

Syndrome de Stickler : à propos d'une fratrie et revue de la littérature

M. Mangin, C. Riethmuller, Z. Aouar, F. Arbez-Gindre,
A. Martin, D. Riethmuller

Introduction

- **Syndrome de Stickler**
Collagénopathie AD : coll II et XI avec atteinte multiorganes
- **Diagnostic anténatal complexe**
 - Signes faciaux de reconnaissance difficile
 - Pronostic mal corrélé aux données anatomiques
 - Entité hétérogène en tous domaines : difficultés à réaliser un diagnostic anté-natal (DAN)

Description

- **Collagénopathie décrite par Stickler, 1965**
 - Arthro-ophtalmopathie progressive héréditaire
 - Collagènes II et XI : vitré, cartilage, nucleus pulposus
 - Phénotype : variable

- **3 types en fonction de l'atteinte ophtalmique**
 - 1 : corps vitré vestigial
 - 2 : amas de fibres dans le vitré
 - 3 : signes systémiques sans atteinte ophtalmique

Description

- **Signes ophtalmiques**

Myopie congénitale de haut degré, cataracte, glaucome
→ décollement de rétine, cécité

- **Anomalies faciales**

Triade de Pierre Robin : rétrognathisme, glossoptose,
fente vélo-palatine postérieure
Dépression de l'arête du nez, narines antéversées

- **Signes musculo-squelettiques**

Hyperlaxité ligamentaire évoluant vers une arthropathie
avec raideur articulaire parfois sévère

Description

- **Signes auditifs**

Surdité neurosensorielle

Surdité de conduction associée à la fente : otites séreuses moyennes à répétition

- **Autres signes**

Extrémités fines, doigts longs

Dysplasie spondylo- piphytaire, troubles rachidiens

Etiopathogénie

- Incidence

1/7500 naissances : connectivite parmi les plus fréquentes

- Transmission autosomique dominante

- Risque : $\frac{1}{2}$ pour chaque grossesse

- Nombreuses mutations identifiées

- 1 : gène COL2A1 sur 12q13, collagène II

- 2 : gène COL11A1 sur 1p21, collagène XI

- 3 : gène COL11A2 sur 6p21, collagènes II et XI

Observation clinique

- **Patiente de 28 ans**
 - Syndrome de Stickler diagnostiqué à 6 ans
 - Cliniquement : faciès plat, racine du nez large, discret épicanthus bilatéral, implantation anormale des incisives centrales, myopie sévère, pectus excavatum, hypoplasie du mamelon gauche
 - Parcours chirurgical lourd : fente palatine, ostéocondrite hanche droite, prothèse sternale, prothèse mammaire, décollement de rétine
 - Suivi psychologique important
 - G6P3, avec 3 avortements spontanés

Observation clinique

- 1ère grossesse en 2004
 - 18 SA : excès de liquide amniotique IA=15, rétrognatisme; lèvres sup nle, biométrie nle
 - 22 SA : en externe
 - 28 SA : hydramnios IA=30, rétrognatisme modéré, arête nasale déprimée





Observation clinique

- Prélèvement LA : étiologique et décompressif
 - Caryotype 46,XX
 - Enzymes digestives et α -foeto-protéine nles
- 31 SA : hypotrophie modérée, IA=20
- 32 SA : diminution des MAF
 - diagnostic de MFIU, IA=25, sans autre cause étiologique évidente
- AVB à 32SA $\frac{1}{2}$
 - après déclenchement
 - extraction instrumentale : efforts expulsifs CI par rétinopathie

Observation clinique

- Examen anatomopathologique foetus :
 - Macération importante
 - 1600g = hypotrophie modérée
 - Face sans dysmorphie évidente : micro-rétrognatisme, langue bilobée portant une incisure médiane, agénésie de la luvette
 - Absence de fente palatine et de macroglossie
 - VAS nles
- Examen anatomopathologique placenta :
 - Poids conforme
 - Erythroblastose villositaire : hypoxie et/ou anémie foetale
 - Pas de signe d'infection

