

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 617.7-06-055.5/7-036.1

*Хлебникова О.В.¹, Дадали Е.Л.¹, Бессонова Л.А.², Коновалов Ф.А.¹***КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
СИНДРОМА КНОБЛОХА В РОССИЙСКОЙ СЕМЬЕ**¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», 115478, Москва, РФ;²Медико-генетический центр «Геномед», 115478, Москва, РФ

В статье представлены клинико-генетические характеристики больного с синдромом Knobloch, обусловленного ранее неопианным сочетанием мутаций в компаунд-гетерозиготном состоянии с.4054_4055delCT/с.1469-2A>G в гене *COL18A1*. Особенностью представленного случая является отсутствие симптомов поражения центральной нервной системы, обнаруживаемых у большинства больных с этим синдромом.

Ключевые слова: синдром Knobloch, миопия, подвывих хрусталика, врожденная катаракта, отслойка сетчатки, дефекты черепа.

Для цитирования: Хлебникова О.В., Дадали Е.Л., Бессонова Л.А., Коновалов Ф.А. Клинико-генетические особенности синдрома Knobloch в российской семье. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2018; 13(2): 109-112. DOI:<http://dx.doi.org/10.18821/1993-1859-2018-13-2-109-112>

Для корреспонденции: Хлебникова Ольга Ваимовна, ведущий научный сотрудник научно-консультативного отдела ФГБНУ «МГНЦ». E-mail: khlebnikova@med-gen.ru

*Khlebnikova O.V.¹, Dadali E.L.¹, Bessonova L.A.², Konovalov F.A.¹***CLINICAL-GENETIC FEATURES OF THE KNOBLOCH SYNDROME
IN THE RUSSIAN FAMILY**¹Research Centre for Medical Genetics, Moscow, 115478, Russian Federation;²«Genomed», Centre for Medical Genetics, Moscow, 115478, Russian Federation

The article presents the clinical and genetic characteristics of a patient with Knobloch syndrome caused by the previously undescribed combination of mutations in the compound heterozygous state c.4054_4055delCT / c.1469-2A>G in the gene *COL18A1*. The peculiarity of the presented case is the absence of symptoms of central nervous system damage, found in most patients with this syndrome.

Keywords: syndrome Knobloch; myopia, dislocated lens; congenital cataract; retinal detachment; skull defects.

For citation: Khlebnikova O.V., Dadali E.L., Bessonova L.A., Konovalov F.A. Clinical-genetic features of the Knobloch syndrome in the Russian family. *Rossiyskaya pediatricheskaya ofial'mologiya (Russian pediatric ophthalmology)*. 2018; 13(2): 109-112. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1993-1859-2018-13-2-109-112>

For correspondence: Olga V. Khlebnikova, leading Researcher of the Research Centre for Medical Genetics, Moscow. E-mail: khlebnikova@med-gen.ru

Contribution: Khlebnikova O.V. – 50%; Dadali E.L. – 35 %; Bessonova L.A. – 10%; Konovalov F.A. – 5%.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Received 15 May 2018

Accepted 18 June 2018

Наследственная патология органа зрения – одна из наиболее частых причин инвалидности в детском возрасте [1]. Симптомы поражения различных структур глаза могут быть единственным проявлением наследственной патологии или возникать в составе других наследственных синдромов. При этом показано, что в некоторых случаях манифестация заболевания начинается с изменений глаз за несколько месяцев или лет до появления патологии других органов и систем. К настоящему времени идентифицировано более 780 генов, мутации в которых приводят к появлению наследственных заболеваний и синдромов, сопро-

вождающихся патологией органа зрения [2]. Часть из этих синдромов встречается крайне редко и, в большинстве случаев, их диагностика до недавнего времени не проводилась. Использование в практической работе врачей секвенирования экзома нового поколения позволило существенно повысить эффективность диагностики редких наследственных синдромов, однако особенности их клинических проявлений недостаточно знакомы практикующим врачам. Одним из таких синдромов является синдром Knobloch (OMIM: 267750), наследующийся аутосомно-рецессивно и обусловленный мутациями в гене *COL18A1*. Он был впер-

вые описан W.H. Knobloch и соавт. [3] в 1971 году, которые сообщили о пяти sibсах с наличием миопии высокой степени, дегенерации стекловидного тела и сетчатки в сочетании с затылочным энцефалоцелем и аплазией кожи. Позже был показан более выраженный полиморфизм патологии органа зрения при этом синдроме. У ряда больных обнаруживали также катаракту, подвывих хрусталика, витреоретинопатию, хориоидальный склероз и хориоретинальную атрофию, нарушение сумеречного зрения, парамакулярные колобомы сетчатки и гипоплазию дисков зрительных нервов с перипапиллярной атрофией [4–6].

