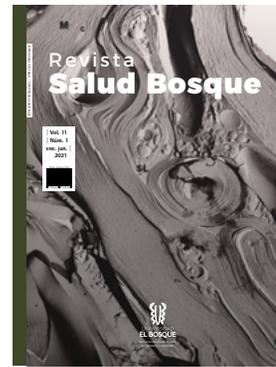


Revista Salud Bosque

ISSN 2248-5759 (impresa) | ISSN 2322-9462 (digital)



REDIB

latindex
ratology

Artículo de revisión



Historial del artículo

Recibido: 13 | 08 | 2021

Recibido con revisiones: 15 | 10 | 2021

Aprobado: 05 | 11 | 2021

How to cite:

Pantaleón Florido G, Juvier Riesgo T. Variabilidad genética y rol de los fenotipos oculares en el síndrome de Stickler. *Rev. Salud. Bosque.* 2021;11(1):1-13.

Autor de correspondencia:

Gretta Pantaleón Florido
grettapantaleon81@gmail.com

DOI: doi.org/10.18270/rsb.v11i1.3641

Variabilidad genética y rol de los fenotipos oculares en el síndrome de Stickler

Gretta **Pantaleón Florido** 
Departamento Provincial de Genética Médica,
Hospital Ginecobstétrico Provincial "Dr. Julio R.
Alfonso Medina", Matanzas, Cuba.

Dra. Tamara **Juvier Riesgo** 
Instituto de Neurología y Neurocirugía
"Prof. Rafael Estrada", La Habana, Cuba.

Resumen

Introducción. El síndrome de Stickler (SS) es una anomalía del tejido conectivo que se caracteriza por alteraciones oculares, orofaciales, auditivas y esqueléticas. Existen cuatro tipos de SS y la mayoría de las formas clínicas presentan alteraciones oculares como alta miopía, degeneración vitreoretiniana, cataratas y desprendimiento de retina con mayor incidencia en la infancia.

Objetivo. Ampliar los conocimientos acerca de los genes involucrados en el SS y su expresión clínica, profundizando en el rol de los fenotipos oculares.

Metodología. En este trabajo se llevó a cabo una revisión del estado actual del SS consultando bibliografía de alto impacto y reciente publicación, incluyendo búsquedas en *PubMed*, *Hinari*, *SCIELO*, *Medline* y se consultaron páginas dedicadas a estos temas como *OMIM*, *OPHRANET*, *GeneMap*, *Genetest*, *Proteins*, *Gene*, entre otros. Se utilizaron descriptores de búsqueda como "síndrome de Stickler", "Stickler syndrome gene", "ocular signs and Stickler syndrome" and "Stickler syndrome review".

Resultados. Se encontraron numerosos artículos acerca del SS y se citaron 32, de los cuales 25 son del 2016 a la fecha, reportándose cuatro genes principales: *COL2A1*, *COL11A1*, *COL9A1*, *COL9A2*. Las mutaciones en los genes *COL2A1* y *COL11A1* son responsables del 95% de los pacientes con SS y las alteraciones oculares son comunes en la mayoría de los tipos.

Conclusiones. El diagnóstico del SS se basa en criterios clínicos-radiológicos y aunque la confirmación molecular es determinante, la evaluación del vítreo puede ser una guía útil para un análisis genético eficiente.

Palabras clave: síndrome de Stickler; fenotipo vítreo; *COL2A1*; *COL11A1*; *COL9A1*; *COL9A2*; *LOXL3*; oftalmoartropatía hereditaria.

Genetic variability and ocular phenotype roles in stickler syndrome

Abstract

Background: Stickler syndrome (SS) is an inherited progressive disorder of the collagen connective tissue. Manifestations include ocular, orofacial, skeletal and hearing defects. There are four types of SS and most of them have ocular defects such as high myopia, vitreoretinal degeneration, retinal detachment, and cataracts. It is the most commonly identified inherited cause of retinal detachment in childhood.

Objective: To expand the knowledge about the genes involved in SS, their clinical expression and describe the role of ocular phenotypes in the diagnosis.

Review Methods: The present study reviewed high-impact and recently published bibliography. With online searches of *PubMed*, *Hinari*, *SCIELO* and *Medline*, as well as other sites such as OMIM, ORPHANET, GeneMap, Genetests, Proteins and Gene. Descriptors "síndrome de Stickler", "Stickler syndrome gene", "ocular signs and Stickler syndrome" and "Stickler syndrome review" were used.

Results: Of the high numbers of articles found, 32 were selected (25 of them from 2016 to the present), which reported four principal genes causing the syndrome: *COL2A1*, *COL11A1*, *COL9A1*, *COL9A2*. The *COL2A1* and *COL11A1* genes are responsible in 95% of patients with SS. Ocular defects are common in majority of SS types.

Conclusions: The diagnosis of SS is based on clinical-radiological criteria; molecular confirmation is critical but evaluation of the vitreous can be a useful guide for efficient genetic analysis.

Key words: Stickler syndrome; vitreous type; *COL2A1*; *COL11A1*; *COL9A1*; *COL9A2*; *LOXL3*; hereditary arthro-ophthalmopathy.

Variabilidade genética e papel dos fenótipos oculares no síndrome de stickler

Resumo

Introdução. O Síndrome de Stickler (SS) é uma anomalia do tecido conjuntivo caracterizada por alterações oculares, orofaciais, auditivas e esqueléticas. Embora existam quatro tipos de SS, a maioria das formas clínicas apresentam alterações oculares como alta miopia, degeneração vitreoretiniana, catarata e descolamento de retina, sendo a causa mais comum deste último na infância.

Objetivo. Ampliar os conhecimentos sobre os genes envolvidos na SS e a expressão clínica de la, profundando no papel dos fenótipos oculares.

