



# Stickler Sendromunda Retina Dekolmanı Olmaksızın Progresif Görme Kaybı: Nadir ve Yeni Bir Klinik Tablo

## Progressive Visual Loss Without Retinal Detachment in Stickler Syndrome: An Uncommon and Novel Presentation

© Ana Navarrete\*, © Adva Kimchi\*\*, © Jaime Levy\*, © Vardiella Meiner\*\*, © Radgonde Amer\*,  
© Claudia Yahalom\*

\*Hadassah-Hebrew Üniversitesi Sağlık Merkezi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Jerusalem, İsrail

\*\*Hadassah-Hebrew Üniversitesi Sağlık Merkezi, Genetik ve Metabolik Hastalıklar Bölümü, Jerusalem, İsrail

### Öz

Stickler sendromunun, yüksek retina dekolmanı insidansı nedeniyle görme güçlüğüne neden olduğu bilinmektedir. Retina dekolmanı ile ilişkili olmayan dış retina tabakalarının atrofisine sekonder progresif görme kaybı gelişen Stickler sendromlu bir çocuk olguyu sunmayı amaçladık. Bu olgu sunumunda, her iki gözde görme keskinliğinde azalma ile başvuran ve ileri miyopi öyküsü olan 9 yaşında bir çocuk olgu tanımlanmıştır. İki yıllık takip sonrası hastada dış retina tabakalarında belirgin atrofi ve periferik vasküler sızıntının eşlik ettiği tek taraflı progresif görme kaybı gelişti. Böyle bir klinik tablo literatürde bildiğimiz kadarıyla daha önce tanımlanmamıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Stickler sendromu, miyopi, retina atrofi

### Abstract

Stickler syndrome is known to cause visual handicap due to the high incidence of retinal detachment. We aim to present an unusual case of a child with Stickler syndrome who had progressive visual loss secondary to atrophy of the outer retinal layers not associated with retinal detachment. This is a descriptive case report of a 9-year-old child with ocular history of high myopia who presented to our institution with suboptimal visual acuity in both eyes. After 2 years of follow up, he developed unilateral progressive visual loss with marked atrophy of the outer retinal layers and peripheral vascular leakage. Such a presentation has not been previously described in the literature to the best of our knowledge.

**Keywords:** Stickler syndrome, myopia, retinal atrophy

### Giriş

Stickler sendromu, oküler, orofasiyal, kas-iskelet sistemi ve işitme ile ilişkili bulgular veren kalıtsal bir bağ dokusu hastalığıdır. 7.500 ila 9.000 yenidoğanda bir görüldüğü düşünülen en yaygın kalıtsal vitreoretinopatidir.<sup>1</sup>

Çeşitli genlerde meydana gelen mutasyonlar farklı Stickler sendromu tiplerine neden olur. *COL2A1*'deki mutasyona bağlı olan ve olguların %80-90'ını oluşturan Stickler tip 1, *COL11A1*'deki mutasyondan kaynaklanan ve olguların %10-

20'sini oluşturan tip 2 ve *COL11A2*'deki mutasyona bağlı olarak ortaya çıkan ve oküler bulgu vermeyen tip 3 otozomal dominant geçişlidir. Otozomal resesif tipler arasında sırasıyla *COL9A1* ve *COL9A2* genlerindeki mutasyonlara bağlı gelişen Stickler tip 4 ve 5 bulunur.

En sık görülen oküler bulgular ileri miyopi ve vitreus sinerezisidir (hastaların %100'ü). Stickler tip 1, membranöz vitreus ve tip 2, boncuklu görünüme sahip fibriler vitreus ile karakterizedir.<sup>2</sup> Retinaya yapışık vitreus örtüleri, radyal

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Claudia Yahalom, Hadassah-Hebrew Üniversitesi Sağlık Merkezi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Jerusalem, İsrail

E-posta: kloudia@hadassah.co.il **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0001-7747-3568

