

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Sticklerův syndrom

Bakalářská práce

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2018/2019

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Kateřina Divišová**
Osobní číslo: **C18394**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Téma práce: **Sticklerův syndrom**
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

1. Seznamte se s literaturou týkající se problematiky Sticklerova syndromu
2. Informace přehledně zpracujte, zaměřte se na diagnostiku a možnou terapii této nemoci
3. Z údajů získaných v odborné literatuře vyvodte závěry

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Vedoucí bakalářské práce: **prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **21. prosince 2018**
Termín odevzdání bakalářské práce: **4. července 2019**

L.S.

prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2019

Prohlašuji:

Práci s názvem Sticklerův syndrom jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury. Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 10. 2. 2020

Kateřina Divišová

Poděkování

Děkuji prof. Mgr. Romanovi Kand'árovi, Ph.D., za odborné vedení a cenné rady při vypracování bakalářské práce.

ANOTACE

Sticklerův syndrom je skupina dědičných poruch pojivové tkáně charakterizovaných výraznými rysy obličeje, abnormalitami očí, ztrátou sluchu a problémy s klouby. Příznaky Sticklerova syndromu se mohou lišit, ale zahrnují krátkozrakost, odchlípení sítnice, nedostatečný rozvoj středu obličeje a rozvoj artritidy v mladém věku. Sticklerův syndrom je způsoben genetickými změnami v jednom ze šesti genů, COL2A1, COL11A1, COL11A2, COL9A1, COL9A2 nebo COL9A3. Syndrom může být děděn autozomálně dominantním nebo autozomálně recesivním způsobem.

KLÍČOVÁ SLOVA

Sticklerův syndrom, dědičnost, kolagen

TITLE

Stickler syndrome

ANNOTATION

Stickler syndrome is a group of hereditary connective tissue disorders characterized by distinctive facial features, eye abnormalities, hearing loss, and joints problems. The symptoms of Stickler syndrome may vary but include near-sightedness (myopia), retinal detachment, underdevelopment of the middle of the face, and the development of arthritis at a young age. Stickler syndrome is caused by genetic changes in one of six genes, COL2A1, COL11A1, COL11A2, COL9A1, COL9A2, or COL9A3. The syndrome can be inherited in an autosomal dominant or autosomal recessive manner.

KEYWORDS

Stickler syndrome, heredity, collagen

OBSAH

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK.....	8
SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK.....	9
ÚVOD.....	11
1 STICKLERŮV SYNDROM.....	12
1.1 Typy Sticklerova syndromu.....	12
1.2 Kolagen.....	13
1.3 Historie Sticklerova syndromu.....	14
1.4 Diagnóza Sticklerova syndromu.....	14
2 KLINICKÉ PROJEVY STICKLEROVA SYNDROMU.....	16
2.1 Projevy u oka při Sticklerově syndromu.....	16
2.1.1 Sklivec.....	16
2.1.2 Odchlípení sítnice.....	18
2.1.3 Myopie.....	18
2.1.4 Katarakta.....	19
2.1.5 Glaukom.....	20
2.2 Orofaciální projevy Sticklerova syndromu.....	21
2.2.1 Rozštěp patra.....	21
2.2.2 Submukózní rozštěp.....	21
2.3 Sluchové projevy.....	22
2.4 Muskuloskeletální projevy.....	23
2.5 Kardiovaskulární projevy.....	24
2.5.1 Prolaps mitrální chlopně.....	24
3 PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKA.....	26
4 DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA.....	27
5 MOLEKULÁRNĚ-BIOLOGICKÁ ANALÝZA.....	28
5.1 Polymerázová řetězová reakce.....	28

5.2	Sekvenování nové generace.....	29
5.3	Mnohonásobná amplifikace závislá na ligaci sond.....	30
5.4	Protein truncation test.....	30
6	DIFERENCIÁLNÍ DIAGNÓZA.....	31
6.1	Vitreoretinopatie.....	31
6.2	Vysoká myopie.....	31
6.3	Vitreoretinální degenerace typu „snowflake“.....	32
6.4	Pierre-Robinova sekvence.....	32
6.5	Binderův syndrom (maxillonasální dysplazie).....	32
6.6	Spondyloepifyzární dysplazie.....	32
6.7	Spondyloperiferální dysplazie.....	32
6.8	Kniestova dysplazie.....	33
7	LÉČBA.....	34
7.1	Léčba projevů na oku.....	34
7.2	Léčba orofaciálních a sluchových projevů.....	35
7.3	Léčba muskuloskeletárních projevů.....	35
7.4	Léčba kardiovaskulárních projevů.....	35
	ZÁVĚR.....	37
	POUŽITÁ LITERATURA.....	38

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

Obrázek 1 – Sklivcová anomálie I. typu.....	16
Obrázek 2 – Sklivcová anomálie II. typu.....	17
Obrázek 3 – Normální sklivec.....	17
Obrázek 4 – Odchlípení sítnice.....	18
Obrázek 5 – Rozdíl mezi krátkozrakým a zdravým okem.....	19
Obrázek 6 – Rozdíl mezi zdravým okem a očima s šedým zákalem.....	20
Obrázek 7 – Zelený zákal.....	20
Obrázek 8 – Rozštěp patra.....	21
Obrázek 9 – Submukózní rozštěp.....	22
Obrázek 10 – Ztráta sluchu u jednotlivých typů STL.....	23
Obrázek 11 – Arachnodaktylie.....	24
Obrázek 12 – Hypermobilita kloubu.....	24
Obrázek 13 – Schéma polymerázové řetězové reakce.....	29

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

DNA	deoxyribonukleová kyselina
MLPA	mnohonásobná amplifikace závislá na ligaci sond (z angl. multiplex ligation-dependent probe amplification)
NGS	sekvenování nové generace (z angl. next-generation sequencing)
OSMED	otospondylomegalepifyzeální dysplazie
PCR	polymerázová řetězová reakce (z angl. polymerase chain reaction)
PRS	Pierre-Robinova sekvence
PTT	protein truncation test
RT-PCR	polymerázová řetězová reakce spojená s reverzní transkriptázou
SED	spondyloepifyzární dysplazie
STL	Sticklerův syndrom
Taq	<i>Thermus aquaticus</i>
VCAN	gen, jehož produktem je versikan, chondroitinsulfátproteoglykan

ÚVOD

Sticklerův syndrom je porucha pojivové tkáně, která je způsobená mutacemi v různých kolagenových genech, COL2A1, COL11A1, COL11A2, COL9A1, COL9A2, a je charakterizován očními, sluchovými, orofaciálními a muskuloskeletálními projevy. V současné době je tento syndrom v povědomí především mezi genetiky, oftalmology a pediatri, avšak minimálně mezi laickou veřejností. V některých zemích, jako jsou Spojené státy americké nebo Velká Británie, existují organizace, které se Sticklerovým syndromem zabývají a nabízí těmto lidem pomoc. V České republice je možné využít služeb České asociace pro vzácná onemocnění, která si mimo to klade za cíl zlepšit informovanost o této nemoci a kvalitu léčby tvorbou center pro různé typy vzácných onemocnění.

Cílem této práce je poukázat na existenci této choroby, její diagnostiku, léčbu a seznámit s riziky, která mohou nastat v případě pozdního odhalení.

1 STICKLERŮV SYNDROM

Sticklerův syndrom je autozomálně dominantní porucha syntézy kolagenu, což má za následek charakteristické abnormality sklivce s proměnlivou mírou abnormalit v oblasti středu obličeje, hluchotou a artritidou (Stickler *et al.*, 1965). Onemocnění je obvykle spojeno s vysokou krátkozrakostí, která je vrozená a neprogresivní. Existuje značné riziko odchlípení sítnice a je nejčastější dědičnou příčinou odchlípení rhyematogenní sítnice v dětství.

Děti, které jsou postiženy Sticklerovým syndromem mají obvykle plochý obličej, propadlý nosní můstek, krátký nos a mikrognatii, jedna nebo obě čelisti jsou abnormálně malé (Snead *et al.*, 1999). Až u 25 % novorozenců je přítomen rozštěp patra, tyto funkce se s věkem stávají méně výraznými. U některých pacientů je omezena pohyblivost, která se s věkem snižuje a také se vyskytuje degenerativní artropatie s proměnlivou závažností, která se objevuje ve 3. - 4. roce života. Bolest kloubů různého rozsahu je pro toto onemocnění typická a postižení jí trpí po celý život. Ve středním věku je u některých pacientů nutná kloubní náhrada v oblasti kolen a kyčlí (Hughes, 2006).

1.1 Typy Sticklerova syndromu

Sticklerův syndrom I. typu (STL 1) je zodpovědný přibližně za 75 % hlášených případů a představuje širokou škálu příznaků postihující zrak, sluch, vzhled obličeje, patro a pohybový aparát (Snead *et al.*, 1994). Mezi příznaky typické pro STL 1 patří sklivcové anomálie, odchlípení sítnice, hluchota, artropatie a rozštěp patra. Riziko slepoty je vysoké (Snead *et al.*, 2020). K mutacím dochází v genu COL2A1 na chromozomu 12q13.11 (Sangiorgi *et al.*, 1984). Tyto mutace způsobují ztrátu funkce genu COL2A1. Dědičnost pro STL 1 je autozomálně dominantní (Snead *et al.*, 1994).

