

无视网膜脱离的儿童 Stickler 综合征 1 例并文献复习

卢松,夏逸帆,李子晔,魏菁

河南科技大学第一附属医院 眼科,河南 洛阳 471000

摘要:目的 探讨 Stickler 综合征儿童患者的临床表现、诊断思维、治疗方法及预后,以便对其进行早期诊断。方法 回顾性分析 1 例无视网膜脱离的 Stickler 综合征儿童患者的病历资料并复习相关文献进行总结,诉左眼视力下降伴视物变形 15 d 于我院就诊,经双眼 OCT、视野及眼底荧光素血管造影等检查,并行眼内液检查及基因测序检出 COL2A1 基因,变异位点 c.1597C>T/p.Arg533*(NM_001844.5),诊断为 Stickler 综合征 I 型,行视网膜激光光凝术及降眼压治疗。结果 治疗后患儿左眼矫正视力恢复至 0.5,眼压恢复正常。结论 儿童 Stickler 综合征早期治疗十分重要,对于符合相关临床表现的患儿,特别是 6 岁前就患有高度近视的,建议在初次怀疑该病时就进行基因检测,并做好预防治疗和定期多系统随访。

关键词:Stickler 综合征;COL2A1 基因;高度近视;视网膜脱离

中图分类号:R771.3 **文献标志码:**A **文章编号:**1673-3770(2024)03-0097-05

引用格式:卢松,夏逸帆,李子晔,等. 无视网膜脱离的儿童 Stickler 综合征 1 例并文献复习[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报,2024, 38(3):97-101. LU Song, XIA Yifan, LI Ziyue, et al. Stickler's syndrome in children without retinal detachment:a case report and literature review[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2024, 38(3):97-101.

Stickler's syndrome in children without retinal detachment:a case report and literature review

LU Song, XIA Yifan, LI Ziyue, WEI Jing

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471000, Henan, China

Abstract: Objective To investigate the clinical presentation, diagnosis, treatment, and prognosis of children with Stickler syndrome to enable early diagnosis. **Methods** We retrospectively analyzed and summarized the medical records of a child with Stickler syndrome without retinal detachment and reviewed the relevant literature. He presented to our hospital with a complaint of decreased visual acuity in the left eye with visual distortion for 15 days, and was examined by optical coherence tomography and visual field and fundus fluorescein angiography in both eyes. Intraocular fluid examination and gene sequencing detected the COL2A1 variant c.1597C>T/p.Arg533*(NM_001844.5), and he was diagnosed with Stickler syndrome type I. Retinal laser photocoagulation and intraocular pressure (IOP) lowering treatment were performed. **Results** After treatment, the child's visual acuity in the left eye returned to 0.5 and his IOP returned to normal. **Conclusion** Early treatment of Stickler syndrome in children is important. Genetic testing in any child for whom Stickler syndrome is suspected, as well as preventive treatment and regular multisystem follow-up, is recommended for patients who fit the relevant clinical picture, especially if they have high myopia before the age of 6 years.

Key words: Stickler syndrome; COL2A1 gene; High myopia; Retinal detachment

Stickler 综合征是一种多系统结缔组织疾病,1965 年 Gunnar^[1]首次描述,它是一种全身性的胶原形成障碍,发病率为 1:7 500~1:10 000,常染色体显性遗传^[2],主要病变表现于眼部(95%),面部(84%)、听觉(70%)、肌肉骨骼(90%),迄今报道了 6 种不同的遗传类型,80%~90%为 I 型,主要由 COL2A1(80%)基因突变引起。为提高对该病的临床认识和诊断水平,现回顾性分析我科收治的一例

儿童 Stickler 综合征患者,总结其临床资料并复习相关文献报告如下。

1 病历资料

患者,男,10 岁 9 个月,因左眼视力下降伴视物变形 15 d 就诊于我院,4 岁时发现双眼近视,左眼为高度近视,既往 6 岁时发现双眼近视、弱视,具体视力、眼轴不详,行红闪、光刷、三色光、格栅等训练后,

8 岁验光:右眼 0.3(-3.25 DS/-2.50 DC * 201.0°),左眼 0.05(-7.00 DS/-2.75 DC * 1750.8°),弱视基本矫正,视功能正常,无听力障碍,母亲自幼双眼高度近视,可矫正致 1.0,无其他全身表现,父母非近亲婚配。