Observation clinique

- 2ème grossesse

Grossesse normale, non suivie au CHU

AVB à 38SA et 6 jours (Spatules)

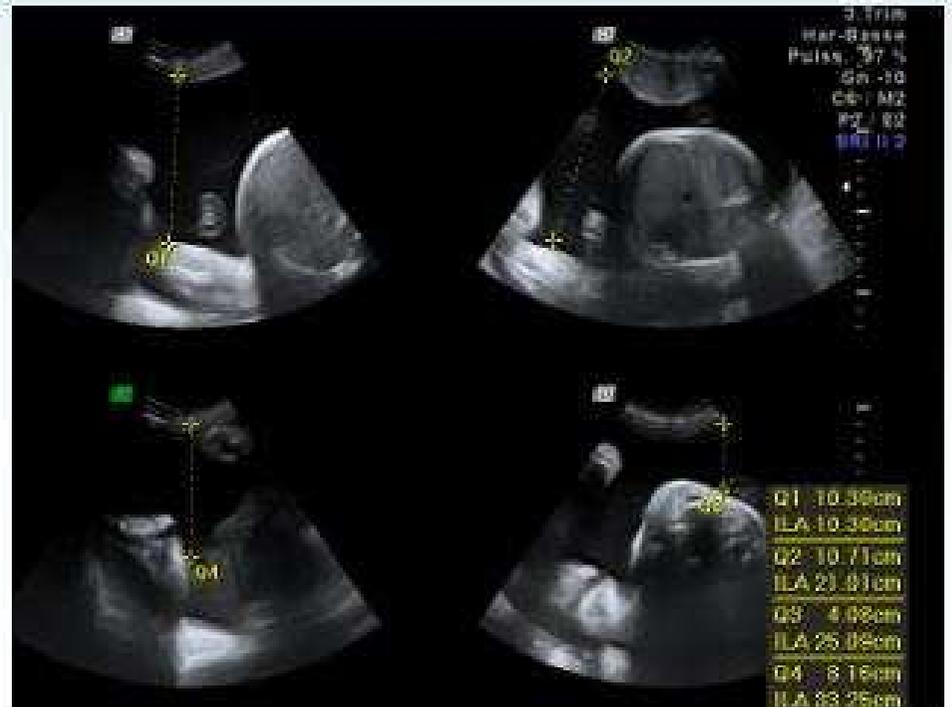
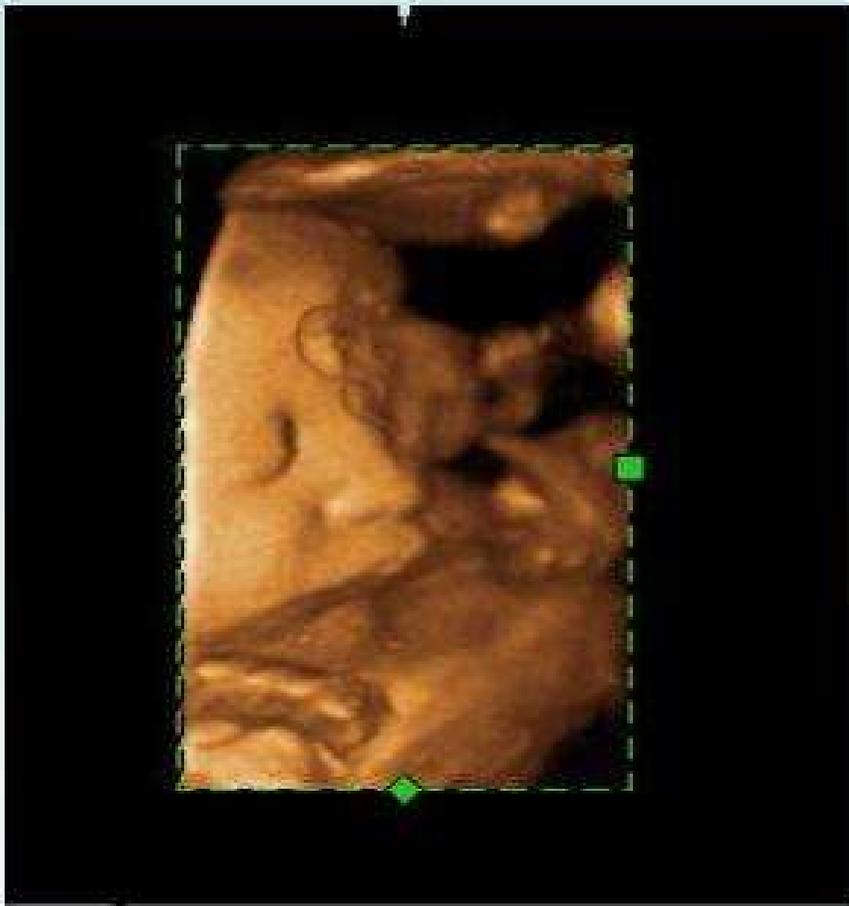
Garçon de 2790g, d'Apgar 10

