



Seminarios de la Fundación Española de Reumatología

www.elsevier.es/semreuma



Revisión

Síndrome de Stickler

Gabriel Riera Matute^{a,*} y Elena Riera Alonso^b

^aServei de Reumatologia, Centre d'Espesialitats Güell, Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta, Girona, España

^bServei de Reumatologia, Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Terrassa, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 4 de febrero de 2009

Aceptado el 22 de abril de 2009

Palabras clave:

Síndrome de Stickler

Colagenosis hereditaria

Displasia espondiloepifisaria

Keywords:

Stickler syndrome

Hereditary collagenosis

Spondyloepiphyseal dysplasia

RESUMEN

El síndrome de Stickler es un trastorno hereditario del tejido conjuntivo a consecuencia de la mutación, la mayoría de las veces autosómica dominante, en uno de los 4 genes que controlan la síntesis de los colágenos 2, 9 y 11. Según el gen mutado, se clasifica en 4 tipos que se relacionan, además, con el fenotipo oftalmológico. Tiene una amplia variabilidad en la expresión clínica, y a pesar de que se han propuesto criterios diagnósticos, la seguridad en el diagnóstico se obtiene por el estudio genético. El diagnóstico diferencial se realiza fundamentalmente con otras enfermedades del colágeno con manifestaciones clínicas similares. La ausencia de un tratamiento etiológico reduce las posibilidades terapéuticas a un tratamiento sintomático que muy frecuentemente es quirúrgico.

© 2009 SER. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Stickler's syndrome

ABSTRACT

Stickler's syndrome is an inherited connective tissue disorder resulting from a mutation, usually autosomal-dominant, in one of the 4 genes that encode collagen 2, 9 and 11 synthesis. Based on the mutated gene, this entity has been classified in 4 types that are related to the ophthalmological phenotype. There is wide variation in clinical expression and, although clinical diagnostic criteria have been proposed, the diagnosis remains genetic. The differential diagnosis includes other connective tissue diseases with similar signs and symptoms. Because there is no etiological treatment, symptomatic, and frequently surgical treatment, are the only options.

© 2009 SER. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El síndrome de Stickler es un trastorno hereditario autosómico (la mayoría de las veces dominante) del tejido conjuntivo que pertenece a las llamadas colagenosis. Fue descrito en 1965 por Gunnar B. Stickler¹ como una artro-oftalmopatía hereditaria progresiva¹.

En la décima versión de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y otros Problemas de Salud (CIE-10)² se ha clasificado con el código Q87.8: Otros síndromes de malformaciones congénitas especificados no clasificados en otra parte.

Se ha estimado que su incidencia aproximada es de 1 caso cada 10.000 nacimientos³. Se considera, sin que haya sido confirmado, la enfermedad congénita del colágeno más frecuente en Europa y América, con una prevalencia similar a la del síndrome de Marfan⁴.

Etiología y patogenia

El colágeno es una proteína fibrosa extracelular que forma parte del tejido conjuntivo. Es especialmente abundante en los tejidos que soportan peso, como los cartílagos y los huesos, y también en los tendones, las fascias y la dermis. Asimismo constituye el armazón de todos los órganos y vísceras del organismo.

Existen 40 genes diferentes que codifican como mínimo a 27 tipos diferentes de colágeno. En los ojos embrionarios y en los maduros se han encontrado 22 tipos de colágeno distintos, pero de éstos tan sólo 6 también están presentes en el cartílago articular: los colágenos 2, 5, 6, 9, 11 y 27. La mayoría de las fibras del colágeno en el cartílago y en el humor vítreo son heterotópicas, es decir, contienen más de un tipo de colágeno⁵.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: grieramatute.girona.ics@gencat.cat (G. Riera Matute).

Tabla 1
Tipos de síndrome de Stickler

Tipo	Colágeno	Gen	Locus cromosómico
I	2	COL2A1	12q13.11-q13.2
II	11	COL11A1	1p21
III	11	COL11A2	6p21.3
IV	9	COL9A1	6q13

El síndrome de Stickler se ha descrito a causa de la mutación muy heterogénea en 4 genes que controlan la síntesis del colágeno 2, 9 y 11, y por consiguiente es fenotípicamente muy variable en su expresión⁵⁻⁷.

