

aarReha, Fachklinik für Rehabilitation, Rheumatologie, Osteoporose Schinznach-Bad¹, Abteilung für Stoffwechsel- und Molekularekrankungen, Kinderspital der Universität Zürich²

¹J. Mach, ²D. Sobetzko, ²A. Superti-Furga, ¹Th. Stoll

Vorzeitig generalisierte Polyarthrose (Stickler Syndrom)

Early-Onset Polytopic Osteoarthritis (Stickler Syndrome)

Zusammenfassung

Eine 25-jährige Patientin hatte seit dem 11. Lebensjahr über belastungsabhängige Schmerzen in den Knie- und Hüftgelenken geklagt. Mit 16 Jahren war eine Umstellungsosteotomie an der rechten Hüfte durchgeführt worden. Beim Eintritt präsentierte sich sowohl klinisch als auch radiologisch das Bild einer vorzeitig, generalisierten Polyarthrose. Die molekulargenetische Analyse bestätigte die Diagnose eines Stickler Syndroms. An der vorliegenden Fallbeschreibung werden die Wichtigkeit der Früherkennung der Diagnose, die Behandlungsprinzipien der Arthrose sowie die molekulargenetische Diagnose-sicherung diskutiert.

Schlüsselwörter: vorzeitig generalisierte Polyarthrose – Stickler Syndrom – Arthrose

Summary

A 25-years old woman complained of pain especially in the knees and hips since she was 11 years old. Her pain worsened with weight bearing and activity. Aged 16 she underwent a transposition osteotomy of the right femoral neck. Clinical and radiographic examination demonstrated an early-onset polytopic osteoarthritis. The molecular DNA analysis confirmed the diagnosis of Stickler syndrome. The present case report demonstrates the importance of early recognition of the diagnosis and the management of osteoarthritis.

Key words: early-onset osteoarthritis – Stickler syndrome – osteoarthritis

Anamnese

Diese 1974 geborene Patientin hatte sich als Kind einer Strabismus-Korrektur und einer Gaumenspalten-Operation inkl. Uvula-Rekonstruktion unterzogen. Seit etwa dem 11. Lebensjahr klagte sie über belastungsabhängige Schmerzen in den Knie- und Hüftgelenken, selten auch in den Sprunggelenken und Schultern. Wegen zunehmenden Beschwerden wurde 1990 eine Umstellungsosteotomie an der rechten Hüfte vorgenommen. Die bereits damals veranlassten diversen radiologischen Untersuchungen präsentierten das Bild einer polytopen Früharthrose. Nach einem Sturz auf den rechten Ellbogen 1994 verblieb ein Extensionsdefizit von 15°. Im Dezember 1998 wurde eine Pyelonephritis rechts folgelos antibiotisch behandelt. Eine Nephrolithiasis konnte ausgeschlossen werden. Die Patientin wurde uns wegen insbesondere seit zwei Jahren zunehmenden Knie- und Hüftschmerzen zu einer stationären Rehabilitation zugewiesen. In der Familienanamnese fiel auf, dass der, an einer rechtsbetonten Koxarthrose sowie Knieschmerzen bds. leidenden, 1942 geborenen Mutter der Patientin eine zementfreie Hüftarthroplastik rechts am 25.11.1987 implantiert worden war. Sie hatte auch eine Gaumenspalte. Unsere Patientin ist das einzige Kind der bereits seit über 20 Jahren getrennten Eltern. Der Vater ist gesund und hat in



Abb.1: Patientin im Alter von 25 Jahren: Omarthrose links mit Gelenkspaltverschmälerung sowie osteophytären Ausziehungen am Humeruskopf.



Abb.2: Patientin im Alter von 25 Jahren: Handgelenkarthrose bds. mit Osteophyten am Processus styloideus radii bds.

zweiter Ehe zwei, 16 und 12 Jahre alte, gesunde Kinder. Beim Eintritt standen rechtsbetonte Knie- und Hüftbeschwerden nach längerem Stehen oder Gehen (schmerzfreie Gehstrecke von noch knapp 30 Minuten) sowie schmerzhafte Behinderung in den Leisten beim Vornüberbeugen (wie z.B. zum Schuhbinden), erschwertes Treppensteigen sowie Unfähigkeit in die Hocke zu gehen, im Vordergrund. Hinzu kamen bewegungs- und belastungsabhängige Schmerzen mehr im linken als im rechten OSG sowie in der linken Schulter. Die Systemanamnese war unauffällig.