Sticklerův syndrom II. typu (STL 2) se vyskytuje v důsledku mutací genu COL11A1 na chromozomu 1p21 (Sirko-Osadsa *et al.*, 1996). Pacienti s Marshallovým syndromem mohou mít také mutace genu COL11A1, ale pacienti se Sticklerovým syndromem mají mírnější fenotyp s méně výrazným dysmorfismem obličeje (Shanske *et al.*, 1997). Pacienti mají méně výrazné zploštění obličeje a nosní můstek je lépe vyvinutý. Krátkozrakost a odchlípení sítnice nejsou vždy přítomny. Katarakta a ztráta sluchu jsou častější u STL 2 než u STL 1. Dědičnost je autozomálně dominantní (Poulson *et al.*, 2004).

Sticklerův syndrom III. typu (STL 3) byl popsán jako monokulární forma Sticklerova syndromu, což znamená, že nepostihuje oči. Postihuje pouze klouby a sluch (Spranger, 1998).

Je způsoben mutacemi genu COL11A2 na chromozomu 6q21.3 (Hanson *et al.*, 1989). Dědičnost je autozomálně dominantní. Tato forma je nyní považována za heterozygotní oto-spondylo-megaepifyzeální dysplazii (OSMED, z angl. Oto-Spondylo-Mega Epiphyseal Dysplasia). Jedná se o poruchu sluchu, stigmatizace, epifyzeální dysplazii, anomálii obratlů a zkrácení dlouhých částí končetin (Giedion *et al.*, 1982).

Mutace v genu COL9A1, který se nachází na chromozomu 6q13, byla poprvé identifikována ve třech hlášených rodinách v Turecku a Maroku se Sticklerovým syndromem IV. typu. (STL 4). Typickými příznaky poškození očí pro STL 4 jsou katarakta, krátkozrakost, odchlípení sítnice. Časté jsou rozštěpové vady, senzorineurální ztráta sluchu a arthropatie zhoršující se s věkem (Snead *et al.*, 2020). Dědičnost je autozomálně recesivní (Van Camp *et al.*, 2006; Nikopoulos *et al.*, 2011).

Sticklerův syndrom V. typu (STL 5) je způsoben mutací genu COL9A2 na chromozomu 1p34. STL 5 je charakterizován krátkozrakostí, odchlípením sítnice, mírnou až středně závažnou senzorineurální ztrátou sluchu, krátkou postavou v dětství a absencí rozštěpu patra. Dědičnost je autozomálně recesivní (Baker *et al.*, 2011).

1.2 Kolagen

Kolagen je nejčastěji se vyskytujícím proteinem u savců. V lidském sklivci jsou tři hlavní typy kolagenu, kolagen II, IX a XI. O mutacích genů, kódující všechny tři fibrilární kolageny, je známo, že způsobují Sticklerův syndrom, ale většina je způsobena defekty hlavní strukturální složky, kolagenu typu II. Všechny molekuly kolagenu obsahují trimer 3- α peptidových řetězců. Ty mohou být identické (homotrimer), jako v kolagenu typu II, konstruované ze tří polypeptidových řetězců kolagenu typu II. Alternativně se mohou lišit (heterotrimery) jako u kolagenu typu XI, který má tři rozdílné peptidové řetězce. V obou případech aminokyselinová sekvence v každém z α řetězců přispívajících k trojitě šroubovici odpovídá vysoce konzervované opakující se tripletové sekvenci, přičemž glycin, nejmenší aminokyselina, zaujímá každou třetí pozici. Tento opakující se motiv je považován za nezbytný pro správnou trimerizaci polypeptidových řetězců během sestavování trojitě spirálové domény a konstrukce zralé molekuly kolagenu.

Konvence stanovuje, že typy kolagenu jsou označeny římskými číslicemi. Oproti tomu geny, které je kódují, jsou značeny arabskými číslicemi a velkými písmeny. Z toho je patrné, že kolagen typu II (homotrimer) je kódován pouze jedním genem COL2A1 (COL = kolagen; 2 = typ II, A1 = a1 peptid), který je umístěn na dlouhém raménku chromozomu 12.

Kolagen typu XI je heterotrimer tvořený třemi různými řetězci, z nichž každý je kódován jiným genem: COL11A1, COL11A2 a COL2A1. Kolagen typu IX je také heterotrimer tvořený třemi různými složenými řetězci kódovanými třemi různými geny: COL9A1, COL9A2 a COL9A3. Typ XI je exprimován v různých formách a různých tkáních. Zatímco $\alpha 1$ řetězec kolagenu typu XI je exprimován v tkáni oka i chrupavky, $\alpha 2$ řetězec je převážně exprimován v nekulární (chrupavkové) tkáni. Defekty $\alpha 2$ proteinu tedy vedou k artropatii s neovlivněným nebo normálním fenotypem oka, zatímco defekty $\alpha 1$ proteinu povedou k „plnému“ Sticklerovu syndromu ovlivňujícímu organizaci jak oka, tak i kostry.

V extracelulární matrix se molekuly kolagenu spojují za vzniku heterotypních (složených z více než jednoho typu kolagenu) fibril. Ve sklivci jsou kolagenové fibrily složeny hlavně z molekul kolagenu typu II uspořádaných kolem jádra kolagenu typu XI. Tyto kolagenové fibrily typu II/XI jsou spojeny s dalšími složkami extracelulární matrix a částečně kolagenem typu IX (Snead *et al.*, 2011).

1.3 Historie Sticklerova syndromu

Sticklerův syndrom je pojmenován po Dr. Sticklerovi (1925-2010), který v roce 1960 vyšetřoval dvanáctiletého chlapce na klinice Mayo v Minnesotě, USA. Chlapec měl zvětšené klouby a trpěl krátkozrakostí. Jeho matka byla slepá. Stickler zjistil, že existují i další členové rodiny s podobnými příznaky. S kolegy pracoval na definici jeho zdravotního stavu a výsledky byly zveřejněny roku 1965. Stickler onemocnění předběžně pojmenoval jako dědičná arthro-oftalmopatie (Stickler *et al.*, 1965). V roce 1965, kdy Stickler definoval stav, nebylo ještě možné diagnostikovat a klasifikovat poruchu, neboť zde byly společné znaky s již existujícím Wagnerovým a Marshallovým syndromem. Později bylo prokázáno, že většina pacientů s těmito poruchami trpí Sticklerovým syndromem (Opitz *et al.*, 1972).

1.4 Diagnóza Sticklerova syndromu

Sticklerův syndrom je relativně vzácným onemocněním s frekvencí výskytu 1:7500 pro Evropu a Spojené státy (Goldenberg, 2015). Pokud má jeden z rodičů Sticklerův syndrom, pro každé dítě existuje 50% šance, že onemocnění zdědí a stejně tak existuje 50% šance, že zdědí pracovní kopii genu, což znamená, že Sticklerův syndrom mít nebude. Ve vzácných případech může mít pacient autozomálně dominantní formu onemocnění, ačkoliv nikdo v rodině jím netrpí. To může být způsobeno tím, že pacient zdědil od rodiče genetickou změnu, ale rodič nikdy nebyl diagnostikován, protože má pouze mírné příznaky (Robin *et al.*, 2000).

V současné době se Sticklerův syndrom diagnostikuje molekulárně biologickými metodami, dříve však byla diagnostika založena pouze na posouzení lékaře. Pro oftalmologa je spojení klinické a molekulárně genetické analýzy zvláště důležité vzhledem k nově se objevujícím vadám očí (Richards *et al.*, 2000b).

2 KLINICKÉ PROJEVY STICKLEROVA SYNDROMU

Závažnost Sticklerova syndromu je různá, a to i v rodině, pacienti mají celou řadu příznaků. To způsobuje, že diagnóza Sticklerova syndromu je velmi obtížná. Pacienti mohou, ale nemusí mít v rodinné anamnéze rozštěp patra, krátkozrakost, odchlípení sítnic a degenerativní onemocnění kloubů a existují případy sporadického výskytu těchto příznaků. Všechny níže uvedené projevy byly klinicky nebo radiologicky identifikovány u pacientů se Sticklerovým syndromem a jsou důležité pro správnou diagnózu. Fenotypová exprese Sticklerova syndromu se projevuje ve čtyřech různých oblastech: očí, úst a obličeje, sluchu a svalově-kosterní (Stickler *et al.*, 2001).

2.1 Projevy u oka při Sticklerově syndromu

Změny na sítnici a abnormality sklivcového gelu jsou nejzávažnějším projevem Sticklerova syndromu (Stickler *et al.*, 2001).

2.1.1 Sklivec

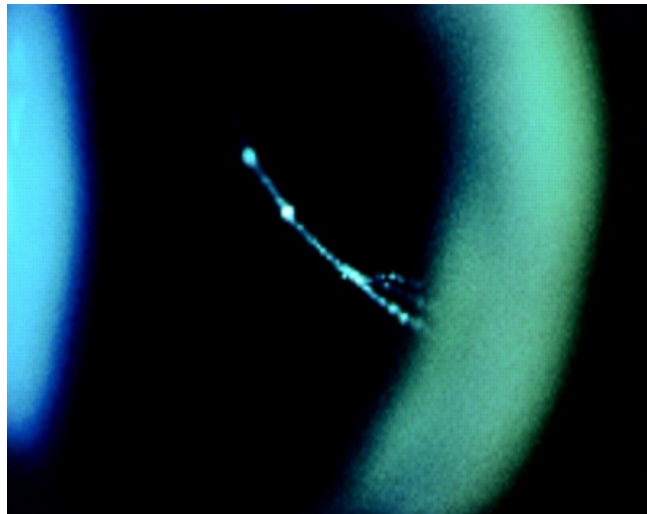
Oftalmologové používají speciální šterbinovou lampu pro prohlížení sklivce a skrze dilatovanou zornici mohou určit, o který typ Sticklerova syndromu se jedná. U STL 1 dochází k abnormální tvorbě sklivcového gelu, tudíž dochází k jeho nízké produkci a hromadění do oblasti za čočkou (Richards *et al.*, 2000a).



