

СЪВРЕМЕННА ДИАГНОСТИКА НА STICKLER SYNDROME. ОЧНИ ПРИЗНАЦИ И СИМПТОМИ

Кр. Коев

Катедра по спешна медицина, Медицински университет – София

MODERN STICKLER SYNDROME DIAGNOSTICS. OCULAR SIGNS AND SYMPTOMS

Кр. Коев

Department of Emergency Medicine, Medical University – Sofia

<p>Резюме:</p> <p>Ключови думи:</p> <p>Адрес за кореспонденция:</p>	<p>Stickler синдром (SS) е наследствена прогресивна артро-офтальмопатия и е от групата на генетичните нарушения, засягащи съединителната тъкан, по-специално колагена. SS е подтип на колагенопатията тип II, IX и XI. Характеризира се с аномалии на лицето, очни проблеми, загуба на слуха и проблеми със ставите. SS е с преобладаващо наследствено нарушение на колагенните съединителни тъкани, което засяга стъкловидното тяло на окото, високи степени на миопия, риск от отлепване на ретината, катаракта и глаукома. Ранните дегенеративни ставни заболявания са чести. Други прояви могат да бъдат разцепване на небцето, ортостатични аномалии и глухота. Последните изследвания на молекулно ниво показват, че SS може да се дължи на мутации в ген COL2A1, COL11A1, COL11A2, COL9A1 или COL9A2. Мутациите в който и да е от тези гени нарушават производството и обработката на колаген тип II, тип IX или тип XI. Генът COL2A1 кодира колаген тип II; гени COL11A1 и COL11A2 кодират колаген тип XI; гени COL9A1, COL9A2 и COL9A3 кодират колаген IX. Допълнителните фенотипно-генотипни проучвания могат да изяснят ролята на специфичните колагенови влакна. Необходимо е да се продължи проучването на връзката между SS и други колагенови нарушения тип II, IX и XI.</p> <p>Stickler syndrome, цепнато небце, загуба на слуха, късогледство, преждевременно дегенеративно ставно заболяване, отлепване на ретината, катаракта, глаукома</p> <p><i>Доц. д-р Красимир Коев д.м., Катедра по спешна медицина, МУ, ул. „Бяло море“ № 8, 1527 София, тел. 0896291020, e-mail: k00007@abv.bg</i></p>
<p>Abstract:</p> <p>Key words:</p> <p>Address for correspondence:</p>	<p>Stickler syndrome (SS) is a hereditary progressive arthro-ophthalmopathy and belongs to the group of genetic disorders affecting connective tissue, in particular collagen. SS is a subtype of collagenopathy types II, IX and XI. It is characterized by facial anomalies, eye problems, hearing loss and joint problems. SS is a predominantly inherited disorder of collagen connective tissue that affects the vitreous of the eye, with high degrees of myopia, risk of retinal detachment, cataracts and glaucoma. Early degenerative joint diseases are common. Other manifestations may include splitting of the palate, orthostatic anomalies and deafness. Recent molecular-level studies have shown that SS can be due to mutations in the COL2A1, COL11A1, COL11A2, COL9A1 or COL9A2 genes. There are many different types of collagen, which are indicated by Roman numerals. The COL2A1 gene encodes for collagen type II; the COL11A1 and COL11A2 genes encode for collagen type XI; the COL9A1, COL9A2 and COL9A3 genes encode collagen type IX. Additional phenotypic-genotypic studies can clarify the role of specific collagen fibers. It is necessary to continue the study of the relationship between SS and other collagen type II, type IX and type XI disorders.</p> <p>Stickler syndrome, cleft palate; hearing loss, myopia, premature degenerative joint disease; retinal detachment, cataracts, glaucoma</p> <p><i>Assoc. Prof. Krassimir Koev, PhD, Medical University of Sofia, 8, Bialo more St., Bg – 1527 Sofia, tel. +359 896291020, e-mail: k00007@abv.bg</i></p>

