

# Stickler 综合征相关视网膜脱离的防治研究进展

高 谔, 杨 源, 费 萍, 彭 婕, 梁庭溢, 吴梦宵, 赵培泉

引用: 高谔, 杨源, 费萍, 等. Stickler 综合征相关视网膜脱离的防治研究进展. 国际眼科杂志, 2024, 24(12): 1939–1944.

基金项目: 上海市科技计划项目 (No.22015820200)

作者单位: (200092) 中国上海市, 上海交通大学医学院附属新华医院眼科

作者简介: 高谔, 在读硕士研究生, 研究方向: 玻璃体视网膜疾病。

通讯作者: 赵培泉, 博士, 主任医师, 眼科主任, 博士研究生导师, 研究方向: 复杂玻璃体视网膜疾病. zhaopeiquan@xinhumed.com.cn

收稿日期: 2024-04-01 修回日期: 2024-10-22

## 摘要

Stickler 综合征是一种遗传性结缔组织疾病, 在眼部主要表现为高度近视和玻璃体异常, 病情进展可造成巨大视网膜裂孔和孔源性视网膜脱离, 是导致儿童视网膜脱离最常见的遗传性原因。Stickler 综合征相关视网膜脱离主要通过手术治疗, 但尚无基于循证医学证据的标准治疗指南, 患者通常需经过多次手术修复, 其手术复位率低、复发率高, 提示预防性治疗的重要性。目前的预防方式包括巩膜扣带术、视网膜激光光凝术、视网膜冷冻术, 但预防治疗的绝对获益缺乏充足的证据。文章对 Stickler 综合征相关视网膜脱离的预防和治疗方面的研究进展予以综述, 以期为此类疾病的预防和治疗提供新思路与重要参考。

**关键词:** Stickler 综合征; 视网膜脱离; 孔源性视网膜脱离; 视网膜复位; 预防; 手术治疗

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2024.12.14

## Advances in prophylaxis and treatment of retinal detachment related to Stickler syndrome

Gao Xu, Yang Yuan, Fei Ping, Peng Jie, Liang Tingyi, Wu Mengxiao, Zhao Peiquan

**Foundation item:** Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (No.22015820200)

Department of Ophthalmology, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

**Correspondence to:** Zhao Peiquan. Department of Ophthalmology, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China. zhaopeiquan@xinhumed.com.cn

Received: 2024-04-01 Accepted: 2024-10-22

## Abstract

• Stickler syndrome is a hereditary connective tissue disorder, characterized in ocular manifestations by high

myopia and vitreous abnormalities. The progression of the disease can lead to giant retinal tear and rhegmatogenous retinal detachment, making it the most common cause of inherited pediatric retinal detachment. Surgical intervention is the primary treatment for retinal detachment associated with Stickler syndrome. However, there are currently no evidence-based management strategies. Patients typically require multiple surgeries, with low reattachment rates and high recurrence rates, emphasizing the importance of prophylactic treatment. Current prophylactic measures include scleral bucking, laser photocoagulation and retinal cryotherapy, but their absolute benefits remain insufficiently supported. This review summarizes recent advances in the prophylaxis and treatment of retinal detachment in Stickler syndrome, aiming to provide new insights and essential references for the prevention and treatment for such conditions.

• **KEYWORDS:** Stickler syndrome; retinal detachment; rhegmatogenous retinal detachment; retinal reattachment; prophylaxis; surgery

**Citation:** Gao X, Yang Y, Fei P, et al. Advances in prophylaxis and treatment of retinal detachment related to Stickler syndrome. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)*, 2024, 24(12): 1939–1944.

## 0 引言

Stickler 综合征 (Stickler syndrome, SS) 又名遗传性进行性关节眼病, 是由结构蛋白异常引起的遗传性结缔组织疾病, 于 1965 年由 Stickler 等<sup>[1]</sup>首次报道, 估计发病率在 1:7500 至 1:9000。除眼部受累外, 该病还可导致中线面部异常 (腭裂、悬雍垂裂、小颌畸形)、关节过度活动或退行性关节炎、听力损失及牙列不齐等<sup>[2-3]</sup>。约 95% 的 SS 患者有眼部表现, 包括高度近视、先天性白内障、放射状血管周围视网膜变性 (radial perivascular retinal degeneration, RPRD)、视网膜裂孔、孔源性视网膜脱离 (rhegmatogenous retinal detachment, RRD)、青光眼等<sup>[2-5]</sup>, 其中, 视网膜脱离 (retinal detachment, RD) 的终身发病率高达 40%–80%<sup>[4, 6-10]</sup>, 双眼均可受累, 且解剖复位成功率低。因此, 对于 1 眼已出现 RRD 的患者, 即使对侧眼尚无明显的病变, 临床上也建议进行预防性处理改善预后。本文就 SS 相关 RD 的预防现状及手术治疗进行综述。