При проведении МРТ головного мозга у некоторых пациентов могут обнаруживаться лобная кортикальная дисплазия, полимикрогирия и гетеротопии, а также нарушение дифференциации полушарий [7]. В ряде случаев отмечаются мягкие лицевые дисморфии: узкое лицо, высокий лоб, луковичеобразный нос [5].

Учитывая выраженный клинический полиморфизм таких синдромов, обусловленный различным эффектом отдельных мутаций в генах, особую актуальность приобретает описание клинико-генетических характеристик редких наследственных синдромов, обусловленных ранее не описанными мутациями в генах, ответственных за их возникновение.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находилась семья Б., имеющая ребенка мужского пола в возрасте 3-х лет с жалобами на выраженное снижение остроты зрения. Семья была направлена в ФГБНУ «МГНЦ» для уточнения диагноза и повторного генетического риска у сына.

Ребенку были проведены визометрия, рефрактометрия, биомикроскопия, ретиноскопия.

Экзомное секвенирование (NGS, Next Generation Sequencing) осуществлено на секвенаторе IlluminaNextSeq 500 методом парно-концевого чтения (2x151 п.о.) со средним покрытием 70–100x. В качестве системы обогащения целевых участков использована платформа IlluminaTruSightOne, включающая 4813 генов, ответственных за развитие моногенной патологии по данным 2014г.

Обработка данных секвенирования была проведена с использованием автоматизированного алгоритма, включающего выравнивание прочтений на референсную последовательность генома человека (hg19), постпроцессинг выравнивания, выявление вариантов и фильтрацию вариантов по качеству, а также аннотацию выявленных вариантов по всем известным транскриптам каждого гена из базы RefSeq с применением ряда методов предсказания патогенности замен (SIFT, PolyPhen2-HDIV, PolyPhen2-HVAR, MutationTaster, LRT), а также методов расчета эволюционной консервативно-

сти позиций (PhyloP, PhastCons). Для оценки популяционных частот выявленных вариантов были использованы выборки проектов «1000 геномов», ESP6500 и ExomeAggregationConsortium. Для оценки клинической релевантности выявленных вариантов пользовались базой данных OMIM, специализированными базами данных по отдельным заболеваниям и литературными данными. Исследования проведены в Медико-генетическом центре «Геномед».

Результаты. Из анамнеза известно, что ребенок от 3-й беременности (1 м/а, 1 замершая беременность в малом сроке), протекавшей на фоне артериальной гипертензии, роды на 41-й неделе стремительные. Масса тела ребенка 3330 г, рост 52 см, окр. головы 35 см, оценка по шкале Апгар 8–9 баллов. Раннее психомоторное развитие соответствовало возрасту. Первые признаки нарушения зрения были обнаружены в возрасте 3–4-х месяцев в виде нистагма, сходящегося косоглазия, к 1-му году жизни – сниженная острота зрения. Родословная наследственной патологией не отягощена. У матери миопия, умеренные признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

При осмотре в возрасте 3-х лет, рост ребенка составлял 94 см (10–25 ц), масса тела 14,5 кг (25–50 ц), окр. головы 49 см (25 ц). Отмечались астеническое телосложение, экзофтальм, склеры голубые, гипоплазия средней части лица, воронкообразная деформация грудной клетки, «монголоидное» пятно в пояснично-крестцовой области, кожа тонкая растяжимая, умеренная гипермобильность в суставах, варусная косолапость.

