

PARTICULARITĂȚILE ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL LA COPII CU DISPLAZII EREDITARE ALE ȚESUTULUI CONJUNCTIV

Sprincean Mariana^{1,2} – dr. în psihol., conf. univ., Hadjiu Svetlana^{1,2} – dr. hab. șt. med., prof. univ., Bejan Nadejda¹ – secundar clinic-genetician, Foca Silvia² – reumatolog, Lupușor Nadejda^{1,2} – doctorand, Călcîi Cornelia^{1,2} – dr. șt. med., asist. univ., Tihai Olga¹ – doctorand, Ninel Revenco^{1,2} – dr. hab. șt. med., prof. univ.

¹IMSP Institutul Mamei și Copilului

² USMF „Nicolae Testemițanu”

mariana.sprincean@usmf.md

Rezumat

Substratul genetic al accidentului vascular cerebral (AVC) ischemic și hemoragic este adesea poligenic sau multifactorial. AVC la copii poate să rezulte deseori dintr-o boală monogenică. În afară de arteriopatii și tulburări metabolice, mai multe displazii ale țesutului conjunctiv pot cauza AVC la copii. Displaziile ereditare ale țesutului conjunctiv (DEȚC) reprezintă un grup de patologii ereditare, monogenice, determinate de mutații în genele responsabile de sinteza și metabolismul colagenului. În timp ce unele dintre aceste boli au fost recunoscute de zeci de ani drept cauze ale AVC, cum ar fi sindromul Ehlers-Danlos, tipul vascular, altele au ajuns recent în atenție ca fiind implicate în patogeneza AVC, cum ar fi cele legate de colagenul de tip IV. În această lucrare sunt abordate unele tulburări ereditare ale țesutului conjunctiv și relația lor cu AVC la copii, subliniind principalele caracteristici clinice care pot duce la diagnosticarea lor, dar și prezentarea unui caz clinic.

Cuvinte-cheie: Accident vascular cerebral, displazii ereditare ale țesutului conjunctiv, manifestări neurologice.

Summary. Peculiarities of stroke in children with hereditary dysplasia of connective tissue.

The genetic substrate of the ischemic and hemorrhagic stroke is often polygenic or multifactorial. Stroke in children can often result from a monogenic disease. Apart from arteriopathies and metabolic disorders, hereditary dysplasia of connective tissue (HDCT) also can cause stroke in children. HDCT represents a group of hereditary, monogenic pathologies determined by mutations in the genes responsible for collagen synthesis and metabolism. While some of these diseases

have been recognized for decades as causes of stroke, such as Ehlers-Danlos syndrome (the vascular type), others have recently come to scientists' attention as being involved in the pathogenesis of stroke, such as the diseases caused by mutations in collagen type IV. We approach some hereditary connective tissue disorders and their relationship to stroke in children, highlighting the main clinical features that can lead to their diagnosis, as well as presenting a clinical case.

Key words: Stroke, hereditary dysplasia of connective tissue, neurological signs.

Резюме. Особенности инсульта у детей с наследственными дисплазиями соединительной ткани.

Генетический субстрат ишемического и геморрагического инсульта часто является полигенным или мультифакториальным. Инсульт у детей часто может быть результатом моногенного заболевания. Помимо артериопатий и нарушений обмена веществ, наследственные дисплазии соединительной ткани (НДСТ) также могут вызывать инсульт у детей. НДСТ представляют собой группу наследственных, моногенных патологий, определяемых мутациями в генах, ответственных за синтез и метаболизм коллагена. Хотя некоторые из этих заболеваний были признаны десятилетиями как причины инсульта, такие как синдром Элерса-Данлоса (сосудистый тип), другие недавно привлекли внимание ученых к участию в патогенезе инсульта, таких как болезни, вызванные мутациями в коллагене типа IV. В данной работе рассматриваются некоторые наследственные нарушения соединительной ткани и их связь с инсультом у детей, а также представлен клинический случай.

Ключевые слова: инсульт, наследственная дисплазия соединительной ткани, неврологические признаки.

Introducere.