## 1 发病机制

SS 的病理特征是玻璃体的先天性发育异常。据研究<sup>[3]</sup>, 超声波扫描显示 SS 患者的皮质玻璃体回声强于中央玻璃体腔, 反映了异常的玻璃体视网膜牵引力, 这将造成视网膜易撕裂和脱离。分子遗传学已证实 SS 与 COL2A1、COL11A1、COL9A1、COL9A2、COL9A3、BMP4、LOXL3、GFZ1 等多种基因的突变相关<sup>[11-12]</sup>。该疾病的遗传形式包括常染色体显性遗传 (autosomal dominant, AD) 及常染色体隐性遗传 (autosomal recessive, AR), 并具有遗

传异性,不同亚型之间的临床特征差异很大。其中,由COL2A1突变引起的I型SS最为常见,临床表现以眼部特征为主,约占病例的80%–90%<sup>[13–14]</sup>,该基因表达的II型胶原是玻璃体的重要结构成分,参与胚胎时期次级玻璃体的发育,其单倍剂量不足将导致晶状体后间隙中仅形成残留的玻璃体凝胶,从而呈现出膜状玻璃体表型,产生I型SS,即RD率最高的一型(60%–74%)<sup>[7,15]</sup>。II型SS占病例的10%–20%,与编码XI型胶原蛋白 $\alpha 1$ 链的COL11A基因突变有关,其致病性变体可导致玻璃体层稀疏伴不规则增厚,从而表现为串珠状玻璃体表型<sup>[16–17]</sup>。

先天性脊柱骶结构发育不良和Kniest发育不良均与COL2A1基因相关,但通常由该基因的显性负效应突变导致,而非单倍剂量不足<sup>[18–19]</sup>。其他鉴别诊断包括但不限于Marfan综合征、Wagner综合征、Loeys–Dietz综合征、Knobloch综合征、Donnai–Barrow综合征和Ehlers–Danlos综合征<sup>[20–21]</sup>。

## 2 预防

SS是儿童RRD最常见的遗传性原因,患者发生RD的平均年龄大约在10–30岁之间<sup>[7,22–23]</sup>。儿童RD通常发现较晚,初诊视力差,且容易出现黄斑脱离及增生性玻璃体视网膜病变(proliferative vitreoretinopathy, PVR),单次手术复位成功率低于成人<sup>[24–26]</sup>。SS患者RD的发生与睫状体平坦部的巨大视网膜裂孔(giant retinal tear, GRT)及异常的玻璃体视网膜界面相关<sup>[7,27]</sup>,使手术治疗更具挑战性,这为预防性治疗提供了有力论据。

目前,关于SS相关RD的预防性治疗的具体时机和方法尚未形成共识。一般而言,在单眼RD患者接受手术治疗的同时,对侧眼将接受预防性治疗。迄今为止,预防性治疗的方法主要包括视网膜激光光凝术,视网膜冷冻术及巩膜扣带术(scleral buckling, SB)。

**2.1 SB术** SB术是RRD修复的主要方法之一,通常用于周边视网膜裂孔导致的RRD和赤道部以前的玻璃体视网膜牵引。该手术主要基于两个原则:减轻牵引与形成脉络膜视网膜黏连。

Wagner综合征曾被认为与SS的眼部类型同义<sup>[28]</sup>。现已证实Wagner综合征由5号染色体(5q13–q14)上的VCAN基因突变引起,无全身受累表现,是一种完全不同于SS的疾病<sup>[29]</sup>。Monin等<sup>[30]</sup>报告了22例单眼RD的“Wagner–Stickler”综合征患者,由于合并全身特征,这些患者现在看来更可能罹患SS。其中8例接受对侧眼SB术预防的患者均未发生RD,而10例接受“周边视网膜融合激光”的患者有5例发生了RD。该研究在早期提出了预防SS相关RD的观点,但未报告诊断标准,未评估组间可比性。

