

# Syndrome de Marshall: Aspects cliniques, radiologiques et génétiques d'une famille tunisienne.

## Marshall syndrome: Clinical, radiological and genetical features of a tunisian family.

Sakka Rania<sup>1,2,3,5</sup>, Kerkeni Emna<sup>5</sup>, Chaabouni Myriam<sup>2,3</sup>, Chioukh Fatma Zohra<sup>1</sup>, Ben Amor Sofiène<sup>4</sup>, M'rad Ridha<sup>2,3</sup>, Ben Yahia Salim<sup>4</sup>, Chaabouni Habiba<sup>2,3</sup>, Monastiri Kamel<sup>1,5</sup>

1-Service de réanimation et de médecine néonatale, Centre de Maternité et de néonatalogie, Monastire, Tunisie

2-Service des Maladies Héritaires et Congénitales, Hôpital Charles Nicolle, Tunis, Tunisie

3-Laboratoire de génétique humaine, Faculté de médecine de Tunis, Université de Tunis El Manar, Tunis, Tunisie

4-Service d'ophtalmologie, Hôpital Fattouma Bourguiba, Monastire, Tunisie

5-Unité de recherche ; UR12ES10 Génétique-génotoxicité et maladies de l'enfant, Faculté de médecine de Monastir, Tunisie

### RÉSUMÉ

**Prérequis:** Le syndrome de Marshall est une chondrodysplasie autosomique dominante rare. Il associe une dysmorphie faciale caractéristique avec une hypoplasie de l'étage moyen de la face, une atteinte oculaire et une surdité neurosensorielle. Il est dû à des mutations du gène *COL11A1* codant la chaîne  $\alpha 1$  du collagène XI. Son principal diagnostic différentiel est le syndrome de Stickler.

**But :** Etudier les aspects cliniques et radiologiques du syndrome de Marshall chez une famille tunisienne et vérifier la liaison génétique de la maladie au gène *COL11A1* dans cette famille.

**Méthodes :** Analyse clinique de 8 patients atteints du syndrome de Marshall et étude de liaison au locus du gène *COL11A1* à l'aide des marqueurs microsatellites polymorphes.

**Résultats :** L'examen a trouvé une dysmorphie faciale variable, avec la coexistence au sein de la même famille de deux phénotypes : celui du syndrome de Marshall typique et un autre chevauchant entre ce dernier et le syndrome de Stickler. L'atteinte ophtalmologique familiale est aussi hétérogène. Les signes radiologiques orientent plus vers le diagnostic du syndrome de Marshall. L'étude génétique a trouvé une liaison du phénotype atteint au gène *COL11A1*.

**Conclusion :** La famille étudiée illustre la variabilité de l'expression du syndrome de Marshall. Il faudrait poursuivre la recherche de la mutation causale pour établir une corrélation génotype- phénotype.

### Mots-clés

Syndrome de Marshall- Syndrome de Stickler- Expressivité variable - *COL11A1*- Etude de liaison

### SUMMARY

**Background:** Marshall syndrome is a rare autosomal dominant skeletal dysplasia. It associates a particular facial dysmorphism with midface hypoplasia, ocular abnormalities and sensorineural hearing loss. It is caused by heterozygous mutations in *COL11A1* gene coding the 1 chain of collagen XI. Stickler syndrome is the principal differential diagnosis of Marshall syndrome.

**Aim:** Clinical and radiological study of Marshall syndrome in a Tunisian family with a linkage study of the *COL11A1* gene to this disease.

**Methods:** We report the clinical and the radiological findings of a Tunisian family including 8 members affected by Marshall syndrome. The linkage of the *COL11A1* gene to this disease was tested using the polymorphic microsatellite markers of DNA.

**Results:** A variability of the clinical expression of Marshall syndrome was reported. Specific Marshall phenotype and an overlapping phenotype between the Marshall and Stickler syndromes were observed among the affected members of this family. The ocular manifestations were also heterogeneous. Marshall syndrome's specific radiological signs were found. The linkage study supports the linkage of the abnormal phenotype to the *COL11A1* gene.