**Geliş Tarihi/Received:** 25.11.2019 **Kabul Tarihi/Accepted:** 23.07.2020

**Cite this article as:** Navarrete A, Kimchi A, Levy J, Meiner V, Amer R, Yahalom C. Progressive Visual Loss Without Retinal Detachment in Stickler Syndrome: An Uncommon and Novel Presentation. Turk J Ophthalmol 2020;50:381-386

perivasküler atrofi ve retinal latis dejenerasyonu da yaygındır. Presenil kataraktın yanı sıra dev ön retina yırtıklarına ve arka yırtıklara sekonder gelişen retina dekolmanı yaygın olarak görülür.<sup>3</sup>

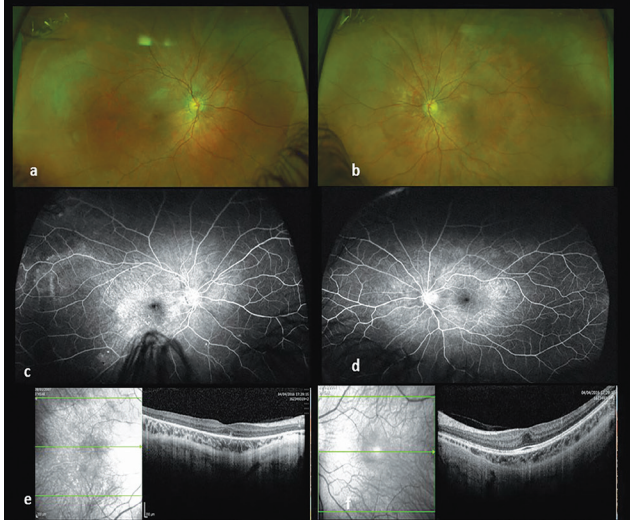
Retina dekolmanı ile ilişkili olmayan ileri miyopi ve progresif görme kaybı gelişen bir erkek olguyu sunuyoruz. Tüm ekzom dizilemeyi de (TED) içeren kapsamlı bir araştırma sonrasında, daha önce literatürde tanımlanmamış olağan dışı oftalmolojik bulgular izlenen hastaya tip 1 Stickler sendromu tanısı konuldu.

## Olgu Sunumu

Dokuz yaşındaki hasta görme keskinliğinin yetersiz olması nedeniyle kliniğimize yönlendirildi. Babası ve büyükbabasında olduğu gibi yüksek miyopi öyküsü vardı.

İlk muayenede en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) sağ gözde 0,48 ve sol gözde 0,18 LogMAR idi. Refraksiyon OD -7,50 -1,00 x180 ve OS -7,50 -0,75 x180 bulundu. Göz muayenesinde, ön segmentler normal ve vitreus sakindi, sol gözde üst temporal retinayı kaplayan vitreus şeridi görüldü. Retinada ince maküler ve perivasküler pigment değişiklikleri mevcuttu (sağ gözde, soldan daha fazla) ancak dekolman bandı izlenmedi.

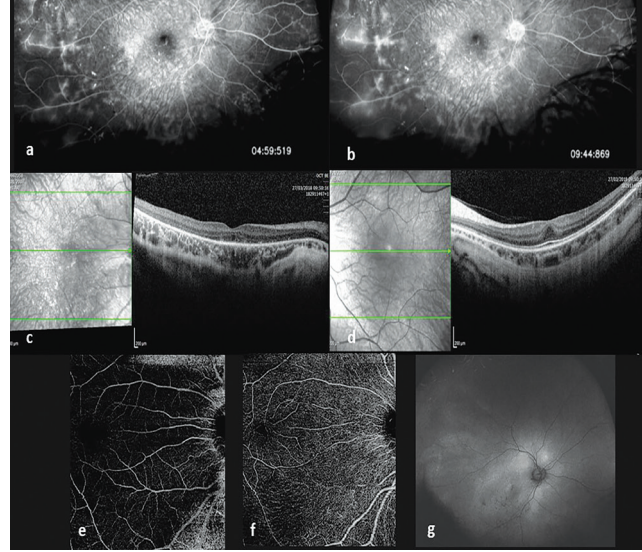
Şekil 1'de, spektral domain optik koherens tomografi (SD-OKT) ve floresein anjiyografi (FA) içeren testlerin bulguları özetlenmektedir. Sağ gözde dış retina bantlarının silikleşmesi ve bilateral maküler alanlarda hiperfloresan izlenen bilateral fovea hipoplazisi dikkati çekmiştir. Elektoretinogramda (ERG) spesifik olmayan azalmış koni-rod yanıtı görüldü.