面部无发育不良,无面中裂病史,脊柱、各关节活动度正常。眼科检查:验光:右眼 0.25(-3.75 DS/-4.00 DC * 15 矫正 0.8),左眼 0.05(-7.00 DS/-4.00 DC * 170 矫正 0.2);双眼散光较前增加,右眼近视稍加重,曲率:右眼:K1:39.47 D;K2:42.67 D;左眼:K1:40.27 D;K2:43.27 D;眼轴:右眼:26.15 mm,左眼:26.76 mm;左眼眼轴较右眼长,曲率较右眼大,眼压:右眼:3.192 kPa(24 mmHg);左眼:5.054 kPa(38 mmHg),右眼前节大致正常,左眼先天性象限型板层晶状体混浊(图 1)。

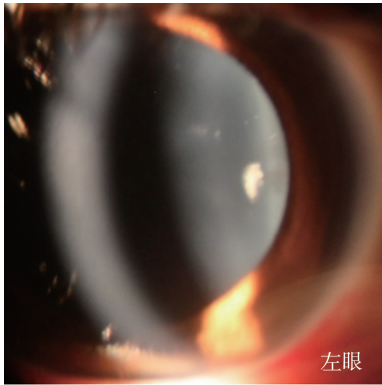


图 1 左眼前节照相
Figure 1 Left anterior segment photography

双眼眼底见视网膜前薄纱样物质,无视盘小凹,无视杯,上下血管的形态不对称,右眼颞上、左眼颞下分支大血管迂曲,部分血管水平或倾斜穿过中央凹附近的毛细血管,并且可见明显增多的血管分支(直径约 500 μm)从视盘向黄斑伸出,距离中心凹小于 0.08 mm(图 2)。广角眼底彩照可见双眼周边视网膜大面积变形区(图 3)。眼底荧光素血管造影检查显示双眼动静脉充盈时间可,鼻侧周边局部血管粗细不均,管壁着染,下方荧光积存,晚期视盘高荧光,可见明显增多的血管分支从视盘向黄斑伸出,呈毛刷样改变(图 4)。光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)检查结果显示双眼黄斑区视网膜发育不良,中心凹形态较浅,黄斑中心凹内层视网膜未完全退化;双眼视盘 C/D<0.3,视盘周围视网膜明显萎缩变薄。光学相干断层扫描血管成像(optical coherence tomography angiography, OCTA)显示双眼中央凹周围毛细血管未见明显异常。眼部 AB 超声检查结果显示左眼视网膜前可见条带状中

低回声(图 5);眼部超声生物显微镜(ultrasound biomicroscope, UBM)显示双眼前房深度分别为右眼 2.82 mm,左眼 3.11 mm,双眼各方向房角均开放。房角镜下也可以看到双眼房角开放,色素 IV 级。静态阈值视野检查前充分对患儿做好指导工作,多次检查后取假阳性、假阴性误差最小的结果显示右眼视野大致正常,左眼视野存在散在相对暗点。静脉抽血化验结果显示病毒、免疫、炎症相关指标未见明显异常。

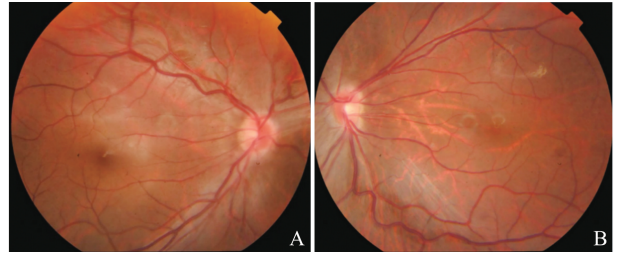


图 2 双眼彩色眼底像(A 右眼/B 左眼)
Figure 2 Color fundus images of both eyes (A right eye/B left eye)

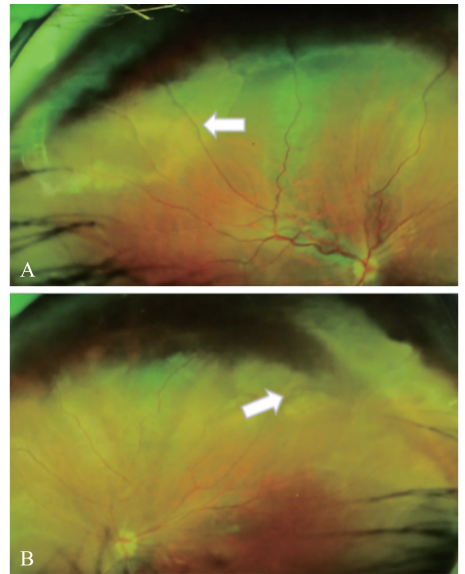


图 3 广角眼底彩照(A 右眼/B 左眼)
Figure 3 Wide angle fundus color photography (A right eye/B left eye)