Obrázek 1 – Sklivcová anomálie I. typu

Zdroj: Cambridge University Hospitals, 2021

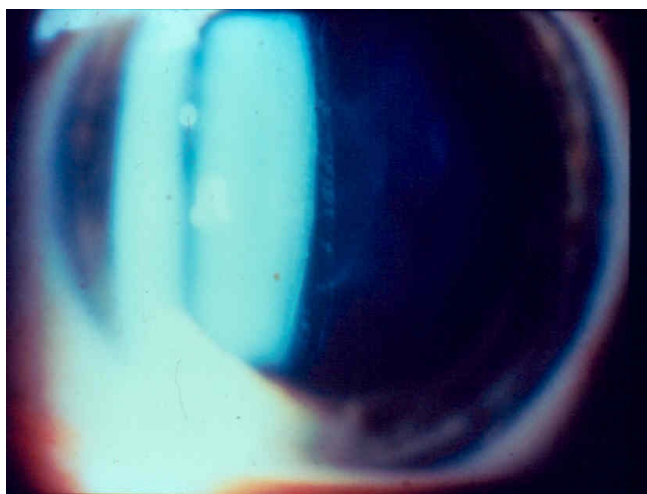
U STL 2 je vzhled odlišný v tom, že gel vyplňuje zadní část oka. Sklivec má abnormální, vláknitou strukturu (Richards *et al.*, 2000a).



Obrázek 2 – Sklivcová anomálie II. typu

Zdroj: Cambridge University Hospitals, 2021

Pro srovnání, obrázek 3 ukazuje normální vzhled sklivce osoby, která nemá Sticklerův syndrom.



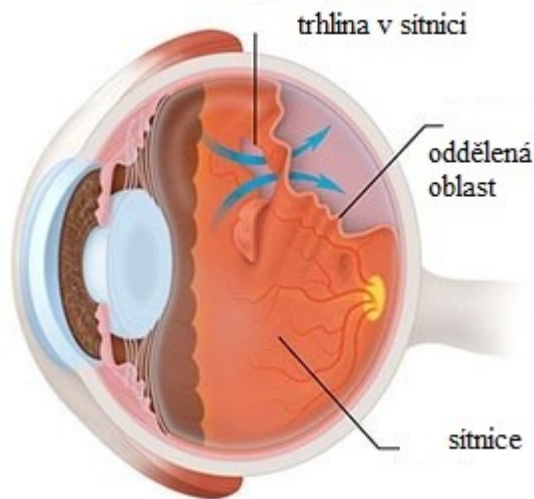
Obrázek 3 – Normální sklivec

Zdroj: Cambridge University Hospitals, 2021

Jak již bylo zmíněno, většina pacientů se Sticklerovým syndromem má charakteristickou vrozenou anomálii sklivce (typ I), která koreluje s defekty kolagenu typu II (Richards *et al.*, 2000a).

2.1.2 Odchlípení sítnice

Odchlípení sítnice (obrázek 4) je běžným, spontánně se vyskytujícím, projevem, který může postihovat obě oči. Pravděpodobnost odchlípení sítnice je vyšší u pacientů s rodinnou anamnézou a mladších 30 let. U zdravých dětí je velmi vzácné, ale u pacientů se Sticklerovým syndromem je časté a mělo by oftalmologa upozornit na tuto diagnózu (Ang *et al.*, 2008). Lékaři mohou odchlípení sítnic zjistit prostřednictvím řady vyšetření sítnice a zornice, od testů jednoduché zrakové ostrosti až po vyšetření oka ultrazvukem. Prvním příznakem jsou tzv. fosfeny. Jedná se o zrakové vjemy, které nejsou reálné a nachází se na okraji zorného pole. Nemocný dále vidí drobné skvrny a tečky, nejčastěji pokud se dívá na bílé pole. Tento jev se nazývá jako tzv. mušky. Pokud dojde ke krvácení, uvolněné množství krve se projeví jako padající saze. V případě, že je krvácení větší, je zrak narušen vážněji. Pokud již došlo k odchlípení sítnice, vzniká tzv. clona. Pacient vidí tmavý nebo šedivý stín, který se šíří od okraje do centra vidění. V tomto případě může být zrak trvale poškozen (National Eye Institute, 2018). Pokud je odchlípení sítnice včas diagnostikováno, je 90% šance, že zákrok bude úspěšný. Nicméně odchlípení sítnice je vážný stav a existuje riziko, že do budoucna může dojít k opakovanému zjizvení sítnice (Ang *et al.*, 2008).



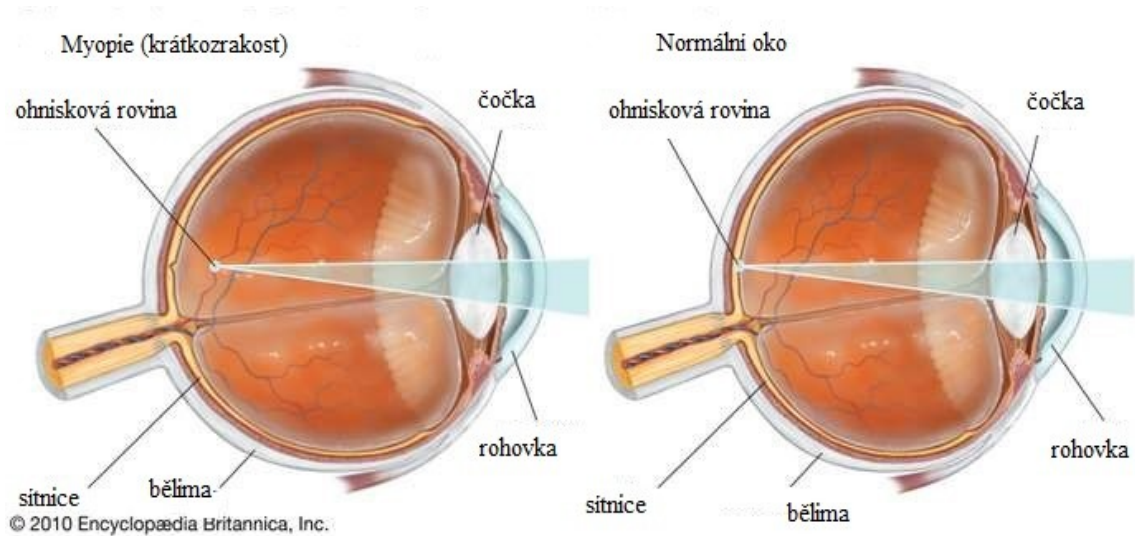
Obrázek 4 – Odchlípení sítnice

Zdroj: Dr. Hugo Quiroz-Mercado, 2021

2.1.3 Myopie

Myopie (krátkozrakost, obrázek 5) je běžným nálezem u Sticklerova syndromu s incidencí 75–85 % (Liberfarb *et al.*, 1982). Mezi příznaky myopie patří rozmazané vidění, šilhání, mrkání či bolesti hlavy způsobené únavou očí (Anton, 2006). Vrozená axiální krátkozrakost

vysokého stupně byla hlášena u pacientů se Sticklerovým syndromem, vyšetřených během prvních 2 měsíců života. (Wang *et al.*, 1990) Krátkozrakost není předpokladem pro diagnózu, přičemž 20 % pacientů se Sticklerovým syndromem typu I trpí hyperopií, dalekozrakostí (Snead *et al.*, 1999).

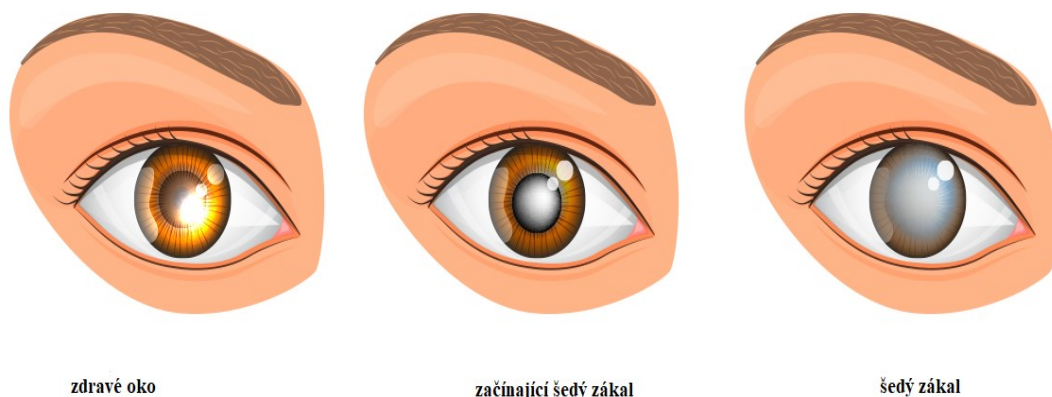


Obrázek 5 – Rozdíl mezi krátkozrakým a zdravým okem

Zdroj: The Editors of Encyclopaedia Britannica, 2017

2.1.4 Katarakta

Katarakta (šedý zákal, obrázek 6) je onemocnění oka, při kterém dochází k zakalení normálně čiré čočky oka. Zakalení způsobí sníženou průhlednost oční čočky, brání průchodu světelných paprsků na sítnici, a tak je vidění zastřené, jakoby překryté šedým závojem. Zpočátku nemusí šedý zákal vidění nijak ovlivňovat, zakalení se však postupně zvětšuje, vidění se zhoršuje a postižený může dokonce přestat vidět. Člověk postižený šedým zákalem přitom nepocítuje žádné podráždění očí, bolest ani jiné potíže. Teprve rozsáhlý šedý zákal je na oku vidět (Kraus, 1997; Rozsival, 2006). Šedý zákal je častým nálezem u Sticklerova syndromu, uvedená incidence se pohybuje od 30 do 80 % v závislosti na věkovém rozmezí sledovaných pacientů (Snead, 1996).