Status bei Eintritt

Beim Eintritt präsentierte sich die normosomale, afebrile Patientin in gutem AZ. Das Gewicht betrug 64,5 kg bei 176,5 cm, der Blutdruck 120/70 mmHg. Der übrige internistische Status sowie eine kursorische neurologische Untersuchung ergaben keine Auffälligkeiten. Es fand sich eine mit Kontaktlinsen korrigierte, starke Myopie sowie eine Hornhautverkrümmung bds., eine verschlossene Gaumenspalte mit asymmetrischem Gaumenbogen und rekonstruierter Uvula. Im Bezug auf den Bewegungsapparat zeigten sich ein Beckenhochstand rechts von 0,5 cm, ein geringgradiges beidseitiges Duchenne-Hinken, eine thorakal linkskonvexe

Skoliose und leicht abgeflachte Kyphose. Kinn-Sternum-Abstand 0/17 cm, Ott 30/33 cm, Schober 10/12 cm, Finger-Boden-Abstand vorn 25 cm. Die globale HWS-Links-/Rechtsrotation war zu gut $\frac{1}{3}$, die HWS-Seitneigung um je $\frac{2}{3}$ eingeschränkt. Die BWS-Extension war um $\frac{1}{3}$, die LWS-Seitneigung um je $\frac{2}{3}$ eingeschränkt. An der linken Schulter fand sich eine Druckdolenz über den Sulcus intertubercularis links, die seitliche Elevation/Abduktion war auf 150° eingeschränkt und es bestanden Endphasenschmerzen bei der Elevation, Abduktion und Innen- sowie Aussenrotation. An der rechten Schulter war lediglich die Aussenrotation endgradig eingeschränkt. Das Ellbogenextensionsdefizit rechts betrug 15° . Die übrigen Gelenke der oberen Extremitäten waren frei beweglich. Rechte Hüfte: Flexion/Extension $95/0/0^\circ$, Aussen-/Innenrotation $45/0/0^\circ$; linke Hüfte: Flexion/Extension $90/0/0^\circ$, Aussen-/Innenrotation $45/0/0^\circ$. Viererzeichen rechts 38 cm, links 40 cm. Internalleolarabstand 37 cm. Rechtes Kniegelenk: Flexion/Extension $140/0/0^\circ$; linkes Kniegelenk: Flexion/Extension $140/5/0^\circ$ ohne Hinweise auf eine Bandinstabilität oder Meniskuszeichen bds., aber mit femoro-patellärem Reiben bds. Die Oberschenkelumfänge waren seiten-

Eintrittsdiagnose

Sekundäre rechtsbetonte Koxarthrose bds. bei Hüftdysplasie, Omarthrose links, rechtsbetonte Gonarthrose bds. und Arthrose im OSG bds. linksbetont.

Labor

Die Laboruntersuchungen waren alle unauffällig. Insbesondere fanden sich keine Hinweise für ein entzündlich-rheumatisches Leiden, eine Hämochromatose (normale Eisenbindungskapazität) oder eine Kristallarthropathie (Harnsäure, Kalzium und Phosphat normal).

Bildgebende Verfahren

Die bei Eintritt angefertigten Röntgenbilder zeigten angesichts des Alters der Patientin (25 Jahre) eine aussergewöhnlich fortgeschrittene Polyarthrose, insbesondere im linken Schultergelenk (Abb. 1), radiokarpal bds. (Abb. 2), in den Hüft- und Kniegelenken (Abb. 3 und 4) und in den OSG links (Abb. 5) mehr als rechts. Zudem bestanden Missbildungshinweise wie eine leichte Fehlneigung der Tibiaplateaus (Abb. 4), auffällige Endplatten-Irregularitäten zum Teil im Sinne von Randleistenhernien in der mittleren BWS (Abb. 6) und am thorakolumbalen Übergang (Abb. 7)

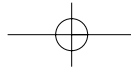


Abb.3: Patientin im Alter von 25 Jahren: Deutliche Coxarthrose bds., Status nach Umstellungsosteotomie rechts. Zu beachten sind Gelenkspaltverschmälerung, Osteophyten und Pfannendachsklerose.



Abb.4: Patientin im Alter von 25 Jahren: Knie mit Gelenkspaltverschmälerung medialbetont, Ausziehungen der Eminentiae intercondylares und subchondrale Sklerosierung am Tibiaplateau bei medial betonter Gonarthrose bds. mit unruhigem Verlauf des subchondralen Knochens v.a. der Femurkondylen und einer leichten Fehlneigung des Tibiaplateaus bds.



