

Г.Т. Яхьяева¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, Т.В. Маргиева^{1, 2}, Н.В. Журкова¹, А.А. Пушков¹, К.В. Савостьянов¹

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Молекулярно-генетические основы наследственных заболеваний соединительной ткани, сопровождающихся частыми переломами

Контактная информация:

Яхьяева Гузал Тахировна, врач-педиатр отделения восстановительного лечения детей с нефроурологическими заболеваниями, ожирением и метаболическими болезнями НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 3, тел.: +7 (499) 134-07-43, e-mail: guzall_2404@mail.ru

Статья поступила: 16.03.2016 г., принята к печати: 26.04.2016 г.

Частые переломы костей в раннем детском возрасте требуют исключения большого числа (> 100) генетических нарушений. Современным методом диагностики наследственных заболеваний, характеризующихся инвалидизирующим течением, является секвенирование нового поколения. В статье представлены результаты молекулярно-генетического исследования, проведенного у 18 пациентов с клиническими симптомами поражения соединительной ткани. У 10 (56%) пациентов выявлены мутации в генах, кодирующих цепи коллагена I типа, приводящие к развитию несовершенного остеогенеза, у 5 (28%) — мутации в генах коллагена IV и V типа, которые ответственны за развитие синдрома Элерса–Данло. У 3 (17%) пациентов выявлены мутации в гене, кодирующем белок фибриллин-1, недостаточность которого проявляется синдромом Марфана. Однако не во всех случаях установлена связь между фенотипом больного и обнаруженными мутациями в исследованном гене.

Ключевые слова: дети, ранний возраст, переломы костей, коллаген, фибриллин-1, синдром Марфана, несовершенный остеогенез.

(Для цитирования): Яхьяева Г.Т., Намазова-Баранова Л.С., Маргиева Т.В., Журкова Н.В., Пушков А.А., Савостьянов К.В. Молекулярно-генетические основы наследственных заболеваний соединительной ткани, сопровождающихся частыми переломами. *Вопросы современной педиатрии*. 2016; 15 (2): 175–179. doi: 10.15690/vsp.v15i2.1536

G.T. Yakhyaeva¹, L.S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, T.V. Margieva^{1, 2}, N.V. Zhurkova¹, A.A. Pushkov¹, K.V. Savostyanov¹

¹ Scientific Centre of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Molecular and Genetic Basis of Hereditary Connective-Tissue Diseases Accompanied by Frequent Fractures

Frequent bone fractures in infancy require the elimination of a large number (> 100) of genetic disorders. The modern diagnostic method of hereditary diseases characterized by debilitating course is a new generation sequencing. The article presents the results of molecular-genetic study conducted in 18 patients with clinical symptoms of connective tissue disorders. 10 (56%) patients had mutations in the genes encoding type I collagen chains, leading to the development of osteogenesis imperfecta, 5 (28%) — mutations in IV and V type collagen genes that are responsible for the development of Ehlers-Danlos syndrome. 3 (17%) patients had mutations in the gene encoding fibrillin-1 protein, deficiency of which is manifested by Marfan syndrome. However, the correlation between patient's phenotype and discovered mutations in the investigated gene is established not in all cases.

Key words: children, early age, bone fractures, collagen, fibrillin-1, Marfan syndrome, osteogenesis imperfecta.

(For citation): Yakhyaeva G. T., Namazova-Baranova L. S., Margieva T. V., Zhurkova N. V., Pushkov A. A., Savostyanov K. V. Molecular and Genetic Basis of Hereditary Connective-Tissue Diseases Accompanied by Frequent Fractures. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2016; 15 (2): 175–179. doi: 10.15690/vsp.v15i2.1536

ВВЕДЕНИЕ

Одной из актуальных проблем педиатрии являются частые переломы костей у детей [1]. Очень важно провести дифференциальную диагностику между травматическими переломами, связанными в том числе с жестоким обращением с детьми, и состояниями, обусловленными повышенной хрупкостью костей. Такая патология описана при ряде наследственных болезней, связанных с нарушением структуры и функции коллагенов, фибриллина [2]. К данной группе относят наследственные болезни соединительной ткани: синдром Элерса–Данло, синдром Марфана, несовершенный остеогенез и др. [3]. Чаще всего переломы встречаются при несовершенном остеогенезе [4].