El colágeno 2 es el que se halla en mayor proporción en el humor vítreo, en el cartílago y en los discos intervertebrales. El colágeno 9 se localiza asociado a fibrillas de colágeno tipo 2 en el cartílago articular maduro, en la córnea y en el humor vítreo. El colágeno 11 tiene una distribución similar a la del cartílago tipo 2. Los 3 tipos de colágeno se encuentran en la cóclea^{8,9}.

Las mutaciones de los genes que actúan sobre el colágeno 2 y 11 son autosómicas dominantes, mientras que la que actúa sobre el colágeno 9 es autosómica recesiva¹⁰⁻¹³. Las más frecuentes son las autosómicas dominantes, por lo que todos los miembros de la familia de un paciente diagnosticado de síndrome de Stickler deben ser estudiados.

El síndrome de Stickler se ha clasificado en 4 tipos en dependencia del gen mutado (tabla 1), que asimismo se relacionan con el fenotipo oftalmológico y concretamente con las anomalías en la arquitectura del gel vítreo¹⁴:

- Síndrome de Stickler tipo I¹⁰ o fenotipo vítreo I (MIM 108300). Producido por la mutación en el gen *COL2A1*, es el más frecuente (aproximadamente el 75%) y causa un síndrome de Stickler completo. Cursa con manifestaciones oculares, craneofaciales, audiológicas y articulares. Desde el punto de vista oftalmológico se caracteriza por la persistencia de un gel residual inmediatamente detrás del cristalino y rodeado por una membrana festoneada.
- Síndrome de Stickler tipo II¹¹ o fenotipo vítreo II (MIM 604841). Producido por la mutación *COL11A1*, es mucho menos frecuente que el anterior y cursa con un síndrome de Stickler completo, si bien la artropatía no está necesariamente presente. Desde el punto de vista oftalmológico se caracteriza por presentar en el humor vítreo fibras que parecen abalorios.
- Síndrome de Stickler tipo III¹² (MIM 184840). Producido por la mutación *COL11A2*, causa un síndrome que afecta a las articulaciones y a los oídos sin afectar a los ojos. También se le conoce como displasia oto-espondilo-megaepifisaria.
- Síndrome de Stickler tipo IV¹³. Se produce por la mutación *COL9A1* y cursa con hipoacusia neurosensorial, miopía con vitreorretinopatía, y displasia epifisal. Desde el punto de vista oftalmológico se caracteriza por una progresiva degeneración del humor vítreo que se manifiesta con una licuefacción de éste.

Hay otras entidades sin el fenotipo del síndrome de Stickler que están asociadas a mutaciones en los mismos genes¹⁵, como la acondrogénesis tipo 2 (Mendelian Inheritance in Man [MIM] 200610) por mutación en *COL2A1*, síndrome de Marshall (MIM 154780) por mutación en *COL11A1*, síndrome de Weissenbach-Zweymuller (MIM 277610) por mutación en *COL11A2*, y otros. Las mutaciones genéticas combinadas son infrecuentes.

Manifestaciones clínicas

Se pueden hallar signos muy variados^{4,14,16-19}. Antes de los 10 años las consultas oftalmológicas son habituales, y a partir de la tercera década aumentan las consultas a consecuencia de los dolores articu-

lares secundarios a los prematuros cambios degenerativos, más comunes en las rodillas y en las articulaciones coxofemorales.