Metodologia. Neste trabalho realizamos uma revisão do estado atual do SS consultando bibliografia de alto impacto e publicação recente. As buscas foram feitas no PubMed, Hinari, SCIELO, Medline e páginas dedicadas a esses tópicos como OMIM, OPHRANET, GeneMap, Genetest, Proteins, Gene, entre outros. Foram usados descritores de pesquisa como "Stickler Syndrome", "Stickler Syndrome gene", "ocular signs and Stickler Syndrome" e "Stickler Syndrome review".

Resultados. Foram encontrados diversos artigos sobre SS, dos quais foram citados 32, dos quais 25 são de 2016 até o momento, relatando 4 genes principais: *COL2A1*, *COL11A1*, *COL9A1*, *COL9A2*. *COL2A1* e *COL11A1* são responsáveis por 95% dos pacientes com SS. As doenças oculares são comuns na maioria dos tipos.

Conclusões. O diagnóstico do SS baseia em critérios clínico-radiológicos além disso a confirmação molecular é decisiva, a avaliação do vítreo pode ser um guia útil para uma análise genética eficiente.

Palavras-chave: síndrome de Stickler; fenótipo vítreo; *COL2A1*; *COL11A1*; *COL9A1*; *COL9A2*; *LOXL3*; Oftalmoartropatia hereditária.

Introducción

El síndrome de Stickler (SS) es una anomalía del tejido conectivo que fue descrita por Stickler *et al* en 1965 (1) y se caracteriza por alteraciones oculares, orofaciales, auditivas y esqueléticas, con una incidencia estimada de 1/7500-9000 recién nacidos (2).

Se han descrito cinco variantes que se diferencian, entre otros aspectos, en el tipo de herencia y en los genes afectados, aunque es importante señalar que todos codifican algún tipo de colágeno. El SS tipo I (OMIM 108300) es la forma más frecuente y se debe a mutaciones en el gen *COL2A1* (OMIM 120140). El tipo II (OMIM 604841), también conocido como vítreo en rosario o con cuentas, involucra al gen *COL11A1* (OMIM 120280). Las mutaciones en los genes *COL2A1* y *COL11A1* son responsables del 95% de los pacientes con SS (3) y se heredan de manera autosómica dominante. Los tipos IV (OMIM 614134) y V (OMIM 614284) presentan herencia autosómica recesiva y son consecuencia de mutaciones en los genes *COL9A1* (OMIM 120210) y *COL9A2* (OMIM 120260) respectivamente (2,4). El SS tipo III o SS “no ocular” ha sido reclasificado como displasia otoposondilomegaepifisial (OSMEDA; OMIM 184840) por lo tanto no es objetivo de esta revisión.

A pesar de las manifestaciones orofaciales, auditivas y esqueléticas de esta entidad, el compromiso ocular constituye el principal indicador para el diagnóstico de SS. En pacientes con mutaciones en *COL2A1*, la miopía es el signo más frecuente, presente en el 90% de los pacientes, seguido de cambios vítreos (40%) y cataratas (30%). Las anomalías retinales como la degeneración empalizada, agujeros maculares y desprendimientos de retina se observan en el 20% de los casos (5,6).

El propósito de este artículo es brindar una revisión actualizada sobre la variabilidad genética de los pacientes con SS y las manifestaciones fenotípicas más frecuentes, particularizando el rol de la oftalmología en el diagnóstico de esta entidad.

Metodología

Se realizó una búsqueda sobre el SS consultando bibliografías de alto impacto y reciente publicación como *PubMed*, *Hinari*, *SCIELO*, *Medline* y páginas dedicadas a estos temas como OMIM, ORPHANET, GeneMap, Genetest, Proteins, Gene, entre otros. Los descriptores de búsqueda principales fueron: “síndrome de Stickler”, “Stickler syndrome gene”, “ocular signs and Stickler syndrome” y “Stickler syndrome review”. Se restringió la búsqueda a los últimos cinco años lo cual redujo el número de artículos y se seleccionaron 32 documentos relacionados a los diferentes genes, sus mutaciones y el rol del fenotipo ocular para el diagnóstico de los pacientes. Otros descriptores de búsqueda fueron los genes involucrados: *COL2A1*, *COL11A1*, *COL9A1*, *COL9A2*, con la intención de ampliar sobre las mutaciones descritas y otros fenotipos asociados. Se elaboraron tablas resúmenes con las mutaciones descritas, los fenotipos vítreos frecuentes y se propone un algoritmo para el diagnóstico molecular más eficiente basado en los hallazgos oculares.

Desarrollo

El vítreo y su relación con el SS

El vítreo, estructura de aspecto gelatinoso que se encuentra en la porción posterior del globo ocular, está compuesto de agua (98%), proteínas estructurales, matriz extracelular y otros componentes (7). Dentro de los elementos principales se encuentra el colágeno, responsable de la asociación existente entre las oftalmopatías y las artropatías. El colágeno que mayor aporte hace al vítreo es el tipo II (75%), aunque también encontramos los tipos V, IX y XVIII (8).

El vítreo sufre varias modificaciones durante el desarrollo ya que inicialmente no es transparente y está surcado por vasos que van de la papila al cristalino. Con el tiempo se licúa y se produce el colapso de las fibras que le sirven de andamiaje, siendo sustituido por el vítreo secundario y finalmente por el terciario que ya transparente (7,8). El contacto durante este proceso con el cristalino, la relación a la membrana de Bruch y composición podrían explicar, en parte, algunos de los hallazgos oculares relacionados al SS. Debido a ellos, los pacientes con manifestaciones oftalmológicas del síndrome presentarán, casi invariablemente, alteraciones del desarrollo embriológico del vítreo con arquitectura anormal visible en la biomicroscopía con lámpara de hendidura. Es por esto que el examen del vítreo sea fundamental para el diagnóstico clínico de los cuatro subgrupos oculares típicamente descritos (9), los cuales probablemente son detectados por oftalmólogos en consultas corrientes.