**Şekil 1.** İlk muayenede yapılan yardımcı tetkikler. a, b) Sağ ve sol gözüün renkli fundus görüntüleri (Optos 200 Tx, Optos PLC, Dunfermline, İngiltere) sırasıyla optik diskler çevresinde ve maküler alanda koroid damarların belirginleştiğini göstermektedir. c, d) Floresein anjiyografide (Optos 200 Tx, Optos PLC, Dunfermline, İngiltere) her iki gözde optik diskler etrafında ve maküler alanda ve sağ gözde temporal periferik retinada hiperfloresans alanlar izlendi. e, f) Spektral domain optik koherens tomografide (SD-OKT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) sağ gözde retina pigment epitelinde düzensiz bir alan olduğu, dış retina bantlarının zayıfladığı ve fovea çukurunun bilateral olarak azaldığı görüldü. Santral maküla kalınlığı, sağ gözde 214 µm ve sol gözde 295 µm olarak ölçüldü

İki yıl sonra EİDGK, sağ gözde önemli ölçüde azalarak 1,0 logMAR'a düşmüştü ve solda stabildi. Bu muayenede membranöz oluşumların eşlik ettiği bilateral belirgin vitreus sinerezisi bulguları mevcuttu. Vitreusta hücre ve retina bulgularında değişiklik yoktu. Tekrarlanan FA'da, sağ gözde periferik damarlardan sızıntı ve kapiller perfüzyonu olmayan fokal alanlar görüldü. Fundus otofloresansı ile arka kutupta hipootofloresan alanlar izlendi. SD-OKT, elipsoid bölgenin tamamen kaybolduğunu ve sağ gözde dış retina katmanlarında belirgin atrofi olduğunu gösterdi. Sol gözde değişiklik yoktu. "Swept source" OKT anjiyografide anormal vaskülarizasyon izlenmedi (Şekil 2). Tekrarlanan ERG muayenesinde koni-rod fonksiyonunun kötüleştiği görüldü.

Hasta genetik testler için sevk edildi. TED ile, *COL2A1* geninin 42. ekzonunda, Stickler sendromu tip 1 tanısı ile uyumlu çerçeve kayması patojenik varyantı (c.2807\_2810dupGCCC; p.Gly939ProfsTer6) olduğu bulundu. Hastanın ebeveynleri, bu genetik varyant için Sanger dizi analizi ile test edildi ve varyantı taşımadıkları görüldü, bu da çocuk hastada yeni bir mutasyon olarak ortaya çıktığını göstermektedir. TED, hastada retina distrofisini açıklayabilecek ek mutasyonları dışlayabilmek için kalıtsal retina hastalıkları konusunda uzmanlaşmış bir laboratuvar tarafından tekrar edildi, ancak başka bir mutasyon saptanmadı.



**Şekil 2.** Üç yıl sonra yapılan yardımcı tetkikler. a, b) Sağ gözde temporal periferik damarlarda sızıntı ve nazal periferik retinada beneklenmeler izlenen floresein anjiyografi görüntüleri. c, d) Sırasıyla sağ ve sol gözde dış retina bantlarında tam bozulma ve sağ gözde dış nükleer tabakada atrofi izlenen spektral domain optik koherens tomografi (SD-OKT) görüntüleri SD-OKT'de sol gözde fovea hipoplazisi izlenmekte olup, dış retina bantlarında atrofi görülmemiştir. Santral maküla kalınlığı: sağ gözde 198 µm; sol gözde 292 µm. e, f) OKT-anjiyografi (AngioPlex Elite 9000, Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, ABD): Yüzeysel kapiller pleksus ve derin kapiller pleksus normal sınırlardaydı. Sağ gözde foveada koroid kalınlığı 227 µm (1000 µm temporal: 182 µm, 1000 µm nazal: 221 µm, foveaya 3000 µm temporal, 276 µm) idi. Sol gözde foveada koroid kalınlığı 175 µm (1000 µm temporal: 190 µm, 1000 µm nazal: 174 µm, maksimum koroid kalınlığı foveaya 1000 µm temporalde ve 190 µm) idi. g) Sağ gözüün fundus otofloresans görüntülemesinde, optik disk çevresinde otofloresansta artış ve arka kutupta küçük hipootofloresans alanlar izlendi