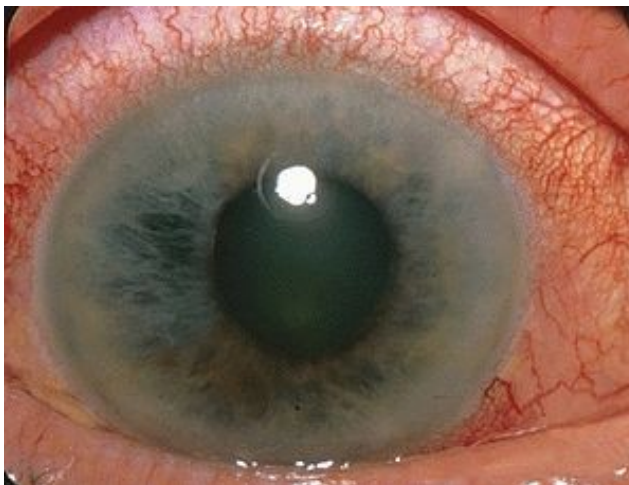


Obrázek 6 – Rozdíl mezi zdravým okem a očima s šedým zákalem

Zdroj: Čočky-kontaktní.cz, 2021

2.1.5 Glaukom

Glaukom (zelený zákal, obrázek 7) je závažné onemocnění oka, jedná se o stav, kdy dochází ke zvýšení tlaku oka (Kuchynka, 2007). U osob postižených Sticklerovým syndromem se obvykle vyskytuje z důvodu obstrukce normální cirkulace a odtoku komorového moku. Dochází tak ke zvýšení tlaku a v případě, že nedojde k včasnému ošetření, je zrakový nerv trvale poškozen, což má za následek poruchu zraku či úplnou slepotu (Hughes *et al.*, 2008).



Obrázek 7 – Zelený zákal

Zdroj: MedicineNet, 2021

2.2 Orofaciální projevy Sticklerova syndromu

Všichni pacienti se Sticklerovým syndromem trpí do určité míry některými orofaciálními (v oblasti úst a obličeje) abnormalitami, mezi které patří: submukózní (podslizniční) rozštěp patra, bifidní uvula (rozštěp patrového čípku), vysoce klenuté patro, glosoptóza (zapadnutí jazyka) nebo mikrognatie (zmenšená dolní čelist, patrná zejména v oblasti brady). Tyto příznaky jsou podobné Pierre-Robinovi sekvenci (PRS) (Cameron *et al.*, 1995). Bylo hlášeno, že přibližně 30 % dětí s diagnózou PRS bylo později diagnostikováno se Sticklerovým syndromem (van den Elzen *et al.*, 2001).

2.2.1 Rozštěp patra

Porucha se vyskytuje asi u jednoho dítěte z tisíce. Vada vzniká v důsledku narušení vývoje tkání obličeje při formování hlavy lidského zárodku, ke kterému dochází v prvním trimestru těhotenství. Za normálních okolností obličej vzniká srůstem několika tkáňových výběžků a pokud v některé místě ke srůstu nedojde, vzniká rozštěp (obrázek 8). Rozštěpové vady jsou častými projevy některých geneticky podmíněných stavů (Shkoukani *et al.*, 2014).



Obrázek 8 – Rozštěp patra

Zdroj: Paediatrics and Child Health, 2020

2.2.2 Submukózní rozštěp

Submukózní rozštěp (obrázek 9) je typ rozštěpu, u kterého je povrch měkkého patra (sliznice) strukturálně neporušen, je kompletní, ale svaly pod povrchem nejsou zapojeny. Jediným vnějším znakem submukózního rozštěpu je obvykle bifidní uvula (Shkoukani *et al.*, 2014). Bifidní uvula je malé měkké prodloužení měkkého patra, které se nachází nad kořenem jazyka a je tvořeno ze svalů, pojivové tkáně a sliznice. Včasné rozpoznání je důležité, protože svaly

nemohou správně fungovat, takže řeč a sluch jsou poškozeny. Bohužel tento defekt obvykle není detekován do doby, dokud dítě nezačne mluvit, což je zpravidla ve věku tří let, často se to zjistí až mnohem později po neúspěšné logopedii. Děti narozené se submukózním rozštěpem nepotřebují vždy nápravnou operaci. Pokud rozštěp není tak závažný, aby způsoboval problémy, je obvyklá intenzivní logopedická terapie (Hughes, 2006).

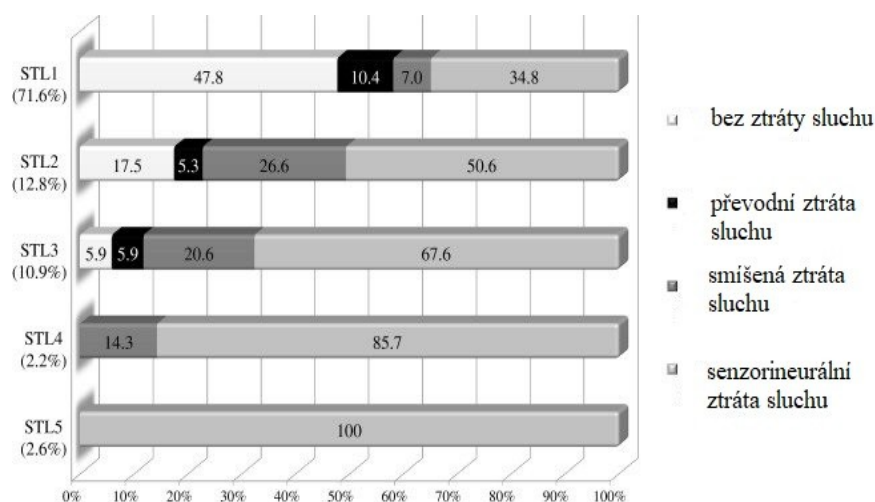


Obrázek 9 – Submukózní rozštěp

Zdroj: Hellenic Craniofacial Center, 2021

2.3 Sluchové projevy

Ztráta sluchu je u Sticklerova syndromu častým nálezem postihující až polovinu pacientů. U pacientů převládá senzorineurální ztráta sluchu (vada sluchu pouze na vysokých frekvencích, tedy částečná hluchota), ale u pacientů s přidruženou vadou patra se může vyskytovat i přívodná či smíšená ztráta sluchu. Existují rozdíly v prevalenci ztráty sluchu pro různé typy Sticklerova syndromu a každý genotyp vykazuje odlišný rozsah ztráty sluchu. Ztráta sluchu u STL 1 je přítomna až u poloviny pacientů, ačkoliv příznaky jsou mírné. U pacientů s STL 2 a STL 3 jsou častější, závažnější a přítomny ve velmi nízkém věku. Vzhledem k vysoké prevalenci ztráty sluchu je u pacientů nutná pravidelná kontrola sluchu. Léčba spočívá v zavedení ventilační trubice a používání naslouchadla (Acke *et al.*, 2012).



Obrázek 10 – Ztráta sluchu u jednotlivých typů STL

Zdroj: Orphanet Journal of Rare Disease, 2012

2.4 Muskuloskeletální projevy

Více než 80 % dětí a dospělých vykazuje muskuloskeletální (svalově-kosterní) projevy, které mají značný dopad na jejich kvalitu života (Stickler *et al.*, 2001). Existují velké rozdíly v klinických projevech, z nichž žádný není typický pouze pro Sticklerův syndrom. Téměř 90 % pacientů vykazuje abnormality páteře (zploštělé obratle, výhřez meziobratlových plotének, skoliózu nebo kyfózu), přičemž až 85 % dospělých uvádí chronickou bolest zad. U některých dětí dochází ke zvětšení kloubu v důsledku epifyzární dysplazie (Rose *et al.*, 2001). Častým projevem je arachnodaktylie (obrázek 11), což jsou dlouhé a tenké (pavoučí) prsty, příznak, který je typický také pro Marfanův syndrom (Reardon, 2007).

Hypermobilita kloubů (obrázek 12) je běžná, ačkoliv může být asymptomatická a může vést ke vzniku plochých chodidel, subluxaci nebo dislokaci kloubů a rozsáhlým bolestem. Hypermobilita se s věkem snižuje (Maillard *et al.*, 2008). U pacientů se může mezi 3. - 4. dekadou života rozvinout osteoartrida. Po 5. dekádě života je bolest kloubu přítomna u 90 % pacientů (Rai *et al.*, 1994).



Obrázek 11 – Arachnodaktylie

Zdroj: Medlineplus, 2021



Obrázek 12 – Hypermobilita kloubu

Zdroj: Musculoskeletal Key, 2021

2.5 Kardiovaskulární projevy

2.5.1 Prolaps mitrální chlopně

Prolaps mitrální chlopně znamená poškození cípů mitrální chlopně, které vede k vydouvání části mitrální chlopně do levé síně během systoly (stahu) levé komory srdeční, což může být spojeno s nedomykavostí mitrální chlopně. Jedná se o nejčastější diagnostikovanou abnormalitu srdce. Vyskytuje se celosvětově asi u 2-5 % populace. U většiny nemocných nepředstavuje tento nález větší riziko, pouze u malé části nemocných může být příčinou významnější mitrální regurgitace (nedomykavosti mitrální chlopně) a může představovat

i důvod k operaci (Institut klinické a experimentální medicíny 2016). Prolaps mitrální chlopně je jedním z méně častých příznaků u pacientů se Sticklerovým syndromem (Liberfarb *et al.*, 1986).

