

Keratiidi-ihtüoosi-kurtuse sündroomi (KID) keratiidi uus ravivõimalus – haigusjuhu kirjeldus

Laura Mauring^{1, 2}, Dominique Brémond-Gignac²

Keratiidi-ihtüoosi-kurtuse sündroom ehk KID-sündroom (ingl *keratitis-ichthyosis-deafness syndrome*) on haruldane kaasasündinud ektodermaalne häire, mida iseloomustab nägemist ohustav sarvkesta epiteeli defektidest põhjustatud haavandumine ning vaskularisatsioon, kurtus ning erineva raskusastmega ihtüoos. Haigus võib juba varases lapseas ohustada nägemist ning koos kuulmislangusega põhjustada olulise arengumahajäämuse. Spetsiifilist ravi KID-sündroomile ei ole, seetõttu on patsiendi multidistsiplinaarne käsitlus sümptomaatilise ravi määramise eesmärgil möödapääsmatu. Artiklis on esitatud KID-sündroomi keratiidi seni kirjeldamata ravivõimalus maatriksi regeneratsiooniteraapia ühenditega (ingl *ReGeneraTing Agent*, RGTA) ühe haigusjuhu näitel. Maatriksi regeneratsiooniteraapia ühendid on suhteliselt uus rühm ravimeid, mida kasutatakse eeskätt krooniliste sarvkestahaavandite raviks ning mis ideaalsel juhul viib kudede täieliku taastumiseni.

KID-sündroom (keratiit, ihtüoos, kurtus; ingl *keratitis, ichthyosis, deafness*) on harva esinev kaasasündinud ektodermaalne düsplaasia, mida iseloomustab vaskulariseeriv keratiit, ihtüoos ja sensorineuraalne kurtus (1). Praeguseks on kirjeldatud maailmas vähem kui 100 haigusjuhtu (2).

KID-sündroomi põhjustab aukliiduse proteiini 2 (ingl *gap junction protein beta-2*, GJB2) geeni (13q11-q12) *missense*-mutatsioon selle N-otsas või esimeses rakuvälises aasas, mis kodeerib proteiini konneksiin-26 (*connexin 26*) (3). Harvem on kirjeldatud GJB6 geeni (13q12) mutatsiooni, mis kodeerib konneksiin-30-t. Põhiliselt on see haigus sporaadilise levikuga, ent on kirjeldatud nii autosoom-dominantset kui ka autosoom-retsessiivset pärilikkust (3–5).

Konneksiin-26 abil moodustatud aukliiduseid leidub mitmes epiteliaalses elundis, kaasa arvatud sisekõrva teos, epidermises, karvafolliikulites, higinäärmetes ja juhades (5). Konneksiin-26-l on oluline roll epiteeli kasvus, diferentseerumises ja stabiilsuses. Mutatsioon seda proteiini kodeerivas geenis põhjustab *limbus*'e tüvirakkude defitsiiti ja tõenäoliselt ka sarvkesta ebanormaalse diferentseerumise tõttu vaskulariseerivat keratiiti (6). Silmakahjustus on 95%-l patsientidest, enamasti ilmneb see korduva konjunktiviidina. Kornea haaratust on

kirjeldatud 85%-l patsientidest (5). Keratiit, millele on iseloomulikud kornea ehk sarvkesta epiteliaalsed defektid, kornea armistumine ja neovaskularisatsioon, põhjustab progresseeruvat nägemise halvenemist ja võib viia pimedaks jäämiseni. Kongenitaalne sensorineuraalne kuulmisnõrkus on tavaliselt kahepoolne ja raske.

Nahas on suurenenud vastuvõtlikkus mukokutaansete infektsioonide suhtes ning see võib neonataalses perioodis lõppeda ka letaalselt. Samuti on suurenenud lamerakulise kartsinoomi tekkeoht.

Praeguseni on KID-sündroomi puhul keratiiti ravitud kunstpisarate, paikset manustatava steroidi ja tsüklosporiin A-ga (1, 7), harvem kirurgiliselt.