**Conclusion:** There is a variability of the clinical expression among the affected members of the study's family. We will continue searching the causative mutation to establish a clear genotype- phenotype correlation.

### Key - words

Marshall syndrome- Stickler syndrome- Variable expressivity- *COL11A1*- Linkage study

Le syndrome de Marshall (MIM: 154780) est une arthro-ophtalmopathie héréditaire, due à une anomalie du collagène de type XI. Les patients présentent souvent une dysmorphie faciale caractéristique avec une hypoplasie de l'étage moyen de la face, des yeux proéminents et un nez court à racine large et à narines antéversées; une forte myopie d'installation précoce; une cataracte ou une dégénérescence vitréo-rétinienne et une surdité neurosensorielle [1-4].

Le gène impliqué dans le syndrome de Marshall est le *COL11A1*, localisé en 1p21. Ce gène est composé de 68 exons et code pour la chaîne  $\alpha$  1 du collagène de type XI [1, 5].

Le principal diagnostic différentiel clinique et génétique du syndrome de Marshall est le syndrome de Stickler; une autre chondrodysplasie autosomique dominante, génétiquement hétérogène et classée en trois types [6,7]. L'identification, à la fois dans le syndrome de Marshall et dans le syndrome de Stickler type II, des mutations du gène *COL11A1* à l'état hétérozygote a permis de démontrer que ces deux syndromes sont alléliques [2, 3,8].

Le but de notre étude était d'étudier les aspects cliniques et radiologiques du syndrome de Marshall chez une famille tunisienne et de vérifier la liaison génétique de la maladie au gène *COL11A1* dans cette famille.

## MÉTHODES

### Famille étudiée:

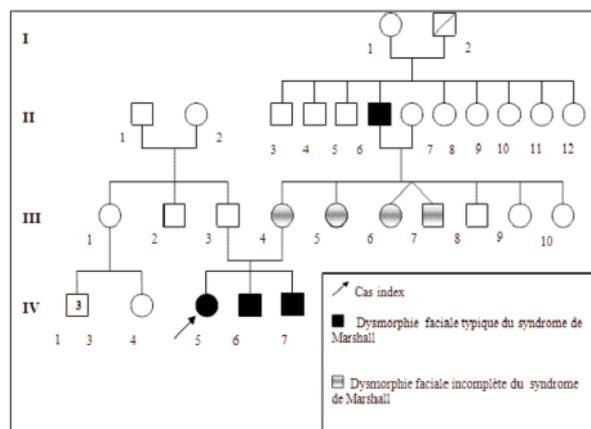
Notre étude a été menée sur une famille originaire de Kairouan, à partir du cas-index qui est un nouveau-né hospitalisée en néonatalogie pour détresse respiratoire et dysmorphie faciale évocatrice du syndrome de Marshall. Sa mère présente une dysmorphie faciale semblable et une forte myopie. L'histoire familiale retrouve une forte myopie, une cécité ou une cataracte chez 5 autres membres de la famille. Devant ce tableau hétérogène de dysmorphie faciale et d'atteinte ophtalmologique familiale, une étude du phénotype familial associée à une étude génétique à la recherche de la pathologie exacte dans la famille a été proposée. Un consentement libre et éclairé de chaque membre adulte de la famille et des parents des enfants est obtenu.

### Méthodes :

Treize patients, appartenant à cette famille, ont été examinés à la consultation externe du service de néonatalogie au centre de maternité et de néonatalogie de Monastir. Un arbre généalogique (Figure 1) a été établi à partir de l'interrogatoire et de l'examen du morphotype facial des différents participants.

L'histoire des troubles ophtalmologiques a recherché la notion d'une forte myopie, les signes qui précèdent un décollement rétinien et l'âge du début et l'évolution de la cataracte. Les éléments cliniques qui orientent vers le syndrome de Marshall sont l'hypoplasie de l'étage moyen de la face avec des yeux proéminents et un nez court à narines antéversées; un philtrum long; une lèvre supérieure épaisse; un micro-rétrognathisme; une proéminence des incisives supérieures; des anomalies ophtalmologiques; une surdité précoce et la présence d'un sinus frontal anormal. L'examen clinique des membres de la famille nous a permis de déterminer un phénotype malade pour 8 patients et un phénotype sain pour les 5 membres restants (Figure 1).