Дифференциальная диагностика наследственных заболеваний соединительной ткани затруднена в связи с выраженным клиническим полиморфизмом и схожестью клинических проявлений при различных болезнях данной группы [5]. Точный диагноз наследственного заболевания может быть установлен на основании молекулярно-генетического обследования, что в свою очередь позволит своевременно осуществить выбор тактики ведения пациента и предотвратить развитие тяжелых осложнений, возникающих при отсутствии поддерживающей терапии [6].

ОПИСАНИЕ СЕРИИ СЛУЧАЕВ

В описание серии случаев включены 18 пациентов в возрасте от 6 мес до 18 лет с клиническими проявлениями поражения соединительной ткани, наблюдавшиеся в отделении восстановительного лечения детей с нефроурологическими заболеваниями, ожирением и метаболическими болезнями Научного центра здоровья детей (Москва) с 2013 по 2015 г. Описана процедура верификация генетических мутаций, вызывающих наследственные заболевания соединительной ткани, которые сопровождаются частыми переломами костей.

Обследование больных включало сбор генеалогических и анамнестических данных, осмотр, ряд инструментальных и лабораторных тестов. При анализе родословной учитывали наличие переломов, их частоту, проблемы со слухом и зрением, наличие кардиологических, ортопедических, стоматологических заболеваний у родственников. При оценке жалоб и сборе анамнеза заболевания особое внимание обращалось на время возникновения переломов, их характер, соответствие степени тяжести переломов и тяжести полученной травмы, наличие нарушений минерализации костей черепа, деформации конечностей, цвет эмали зубов и склер.

Молекулярно-генетическое обследование проводилось методами секвенирования нового поколения в лаборатории молекулярной генетики и клеточной биологии Научного центра здоровья детей.

Были исследованы кодирующие области с прилегающими интронными областями, 3'-UTR и промоторные области генов коллагена — *COL1A1*, *COL1A2*, *COL3A1*, *COL5A1*, *COL5A2*, *COL2A1*, фибриллина — *FBN1*, тенасцина — *TNXB*, рецепторов фактора роста фибробластов 3 — *FGFR3* и филамина β — *FLNB*. Мутации в этих генах вызывают развитие 13 наиболее распространенных наследственных заболеваний соединительной ткани — несовершенного остеогенеза типов I, II, III, IV, синдромов

Марфана, Ларсена, Стиклера, Элерса–Данло (типы 1–4), ахондроплазии, гипохондроплазии [7]. Геномную ДНК выделяли из цельной венозной крови путем экстракции фенолом-хлороформом в соответствии со стандартным протоколом. Анализ проводили на секвенаторе GS Junior454 (Roche, Германия), для таргетного обогащения использовали технологию NimbleGen. Анализ нуклеотидных последовательностей проводили с использованием программного обеспечения GS Reference Mapper (Roche, Германия), а также программы Alamut v. 2.2 (Interactive Biosoftware, Франция).

По результатам молекулярно-генетического обследования мутации в генах *COL1A1* выявлены у 6 (33%), *COL1A2* — у 4 (22%), *COL3A1* — у 2 (11%), *COL5A1* — у 2 (11%), *COL5A2* — у 1 (6%) больного. В 5 (28%) случаях обнаружены мутации, которые ранее не были описаны. У 3 пациентов идентифицированы мутации в гене *FBN1*, у 2 — миссенс-, у 1 — сплайсинг-мутация, приводящие к развитию синдрома Марфана. Подробное описание мутаций представлено в табл.

Мутации в генах, кодирующих *COL2A1*, *FBN1*, *TNXB*, *FGFR3* и *FLNB*, у пациентов обнаружены не были.