Se han descrito otras alteraciones oculares relacionadas como los errores refractivos congénitos de alto grado, cataratas congénitas, hipertensión ocular o glaucoma congénito. Este último se debe a las alteraciones congénitas del ángulo iridocorneal, mientras que otros consideran la posibilidad de que este fenómeno ocurra de manera secundaria por el desprendimiento de retina y la vitreorretinopatía proliferativa consecuente (9). Esta situación se encuentra favorecida por el riesgo aumentado de desprendimiento de retina (60%) que existe en pacientes con SS (1), principalmente en el tipo I (64%) (6).

Síndrome de Stickler tipo I

Fisiopatología y bases moleculares

El SS tipo I se debe a mutaciones en el gen *COL2A1* el cual se encuentra ubicado en el cromosoma 12 (12q13.11) y contiene 54 exones distribuidos sobre 31,538 pb (5,10) y codifica las tres cadenas alfa (α) del colágeno tipo II (5,10). Este colágeno es el componente mayoritario del cartílago y el vítreo, es sintetizado por los condrocitos, siendo esencial para el desarrollo y crecimiento del esqueleto embrionario y responsable de la propiedad del tejido cartilaginoso de resistir las fuerzas compresivas. Todas las fibras de esta proteína tienen una secuencia de aminoácidos repetitiva e ininterrumpida (glicina-X-Y) que constituye la configuración normal en forma de triple hélice del colágeno. Es indispensable que se encuentre un residuo de glicina cada tercera posición ya que cualquier otro aminoácido alteraría las propiedades tridimensionales de la proteína (10).

Tipos de mutaciones detectadas

Las mutaciones en *COL2A1* son responsables del 80% al 90% de todos los pacientes con SS (2). Hasta el momento se han identificado 274 mutaciones distribuidas sobre los 54 exones del gen: la mayoría se corresponden a mutaciones sin sentido y corrimientos en el marco de lectura (inserciones/deleciones) (4), aunque también se han descrito variaciones en sitios de *splicing* y mutaciones de cambio de sentido (11) (Tabla No. 1).

Tabla 1. Algunas mutaciones causantes del SS tipo I y II y las consecuencias de su expresión.

Mutación	Exón afectado	Consecuencia de la mutación
gen COL2A1		
ARG732TER	40	Bajos niveles de colágeno tipo II
1BP DEL	40	Provoca afectaciones a nivel del vítreo. Displasia epifisiaria.
ARG9TER	7	Miopía severa
IVS17, A-C-, -2		Mutación en sitio de splicing.
ARG365CYS		Anomalía de la membrana del vítreo asociada a haploinsuficiencia del colágeno tipo II.
ARG453TER		Miopía y degeneración vitreoretinal. Paladar hendido.
R473P	21	Obtención de una proteína dañada estructural y funcionalmente (19).
Z302-1G>A	34	Defectos en el mecanismo de splicing o corte y empalme (19).
GLY381ASP	19	Anomalía en la conformación y desestabilización de la molécula de colágeno (20).
gen COL11A1		
GLY97VAL		Cambio de base que conlleva a la interrupción de la secuencia Gly-X-Y del colágeno.
GLY988VAL		Provoca pérdida de la audición, degeneración vitreoretinal, cataratas, alta miopía y afectaciones orofaciales entre otras.
P1011Q		La mutación ocurre en el dominio helicoidal de la cadena α -1 del colágeno tipo XI, en la posición Y de la secuencia característica Gly-X-Y, lo cual afecta la estabilidad de la molécula (18).

Fuente: elaboración propia.

No se ha identificado un sitio “caliente” en el gen; sin embargo, la mayoría de las mutaciones se encuentran distribuidas en los exones 2, 42 y 44. Asimismo, no se han identificado variaciones relacionadas con el SS tipo I en los exones 20, 28, 53 y 54 (4).

Correlación genotipo-fenotipo

La mayoría de las mutaciones en *COL2A1* que causan el SS tipo I provocan la producción de cadenas de procolágeno α extremadamente cortas que no pueden ser posteriormente incorporadas a las fibras de colágeno tipo II. Otras variaciones crean codones de parada por corrimientos en el marco de lectura que se traducen en una marcada disminución en la cantidad de colágeno tipo II en el cartílago y en el vítreo fundamentalmente, desencadenando el fenotipo característico de esta patología.

Las mutaciones de cambio de sentido generalmente se asocian a sustituciones de glicina que provocan graves alteraciones en la configuración de la triple hélice de la proteína. También pueden encontrarse sustituciones de arginina por cisteína, cuyos residuos normalmente no están presentes en la molécula, y su inserción genera puentes disulfuro entre las cadenas de procolágeno mutadas lo que se traduce en una posterior pérdida de función de la proteína. Esta incorporación de residuos de cisteína provoca fenotipos menos severos que los que se obtienen como consecuencia de la sustitución de glicina por otros aminoácidos (5).

Estudios recientes de Wang *et al* (4), demostraron que los pacientes con mutaciones en sitios de *splicing* presentan afectaciones fenotípicas sistémicas más severas que aquellos con otros tipos de mutaciones mientras que los pacientes con variaciones que conllevan a la formación de una proteína truncada tienen fenotipos intermedios.

Es importante destacar que el gen *COL2A1* también se relaciona con una *variante no sindrómica del SS tipo I* en la cual las afectaciones son casi exclusivamente oculares (OMIM 609508), especialmente las mutaciones en el exón 2 del gen (5,10). En estos pacientes se han identificado tres mutaciones características en dicho exón, el cual está sujeto al mecanismo de *splicing* alternativo. Clínicamente, estos casos casi siempre muestran una anomalía vítrea congénita que consiste en un gel vestigial en el espacio retrolental limitado por una membrana altamente plegada (5,12).