Abb.5: Patientin im Alter von 25 Jahren: Subchondrale Sklerosierung im OSG und USG sowie ausgeprägte osteophytäre Ausziehungen. Gelenknahe Weichteilverkalkung.

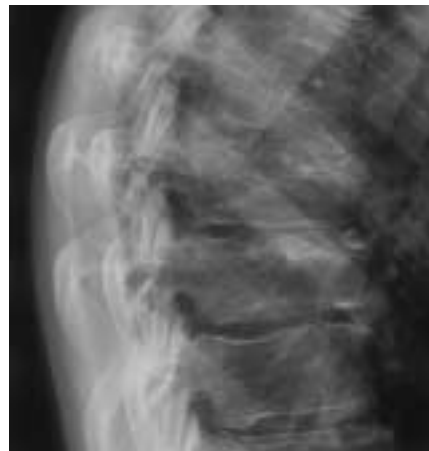
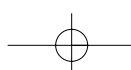


Abb.6: Patientin im Alter von 25 Jahren: Auffällige Endplatten- Irregularitäten (zum Teil im Sinne von Randleistenhernien) in der mittleren BWS.



Abb.7: Patientin im Alter von 25 Jahren: Endplatten- Irregularitäten mit Randleistenhernie am thorakolumbalen Übergang. Chondrose L3-S1. Lumbosakrale Übergangsanomalie wahrscheinlich mit Nearthros zwischen Processus transversus L5 und Massa lateralis S1 rechts. Percing im Bauchnabel.



sowie eine Hypoplasie der Femurschäfte. Zusammengefasst liess die radiologische Präsentation der vorzeitig generalisierten Polyarthrosen an eine spondylo-epiphysäre Dysplasie oder ein Stickler Syndrom denken.

Weiterführende Untersuchungen

Molekulargenetische Diagnostik

Die molekulargenetische Diagnostik ergab eine heterozygote Mutation, bei der das Glyzin 19 der Kollagen II-Tripelhelix durch Arginin ersetzt war (G19R). Dabei handelt es sich um eine strukturelle Mutation und kein Null-Allel. Die Nähe der Position der Mutation zum Amino-Ende der Helix dürfte für die milde Ausprägung des Phänotyps verantwortlich sein. Eine G nach R Substitution am anderen Ende der Helix hat einen viel schwereren Phänotyp zur Folge [1].

Abschlussdiagnose

Stickler Syndrom.

Verlauf

Die Patientin nahm an der physiotherapeutisch geführten Hüftgymnastik im Bewegungsbad und im Trockenen, in Einzel- sowie in der Gruppentherapie aktiv teil. Im Verlauf konnte mit der Einführung in die medizinische Trainingstherapie begonnen werden. Passive schmerzlindernde und muskelrelaxierende Massnahmen, «Gelenkschule», eine gezielte Beratung über Hilfsmittel sowie eine ergonomische Optimierung des Verhaltens in den Aktivitäten des täglichen Lebens wie auch am Arbeitsplatz waren weitere Teile des stationären Rehabilitationsprogrammes. Medikamentös wurde die Therapie mit Chondroitinsulfat fortgesetzt. Diclofenac kam nur als Schmerzreserve zum Einsatz. Der Therapieverlauf gestaltete sich zufriedenstellend. Beim Austritt war neben der deutlichen Schmerzreduktion eine verbesserte Flexion der

beiden Hüftgelenke und OSG zu dokumentieren. Zur Erhaltung der erzielten Verbesserung wurde die Physiotherapie inkl. eine Wassergymnastik ambulant fortgesetzt. Auf das Vermeiden von exzessiven Gelenksbelastungen wurde die Patientin hingewiesen.

