

استوژنزیس ایمرفکتا - گزارش یک خانواده جدید از ایران

دکتر داریوش فرهود
دانشگاه علوم پزشکی تهران - دانشکده
بهداشت - گروه ژنتیک انسانی
جواد محمدی اصل
دانشگاه علوم پزشکی اهواز - گروه
بیوشیمی
دکتر پوپک درخشنده
دانشگاه علوم پزشکی تهران - دانشکده
بهداشت - گروه ژنتیک انسانی

خلاصه

بیماری استوژنزیس ایمرفکتا با توارث هتروژن به دو صورت اتوزمی غالب و مغلوب به ارث می‌رسد. در این سندرم اختلال اولیه جهش در یکی از ژن‌هایی است که کدکننده زنجیره پروکلاژن می‌باشند. این سندرم از نظر کلینیکی، بیوشیمیایی و نحوه توارث به چهار نوع I، II (با زیرگروه‌های A و B)، III و IV تقسیم می‌شود.

مورد این گزارش پسر بچه ۸ ساله‌ای است که گرفتار استوژنزیس ایمرفکتا نوع III (زیرگروه B) است. بررسی این خانواده توارث اتوزمی مغلوب آن را به خوبی نشان می‌دهد. بیمار دارای استخوانهای شکننده به ویژه در دستها، پاها و دنده‌هاست. اندامهای تحتانی و فوقانی خمیدگیهای متعدد و پاهای به طرف داخل انحنا دارند. سر بیمار بزرگ، چشمها آگزوفتالمیک و آنتی‌منگولونید هستند. رشد ذهنی و ظاهری بیمار با سن تقویمی او مطابقت می‌کند. پدر و مادر بیمار خوبشاوند (دختر خاله - پسر خاله) و سالم هستند.

Vrolik و Lobstein syndrome

این سندرم یک اختلال ژنتیکی است که در اثر نقص در شکل‌پذیری استخوانها به وجود می‌آید و به دو شکل اتوزمی غالب و مغلوب به ارث می‌رسد. فراوانی وقوع آن یک مورد در هر ۲۰۰۰۰ تولد تخمین زده می‌شود(۲). از نظر بالینی مشخصه ثابت این سندرم شکنندگی استخوانها، گاهی همراه با سختینه (اسکلرای) آبی رنگه افت شنوایی و ناراحتی قلبی می‌باشد(۷۵).

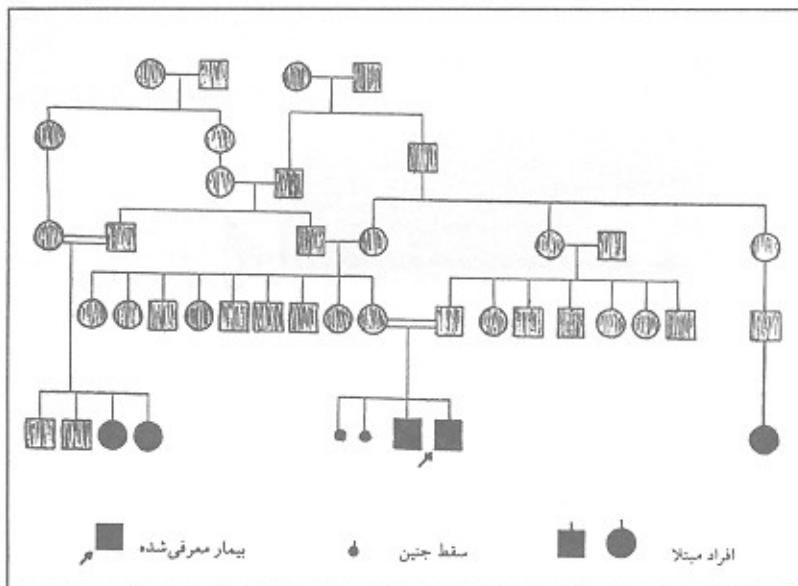
شرح حال بیمار

صابر ف. پسر بچه ۸ ساله‌ای است به وزن ۱۰ کیلوگرم، با قد ۷۳ سانتی‌متر و دور سر ۵۸ سانتی‌متر. اندامهای تحتانی و فوقانی وی خمیدگیهای متعدد و پاهای به طرف داخل انحنا دارند. استخوانها نازک و ظریف به نظر می‌رسند. سر بزرگ، چشمها آگزوفتالمیک و آنتی‌منگولونید هستند.