Accidentul vascular cerebral (AVC) este o boală rară la copii, cu o incidență estimată între 2-13/100000 și un impact semnificativ asupra morbidității și mortalității [1]. AVC ischemic cel mai des apare în perioada prenatală și în primele 28 de zile cu o frecvență de 1:4000 de nou-născuți vii [2]. Factorii de risc și manifestările clinice ale AVC la copil și adolescent sunt diferite față de adult. Printre factorii etiologici la copii menționăm: encefalopatiile neonatale, unele sindroame genetice, displaziile ereditare ale țesutului conjunctiv, anomaliile de dezvoltare ale vaselor cerebrale (cel mai frecvent anomaliile arterio-venoase), stările protrombotice ereditare și dobândite etc. [1]. La copilul mic AVC este însoțit de probleme motorii, de vorbire și de sensibilitate. La fel, AVC-ul poate avea loc în timpul sarcinii sau imediat după naștere, fără simptome marcante [3]. Uneori la nou-născutul care suferă un AVC simptomele clinice sunt subtile sau AVC-urile sunt asimptomatice până la vârsta de 4-8 luni, în unele cazuri se constată convulsii sau paralizie. Ca rezultat, mulți copii riscă să nu primească tratamentul adecvat [3]. AVC este o patologie cu un grad înalt de invalidizare, care în 12% cazuri duce la letalitate, iar în 70% cazuri dezvoltă un deficit neurologic ireversibil [4].

AVC pediatric include trei subtipuri: AVC ischemic (AVCI), AVC hemoragic (AVCH) și mixt. AVCI este definit prin pierderea funcției cerebrale cauzate de diminuarea fluxului sanguin cerebral în aria afectată [5]. Unii clinicieni relatează că AVCH la copii se întâlnește în circa 50%, alții descriu o frecvență mai înaltă AVCI în 67-85% [6]. Diagnosticul rapid și exact este vital, iar abordarea terapeutică diferă în funcție de tipul AVC la copii.

La copii manifestările clinice sunt diferite față de cele la adult, sunt obscure și cu polimorfism clinic

variabil în funcție de vârsta copilului. Aceasta face dificilă diagnosticarea unui AVC, în special în primele 6 ore de la debutul bolii. Doar 30% dintre copiii cu AVC vor prezenta manifestări clinice confirmate prin investigații imagistice în fereastra terapeutică [7]. Copiii de vârstă fragedă vor prezenta manifestări atipice, în timp ce copiii de vârstă mai mare vor prezenta manifestări neurologice descrise la adulți [8]. La copiii mai mari pe lângă manifestările neurologice precum: hemipareza, afazia, hemianopsia, în 30% cazuri va fi prezentă cefaleea, crizele convulsive la 20-48% dintre pacienți [9]. Prezența simptomelor neurologice nespecifice și variabile impune precauția tuturor cazurilor de boală cu debut acut la copilul mic, pentru un risc de AVC, cu efectuarea investigațiilor prin imagistică cerebrală [10].

Etiologia AVC la copii este multifactorială, iar displaziile ereditare ale țesutului conjunctiv sunt considerate a fi factori de risc semnificativ în circa 10% cazuri. Alți factori de risc cunoscuți sunt malformațiile congenitale de cord, patologii vasculare, tulburări metabolice, stările protrombotice, septicemia și siclemia [11].

Substratul genetic al accidentului ischemic și hemoragic este adesea poligenic sau multifactorial. Acesta poate fi determinat în unele cazuri de o anumită boală monogenă, în special la copii și adulții tineri. În afară de factorii de risc menționați, mai multe displazii ale țesutului conjunctiv pot determina AVC.

Displaziile ereditare ale țesutului conjunctiv (DEȚC) reprezintă un grup de patologii ereditare, monogenice, determinate de mutații în genele responsabile de sinteza și metabolismul colagenului. DEȚC pot avea manifestări severe, sunt relativ frecvente și suficient înțelese la nivel molecular pentru a asigura paradigme utile pentru un număr de boli asociate [13].

Tabelul 1.

Displaziile ereditate ale țesutului conjunctiv cauzate de mutații în genele collagenului