Figure 1: Arbre généalogique de la famille



La figure 2 montre les photos de 4 membres atteints.

Figure 2: Photos des faciès de quatre membres atteints de la famille étudiée. A: IV5, B: IV6, C:IV7 et D:III4



Le caryotype du cas index est normal. Un examen ophtalmologique spécialisé est réalisé pour les individus II6, III4, III7, IV5 et IV6. Des radiographies du crâne et des sinus ont pu être faites pour les individus II6, III6 et III7. Une échographie et une IRM fœtales sont réalisées pour l'individu IV7 aux termes de 18 et de 25 semaines d'aménorrhée, respectivement.

Enfin, pour l'étude génétique, un prélèvement de sang périphérique est réalisé pour 7 membres atteints et pour 5 sujets sains pour extraction de l'ADN et analyse de liaison génétique. Cette étude est faite au service des maladies héréditaires et congénitales à l'hôpital Charles Nicolle et au laboratoire de génétique humaine à la faculté de médecine de Tunis. Des marqueurs microsatellites à type des répétitions [(CA)*n*] et liés au locus du gène *COL11A1* sont choisis [3]. Il s'agit des marqueurs polymorphes suivants : D1S223, D1S206, D1S429, D1S495, D1S239 et D1S248. Les marqueurs sont génotypés et leurs allèles numérotés. L'étude de la ségrégation des allèles dans la famille, permet d'établir l'haplotype de chaque patient et par la suite de calculer le Lod score. Le calcul du Lod score est réalisé en utilisant le programme « Fast link » du logiciel « Easy linkage Plus V5.08».

**RÉSULTATS**

**Résultats cliniques et radiologiques:**

Les signes cliniques et radiologiques des membres atteints de la famille étudiée sont résumés dans le tableau 1.

Le diagnostic du syndrome de Marshall a été retenu devant l'association d'une petite taille (II6, III4, III5, III6, IV5 et IV6), d'une dysmorphie faciale caractéristique du syndrome de Marshall incluant des yeux larges et ou proéminents (II6, III4, III5, III6, III7, IV5, IV6 et IV7), un nez court avec une racine aplatie (II6, IV5, IV6 et IV7), des narines antéversées (II6, III4, III5, III6, III7, IV5, IV6 et IV7), un philtrum long (IV5, IV6 et IV7), une lèvre supérieure épaisse (II6, IV5, IV6 et IV7), des anomalies ophtalmologiques (II6, III4, III5, III6, III7, IV5 et IV6), une surdité précoce (IV5) et un sinus frontal anormal (II6 et III6).

L'examen de l'individu IV7 à l'âge de 5 jours a confirmé le diagnostic du syndrome de Marshall. Celui-ci est évoqué en prénatal par l'échographie morphologique fœtale, faite au terme de 18 semaines d'aménorrhée. Une IRM fœtale axée sur les structures cérébrales, faite au terme de 25 semaines d'aménorrhée a montré une agénésie partielle du corps calleux.

Tous les membres atteints de la famille étudiée présentent une dysmorphie crânio-faciale variable. Elle est sévère chez les membres II6, IV5, IV6 et IV7 et atténuée chez les membres III4, III5, III6 et III7. Les anomalies ophtalmologiques sont aussi de sévérité variable. La petite taille, comparativement aux membres sains de la famille, est présente chez tous les membres atteints à l'exception de l'individu III7.