Ripandelli等<sup>[31]</sup>回顾性评价了巩膜环扎术的预防疗效,涵盖52例单眼RD的I型SS患者,其中39例(75%)患者接受了对侧眼的SB术联合冷冻治疗,术后均未发生RD。仅接受SB术的13例(25%)患者中,术后RD发生率为38.5%,但最终均成功实现了解剖复位,术后视力与联合治疗组无明显差异。表明预防性SB术提高了视网膜复位成功率,联合冷冻治疗可显著降低患者的RD风险。

现SB术在临床中更常用于SS相关RD的治疗,其手术操作相对复杂,且不适用于巩膜菲薄的患者,故在预防方面的应用需要更多的大样本量研究。

**2.2 视网膜冷冻术** 视网膜冷冻术通常用于位置靠前、接近锯齿缘的视网膜异常,冷冻形成瘢痕组织以确保长期的

脉络膜视网膜黏连。目前关于视网膜冷冻术预防SS相关RD的研究较少,可能是由于冷冻术在现有的临床应用中存在较多并发症,如结膜水肿、出血,甚至出现视网膜前膜(epiretinal membrane, ERM)、黄斑水肿、牵拉性RD<sup>[32–33]</sup>。

Ang等<sup>[8]</sup>纳入了204例I型SS患者,首次在该人群中应用视网膜冷冻术预防RD。在锯齿缘后的视网膜进行连续、无间隙的经结膜冷冻,以防止巨大视网膜裂孔进展为RD,该术式后来被称为“剑桥预防性冷冻治疗方案”。最终预防组的155眼中,仅7眼(4.5%)发生RD,无双侧脱离病例;222眼未预防眼中134眼(60%)发生RD( $P < 0.01$ )。但研究者阐明了两组之间的平均年龄和随访时间存在差异,可能造成偏倚。

Fincham等<sup>[4]</sup>通过严格的配对设计弥补了剑桥小组首次研究的局限性,报告了487例I型SS患者的队列研究结果。经过匹配后,最终双眼均未接受预防治疗的患者发生RD的风险是双侧预防组的5倍( $P < 0.001$ )。在1眼已有RD的患者中,未接受预防的对侧眼发生RD的风险是单眼预防组的8.4倍( $P < 0.001$ )。研究中的匹配方案有意偏离预防获益,更有力地证实了预防性冷冻治疗的有效性。

随后,剑桥小组的Alexander等<sup>[34]</sup>扩大病例队列,分析了778例I型SS患者,发现冷冻治疗对RD预防十分有益,堪比吸烟对肺癌风险的影响程度。短期不良反应主要包括一过性眼睑肿胀、球结膜水肿和调节功能受损,但未影响平均视力,且无预防相关的ERM形成,证实“剑桥预防性冷冻治疗”的安全性。其随访时间长达44 a,是迄今为止SS预防性治疗文献中最大的病例系列。研究显示单侧和双侧预防组的RD率分别为9.6%(9/94)和6.9%(30/435),单侧和双侧对照组的RD率分别为78%(92/118)和47.4%(118/249)。同时更新了RD风险比,将既往未接受预防治疗或接受非“剑桥方案”预防的患者作为对照,经配对后单侧对照组59例患者RD风险比单侧预防组59例患者高8.0倍( $P < 0.001$ );双侧对照组219例患者RD风险比双侧预防组219例患者高6.4倍( $P < 0.001$ )。

“剑桥预防性冷冻治疗”的是目前为止论据最充分的有效预防方案,但临床应用较少,可能与技术本身的难度有关,术者需具备丰富的相关经验,以精准地对目标病灶进行冷冻,完全模拟“剑桥方案”中的作用靶点则更具挑战。同时,尽管研究证明术后的不良反应是短期的,但恶心、呕吐等全身反应有时难以避免。

**2.3 视网膜激光光凝术** 激光通过在视网膜和脉络膜上的光凝固反应达到疗效,其生物学热效应可导致目标组织蛋白的变性和凝固,形成瘢痕组织以加强视网膜及脉络膜的黏附。

自20世纪末,激光就被用于预防SS相关RD。但相关研究中的具体预防位点不尽相同,且病例数量相对少,术后视网膜解剖状态差异较大。

Leiba等<sup>[35]</sup>在一个I型SS家族中进行了预防性激光治疗,对小范围格子样变性或孤立的视网膜裂孔予以局部激光;对玻璃体视网膜病变超过两个象限的眼,于正常和病变视网膜的交界处予360度激光。经回顾性分析后发现接受激光预防的患者中,RD发生率为10%,低于非激光眼的44%。