Examen morphologique à la naissance normal

Observation clinique

- 3ème grossesse
 - Patiente non demandeuse d'une prise en charge échographique en CPDPN
 - Apparition d'un excès de LA à 30 SA
 - Adressée au CHU pour prise en charge multidisciplinaire : surveillance obstétricale rapprochée, soutien psychologique
 - Echographie à 35 SA
 - Important micro-rétrognatisme
 - Hydramnios IA=33
 - Biométrie conforme
 - La patiente refuse la PLA





Observation clinique

- Mauvaise tolérance de l'hydramnios
 - Déclenchement à 36 SA ½
 - AVB après extraction instrumentale
- Nouveau-né
 - Garçon 2590g, Apgar 6-8-8-9, gazométrie cordon normale
 - Faciès évocateur d'un Pierre-Robin, fente palatine
 - Transfert en Néonatalogie : détresse respiratoire
 - Evolution plus ou moins favorable
 - Troubles de la déglutition
 - Retour à domicile à J11

Discussion

- Diagnostic anténatal
 - Signes directs : atteinte faciale visible en 2 et 3D
 - Fente palatine : rarement vue, pointe de la langue au-dessus du plan du palais si fente postérieure; Doppler non valide
 - Glossoptose : verticalisation +/- marquée
 - Rétrognatisme : vu si majeur, sur profil vrai
 - Signe indirect : hydramnios
 - 2aire à un défaut de déglutition du LA
 - Petit estomac associé
 - Prélèvement de LA
 - Caryotype
 - Dosage hormonal, enzymes digestives

Discussion

- **Diagnostic différentiel**

Syndrome de Stickler : étiologie la plus fréquente de fente palatine syndromique

- Séquence de Pierre Robin

- Isolée 20-50% - 40% dans le cadre d'un Stickler
- 2/1000 nouveaux-nés
- 17q

- Syndrome de Wagner et Vitréorétinopathie de Brown

- Atteinte ophtalmique +/- systémique
- 5q13q14

- Autres

Dysplasie spondylo-épiphysaire congénitale, Dysplasie de Kniest, Syndrome de Marfan

Discussion

- **Confirmation diagnostique : grande variabilité**
 - Examen clinique complet
 - Face et cavité buccale : dysmorphie, langue, palais
 - Lampe à fente dès que possible
 - Examen clinique + clichés radios : app. musculo-squelettique
 - Tests acoustiques et tympanométrie
 - Critères diagnostiques : pas de score unanime
 - Génétique
 - Amplification génique par PCR / Chromatographie
 - Coût +++ : pas de recherche empirique possible

L'association de certains signes est pathognomonique : à exploiter si famille connue

Prise en charge

- **Complexe**
 - Multidisciplinaire
 - Amélioration du dépistage anténatal : risque excessif de non poursuite de la grossesse?
- **Multiplicité des organes atteints**
 - Pronostic ophtalmique +++ : correction et suivi régulier pour prévention complications graves
 - Naissance : respiration, succion
 - Audition : traitement des otites, appareillage
 - Ostéo-articulaire : douleur, mobilité articulaire

Conseil génétique

- **Transmission**
 - Autosomique dominant : $\frac{1}{2}$ chaque grossesse
 - Variabilité d'expression : pas de corrélation entre atteinte parent et enfant à venir
- **Explications des conséquences possibles**
Obstétricien, Pédiatre, Chirurgien pédiatrique,
Chirurgien maxillo-facial, ORL, ...
- **Soutien psychologique**
Le parent atteint a peut-être un parcours médical lourd...

