p.Arg904Cys,rs121912882)). Pre medikamentózne nekompenzovateľný vnútroočný tlak bola u pacientky vykonaná trabekulektómia obojstranne. V súčasnosti má pacientka vnútroočný tlak kompenzovaný s adjuvantnou medikamentóznou liečbou. Vzhľadom na vysokú myopiu a výrazné degeneratívne zmeny na periférii sietnice v zmysle palisádovitej degenerácie, je plánovaná preventívna kryopexia periférie sietnice. Molekulárna genetická analýza pomohla diagnostikovať ochorenie ako Sticklerov syndróm typu 1, ktorý javil fenotypické znaky Marshallovho syndrómu, resp. Sticklerovho syndrómu typu 2.

Kľúčové slová: Marshallov syndróm, Sticklerov syndróm, dysmorfia strednej časti tváre, myopia, glaukóm, katarakta.

SUMMARY

MARSHALL AND STICKLER SYNDROME IN ONE FAMILY

Authors present ocular findings in the patient send to Pediatric Ophthalmology department Childrens Univerity Hospital in Bratislava at the age of 3 years with congenital glaucoma on her right eye and high myopia bilateral. In family history short stature, myopia, facial dysmorphism and cataract occured. Mother of our patient suffered of myopia, her brother underwent surgery because of cataract, grand mother of the child, her sisters and grand-grand mother had myopia and surgery for cataract presumably in youth. In child, a poor cortical auditory evoked potential, septal defect and a bifid uvula was detected by neonatal screening. Based on general status of the child and family history, we suspected Marshall syndrome. With genetic test Stickler I syndrome with COL2A1 mutation was established (variant c.2710C >T (p.Arg904Cys,rs121912882)) Because of high intraocular pressure, non compensated by medications, the trabeculectomy on both eyes was performed. Patient now has good intraocular pressure with adjuvant medicamentose therapy. The retinal cryopexy in child is planned, because of lattice peripheral retinal degeneration and high myopia. Molecular genetic tests helped with diagnosis of Stickler 1 syndrome in a family with Marshall / Stickler 2 phenotype.

Key words: Marshall syndrome, Stickler syndrome, mid-facial dysmorphism, myopia, glaucoma, cataract.

Čes.a slov. Oftal., 74, 2018, No.3, p. 108-111

ÚVOD

Marshallov syndróm je geneticky podmienené heterogénne ochorenie, pre ktoré sú charakteristické vysoká myopia, katarakta, glaukóm, amócia sietnice, progredujúca porucha sluchu, mierna spondyloepifyzeálna dysplázia, nízky vzrast, osteoartrída, faciálny dysmorfizmus v strednej časti tváre a rázštep podnebia. Intenzita jednotlivých symptómov interindividuálne varíruje, fenotypické prejavy charakteristické pre Marshallov sa prekrývajú so Sticklerovým syndrómom. Pôvodne sa rozlišovali 3 typy

Sticklerovho syndrómu, nozologicky oddelené od Marshallovho syndrómu. U Sticklerovho syndrómu sa častejšie vyskytuje hyperflexibilita kĺbov, poruchy rastu nebývajú výrazné. Poruchy sluchu sa často vyskytujú u Sticklerovho syndrómu typu 2 a 3, u typu 1 nebývajú prítomné. Očné príznaky nebývajú pri Sticklerovom syndróme typu 3. Incidencia ochorenia je 1: 7500-9000 novonarodených detí. Ochorenie môže byť dedičné autozomálne dominantné aj recesívne. [1,6,7,8] U pacientov je prítomná abnormálna syntéza kolagénu typu II, XI alebo IX, ktoré sa nachádzajú v chrupavke, sklovci, intervertebrálnych diskoch a vo

¹Tomčíková D., ¹Bušányová B., ²Krásnik V., ¹Gerinec A.

¹Klinika detskej oftalmológie NÚDCH - LFUK Bratislava, Limbová 1, 83340 Bratislava.

Prednosta: MUDr. Dana Tomčíková, PhD, MHA.

²Klinika oftalmológie UNB a LFUK Bratislava, Ružinovská 6, 82606 Bratislava.

Prednosta: Doc. MUDr. Vladimír Krásnik, PhD.

Autori práce prehlasujú, že vznik a téma odbornej práce a jej zverejnenie nie je predmetom stretu záujmov a nie je podporené žiadnou farmaceutickou firmou.