3 PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Prenatální diagnostika představuje soubor postupů a metod, které pomáhají odhalit mnoho genetických vad již v období těhotenství. Prenatální diagnostika Sticklerova syndromu u zdravých rodičů se rutinně neprovádí, ale pokud má jeden z rodičů Sticklerův syndrom diagnostikován, je vhodné prenatální vyšetření podstoupit (Lituania *et al.*, 2013).

K vyšetření se používá 2D ultrazvuk a hledanou strukturou je bifidní uvula, která je součástí měkkého patra a patří k rozštěpovým vadám a tedy častým projevem Sticklerova syndromu. Modernější 3D a 4D ultrazvuk není příliš vhodný, 2D ultrazvuk je pro diagnostiku rozštěpových vad přesnější (Tonni *et al.*, 2005; Lituania *et al.*, 2013). Vizualizace samotného měkkého patra je problematická kvůli jeho zakřivenému anatomickému uspořádání a stíněním sousedními tkáněmi (Wilhelm *et al.*, 2010). Ultrazvukové vyšetření je vhodné provést nejdříve ve 23. - 24. týdnu těhotenství, když už je bifidní uvula plně rozvinuta a je možné ji plně diagnostikovat. Důležitost tohoto vyšetření spočívá ve včasném odhalení této abnormality, pro bezpečí dítěte při porodu a včasnou léčbu (Lituania *et al.*, 2013). Úspěšnost odhalení bifidní uvuly 2D ultrazvukem u plodu je až 98,4 % (Wilhelm *et al.*, 2010).

4 DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA

K diagnostice Sticklerova syndromu se používá devítibodový systém, který je založený na počtu detekovaných abnormalit, zahrnující abnormality očí, sluchu, obličeje a kostí. Kromě toho jsou zde zahrnuty body za rodinnou anamnézu nebo přítomnost mutace v jednom z genů, o kterých je známo, že jsou spojeny se Sticklerovým syndromem. Pro diagnózu je nutná přítomnost 5 bodů z 9 (Rose *et al.*, 2005).

Abnormality oka (2 body maximum)

- změny sklivce a sítnice (2 body),

Abnormality obličeje (2 body maximum),

- rozštěp patra (2 body),
- mikrognatie, hypoplazie, nosní můstek (1 bod),

Abnormality sluchu (2 body maximum),

- vysokofrekvenční senzorineurální ztráta sluchu (2 body),
- hypermobilita bubínku (1 bod),

Abnormality kostí (2 body maximum),

- poškození hlavičky stehenní kosti (2 body),
- radiograficky prokázaná osteoartritida před 40. rokem života (1 bod),
- skolióza, spondylolistéza (posun obratle), Scheuermannova kyfotická deformita (1 bod).

Rodinná anamnéza/molekulární data

Nezávisle postižený příbuzný 1. stupně s autozomální dědičností nebo přítomností mutace v COL2A1, COL11A1 nebo COL11A2 spojené se Sticklerovým syndromem (1 bod).

5 MOLEKULÁRNĚ-BIOLOGICKÁ ANALÝZA

Molekulárně-biologické diagnostice předchází vyšetření na základě diagnostických kritérií. Pokud pacient splňuje podmínku diagnostických kritérií anebo je u jeho rodičů Sticklerův syndrom přítomen, je pacient podroben genetickému vyšetření. Mezi nejpoužívanější metody dnes patří především sekvenování nové generace NGS a mnohonásobná amplifikace závislá na ligaci sond MLPA (Vijzelaar *et al.*, 2013).

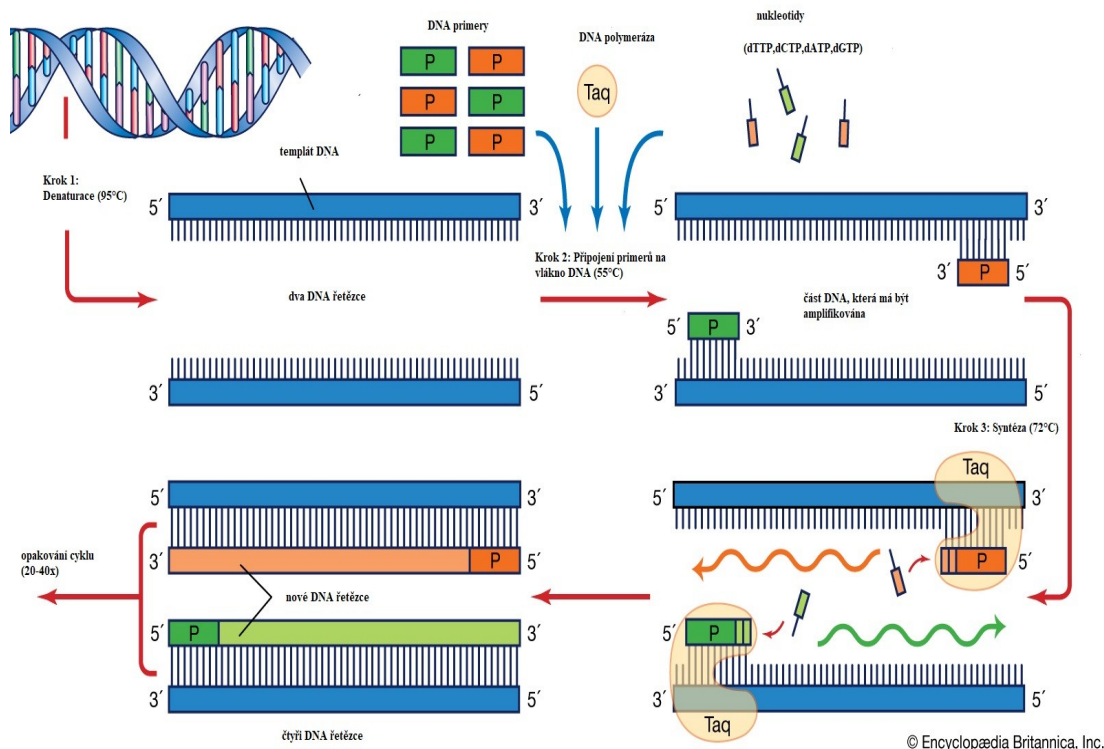
5.1 Polymerázová řetězová reakce

Nejpoužívanější metodou je bezesporu polymerázová řetězová reakce (PCR, z angl. Polymerase Chain Reaction). Jedná se o enzymatickou metodu, která se používá k pomnožení (amplifikaci) specifického úseku DNA *in vitro*. Kopie úseku DNA jsou syntetizovány podle templátu (jednořetězcová DNA) za katalýzy enzymem Taq-DNA-polymerázou na principu komplementarity bazí (Nussbaum *et al.*, 2004).

PCR probíhá v zařízení zvaném termocykler, který umožňuje měnit teplotu podle předem nastaveného programu. Jeden cyklus se skládá ze tří základních kroků (obrázek 13):

1. **Denaturace vyšetřované DNA** – DNA se po dobu 20-30 sekund zahřívá na teplotu 92-96 °C, při níž dochází k rozrušení vodíkových můstků a rozpletení dvoušroubovice. Výsledkem jsou dvě opačně orientované jednovláknové DNA.
2. **Připojování primerů na vlákno DNA (hybridizace)** – Teplota se sníží na 40–65 °C a dochází k připojování primerů na cílové sekvence vyšetřované DNA.
3. **Syntéza za katalýzy polymerázou** – Probíhá ve směru 5' → 3' za katalýzy Taq-DNA polymerázou, která nasedá na navázaný primer a připojuje nové nukleotidy. Tím dochází k prodloužení řetězce a vzniku nového fragmentu řetězce (Kočárek, 2007).

Produkt PCR je analyzován například metodou gelové elektroforézy, pro vizualizaci se používají barviva, která se k DNA váží, např. etidiumbromid (Nussbaum *et al.*, 2004).



Obrázek 13 – Schéma polymerázové řetězové reakce

Zdroj: The Editors Of Encyclopaedia Britannica, 2019

5.2 Sekvenování nové generace

Sekvenování nové generace (NGS, z angl. Next-Generation Sequencing) je vysoce výkonnou technikou sekvenování, která umožňuje sekvenovat miliony fragmentů DNA za použití minimálních nákladů (Yohe *et al.*, 2017). Skládá se z několika kroků, přípravy templátu, sekvenování syntézou bez elektroforézy, obrazového zpracování s vysokou rozlišovací schopností, označení sekvenovaných fragmentů do skupin a metod porovnání získané sekvence se sekvencí referenční. Milióny fragmentů jsou paralelně automaticky sekvenovány a výstupem je dokonce sekvence celého genomu, to vše v relativně krátkém čase s minimálními náklady. Různé NGS platformy se liší také v délce a množství přečtených sekvencí, až 50 Gb může být přečteno během několika dní (Passarge, 2019). V praxi se nejčastěji používá panelové sekvenování, při kterém dochází k vazbě cílových oblastí fragmentové DNA hybridizačními sondami. Panelové sekvenování umožňuje selektivní vazbu velkého počtu cílových oblastí (např. exonů se stovkami genů) (Kleibl, 2016). Výhodou panelového sekvenování je simultánní analýza více genů spojených se stejnými nebo podobnými fenotypy (diferenciální diagnóza) (Robin *et al.*, 2000).

Genetická analýza založená na NGS je účinnou diagnostickou metodou, zejména u nemocí očí s vysokou klinickou a genetickou heterogenitou. Jedná se o metodu, která se k diagnostice Sticklerova syndromu využívá nejčastěji (Wang *et al.*, 2020).