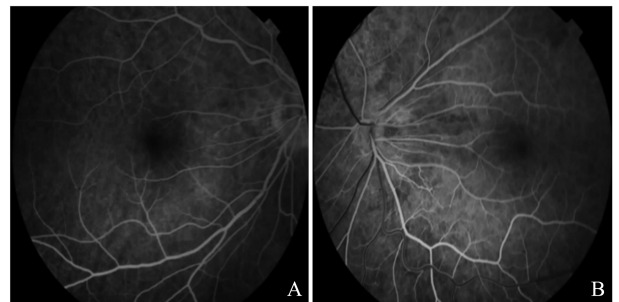


图 4 双眼眼底荧光素血管造影(A 右眼/B 左眼)
Figure 4 Bilateral fundus fluorescein angiography (A right eye/B left eye)

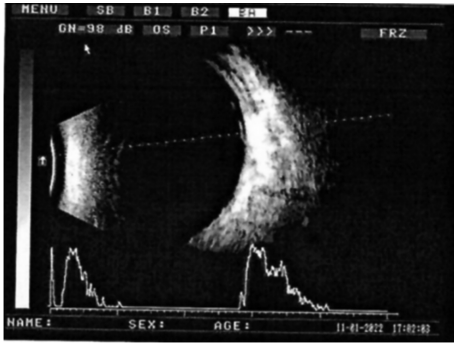


图 5 左眼 AB 超

Figure 5 Left eye AB ultrasound

为排除眼内病变是由炎症所致,获得本人及家属知情同意后,做好相关术前准备工作预防感染等,在千级层流手术室行左眼玻璃体腔穿刺抽液术采集左眼玻璃体液做眼内液检查,结果显示:IL-10/IL-6 比值、IL-6、IL-8、IL-10 滴度均在正常范围,提示眼内活动性炎症不明显。为明确诊断,采集患儿静脉血,提取基因组 DNA 进行基因检测,结果显示先证者检出 COL2A1 基因,变异位点 c.1597C>T/p.Arg533* (NM_001844.5),为杂合变异,该变异在 ClinVar 数据库收录为致病变异,星级 2 星,该变异在 HGMD 数据库收录为致病突变,经分析发现该变异遗传自母亲。依据 ACMG 标准,判定该变异的致病性为致病,综合临床表现及基因检测结果该先证者诊断为 Stickler 综合征 I 型。

2 讨论

Stickler 综合征的典型表现为:①75% 患者 <6 岁时发现高度近视,但近视度数稳定,进展缓慢^[3-4]。②患者均会出现玻璃体形态异常或凝胶结构异常^[5],表现为膜型或念珠型异常。③放射状血管旁视网膜变性、后极部脉络膜视网膜萎缩、周边部视网膜格子样变性。④视网膜裂孔和孔源性网脱:此为该病最严重的并发症^[6],60% 会发生视网膜脱离,75% 是双侧的,多发生于后极部视网膜变性区,且多为多发的大裂孔。反复的网脱可导致不可逆转的视力丧失,甚至失明。⑤其他症状有先天性白内障、由于虹膜突延长或虹膜根部发育不全引起的先天性房角异常所致青光眼、葡萄膜炎等。

Stickler 综合征患者视网膜脱离的风险是伴随终生的,但大多发生在 10~30 岁,是遗传性儿童视网膜脱离的常见原因,视网膜脱离通常需要多次手术治疗,复发率高,视力预后总体较差^[2],80% 的患者在 7~8 年内平均需要 3 次手术治疗,对于 Stickler 综合征的孔源性视网膜脱离的预防治疗,目前尚无共识或既定的指导方针,但有报道显示^[3],预防措

施如 360° 冷凝、激光光凝或巩膜扣带术等可产生牢固的脉络膜-视网膜粘连,从而潜在的防止视网膜裂孔和网脱的发展,Khanna 等^[3]报告了上述预防措施具有统计学意义,且具有长期良好的安全性,但仍然没有达成共识,故早期发现和诊断是至关重要的。