Componenta MEC	Genele	Principalele țesuturi afectate	Displazii ereditare ale țesutului conjunctiv	Transmiterea
Colagen I	COL1A1 COL1A2 COL1A1 COL1A2 COL1A2	Oase, dinți Piele, ligamente Piele, ligamente, inimă	Osteogeneza imperfectă s. Ehlers-Danlos, tip VII s. Ehlers-Danlos, f. cardio- valvulară	AD
Colagen II	COL 2A1	Cartilaj, ochi	Displazia spondiloepifizară, acondrogeneza, s. Stickler	AD
Colagen III	COL3A1 tip IVAD	Vasele sangvine	s. Ehlers-Danlos, tip IV	AD
Colagen IV	COL4A1 COL4A3 COL4A4 COL4A5 COL4A6	Rinichii, pielea, membrana bazală	Angiopatia ereditară, s. Alport, hematuria familială benignă, sindromul Alport	AD AR, AD X-lincat
Colagen V	COL5A1 COL5A2	Pielea, articulațiile	s. Ehlers-Danlos, tip I, II	AD
Colagen VI	COL6A1 COL6A2 COL6A3	Mușchii	Miopatia Bethlem, distrofia musculară congenitală Ullrich	AD AR
Colagen VII	COL7A1	Pielea, joncțiunile desmal-epidermale	Epidermoliza buloasă distrofică	AD, AR
Colagen VIII	COL8A2	Corneea	Distrofia corneală Fuchs	AD
Colagen IX	COL9A1 COL9A2 COL9A3 COL9A1	Cartilaj	Displazia epifizală multiplă, s. Stickler autozomal-recesiv	AD AR
Colagen X	COL10A1	Cartilaj, placa de creștere	Condrodisplazia metafizară Schmid	AD
Colagen XI	COL11A1 COL11A2 COL11A2	Cartilaj, ochi, urechi	s. Stickler, s. Marschall, displazia otospondilomegaepifizară, vertij	AD, AR AD, AR

Dintre cele mai frecvente DEȚC menționăm: sindromul Ehlers-Danlos, sindromul Marfan, osteogeneza imperfectă, displazia spondiloepifizară, acondrogeneza, sindromul Stickler, angiopatia ereditară, sindromul Alport, hematuria familială benignă etc., acestea fiind cauzate de mutații în genele collagenului și a matricei extracelulare. Spre exemplu, mutațiile în gena COL4A1 sunt considerate a fi cauza anomaliilor vaselor mici la adulții care prezintă AVC ischemic sau hemoragie intracerebrală [14].

În tabelul ce urmează sunt prezentate cele mai caracteristice DEȚC.

Sindromul Ehlers-Danlos (SED) reprezintă un grup heterogen de boli ereditare ale țesutului conjunctiv cauzate de mutații ale genelor care specifică diferite tipuri de colagen (I, III, V etc), caracterizat prin hiperextensibilitatea pielii, hipermobilitate articulară și fragilitate tisulară [12]. Incidența patologiei - 1:5000 și 1:50000. Sunt descrise trei tipuri de transmitere ereditară a SED: autozomal-dominantă, autozomal-recesivă și X-lincată recesivă.

În unele cazuri, anamneza familială este negativă,

astfel poate fi vorba de o mutație izolată, “de novo”, produsă spontan și care va putea fi ulterior transmisă descendenților.

SED este cauzat de o serie de mutații la nivelul genelor ce controlează sinteza și metabolismul collagenului. Ca urmare a defectelor ereditare, pacienții cu SED prezintă anomalii ale țesutului conjunctiv cu modificarea unor calități precum: rezistența, elasticitatea, proprietățile de regenerare.

Tipul hiper mobil (III) este determinat de mutații ale collagenului tip III (COL3A1). Aceeași genă este implicată și în producerea formei vasculare (IV) de boală, dar mutațiile implicate sunt diferite, iar unele dintre acestea produc fenotipuri mai severe decât altele. Tipul vascular al sindromului Ehlers-Danlos (IV) se caracterizează printr-o fragilitate tisulară crescută: fragilitatea vaselor, AVC, rupturi vasculare sau un anevrism disecant de aortă; perforații intestinale. S-a constatat că 15% dintre pacienți cu SED pot suferi un AVC ca o complicație gravă până la vârsta de 20 de ani, iar 60% până la 40 de ani [12].

În SED manifestările clinice sunt cutis laxa (hi-

Tabelul 2.

Displaziile ereditate ale țesutului conjunctiv cauzate de mutații în genele matricei extracelulare