- **Manifestaciones craneofaciales:** cara plana muy frecuente con puente nasal ancho o bien plano y mejillas planas por hipoplasia malar (estas características faciales son más pronunciadas a edades tempranas); *philtrum* largo muy frecuente; retrognatia y o micrognatia; paladar hendido; paladar hendido submucoso; úvula bífida; paladar corto; maloclusión dental; erupción precoz de los dientes/dientes neonatales; anomalía del esmalte, y anodoncia/oligodoncia.
- **Manifestaciones oculares:** cataratas precoces, incluso congénitas, muy frecuentes y no progresivas; miopía temprana muy frecuente (antes de los 6 años) generalmente alta, de -3 o más dioptrías, siendo habitual que supere las -6 e incluso las -8 dioptrías, habitualmente congénita y no progresiva; alto riesgo de desprendimiento de retina, que puede ocurrir en ambos ojos, normalmente antes de los 30 años e incluso en niños; pigmentación perivascular retiniana con adelgazamiento de la misma por degeneración; astigmatismo; buftalmia; subluxación del cristalino, que en algunos casos puede ser congénita y bilateral; glaucoma; estrabismo; epicanto; anomalía vítrea, y ceguera.
- **Manifestaciones osteomioarticulares:** epífisis planas muy frecuentemente; ensanchamiento metafisario y epifisario; *coxa valga* frecuente, con ensanchamiento del cuello femoral; protrusión acetabular; epifisiólisis de la cabeza femoral; osteonecrosis avascular de la cabeza femoral; hipoplasia de los huesos pélvicos; *genu valgum*; acortamiento rizomélico; braquidactilia (fig. 1); escoliosis/cifosis; platiespondilia; placas terminales vertebrales irregulares (similar a la enfermedad de Scheuermann); espondilolistesis; hendidura coronal vertebral; aspecto marfanoide; adelgazamiento cortical relativo; osificación disarmónica de los huesos del carpo; *pectus carinatum* o *excavatum*; hiper movilidad articular que va disminuyendo con la edad (fig. 2); hipotonía; amiotrofia/agenesia muscular; artrosis de inicio precoz en la tercera o cuarta década, y crujidos articulares.
- **Manifestaciones otológicas:** hipoacusia conductiva debido a disfunción de la trompa de Eustaquio secundaria al paladar hendido, o bien por anomalía en la cadena de huesecillos; hipoacusia neuro-



Figura 1. Braquidactilia bilateral.



Figura 2. Hiper movilidad articular.

sensorial progresiva que afecta a las frecuencias altas; hipoacusia mixta, y otitis media.

- *Otras manifestaciones:* prolapso mitral (no confirmado en todas las series); retraso mental (infrecuente, y en todo caso moderado o ligero), y delgadez (salvo lipodistrofia).

Diagnóstico

Se ha sugerido que este diagnóstico debe considerarse en los individuos con hallazgos clínicos en 2 o más de estas categorías¹⁵:

- **Oftalmológicos:**
 - Cataratas congénitas o de inicio prematuro.
 - Anomalías congénitas del vítreo, desprendimiento de retina o retinopatía con pigmentación paravascular reticular.
 - Miopía superior a -3 dioptrías.

Nota: Los recién nacidos son típicamente hipermetropes ($+1$ dioptría o más); de este modo, el hallazgo de algún grado de miopía en un recién nacido con riesgo (p. ej., un recién nacido con la secuencia de Pierre-Robin [micrognatia, paladar duro hendido, glosoptosis] o un familiar con síndrome de Stickler) es sugestivo del diagnóstico de síndrome de Stickler).

- **Craneofaciales:**
 - Hipoplasia facial media, puente nasal deprimido, anteversión de las ventanas nasales (las características faciales son típicamente más pronunciadas en niños).
 - Úvula bífida, paladar duro hendido.
 - Micrognatia.
 - Secuencia de Robin. El síndrome de Stickler es el diagnóstico más frecuente en pacientes con la secuencia de Robin²⁰.
- **Audiológicos:**
 - Hipoacusia neurosensorial o de conducción.
 - Oído medio con la cadena de huesecillos hiper móvil.

- **Articulares:**
 - Hiper movilidad.
 - Displasia espondiloepifisaria.
 - Artrosis precoz.

De los diferentes tipos de síndrome de Stickler descritos, el más frecuente es el tipo I (*COL2A1*), para el que Rose¹⁶ propuso criterios diagnósticos en el año 2005. Constan de criterios mayores, con un valor de 2 puntos, y criterios menores, con un valor de 1 punto. Se exige un total mínimo de 5 puntos (tabla 2).