Do redakcie doručeno dne: 25. 3. 2018

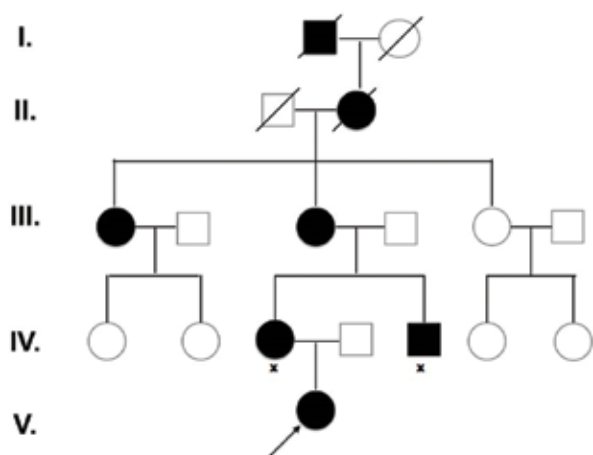
Do tisku prijato dne: 17. 7. 2018

MUDr. Dana Tomčíková, PhD, MHA
Klinika detskej oftalmológie NÚDCH- LFUK Bratislava
Limbová 1
83340 Bratislava
tomcikova@dfnsp.sk; gerinec@azet.sk

vnútornom uchu. Marshallov syndróm je podmienený mutáciou génu COL11A1. Pri Sticklerovom syndróme sa vyskytujú mutácie COL2A1, COL11A2, COL9A1, COL9A2, COL9A3, ale aj COL11A1. Ako fenotypické rozdiely medzi Marshallovým syndrómom a Sticklerovým syndrómom sa u Marshallovho syndrómu uvádzajú nízky vzrast, nízky koreň nosa, včasný nástup poruchy sluchu a výraznejšia hypoplázia maxily. U Sticklerovho syndrómu sú rastové odchýlky vekom menej výrazné [3]. Dedičnosť býva autozomálne dominantná (COL2A1, COL11A2, COL11A1) a recesívna (COL9A1, COL9A2, COL9A3). V minulosti boli Marshallov syndróm a Sticklerov syndróm považované za rôzne chorobné jednotky s fenotypicky podobnými prejavmi. Vzhľadom na objav mutácie na zhodnom lokuse u oboch syndrómov (Marshallovho syndrómu a Stickler II syndrómu - COL11A1), je potrebné prestať tieto 2 syndrómy oddeľovať [6,7,4].

METODIKA

Pacientka bola na Kliniku detskej oftalmológie NÚDCH – LFUK Bratislava odoslaná v roku 2017 vo veku 3 mesiacov pre bolesť a slzenie prvého oka. V rámci oftalmologického vyšetrenia bola vyšetovaná: centrálna zraková ostrosť (CZO), echobiometria. Vnútroočný tlak (VOT), gonioskopiu, lokálny nález na prednom segmente, optických médiách, očnom pozadí a refrakciu sme vzhľadom na vek vyšetrovali v celkovej anestézii (CA). CZO probandky bola vyšetovaná pomocou metodiky preferencial looking. Na vyšetrenie predného segmentu sme použili priame vyšetrenie operačným mikroskopom a ručnú štrbinovú lampu. VOT sme merali prístrojom I care. Gonioskopický nález sme vyšetrovali pomocou trojbokej Goldmannovej šošovky. Nález na očnom pozadí probandky bol vyšetrený nepriamym oftalmoskopom v arteficiálnej mydriáze. Refrakciu sme merali takisto v arteficiálnej mydriáze ručným keratorefraktometrom Retinomax. Na fotodokumentáciu sme použili RetCam II. Okrem oftalmologického vyšetrenia bolo vykonané aj biochemické vyšetrenie a genetické vyšetrenie.



Obr. 1: Rodokmeň rodiny s Marshall/Sticklerovým syndrómom.