Anamnezde, hastanın iki parçalı uvula ile doğduğu ve ayrıca bazı hafif ortopedik problemleri olduğu bildirilmiştir. Genetik test sonuçlarını takiben klinik genetik uzmanı tarafından yapılan fizik muayenede retromikrognati, iki parçalı uvula, dişlerin sıkışık ve damak kavisinin yüksek olduğu ve beşinci parmakta kamptodaktininin eşlik ettiği malar hipoplazinin çok hafif belirtileri görüldü. Bu bulgular Stickler sendromu tanısını destekler niteliktedir.

## Tartışma

Stickler sendromu nadir görülen kalıtsal bir bağ dokusu hastalığıdır. Klinik belirtiler ve hedefli genetik testler genellikle tanıya ulaşmak için yeterlidir. Olguların çoğunda otozomal dominant kalıtım görülürken, bizim olgumuzda olduğu gibi olguların az bir bölümü yeni mutasyonlardan kaynaklanmaktadır.<sup>4</sup> Oküler olmayan bulgular açık yarı, submukoza yarığı veya bizim olgumuzda olduğu gibi iki parçalı uvulaya kadar uzanan damak gelişim bozukluklarını içerebilir. İşitme kaybı, eklem hipermobilitesi ve diğer iskelet sistemi belirtileri görülebilir.<sup>3,5</sup>

Sistemik bulgular belirgin olmadığında, oftalmologlar tanıda önemli rol oynar. Bu, özellikle *COL2A1* geninin 2. eksonunda, ağırlıklı olarak oküler bulgulara ilerleyen bir fenotipe neden olan mutasyonlarda ortaya çıkar.<sup>1,6</sup> Bir göz hekimine başvuran hastaların çoğu tip 1 veya tip 2 Stickler sendromu hastası ve sıklıkla yüksek miyoplardır.<sup>7</sup>

Hastamız bir gözünde görme kaybına yol açan dış retina tabakalarında ilerleyici bozulma ile başvurdu. Periferik vasküler sızıntı (retinal kapillerit) ve koroidin muhtemelen kalın olduğu tespit edildi. Bu bulgular daha önce Stickler sendromunda tanımlanmamıştır ve hafif vasküler değişikliklerin bir sonucu olabilir. Retinal kapillerit daha önce CRB1 ile ilişkili retinal distrofi için tanımlanmıştır; yazarlar, modifiye edici genlerin etkisi dışlanmasa da, kapilleritin genç hastalarda hastalığın aktif fazına bağlı olabileceğini öne sürmüşlerdir.<sup>8</sup>

Hastamız ayrıca çocukluk çağında gelişen ve zamanla ilerleyen Stickler sendromunun karakteristik bir belirtisi olduğu bilinen radyal perivasküler pigmenter dejenerasyon ile başvurmuştur.<sup>2,6</sup> Hastamızda koni-rod fonksiyonunda progresif bozukluğu işaret eden anormal ERG kaydedilmiştir. Bu bulgu Stickler sendromunda daha önce tanımlanmıştır.<sup>1</sup>

Hastamız ayrıca bilateral fovea hipoplazisi ile başvurdu ve sol gözde görme iyi düzeydeydi. Yakın zamanda fovea hipoplazisi ile Stickler sendromu arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir.<sup>9,10</sup> Matsushita ve ark.<sup>9</sup> 2018 yılında Stickler sendromu tip 1 tanısı alan hastalarda fovea hipoplazisi düzeyini değerlendirdikleri çalışmalarında OKT görüntülerinde olguların %82'sinde hafif fovea hipoplazisi olduğunu ancak foveada iç retina tabakalarının tutulmadığını saptamışlardır.