Una vez establecida la sospecha clínica, se indaga en todos los miembros de la familia que sea posible. Si existen signos que nos puedan hacer sospechar la existencia de algún miembro afectado, debe ser sometido a un estudio básico, que comprende:

- Valoración oftalmológica.
- Valoración audiométrica.
- Valoración cardiológica, que incluye un ecocardiograma al haberse descrito un incremento de la prevalencia de prolapso de la válvula mitral²¹, si bien no se ha confirmado en estudios posteriores²².
- Valoración del aparato locomotor.

El diagnóstico diferencial se establece principalmente con otras enfermedades del colágeno con características clínicas similares a las del síndrome de Stickler¹⁵, entre las que destacan el síndrome de Wagner²³, la miopía de alto grado¹⁵, el desprendimiento congénito de la retina²⁴, la degeneración vitreoretiniana²⁵, el síndrome de Binder²⁶ o la secuencia de Robin¹².

Una vez confirmada clínicamente la sospecha, es recomendable el estudio genético.

Tabla 2
Criterios diagnósticos del síndrome de Stickler tipo I

Anormalidades orofaciales (máx. 2 puntos)	
2 puntos	Paladar hendido (abierto, submucoso o úvula bífida)
1 punto	Facies característica (hipoplasia malar, puente nasal ancho o bien plano, micro/retrognatia)
Anormalidades oculares (máx. 2 puntos)	
2 puntos	Cambios vítreos característicos o anomalías retinianas (degeneración reticular, perforación, desprendimiento, desgarro)
Anormalidades auditivas (máx. 2 puntos)	
2 puntos	Hipoacusia neurosensorial <ul style="list-style-type: none"> • Edad < 20: umbral > 20 dB en 4-8 kHz • Edad 20-40: umbral > 30 dB en 4-8 kHz • Edad > 40: umbral > 40 dB en 4-8 kHz
1 punto	Membrana timpánica hiper móvil
Anormalidades esqueléticas (máx. 2 puntos)	
1 punto	Fracaso de la cabeza femoral (epifisiólisis, Legg-Perthes like)
1 punto	Artrosis radiográfica antes de los 40 años
1 punto	Escoliosis, espondilolistesis, deformidad cifótica similar a la de la enfermedad de Scheuermann
Historia familiar/datos moleculares	
1 punto	Familiares de primer grado afectados o presencia de mutaciones <i>COL2A1</i> , <i>COL1A1</i> o <i>COL1A2</i> asociadas al síndrome de Stickler
Requisitos diagnósticos	
5 o más puntos	
Al menos una manifestación mayor (2 puntos)	
Ausencia de manifestaciones sugestivas de una más grave displasia esquelética o de otro síndrome (p. ej., estatura < percentil 5)	

Tratamiento

La ausencia de un tratamiento etiológico hace que, actualmente, el único tratamiento posible sea el sintomático. En los primeros 12 meses de vida ya se actúa quirúrgicamente sobre los defectos del paladar duro cuando éstos existen. Oftalmológicamente, la corrección de los defectos de refracción es importante, así como la profilaxis del desprendimiento de retina²⁷. Desde el punto de vista osteoarticular, se aconsejan las medidas habituales para disminuir el impacto de la artrosis precoz, y cuando deba recurrirse a la artroplastia, hay que tener muy en cuenta los problemas quirúrgicos derivados de la hiper movilidad articular existente en muchos casos. Se debe facilitar a los pacientes y a sus familiares toda la información y explicarles las posibles consecuencias de este trastorno genético. Es recomendable un control anual para detectar prematuramente las posibles complicaciones que puedan surgir.