Pronostic

- Gestion des premiers jours de vie
- Pronostic ophtalmique : risque de cécité
- Pronostic intellectuel normal
- Suivi médical sur le long terme

Conclusion

- **DAN difficile**

Caractère imprévisible de l'expression de la pathologie

- **Rôle de l'échographiste majeur**

Dépistage

Prise en charge adaptée

- **Intérêt de critères diagnostiques uniformisés, corrélés au génotype**

Mutations multiples et encore nombreuses à découvrir

Bibliographie

1. Stickler GB, Pelau PG, Farrell FJ, Jones JD, Pugh DG, Steinberg AG, Ward LE. Hereditary progressive arthroophthalmopathy. *Mayo Clin Proc*, 1965 ; 40 : 433-455.
2. Rose PS, Levy HP, Liberfarb RM, Davis J, Szymko-Bennett Y, Rubin BI, Tsilou E, Griffith AJ, Francomano CA. Stickler Syndrome : Clinical Characteristics and Diagnostic Criteria. *Am J Med Genet*, 2005 ; 138A : 199-207.
3. Stickler GB, Hughes X, Houchin P. Clinical features of hereditary progressive arthro-opthalmopathy (Stickler syndrome) : a survey. *Genet Med*, 2001. 3 : 192-6.
4. Snead MP, Yates JRW. Clinical and molecular genetics of Stickler syndrome. *J Med Genet*, 1999; 36 : 353-359.
5. Van den Elzen A, Semmekrot B, Bongers E, Huygen P, Marres H. Diagnosis and treatment of the Pierre Robin sequence : results of a retrospective clinical study and review of literature. *Eur J Pediatr*, 2001; 160 : 47-53.
6. Liberfarb RM, Levy HP, Rose PS, WILKIN DJ, Davis J, Balog JZ, Griffith AJ, Szymko-Bennett Y, Johnston JJ, Francomano CA. The Stickler syndrome : Genotype/phenotype correlation in 10 families with Stickler syndrome resulting from seven mutations in the type II collagen gene locus COL2A1. *Genet Med*, 2003; 5 (1) : 21-27.
7. Soulier M, Sigaudy S, Chau C, Philip N. Prenatal diagnosis of Pierre-Robin sequence as part of Stickler syndrome. *Prenat Diagn*, 2002; 22 : 567-568.
8. Hsieh YY, Chang CC, Tsai HD, Yang TC, Lee CC, Tsai CH. The Prenatal Diagnosis of Pierre-Robin Sequence. *Prenat Diagn*, 1999; 19 : 567-569.
9. Lee KH, Hayward P. Retrospective review of Stickler syndrome patients with cleft palate 1997-2004. *ANZ J Surg*, 2008; 78 : 764-766.
10. Jakobsen LP, Ullmann R, Christensen SB, Jensen KE, Molsted K, Henriksen KF, Hansen C, Knudsen MA, Larsen LA, Tommerup N, Tümer Z. Pierre Robin sequence may be caused by dysregulation of *SOX9* and *KCNJ2*. *J Med Genet*, 2007; 44 : 381-386.
11. Brown DM, Kimura AE, Weingeist TA, Stone EM. Erosive vitreoretinopathy. A new clinical entity. *Opht*, 1994; 101 : 694-704.
12. Zechi-Ceide RM, Jesus Oliveira NA, Guion-Almeida ML, Antunes LF, Richieri-Costa A, Santos Passos-Bueno MR. Clinical evaluation and COL2A1 gene analysis in 21 Brazilian families with Stickler syndrome : Identification of novel mutations, further genotype/phenotype correlation, and its implications for the diagnosis. *Eur J Med Genet*, 2008; 51 : 183-196.