ВЪВЕДЕНИЕ

SS е прогресивно генетично разстройство на съединителната тъкан по цялото тяло. За първи път е описан от д-р Gunnar B. Stickler през 1965 г. [1] и първоначално е наречен "наследствена прогресивна артро-офтальмопатия" поради тенденцията му да засяга ставите и очите. SS е свързан с проблеми на зрението (високо късогледство, витреоретинална дегенерация, отлепвания на ретината, катаракта и глаукома), слуха (загуба на слуха и често инфекции на ушите), черепно-фациални аномалии (малки носове и брадички, цепнатини на небцето), мускулно-скелетни аномалии (артрит и хлабави стави) причинени от анормален колаген. Особена група физически характеристики, наречена последователност на Pierre-Robin, също е често срещана при хора със ss.

ВИДОВЕ И НАСЛЕДСТВЕНОСТ

Класификацията на типовете се променя, като всеки тип е представен според съответния ген. Генетичните промени са свързани със следните типове синдром на Stickler [2, 3, 4]:

- Синдром на Stickler тип I, COL2A1 – 75% от случаите (автозомно-доминантен)
- Синдром на Stickler тип II, COL11A1 (автозомно-доминантен)
- Синдром на Stickler тип III, COL11A2 – не засяга очите (автозомно-доминантен)
- Синдром на Stickler тип IV, COL9A1 (автозомно-рецесивен)
- Синдром на Stickler тип V, COL9A2 (автозомно-рецесивен).

Синдром на Stickler тип I (STL1) съставлява приблизително 75% от установените случаи и се проявява с голямо разнообразие от симптоми, засягащи окото, ухото, външния вид, небцето и опорно-двигателния апарат и възниква поради мутации по COL2A1 ген на хромозома 12q13.11 [5, 6, 7].

Синдром на Stickler тип II (STL2) се дължи на мутации на COL11A1 гена на хромозома 1p21 [5]. Пациентите с Marshall синдром могат да имат и мутации на COL11A1, но пациентите със синдром тип Stickler тип II имат по-лек фенотип с по-слабо изразен лицев дисморфизъм, отколкото пациенти с Marshall синдром [8]. На пациентите със синдром Stickler тип II носният мост е по-добре развит, отколкото при пациентите с Marshall синдром. Миопията и дегенерацията на ретината не винаги присъстват [9]. Катаракта и по-тежка загуба на слуха при ранно начало са по-чести при Stickler тип II, отколкото при Stickler тип I.

Синдром на Stickler тип III (STL3) е описан като неокулярната форма на синдрома, засяга ставите и слуха, без да засяга очите. Stickler синдром тип III се причинява от мутации на COL11A2 гена върху хромозома 6p21.3 [10]. Тази форма се счита за същото разстройство като хетерозиготната oto-spondyl-megaepiphyseal dysplasia (OSMED).

Синдром на Stickler тип IV (STL4) има мутация на ген COL9A1, намиращ се на хромозома 6q13 [11].

Синдром на Stickler тип V (STL5) се смята за причинен от мутация на ген COL9A2, разположен на хромозома 1p33 [12]. Това е описано в едно семейство в Индия.

Напоследък е съобщено, че при трима братя в семейство марокански съпрузи, които имат признаци на синдром на Stickler и интелектуално увреждане, са намерени мутации на COL9A3, разположен на хромозома 20q13 [13].

SS обикновено се наследява автозомно-доминантно (засегнатото лице наследява гена мутация от един засегнат родител). По-рядко SS може да се появи спорадично, което означава, че няма фамилен анамнез за заболяването и че индивидът е първият в семейството, който има мутацията. Препоръчва се генетично консултиране, а децата на засегнатите родители трябва да бъдат оценявани от офталмолог в ранна детска възраст.

ПРИЗНАЦИ И СИМПТОМИ

Тежестта на признаците и симптомите на SS може да се различава значително от човек на човек, като специфичните видове прояви варират в широки граници между и в рамките на семействата. При SS 25% имат типичните прояви, засягащи очите им, 84% устата и лицето, 70% слуха и 90% ставите [13].

Очни проблеми. В допълнение към тежкото късогледство, децата, които имат SS, често проявяват катаракта, глаукома и отлепване на ретината.