Autorid kasutasid kornea raske haavandi tõttu raviks toopilist maatriksi regeneratsiooniteraapiat (*ReGeneraTing Agent* või RGTA, Cacicol®). Maatriksi regeneratsiooniteraapia toimeained stimuleerivad haava paranemist ja moduleerivad fibroosi. Nende toimemehhanism põhineb ekstratsellulaarses maatriksis lagundatud heparaansulfaadi asendamises. Heparansulfaat on vajalik nii kollageeni, laminiini ja fibronektiini kui ka kasvufaktorite, tsütokiinide ja kemokiinide sidumiseks (8). Meile teadaolevalt on see esimene juhtum maailmas, mida on ravitud RGTAga.

Eesti Arst 2018; 97(8):433–435

Saabunud toimetusse: 07.07.2018
Avaldamiseks vastu võetud: 13.08.2018
Avaldatud internetis: 27.09.2018

¹ Tartu Ülikooli Kliinikumi silmakliinik, ² Hôpital Necker – Enfants Malades, oftalmoloogia osakond

Kirjavahetajaautor:
Laura Mauring
lauramauring@gmail.com

Võtmesõnad:
KID-sündroom, GJB2, *gap junction protein beta-2*, konneksiin-26, maatriksi regeneratsiooniteraapia, RGTA, kornea neovaskularisatsioon

RGTAd sisaldavad silmatilgad võimaldavad mittekirurgiliselt ravida eri põhjustel tekkinud kroonilisi kornea haavandeid ja kirurgilised ravimeetodid võivad jääda seega varuvariantideks. Näiteks võib tarsorraafiat, konjunktiiviga katmist, amnioni membraani transplantaati, lamellaarset või penetreerivat keratoplastikat kasutada juhtumite puhul, mis ei allu konservatiivsele ravile.

HAIGUSJUHU KIRJELDUS

16 aasta vanune noormees oli tüüpiliste hüperkeratootiliste nahakahjustuste (vt foto 1 ja 2), ripsmete ja kulmude kadumise, kaasasündinud kuulmislanguse ja kahepoolse sarvkesta haaratusega. Teda uuriti põhjalikult nii oftalmoloogiliselt kui ka üldkehaliselt. Perekondlikus anamneesis märkimisväärseid haigusi polnud.

Oftalmoloogilisel uurimisel selgus, et paremas silmas oli patsiendil kornea raske neovaskularisatsioon tsentraalse haavandiga ja vasakus silmas kornea läbipaistvuse kadu punktjate epiteliaalsete erosioonidega (vt foto 3–6). Tema nägemisteravus paremas silmas oli 0,3 nägemisteravuse skaalal ja vasakus silmas suutis ta sõrmi lugeda 20 cm kauguselt. Üldkehalistel uuringutel märkimisväärseid haiguslikke muutusi ei ilmnunud.

Meie vaatevälja saabumise ajaks oli patsienti ravitud A-vitamiini salviga kaks korda päevas, bevatsizumabi (Avastin) tilkadega neli korda päevas, 2%-lise tsüklosporiin A tilkadega kaks korda päevas ning kolm korda päevas kunstpisaratega mõlemasse silma. Vasakut silma oli ravitud lisaks amnionimembraani transplantaadiga, mille tulemuseks oli neovaskularisatsiooni tagasihoidlik vähenemine. Määrasime parema silma raviskeemi lisaks matriksi regeneratsiooniteraapia annuses üks tilk üks kord päevas ülepäeviti ühe kuu jooksul, seejärel üks tilk

kaks korda nädalas kahe kuu jooksul. Kolm kuud pärast ravi alustamist oli valu ja fotofoobia paremas silmas kiiresti vähenenud.