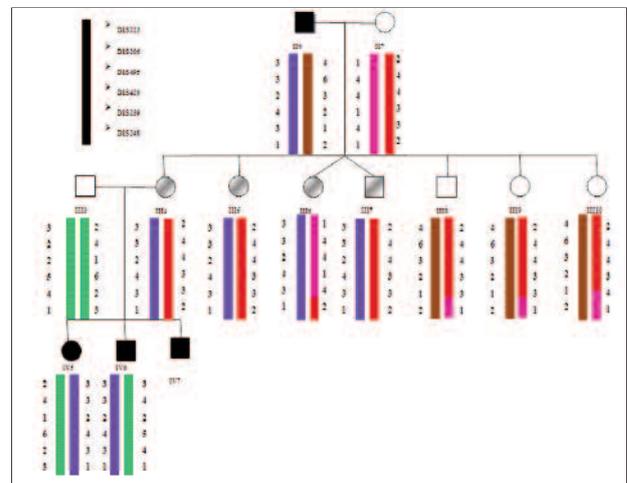
**Résultats de l'étude génétique:**

L'analyse de ségrégation a retenu le mode de transmission

autosomique dominant de la maladie. L'atteinte des deux sexes, le fait que chaque individu atteint ait un de ses parents atteint, la transmission père-fils et l'expressivité variable sont des arguments en faveur de ce mode de transmission.

L'étude de 6 marqueurs liés au gène COL11A1 a permis d'établir les haplotypes de chacun des membres malades et sains de la famille. L'analyse de ségrégation des différents haplotypes a révélé l'existence d'un haplotype commun à tous les patients malades. Cet haplotype est absent chez les membres sains (Figure3). Le calcul du Lod score a permis d'obtenir une valeur maximum de 1,8062 à  $\theta$  égale à 0 pour les marqueurs D1S206, D1S495 et D1S429. Cette valeur est, plutôt, en faveur de la liaison génétique. L'haplotype commun aux membres atteints serait porteur de l'allèle muté du gène COL11A1.

**Figure 3:** Représentation du pédigree et des haplotypes de la famille étudiée



**Tableau 1:** Signes cliniques et radiologiques des membres atteints de la famille étudiée

Signes cliniques et radiologiques	II6	III4	III5	III6	III7	IV5	IV6	IV7
Age (ans)	67	26	24	22	22	03	02	05 jours
Périmètre crânien (cm)*	56	56	55	55	54	49	49	35
Taille (cm)	160	157	160	150	166	90	83	53
Surdité/Hypoacousie	+	-	-	-	-	+	-	-
Décollement rétinien	probable	-	-	-	+	-	-	-
Dégénérescence vitréo-rétinienne	probable	-	-	ND	+	-	-	-
Cataracte juvénile	-	-	+	-	-	-	-	-
Glaucome	-	-	+	-	-	-	-	-
Forte myopie	+	+	+	+	+	+	+	+
Brachycéphalie	-	-	-	-	-	+	-	-
Hypertélorisme	-	-	-	-	-	+	-	+
Epicanthus	-	-	-	-	-	+	-	+
Yeux larges et ou proéminents	+	+	+	+	+	+	+	+
Nez court	+	+/-	+/-	-	+/-	+	+	+
Narines antéversées	+	+	+	+	+	+	+	+
Hypoplasie des malaires	-	-	-	-	-	+	+	+
Racine du nez large et déprimée	+	-	-	-	large	+	+	+
Philtrum long	-	-	-	-	-	+	+	+
Lèvre supérieure épaisse	+	+	+	+	+	+	+	+
Fente palatine	-	-	-	-	-	+	-	-
Micro/rétrognatisme	+	-	-	-	-	+	+	+
Proéminence des incisives supérieures	+	+	+	+	+	+	-	-
Anomalie des sinus frontaux	+	ND	ND	+	-	ND	ND	-

ND: non déterminé (-): signe absent (+): signe présent

\* tous les périmètres crâniens sont dans les limites de la normale pour l'âge de chaque membre de la famille

## DISCUSSION

Le syndrome de Marshall est une arthro-ophtalmopathie rare. La majorité des observations décrites dans la littérature sont des cas familiaux de transmission autosomique dominante. Une forme récessive du syndrome de Marshall a été décrite chez une famille saoudienne [9].