Kommentar

Das Auftreten frühzeitiger arthrotischer Beschwerden bei einem Individuum mit der Anamnese einer Gaumenspalte und einer Kurzsichtigkeit muss sofort an das Stickler Syndrom denken lassen. Das Stickler Syndrom wurde als eine progressive familiäre arthro-ophthalmopathische Erkrankung von Stickler 1965 erstmals beschrieben [2,3]. Es handelt sich um eine klinisch und genetisch heterogene Gruppe [4,5,6,7,8] einer autosomal-dominanten Dysplasie des Bindegewebes mit charakteristischen ophthalmologischen [9,10,11], das Hörorgan einbeziehenden [11,12], orofazialen sowie muskulo-skelettalen Anomalien. Die Inzidenz in den USA wird auf 1 : 10 000 geschätzt und das Stickler Syndrom stellt dort die häufigste autosomal-dominante Dysplasie des Bindegewebes dar [9,10]. Die Vergesellschaftung all der genannten Anomalien weist auf einen hereditären pathophysiologischen Mechanismus hin, dem eine zu einem abnormalen Typ-II-Kollagen führende Mutation des humanen Prokollagen-II-Genes COL2A1 (auf Chromosom 12) zu Grunde liegt [13,14,15,16]. Neulich wurde demonstriert, dass das Stickler Syndrom auch bei einer Mutation der das Typ-XI-Kollagen kodierenden Gene, nämlich COL11A1 und COL11A2, vorkommt [17,18,19]. Diese Gene kodieren vorwiegend die drei α -Ketten des Typ-XI-Kollagens. Es wurde auch eine Assoziation zwischen Stickler Syndrom und der von Willebrand' Krankheit beschrieben [20]. Die phänotypische Expression ist sehr variabel. Die Arthrose manifestiert sich meist in der dritten bis vierten Lebensdekade. Radiologisch kann man eine häufig auch die Wirbelsäule einbeziehende spondylo-epiphysäre

Dysplasie beobachten [3,21,22,23] was auch als Status nach Morbus Scheuermann fehlinterpretiert werden kann (vgl. Abb. 6 und 7) [3,10]. Eine Gelenkhypermobilität ist häufig vorhanden und kam bei allen Kindern vor, bei denen ein Stickler Syndrom diagnostiziert wurde [10,11,24]. Typisch ist ein flaches Mittelgesicht mit kurzer Nase, antevierten Nasenlöchern, Mikrognathie und Spaltbildung in der Mittellinie (wie beim vorgestellten Fall). Zu den typischen Augenbefunden gehören Anomalien der Glaskörper-Architektur, eine starke Myopie und ein hohes Risiko für eine Netzhautablösung [5,25,26,27]. Eine sensorineurale Schwerhörigkeit mit Hochtonverlust ist häufig asymptomatisch oder mild ausgeprägt. Heutzutage ist die molekulargenetische Diagnostik wichtig zur Untermauerung der Diagnose.

Arthrose

Behandlungsprinzipien der primären oder sekundären Arthrose unterscheiden sich nicht. Dementsprechend gehören zu den etablierten Behandlungsmöglichkeiten antiphlogistisch-analgetische medikamentöse (NSAR, Cox-2-Hemmer, Analgetika sowie intraartikuläre Kortikosteroidinjektionen) und rehabilitative, individuell angepasste Massnahmen, wie sie beim vorgestellten Fall eingesetzt worden sind. Die nicht pharmakologischen Modalitäten beinhalten Patientenschulung (zum Gelenkschutz), eine Gewichtreduktion (falls Übergewicht vorhanden ist), Physiotherapie mit Übungen, die zumindest zur Aufrechterhaltung oder sogar Verbesserung der Gelenkbeweglichkeit und der periartikulären Muskelkraft/Kraftausdauer dienen [28,29,30,31]. Eine flankierende Anwendung von de-tonisierenden und analgetischen Massnahmen (Wärme, Kälte, Elektro-/Ultraschalltherapie, Massage usw.) kann hilfreich sein. Die ergonomische Beratung stellt eine wichtige ergänzende rehabilitative Massnahme dar. Es kommt eine Versorgung mit Hilfsmitteln (z.B. Hand-/Unterarmstock, Schuhe mit