Засегнатите индивиди могат също така да развият дегенерация на стъкловидното тяло, ретината и витреоретинална дегенерация [7, 14]. Стъкловидното тяло има отличителен вид при видовете SS, свързани с гените COL2A1 и COL11A1. Съответната изтънена периферна ретина може да доведе до разкъсване и отлепване на ретината, което може трайно да намали зрението [15]. Много хора със SS са с висока миопия. Миопията е един от най-ранните и най-характерните признаци на SS [16, 17].

Хората с очно засягане са склонни към повишено налягане в окото – очна хипертония, което може да доведе до глаукома, състояние, при което повишеното налягане в окото причинява характерно увреждане на оптичния нерв. Приблизително 5-10% от хората със SS могат да развият глаукома [18].

Катаракта може да се появи и като очно усложнение, свързано със SS, което може да намали зрението. Обикновено това се случва в по-млада възраст при лица със SS.

Допълнителни очни аномалии, свързани със SS, като страбизъм и астигматизъм, могат да допринесат за нарушено зрение.

Извършено е изследване, при което се наблюдават следните резултати [19, 20]: Миопия е регистрирана при 90% от всички индивиди. Отлепване на ретината се наблюдава при 20% от децата преди навършване на 10-годишна възраст, но най-често при лица на възраст между 10 и 30 год. Рискът намалява след 40-годишна възраст. Не е забелязана зависимост между възрастта и развитието на глаукома. В крайна сметка около 60% от цялата група със SS са имали отлепване на ретината или катаракта (или и двете). Катаракта без предишно отлепване на ретината е регистрирана при 24% от случаите (76% при лица, които са имали отлепване на ретината). Глаукома е наблюдавана при 7% от случаите без отлепване на ретината, но е диагностицирана при 34% след отлепване на ретината.

Нарушение на слуха. Друг признак на SS е лека до тежка загуба на слуха, която може да варира и при някои хора да е прогресивна. Обикновено това засяга способността да чуват високи честоти. Загубата на слуха в повечето случаи е по-малко тежка и минимално прогресираща при синдром на Stickler тип I за разлика от тип II. Може да възникне хронична инфекция на средното ухо, която може и да допринесе за проводима загуба на слуха. Поради увреждания на слуха могат да настъпят затруднения при ученето [21].

Костни и ставни аномалии. Типът SS, свързан с гена COL11A2, не засяга очите и ушите [22]. Често срещани са деформации на гръдния кош, аномалии на гръбначния стълб, сколиоза, кифоза и преместване на един прешлен над друг, обикновено на 4-тия лумбален прешлен над 5-ти или 5-ти над кръста (spondylolisthesis) [23]. Гръбначните аномалии, свързани със SS, могат постепенно да се влошават и да бъдат свързани с болки в гърба.

Децата с SS често имат прекалено гъвкави стави и са по-склонни да развият например сколиоза, кифоза, склонни са към ставна дислока-

ция, а в юношеството може да започне остеоартрит. Характерни за SS са артрит, аномалност към краищата на дългите кости, аномалии на прешлените, изкривяване на гръбначния стълб. С напредването на възрастта на засегнатите лица тази гъвкавост намалява [22]. Болките и сковаността на ставите при почивка са чести находки за SS и много засегнати развият възпаление на ставите през третото или четвъртото десетилетие от живота (ранен остеоартрит).

Характерна черта на SS е донякъде сплескан външен вид на лицето. Това се дължи на недоразвити кости в средата на лицето, включително скулите и моста на носа. Специфична група от физически признаци, наречена последователност на Pierre-Robin, е често срещана при деца със SS. Последователността на Pierre-Robin включва U-образна или понякога V-образна цепка на небцето с език, който е твърде голям (макроглия) за пространството, образувано от малката долна челюст (микрोगнатия), преместване надолу или отдръпване на езика (глосоптоза) [13, 24].

Разцепването на небцето може да се появи и като изолирана находка. Различните черепно-фациални особености могат да придадат на лицето плосък външен вид, но тези признаци обикновено стават по-малко отличителни с остаряването на засегнатите лица. Децата с цепнатина на небцето също са склонни към ушни инфекции.