При неврологическом осмотре очаговой неврологической симптоматики не выявлено. Психоречевое развитие соответствовало возрасту. При проведении МРТ головного мозга обнаружена не резко выраженная киста задней черепной ямки. Никаких костных дефектов в области черепа обнаружено не было. Полученные данные согласуются с наблюдениями других авторов, которые не выявили экстраокулярных симптомов у наблюдаемых ими больных [8–12].

При офтальмологическом осмотре у пациента обнаружена миопия высокой степени (18,0 дптр) обоих глаз. Острота зрения на оба глаза составляла 0,09 с коррекцией. Внутриглазное давление в норме. Оптические среды прозрачны. При офтальмоскопии определялись деколорация дисков зрительных нервов, миопическая стафилома, гиперпигментация сетчатки, участки атрофии хориоидеи, диссоциация пигментного эпителия.

По результатам молекулярно-генетического исследования у пациента были обнаружены 2 ком-

паунд-гетерозиготные мутации гена *COL18A1*: ранее описанная мутация с.4054_4055delCT (p.Leu1352fs) в 40 экзоне гена, приводящая к сдвигу рамки считывания, начиная с 1352 кодона, и впервые выявленная мутация с.1469-2A>G в 5 интроне, приводящая к нарушению канонического сайта сплайсинга. Ее частота в контрольной выборке ExAC составляет 0,00112%.

Мутации, выявленные в гене *COL18A1*, были валидированы прямым автоматическим секвенированием по Сэнгеру. Наличие двух мутаций у ребенка было подтверждено, у фенотипически здоровых родителей пациента идентифицированы мутации в гене *COL18A1* в гетерозиготном состоянии: у отца мутация с.4054_4055delCT, у матери – с.1469-2A>G.

Полученные результаты молекулярно-генетического анализа позволили диагностировать у ребенка синдром Кноблеха.

Обсуждение. Существование выраженной генетической гетерогенности и клинического полиморфизма наследственных заболеваний и синдромов существенно затрудняло диагностику отдельных генетических вариантов и не давало возможности проведения профилактических мероприятий, направленных на предотвращение возникновения повторных случаев заболевания в отягощенных семьях. Ситуация изменилась в связи с внедрением в практическую работу врачей секвенирования экзома нового поколения. Одновременное тестирование мутаций в нескольких сотнях или даже тысячах генов позволило существенно снизить экономические и временные затраты на проведение диагностики редких наследственных заболеваний и синдромов, сопровождающихся патологией органа зрения. Наиболее часто при наследственных синдромах отмечено сочетание поражения различных структур глаза и неврологической симптоматики, что объясняется повышенной экспрессией в эмбриональном периоде белковых продуктов генов, ответственных за их возникновение в структурах глаза и нервной системы.

Ген *COL18A1* (OMIM: 120328) картирован на хромосоме 21q22.3 и содержит 43 экзона. Его белковый продукт альфа-цепь коллагена типа XVIII типа, являющийся одним из важных белков внеклеточного матрикса [13]. Показано, что протеолитическое расщепление на нескольких участках в С-концевой области, приводит к получению эндостатина, мощного антиангиогенного белка, который способен ингибировать ангиогенез. Показана важная роль коллагена XVIII типа в формировании структур сетчатки в эмбриональном периоде и закрытии нервной трубки [14, 16–19].

В настоящее время описано 29 мутаций, локализованных в экзонах (миссенс, делеции, дупликации, инсерции) в гомозиготном и компаунд-гетерозиготном состоянии [18–20]. Однако М.А. Aldahmesh и соавт. [21] указывают, что мутации в интронах гена *COL18A1* также могут быть причиной возникновения синдрома Кноблеха. Однако анализ этих мутаций в настоящее время затруднителен.

Таким образом, в представленном случае определение точного диагноза вызвало значительные трудности у врачей практического здравоохранения – офтальмологов и педиатров. Симптомы поражения глаз не были специфичными только для этого синдрома и не сопровождалась типичными характерными экстраокулярными признаками, такими как энцефалоцеле, аплазия кожи и структурными изменениями вещества больших полушарий мозга. Учитывая, что патогенность выявленных мутаций в гене *COL18A1* не вызывала сомнений, можно констатировать существование еще одного аллельного варианта синдрома Кноблеха, не сопровождающегося экстраокулярными симптомами.