Bibliographie

1. Sobetzko D, Superti-Furga A. Boy with syndactylies, macrocephaly, and severe skeletal dysplasia: Not a new syndrome, but two dominant mutations (GLI3 E543X and COL2A1 G973R) in the same individual. *Am J Med Genet* 2000; 90: 239-42.
2. Stickler GB, Belau PG, Farell FJ et al. Hereditary progressive arthro-ophthalmopathy. *Mayo Clin Proc* 1965; 40: 433-55.
3. Stickler GB, Pugh DG. Hereditary progressive arthro-ophthalmopathy II. additional observations on vertebral abnormalities, a hearing defect, and report of a similar case. *Mayo Clin Proc* 1967; 42: 495-500.
4. BalloR, Beighton PH, RamesarRS. Stickler-Like syndrome due to a dominant negative mutation in the COL2A1 Gene. *Am J Med Genet* 1998; 80: 6-11.
5. Zlotogora J, Sagi M, Schuper A, Leiba H, Merin S. Variability of Stickler Syndrome. *Am J Med Genet* 1992; 42: 337-9.
6. Niffenegger JH, Topping TM, Mukai S. Stickler's Syndrome (review). *Int Ophthalmol Clin* 1993; 33: 271-80.
7. Nowak CB. Genetics and hearing loss: A review of Stickler syndrome. *J Commun Disord* 1998; 31: 437-54.
8. Opitz JM, France T, Herrmann J, Spranger JW. The Stickler syndrome. *N Eng J Med* 1972; 186: 546-7.
9. Bennett JT, McMurray SW. Stickler Syndrome. *J Pediatr Orthop* 1990; 10: 760-3.
10. Hermann J, France TD, Spranger JW, Opitz JM, Wiffler C. The Stickler syndrome (hereditary arthroophthalmopathy). *Birth Defects Original Article Series* 1975; 11: 76-103.
11. Liberfarb RM, Hirose T, Holmes LB. The Wagner-Stickler syndrome: A study of 22 families. *J Pediatr* 1981; 3: 394-9.
12. Sirko-Osada DA, Murray MA, Scott JA, Lavery MA, Warman ML, Robin NH. Stickler syndrome without eye involvement is caused by mutations in COL11A2, the gene encoding the $\alpha 2$ (XI) chain of type XI collagen. *J Pediatr* 1998; 132: 368-71.
13. Francomano CA, Liberfarb RM, Hirose T, Maumenee IH, Streeten EA, Meyers DA, Pyeritz RE. The Stickler syndrome is closely linked to COL2A1, the structural gene for type II collagen. *Pathol Immunopathol Res* 1988; 7: 104-6.
14. Francomano CA, Liberfarb RM, Hirose T et al. The Stickler syndrome: Evidence for close linkage to the structural gene for type II collagen. *Genomics* 1987; 1: 293-6.

schockabsorbierenden Sohlen etc.) in Frage [30,31]. Eine Beratung über gelenkschonende Sportarten (z.B. Schwimmen und Radfahren) ist empfehlenswert. Diätetische Massnahmen können auch diskutiert werden (antioxidative Wirkung der Vitamine C und E, entzündliche Effekte durch die im Fisch häufig vorkommenden Omega-3-Fettsäuren). Eine «chondroprotektive» medikamentöse Behandlung wirkt günstig auf Schmerz und Funktion, ist aber aktuell bezüglich der Verlangsamung der Knorpeldestruktion (noch) nicht belegt [32,33]. Die per os eingenommen Chondroitin-Sulfat-Präparate (Chondrosulf® oder Structum®) sowie intraartikulär verabreichte Hyaluronsäure-Präparate (Hochmolekulares Synvisc® und niedermolekulares Ostenil®) führen nach einigen Wochen für mehrere Monate zu einer anhaltend signifikanten Schmerzreduktion und Funktionsverbesserung [30,32,33]. Wenn alle obgenannten Massnahmen unbefriedigende Ergebnisse zeigen, stellen orthopädisch-chirurgische Eingriffe von der Gelenkspülung über Umstellungs-Osteotomie bis zum arthroplastischen Gelenkersatz die weiteren Behandlungsmöglichkeiten der Arthrose dar. Die rechtzeitige Diagnose eines Stickler-Syndroms ermöglicht eine frühe und gezielte Einleitung rehabilitativer Massnahmen sowie einer ergonomischen Optimierung. Eine allfällige berufliche Neuorientierung kann je nach Ausgangslage wichtig sein. Eine genetische Abklärung kann hinsichtlich einer Beratung bei Kinderwunsch sinnvoll sein [34].

Résumé

Une patiente de 25 ans souffrait des douleurs articulaires du genou et de la hanche depuis l'âge de 11 ans. Quand elle avait 16 ans une ostéotomie correctrice fémorale proximale fut accomplie. À l'âge de 25 ans, lors de l'admission dans la clinique de réhabilitation, elle présentait du point de vue clinique et radiologique une polyarthrose généralisée précoce. L'analyse génétique moléculaire confirmait le diagnostic de syndrome de Stickler. Avec la présentation de ce cas nous montrons l'importance d'établir le diagnostic du syndrome de Stickler. Notre but est aussi de décrire les principes du traitement de l'arthrose et la possibilité de confirmer le diagnostic par des analyses génétiques moléculaires.