5.3 Mnohonásobná amplifikace závislá na ligaci sond

Mnohonásobná amplifikace závislá na ligaci sond (MLPA; z angl. Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) je metoda, která je založena na amplifikaci sond, z nichž každá detekuje specifickou DNA sekvenci (Vijzelaar *et al.*, 2013).

Principem MLPA je denaturace a inkubace DNA se směsí genově specifických sond. Tyto sondy se skládají ze dvou nukleotidů, které sousedí s cílovým exonem a každý z nich obsahuje jednu z PCR primerových sekvencí. Po hybridizaci jsou sondy ligovány a fragmenty DNA jsou amplifikovány PCR s použitím univerzálních primerů značených barvivou. Sondy, které nejsou ligovány, obsahují pouze jednu sekvenci primerů a nemohou být amplifikovány po generování signálu. Produkty amplifikace jsou následně separovány na základě jejich velikosti kapilární elektroforézou (Bayrak-Toydemir *et al.*, 2013). Používá se pro diagnózu defektu genů COLA1 a COL11A1 (Richards *et al.*, 2010).

5.4 Protein truncation test

„Protein truncation test“ (PTT) je poměrně moderní metodou, která byla popsána roku 1993. Jedná se o jednoduchou, rychlou a přitom citlivou metodu pro testování významných genových mutací (Průša *a kol.*, 1997). Detekce mutací se provádí na úrovni proteinů, metoda detekuje patologické mutace, které vedou k neúplným proteinům. Prvně je amplifikována genomická DNA PCR metodou, případně mRNA PCR spojenou s reverzní transkripcí (RT-PCR). PCR produkt je transkribován do RNA za katalýzy RNA-polymerázou. Po translaci jsou vzniklé proteiny separovány elektroforeticky v polyakrylamidovém gelu s dodecylsíránem sodným a barveny například stříbrem. Pokud se při translaci použije tRNA nesoucí značený lysin biotinem, pak se separované proteiny přenášejí na membránu (western blotting) a detekují systémem streptavidin-peroxidázou a luminoljodfenolem chemiluminiscenčně (Kahmann *et al.*, 2002). Metoda je časově nenáročná, výsledek je známý již za 6 hodin (Průša *a kol.*, 1997).

6 DIFERENCIÁLNÍ DIAGNÓZA

Mutace genů kódující kolagen mají u různých onemocnění často identické klinické projevy. Proto se v molekulárně-biologické diagnostice využívají multigenové panely, které obsahují COL2A1, COL11A1, COL11A2, COL9A1, COL9A2 a COL9A3. Některé multigenové panely mohou obsahovat geny, které nejsou spojeny se Sticklerovým syndromem, je tedy na lékařích, aby určili, který multigenový panel s největší pravděpodobností identifikuje genetickou příčinu onemocnění a zároveň omezí identifikaci variant nejistého významu (Robin *et al.*, 2000).

Řada poruch má stejné klinické projevy jako Sticklerův syndrom, patří mezi ně např. VCAN-vázaná vitreoretinopatie, vysoká myopie, „snowflake“ vitreoretinální degenerace, Pierre-Robinova sekvence, Binderův syndrom, spondyloepifyzární dysplazie, spondyloperiferální dysplazie nebo Kniestova dysplazie (Robin *et al.*, 2000; Snead *et al.*, 2011).

6.1 Vitreoretinopatie

Vitreoretinopatie, která zahrnuje Wagnerův syndrom a erozivní vitreoretinopatii, je charakterizována opticky prázdným sklivcem při vyšetření šterbinovou lampou. Mezi projevy patří středně těžká až těžká krátkozrakost, presenilní katarakta, slepota v noci, snížená zraková ostrost, progresivní chorioretinální atrofie, retinální trakce a v těžších případech i odchlípení sítnice. Byla popsána též inverze optického nervu, systémové projevy pozorovány nebyly. První projevy se obvykle projeví během puberty, ale nástup může být již ve věku dvou let. Vitreoretinopatie souvisí s mutací genu VCAN, která se dědí autozomálně dominantním způsobem. Produktem tohoto genu je versikan, chondroitinsulfátproteoglykan (Robin *et al.*, 2000).

6.2 Vysoká myopie

Myopie (krátkozrakost) je vada, při které se paprsky po průchodu optickým aparátem oka sbíhají v ohnisku před sítnicí. Vysoká myopie je běžná u kojenců i dětí a je korigována nošením brýlí, nošení brýlí však navozuje periferní zkreslení a snižují efektivní zorné pole. Pokud je korekce brýlemi problematická anebo je ohrožen normální vývoj očí, je možné užívat kontaktní čočky. Vysoká myopie přes deset dioptrií může být už od narození a souvisí s řadou dalších systémových poruch (Efron, 2018).

6.3 Vitreoretinální degenerace typu „snowflake“

Vitreoretinální degenerace typu „snowflake“ je charakterizována kataraktou, fibrilární degenerací sklivce a periferními abnormalitami sklivce včetně lesklých, krystalických usazenin, které připomínají sněhové vločky, podle toho má svůj název. Jedinci se vyznačují nízkou mírou odchlípení sítnice (Lee *et al.*, 2003), jedná se o autozomálně dominantní poruchu (Robin *et al.*, 2000).

6.4 Pierre-Robinova sekvence

Pierre-Robinova sekvence (PRS) je soubor abnormalit, které postihují hlavu a obličej. Mezi projevy patří malá dolní čelist (mikrognatie), zapadlý jazyk (glosoptóza), obstrukce dýchacích cest a rozštěp patra. PRS patří mezi rozštěpové vývojové vady a občas bývá se Sticklerovým syndromem zaměňována (Tan *et al.*, 2013). Bylo hlášeno, že přibližně 30 % dětí s diagnózou PRS bylo později diagnostikováno se Sticklerovým syndromem (van den Elzen *et al.*, 2001). PRS se dědí autozomálně recesivně (Tan *et al.*, 2013).

6.5 Binderův syndrom (maxillonasální dysplazie)

Binderův syndrom je charakterizován především krátkým nosním můstkem a retruzí středu obličeje. Není považován za genetický syndrom, ale spíše za nespecifickou maxillonasální abnormalitu (Binder, 1962).

6.6 Spondyloepifyzární dysplazie

Spondyloepifyzární dysplazie (SED) je vrozené onemocnění pojivové tkáně a skeletu. Pacienti se SED jsou charakterističtí svým malým vzrůstem a zakřivením páteře. Stejně jako u ostatních poruch v kolagenu typu II a XI, tak i pacienti se SED jsou náchylní ke ztrátě sluchu (konduktivní i senzorineurální) a rozštěpu patra (Vaněk, 1983; Snead *et al.*, 2011).

6.7 Spondyloperiferální dysplazie

Spondyloperiferální dysplazie je podtypem spondyloepifyzární dysplazie, která se projevuje zkrácenými dolními končetinami, hypoplazií ve středu obličeje, vrozenou vysokou myopií, brachydaktylií (abnormálně krátkými prsty) a platyspondylií (oploštění obratle) (Vaněk 1983; Goldblatt *et al.*, 1987). Je způsobena mutacemi v $\alpha 1$ řetězci kolagenu II, COL2A1 (Snead *et al.*, 2011).

6.8 Kniestova dysplazie

Kniestova dysplazie je autozomálně recesivní dědičné onemocnění spojené s poruchou kolagenu II. typu, které se projevuje dwarfismem (trpaslictvím), kyfoskoliózou a zvětšenými klouby s omezenou pohyblivostí. Mezi další projevy patří rozštěp patra, artropatie rukou, konduktivní i sensorineurální ztráta sluchu a abnormality oka jako je myopie nebo výrazné odchlípení sítnice (Sergouniotis *et al.*, 2015).

7 LÉČBA

Sticklerův syndrom je onemocněním genetickým a podobně jako u jiných genetických onemocnění není možné jeho úplné vyléčení. Léčba se zaměřuje na potlačení specifických projevů, které jsou u každého pacienta individuální a může vyžadovat koordinované úsilí mnoha specialistů včetně genetika, pediatra, ortopeda, oftalmologa, otorinolaryngologa či chirurga. Včasná identifikace Sticklerova syndromu je důležitá, protože umožňuje dohled nad pacientem a rychlou léčbu vyskytujících se abnormalit.

7.1 Léčba projevů na oku

Pacientům je doporučeno, aby minimálně jednou ročně podstupovali vyšetření u svého oftalmologa k zhodnocení závažnosti projevů, jako jsou: myopie, změny na sítnici a ve sklivci, šilhání, přítomnost šedého zákalu nebo glaukomu (Francomano *et al.*, 2010).

U pacientů s krátkozrakostí bývají léčebnou pomůckou první volby korekční čočky, díky nimž je dosaženo optimální zrakové ostrosti (Francomano *et al.*, 2010). U pacientů, u nichž ještě nedošlo k odchlípení sítnice, ale pouze k tvorbě malých trhlinek či dírek v sítnici je možné provést episklerální plombáž. Tato technika se volí na začátku léčby a spočívá v tom, že se na skléru v místě trhliny našije silikonová plomba, která vpáčí bělimu a cévnatku směrem k sítnici. Tím se přiloží neuroretina k pigmentovému epitelu a trhлина na sítnici se uzavře. Při této technice je možno současně provést kryoterapii, která využívá velmi nízkých teplot (až $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$). Používá se jako preventivní opatření, protože jejím působením dochází ke zmrazení trhlinek a jejich okolí. Trhlinky se tak dále nešíří a nedochází k odchlípení sítnice. Častou profylaktickou léčebnou metodou je také laserová fotokoagulace. Pro léčbu odchlípení sítnice, šedého zákalu a nebo glaukomu se používají výhradně chirurgické zákroky, a to nejčastěji vitrektomie a sklerální vzpěra (Rozsíval, 2006).