Le diagnostic du syndrome de Marshall est essentiellement clinique. Il a été retenu pour les membres de la famille étudiée devant la dysmorphie crânio-faciale, les anomalies ophtalmologiques et les anomalies auditives.

Le diagnostic du syndrome de Stickler a été écarté, principalement, devant l'hypoplasie sévère de l'étage moyen de la face, caractéristique du syndrome de Marshall. Cette hypoplasie de l'étage moyen de la face et l'absence de l'aspect marfanoïde et de l'hyperlaxité ligamentaire, caractéristiques du syndrome de Stickler ont fait retenir le diagnostic du syndrome de Marshall pour notre famille.

Les membres atteints présentent soit un phénotype facial de Marshall typique (II6, IV5, IV6 et IV7); soit un phénotype facial de Marshall incomplet (III4, III5, III6 et III7), notamment au niveau de l'hypoplasie de l'étage moyen de la face, pouvant faire évoquer un syndrome de Stickler. La comparaison des signes cliniques de nos patients avec ceux des patients Marshall, rapportés dans la littérature et chez qui l'implication du gène *COL11A1* a été démontrée, (Tableau 2) trouve qu'ils présentent les manifestations cliniques classiques du syndrome de Marshall.

L'aspect du faciès Marshall est dû, essentiellement, à la taille courte du nez, à la dépression de la racine nasale et à la proéminence des yeux. Tandis que, l'antéversion des narines paraît être secondaire à l'anomalie du développement de la racine du nez. L'impression que les yeux soient larges et proéminents, dans le faciès Marshall, serait due

à l'aplatissement de la racine du nez et au défaut de profondeur des orbites [2].

Il existe une variabilité interfamiliale du syndrome de Marshall. La surdité congénitale et sévère est un signe presque constant dans les études antérieures alors que dans notre étude ce signe n'est présent que chez un seul individu. Les anomalies ophtalmologiques sont constantes dans toutes les études. Cependant, il existe un type particulier qui prédomine dans chaque famille: cataracte ou dégénérescence vitréo-rétinienne [1], cataracte et dégénérescence vitréo-rétinienne [3]. La particularité de notre famille, est que l'atteinte ophtalmologique est hétérogène et sans prédominance d'un type particulier d'anomalie. Il existe aussi des complications sévères : décollement rétinien et cécité précoce, chez II6 et III7. Ces signes sont rarement décrits dans ce syndrome (Tableau 2).

L'agénésie partielle du corps calleux à l'IRM cérébrale anténatale chez l'individu IV7 n'a pas été rapportée dans des études antérieures, sous réserve de confirmation par une IRM cérébrale postnatale.

L'hétérogénéité phénotypique intrafamiliale du syndrome de Marshall dans la famille étudiée est remarquable. La mise en évidence au sein de la famille étudiée, en même temps, d'un phénotype Marshall typique et d'un phénotype incomplet qui ressemble au phénotype du syndrome de Stickler, nommé un phénotype Marshall-Stickler dans des études antérieures, [1,10] est intéressante à noter. Dans l'étude d'Ala-Kokko et al [11], le phénotype Marshall incomplet est expliqué par le mosaïcisme pour la mutation causale.

Il est important de faire une comparaison entre le syndrome de Marshall et le syndrome de Stickler avant de discuter les corrélations génotype-phénotype établies pour le syndrome de Marshall. En effet, la relation clinique et génétique entre le syndrome de Marshall et le syndrome de Stickler a été largement discutée dans la littérature. Certains auteurs ont considéré que le syndrome de Marshall et le syndrome de Stickler sont deux entités cliniques différentes [1, 2, 12], en dépit du chevauchement clinique. Alors que d'autres ont considéré

**Tableau 2 :** Tableau comparatif des signes cliniques des membres II6, IV5 et IV6 et des sujets atteints du syndrome de Marshall décrits dans la littérature.