多项回顾性研究的预防性激光均从锯齿缘开始,但向后的范围不同。Linton等<sup>[36]</sup>模仿了“剑桥方案”中的预防靶点,对锯齿缘附近的视网膜予360度激光,形成3–4行



激光斑。82眼接受了激光预防,9%出现RD,无GRT;31例未接受预防的患眼中,23%出现RD,且43%与GRT相关,证实激光预防减少了GRT的发生( $P=0.019$ )。Naravane等<sup>[37]</sup>自锯齿缘开始进行激光治疗,形成7-10行几乎融合的激光斑,发现接受预防的患眼发生RD及视网膜裂孔的风险降低70%。Morris等<sup>[38]</sup>介绍了一种“激光环扎”预防,范围自锯齿缘向后延伸约4mm,至涡静脉壶腹的一半,3mo后,再向后延伸至涡静脉壶腹之间。他们认为该方式能最大程度地防止GRT和视网膜周边的缺损,但也提出广泛的激光可能增加ERM形成的风险。4例II型SS患者接受了上述激光预防,最终均未出现视网膜裂孔或RD。Khanna等<sup>[39]</sup>将激光延伸至更大的范围,报告了至今为止最大的激光预防队列,采用的方式为玻璃体基底部扩展激光(extended vitreous vase laser, EVBL)——从锯齿缘至赤道部进行360度激光,间距为1/2-1个光斑大小。接受EVBL的129眼中,4眼(3%)发生RD;未接受激光治疗的92眼中,65眼(70.6%)发生RD( $P<0.001$ )。

两项涉及激光预防的研究未描述具体的预防模式。Wubben等<sup>[40]</sup>回顾研究的15例I型SS患者中,接受激光预防的眼发生RD的风险仅5%(1/20),未接受激光预防的眼发生RD的风险为50%(5/10)。但Alshahrani等<sup>[41]</sup>对预防性激光的保护作用提出质疑,指出其可能导致玻璃体后脱离和邻近区域的视网膜裂孔。在该回顾性系列中,激光预防后仍有超过1/3的患眼出现RD,并且这部分患者的视网膜裂孔位于激光部位及其邻近区域。

在美国,多数小儿视网膜医生更倾向于选择激光光凝术作为预防SS相关RD的主要方法<sup>[42]</sup>。通常情况下,激光为眼科医生提供了精确、直接的视觉反馈,是一种更容易掌握的方法,目前在SS相关RD领域的应用较为广泛,但其有效性仍存在一定争议,可能与激光能量和具体的预防靶点不同有关。

### 3 手术治疗及预后

当前,国内鲜有关于SS相关RD的手术治疗及预后的研究,国外各项研究的样本量较少,报告的术后解剖复位成功率及视功能结局差异大,见表1<sup>[9,41,43-47]</sup>。

SS相关RD最常见的手术方式包括SB术和玻璃体切除术(pars plana vitrectomy, PPV),此外根据病情联合视网膜光凝术、视网膜冷冻术。SB术通过放置环扎带或加压块于外部巩膜的方式进行,不破坏内眼结构,常联合视网膜冷冻术封闭周边裂孔。PPV术通过切除玻璃体来解除牵引,辅以视网膜冷冻或眼内光凝术封闭裂孔,同时使用硅油或全氟丙烷( $C_3F_8$ )作为玻璃体替代物来填塞视网膜裂孔<sup>[48]</sup>。单独的视网膜冷冻术通常仅用于无RD的多发视网膜裂孔<sup>[47]</sup>。一般而言,手术方式选择取决于多种因素,主要包括视网膜裂孔的位置、大小、数量;晶体状态;有无PVR;患者维持特殊体位的能力以及外科医生的经验与偏好。

I期手术复位率低是治疗SS相关RD的一大难题。一些研究表明SB术联合PPV及硅油填充术可能获得更好的解剖结局,但首次手术的成功仍面临挑战。Alshahrani等<sup>[41]</sup>研究纳入了患者62例70眼,SB术、PPV术、SB术联合PPV术的I期手术复位率分别为60%,57.1%和75%,并发现硅油填充与更好的解剖结局显著相关( $P=0.027$ )。Corcóstegui等<sup>[46]</sup>研究涵盖24眼,经1次手术实现解剖复位的19眼(79%)中,有16眼接受了SB