7.2 Léčba orofaciálních a sluchových projevů

Otolaryngologické vyšetření by mělo být provedeno u všech pacientů s diagnózou Sticklerova syndromu, a to zejména pro vyhodnocení závažnosti postižení v oblasti uší a patra.

Nejčastěji prováděným zákrokem je operace rozštěpu patra, kterou je nutné provést co nejdříve, protože zasahuje do fyziologických funkcí uší, nosu a krku (Francomano *et al.*, 2010). U dětí léčených s rozštěpem jsou časté akutní či chronické záněty středního ucha, protože trpí zhoršenou funkcí Eustachovy trubice, která spojuje střední ucho a nosohltan. Výsledkem je, že se do středního ucha nedostává vzduch, vzniká podtlak a dochází zde k jeho vyplnění hlenovitou tekutinou, což vede k nedoslýchavosti. Pokud tento stav trvá déle než půl roku po operaci, je nutné hlen odsát a do ucha na půl roku zavést tlak vyrovnávající trubičku, tzv. grometu, tím dojde k normalizaci sluchu (Horník, 2013). U dětských pacientů je častá logopedická terapie a nošení naslouchadel (Hughes, 2006).

7.3 Léčba muskuloskeletárních projevů

Pokud se u pacientů se Sticklerovým syndromem projevují ortopedické problémy, jako jsou deformity nohy, nestabilita páteře, artróza kyčle a další kosterní projevy, je vhodné provést úplné muskuloskeletální vyšetření. V dětství je důležité provedení rentgenového snímku kostry k posouzení přítomnosti a závažnosti spondyloepifyzální dysplazie a dalších ortopedických abnormalit. Při určování závažnosti a léčby artrózy je vhodné provést také revmatologické vyšetření a důležitá jsou i častá rehabilitační a pohybová cvičení, u nichž je ale dobré používat ochranné dlahy (Francomano *et al.*, 2010). K tlumení bolesti je možné používat běžně dostupné léky, často se používá paracetamol či nesteroidní antiflogistika (Snead *et al.*, 2020). Mezi časté chirurgické zákroky patří artroskopie a operace kloubních náhrad kolenního a kyčelního kloubu (Francomano *et al.*, 2010).

7.4 Léčba kardiovaskulárních projevů

Pro diagnostiku prolapsu mitrální chlopně je vhodné transthorakální echokardiografické vyšetření. Přesnější je jícnové echokardiografické vyšetření, které je ovšem pro pacienta méně příjemné, jelikož se sonda zavádí do jícnu. Mezi další vyšetřovací techniky patří magnetická rezonance či srdeční katetrizace (Institut klinické a experimentální medicíny, 2016).

Pacient by měl být pravidelně sledován kardiologem a měl by pravidelně postupovat echokardiografické kontroly (Lieberfarb *et al.*, 1986). Některé symptomy je možné ovlivnit

léky, jako jsou β -blokátory, anxiolytika a diuretika (Francomano *et al.*, 2010). U pacientů s výraznou nedomykavostí mitrální chlopně je nutný chirurgický výkon (plastika nebo náhrada mitrální chlopně) (Institut klinické a experimentální analýzy, 2016).

ZÁVĚR

Sticklerův syndrom je jedním z méně častých syndromů a stejně jako jiná genetická onemocnění není plně vyléčitelný. Od jeho objevení v roce 1965, kdy byl ještě známý pod názvem dědičná arthro-oftalmopatie, uběhlo již 55 let. Za tu dobu byly podrobně popsány jeho projevy, diagnostická kritéria, stále se vyvíjející metody laboratorní diagnostiky a možnosti léčby. Některé jeho klinické projevy lze do určité míry potlačit používáním kompenzačních pomůcek, logopedickou terapií, pohybovým a rehabilitačním cvičením, léky a chirurgickým zákrokem. Onemocnění není smrtelné, ale při pozdním odhalení jsou některé chorobné stavy, jako je například odchlípení sítnice, již nevratné a nedají se léčit.

POUŽITÁ LITERATURA

- [1] ACKE, F. R. E. et al. Hearing impairment in Stickler syndrome: a systematic review. *Ojrd.biomedcentral.com* [online]. 2012 [cit. 2021-06-25]. Dostupné z: <https://www.ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-7-84#citeas>
- [2] ANG, A. et al. Retinal detachment and prophylaxis in type 1 Stickler syndrome. *Ophthalmology* 115.1 (2008): 164-168.
- [3] ANTON, M. Myopia. *Česká oční optika* 47.1 (2006): 15 ISSN 1211-233 X.
- [4] BAKER, S. et al. A loss of function mutation in the COL9A2 gene causes autosomal recessive Stickler syndrome. *American Journal of Medical Genetics* 155.7 (2011): 1668-1672.
- [5] BAYRAK-TOYDEMIR et al. ACMG clinical laboratory standards for next-generation sequencing. *American College of Medical Genetics* 15.9 (2013): 733-47.
- [6] BINDER, K. H. Dysostosis maxillo-nasalis, ein arhinencephaler Missbildungskomplex. *Deutsche Zahnarztliche Zeitschrift* 17 (1962): 438-444.
- [7] CAMBRIDGE UNIVERSITY HOSPITALS. Ophthalmology. *Cuh.nhs.uk* [online]. 2021 [cit. 2021-03-03]. Dostupné z: <https://www.cuh.nhs.uk/our-services/ophthalmology/>
- [8] CAMERON, K. et al. 1995 Stickler's syndrome: review and differential diagnosis. *The Journal of the Canadian Chiropractic Association* 39.2 (1995): 89-93.
- [9] ČOČKY-KONTAKTNÍ. Katarakta (Šedý zákal). *Cocky-kontaktni.cz* [online]. 2021 [cit. 2021-03-03]. Dostupné z: <https://www.cocky-kontaktni.cz/slovník/katarakta-sedy-zakal.html>
- [10] DR. HUGO QUIROZ-MERCADO. Retinal Detachment. *Hugoquiroz.com* [online]. 2021 [cit. 2021-03-03]. Dostupné z: <https://www.hugoquiroz.com/retinal-detachment/>
- [11] EFRON, N. *Contact lens practice*. Edinburgh: Elsevier (2018) ISBN 978-0-7020-6660-3.

- [12] FRANCOMANO, C. A. et al. Stickler syndrome. *Management of genetic syndromes 3* (2010) ISBN 978-0-4701-9141-5.
- [13] GIEDION, A. et al. Oto-spondylo-megaepiphyseal dysplasia (OSMED). *Helvetica Paediatrica Acta* 37.4 (1982): 361-380
- [14] GOLDBLATT, J. et al. Unique skeletal dysplasia with absence of the distal ulnae. *American Journal of Medical Genetics* 28.3 (1987): 625-630.
- [15] GOLDENBERG, P. C. National organization for rare disorders: Stickler syndrome. *Rarediseases.org* [online]. 2015 [cit. 2020-06-03]. Dostupné z: <https://rarediseases.org/rare-diseases/stickler-syndrome/>
- [16] HANSON, I. M. et al. The pro-alpha2(XI) collagen gene, COL11A2, maps to the centromeric border of the major histocompatibility complex. *Cytogenetics and Cell Genetics* 51 (1989): 1010-1011.
- [17] HELLENIC CRANIOFACIAL CENTER. Submucous Cleft Palate. *Craniofacial.org* [online]. 2021 [cit. 2021-03-03]. Dostupné z: <https://www.craniofacial.org/en/content/submucous-cleft-palate>
- [18] HORNÍK, P. ORL (ušní, nosní, krční) péče o dítě s rozštěpem rtu/patra. *Stastnyusmev.cz* [online]. 2013 [cit. 2020-06-03]. Dostupné z: <http://stastny-usmev.cz/wp-content/uploads/ORL3.pdf>
- [19] HUGHES, W. Stickler syndrome: A guide to the disorder for medical and healthcare professionals. *stickler.org.uk* [online]. 2006 [cit. 2020-06-03]. Dostupné z: <https://www.stickler.org.uk/resources/forprofessionals>
- [20] HUGHES, W. et al. Eye involment within Stickler syndrome. *stickler.org.uk* [online]. 2008 [cit. 2020-07-06]. Dostupné z: <https://www.stickler.org.uk/resources/forprofessionals>
- [21] INSTITUT KLINICKÉ A EXPERIMENTÁLNÍ MEDICÍNY, 2016. Prolaps mitrální chlopně. *Ikem.cz* [online]. © 2016 [cit. 2020-05-29]. Dostupné z: <https://www.ikem.cz/cs/prolaps-mitralni-chlopne/a-449/>