本病例患者左眼白内障是 Stickler 综合征特征性的先天性象限型板层晶状体混浊,如果存在则可能成为诊断标志之一。且患者双眼房角色素 IV 级,怀疑虹膜根部发育不全引起的先天性房角异常,或既往有葡萄膜炎病史致色素膜炎反应,继发青光眼。既往有报道过一些 Stickler 综合征患者会有先天性房角异常,或由视网膜脱离、增殖性玻璃体视网膜病变引起房角阻塞,继发慢性进行性闭角型青光眼^[7],但如本病例明确严重色素沉着堵塞房角致开角型青光眼未见报道。

通过 OCT 发现本患者的黄斑中心凹内层视网膜未完全退化,中心凹形态较浅,据 Matsushita 等^[4]研究 39 例 Stickler 患者有 32 例(82%) 都持续存在与本病例类似的轻度中心凹发育不良,OCT 同样显示黄斑中心凹有内层视网膜未完全退化,黄斑中心凹均较浅,然而该研究发现,内层视网膜厚度与视力和近视程度无显著相关性,根据 Matsushita 的研究,正常成人 IRL 平均厚度为 7 μm ,Stickler 患者平均为 46.4 μm ,本例患者为 42.5 μm ,正常成人 ORL 平均厚度为 150 μm ,Stickler 患者平均为 183 μm ,本例患者为 183 μm ,正常成人 IRL/pIRL 平均为 0.05,Stickler 患者平均为 0.34,本例患者为 0.23,正常成人 ORL/pORL 平均为 1.44,Stickler 患者平均为 1.53,本例患者为 1.59。结合其他文献相关数据分析,符合典型的 Stickler 综合征黄斑中心凹发育不全的表现,内层视网膜厚度与视力和近视程度无显著相关性。Navarrete 等^[8]也发现了类似情况,原因尚未确定,这可能是由于遗传缺陷导致的胶原表达减少影响了中心凹的发育,而这一特点是此病大多数综述都未曾提及的。

Xerri 等^[9]研究发现一些 Stickler 综合征患者视盘周围弥漫性脉络膜视网膜萎缩,该研究的 2 例患者的视盘周围萎缩面积分别为 3.35 mm^2 和 15.44 mm^2 ,表明视盘周围视网膜萎缩可以为网脱前的 Stickler 综合征的确诊提供诊断思路。

患者双眼眼底黄斑旁可见明显增多的血管分支从视盘向黄斑伸出,造影呈毛刷样改变,此现象并未在文献中查到相关描述,需进一步收集病例资料评估完善。患者早期左眼黄斑中心凹神经上皮下可见裂隙,10 d 后复查裂隙消失,考虑患者左眼视力下降

原因为高度近视黄斑牵拉综合征,裂隙消失后视力稍有提升,视物变形好转,这与玻璃体膜型变性可能有关,患者周边视网膜大量变性区,未见裂孔及网脱情况,已行视网膜激光光凝术将变性区封闭,眼底稳定,右眼 0.25(-3.75 DS/-4.00 DC * 15 0.8)、左眼 0.06(-7.00 DS/-4.00 DC * 170 0.5),右眼 16 mmHg、左眼 15 mmHg(持续降眼压药物点眼治疗),告知家属患者为极高风险网脱人群,需定期复查眼底,根据变性区范围变化适时补打激光,预防裂孔出现及网脱发生,当地医院每周复查眼压,控制眼压稳定,适时调整降眼压用药,预防视神经萎缩,若患者控制眼压平稳及视网膜在位,预计目前视力可持续稳定。

Stickler 综合征表现还有:①特征性面部特征,如腭裂、悬雍垂裂、颧骨发育不良、鼻梁宽扁、下颌后缩等;②75%的患者早发的非进行性的轻度高频感音神经性听力损失^[10];③骨关节异常,如脊柱发育异常、脊椎滑脱或畸形、出现慢性背痛、骨关节肥大、关节过度活动等。尚无统一的临床诊断标准,有些患者亚群具有很少或没有全身特征,只有眼部病变,若没有全身受累,患者常常会被误诊或完全漏诊,直到出现视网膜脱离,故当全身体征不明显时,眼科医生在诊断中起主要作用^[11]。