Мутации в гене *COL1A1* имели 6 пациентов с клиническими проявлениями различных форм несовершенного остеогенеза, как легкого, так и тяжелого течения. Мутации в гене *COL1A2* диагностированы у 4 пациентов с несовершенным остеогенезом: у 2 — с III типом, у 2 — с I и IV типом болезни (это миссенс-мутации, в результате которых происходит замещение глицина в Gly-X-Y-триплете тройной спирали цепи коллагена). У 2 пациентов обнаружены мутации, которые ранее описаны не были — с.596G>A (p.Gly199Asp) и с.493delinsTA (p.Tyr165*), у остальных детей выявленные мутации неоднократно описаны в литературе [10–12].

Ниже представляем наиболее интересные, с нашей точки зрения, примеры, демонстрирующие разнообразие клинических проявлений несовершенного остеогенеза.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Пробанд 1. Мальчик, возраст 12 лет. Из анамнеза жизни известно, что сразу после рождения у ребенка был выявлен перелом ключицы; далее, с 2 лет 8 мес до 12-летнего возраста зафиксировано 9 переломов костей на фоне незначительных травм: 3 раза — кости правой голени, 4 раза — левого бедра, 1 раз — кости правого предплечья, последний перелом — 1-го пальца правой ноги. При осмотре: телосложение правильное, пропорциональное; обращали на себя внимание голубые склеры. По данным остеоденситометрии на уровне L_{II} – L_{IV} выявлен остеопороз (Z-score с учетом костного возраста и минеральной плотности костной ткани — -3,2 при норме до -1,0). По другим органам и системам патологии не обнаружено. Поставлен клинический диагноз: «Несовершенный остеогенез I типа». Выявлена мутация в гене *COL1A1* (с.493delinsTA, p.Tyr165*, гетерозигота).

Пробанд 2. Мальчик, возраст 2 года, с множественными врожденными переломами костей, а также с повторными переломами длинных трубчатых костей после 6 мес жизни вследствие незначительной травмы в анамнезе. При осмотре: голубые склеры, гипермобильность суставов, умеренная гиперэластичность кожи. По данным рентгенологического исследования: выра-

Таблица. Результаты молекулярно-генетического обследования пациентов

Пробанд	Ген	Экзон/ интрон	Мутация		Комментарии
1	COL1A1	6	c.493delinsTA	p.Tyr165* (гетерозигота)	Не описана
2	COL1A1	8	c.617G>A	p.Gly206Asp (гетерозигота)	Описана у бельгийского пациента [8], диагноз: НО/ЭДС
3	COL1A1	51	c.4343G>A	p.Gly1448Asp (гетерозигота)	Описана у английского пациента, диагноз: НО I/IV типы [8]
4	COL3A1	22	c.1550C>T	p.Pro517Leu (гетерозигота)	Очень редкий полиморфизм, по данным Alamut, вызывает заболевание; описана у одного пациента с диагнозом EDS IV [9]
5	COL1A2	19	c.982G>A	p.Gly328Ser (гетерозигота)	Мутация описана у пациентов с диагнозом НО типов III/IV [10]
6	COL1A1	51	c.4321G>C	p.Asp1441His (гетерозигота)	Описан у китайцев, один случай НО I типа [11]
7	COL1A1	35	c.2418delT	(p.Gly809AlaFst299 гетерозигота)	Подтвержденная патогенная, описана у больного с НО [12]
8	COL1A1	43	c.3136G>T	p.Gly1046Cys (гетерозигота)	Описана у больного с НО III/IV типов [10, 13]
9	COL5A1	Промотор	c.-662A>G	-	Не описана, может влиять на транскрипцию
10	COL1A2	13	c.596G>A	p.Gly199Asp (гетерозигота)	Не описана, по данным Alamut, патогенная
11	COL1A2	31	c.1801G>A	p.Gly601Ser (гетерозигота)	Описана у больного с НО IV типа [14]
12	COL5A2	36	c.2423C>T	p.Pro808Leu (гетерозигота)	Не описана, по данным Alamut, патогенная
13	FBN1	64	c.8226+1G>T	-	Синдром Марфана
14	COL3A1	29	c.2002 C>A	p.P668T	ЭДС 4-го типа
15	COL5A1	53	c.4135C>T	p.P1379Ser	Может быть патогенной [14]
16	FBN1	55	c.6710T>G	p.V2237G	Не описана
17	COL1A2	27	c.1577G>A	p.Gly526Glu	НО II типа
18	FBN1	49	c.6025G>A	p.Glu2009Lys	Синдром Марфана

Примечание. НО — несовершенный остеогенез; ЭДС — синдром Элерса–Данло.