Stickler sendromlu hastalarda fovea hipoplazisi yaygın olarak bildirilmemiştir çünkü olasılıkla bu hastalarda görme keskinliği oldukça yüksektir.<sup>11</sup> Son gelişmeler ve yüksek çözünürlüklü OKT görüntülemenin erişilebilirliği arttıkça, fovea çukuru yokluğunun her zaman görme keskinliğinin bozulmasına neden olmadığını göstermiştir.

Stickler sendromlu çocuklarda görme kaybı ve körlük klasik olarak retina dekolmanı varlığı ile ilişkilendirilmiştir.<sup>2,11</sup> Olgumuzda daha önce Stickler olgularında tanımlanmamış, retina dekolmanı olmadan, elipsoid bölgenin total kaybı ve dış retina tabakası atrofisine sekonder progresif görme kaybı mevcuttu. Arka üveit, enfeksiyon ve retina distrofisi gibi diğer olası tanılar ekarte edildi ve retina atrofisinin tesadüfi bir bulgu değil, daha önce tanımlanmamış Stickler sendromu ile ilişkili potansiyel bir oküler bulgu olduğu düşünüldü.

TED, doğru klinik tanıya ulaşmada ve karmaşık olgularda diğer genetik patolojileri ekarte etmede göz hekimlerine yardımcı yararlı bir yöntemdir.

**Hasta Onayı:** Alındı.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Konsept: A.N., A.K., J.L., V.M., R.A., C.Y., Dizayn: A.N., A.K., J.L., V.M., R.A., C.Y., Veri Toplama veya İşleme: A.N., A.K., J.L., V.M., R.A., C.Y., Analiz veya Yorumlama: A.N., A.K., J.L., V.M., R.A., C.Y., Literatür Arama: A.N., A.K., J.L., V.M., R.A., C.Y., Yazan: A.N., A.K., J.L., V.M., R.A., C.Y.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

## Kaynaklar

1. Donoso LA, Edwards AO, Frost AT, Ritter R, Ahmad N, Vrabc T, Rogers J, Meyer D, Parma S. Clinical variability of Stickler syndrome: role of exon 2 of the collagen COL2A1 gene. *Surv Ophthalmol.* 2003;48:191-203.
2. Parma ES, Korkko J, Hagler WS, 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.
3. Niffenegger JH, Topping TM, Mukai S. Stickler's syndrome. *Int Ophthalmol Clin.* 1993;33:271-280.
4. Snead MP, McNinch AM, Poulson AV, Bearcroft P, Silverman B, Gomersall P, Perfect V, Richards AJ. Stickler syndrome, ocular-only variants and a key diagnostic role for the ophthalmologist. *Eye (Lond).* 2011;25:1389-1400.
5. Hagler WS, Crosswell HH Jr. Radial perivascular chorioretinal degeneration and retinal detachment. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1968;72:203-216.
6. Stickler GB, Hughes W, Houchin P. Clinical features of hereditary progressive arthro-ophthalmopathy (Stickler syndrome): a survey. *Genet Med.* 2001;3:192-196.
7. Shapiro MJ, Blair MP, Solinski MA, Zhang DL, Jabbehari S. The importance of early diagnosis of Stickler syndrome: Finding opportunities for preventing blindness. *Taiwan J Ophthalmol.* 2018;8:189-195.
8. Murro V, Mucciolo DP, Sodi A, Vannozzi L, De Libero C, Simonini G, Rizzo S. Retinal capillaritis in a CRB1-associated retinal dystrophy. *Ophthalmic Genet.* 2017;38:555-558.
9. Matsushita I, Nagata T, Hayashi T, Kimoto, K, Kubota T, Ohji M, Kusaka S, Kondo H. Foveal hypoplasia in patients with stickler syndrome. *Ophthalmology.* 2017;124:896-902.
10. Zhou L, Xiao X, Li S, Jia X, Wang P, Sun W, Zhang F, Li J, Li T, Zhang Q. Phenotypic characterization of patients with early-onset high myopia due to mutations in COL2A1 or COL11A1: Why not Stickler syndrome? *Mol Vis.* 2018;24:560-573.
11. Kondo H. Foveal hypoplasia and optical coherence tomographic imaging. *Taiwan J Ophthalmol.* 2018;8:181-188.