Bibliografía

1. Stickler GB, Belau PG, Farrell FJ, Jones JD, Pugh DG, Steinberg AG, et al. Hereditary progressive arthro-ophthalmopathy. *Mayo Clin Proc.* 1965;40:433-55.
2. Organización Mundial de la Salud. Clasificación Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-10). Organización Panamericana de la Salud; 2003.
3. Letts M, Kabir A, Davidson D. The spinal manifestations of Stickler's syndrome. *Spine.* 1999;24:1260-4.
4. Rose PS, Ahn NU, Levy HP, Magid D, Davis J, Liberfarb RM, et al. The hip in Stickler syndrome. *J Pediatr Orthop.* 2001;21:657-63.
5. Camp GV, Rikkert L, Snoeckx L, Hilgert N, Van den Ende J, Fukuoka H, et al. A new autosomal recessive form of Stickler syndrome is caused by a mutation in the *COL9A1* gene. *AJHG.* 2006;79:449-57.
6. Stickler GB, Hughes W, Houchin P. Clinical features of hereditary progressive arthro-ophthalmopathy (Stickler syndrome): A survey. *Genet Med.* 2001;3:192-6.
7. Donoso LA, Edwards AO, Frost AT, Ritter R 3rd, Ahman N, Vrabec T, et al. Clinical variability of Stickler syndrome: Role of exon 2 of the collagen *COL2A1* gene. *Surv Ophthalmol.* 2003;48:191-203.
8. Thalmann I. Collagen of accessory structures of organ of Corti. *Connect Tissue Res.* 1993;29:191-201.
9. Speckey NB, Cefaratti LK, Yoo TJ. Type II and type IX collagen form heterotypic fibers in the tectorial membrane of the inner ear. *Matrix.* 1992;12:80-6.
10. McKusick VA, O'Neill MJF, Kniffin CL, Wright MJ. Stickler Syndrome, Type I; STL1. OMIM. Mayo 2008. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=108300>
11. McKusick VA, Kniffin CL, O'Neill MJF. Stickler Syndrome, Type II; STL 2. OMIM. Abril 2007. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=604841>
12. McKusick VA, Wright MJ, Smith M. Stickler Syndrome, Type III; STL 3. OMIM. Junio 2000. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=184840>
13. McKusick VA, Petersen MB, Stone DL. Collagen, Type IX, Alpha-1; COL9A1. OMIM. Abril 2008. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=120210>
14. Snead MP, Yates JRW. Clinical and molecular genetics of Stickler syndrome. *J Med Genet.* 1999;36:353-9.
15. Robin NH, Moran RT, Warman M. Stickler Syndrome. *Gene Reviews.* Agosto 2005. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/picrender.fcgi?book=gene&partid=1302&blobtype=pdf>.
16. Rose PS, Levy HP, Liberfarb RM, Davis J, Szymko-Bennett Y, Rubin BI, et al. Stickler syndrome: Clinical characteristics and diagnostic criteria. *Am J Med Genet A.* 2005;138A:199-207.
17. Sebes JJ, Kasthuri S. Hereditary arthro-ophthalmopathy (Stickler syndrome). *Skeletal Radiol.* 2000;29:613-6.
18. Temple IK. Stickler's syndrome. *J Med Genet.* 1989;26:119-26.
19. Szymko YM, Mastroianni MA, Shotland LI, Davis J, Ondrey FG, Balog JZ, et al. Auditory dysfunction in Stickler syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;127:1061-8.
20. Huang F, Kuo NK, Hsieh CH, Lai JP, Chen PK. Visual complications of Stickler syndrome in paediatric patients with Robin sequence. *J Craniomaxillofac Surg.* 2007;35:76-80.
21. Liberfarb RM, Goldblatt A, Opitz JM, Reynolds JF. Prevalence of mitral-valve prolapse in the Stickler syndrome. *Am J Med Genet.* 1986;24:387-92.
22. Ahmad N, Richards AJ, Murfett HC, Shapiro L, Scott JD, Yates JR, et al. Prevalence of mitral valve prolapse in Stickler syndrome. *Am J Med Genet A.* 2003;116:234-7.
23. McKusick. Wagner Syndrome 1; WGN1. OMIM. Septiembre 2007. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=143200>
24. McKusick VA. Retinal nonattachment, nonsyndromic congenital; RNANC. OMIM. Marzo 2004. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=221900>
25. McKusick VA, Nelly J. Vitreoretinal degeneration, snowflake type; SVD. OMIM. Febrero 2008. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=193230>
26. McKusick VA. Maxillofacial dysplasia, Binder Type. OMIM. Marzo 2004. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=155050>
27. Ang A, Poulson AV, Goodburn SF, Richards AJ, Scott JD, Snead MP. Retinal detachment and prophylaxis in type 1 Stickler syndrome. *Ophthalmology.* 2008;115:164-8.