Патологичните аномалии могат да се лекуват с рутинна хирургия.

Счита се, че SS е свързан с повишена честота на пролапс на митралната клапа, въпреки че няма окончателно изследване в тази насока.

УСЛОЖНЕНИЯ

Потенциалните усложнения на SS включват:

- Затруднено дишане или хранене – може да настъпи при бебета, родени с цепнатина на небцето, малка долна челюст и тенденция към отпускане на езика към гърлото.
- Слепота може да възникне, ако не бъде извършена незабавно операция във връзка с отлепване на ретината [15].
- Инфекции на ушите. Децата с аномалии на структурата на лицето, свързани със SS, са по-склонни да развият ушни инфекции, отколкото децата с нормални черти на лицето.
- Загубата на слуха може да се влоши с времето, но малък процент от хората със SS могат да останат напълно глухи.
- Сърдечни проблеми. Някои хора със SS са с по-висок риск от проблеми със сърдечната клапа.
- Зъбни проблеми. Повечето деца, които имат SS, имат необичайно малки челюсти и ня-

мат достатъчно място за допълване на зрелите зъби. Може да са необходими скоби или, в някои случаи, стоматологични операции.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Като цяло прогнозираното разпространение на SS е около 1 на 10 000 души. SS засяга 1 от 7500-9000 новородени, засяга мъже, както и жени [13]. Смята се, че разстройството е силно недостатъчно диагностицирано, което затруднява определянето на истинското разпространение на SS в общата популация. SS е едно от най-честите заболявания на съединителната тъкан в Съединените щати.

ГЕНЕТИКА

Мутациите в гените COL2A1, COL11A1, COL11A2, COL9A1, COL9A2 и COL9A3 причиняват SS [5, 6, 7, 10, 11, 12]. Гените, включени в SS, съдържат указания за създаване на (кодирани) протеини, които са от съществено значение за правилното развитие и функциониране на колагена, един от най-богатите протеини в организма и основен градивен елемент на съединителната тъкан, който е материалът между клетките. Има много различни видове колаген, които се обозначават с римски цифри. Тези гени участват в производството на колаген тип II, тип IX и тип XI. Мутациите в който и да е от тези гени нарушават производството и обработката на колаген тип II, тип IX или тип XI. Генът COL2A1 кодира колаген тип II [3]; гените COL11A1 и COL11A2 кодират колаген тип XI [6]; гените COL9A1, COL9A2 и COL9A3 кодират колаген IX [11, 12].

Тези специфични колагени са най-разпространени в хрущяла и стъкловидното тяло. Колагенът се намира също в костите. Дефектните молекули на колагена или намалените количества колаген засягат развитието на костите и съединителните тъкани, което води до характерните черти на синдрома на Stickler [3, 4, 11].

Други, все още неизвестни, гени също могат да причинят SS, защото не всички хора с това състояние имат мутации в един от идентифицираните гени.

Повечето случаи на SS се срещат в семейства, при които има други засегнати членове, поради фамилна мутация на ген, наследен автозомно-доминантно.

В някои случаи SS се появява случайно в резултат на генетична промяна (т.е. нова мутация в засегнатия индивид), която възниква без известна причина. Засегнатият индивид със SS

ще има 50% риск от засягане на бременността поради автозомно-доминантно наследство.

Много, много рядко в няколко семейства, където двамата родители са роднини един на друг, SS се дължи на автозомно-рецесивен модел на наследяване. Рискът за двамата родители-носители да премине дефектния ген и следователно да има засегнато дете със SS е 25% при всяка бременност. Рискът да има дете, което е носител като родителите, е 50% при всяка бременност. Шансът на детето да получи нормални гени от двамата родители и да бъде генетично нормално за тази особеност е 25%. Рискът е еднакъв за мъжете и жените. Установено е, че SS може да възникне поради мутации на COL9A1 гена, намиращ се върху дългото рамо (p) на хромозома 6 (6q13), COL9A2 на късото рамо (p) на хромозома 1 (1p33) и евентуално COL9A3 на дългото (q) рамо на хромозома 20 (20q13) [11, 12].

ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА

Диференциалната диагноза включва други типове II, XI колагенопатии:

- Knobloch syndrome
- Wagner syndrome
- Multiple epiphyseal dysplasia
- Metatropic dysplasia.

СВЪРЗАНИ НАРУШЕНИЯ

Симптомите на следните заболявания могат да бъдат подобни на тези на SS.

Свързаните с COL2A1 разстройства (включително синдром Stickler тип I), се дължат на мутации на гена COL2A1 (алелни разстройства) [5]. Тази група разстройства включва spondyloepiphyseal dysplasia congenital (SEDC), achondrogenesis type II, spondyloepimetaphyseal dysplasia и Kniest dysplasia. Тези нарушения се характеризират с отличителни черти на лицето, скелетни малформации, необичайно изкривяване на гръбначния стълб (кифоза и сколиоза), миопия и дегенерация на стъкловидното тяло и ретината, (витреоретинална дегенерация).

Oto-spondyl-megaepiphyseal dysplasia (OSMED) е рядко генетично заболяване, характеризиращо се със скелетни малформации, водещи до съкращаване на горните крайници и бедрата и нисък ръст (rhizomelic dwarfism). Допълнителните симптоми включват отличителни черти на лицето и закъснения в психомоторното развитие.

Генетично заболяване, дължащо се на "хетерозиготен OSMED" възниква поради нарушението или мутации в COL11A2 ген, същият ген,

който причинява синдрома на Weissenbacher-Zweymuller и синдром Stickler тип III [4, 7]. Някои изследователи считат тези три нарушения за отделни единици. Други смятат, че те са едно и също разстройство или различни прояви на едно и също разстройство. Наскоро някои изследователи предложиха името OSMED да се използва като общо наименование, което да се състои от "хетерозиготен OSMED", който обхваща синдрома на Weissenbacher-Zweymuller и синдрома на Stickler тип III и е наследствен автозомно-доминантен, и "хомозиготен OSMED", който обхваща автозомно-рецесивни случаи на oto-spondyl-megaepiphyseal dysplasia.

Marshall синдромът е рядко генетично заболяване [2]. Основните симптоми могат да включват: лице с плосък нос и ноздри, наклонени нагоре, с големи разстояния между очите, късогледство, катаракта и умерена до тежка загуба на слуха. Засегнатите индивиди могат да получат витреоретинална дегенерация. Могат да възникнат и малформации на някои кости на ръцете. Засегнатите лица също могат да имат последователността на Pierre-Robin. Последователността на Pierre-Robin се състои от необичайно малка челюст (микрогнатия), изместване надолу или отдръпване на езика (глосоптоза) и в някои случаи цепнатина на небцето [3, 4]. Глосоптоза при новородени може да се установи още при синдрома на Plummer-Vinson, синдром на Даун, церебро-косто-мандибуларен синдром и др. Разцепването на небцето може да се появи и като изолирана находка. Синдромът на Marshall е наследствен автозомно-доминантен. Генът, който го причинява (т.е. COL11A1), е същият ген, който причинява SS тип II [25, 26]. Някои изследователи смятат, че тези две заболявания са едно и също разстройство или различни изрази на същото разстройство. Други смятат, че двете нарушения са различни. Последните проучвания показват, че мутациите в COL11A1, свързани с фенотипа на синдрома на Marshall са „splicing mutations” в екзоните в терминалния регион на COL11A1, в екзон 50 [8, 9].

Wagner синдромът е рядко прогресивно генетично заболяване, характеризиращо се с миопия, дегенерация на стъкловидното тяло и ретината и отличителни черти на лицето [27]. Отлепване на ретината, катаракта и глаукома също се установяват при индивиди с Wagner синдром. Засегнатите индивиди също могат да получат прогресивна нощна слепота или стесняване на зрителното поле. Видимото увреждане при хора със синдром на Вагнер може да варира от почти нормално зрение до пълна загуба на зрение и в двете очи.