женная прозрачность костных структур с истончением и подчеркнутостью кортикального слоя, клиновидные деформации позвонков грудного и поясничного отделов позвоночника. Физическое развитие соответствует возрасту (рост и масса тела на уровне 50-го перцентиля). Наследственность не отягощена. Поставлен клинический диагноз: «Несовершенный остеогенез I типа». Обнаружена мутация в гене COL1A1 (c.617G>A, p.Gly206Asp, гетерозигота).

Пробанд 6. Мальчик, возраст 6 лет; сразу после рождения наблюдались выраженные дуговые деформации бедренных костей, выявлены перелом обеих плечевых костей, консолидированные переломы правого бедра и обеих костей голени. В дальнейшем отмечалось более 20 переломов длинных трубчатых костей, в основном нижних конечностей. При осмотре обращали на себя внимание множественные деформации костей туловища и конечностей, гипермобильность суставов, нормальный цвет склер. По данным остеоденситометрии на уровне L_{II}–L_{IV} Z-score — -3,6, по данным рентгенологического исследования костей обнаружены признаки остеопороза. Наследственность не отягощена. Поставлен клинический диагноз: «Несовершенный остеогенез III типа». Выявлена мутация в гене COL1A1 (c.4321G>C, p.Asp1441His, гетерозигота).

Пробанд 12. Мальчик, возраст 15 лет. В анамнезе более 20 переломов костей с 4-летнего возраста

(в основном костей пальцев рук и лучезапястного сустава, стоп). При осмотре: физическое развитие соответствует возрасту, нормальный цвет склер. Деформации костей визуально не обнаружены. По данным рентгенологического исследования и остеоденситометрии на уровне L_{II}–L_{IV} Z-score — -2,2 (признаки остеопении). Наследственность отягощена: у мамы голубые склеры, более 40 переломов мелких костей, несовершенный дентиногенез; у бабушки по линии матери — частые переломы костей. Поставлен клинический диагноз «Несовершенный остеогенез IV типа». Выявлена мутация в гене COL5A2 (c.2423C>T, p.Pro808Leu, гетерозигота).

Пробанд 13. Мальчик, возраст 16 лет; с раннего возраста наблюдается кардиологом и генетиком по поводу синдрома Марфана, пролапса митрального клапана, аневризмы аорты. Получал биспролол без положительной динамики. В 14 лет оперирован (наложение муфты на аневризму аорты по Хетцеру и пластика митрального клапана по Панету). При осмотре обращали на себя внимание гиперэластичная кожа, высокий рост, воронкообразная деформация грудной клетки, груднопоясничный сколиоз 3-й степени, выраженный гипермобильный синдром. Отягощенный наследственный анамнез: мать пробанда с синдромом Марфана погибла от разрыва аорты в возрасте 30 лет. Клинический диагноз: «Синдром Марфана». Выявлена мутация в гене FBN1 (c.8226+1G>T).

ОБСУЖДЕНИЕ

Мутации в генах коллагена I типа *COL1A1* и *COL1A2* в большинстве случаев приводят к несовершенному остеогенезу I и IV типа с аутосомно-доминантным типом наследования [15]. Известно более 2000 мутаций в генах *COL1A1/A2*, отвечающих за развитие данного заболевания [16]. Мутации в генах *COL3A1*, *COL5A1*, *COL5A2* приводят к развитию синдрома Элерса–Данло различных типов [17].