ARUTELU

KID-sündroomiga patsientidel võib silma haaratusest tingitud sümptomaatika olla haiguse esmane avaldumisvorm. Haiguse edasine progresseerumine võib pöörduda pimedaks jäämisega. Seetõttu on silmast tingitud sümptomite varajane avastamine ja tõhusa ravi alustamine äärmiselt oluline. Käesolevas artiklis on kirjeldatud maailmas esimest KID-sündroomi juhtu, mille puhul kasutati raviks matriksi regeneratsiooniteraapiat. Ravi senine kliiniline tulemus on olnud paljulubav ja patsiendile ohutu.

Põhiline väljakutse harvikaiguste ravis on ravivõimaluste piiratus. Enamiku põhjus on üksiku geeni muutunud funktsioon, kuid vähem kui 1%-l nendest on ravi olemas. Ravi hind patsiendi kohta on harvikaiguste puhul oluliselt suurem kui tavalisematel haigustel. Veelgi enam – harvikravim maksab keskmiselt 5 korda rohkem kui tavaravim. Seetõttu on huvitav kasutada tavaravimit haruldaste haiguste ravis, kuigi teadusuuringuid nende juhtumite puhul on väikse esinemissageduse tõttu vähe (9).

JÄRELDUS

Artiklis on esitatud arvatavasti esimene KID-sündroomi juht, mida raviti matriksi regeneratsiooniteraapiaga. Ülal kirjeldatud patsiendi ravi andis häid tulemusi. Sellegipoolest on vajalikud edasised uuringud, et hinnata matriksi regeneratsiooniteraapia kasutamist kornea haavandumise puhul lastel.

HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Artikli autoritel puudub huvikonflikt seoses artiklis kajastatud teemaga.

Fotod: D. Brémond-Gignac



Foto 1. Hüperkeratootilised nahakahjustused vasakul põsel ja kõrvalestal.



Foto 2. Hüperkeratootilised nahakahjustused labakäte dorsaalsetel pindadel.

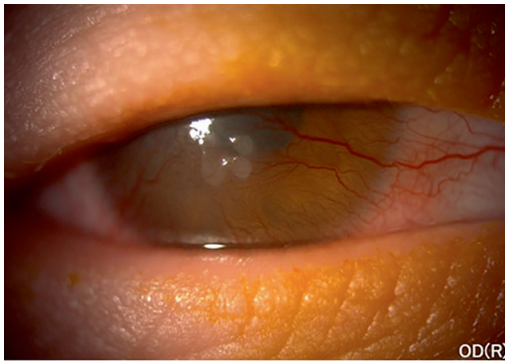


Foto 3. Kornea neovaskularisatsioon ja tsentraalne haavandumine (parem silm).

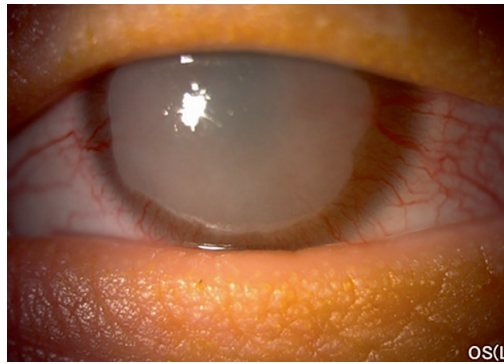


Foto 4. Kornea transpaarsuse kadu ja neovaskularisatsioon (vasak silm).

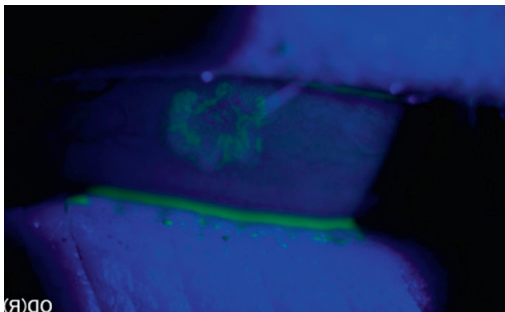


Foto 5. Kornea haavandumine, mis on visualiseeritav fluorestseinvärvi ja koobaltsinise filtriga (parem silm).