Выводы

Существует значительное количество наследственных заболеваний и синдромов, при которых патология органа зрения сочетается с симптомами поражения других органов и систем. Это обуславливает необходимость использования комплексного обследования больного с привлечением, прежде всего, врачей неврологов и педиатров. При этом, необходимо учитывать наличие клинического полиморфизма большинства наследственных синдромов и возможность появления симптоматики в различные возрастные периоды. Поэтому у врачей-офтальмологов должна быть настороженность в этом отношении.

Такой подход к этиологической диагностике патологии органа зрения необходим для ранней, иногда до клинической верификации заболевания. Это дает возможность назначения раннего адекватного терапевтического или хирургического лечения, выбора тактики диспансерного наблюдения, определению генетического риска и проведения дородовой диагностики в семье.

Финансирование. Финансирование исследования и публикации не осуществлялось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хлебникова О.В., Дадали Е.Л. Наследственная патология органа зрения. Под ред. акад. РАМН Е.К Гинтера. М., 2014: с. 304. УДК 617.7-007. ISBN 978-5-91902-025-7. ББК56.7.
2. McKusick V.A. Online Mendelian inheritance in man. Catalogs of Human Genes and Genetic Disorders. Baltimore; London: John Hopkins, Univ. press. 2010. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM>.

3. Knobloch W.H., Layer J.M. Retinal detachment and encephalocele. *J. Pediat. Ophthalm.* 1971; 8: 181-4.
4. Hoyme H. E., Seaver L. H., Joffe L., Spark R. P., Smith B. Congenital scalp defects and vitreoretinal degeneration: confirmation of the Knobloch syndrome. (Abstract) *Am. J. Hum. Genet.* 1992; 51 (suppl.): A98 only.
5. Czeizel A.E., Gobylos P., Kustos G., Mester E., Paraicz E. The second report of Knobloch syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 1992; 42: 777-9.
6. Kliemann S.E., Waetge R.T.L., Suzuki O.T., Passos-Bueno M.R., Rosemberg S. Evidence of neuronal migration disorders in Knobloch syndrome: clinical and molecular analysis of two novel families. *Am. J. Med. Genet.* 2003; 119A: 15-9.
7. Cohen M.M., Jr. Lemire R.J. Syndromes with cephaloceles. 1982; *Teratology* 25: 161-72.
8. Khaliq S., Abid A., White D.R.A., Johnson C.A., Ismail M., Khan A., Ayub Q., Sultana S., Maher E.R., Mehdi S.Q. Mapping of a novel type III variant of Knobloch syndrome (KNO3) to chromosome 17q11.2. *Am. J. Med. Genet.* 2007; 143A: 2768-74.
9. Seaver LH, Joffe L, Spark RP, Smith BL, Hoyme HE. Congenital scalp defects and vitreoretinal degeneration: redefining the Knobloch syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 1993; 46: 203-8.
10. Sniderman L.C., Koenekoop R.K., O'Gorman A.M., Usher R.H., Sufategui M.R., Moroz B., Watters G.V., Der Kaloustian V.M. Knobloch syndrome involving midline scalp defect of the frontal region. *Am. J. Med. Genet.* 2000; 90: 146-9.