Patients	Majava et al [9]	Annunen et al [1]		Griffith et al [3]	Ala-Kokko et al [10]		
	II6	IV5	IV6	4 cas	10 cas*	9 cas F	1cas
Résultats cliniques	+	-	+	3/4	6/10	9/9	+
Petite taille	+	-	+	3/4	9/10	9/9	+
Surdité/Hypoacousie	+	+	+	4/4	10/10	9/9	+
Forte myopie	-	-	-	0/4	3/10	9/9	-
Cataracte	probable	-	-	3/4	3/10	9/9	+
Dégénérescence vitréo- rétinienne	probable	-	-	1/4	1/10	0/9	-
Décollement rétinien	-	-	+	0/4	6/10	+	+
Hypertélorisme	-	+	-	0/4	7/10	0/9	-
Epicanthus	+	+	+	4/4	10/10	+	+
Yeux larges et ou proéminents	+	+	+	4/4	10/10	9/9	+
Nez court	+	+	+	4/4	10/10	9/9	+
Narines antéversées	+	+	+	4/4	10/10	9/9	+
Racine du nez large et déprimée	+	+	+	4/4	7/10	+	+
Philtrum long	-	+	-	3/4	8/10	4/9	+
Fente palatine	+	+	+	3/4	8/10	+	+
Micro/rétrognathisme	+	+	-	NR	1/10	NR	NR
Proéminence des incisives supérieures							

F : Une famille de 9 individus ; \* : 2 cas familiaux et 8 cas isolés ; NR : non rapporté

que ces deux syndromes représentent une même entité clinique à expressivité variable [6,13].

Selon les données de la littérature [1, 2, 10, 14, 15, 16], le syndrome de Stickler de type III, lié au gène *COL11A3*, peut être distingué du syndrome de Marshall par la présence constante de la surdité et par l'absence de l'atteinte oculaire. Les syndromes de Stickler de type I, lié au gène *COL2A1* et celui de type II, lié au gène *COL11A1*, sont presque identiques cliniquement. En effet, ils associent une atteinte oculaire prédominante, une dysmorphie faciale et une arthropathie. Ces deux entités se chevauchent phénotypiquement avec le syndrome de Marshall. Les patients atteints du syndrome de Marshall présentent fréquemment : une petite taille; une dysmorphie crânio-faciale plus prononcée qui persiste à l'âge adulte; des anomalies de l'ossification crânienne; une dégénérescence vitréo-rétinienne et un décollement rétinien moins fréquents; une cataracte congénitale et juvénile; une surdité modérée à sévère, congénitale ou d'installation précoce.

Des mutations du gène *COL11A1* ont été rapportées chez les patients atteints du syndrome de Stickler de type II, montrant que ce dernier et le syndrome de Marshall sont alléliques [1, 10]. Ce qui explique les signes cliniques communs entre les deux syndromes et la difficulté, dans certains cas, du diagnostic différentiel. Le syndrome de Marshall se distingue du syndrome de Stickler, principalement, par une atteinte plus sévère de la morphologie crânio-faciale avec un retrait plus marqué de l'étage moyen de la face. Cette dernière serait liée à des mutations du gène *COL11A1* plus délétères de la structure du polypeptide  $\alpha 1$  du collagène XI [3].

Le syndrome de Marshall a été associé à des anomalies moléculaires siégeant dans la région 3' du gène *COL11A1* qui code la partie C-terminale de la chaîne 1 du collagène XI [1].

Le phénotype typique du syndrome de Marshall, avec la dysmorphie faciale caractéristique, a été corrélé à des mutations au niveau de la région de la jonction exon-intron 50 du gène *COL11A1* [10]. Cette région est considérée comme "hot spot" pour les mutations dans le syndrome de Marshall [10]. D'autres mutations en dehors de cette

région donneraient soit le syndrome de Stickler type II, soit un phénotype moins spécifique et intermédiaire entre le syndrome de Stickler et le syndrome de Marshall, nommé Marshall-Stickler [1,10]. Ces corrélations restent discutables à cause de la rareté des cas et la rareté des études génétiques du syndrome de Marshall rapportés dans la littérature.

Dans notre étude, nous avons décrit un phénotype Marshall typique chez quatre membres de la famille étudiée. Nous avons vérifié la liaison de la maladie au gène *COL11A1*. Ce qui peut constituer un argument pour séquencer les différents exons du gène.