术联合PPV及硅油填充术。一方面,当玻璃体皮质难以剥离时,SB术可解除牵引力、支撑裂孔及变性区,从而降低复发率。另一方面,PPV术切除混浊玻璃体后可直接改善术中的可视程度,降低了遗漏额外视网膜裂孔的可能性,硅油则提供了长期的非膨胀性填塞。一项研究<sup>[49]</sup>涵盖141例复杂性RRD,发现硅油填充术后,ERM发生率为36.4%。而在SS手术治疗的现有文献中,尚缺乏对ERM等术后并发症的探讨,故SB术联合PPV及硅油填充术的长期有效性和安全性尚待进一步研究。

视网膜复位面临的另一挑战是RD复发,为术后的主要并发症之一,这在SS中十分常见。尽管大部分患者最终可以实现视网膜复位,但长期的解剖成功往往需要经历多次手术。Abey Siri等<sup>[43]</sup>研究纳入30眼,I期PPV术和I期SB术的完全复位率分别为84.2%和67%,总体手术完全复位率为78.57%,但73%于首次手术后4mo内再次发生RD。Reddy等<sup>[44]</sup>纳入患者13例16眼,最终复位率100%,但患者平均接受了3.1次手术干预,超过80%的患眼需要多次手术实现解剖复位。Lee等<sup>[9]</sup>手术治疗29眼,首次手术后有13眼(45%)再次出现RD,且超过75%发生于初次手术后45d内,突出了术后早期密切随访的重要性。

PVR在RD修复中是常见的术后并发症,Churashov等<sup>[50]</sup>回顾分析了81例复发性RRD的患者,发现PVR是导致复发的主要因素。现已证实在出现RD的SS患者中,PVR发生率高达50%-75%,是造成解剖复位困难和视力预后不佳的主要原因<sup>[41,43-44,47]</sup>。此外,较高的复发率还可能因为患者出现异常玻璃体视网膜界面的年龄偏小,并且玻璃体视网膜的原发性退行性病变过程在治疗后持续存在,由此进一步发生视网膜变性和新的视网膜裂孔<sup>[47]</sup>。

视力结局在各项研究中差异较大,部分研究因患者初诊年龄小而无法比较基线视力和最终视力。总体而言,约33%-64%的患者视力改善<sup>[41,43-44]</sup>。目前多数研究的样本量小,导致术后视力改善的预测因素很少,初步看来,术后视力与初诊视力、术前白内障、PVR、完全RD等多种因素相关<sup>[41,44]</sup>。

根据现有研究,虽然部分患者最终可获得视网膜附着和视力改善,但在个别复杂性病例中,仍无法避免眼球病的结局。Burdová等<sup>[47]</sup>研究中,1例II型SS合并Marshall综合征的患者多次手术后最终进展为眼球病。Read等<sup>[45]</sup>研究涵盖了206例RD患者,包括原发病为SS的10眼,最终20%保眼球失败。在Wubben等<sup>[40]</sup>研究包含15例SS患者,其中6例患者出现RD,尽管进行了手术治疗,最终仍有5例面临眼球摘除或进展为眼球病。

### 4 小结与展望

SS作为儿童RD最常见的遗传性病因,迄今尚无公认的最佳预防方式、干预年龄及预防适应证。各种预防性治疗术后均降低了RD的风险,需要进行大型的前瞻性研究对不同方式进行比较,以确定最有效的干预方式。巩膜扣带术与视网膜冷冻术对技术、治疗场所的要求较高,更适用于1眼RD需手术治疗的患者。视网膜激光光凝术具备侵入性小、术后炎症反应轻的特点,目前在临床得到广泛运用,未来的研究方向可能在于具体的预防靶点。多数现有研究的目的在于分析预防疗效,下一步可能需要通过长期随访比较各年龄段组的预后,明确干预的最佳年龄。另外,不同患者的视网膜病变轻重各异,包括无明显异常、