11. Wilson C., Aftimos S., Pereira A., McKay R. Report of two sibs with Knobloch syndrome (encephalocele and viteroretinal (sic) degeneration) and other anomalies. *Am. J. Med. Genet.* 1998; 78: 286-90.
12. Aldahmesh M.A., Khan A.O., Mohamed J.Y., Alkuraya H., Ahmed H., Bobis S., Al-Mesfer S., Alkuraya F.S. Identification of ADAMTS18 as a gene mutated in Knobloch syndrome. *J. Med. Genet.* 2011; 48: 597-601.
13. Keren B., Suzuki O.T., Gerard-Blanluet M., Bremond-Gignac D., Elmaleh M., Titomanlio L., Delezoide A-L., Passos-Bueno M.R., Verloes A. CNS malformations in Knobloch syndrome with splice mutation in COL18A1 gene. (Letter) *Am. J. Med. Genet.* 2007; 143A: 1514-8.
14. Paisan-Ruiz C., Scopes G., Lee P., Houlden H. Homozygosity mapping through whole genome analysis identifies a COL18A1 mutation in an Indian family presenting with an autosomal recessive neurological disorder. *Am. J. Med. Genet.* 2009; 150B: 993-7.
15. Joyce S., Tee L., Abid A., Khaliq S., Mehdi S.Q., Maher E.R. Locus heterogeneity and Knobloch syndrome. (Letter). *Am. J. Med. Genet.* 2010; 152A: 2880-1.
16. Sertie A.L., Quimby M., Moreira E.S., Murray J., Zatz M., Antonarakis S.E., Passos-Bueno M.R. A gene which causes severe ocular alterations and occipital encephalocele (Knobloch syndrome) is mapped to 21q22.3. *Hum. Molec. Genet.* 1996; 5: 843-7.
17. Sertie A.L., Sossi V., Camargo A.A., Zatz M., Brahe C., Passos-Bueno M.R. Collagen XVIII, containing an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth, plays a critical role in the maintenance of retinal structure and in neural tube closure (Knobloch syndrome). *Hum. Molec. Genet.* 2000; 9: 2051-8.
18. Passos-Bueno M.R., Marie S.K., Monteiro M., Neustein I., Whittle M.R., Vainzof M., Zatz M. Knobloch syndrome in a large Brazilian consanguineous family: confirmation of autosomal recessive inheritance. *Am. J. Med. Genet.* 1994; 52: 170-3.
19. Menzel O., Bekkeheien R.C.J., Reymond A., Fukai N., Boye E., Kosztolanyi G., Aftimos S., Deutsch S., Scott H.S., Olsen B.R., Antonarakis S.E., Guipponi M. Knobloch syndrome: novel mutations in COL18A1, evidence for genetic heterogeneity, and a functionally impaired polymorphism in endostatin. *Hum. Mutat.* 2004; 23: 77-84.
20. Najmabadi H., Hu H., Garshasbi M., Zemojtel T., Abedini S.S., Chen W., Hosseini M., Behjati F., Haas S., Jamali P., Zecha A., Mohseni M., and 33 others. Deep sequencing reveals 50 novel genes for recessive cognitive disorders. *Nature.* 2011; 478: 57-63.
21. Aldahmesh M.A., Khan A.O., Mohamed J.Y., Levin A.V., Wuthisiri W., Lynch S., McCreery K., Alkuraya F.S. No evidence for locus heterogeneity in Knobloch syndrome. (Letter). *J. Med. Genet.* , 2013; 50: 565-6.