Более 80% мутаций, идентифицированных в результате нашего исследования, являются миссенс-мутациями, расположенными в кодирующих областях исследованных генов. Мутаций в прилегающих интронных областях генов, 3'-UTR, а также в промоторных областях не обнаружено.

Мутации у больных с несовершенным остеогенезом

Одна мутация в гене *COL1A1*, с.493delinsTA, в результате делеции и инсерции сформировала стоп-кодон p.Tyr165*. Вследствие данной мутации произошла преждевременная терминация синтеза нужного белка (нонсенс-мутация), сохранился синтез коллагена с нормальной структурой, только в меньшем количестве [18]. Такой генетический дефект характерен для несовершенного остеогенеза I типа, которому клинически соответствует пробанд 1 [19].

Особый интерес представляют результаты молекулярно-генетического обследования пробанда 6. Установленная у него мутация ранее была описана у китайского пациента с I типом несовершенного остеогенеза легкого течения [11]. У нашего пациента наблюдается тяжелое поражение костной системы, по клинико-рентгенологическим данным характерное для несовершенного остеогенеза типа III.

Отдельного внимания требует ситуация, когда мутация в гене *COL1A1* приводит к развитию как несовершенного остеогенеза, так и синдрома Элерса–Данло. У пациента, описанного бельгийскими врачами [8], и у нашего больного в клинической картине отмечалась симптоматика, характерная для несовершенного остеогенеза I типа: переломы костей, остеопения, голубые слеры. Одновременно с этим были обнаружены симптомы, характерные для синдрома Элерса–Данло VII типа: выраженная гипермобильность суставов, гиперэластичная кожа. В литературе встречается еще несколько описаний больных с аналогичной клинической симптоматикой, у которых наблюдались выраженный гипермобильный синдром и раннее появление сколиоза [20, 21]. К данному состоянию приводят мутации в гене *COL1A1*, локализованные в области N-конца тройной спирали $\alpha_1(I)$ -коллагеновой цепи.

Мутации в генах *COL3A1*, *COL5A1*, *COL5A2* приводят к развитию синдрома Элерса–Данло различных типов [22]. Однако у 3 пациентов с мутациями, обнаруженными

в данных генах, а также во всех описанных случаях не установлено связи между фенотипом больного и найденными нарушениями в исследованном гене. Эти результаты демонстрируют многообразие вариантов генетических мутаций, которые приводят к несовершенному остеогенезу, что согласуется с данными литературы [23, 24].

Мутации у больных с синдромом Марфана

Ген *FBN1* кодирует белок фибриллин-1, который является основным компонентом микрофибрилл эластических волокон межклеточного вещества [25]. Диагноз синдрома Марфана основан на сочетании клинических проявлений костно-мышечной, сердечно-сосудистой систем, глаз и других органов и систем, определенных в нозологии Гента [26].

Изменения костно-мышечной системы при синдроме Марфана характеризуются типичным строением скелета в виде чрезмерно быстрого роста трубчатых костей, остеопении, а также снижения массы скелетной мускулатуры [27]. Основной проблемой заболевания и причиной ранней смерти является поражение сердечно-сосудистой системы [28]. В результате возможно развитие дилатации аорты на уровне синусов Вальсальвы с высоким риском разрыва аорты, пролапса митрального клапана с или без регургитации, трикуспидального клапана, расширения проксимальной легочной артерии.

При синдроме Марфана не у всех пациентов обнаруживают мутации в гене *FBN1*, а у пациентов с мутацией гена не всегда развиваются клинические проявления заболевания. У 28–66% пациентов с синдромом Марфана были обнаружены мутации гена фибриллина-1 [26].