Mots-clés: polyarthrose généralisée précoce – syndrome de Stickler – arthrose

Korrespondenzadresse

Dr. J. Mach
Rheumaklinik und Institut
für Physikalische Medizin
Universitätsspital
Gloriastrasse 25
8091 Zürich

E-Mail: jiri.mach@ruz.usz.ch

Danksagung

Wir danken Dr. Geert Mortier, Department of Medical Genetics, Ghent University Hospital, B-9000 Ghent, Belgien, für die molekulargenetische Bestätigung der Diagnose sowie dem Schweizerischen Nationalfond (Projekt 31-57272.99) für die finanzielle Unterstützung bei der molekulargenetischen Diagnosestellung.

15. Ahmad NN, McDonald-McGinn DM, Prockop DJ. A second mutation in the type II procollagen gene (COL2A1) causing Stickler syndrome (Arthro-Ophthalmopathy) is also premature termination codon. *Am J Human Genet* 1993; 52: 39-45.
16. Williams CJ, Jimenez SA. Heritable diseases of cartilage caused by mutations in collagen genes. *J Rheumatol* 1995; (suppl 43) 22: 28-33.
17. Richards AJ, Yates JRW, Williams R. A family with Stickler syndrome type 2 has a mutation in the COL11A1 gene resulting in the substitution of glycine 97 by valine in a I(XI) collagen. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 1339-43.
18. Wilkin DJ, Mortier GR, Johnson CL, Jones MC, De Paive A, Shohat M, Wildin RS, Flak RE, Cohn DH. Correlation of linkage data with phenotype in eight families with Stickler syndrom. *Am J Med Genet* 1998; 80: 121-7.
19. Spranger J. The type XI collagenopathies. *Pediatr Radiol* 1998; 28: 745-50.
20. MacDonald MR, Baker KS, Schaefer GB. Marshall-Stickler Phenotype Associated with Willebrand disease. *Am J Med Genet* 1997; 68: 121-6.
21. Letts M, Kabir A, Davidson D. The spinal manifestation of Stickler's Syndrome. *Spine* 1999; 24: 1260-4.
22. Rose PS, Ahn NU, Francomano CA. Thoracolumbar spinal abnormalities in Stickler Syndrome. *Spine* 2001; 4: 403-9.
23. Rivaniemi P, Körkkö J, Bonaventure J, Vikkula M, Hyland J et al. Identification of COL2A1 gene mutations in patients with chondrodysplasias and familial osteoarthritis. *Am J Rheumatol* 1995; 7: 999-1004.
24. Beals RK. Hereditary Arthro-Ophthalmopathy (The Stickler Syndrome). *Clin Orthop* 1977; 125: 32-5.
25. Spallone A. Stickler's syndrome: A study of 12 families. *Brit J of Ophthalmol* 1987; 71: 504-9.
26. Kronwith SD, Quinn G, Zackai EH. Stickler's Syndrome in the Cleft Palate Clinic. *J Ped Ophthalmology and Strabismus* 1990; 5: 265-7.
27. Schlote T, Völker M, Knorr M, Thiel HJ. Linsenkolobom und subluxatio lentis beim Stickler-(Marshall-) Syndrom. *Kli Monatsbl Augenheilkd* 1997; 210: 227-8.
28. Minor MA. Exercise in the treatment of osteoarthritis. *Rheumatic disease clinics of North America* 1999; 25: 397-415.
29. Hoffmann S, Theiler R. Physiotherapie bei Arthrose – eine Litaraturarbeit über die konservative Behandlung der Knie- und Hüftarthrose. *Thearapeutische Umschau* Band 2001; 58: 480-6.
30. Pendleton A, Arden N, Dougados M, Doherty M, Bannwarth B. EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis: report of task force of Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 936-44.
31. Altmann RD, Hochberg MC, Moskowitz RW, Schnitzer TJ. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee. American college of rheumatology subcommittee on osteoarthritis guidelines. *Arthritis and Rheumatism* 2000; 43: 1905-15.
32. Uebelhart. Effects of hyaluronic acid on cartilage degradation. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11: 427-35.
33. McAlindon TE, La Valley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine an chondroitin for treatment of osteoarthritis. A systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA* 2000; 283: 1469-75.
34. Zlotogora J, Granat M, Knowlton RG. Prenatal exlcusion of Stickler syndrome. *Prenat Diag* 1994; 14: 145-7.