表1 文献报道SS相关RD手术治疗的解剖预后

年份	作者	研究地区	研究类型	眼数	随访时间	手术方式	单次手术 复位率(%)	RD复发率 (%)	复位率 (%)	人口学特征			
										性别[男/女, (例,%)]	诊断时 年龄	PVR发生 率(%)	GRT发生 率(%)
2007	Abeyisir 等 <sup>[43]</sup>	英国, Moorfields 医院	回顾性研究	30	107.8 (1-338) mo	SB/PPV/ PPV+SB	完全 43.3, 部分 13.3	73	完全 78.57, 部分 14.28	-	20.67 (5-51)岁	50	50
2016	Alshahrani 等 <sup>[41]</sup>	沙特阿拉伯, King Khaled 眼科医院	回顾性研究	70	3.8±2.7 a (1 mo-14 a)	SB/PPV/ PPV+SB	总体 70.8,SB 术 60, PPV 术 57.1,SB+ PPV 术 75	27.10	93.80	37(60)/ 25(40)	11.5 (3-45)岁	50	31.40
2016	Reddy 等 <sup>[44]</sup>	美国, William Beaumont 医院	单中心回顾性 病例系列	16	94 (5-313) mo	SB/PPV/ PPV+SB	18.80	81.30	100	10(77)/ 3(23)	10.4 (1月龄-22岁)	75	50
2018	Read 等 <sup>[45]</sup>	美国, Bascom Palmer 眼科研究所	回顾性 病例系列	10	54.8 mo (3 mo-12.9 a)	SB/PPV+眼内填充/ PPV+SB+眼内填充	40	80	60	-	10岁	60	20
2020	Lee 等 <sup>[9]</sup>	美国, 纽约长岛	单中心回顾性 病例系列	29	68 (12-200) mo	PPV/SB/PPV+SB	50	45	97	13(59)/ 9(41)	14 (3-42)岁	35	38
2023	Burdová 等 <sup>[47]</sup>	捷克, Motel 大学医院	单中心 回顾性研究	15,术眼 13	9.6 (5-16) a	冷冻/冷冻+SB/PPV+ SB+硅油填充	46.15	61.50	77	7(78)/ 2(22)	7.2 (2-10)岁	66.70	23.10
2024	Corcóstegui 等 <sup>[46]</sup>	西班牙,巴塞罗纳, 显微眼科研究所	单中心回顾性 病例系列	24	10 (3-33) a	PPV+SB+硅油填充/ PPV+SB+气体填充/ SB+气体填充/SB	79	20.80	100	18(75)/ 6(25)	16.4 (3-53)岁	-	41.60

格子样变性、GRT 或多发视网膜裂孔等,哪些类型需要干预仍待进一步研究。

由于现代医疗器械的革新、手术技术的进步及诊疗经验的积累,近年来 SS 相关 RD 的视网膜复位率可达 75% 以上,但存在至少 20% 的复发率,单次手术复位成功率仍低于非 SS 的 RRD,患者通常需经过多次手术。PVR 在相关人群中发病率高,是导致复发的主要因素,提示早期诊断、及时干预和密切随访的重要性。同时,首次手术的成功可能是影响解剖预后的关键因素,PPV 术联合 SB 术似乎能获得更好的解剖结局,但在确保患者获益的前提下,仍需通过随机对照研究进一步探究其有效性。

#### 参考文献

[1] Stickler GB, Belau PG, Farrell FJ, et al. Hereditary progressive arthro-ophthalmopathy. *Mayo Clin Proc*, 1965,40:433-455.

[2] Stickler GB, Hughes W, Houchin P. Clinical features of hereditary progressive arthro-ophthalmopathy (stickler syndrome): a survey. *Genet Med*, 2001,3(3):192-196.

[3] Vu CD, Brown J Jr, Körkkö J, et al. Posterior chorioretinal atrophy and vitreous phenotype in a family with Stickler syndrome from a mutation in the COL2A1 gene. *Ophthalmology*, 2003,110(1):70-77.

[4] Fincham GS, Pasea L, Carroll C, et al. Prevention of retinal detachment in stickler syndrome the Cambridge prophylactic cryotherapy protocol. *Ophthalmology*, 2014,121(8):1588-1597.

[5] Tang XH, Yu MT, Hu Y, et al. Axial length shortening in myopic children with Stickler syndrome after repeated low-level red-light therapy. *Int J Ophthalmol*, 2023,16(10):1712-1717.

[6] Huang L, Chen CL, Wang ZR, et al. Mutation spectrum and de novo mutation analysis in stickler syndrome patients with high myopia or retinal detachment. *Genes*, 2020,11(8):882.

[7] Coussa RG, Sears J, Traboulsi EI. Stickler syndrome: exploring prophylaxis for retinal detachment. *Curr Opin Ophthalmol*, 2019,30(5):306-313.

[8] Ang AL, Poulson AV, Goodburn SF, et al. Retinal detachment and prophylaxis in type 1 Stickler syndrome. *Ophthalmology*, 2008,115(1):164-168.

[9] Lee AC, Greaves GH, Rosenblatt BJ, et al. Long-term follow-up of retinal detachment repair in patients with stickler syndrome. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2020,51(11):612-616.