Estudios *in vitro* sugieren que este fenotipo predominantemente ocular se debe un cambio en la relación entre las isoformas IIA:IIB del transcrito primario del gen *COL2A1*, pues las mutaciones se encuentran en un sitio funcional del exón dos que es fundamental en la regulación del mecanismo de *splicing* alternativo del gen. La ausencia de manifestaciones extraoculares puede ser consecuencia de una producción suficiente de la isoforma IIB pero una muy disminuida o casi nula de la IIA que es la que se expresa en el vítreo ocular adulto y, por tanto, esas cantidades deficientes son las que desencadenan dicho fenotipo (12).

Por su aspecto clínico el SS tipo I a menudo se confunde con el síndrome de Wagner (OMIM 143200); sin embargo, el fenotipo vitreoretiniano es diferente porque se presenta generalmente con una cavidad vítrea vacía con condensación fibrilar o hebras y velos avasculares. Las características adicionales variables incluyen atrofia coriorretiniana con pérdida del epitelio pigmentario y degeneración reticular de la retina, entre otros (13,14).

Síndrome de Stickler tipo II

Fisiopatología y bases moleculares

El SS tipo II se debe a mutaciones en *COL11A1* ubicado en el cromosoma 1 (1p21.1), abarca 150 kb y contiene 68 exones (15,16) y codifica la cadena α -1 del colágeno tipo XI (17). Este colágeno consta de tres cadenas alfa: La cadena α -2 es codificada por *COL11A2* (OMIM 120290) (17) y la α -3 se obtiene a partir de una modificación postransduccional de la cadena α -1 tipo II codificada por *COL2A1* (18). Estas cadenas forman una triple hélice que se estabiliza por su alto contenido de prolina que se ubica en la posición Y de la secuencia Gly-X-Y. La cadena α -1 del colágeno tipo XI copolimeriza con la cadena α -1 del tipo II y forman fibrillas heterotípicas, las cuales son abundantes en el cartílago de las articulaciones y en el cuerpo vítreo del ojo. Por tanto, la ausencia o estructura anormal de las cadenas α -1 del colágeno tipo XI provoca un desarrollo anormal de las fibrillas que resulta en las manifestaciones oculares o esqueléticas encontradas en el SS tipo II (18).

La expresión de este gen no se limita al cartílago o cuerpo vítreo del ojo, estudios recientes demostraron que también se expresa en la membrana tectorial del oído interno, lo cual también explicaría las afectaciones auditivas en pacientes con SS tipo II (16).

Tipos de mutaciones detectadas

Las mutaciones en *COL11A1* son responsables del 10% al 20% de todos los casos con SS (2). Estas variaciones están presentes en pacientes con SS tipo II, síndrome de Marshall (OMIM 154780), fibrocondrogenesis tipo I (OMIM 228520) (18) y en menor medida también se encuentra involucrado *COL2A1*. En pacientes con SS tipo II, se han identificado hasta el momento 15 mutaciones distribuidas sobre los 68 exones del gen; sin embargo, la mayoría involucra a un sitio de *splicing* de 54pb ubicado entre los exones 38 y 54. También se han detectado mutaciones de cambio de sentido, cambio de una base por otra, y una gran delección genómica de un exón de 54pb (15) (Tabla No. 1).

Por su parte, Vogiatzi *et al* (18) describieron una mutación heterocigótica en *COL11A1* en un paciente con una forma inusual de SS que presentaba diagnóstico inicial de osteoporosis-pseudoglioma (OPPG; OMIM 259770) debido a su historial de recurrentes fracturas, baja densidad ósea y ceguera del ojo derecho. Adicionalmente, sus estudios revelaron una mutación de cambio de sentido en *COL11A1* permitiendo identificar al SS tipo II como el diagnóstico correcto. Más allá de lo novedoso de la mutación, este caso permitió ampliar la presentación fenotípica del SS al incluir manifestaciones esqueléticas como la fragilidad o baja densidad ósea.

Correlación genotipo-fenotipo

Los colágenos tipo V y XI forman fibrillas heterotípicas que junto al colágeno tipo II ayudan a regular el ensamblaje y el diámetro de las fibrillas. El tipo XI es más abundante en los tejidos que expresan el tipo II, por lo que es de esperar que las mutaciones en *COL2A1* o *COL11A1* puedan causar el SS. El *COL11A2* no se expresa en el vítreo, lo que explica por qué las mutaciones en este gen dan lugar a algunas manifestaciones del SS que no incluyen anomalías oculares (15).

Las mutaciones en el sitio de empalme de un exón de 54 pb o la delección de 54 pb en la mitad C-terminal de *COL11A1* son causantes, con mayor frecuencia, de las características fenotípicas del síndrome de Marshall mientras que las mutaciones en *COL2A1* que conducen a un codón de terminación prematuro son la causa del fenotipo más clásico del SS. Esta correlación genotipo-fenotipo apoya la antigua sospecha de afecciones independientes. Sin embargo, otras mutaciones en *COL11A1* resultan en una superposición de fenotipos entre ambos síndromes lo que explica por qué sigue siendo contradictorio el análisis en estas dos entidades (15).