В продължение на години някои изследователи вярвали, че Wagner синдром и SS синдром са едно и също разстройство. Обаче сега е установено, че Wagner синдромът се причинява от мутации на ген на дългото рамо (q) на хромозома 5 (5q13-q14). Wagner синдромът се унаследява автозомно-доминантно [28].

ЛЕЧЕНИЕ

Ранната дългосрочна оценка е от съществено значение. Очила и/или контактни лещи се прилагат при миопия. Лазер може да се прилага върху области с дегенерации на ретината, за да се намали рискът от откъсване. Допълнителна витреоретинална хирургия на ретината може да е необходима за възстановяване на разкъсането. Развитие на катаракта може да изисква отстраняване на лещите.

Лечението на SS е насочено към специфичните симптоми, които са видими при всеки индивид [29, 30]. Може да изисква координирани усилия от екип специалисти, включително генетик, педиатър и/или интернист, ортопедичен хирург, ревматолог, офталмолог и специалист по ретината, отоларинголог, аудиолог, пластичен хирург, ортодонт и др. Ранното идентифициране на SS е важно, тъй като позволява наблюдение и незабавно лечение на свързаните с него аномалии, като отлепяне на ретината или скелетни малформации. Пациентите с очни прояви на SS са ограничени в спортуването поради риска от отлепване на ретината, което изисква бърза операция за запазване на зрението. Отлепването на ретината може да рецидивира дори след успешна операция.

Засегнатите индивиди трябва да бъдат информирани за симптомите на отлепване на ретината, за да могат незабавно да прегледат очите си при офталмолог и да бъдат лекувани, ако е необходимо. Може да е необходима хирургия за премахване на катаракта.

Коригиращи лещи (очила или контактни лещи) се използват за лечение на миопия.

Индивидите със SS и последователността на Pierre-Robin може да се нуждаят от трахеостомия, за да се предотвратят затруднения в дишането. Може да се наложи и хирургия на различни черепно-фациални аномалии (например разцепване на небцето, микрогнатия), които могат да допринесат за затруднения в дишането.

Ортодонтия може да е необходима, за да се коригира неправилната зъбна форма.

Пациентите със сензонеурална или смесена загуба на слуха може да се нуждаят от слухови

апарати. Различни противовъзпалителни лекарства и болкоуспокояващи могат да се използват за лечение на ставни заболявания при хора със SS. В леки случаи може да се осигури краткотрайно облекчение от инжекциите с кортизон. Може да е необходима хирургична корекция на аномалии на ставите, включително ендопротезиране. Хирургията може да е необходима също при скелетни малформации, включително необичайна кривина на гръбнака.

Физиотерапията може да се окаже полезна в някои случаи.

Специалното образование и други услуги могат да бъдат полезни за деца с умствени затруднения поради проблеми със слуха или зрението.

Генетичното консултиране може да бъде от полза за засегнатите лица и техните семейства.

За носителите на SS могат да се направят няколко извода.

- Диагнозата често се забавя. Ранната диагноза и намесата за отлепване на ретината могат да запазят зрението. В тази връзка е необходимо разпространение на повече информация относно SS, което може да доведе и до по-ранна диагностика за други членове на семейството.

- Двигателните прояви са прогресивни и имат значително въздействие върху нивото на активност. Ранно диагностициране на дегенеративно ставно заболяване ще доведе до по-добри резултати в неговото лечение.

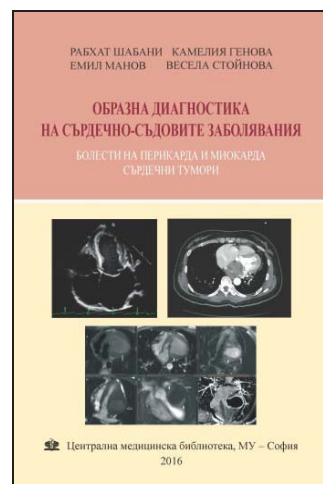
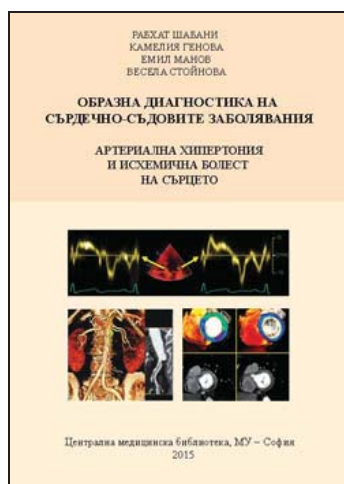
- Допълнителни фенотипно-генотипни изследвания могат да изяснят ролята на специфичните колагенови влакна [14]. Необходимо е да се продължи проучването на връзката между SS и други колагенови нарушения тип II (Маршал синдром, Крист дисплазия).