[10] Belin PJ, Naravane AV, Lu SY, et al. Vitreoretinopathy-associated pediatric retinal detachment treatment outcomes: IRIS® registry (intelligent research in sight) analysis. *Ophthalmol Sci*, 2023,3(3):100273.

[11] Snead MP, Richards AJ, McNinch AM, et al. Stickler syndrome-lessons from a national cohort. *Eye*, 2022,36:1966-1972.

[12] Nixon TRW, Richards AJ, Martin H, et al. Autosomal recessive stickler syndrome. *Genes*, 2022,13(7):1135.

[13] Snead MP, Yates JR. Clinical and Molecular genetics of Stickler syndrome. *J Med Genet*, 1999,36(5):353-359.

[14] Hoornaert KP, Vereecke I, Dewinter C, et al. Stickler syndrome caused by COL2A1 mutations: genotype-phenotype correlation in a series of 100 patients. *Eur J Hum Genet*, 2010,18(8):872-880.

[15] Boothe M, Morris R, Robin N. Stickler syndrome: a review of clinical manifestations and the genetics evaluation. *J Pers Med*, 2020,10(3):E105.

[16] Körkkö J, Ritvaniemi P, Haataja L, et al. Mutation in type II procollagen (COL2A1) that substitutes aspartate for Glycine alpha 1-67

and that causes cataracts and retinal detachment: evidence for molecular heterogeneity in the Wagner syndrome and the stickler syndrome (arthro-ophthalmopathy). *Am J Hum Genet*, 1993,53(1):55-61.

[17] Richards AJ, Baguley DM, Yates JR, et al. Variation in the vitreous phenotype of Stickler syndrome can be caused by different amino acid substitutions in the X position of the type II collagen Gly-X-Y triple helix. *Am J Hum Genet*, 2000,67(5):1083-1094.

[18] Sergouniotis PI, Fincham GS, McNinch AM, et al. Ophthalmic and molecular genetic findings in Kniest dysplasia. *Eye*, 2015,29(4):475-482.

[19] Meredith SP, Richards AJ, Bearcroft P, et al. Significant ocular findings are a feature of heritable bone dysplasias resulting from defects in type II collagen. *Br J Ophthalmol*, 2007,91(9):1148-1151.

[20] Soh Z, Richards AJ, McNinch A, et al. Dominant stickler syndrome. *Genes*, 2022,13(6):1089.

[21] Schrauwen I, Sommen M, Claes C, et al. Broadening the phenotype of LRP2 mutations: a new mutation in LRP2 causes a predominantly ocular phenotype suggestive of stickler syndrome. *Clin Genet*, 2014,86(3):282-286.

[22] Shapiro MJ, Blair MP, Solinski MA, et al. The importance of early diagnosis of stickler syndrome: finding opportunities for preventing blindness. *Taiwan J Ophthalmol*, 2018,8(4):189-195.

[23] Carroll C, Papaioannou D, Rees A, et al. 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):iii-xiv,1-62.

[24] Gonzales CR, Singh S, Yu F, et al. Pediatric rhegmatogenous retinal detachment: clinical features and surgical outcomes. *Retina*, 2008,28(6):847-852.

[25] Soheilian M, Ramezani A, Malihi M, et al. Clinical features and surgical outcomes of pediatric rhegmatogenous retinal detachment. *Retina*, 2009,29(4):545-551.

[26] Wadhwa N, Venkatesh P, Sampangi R, et al. Rhegmatogenous retinal detachments in children in India: clinical characteristics, risk factors, and surgical outcomes. *J AAPOS*, 2008,12(6):551-554.

[27] Williams CJ, Ganguly A, Considine E, et al. A-2->G transition at the 3' acceptor splice site of IVS17 characterizes the COL2A1 gene mutation in the original Stickler syndrome kindred. *Am J Med Genet*, 1996,63(3):461-467.

[28] Billington BM, Leaver PK, McLeod D. Management of retinal detachment in the Wagner-Stickler syndrome. *Trans Ophthalmol Soc U K*, 1985,104(8):875-879.

[29] Snead MP, McNinch AM, Poulson AV, et al. Stickler syndrome, ocular-only variants and a key diagnostic role for the ophthalmologist. *Eye*, 2011,25(11):1389-1400.

[30] Monin C, van Effenterre G, Andre-Sereys P, et al. Prevention of retinal detachment in Wagner-Stickler disease. Comparative study of different methods. *Apropos of 22 cases. J Fr Ophtalmol*, 1994,17(3):167-174.