La coexistence au sein de notre famille de deux phénotypes; celui de Marshall typique et l'autre de Marshall-Stickler, rend plausible l'hypothèse d'une nouvelle mutation.

Dans la famille étudiée, chaque enfant d'un individu atteint du syndrome de Marshall a 50% de chance d'hériter la mutation causale de la maladie. Cependant, un problème de conseil génétique se pose. La prédiction du phénotype de la maladie à partir du génotype est difficile devant la variabilité, constatée, de son expression phénotypique.

## CONCLUSION

Le syndrome de Marshall est une collagénopathie XI rare et à expressivité variable. Son diagnostic est difficile en l'absence d'une dysmorphie faciale typique. La famille étudiée illustre l'expressivité variable du syndrome de Marshall et elle incite à mieux comprendre la relation entre le syndrome de Marshall et le syndrome de Stickler. En perspective, nous allons poursuivre la recherche de la mutation causale chez les différents membres de notre famille et vérifier la corrélation génotype- phénotype.

## Remerciements

Nous remercions les membres de la famille étudiée pour leur coopération et leur disponibilité.

## Références

- Annunen S, Körkkö J, Czarny M et al. 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: 974-83.
- Aymé S, Preus M. The Marshall and Stickler syndromes: objective rejection of lumping. *J Med Genet.* 1984; 21:34-38.
- Griffith AJ, Sprunger LK, Sirko-Osadsa DA, Tiller GE, Meisler MH, Warman ML. Marshall syndrome associated with a splicing defect at the *COL11A1* locus. *Am J Hum Genet.* 1998; 62:816-23.
- Melkonien M, Koillinen H, Mannikko M et al. Collagen XI sequence variations in nonsyndromic cleft palate, Robin sequence and micrognathia. *Eur J Hum Genet.* 2003; 11:265- 270.
- Henry I, Bernheim A, Bernard M et al. Mapping of a human fibrillar collagen gene, pro 1(XI) (*COL11A1*), to the p21 region of chromosome 1. *Genomics.* 1988; 3: 87-90.
- Baraitser M. Marshall/Stickler syndrome. *Am J Med Genet.* 1982; 19:139-40.
- Snead MP, Yates JR. Clinical and Molecular genetics of Stickler syndrome. *J Med Genet.* 1999; 36: 353-9.
- Poulson AV, Hooymans JM, Richards AJ et al. Clinical features of type 2 Stickler syndrome. *J Med Genet.* 2004; 41: e107.
- Khalifa O, Imtiaz F, Allam R et al. A recessive form of Marshall syndrome is caused by a mutation in the *COL11A1* gene. *J Med Genet.* 2012; 49:246-8.
- Majava M, Hoornaert KP, Bartholdi D et al. A report on 10 new patients with heterozygous mutation in the *COL11A1* gene and a review of genotype-phenotype correlation in type XI collagenopathies. *Am J Med Genet A.* 2007; 143A: 258-264.
- Ala-Kokko L, Shanske AL. Mosaicism in Marshall syndrome. *Am J Med Genet A.* 2009;149A: 1327-30.
- Warman ML, Tiller GE, Griffith AJ. Reply to Shanske et al. *Am.J.Hum.Genet.* 1998; 63: 1559-61.
- Cohen MM Jr. Letter: The demise of the Marshall syndrome. *J Pediatr.* 1974; 85:878.
- Poulson AV, Hooymans JM, Richards AJ et al. Clinical features of type 2 Stickler syndrome. *J Med Genet.* 2004; 41: e107.
- Snead MP, Yates JR. Clinical and Molecular genetics of Stickler syndrome. *J Med Genet.* 1999; 36: 353-9.
- Van Steensel MA, Buma P, de Waal Malefijt MC, van den Hoogen Fh, Brunner HG. Otopospondylo-megaepiphyseal dysplasia (OSMED): clinical description of three patients homozygous for a missense mutation in the *COL11A2* gene. *Am J Med Genet.* 1997; 70: 315-23.