VÝSLEDKY

Pri vyšetrení bol diagnostikovaný kongenitálny glaukóm vpravo. Pre súčasný infekť horných dýchacích ciest bolo vyšetrenie v celkovej anestézii odložené o 2 týždne, začala bola lokálna antiglaukomatózna liečba trojkombináciou antiglaukomatik Cosopt a Brimonal 0,2%. Pri vyšetrení v CA nachádzame vpravo pseudoexoftalmus, mierne zväčšený diameter rohovky. Rohovka je edematózna, PK hlbšia, pupila 4mm široká, so spomalenou reakciou na osvit. Optické médiá boli číre. Nález na očnom pozadí horšie hodnotiteľný pre edém rohovky. Vľavo bol nález fyziologický. Ostatné numerické hodnoty uvádza tab. č. 1. Bola prítomná pozitívna rodinná anamnéza (RA), (obr. č. 1). U matky probandky bola diagnostikovaná vysoká myopia, porucha sluchu, neskôr geneticky potvrdený Marshallov syndróm. Matkin brat bol operovaný pre kataraktu, stará matka dieťaťa, jej sestry a prababka mali vysokú myopiu, kataraktu a poruchu sluchu. Všetci príbuzní boli nízkeho vzrastu. U dieťaťa boli v rámci novorodeneckého skríningu diagnostikované zle výbavné sluchové potenciály, uvula bifida a defekt predsieňového septa. Vzhľadom na pozitívnu RA, prítomnosť glaukómu a vysokej osovej myo-

Tab. č. 1: Numerické hodnoty pacientky pri prvom vyšetrení.

Parameter	Pravé oko	Ľavé oko
Diameter rohovky	12mm	11,5mm
VOT (v torroch)	26	12
EBM (echobiometria)	24,5mm	24,1mm
Refrakcia	Nedá sa zmerať pre edém rohovky	-15Dsph-3Dcyl ax25st
C/D	C/D 0,2	C/D 0
Gonioskopia	-	Hypoplázia koreňa dúhovky, vyšší úpon, ojedinelé ligamenta pectinata



Obr. 2: Dysmorfia strednej časti tváre, plytké orbity, pseudoexoftalmus, hypertelorizmus a nízky koreň nosa u pacientky s Marshall/Sticklerovým syndrómom vo veku 4 mesiacov.



Obr. 3: Uvula bifida u pacientky s Marshall/Sticklerovým syndrómom.



Obr. 4: Očné pozadie u pacientky s Marshall/Sticklerovým syndrómom, PO. Popis vid' tab. č. 2.



Obr. 5: Očné pozadie u pacientky s Marshall/Sticklerovým syndrómom, LO. Popis vid' tab. č. 2

Obr. 6: Dysmorfia strednej časti tváre, plytké orbity, pseudoexoftalmus, hypertelorizmus a nízky koreň nosa u pacientky s Marshall/Sticklerovým syndrómom vo veku 15 mesiacov.



Tab. č. 2: Vyšetrenie pacientky vo veku 15 mesiacov.

Parameter	Pravé oko	Ľavé oko
Vízus	Fixuje, oklúzii sa nebráni	Fixuje, oklúzii sa nebráni
Diameter rohovky	14mm	13,5mm
VOT(v toroch)	18	17
Predný segment	R. číra, Haabovestrie	R. číra, Haabovestrie

pie a charakteristickú faciálnu dysmorfriu sme indikovali genetické vyšetrenie pre suspektný Marshallov syndróm a tiež genetické vyšetrenie na prítomnosť CYP1B1 génu, charakteristického pre primárny kongenitálny glaukóm. Pre nedostatočnú medikamentóznú kompenzáciu VOT bola vo februári 2017 vykonaná trabekulektómia vpravo. Pri pooperačnej kontrole v marci 2017 bol zistený zvýšený vnútroočný tlak s miernym edémom rohovky aj vľavo. Preto bola v marci 2017 vykonaná trabekulektómia vľavo. Vpravo po ústupe edému rohovky sa vizualizovali Haabove lišty, ktoré neskôr vznikli aj vľavo. Exkavácia na terči zrkovitého nervu (TZN) zostala pravo 0,2, vľavo je TZN bez exkavácie (obr. č. 4,5). Genetické vyšetrenie na prítomnosť CYP1B1 génu bolo negatívne. Audiometrickým vyšetrením bola u dieťaťa potvrdená perцепčná porucha sluchu na úrovni 31% zníženia obojstranne. Defekt predsieňového septa sa spontánne zacelil. Ortopedické vyšetrenie neodhalilo patológiu. U dieťaťa bola prítomná dysplázia strednej časti tváre a rázštep podnebia (obr. č. 2,3). Genetické vyšetrenie odhalilo mutáciu COL2A1 (variant c.2710C >T (p.Arg904Cys,rs121912882)), typickú pre Sticklerov syndróm typu 1. Pri vyšetrení v 1,5 roku je pacientka stabilizovaná pri lokálnej antiglaukómovej liečbe Cosopt gtts bilaterálne a Xalatan gtts vpravo (obr. č. 6). Vzhľadom na riziko amócie pri existujúcich degeneratívnych zmenách periférie sietnice pri vysokej myopii plánujeme preventívnu kryoretinopexiu [5]. Numerické hodnoty v 15 mesiacoch udáva tab. č. 2.