Algunas diferencias fenotípicas relacionadas con la sordera también se describen entre los pacientes con SS con mutaciones en *COL2A1* y aquellos con mutaciones en *COL11A1*. Las mutaciones en *COL11A1* se asocian con una pérdida auditiva de inicio temprano, que requiere dispositivos auditivos, mientras que los pacientes con mutaciones en *COL2A1* tienen una audición normal o una discapacidad auditiva leve. Los hallazgos oculares del fenotipo II también son distintos, ya que la mayoría de los casos con mutaciones en *COL2A1* tienen degeneración vitreoretiniana que conduce muy frecuentemente a desprendimientos de retina y aquellos con mutaciones en *COL11A1* rara vez muestran este aspecto clínico (15). No obstante, el fenotipo SS tipo I se ha observado excepcionalmente en pacientes con alguna mutación en *COL11A1*, lo que sugiere que el fenotipo vítreo no siempre permite la predicción del gen defectuoso ni el tipo de mutación, en los síndromes de Stickler y Marshall.

Estudios han demostrado respecto a las afectaciones esqueléticas en pacientes con SS tipo II que el colágeno XI regula la formación y mineralización ósea, moléculas heterotípicas de cadenas α -1 de los colágenos XI y V han sido aisladas en cartílago y hueso. Adicionalmente, existen evidencias de que isoformas de *COL11A1* regulan la función de los osteoblastos *in vivo* (18).

Síndrome de Stickler tipo IV

Fisiopatología y bases moleculares

El SS tipo IV se debe a mutaciones en el gen *COL9A1* el cual se encuentra ubicado en el cromosoma 6 (6q13) y se han identificado dos transcritos diferentes de *COL9A1* basados en la presencia de dos codones de iniciación en dos exones con *splicing* alternativo los cuales codifican isoformas diferentes de la proteína (21).

El gen *COL9A1* codifica la cadena α -1 del colágeno tipo IX y forma parte del cartílago hialino. Este colágeno consta de tres cadenas alfa: la cadena α -2 es codificada por *COL9A2* (OMIM 120260) y la α -3 se obtiene a partir del gen *COL9A3* (OMIM 120270) y el colágeno IX se encuentra habitualmente en tejidos ricos en colágeno tipo II. Estudios en ratones demostraron que la síntesis de la cadena α -1 es esencial para el correcto ensamblaje de las moléculas de colágeno IX, una molécula heterotrimérica, y su ausencia se asocia a osteoartritis de comienzo temprano (21,22).

Tipos de mutaciones detectadas: correlación genotipo-fenotipo

En patologías con herencia autosómica recesiva la mayoría de las mutaciones han sido encontradas en familias con cierto grado de consanguinidad. Camp *et al* (23) estudiaron una familia marroquí con individuos con SS tipo IV e identificaron la mutación R295X en el exón 9 del gen. Nikopoulos *et al* (24) demostraron la variación R507X en una familia turca con miembros afectados con SS tipo IV y ambos en casos provocaban el surgimiento de codones de parada con la consiguiente formación de una proteína truncada y disfuncional (21). En estos pacientes desde el punto de vista ocular se han descrito desde cambios vítreos hasta vítreoretinopatía, desprendimientos regmatógeno de retina y miopía. Además, son evidentes otros hallazgos sistémicos como pérdida de la audición y displasia epifisiaria (21).

Síndrome de Stickler tipo V

Fisiopatología y bases moleculares

El SS tipo V se debe a mutaciones en *COL9A2* el cual se encuentra ubicado en el cromosoma 1 (1p34); este codifica la cadena α -2 del colágeno tipo IX (25,26) cuya estructura y función fueron explicadas en el acápite anterior de este artículo. Cabe destacar que mientras la cadena α -1 tiene un extenso dominio globular N-terminal, en la cadena α -2 existe un sitio de unión covalente a una cadena condroitin-sulfato (25). Ese sitio de unión contiene la secuencia Gly-Ser-Ala-Asp, localizada en el dominio no-colagenoso de la cadena α -2. El exón que codifica dicha región tiene 48 pb de longitud mientras que su homólogo en la cadena α -1 solo contiene 33 pb. La secuencia extra en α -2 es la explicación de la torcedura observada en ese sitio mediante microscopía electrónica y la inserción del residuo de aminoácido también provee a la cadena α -2 de una serina que no está presente en α -1, la cual sirve como sitio de unión a la cadena de glicosaminoglicano (21,25,26).

Tipos de mutaciones detectadas: correlación genotipo-fenotipo

Al igual que en el SS tipo IV, la mayoría de las mutaciones han sido encontradas en familias con cierto grado de consanguinidad. Baker *et al* (27) estudiaron una familia con individuos afectados con SS tipo V e identificaron una delección de 8 pb en *COL9A2* la cual trae como consecuencia un corrimiento del marco de lectura y la aparición de un codón de terminación (25). Al igual que en el SS tipo IV, las manifestaciones oculares son las más frecuentes y se ha descrito alta miopía, degeneración vítreoretiniana y desprendimientos de retina en dichos pacientes, al igual que pérdida auditiva, baja talla y paladar hendido (25).

Otros genes relacionados al SS

El gen *LOXL3* (OMIM 607163) codifica una amino-oxidasa responsable de la reticulación del colágeno y la elastina en la matriz extracelular. Este fue identificado en el 2001 y mapeado en el cromosoma 2p13.3 con 14 exones y 3.121 pb, tiene gran importancia en el desarrollo embrionario y se le han atribuido múltiples funciones biológicas en diversas patologías relacionadas con la actividad de la amino-oxidasa (28). El fenotipo de los

modelos de ratón deficientes en *LOXL3* se superpone con el SS por lo que no es extraño que recientemente se identificara una variante en *LOXL3* (c.2027G>A, p.Cys676Tyr) en una familia con dos hermanos afectados que presentaban micrognatia, paladar hendido y miopía severa y en los cuales no se detectaron mutaciones en los genes del colágeno (29). De igual manera se han reportado otras mutaciones en *LOXL3* en familias con fenotipo SS: una homocigótica (c.1036C>T, p.Arg346Trp) en la que dos miembros afectados - padre e hijo - presentaban miopía y retinopatía (30) y (c.1843A>T, p.Ile615Phe) cuya alteración clínica es paladar hendido no sindrómico (31). No obstante, aunque algunos autores han propuesto que el *LOXL3* es causante de una nueva forma recesiva de SS, esta clasificación aún se encuentra bajo discusión (28). Es importante destacar que con la evidencia descrita hasta el momento no es posible discernir si esos casos reportados se tratan verdaderamente de un SS o de una fenocopia y debe considerarse la hipótesis de herencia oligogénica (más de dos genes), sea esta bialélica o trialélica, como explicación a formas inusuales o particularmente severas de SS.