Библиография

1. Stickler GB, Belau PG, Farrell FJ, Jones JF. Hereditary Progressive Arthro-Ophthalmopathy. *Mayo Clin Proc*, 1965, 40:433-55.
2. Annunen S, Korkko J, Czarny M, Warman ML. Splicing mutations of 54-bp exons in the COL11A1 gene cause Marshall syndrome, but other mutations cause overlapping Marshall/Stickler phenotypes. *Am J Hum Genet*, 1999, 65(4):974-83.
3. Liberfarb RM, Levy HP, Rose PS, et al. 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):21-7.
4. Acke FR, Malfait F, Vanakker OM, Steyaert W. Novel pathogenic COL11A1/COL11A2 variants in Stickler syndrome detected by targeted NGS and exome sequencing. *Mol Genet Metab*, 2014; 113(3):230-5.
5. Hoornaert KP, Vereecke I, Dewinter C, et al. Stickler Syndrome caused by COL2A1 Mutations: genotype – phenotype correlation in a series of 100 patients. 2010; 18:872-881.
6. Hoornaert KP, Dewinter C, Vereecke I, et al. The Phenotypic Spectrum in Patients with Arginine to Cysteine mutations in the COL2A1 Gene. *J Med Genet*, 2009; 43:406-413.
7. Richards AJ, Fincham GS, McNinch A, et al. Alternative splicing modifies the effect of mutations in COL11A1 and results in recessive type 2 Stickler syndrome with profound hearing loss., *J Med Genet*, 2013; 50(11):765-71.
8. Griffith AJ, Sprunger LK, Sirko-Osadsa DA. Marshall syndrome associated with a splicing defect at the COL11A1 locus. *Am J Hum Gen*, 1998; 62:816-823.
9. Ala-Kokko L, Shanske AL. Mosaicism in Marshall Syndrome. *Am J Med Gen Part A*. 2009; 149A:1327-1330.
10. Iwasa Y, Moteki H, Hattori M, et al. Non-ocular Stickler syndrome with a novel mutation in COL11A2 diagnosed by massively parallel sequencing in Japanese hearing loss patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2015; 124(Suppl 1):111S-7S.
11. Van Camp G, Snoeckx RL, Hilgert N, et al. A new autosomal recessive form of Stickler syndrome is caused by a mutation in the COL9A1 gene. *Am J Med Genet*. 2006; 79:449-456.
12. Baker S, Booth C, Fillman C, Shapiro M. A loss of function mutation in the COL9A2 gene causes autosomal recessive Stickler syndrome. *Am J Med Genet*. 2011; 155A(7):1668-72.
13. Jones KL, Jones MC, del Campo M. Eds. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 7th ed. W. B. Saunders Co., Philadelphia, PA; 2013:378-381.
14. Richards AJ, McNinch A, Martin H, et al. Stickler Syndrome and the Vitreous Phenotype: Mutations in COL2A1 and COL11A1. *Human Mutation*, 2010; 31:1461-E1471.
15. Ang A, Poulson AV, Goodburn SF, et al. Retinal Detachment and Prophylaxis in Type 1 Stickler Syndrome. *Ophthalmol*, 2008; 115:164-168.
16. Carroll C, Papaioannou D, Rees A, Kaltenthaler E. The clinical effectiveness and safety of prophylactic retinal interventions to reduce the risk of retinal detachment and subsequent vision loss in adults and children with Stickler syndrome: a systematic review. *Health Technol Assess*, 2011; 15(16).
17. Snead MP, McNinch AM, Poulson AV, Bearcroft P. Stickler syndrome, ocular-only variants and a key diagnostic role for the ophthalmologist. *Eye*, 2011; 25:1389-1400.
18. Snead MP, McNinch AM, Poulson AV, et al. Stickler syndrome, ocular-only variants and a key diagnostic role for the ophthalmologist. *Eye (Lond)*, 2011; 25:1389-1400.
19. Stickler GB, Hughes W, Houchin P. Clinical features of hereditary progressive arthro-ophthalmopathy (Stickler syndrome): a survey. *Genet Med*, 2001; 3:192-196.
20. Snead M., Stickler syndrome, ocular-only variants and a key diagnostic role for the ophthalmologist. *Eye (London)*, 2011; 25:1389-400.
21. Rose PS, Levy HP, Liberfarb RM, et al. Stickler syndrome: clinical characteristics and diagnostic criteria. *Am J Med Genet*, 2005; 138A(3):199-207.