Stickler 综合征相关胶原基因可分为 6 个亚型^[5,10-11],COL2A1、COL11A1、COL11A2 基因突变分别致 I、II、III 型,属于常染色体显性遗传,50%遗传概率;COL9A1、COL9A2、COL9A3 基因突变分别致 IV、V、VI 型,属于常染色体隐性遗传,25%遗传,50%携带,25%不受影响。这些胶原基因主要决定的是细胞外基质的胶原成分,对于眼部、口面部、关节、椎间盘及听力的发育各自有其独特的作用,同时也相互关联^[12]。约 80%~90%的 Stickler 综合征为 I 型(STL1, OMIM 108300),是由于 I 型胶原蛋白的编码基因 COL2A1 发生突变(框移突变、碱基置换)所致。这些突变常导致基因编码提前终止,产生异常的 I 型胶原纤维,而相对应的结缔组织则表现出典型的 Stickler 综合征^[13]。

I 型(STL1):突变位于 COL2A1 上,表现为 I 型的玻璃体异常(膜型),表现为晶状体后间隙残留的玻璃体凝胶被褶皱的膜包围,反复网脱风险高,较轻微的听力损失。又分为:

I 型 A:发生于 COL2A1 的外显子 2 的突变,因外显子 2 转录产物的 II 型胶原蛋白主要存在于玻璃体中,故只有眼部表现,而无全身表现。I 型 B:COL2A1 上外显子 2 以外的突变,有眼部表现和全身特征。II 型(STL 2):突变位于 COL11A1,表现

为 II 型玻璃体异常(串珠型),表现为遍布整个玻璃体腔的稀疏和不规则增厚的纤维束,临床表现包括眼部表现和严重听力损失等全身特征。III 型(STL3):突变位于 COL11A2,头面部和关节症状以及听力损失,但无眼部发现。IV、V、VI 型:突变位于 COL9A1-3;有眼部表现和全身特征。

Stickler 综合征需与以下疾病进行鉴别^[14]:Wagner 综合征、Goldmann-Favre 综合征、侵蚀性玻璃体视网膜病变(erosive vitreoretinopathy, ERVR)等,Wagner 综合征又名遗传性玻璃体视网膜变性,表现为玻璃体浓缩、混浊、膜状物形成、视网膜色素性改变、视网膜血管改变、近视、白内障等,但可以只有眼部表现,且早期可有夜盲、视野缺损等;Goldmann-Favre 综合征:早期夜盲、视力进行性下降、视网膜色素改变及玻璃体的退行性改变、白内障,但会出现视网膜或黄斑劈裂、黄斑水肿;ERVR 患者:夜盲、视野变小、电生理异常为特征表现,但没有全身表现;ERVR 与 Wagner 综合征的临床症状非常相似,但其视网膜脱离的发病率远高于 Wagner 综合征。

本文报道了 1 例未出现视网膜脱离的、无全身表现的儿童 Stickler 综合征,鉴于目前 Stickler 综合征已具有确诊意义的基因检测方法,建议在初次怀疑该病时进行基因检测,6 岁前高度近视是一个关键标志,需研究患者的近视特征,进一步基因排查,如果发现 COL2A1 杂合变异,必要的预防治疗和定期多系统随访是必不可少的,确诊后每年应至少 1 次详尽的眼部、听力、脊柱、关节等系统评估^[15],预防出现视网膜脱离等严重问题,一旦出现也应做好术前检查并选择合适的手术方式积极治疗^[16-17]。早期教育计划应制定在视网膜脱离出现前,积极识字和运算,给与盲文使用指导、听力障碍指导,行动训练、适应性生活技能等。

参考文献:

- [1] Boothe M, Morris R, Robin N. Stickler syndrome: a review of clinical manifestations and the genetics evaluation [J]. *Journal of Personalized Medicine*, 2020, 10(3): 105. doi:10.3390/jpm10030105
- [2] Coussa RG, Sears J, Traboulsi EI. Stickler syndrome [J]. *Current Opinion in Ophthalmology*, 2019, 30(5): 306-313. doi:10.1097/icu.0000000000000599
- [3] Khanna S, Rodriguez SH, Blair MA, et al. Laser prophylaxis in patients with stickler syndrome [J]. *Ophthalmology Retina*, 2022, 6(4): 263-267. doi:10.1016/j.oret.2021.11.001
- [4] Matsushita I, Nagata T, Hayashi T, et al. Foveal hypoplasia in patients with stickler syndrome [J]. *Ophthalmol-*