Редкой находкой оказалась мутация у пробанда 13. В данном случае важен семейный характер заболевания (летальный исход у матери). В литературе описан 1 случай с данным видом мутации: у девочки в возрасте 3,5 года с признаками прогероидного лица, началом проявления с периода новорожденности, липодистрофией, гидроцефалией и высоким ростом с младенчества [29]. Выявленная *de novo* сплайсинг-мутация с.8226+1G>T, влияющая на последний интрон гена *FBN1*, представляет нонсенс-мутацию с фенотипом, который отличается от классического синдрома Марфана.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наследственные заболевания соединительной ткани отличает инвалидизирующее течение, а в ряде случаев — высокий риск наступления летального исхода. Значительный генетический и фенотипический полиморфизм этих заболеваний, схожесть клинических проявлений указывают на необходимость применения технологий секвенирования нового поколения, которые с большой точностью и высокой производительностью позволяют проводить своевременную молекулярно-генетическую диагностику.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш. Современные аспекты остеопороза у детей // *Практическая медицина*. — 2015. — № 7(92). — С. 15–21. [Maltsev SV, Mansurova GS. Modern aspects of osteoporosis in children. *Prakticheskaya meditsina*. 2015;(7(92)):15–21. (In Russ).]
2. Basel D, Steiner RD. Osteogenesis imperfecta: recent findings shed new light on this once well-understood condition. *Genet Med*. 2009;11(6):375–385. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181a1ff7b.
3. Творогова Т.М., Воробьева А.С. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани с позиции дизэлементоза у детей и подростков // *Русский медицинский журнал*. — 2012. — Т. 20 — № 24. — С. 1215–1221. [Tvorogova TM, Vorobeva AS. Nedifferentsirovannaya displaziya soedinitel'noi tkani s pozitsii dizelementoza u detei i podrostkov. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2012;20(24):1215–1221. (In Russ).]
4. Greeley CS, Donaruma-Kwoh M, Vettimattam M, et al. Fractures at diagnosis in infants and children with Osteogenesis Imperfecta. *J Pediatr Orthop*. 2013;33(1):32–36. doi: 10.1097/BPO.0b013e318279c55d.
5. Bronicki LM, Stevenson RE, Spranger JW. Beyond osteogenesis imperfecta: Causes of fractures during infancy and childhood. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2015;169(4):314–327. doi: 10.1002/ajmg.c.31466.
6. Armon K, Bale P. Identifying heritable connective tissue disorders in childhood. *Practitioner*. 2012;256(1752):19–23.
7. Murphy-Ryan M, Psychogios A, Lindor NM. Hereditary disorders of connective tissue: A guide to the emerging differential diagnosis. *Genet Med*. 2010;12(6):344–354. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181e074f0.
8. Osteogenesis Imperfecta Variant Database [Internet]. Bone morphogenetic protein 1 [cited 2016 Apr 27]. Available from: <https://oi.gene.le.ac.uk>.
9. Drera B, Zoppi N, Ritelli M, et al. Diagnosis of vascular Ehlers-Danlos syndrome in Italy: clinical findings and novel COL3A1 mutations. *J Dermatol Sci*. 2011;64(3):237–240. doi: 10.1016/j.jdermsci.2011.09.002.
10. Marini JC, Forlino A, Cabral WA, et al. Consortium for osteogenesis imperfecta mutations in the helical domain of type I collagen: regions rich in lethal mutations align with collagen binding sites for integrins and proteoglycans. *Hum Mutat*. 2007;28(3):209–221. doi: 10.1002/humu.20429.
11. Ke LF, Zheng LW, Xie HH, et al. Molecular diagnosis of a Chinese pedigree with osteogenesis imperfecta type I [(In Chin)]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2009;26(1):50–53. doi: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2009.01.011.