[31] Ripandelli G, Rossi T, Pesci FR, et al. The prophylaxis of fellow-eye retinal detachment in stickler syndrome: a retrospective series. *Retina*, 2022,42(2):250-255.

[32] Blackorby BL, Jeroudi AM, Blinder KJ, et al. Epiretinal membrane formation after treatment of retinal breaks cryoretinopexy versus laser retinopexy. *Ophthalmol Retina*, 2019,3(12):1087-1090.

[33] Loudice P, Pintor ES, Tronci C, et al. Safety and efficacy of

cryopexy during pars Plana vitrectomy in rhegmatogenous retinal detachment. *Eur J Ophthalmol*, 2023,33(6):2285-2289.

[34] Alexander P, Fincham GS, Brown S, et al. Cambridge prophylactic protocol, retinal detachment, and stickler syndrome. *N Engl J Med*, 2023,388(14):1337-1339.

[35] Leiba H, Oliver M, Pollack A. Prophylactic laser photocoagulation in Stickler syndrome. *Eye*, 1996,10(6):701-708.

[36] Linton E, Jalil A, Sergouniotis P, et al. Laser prophylaxis in stickler syndrome; the Manchester protocol. *Retina*, 2023, 43(1): 88-93.

[37] Naravane AV, Belin PJ, Pierce B, et al. Risk and prevention of retinal detachments in patients with stickler syndrome. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2022,53(1):7-11.

[38] Morris RE, Parma ES, Robin NH, et al. Stickler syndrome (SS): laser prophylaxis for retinal detachment (modified Ora secunda cerclage, OSC/SS). *Clin Ophthalmol*, 2021,15:19-29.

[39] Khanna S, Rodriguez SH, Blair MA, et al. Laser prophylaxis in patients with stickler syndrome. *Ophthalmol Retina*, 2022, 6(4): 263-267.

[40] Wubben TJ, Branham KH, Besirli CG, et al. Retinal detachment and infantile-onset glaucoma in Stickler syndrome associated with known and novel COL2A1 mutations. *Ophthalmic Genet*, 2018, 39(5): 615-618.

[41] Alshahrani ST, Ghazi NG, Al-Rashaed S. Rhegmatogenous retinal detachments associated to Stickler syndrome in a tertiary eye care center in Saudi Arabia. *Clin Ophthalmol*, 2016,10:1-6.

[42] Naravane AV, Belin PJ, Quiram PA. Retinal detachment prophylaxis for patients with stickler syndrome; a survey of pediatric

retinal specialist treatment preferences. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2023,54(2):102-107.

[43] Abeysiri P, Bunce C, da Cruz L. Outcomes of surgery for retinal detachment in patients with stickler syndrome; a comparison of two sequential 20-year cohorts. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2007, 245(11):1633-1638.

[44] Reddy DN, Yonekawa Y, Thomas BJ, et al. Long-term surgical outcomes of retinal detachment in patients with Stickler syndrome. *Clin Ophthalmol*, 2016,10:1531-1534.

[45] Read SP, Aziz HA, Kuriyan A, et al. Retinal detachment surgery in a pediatric population; visual and anatomic outcomes. *Retina*, 2018, 38(7):1393-1402.

[46] Corcóstegui I, Subirás J, Corcóstegui B. Outcomes of rhegmatogenous retinal detachment surgery in patients with Stickler syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2024, 262(7): 2093-2099.

[47] Burdová MČ, Štěpánková J, Pourová RK, et al. Long-term anatomical and functional outcomes of surgical treatment of retinal complications in children and adolescents with Stickler syndrome between 2004 and 2021. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2023, 261(6): 1723-1729.

[48] Dhoot AS, Popovic MM, Nichani PAH, et al. Pars Plana vitrectomy versus scleral buckle; a comprehensive meta-analysis of 15, 947 eyes. *Surv Ophthalmol*, 2022,67(4):932-949.

[49] Qian YJ, Xiang W, Sun YM, et al. Predictive factors of epiretinal membrane in complicated rhegmatogenous retinal detachment tamponaded with silicone oil. *Int J Ophthalmol*, 2023,16(7):1110-1116.

[50] Churashov SV, Shevalova TN, Kulikov AN, et al. Surgical outcomes in inferior recurrences of rhegmatogenous retinal detachment. *Int J Ophthalmol*, 2021,14(12):1909-1914.