Componenta MEC	Genele	Principalele țesuturi afectate	Bolile ereditare ale țesutului conjunctiv	Transmiterea
Decorin	DCN	Corneea	Distrofia corneală stromală ereditară	AD
Elastin	ELN	Arterele, pielea	Stenoza aortală supravalvulară, cutis laxa	AD, AD
Fibrilin 1	FBN1	Scheletul, ochii, sistemul cardiovascular	s. Marfan, ectopia lentis, s. Shprintzen-Golberg, s. Weill-Marchesani	AD
Fibrilin 2	FBN2	Scheletul	Arahnodactilia contractuală	AD
Fibronectina	FN1	Rinichii	Glomerulopatia ereditară	AD
Fibulin 4	FBLN4	Pielea	Cutis laxa	AD, AR
Fibulin 5	FBLN5 FBLN5	Ochii, pielea	Degenerarea maculară senilă, cutis laxa	AD AD, AR
Laminin	LAMA2, LAMA3, LAMB3, LAMC2	Mușchii, pielea, joncț. dermal-epiderm, rinichii, ochii	Distrofia musculară congenitală, epidermoliza buloasă, s. Pierson	AR AR
Matrilin 3	MATN3	Cartilaj	Displazia epifizală multiplă	AD
Perlecan	HSPG2	Cartilaj, membrana bazală	s. Schwartz-Jampel, displazia disegmentală tip Silverman-Handmaker	AR
Tenaschin XB	TNXXB	Piele	s. Ehlers-Danlos, tip III	AD

perextensibilitatea pielii); textură moale și catifelată; escare atroifice; echimoze; hemoragii frecvente; cicatrizarea complicată și îndelungată a plăgilor.

Osteogeneza imperfectă (OI) reunește un grup de afecțiuni monogenice, cauzate de mutații în genele COL1A1 și COL1A2 (responsabile de sinteza procologenui tip I), care se manifestă prin: fragilitatea oaselor, sclere albastre, hipoacuzie progresivă, dentiție defectivă și retard al creșterii [4].

Osteogeneza imperfectă sau boala oaselor fragile este una dintre cele mai frecvente displazii scheletice. Frecvența bolii este de 1:10000 – 1:20000. Modul de transmitere: autozomal-dominant (85-90% din cazuri), autozomal-recesiv. OI este determinată de mutații în genele COL1A1, COL1A2, responsabile de sinteza procologenui tip I. Moleculele de procologen tip I sunt alcătuite din două lanțuri alfa1(I), codificat de gena COL1A1 de pe cromozomul 17 și un lanț alfa2 (II), codificat de gena COL1A2 de pe cromozomul 7 [14]. Alte mutații: LEPRE1 (leprecan), CRTAP (proteina cartilaj asociată).

Heterogenitatea clinică este explicată cel puțin în parte prin heterogenitatea aleică și de locus: fenotipul variază în funcție de tipul de lanț al procologenui I, care este afectat și de localizarea mutației la nivelul fiecărui locus. Au fost descrise peste 200 de mutații diferite ce afectează genele pentru colagenul

I. Tabloul clinic se caracterizează printr-o expresivitate variabilă a manifestărilor clinice de la decesul intrauterin al fătului până la simptome minime.

Detalii cu privire la implicarea neurovasculară în OI sunt totuși rare. Complicațiile care au fost raportate, deși rare, includ anevrismul cerebral rupt asociat cu arterele vertebrale fenestrate, boala de tip moyamoya, fistula carotidă-cavernoasă, disecția arterei cervicale și vertebrale [14].

Sindromul Marfan reprezintă o afecțiune genetică cu mod de transmitere autozomal-dominant, cu afectare preponderentă a țesutului conjunctiv, având o mare variabilitate clinică și manifestări pleiotrope.

Sindromul Marfan este cauzat de mutații în gena FBN1 localizată pe cromozomul 15 banda 15q 21.1, care codifică glicoproteina numită fibrilina 1, esențială pentru formarea corespunzătoare a matricei extracelulare, incluzând biogeneza și menținerea fibrelor elastice din structura normală a țesutului conjunctiv [13]. În matrice moleculele fibrilinei 1 și ale altor proteine formează microfibrili, aceștia din urmă devenind o parte a fibrelor elastice, care penetrează în piele, ligamente și vasele sangvine.

Pacienții cu sindromul Marfan prezintă următoarele manifestări clinice: arahnodactilia, membrele extrem de lungi, laxitate ligamentară, hipermobilitate articulară, facies alungit, deformări ale coloanei

vertebrale, pectus excavatum sau carinatum, dilatația aortică, prolapsul de valvă mitrală, anevrism de aortă, luxație de cristalin, corneea aplatizată, lungime axială crescută a globului ocular, cataractă, glaucom.

Cea mai frecventă complicație neurovasculară în SM este disecția de aortă [14]. Au fost, de asemenea, raportate disecții spontane limitate la artera carotidă comună sau internă. Într-un studiu retrospectiv, Wityk și colab. au descris un eveniment neurovascular la aproximativ 3,5% dintre pacienții cu Marfan, dintre care majoritatea au prezentat atac ischemic tranzitor (65%), AVCI (cel mai adesea cardioembolic, 10%), infarctul maduvei spinării (10%), hematomul subdural (10%) sau hemoragie subarahnoidiană (5%) [14]. Nu a fost stabilită o relație concludentă între SM și anevrismele intracraniene.