DISKUSIA

Marshall/Sticklerov syndróm je charakterizovaný poruchou spojivového tkaniva. Prítomnosť abnormálnej syntézy kolagénu typu II, XI alebo IX, ktoré sa nachádzajú v hyalínnej chrupavke, sklovci, intervertebrálnych diskoch a vo vnútornej uchu, vysvetľuje multisystémové postihnutie pacientov. Klinický obraz často varíruje, nie u všetkých pacientov sú rovnako vyvinuté jednotlivé príznaky ochorenia. U pacientov s fenotypom Marshall/Sticklerovho syndrómu, ale bez dokázanej mutácie v oblasti COL11A1 génu, boli popísané aj modré skléry a keratoglobus [4]. Mutácia v COL11A1 géne spôsobuje poruchu v syntéze kolagénu IX, mutácia v géne COL2A1 je typickejšia pre fenotyp Sticklerovho syndrómu a kóduje kolagén II. Podľa intenzity poruchy je prítomná rôzne výrazná porucha spojivového tkaniva. Bola popísaná dokonca spontánna ruptúra šošovkového puzdra u dieťaťa počas glaukomového záchvatu [2]. Vzhľadom na tieto závažné, niekedy až invalidizujúce dôsledky tohto ochorenia, je nevyhnutná dispenzarizácia z hľadiska najčastejších známych komplikácií.

ZÁVER

Marshall/Sticklerov syndróm prináša so sebou závažné, niekedy až invalidizujúce dôsledky. Vzhľadom na známe riziká a komplikácie je potrebné pacienta dispenzarizovať, najmä z hľadiska očného – sledovanie kompenzácie VOT, sledovanie a správna korekcia myopie, dispenzarizácia periférnej degenerácie sietnice. Pri výrazných zmenách na periférii sietnice je potrebné indikovať preventívnu retinopexiu. Pacient a jeho rodičia musia byť poučení o samosledovaní z hľadiska včasného záchytu prípadnej amócie sietnice. Tiež je potrebné pacienta sledovať z hľadiska možného vývoja katarakty. Dispenzarizácia u oftalmológa je esenciálna aj z hľadiska zachovania čo najoptimálnejších zrakových funkcií, keďže u pacienta sa súčasne jedná aj o sluchové postihnutie. Pacient teda vyžaduje aj dispenzarizáciu na ORL a u ortopéda. Nemenej dôležitá je genetická konzultácia v postihnutej rodine z hľadiska ďalších potomkov. Naša pacientka je pravidelne sledovaná pre všetky vyššie spomínané komplikácie. Jej stav je t.č. stabilizovaný.

LITERATURA

1. **Annunen, S., Körkkö, J., Czarny, M.:** 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.*, 65(4); 1999: 974–983.
2. **Endo, S., Hashimoto, Y., Ishida, N.:** A case of Marshall syndrome with secondary glaucoma due to spontaneous rupture of the lens capsule. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.*, 102(1); 1998:75-9.
3. **Imamoglu, S., Kaya, V., Imamoglu, E., Y.:** Congenital keratoglobus with blue sclera in two siblings with overlapping Marshall/Stickler phenotype. *Indian J Ophthalmol.* 64(11); 2016: 856–859.
4. **Higuchi, Y., Hasegawa, K., Yamashita, M.:** A novel mutation in the COL2A1 gene in a patient with Stickler syndrome type 1: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2017; 11: 237.
5. **Karel I., Doležalová J., Oudová P.:** Stickleruv syndrom (Dystrophia vitreoretinalis hereditaria). *Výsledky operace odchlípení sítnice. Čes a slov. Oftal.*, 2001, (3), p. 147-154
6. **Khalifa, O., Imtiaz, F., Ramzan, K.:** Marshall syndrome: further evidence of a distinct phenotypic entity and report of new findings. *Am J Med Genet A.*, 164A(10); 2014:2601-6.
7. **Sakka, R., Kerkeni, E., Chaabouni, M.:** Marshall syndrome: Clinical, radiological and genetical features of a Tunisian family. *Tunis Med.*, 93(3); 2015: 170-4.
8. **Wright, K.W., Spiengel, P. H.:** *Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, Springer, New York 2003, p.1021-1058.