REFERENCES

1. Khlebnikova O. V., Dadali E. L. Hereditary pathology of the organ of vision. Eds E. Ginter. Moscow; 2014; p. 304.UDC617.7-007.ISBN 978-5-91902-025-7.BBK56.7. (in Russian)
2. McKusick V.A. Online Mendelian inheritance in man. Catalogs of Human Genes and Genetic Disorders. Baltimore; London: John Hopkins, Univ. press. 2010. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM>.
3. Knobloch W.H., Layer J.M. Retinal detachment and encephalocele. *J. Pediat. Ophthalm.* 1971; 8: 181-4.
4. Hoyme H. E., Seaver L. H., Joffe L., Spark R. P., Smith B. Congenital scalp defects and vitreoretinal degeneration: confirmation of the Knobloch syndrome. (Abstract) *Am. J. Hum. Genet.* 1992; 51 (suppl.): A98 only.
5. Czeizel AE, Gobylos P, Kustos G, Mester E, Paraicz E. The second report of Knobloch syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 1992; 42: 777-9.
6. Kliemann S.E., Waetge R.T.L., Suzuki O.T., Passos-Bueno M.R., Rosemberg S. Evidence of neuronal migration disorders in Knobloch syndrome: clinical and molecular analysis of two novel families. *Am. J. Med. Genet.* 2003; 119A: 15-9.
7. Cohen M.M., Jr. Lemire R.J. Syndromes with cephaloceles. 1982; *Teratology* 25: 161-72.
8. Khaliq S., Abid A., White D.R.A., Johnson C.A., Ismail M., Khan A., Ayub Q., Sultana S., Maher E.R., Mehdi S.Q. Mapping of a novel type III variant of Knobloch syndrome (KNO3) to chromosome 17q11.2. *Am. J. Med. Genet.* 2007; 143A: 2768-74.
9. Seaver LH, Joffe L, Spark RP, Smith BL, Hoyme HE. Congenital scalp defects and vitreoretinal degeneration: redefining the Knobloch syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 1993; 46: 203-8.
10. Sniderman L.C., Koenekoop R.K., O'Gorman A.M., Usher R.H., Sufategui M.R., Moroz B., Watters G.V., Der Kaloustian V.M. Knobloch syndrome involving midline scalp defect of the frontal region. *Am. J. Med. Genet.* 2000; 90: 146-9.
11. Wilson C., Aftimos S., Pereira A., McKay R. Report of two sibs with Knobloch syndrome (encephalocele and viteroretinal (sic) degeneration) and other anomalies. *Am. J. Med. Genet.* 1998; 78: 286-90.
12. Aldahmesh M.A., Khan A.O., Mohamed J.Y., Alkuraya H., Ahmed H., Bobis S., Al-Mesfer S., Alkuraya F.S. Identification of ADAMTS18 as a gene mutated in Knobloch syndrome. *J. Med. Genet.* 2011; 48: 597-601.
13. Keren B., Suzuki O.T., Gerard-Blanluet M., Bremond-Gignac D., Elmaleh M., Titomanlio L., Delezoide A-L., Passos-Bueno M.R., Verloes A. CNS malformations in Knobloch syndrome with splice mutation in COL18A1 gene. (Letter) *Am. J. Med. Genet.* 2007; 143A: 1514-8.
14. Paisan-Ruiz C., Scopes G., Lee P., Houlden H. Homozygosity mapping through whole genome analysis identifies a COL18A1 mutation in an Indian family presenting with an autosomal recessive neurological disorder. *Am. J. Med. Genet.* 2009; 150B: 993-7.
15. Joyce S., Tee L., Abid A., Khaliq S., Mehdi S.Q., Maher E.R. Locus heterogeneity and Knobloch syndrome. (Letter). *Am. J. Med. Genet.* 2010; 152A: 2880-1.
16. Sertie A.L., Quimby M., Moreira E.S., Murray J., Zatz M., Antonarakis S.E., Passos-Bueno M.R. A gene which causes severe ocular alterations and occipital encephalocele (Knobloch syndrome) is mapped to 21q22.3. *Hum. Molec. Genet.* 1996; 5: 843-7.
17. Sertie A.L., Sossi V., Camargo A.A., Zatz M., Brahe C., Passos-Bueno M.R. Collagen XVIII, containing an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth, plays a critical role in the maintenance of retinal structure and in neural tube closure (Knobloch syndrome). *Hum. Molec. Genet.* 2000; 9: 2051-8.
18. Passos-Bueno M.R., Marie S.K., Monteiro M., Neustein I., Whittle M.R., Vainzof M., Zatz M. Knobloch syndrome in a large Brazilian consanguineous family: confirmation of autosomal recessive inheritance. *Am. J. Med. Genet.* 1994; 52: 170-3.
19. Menzel O., Bekkeheien R.C.J., Reymond A., Fukai N., Boye E., Kosztolanyi G., Aftimos S., Deutsch S., Scott H.S., Olsen B.R., Antonarakis S.E., Guipponi M. Knobloch syndrome: novel mutations in COL18A1, evidence for genetic heterogeneity, and a functionally impaired polymorphism in endostatin. *Hum. Mutat.* 2004; 23: 77-84.
20. Najmabadi H., Hu H., Garshasbi M., Zemojtel T., Abedini S.S., Chen W., Hosseini M., Behjati F., Haas S., Jamali P., Zecha A., Mohseni M., and 33 others. Deep sequencing reveals 50 novel genes for recessive cognitive disorders. *Nature.* 2011; 478: 57-63.
21. Aldahmesh M.A., Khan A.O., Mohamed J.Y., Levin A.V., Wuthisiri W., Lynch S., McCreery K., Alkuraya F.S. No evidence for locus heterogeneity in Knobloch syndrome. (Letter). *J. Med. Genet.* , 2013; 50: 565-6.