Caz clinic

Raportăm cazul unui băiat de 14 ani, care a fost internat în data de 09.11.2016 la IMSP Institutul Mamei și Copilului prezentând acuzele: slăbiciune musculară în membrul superior și inferior stâng, dereglări de mers, cefalee puternică cu localizare difuză, vertij, pierderea capacității de apucare și tulburări de coordonare pe stânga, vorbire monotonă, răspuns întârziat la întrebări, scăderea memoriei, slăbiciune generală.

Anamneza bolii: Simptomele enumerate au debutat timp de o zi, pacientul s-a adresat la medicul de familie, însă starea rămâne fără ameliorare. Se internează în IMSP Institutul Mamei și Copilului pentru investigații și tratament.

Anamneza vieții. Pacientul este născut la termen, masa - 3400 grame, talia - 54 cm, APGAR - 7/8, în urma unei nașteri eutocice, fiziologice. Este unicul copil în familie. Mama, 44 ani, sănătoasă, în timpul sarcinii a dezvoltat pielonefrită. În anamneză un avort medical. Tata - 45 ani, diagnosticat cu sindrom Marfan, fumător.

În urma investigării cazului de către mai mulți medici (genetician, neurolog, reumatolog) s-a stabilit **diagnosticul clinic:** Boală cerebro-vasculară acută. AVC hemoragic acut în ACM pe dreapta cu hemipareză moderată pe stânga. Displazie ereditară a țesutului conjunctiv. Sindromul Marfan. Valvulopatie aortală (valva aortală bicuspidă). Insuficiență aortală gr. II. Deformarea cutiei toracice în formă de carenă. Scolioză toraco-lombară gr. II. Malformație congenitală a sistemului osteo-articular. Agenezia coastei XII pe stânga.

Examenul clinic la internare relevă următoarele dereglări:

Starea generală: gravă, stabilă.

Inspecția: Pielea moale, catifelată, laxitate ligamentară, hipermobilitate articulară.

Aparatul respirator: Respirație aspră, raluri absente.

Aparatul cardiovascular: Zgomote cardiace atenuate, suflu sistolic la apex.

Tractul gastro-intestinal: Limba saburală cu depuneri albicioase, abdomen moale la palpare. Ficatul la rebordul costal, splina nu se palpează.

Examenul neurologic: Scala Glasgow 15 puncte. NIHSS: 4 puncte. Convergența diminuată. Nistagmus orizontal. Sensibilitatea diminuată pe stânga. În piciorul stâng se atestă la proba Barre o ușoară balansare. Forța și tonusul muscular diminuate pe stânga, 4p - membrul superior drept, 3p - membrul inferior drept. În p. Romberg - instabilitate. Mersul dereglat, piciorul stâng îl trage după sine. Probele de coordonare îndeplinește incorect pe stânga. ROT superioare și inferioare D<S, hiperreflexie.

Fenotipic pacientul prezintă următoarele manifestări: arahnodactilia (semnul Steinberg - al policei și semnul Walker - al încheieturii mâinii pozitive), membrele superioare și inferioare lungi, laxitate ligamentară, hipermobilitate articulară, facies alungit, deformări ale coloanei vertebrale, pectus carinatum, valvulopatie aortală, miopie. Prezența criteriilor majore și minore de diagnostic de la Ghent, dar și anamneza eredocolaterală agravată, tatăl copilului afectat de sindromul Marfan confirmă diagnosticul.

Prezentăm explorările paraclinice:

La pacient s-a depistat infecția cu Herpes simplex tip I (IgG+) și Citomegalovirus (IgG+).

Investigațiile instrumentale:

RMN cerebral (12.11.2016): AVC hemoragic în teritoriul fronto-parietal pe dreapta (mai mult probabil în bazinul art. cerebrale medie pe dreapta).

EEG (11.11.2016): Schimbări moderate a activității bioelectrice a creierului. Traseul lent, format din activitate lentă polimorfă, predomină unde delta de amplitudine joasă pe care se suprapune ritm beta, probele funcționale cu aceleași schimbări - semne de disfuncție la nivelul structurilor tronculare. Epifenomene, asimetriei/cpetraseuldat nu s-au depistat.