Otras las alteraciones que se asocian a *LOXL3* a nivel ocular, al igual que los otros miembros de su familia, es la expresión en todas las capas de la córnea, en el limbo y en la conjuntiva. La miopía grave de inicio temprano se asoció con una mutación homocigótica nula en *LOXL3* (c.39dup, p.Leu14Ala) y una combinación heterocigótica de esta mutación con otra de cambio de marco de lectura (c.594delG, p.Gln199Lys). También parece estar involucrado en la patogénesis del queratocono y, debido a su acción en la malla trabecular, se sospecha que desempeña algún papel en el glaucoma (29).

Consideraciones finales

En la actualidad el diagnóstico del SS se basa en los criterios clínicos y radiológicos, pero el análisis molecular ayudaría a definir el diagnóstico. En el futuro, con el desarrollo de nuevas técnicas moleculares que permitan una mayor precisión en la correlación fenotipo-genotipo de los diferentes tipos de SS, los profesionales podrían ser más certeros sobre el pronóstico del paciente. Los criterios de exclusión incluyen los síndromes que asocian miopía, sordera y displasia ósea pero la evaluación de las estructuras oculares, principalmente del vítreo, resulta un sello distintivo del diagnóstico y se ha utilizado para guiar el análisis genético molecular de una manera más eficiente que la detección a ciegas de todos los genes candidatos (9) (Tabla No. 2).

Tabla 2. Tipos de SS y sus manifestaciones oculares más frecuentes.

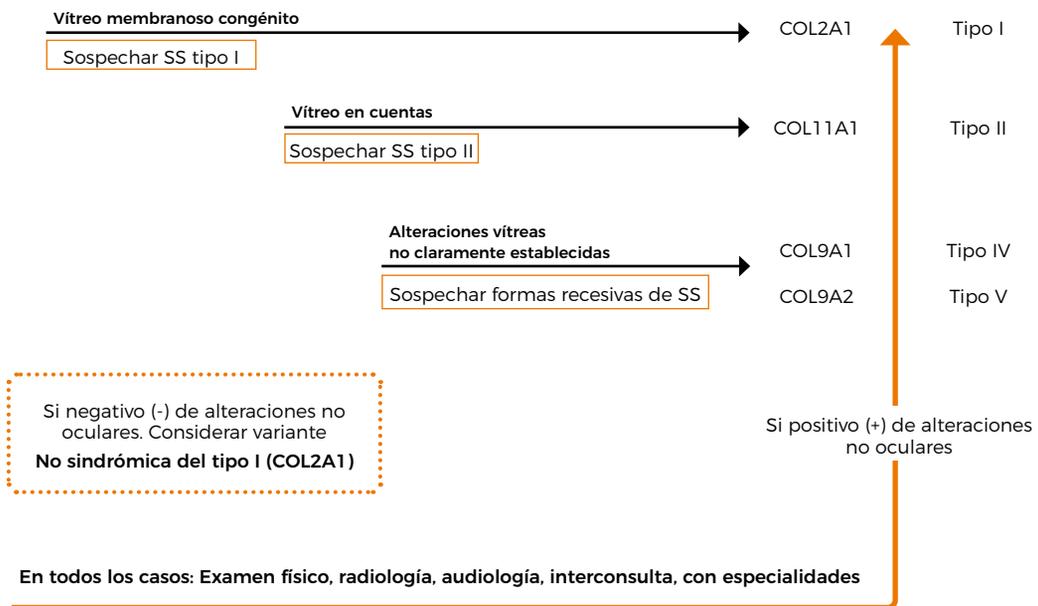
Fenotipo Vítreo	Otros hallazgos oculares	Herencia	Gen	Tipo de SS
Anomalía membranosa congénita	Megaloftalmo congénito, error de refracción congénito de alto grado, catarata congénita, anomalía congénita del ángulo iridocorneal, desprendimiento de retina, vitreoretinopatía proliferativa.	AD	CO-L2A1	I
En rosario o en cuentas	Megaloftalmo congénito, degeneración vitreoretinal, cataratas, alta miopía.	AD	CO-L11A1	II
Cambios vítreos, vitreoretinopatía	Vitreoretinopatía y desprendimientos regmatógeno de retina, miopía.	AR	CO-L9A1	IV
Vitreoretinopatía	Alta miopía, degeneración vítreo-retiniana y desprendimientos de retina.	AR	CO-L9A2	V
No se han descrito	Retinopatía, miopía grave de inicio temprano, queratocono, glaucoma.	AR	LOXL3	*

Fuente: elaboración propia.

*Forma recesiva de SS, aún en discusión.

Hay que tener en cuenta que la mayoría de los pacientes que acuden a un oftalmólogo con SS tendrán un tipo I o II y con frecuencia serán miopes (90%) (32), de ahí que los errores refractivos no puedan ser una herramienta de detección confiable para la exclusión aunque deben considerarse como indicador clínico para la sospecha de SS. Sin embargo, aunque no existe demostración aún de una correlación exacta entre el tipo de mutación de un gen causal y un fenotipo específico-único, la evidencia parece mostrar que sería posible plantear algoritmos que contribuyan al diagnóstico y manejo de los pacientes con SS, basados principalmente en el fenotipo vítreo (Figura 1). Investigaciones futuras con un mayor número de pacientes estudiados de forma detallada en su fenotipo y estricta genotipificación, contribuirían a la obtención de información más precisa y confiable para plantear diagnósticos y pronósticos según el gen alterado y el tipo de mutación identificada.