- ogy, 2017, 124(6): 896-902. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.01.046
- [5] Ortiz-Salvador M, Montero-Hernández J, Freiría-Barreiro R. Hypoplastic vitreous in stickler syndrome[J]. *JAMA Ophthalmology*, 2021, 139(9): e213312. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2021.3312
- [6] Wang DD, Gao FJ, Hu FY, et al. Mutation spectrum of stickler syndrome type I and genotype-phenotype analysis in east asian population: a systematic review[J]. *BMC Medical Genetics*, 2020, 21(1): 27. doi: 10.1186/s12881-020-0963-z
- [7] Stallworth JY, Schallhorn JM, Oatts JT. Phacolytic glaucoma in an adult with stickler syndrome[J]. *Ophthalmology Glaucoma*, 2022, 5(4): 435. doi: 10.1016/j.ogla.2022.04.001
- [8] Navarrete A, Kimchi A, Levy J, et al. Progressive visual loss without retinal detachment in stickler syndrome: an uncommon and novel presentation[J]. *Turkish Journal of Ophthalmology*, 2020, 50(6): 387-389. doi: 10.4274/tjo.galenos.2020.33858
- [9] Xerri O, Bernabei F, Philippakis E, et al. Choroidal and peripapillary changes in high myopic eyes with Stickler syndrome[J]. *BMC Ophthalmology*, 2021, 21(1): 2. doi: 10.1186/s12886-020-01777-3
- [10] Acke FRE, De Leenheer EMR. Hearing loss in stickler syndrome: an update[J]. *Genes*, 2022, 13(9): 1571. doi: 10.3390/genes13091571
- [11] Nixon TRW, Richards AJ, Martin H, et al. Autosomal recessive stickler syndrome[J]. *Genes*, 2022, 13(7): 1135. doi: 10.3390/genes13071135
- [12] 黄星星, 刘果, 高茹心, 等. — Stickler 综合征家系的临床特征及分子遗传学分析[J]. *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2021, 23(3): 215-221. doi: 10.3760/cma.j.cn115909-20200607-00244
- HUANG Xingxing, LIU Guo, GAO Ruxin, et al. Clinical characteristics and molecular genetic analysis of a family with stickler syndrome[J]. *Chinese Journal of Optometry Ophthalmology and Visual Science*, 2021, 23(3): 215-221. doi: 10.3760/cma.j.cn115909-20200607-00244
- [13] Nixon TRW, Richards AJ, Martin H, et al. Autosomal recessive stickler syndrome[J]. *Genes*, 2022, 13(7): 1135. doi: 10.3390/genes13071135
- [14] 吴志中, 闫博婧, 崔卉, 等. Stickler 综合征一例[J]. *中国实用眼科杂志*, 2017, 35(2): 218-220. doi: 10.3760/cma.j.issn.1006-4443.2017.02.033
- WU Zhizhong, YAN Bojing, CUI Hui, et al. A case of Stickler syndrome[J]. *Chinese Journal of Practical Ophthalmology*, 2017, 35(2): 218-220. doi: 10.3760/cma.j.issn.1006-4443.2017.02.033
- [15] Alexander P, Snead MP. Prevention of blindness in stickler syndrome[J]. *Genes*, 2022, 13(7): 1150. doi: 10.3390/genes13071150
- [16] 周怀胜, 梁婉玲, 郎海波, 等. 超广角眼底照相在孔源性视网膜脱离患者术前检查的临床应用[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2021, 35(3): 96-99. doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2020.378
- ZHOU Huaisheng, LIANG Wanling, LANG Haibo, et al. Clinical application of the ultra-widfield laser ophthalmoscope to the preoperative examination of patients with rhegmatogenous retinal detachment[J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2021, 35(3): 96-99. doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2020.378
- [17] 鹿文瑞, 严端, 许诺. 25G 玻璃体切除治疗上方孔源性视网膜脱离的疗效[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2021, 35(6): 89-91. doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2020.220
- LU Wenrui, YAN Duan, XU Nuo. Surgical clinical treatment outcomes of 25 gauge vitrectomy for superior rhegmatogenous retinal detachment with air tamponade[J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2021, 35(6): 89-91. doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2020.220

(编辑:王磊)