Tratamentul administrat în staționar: sol. Vicasol, sol. Acid aminocapronic, sol. Manitol, tab. Fenobarbital, tab. Aminazină.

La momentul actual pacientul prezintă unele sechele după AVC suportat, fiind supravegheat de către medicul neurolog, reumatolog, genetician și medicul de familie. Este încadrat în tratamentul de reabilitare la diverse centre de recuperare.

Concluzii: AVC-ul la copii apare ca rezultat a multiple etiologii printre care și displaziile ereditare ale țesutului conjunctiv. Sunt caracterizate prin multiple semne și simptome, cel mai des subtile, datorită cărora este dificil de a stabili diagnosticul precoce.

Evaluarea pacientului trebuie efectuată de o echipă multidisciplinară (genetician, neurolog, reumatolog, nefrolog etc.). Abordarea comprehensivă a pacientului va asigura stabilirea diagnosticului de certitudine, ceea ce este primordial pentru decizia tacticii de tratament și evoluția ulterioară a bolii. În familiile cu risc sporit este necesar de a efectua consilierea genetică și planificare familială, pentru a reduce rata morbidității, mortalității și a ameliora calitatea vieții a pacienților și rudelor acestora.

Bibliografie

1. Rosa M., De Lucia S., Rinaldi V. E., Le Gal J., Desmarest M., Veropalumbo C., Romanello S., Titomanlio L. Paediatric arterial ischemic stroke: acute management, recent advances and remaining issues. *Italian Journal of Pediatrics*, 2015, pp. 41-95. doi:10.1186/s13052-015-0174y
2. Hicks V. J. Jr., Black L. M. Evaluation, identification, and management of pediatric strokes in the emergency department using a pathway algorithm. *J Emerg Nurs*, 2013, 39, pp. 132-7.
3. Steinlin M. A. Clinical Approach to Arterial Ischemic Childhood Stroke. Increasing Knowledge over the Last Decade. *Neuropaediatrics*, 2012, 43, pp. 1-9.
4. Jeong G., Lim B. C., Chae J. H. Pediatric Stroke. *J Korean Neurosurg Soc.*, 2015, 57(6), pp. 396-400.
5. Kirton A., de Veber G. Paediatric stroke: pressing issues and promising directions. *Lancet Neurol*, 2015, 14, pp. 92-102.
6. Rivkin M. J., Bernard T. J., Dowling M. M., Amlie-Lefond C. Guidelines for Urgent Management of Stroke in Children. *Pediatr Neurol*, 2016, 56, pp. 8-17. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2016.01.016
7. Mallick A. A., Ganesan V., Kirkham F. J. et al. Childhood arterial ischaemic stroke incidence, presenting features, and risk factors: a prospective population-based study. *Lancet Neurol*, 2014, 13, pp. 35-43.
8. Elbers J., Wainwright M. S., Amlie-Lefond C. The pediatric stroke code: Early management of the child with stroke. *J Pediatr*, 2015, 167(1), pp. 19-24.
9. Coelho Junior H. J., Gambassi B. B., Diniz T. A. et al. Inflammatory mechanisms associated with skeletal muscle sequelae after stroke: role of physical exercise. *Mediators of Inflammation*, 2016, pp. 16:19. doi: 10.1155/2016/3957958.3957958
10. Elkind M. S. V. Inflammatory markers and stroke. *Current Cardiology Reports*, 2009, 11(1), pp. 12-20. doi: 10.1007/s11886-009-0003-2.
11. Poisson S. N., Schardt T. Q., Dingman A., Bernard T. J. Etiology and Treatment of Arterial Ischemic Stroke in Children and Young Adults. *Curr Treat Options Neurol.*, 2014, 16, pp. 315.
12. Brooke B. S., Arnaoutakis G., McDonnell N. B., Black J. H. Contemporary management of vascular complications associated with Ehlers-Danlos syndrome. *J Vasc Surg.*, 2010, 51(1), pp. 131-8.
13. Matt P., Schoenhoff F., Habashi J., Holm T., Van Erp C., Loch D., Carlson O. D., Griswold B. F., Fu Q., De Backer J., Loeys B., Huso D. L., McDonnell N. B., Van Eyk J. E., Dietz H. C. GenTAC Consortium. Circulating transforming growth factor-beta in Marfan syndrome. *Circulation*, 2009, 120(6), pp. 526-32.
14. McDonnell N. B. Hereditary Disorders of Connective Tissue. *Maryland Family Doctor*, 2008, 45(1), pp. 16-17.