Gráfica 1. Algoritmo para el diagnóstico del SS basado en el fenotipo vítreo.



Fuente: elaboración propia.

El tratamiento de los pacientes dependerá del diagnóstico y las manifestaciones presentes. Se puede considerar la retinopexia profiláctica para el SS tipo I, que presenta un riesgo particularmente alto de desarrollar desprendimiento de retina, y para el tipo II, en el que la membrana hialoide posterior (única) desprendida puede simular un tipo I. Esta técnica parece reducir sustancialmente el riesgo de desprendimiento de retina y ceguera, pero la profilaxis eficaz es poco probable (9). El manejo de las malformaciones congénitas oculares, las cataratas y la miopía de grado variable deben ser abordadas por especialistas lo más pronto posible considerándose siempre la valoración por el médico genetista, quien podría solicitar los exámenes moleculares correspondientes y ofrecerá la asesoría genética individual y familiar. Un manejo temprano y adecuado puede prevenir la ceguera y evitar las complicaciones en pacientes con SS.

Conflicto de intereses

Los autores declaramos que no tenemos conflictos de intereses.

Referencias bibliográficas

1. Stickler GB, Belau PG, Farrell FJ, Jones JD, Pugh DG, Steinberg AG, Ward LE. Hereditary progressive arthro-ophthalmopathy. *Mayo Clin Proc.* 1965; 40:433–55.
2. 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; 24:560-73.
3. Wang X, Jia X, Xiao X, Li S, Li J, Li Y, Wei Y, Liang X, Guo X. Mutation survey and genotype-phenotype analysis of COL2A1 and COL11A1 genes in 16 Chinese patients with Stickler syndrome. *Mol Vis.* 2016; 22: 697-704.
4. Wang DD, Gao FJ, Hu FY, Zhang SH, Xu P, Wu JH. Mutation spectrum of Stickler Syndrome Type I and genotype-phenotype analysis in East Asian population: a systematic review. *BMC Med Genet.* 2020;21(1):27
DOI: 10.1186/s12881-020-0963-z
5. On Line Mendelian Inheritance in Man. OMIM [database on the internet] * Entry - 108300 - Stickler Syndrome, Type I; STL1. Baltimore US: Johns Hopkins University; June 4th 1986. [Updated Feb 13th 2013 – Consulted Oct 20th 2020]. Available in:
<https://omim.org/entry/108300#title>
6. Huang L, Chen C, Wang Z, Sun L, Li S, Zhang T, Luo X, Ding X. Mutation spectrum and de novo mutation analysis in Stickler Syndrome patients with high myopia or retinal detachment. *Genes (Basel).* 2020;11(8):882.
DOI: 10.3390/genes11080882
7. Ryan SJ, Schachat AP, Wilkinson CP, Hinton DR, Sadda SR, Wiedemann P. *Retina 3-Volume Set.* 5th Edition. Philadelphia-US: Saunders Elsevier; 2012.
8. Juvier-Riesgo T, Santiesteban-Freixas R, Bory-Vargas N. Enfermedades del vítreo. En Santiesteban-Freixas R. *Oftalmología Pediátrica.* 2^a ed. Cuba: Editorial Ciencias Médicas; 2018. p 320-5.
9. Snead MP, McNinch AM, Poulson AV, Bearcroft P, Silverman B, Gomersall P, Parfect V, Richards AJ. Stickler syndrome, ocular-only variants and a key diagnostic role for the ophthalmologist. *Eye (Lond).* 2011; 25(11):1389-400.
DOI: 10.1038/eye.2011.201
10. On Line Mendelian Inheritance in Man. OMIM [database on the internet] * Entry - 120140 - Collagen, Type II, Alpha – 1; COL2A1. Baltimore US: Johns Hopkins University; June 4th 1986. [Updated Jan 3th 2018 – Consulted Oct 20th 2020]. Available in:
<https://www.omim.org/entry/120140>
11. Kondo H, Matsushita I, Nagata T, Hayashi T, Kakinoki M, Uchio E, Kondo M, Ohji M, Kusaka S. Novel mutations in the COL2A1 gene in Japanese patients with Stickler syndrome. *Hum Genome Var.* 2016; 3:16018.
DOI: 10.1038/hgv.2016.18
12. On Line Mendelian Inheritance in Man. OMIM [database on the internet] * Entry - 609508 - Stickler Syndrome, Type I, Nonsyndromic Ocular. Baltimore US: Johns Hopkins University; August 29th 2005. [Updated April 8th 2013 – Consulted Oct 20th 2020]. Available in:
<https://omim.org/entry/609508>
13. On Line Mendelian Inheritance in Man. OMIM [database on the internet] * Entry - 143200 - Wagner Vitreoretinopathy; WGVPR. Baltimore US: Johns Hopkins University; June 4th 1986. [Updated April 8th 2013 – Consulted Oct 20th 2020]. Available in:

<https://www.omim.org/entry/143200>

14. Juvier-Riesgo T. Distrofias de retina en edad pediátrica. En Santiesteban-Freixas R. Oftalmología Pediátrica. 2ª ed. Cuba: Editorial Ciencias Médicas; 2018. P 349-66.