22. Rose PS, Ahn NU, Levy HP, et al. Thoracolumbar spinal abnormalities in Stickler syndrome. Spine, 2001; 26:403-409.
23. Al Kaissi A, Klaushofer K, Grill F. Osteochondritis dissecans and Osgood Schlatter disease in a family with Stickler syndrome. Pediatr Rheumatol Online J, 2009; 7:4.
24. Jakobsen LP, Knudsen MA, Lespinasse J. The genetic basis of the Pierre Robin Sequence. Cleft Palate-Craniofac J, 2006; 43(2):155-9.
25. Majava M, Hoornaert K, Bartholdi D, et al. A report on 10 new patients with Heterozygous mutations in the COL11A1 Gene and a review of Genotype-Phenotype Correlations in Type XI collagenopathies. Am J Med Genet, 2007; 143A:258-264.
26. Richards AJ, Fincham GS, McNinch A, Hill D. Alternative splicing modifies the effect of mutations in COL11A1 and results in recessive type 2 Stickler syndrome with profound hearing loss. Med Genet, 2013; 50(11):765-71.
27. Ronan SM, Tran-Viet KN, Burner EL. Mutational hot spot potential of a novel base pair mutation of the CSPG2 gene in a family with Wagner syndrome. Arch Ophthalmol, 2009; 127(11):1511-9.
28. Meredith SP, Richards AJ, Flanagan DW. Clinical characterisation and molecular analysis of Wagner syndrome. Br J Ophthalmol, 2007; 91(5):655-9.
29. Acke FR, Dhooge IJ, Malfait F, De Leenheer EM. Hearing impairment in Stickler syndrome: a systematic review. Orphanet J Rare Dis, 2012; 7:84.
30. Vuoristo MM, Pappas JG, Jansen V. A stop codon mutation in COL11A2 induces exon skipping and leads to non-ocular Stickler syndrome. Am J Med Genet, 2004; 130A(2):160-4.

Постъпил за печат на 4 август 2017 г.



ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА НА СЪРДЕЧНО-СЪДОВИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ е поредица от ръководства. Първата част – **АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТОНИЯ И ИСКХЕМИЧНА БОЛЕСТ НА СЪРЦЕТО**, вече е свободно достъпна и в електронен вариант в репозиториума на Централна медицинска библиотека, МУ – София. Във втората част – **БОЛЕСТИ НА ПЕРИКАРДА И МИОКАРДА. СЪРДЕЧНИ ТУМОРИ**, авторите (*д-р Шабани, доц. Стойнова, доц. Генова и доц. Манов*) описват съвременните диагностични възможности на образните методи в кардиологията при различните нозологични единици. Разгледани са в детайли ролята на ехо- и Doppler-кардиографията, компютърната и ядрено-магнитно-резонансната томография, приоритетните им възможности, разликите в диагностичната им достоверност и естественото им допълване и надграждане при различните кардиологични заболявания. Обсъдени са диагностични алгоритми, които са от съществено значение за комплексния клиничен подход спрямо патологията в областта на кардиологията. Ръководствата са подходящи за кардиолози, за рентгенолози, за специалисти, както и за всички медици, проявяващи интерес към съвременната кардиология.