12. Rauch F, Lalic L, Glorieux FH, et al. Targeted sequencing of a pediatric metabolic bone gene panel using a desktop semiconductor next-generation sequencer. *Calcif Tissue Int*. 2014;95(4):323–331. doi: 10.1007/s00223-014-9897-9.
13. Pepin M, Atkinson M, Starman BJ, Byers PH. Strategies and outcomes of prenatal diagnosis for osteogenesis imperfecta: a review of biochemical and molecular studies completed in 129 pregnancies. *Prenat Diagn*. 1997;17(6):559–570. doi: 10.1002/(sici)1097-0223(199706)17:6<559::aid-pd111>3.0.co;2-g.
14. Lindahl K, Astrom E, Rubin CJ, et al. Genetic epidemiology, prevalence, and genotype-phenotype correlations in the Swedish population with osteogenesis imperfecta. *Eur J Hum Genet*. 2015;23(8):1042–1050. doi: 10.1038/ejhg.2015.81.
15. Pollitt R, McMahon R, Nunn J, et al. Mutation analysis of COL1A1 and COL1A2 in patients diagnosed with osteogenesis imperfecta type I–IV. *Hum Mutat*. 2006;27(7):716. doi: 10.1002/humu.9430.
16. Dalglish R. The Human Collagen Mutation Database 1998. *Nucl Aci Res*. 1998;26(1):253–255. doi: 10.1093/nar/26.1.253.
17. Malfait F, De Paepe A. Molecular genetics in classic Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2005;139C(1):17–23. doi: 10.1002/ajmg.c.30070.
18. Byers PH. Haploinsufficiency for mutations in type I collagen genes: mechanisms and clinical effects. In: *Osteogenesis Imperfecta: A translational approach to brittle bone disease*. Ed by Shapiro JR, Byers PH, Glorieux FH, and Sponseller PD. Elsevier Inc; 2014. p. 125–127.
19. van Dijk FS, Cobben JM, Kariminejad A, et al. Osteogenesis Imperfecta: A review with clinical examples. *Mol Syndromol*. 2011;2(1):1–20. doi: 10.1159/000332228.
20. Malfait F, Symoens S, Goemans N, et al. Helical mutations in type I collagen that affect the processing of the amino-propeptide result in an Osteogenesis Imperfecta/Ehlers-Danlos Syndrome overlap syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8(1):78. doi: 10.1186/1750-1172-8-78.
21. Cabral WA, Makareeva E, Colige A, et al. Mutations near amino end of alpha1(I) collagen cause combined osteogenesis imperfecta/Ehlers-Danlos syndrome by interference with N-propeptide processing. *J Biol Chem*. 2005;280(19):19259–19269. doi: 10.1074/jbc.M414698200.
22. Germain DP. Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2(1):32. doi: 10.1186/1750-1172-2-32.
23. Rose NJ, Mackay K, Byers PH, Dalglish R. A Gly238Ser substitution in the alpha 2 chain of type I collagen results in osteogenesis imperfecta type III. *Hum Genet*. 1995;95(2):215–218. doi: 10.1007/bf00209405.
24. Reid DM, Toi A, Silver M, et al. Prenatally diagnosed bowed long bones associated with non-lethal osteogenesis imperfecta. In: *Program Nr: 2332 from the 2000 ASHG Annual Meeting*. Philadelphia, Pennsylvania; 2000.
25. Halliday DJ, Hutchinson S, Lonie L, et al. Twelve novel FBN1 mutations in Marfan syndrome and Marfan related phenotypes test the feasibility of FBN1 mutation testing in clinical practice. *J Med Genet*. 2002;39(8):589–593. doi: 10.1136/jmg.39.8.589.
26. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2010;47(7):476–485. doi: 10.1136/jmg.2009.072785.
27. Faivre L, Masurel-Paulet A, Collod-Beroud G, et al. Clinical and molecular study of 320 children with Marfan syndrome and related type I fibrillinopathies in a series of 1009 probands with pathogenic FBN1 mutations. *Pediatrics*. 2009;123(1):391–398. doi: 10.1542/peds.2008-0703.
28. Jost CHA, Greutmann M, Connolly HM, et al. Medical treatment of aortic aneurysms in Marfan syndrome and other heritable conditions. *Curr Cardiol Rev*. 2014;10(2):161–171. doi: 10.2174/1573403x1002140506124902.
29. Horn D, Robinson PN. Progeroid facial features and lipodystrophy associated with a novel splice site mutation in the final intron of the FBN1 gene. *Am J Med Genet A*. 2011;155A(4):721–724. doi: 10.1002/ajmg.a.33905.