15. On Line Mendelian Inheritance in Man. OMIM [database on the internet] * Entry - 604841 - Stickler Syndrome, Type II; STL2. Baltimore US: Johns Hopkins University; April 16th 2000. [Updated April 10th 2007 – Consulted Oct 20th 2020]. Available in:

<https://www.omim.org/entry/604841>

16. On Line Mendelian Inheritance in Man. OMIM [database on the internet] * Entry - 120280 - Collagen, Type XI, Alpha-1; COL11A1. Baltimore US: Johns Hopkins University; September 29th 1987. [Updated May 24th 2020 – Consulted Oct 20th 2020]. Available in:

<https://www.omim.org/entry/120280>

17. Kohmoto T, Tsuji A, Morita K, Naruto T, Masuda K, Kashimada K, Enomoto K, Morio T, Harada H, Imoto I. A novel COL11A1 missense mutation in siblings with non-ocular Stickler syndrome. Hum Genome Var. 2016; 3:16003.

DOI: 10.1038/hgv.2016.3

18. Vogiatzi MG, Li D, Tian L, Garifallou JP, Kim CE, Hakonarson H, Levine MA. A novel dominant COL11A1 mutation in a child with Stickler syndrome type II is associated with recurrent fractures. Osteoporos Int. 2018; 29(1):247-51.

DOI: 10.1007/s00198-017-4229-3

19. Huang X, Lin Y, Chen C, Zhu Y, Gao H, Li T, Liu B, Lyu C, Huang Y, Wu Q, Li H, Jin C, Liang X, Lu L. Targeted nextgeneration sequencing identifies two novel COL2A1 gene mutations in Stickler syndrome with bilateral retinal detachment. Int J Mol Med. 2018; 42(4):1819-26.

DOI: 10.3892/ijmm.2018.3752

20. Higuchi Y, Hasegawa K, Yamashita M, Tanaka H, Tsukahara H. A novel mutation in the COL2A1 gene in a patient with Stickler syndrome type 1: a case report and review of the literature. J Med Case Rep. 2017; 11(1):237.

DOI: 10.1186/s13256-017-1396-y

21. On Line Mendelian Inheritance in Man. OMIM [database on the internet] * Entry - 614134 - Stickler Syndrome, Type IV; STL4. Baltimore US: Johns Hopkins University; August 4th 2011. [Updated Dec 5th 2014 – Consulted Oct 20th 2020]. Available in:

<https://omim.org/entry/614134>

22. On Line Mendelian Inheritance in Man. OMIM [database on the internet] * Entry - 120210 - Collagen, Type IX, Alpha-1; COL9A1. Baltimore US: Johns Hopkins University; June 4th 1986. [Updated Dec 5th 2014 – Consulted Oct 20th 2020]. Available in:

<https://omim.org/entry/120210>

23. Van Camp G, Snoeckx RL, Hilgert N, van den Ende J, Fukuoka H, Wagatsuma M, Suzuki H, Smets RM, Vanhoenacker F, Declau F, Van de Heyning P, Usami S. A new autosomal recessive form of Stickler syndrome is caused by a mutation in the COL9A1 gene. Am J Hum Genet. 2006; 79(3):449-57.

DOI: 10.1086/506478

24. Nikopoulos K, Schrauwen I, Simon M, Collin RW, Veckeneer M, Keymolen K, Van Camp G, Cremers FP, van den Born LI. Autosomal recessive Stickler syndrome in two families is caused by mutations in the COL9A1 gene. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2011; 52(7):4774-9.

DOI: 10.1167/iovs.10-7128

25. On Line Mendelian Inheritance in Man. OMIM [database on the internet] * Entry - 614284 - Stickler Syndrome, Type V; STL5. Baltimore US: Johns Hopkins University; Oct 7th 2011. [Consulted Oct 20th 2020]. Available in:
<https://www.omim.org/entry/614284>
26. On Line Mendelian Inheritance in Man. OMIM [database on the internet] * Entry - 120260 - Collagen, Type IX, Alpha-2; COL9A2. Baltimore US: Johns Hopkins University; June 26th 1987. [Updated July 23th 2017 – Consulted Oct 20th 2020]. Available in:
<https://omim.org/entry/120260>
27. Baker S, Booth C, Fillman C, Shapiro M, Blair MP, Hyland JC, Ala-Kokko L. A loss of function mutation in the COL9A2 gene cause autosomal recessive Stickler syndrome. Am. J. Med. Genet. 2011; 155A (7): 1668-72.
DOI: 10.1002/ajmg.a.34071
28. On Line Mendelian Inheritance in Man. OMIM [database on the internet] * Entry - 607163 – Lysyl Oxidase-Like 3; LOXL3. Baltimore US: Johns Hopkins University; August 23th 2002. [Updated Feb 24th 2016 – Consulted Oct 20th 2020]. Available in:
<https://omim.org/entry/607163>
29. Laurentino TS, Soares RDS, Marie SKN, Oba-Shinjo SM. LOXL3 function beyond amino oxidase and role in pathologies, including cancer. Int J Mol Sci. 2019; 20(14):3587.
<https://doi.org/10.3390/ijms20143587>.
30. Chan TK, Alkaabi MK, ElBarky AM, El-Hattab AW. LOXL3 novel mutation causing a rare form of autosomal recessive Stickler syndrome. Clin Genet. 2019; 95(2):325-8.
<https://doi.org/10.1111/cge.13465>.
31. Khan MFJ, Little J, Mossey PA, Steegers-Theunissen RPM, Bonsi M, Bassi Andreasi R, Rubini M. Association between a common missense variant in LOXL3 gene and the risk of non-syndromic cleft palate. Congenit Anom (Kyoto). 2018; 58(4):136-40.
DOI: 10.1111/cga.12288
32. Stickler G, Hughes W y Houchin P. Clinical features of hereditary progressive arthro-ophthalmopathy (Stickler syndrome): A survey. Genet Med. 2001; 3(3):192-6.
<https://doi.org/10.1097/00125817-200105000-00008>