- [22] KAHMANN, S. et al. A non-radioactive protein truncation test for the sensitive detection of all stop and frameshift mutations. *Human Mutation* 19.2 (2002): 165-172.
- [23] KLEIBL, Z. Sekvenování nové generace – nová generace diagnostiky dědičných nádorových syndromů. *Labor-aktuell.cz* [online]. 2016 [cit. 2020-07-09]. Dostupné z: <https://www.labor-aktuell.cz/sekvenovani-nove-generace---nova-generace-diagnostiky-dedicnych-nadorovych-syndromu>
- [24] KOČÁREK, E. *Molekulární biologie v medicíně*. Brno: Národní centrum ošetrovatelství a nelékařských zdravotnických oborů v Brně (2007) ISBN 978-80-7013-450-4.
- [25] KRAUS, H. *Kompendium očního lékařství*. Praha: Grada (1997) ISBN 8071690791.
- [26] KUCHYNKA, P. *Oční lékařství*. 2., přeprac. a dopl. vyd. Praha: Grada (2016) ISBN 978-80-247-5079-8.
- [27] LEE, M. M. et al. Snowflake vitreoretinal degeneration: follow-up of the original family. *Ophthalmology* 110.12 (2003): 2418-2426.
- [28] LIBERFARB, R. M. et al. Prevalence of mitral-valve prolapse in the Stickler syndrome. *American Journal of Medical Genetics* 24.3 (1986): 387-392.
- [29] LIBERFARB, R. M. et al. The Wagner-Stickler syndrome. *Journal of Birth Defects* 18.6 (1982): 525-538.
- [30] LITUANIA, M. et al. Bifid uvula and familial Stickler syndrome diagnosed prenatally before the sonographic “equals sign” landmark. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 288 (2013): 483-487.
- [31] MAILLARD, S. et al. A review of symptoms associated with benign joint hypermobility syndrome in children. *Pediatric Rheumatology* 6 (2008) 55
- [32] MEDICINENET. Eye Diseases and Conditions. *Medicinenet.com* [online]. 2021 [cit. 2021-05-15]. Dostupné z: https://www.medicinenet.com/imagecollection/glaucoma_picture/picture.htm

- [33] MEDLINEPLUS. Congenital contractural arachnodactyly. *Medlineplus.gov* [online]. 2021 [cit. 2021-06-17].
Dostupné z: <https://www.medlineplus.gov/genetics/condition/congenital-contractural-arachnodactyly/#references>
- [34] MUSCULUS SKELETAL KEY. Hypermobility knee with marked hyperextension on weight-bearing. *Musculoskeletalkey.com* [online]. 2021 [cit. 2021-05-15]. Dostupné z: <https://www.musculoskeletalkey.com/joint-hypermobility-and-pain-syndromes-in-children>
- [35] NATIONAL EYE INSTITUTE. Facts about retinal detachment. *Nei.nih.gov* [online]. 2018 [cit. 2021-05-15]. Dostupné z: <https://www.nei.nih.gov/learn-about-eye-health/eye-conditions-and-diseases/retinal-detachment>
- [36] NIKOPOULOS, K. et al. Autosomal recessive Stickler syndrome in two families is caused by mutations in the COL9A1 gene. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 52.7 (2011): 4774-4779.
- [37] NUSSBAUM, R. L. et al. *Klinická genetika: Thompson & Thompson*. 6. vyd. Překlad Petr Goetz. Praha: Triton (2004) ISBN 80-7254-475-6.
- [38] OPITZ, J. M. et al. The Stickler syndrome. *The New England Journal of Medicine* 286.10 (1972): 546-547.
- [39] PAEDIATRICS AND CHILD HEALTH. An infant with a bilateral cleft lip and palate. *Paediatricsandchildhealthjournal.co.uk* [online]. 2020 [cit. 2021-06-22].
Dostupné z: [https://www.paediatricsandchildhealthjournal.co.uk/article/S1751-7222\(19\)30237-9/fulltext](https://www.paediatricsandchildhealthjournal.co.uk/article/S1751-7222(19)30237-9/fulltext)
- [40] POULSON, A. V. et al. Clinical features of type 2 Stickler syndrome. *Journal of Medical Genetics* 41.8 (2004): 107.
- [41] PRŮŠA, R. a kol. *Základy analytických metod v klinické molekulární biologii*. Praha: Univerzita Karlova (1997) ISBN 80-238-0940-7.

- [42] RAI, A. G. C. Hereditary arthro-ophthalmopathy (Stickler syndrome): a diagnosis to consider in familial premature osteoarthritis. *The British Journal of Rheumatology* 33.12 (1994): 1175-1180.
- [43] REARDON, W. The Bedside Dysmorphologist. *Oxfordmedicine.com* [online]. 2007 Oxford: Oxford University Press [cit. 2020-07-04]. ISBN 9780195300451. Dostupné z: <https://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780195300451.001.0001/med-9780195300451>
- [44] RICHARDS, A. J. et al. COL2A1 exon 2 mutations: relevance to the Stickler and Wagner syndromes. *British Journal of Ophthalmology* 84.4 (2000a): 364-371.
- [45] RICHARDS, A. J. et al. Stickler syndrome and the vitreous phenotype: mutations in COL2A1 and COL11A1. *Hum Mutation* 31.6 (2010): 1461-1471.
- [46] RICHARDS, A. J. 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. *American Journal of Human Genetics* 67.5 (2000b): 1083-1094.
- [47] ROBIN, N. H. et al. Stickler Syndrome. *Ncbi.nlm.nih.gov* [online]. 2000 [cit. 2021-07-12] Dostupné z: <https://ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1302/>
- [48] ROSE, P. S. et al. Thoracolumbar spinal abnormalities in Stickler syndrome. *Spine (Phila Pa 1976)* 26.4 (2001): 403-409.
- [49] ROSE, P. S. et al. Stickler syndrome: clinical characteristics and diagnostic criteria. *American Journal of Medical Genetics* 138.3 (2005): 199-207.
- [50] ROZSÍVAL, P. *Oční lékařství*. Praha: Galén (2006) ISBN 80-7262-404-0.
- [51] SANGIORGI, F. et al. Chromosomal assignment of the human type II collagen gene. *American Journal of Human Genetics* 36 (1984): 208.
- [52] SERGOUNIOTIS, P. I. et al. Ophthalmic and molecular genetic findings in Kniest dysplasia. *Eye* 29.4 (2015): 475-482.

- [53] SHANSKE, A. L. et al. The Marshall syndrome: report of a new family and review of the literature. *American Journal of Medical Genetics* 70.1 (1997): 52-57.
- [54] SHKOUKANI, M. A. et al. Cleft palate: a clinical review. *Journal of Birth Defects* 102.4 (2014): 333-342.
- [55] SIRKO-OSADSA, D. A. et al. A third Stickler syndrome locus is linked to COL11A1, the gene encoding the alpha-1 subunit of collagen XI. *American Journal of Human Genetics* 59 (1996): A17.
- [56] SNEAD, M. P. Hereditary vitreopathy. *Eye* 10 (1996): 653-663.
- [57] SNEAD, M. P. et al. Stickler syndrome, ocular-only variants and a key diagnostic role for the ophthalmologist. *Eye* 25.11 (2011): 1389-1400.
- [58] SNEAD, M. P. et al. Stickler syndrome: Correlation between vitreoretinal phenotypes and linkage to COL 2A1. *Eye* 8 (1994): 609-614.
- [59] SNEAD, M. P. et al. Clinical and molecular genetics of Stickler syndrome. *American Journal of Medical Genetics* 36 (1999): 353-359.
- [60] SNEAD, M. P. et al. Therapeutic and diagnostic advances in Stickler syndrome. *Therapeutic Advances in Rare Disease* 1.1 (2020): 1-13
- [61] SPRANGER, J. The type XI collagenopathies. *Pediatric Radiology* 28 (1998): 745-750.
- [62] STICKLER, G. B. et al. Hereditary progressive arthro-ophthalmopathy. *Mayo Clinic Proceedings* 40 (1965): 433-455.
- [63] STICKLER, G. B. et al. Clinical features of hereditary progressive arthro-ophthalmopathy (Stickler syndrome): a survey. *Genetics in Medicine* 3.3 (2001): 192-196.
- [64] TAN, T. Y. et al. Developmental and genetic perspectives on Pierre Robin sequence. *American Journal of Medical Genetics* 163.C (2013): 295-305.
- [65] THE EDITORS OF ENCYCLOPAEDIA BRITANNICA. Myopia.

- Britannica.com* [online]. 2017 [cit. 2021-03-03]. Dostupné z: <https://www.britannica.com/science/myopia>
- [66] THE EDITORS OF ENCYCLOPAEDIA BRITANNICA. Polymerase chain reaction. *Britannica.com* [online]. 2019 [cit. 2021-03-03]. Dostupné z: <https://www.britannica.com/science/polymerase-chain-reaction>
- [67] TONNI, G. et al. Prenatal screening for fetal face and clefting in a prospective study on low-risk population: can 3- and 4- dimensional ultrasound enhance visualization and detection rate? *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* 100 (2005): 420-426.
- [68] VAN CAMP, G. et al. A new autosomal recessive form of Stickler syndrome is caused by a mutation in the COL9A1 gene. *American Journal of Human Genetics* 79.3 (2006): 449-457.
- [69] van den ELZEN, A. P. et al. Diagnosis and treatment of the Pierre Robin sequence: results of a retrospective clinical study and review of the literature. *European Journal of Pediatrics* 160.1 (2001): 47-53.
- [70] VANĚK, J. Spondyloepiphyseal dysplasia. *Journal of Medical Genetics* 20.2 (1983): 117-121.
- [71] VIJZELAAR, R. et al. Deletions within COL11A1 in Type 2 stickler syndrome detected by multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA). *BMC Medical Genetics* 14 (2013): 48.
- [72] WANG, D. D. et al. Next-generation sequencing-aided precise diagnosis of Stickler syndrome type I. *Acta Ophthalmologica* 98.4 (2020): 440-446.
- [73] WANG, F. M. et al. Congenital myopia in Stickler's hereditary arthro-ophthalmopathy. *American Journal of Ophthalmology* 110.4 (1990): 435-436.
- [74] WILHELM, L. et al. The “equals sign”: a novel marker in the diagnosis of fetal isolated cleft palate. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 36 (2010): 439-444.
- [75] YOHE, S. et al. Review of Clinical Next-Generation Sequencing. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 141.11 (2017): 1544-1557