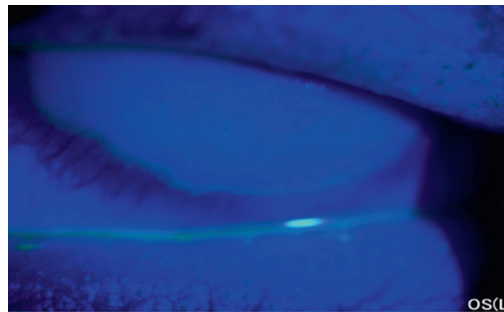


Foto 6. Punktjad epiteeli erosioonid, mis on visualiseeritavad fluorestseinvärvi ja koobaltsinise filtriga (vasak silm).

SUMMARY

Novel treatment in keratitis-ichthyosis-deafness (KID) syndrome – a case report

Laura Mauring^{1,2}, Dominique Brémond-Gignac²

The KID syndrome is a rare congenital ectodermal dysplasia consisting of keratitis, ichthyosis and deafness. Up to now less than 100 cases have been described worldwide with an incidence of less than 1 in 1 000 000. The KID syndrome is caused by a mutation in the gap junction protein beta 2 (GJB2) gene on chromosome 13q11-12 that encodes for the protein connexin 26. Connexin 26 plays a role in epithelial growth, differentiation and stability. A mutation in the GJB6 gene has been described more rarely encoding for connexin 30. These mutations cause vascularising keratitis due to severe limbal insufficiency. Ocular involvement occurs in 95% of cases of the KID syndrome.

We present a new case of the KID syndrome. No family members exhibited similar findings. The patient was treated with topical matrix regeneration therapy (RGTA) for severe corneal ulceration with good outcome and the treatment can be considered safe.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Messmer E, Kenyon K, Rittinger, O, Janecke A, Kampik A. Ocular manifestations of keratitis-ichthyosis-deafness (KID) syndrome. *Ophthalmology* 2005;112:e1–e6.
2. Caceres-Rios H, Tamavo-Sanches L, Duran-Mckinter C, de la Luz Orozco M, Ruiz-Maldonado R. Keratitis, ichthyosis, and deafness (KID syndrome): review of the literature and proposal of a new terminology. *Pediatr Dermatol* 1996;13:105–13.
3. Richard G, Rouan F, Willoughby CE, et al. Missense mutations in GJB2 encoding connexin-26 cause the ectodermal dysplasia keratitis-ichthyosis-deafness syndrome. *Am J Hum Genet* 2002;70:1341–8.
4. Schmutz M, Martinz V, Janecke AR, et al. Inherited ichthyoses/ generalized Mendelian disorders of cornification. *Eur J Hum Genet* 2013;21:123–33.
5. Wilson GN, Squires RH, Weinberg, AG. Keratitis, hepatitis, ichthyosis, and deafness: Report and review of KID syndrome. *Am J Med Genet* 1991;40:255–9.
6. Djalilian, AR, Kim, JY, Saeed, HN, Holland EJ, Chan C-C. Histopathology and treatment of corneal disease in keratitis, ichthyosis, and deafness (KID) syndrome. *Eye* 2010;24:738–40.
7. Sonoda S, Uchino E, Sonoda KH. Two patients with severe corneal disease in KID syndrome. *Am J Ophthalmol* 2004;137:181–3.
8. Barritault D, Gilbert-Sirieix M, Rice KL, et al. RGTA® or ReGeneTing Agents mimic heparan sulfate in regenerative medicine: from concept to curing patients. *Glycoconj J* 2017;34:325–38.
9. Boycott KM, Ardigo D. Addressing challenges in the diagnosis and treatment of rare genetic diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2018;17:151–2.

¹ Eye Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia, ² Department of Ophthalmology, Hôpital Necker- Enfants Malades, Paris, France

Correspondence to: Laura Mauring lauramauring@gmail.com

Keywords: KID syndrome, gap-junction protein beta-2, GJB2, connexin 26, matrix regeneration therapy, regenerating agent, RGTA, corneal neovascularization