واژه‌های کلیدی استوژنزیس ایمرفکتا - کلاژن - ژنتیک بالینی - ایران

مقدمه

اولین بار در سال ۱۸۴۰ واژه استوژنزیس ایمرفکتا (Osteogenesis imperfecta) به معنی استخوانی شدن ناقص توسط Vrolik برای این بیماری به کار برده شد. از نامهای دیگری نیز برای این بیماری استفاده می‌شود مانند بیماری



شکل ۱ - دودمان بیمار مبتلا به استوژنزیس ایمرفکتا

اسیدهای آمینه تفاوت دارد (آلفا ۲).

ژن کدکننده زنجیره آلفا ۱ در کلاژن نوع ۱ تا IV به نام COL1A1 روی کروموزوم 17q21-22 قرار دارد. این زنجیره همچنین توسط ژن‌های COL2A1 بر روی کروموزوم 12q13-14، COL2A1 بر روی کروموزوم 2q31-22 و COL4A1 بر روی کروموزوم 13q33-34 کد می‌شوند. ژن کدکننده زنجیره آلفا ۲ برای کلاژن نوع 1 و IV به نام COL1A2 و COL4A2 می‌باشد که به ترتیب روی کروموزوم 7q21-22 و 13q33-34 قرار دارند (۳). تفاوت در اسیدآمینه زنجیره آلفا ۱ منجر به ساخته شدن ۴ نوع متفاوت کلاژن (نوع 1 تا IV) می‌شود. هر زنجیره خود از سه نوع اسیدآمینه مختلف (Gly, X, Y) تشکیل شده است. اولین اسیدآمینه همیشه Gly است. دومین و سومین اسیدآمینه می‌تواند پرولین و لیزین یا هیدروکسی پرولین و هیدروکسی لیزین باشد. ۵۶٪ از کل موتاسیون‌ها در اسیدآمینه گلیسین رخ می‌دهد که باعث تغییر در هلیکس سه‌تایی (Triple helical region) کلاژن می‌شود (۷).

استئوژنزیس ایمپرکتا نوع ۱

و فور: فراوانی این نوع یک مورد در ۲۰۰۰۰ تا ۴۰۰۰۰ تولد است (۱۱).

توارث: توارث در این سندرم اتوزمی غالب یا پترانس متفاوت است. ۹۰٪ بیماران که در این گروه جای دارند دارای موتاسیون در ژن‌های COL1A1 و COL1A2 می‌باشند (۸).

پاتوژنز: در این بیماران پروکلاژن ۱ نصف مقدار طبیعی تولید می‌شود که ناشی از جهش در یکی از دو آلل ژن COL1A1 یا COL1A2 (هتروزیگوت) است و منجر به عدم ساخت زنجیره کلاژن آلفا ۱ می‌شود. علاوه بر آن بعضی از جهش‌ها موجب تغییر در اسیدآمینه گلیسین در ناحیه هلیکس سه‌تایی می‌شوند (۱۲، ۱۳).

علامه بالینی: شکستگی استخوانی ممکن است از همان ابتدای تولد یک سال بعد از تولد و یا زمانی که بچه شروع به راه رفتن می‌کند شروع شود (۱۶). تغییر شکلی که در اندامها دیده می‌شود ناشی از شکستگی‌هاست. ناهنجاریهایی از قبیل نزدیکی شدن دو زانو به هم (Genu valgum) و صافی کف پا در این بیماران شایع است. انحنای در استخوانهای ران، درشت نی، نازک نی و استخوانهای دست دیده می‌شود. در بعضی از بیماران ممکن است کیفوسکولیوز (گوزپشتی همراه با انحنای طرفی ستون مهره‌ها) به درجات شدید هم دیده شود. قوز (Gibbus) به تنهایی در بالغین شایع است. این دو حالت در بچه‌ها به ندرت دیده می‌شوند. مفاصل به خصوص در دستها و پاها قابلیت انعطاف زیادی دارند. در دوران بلوغ بهبودی خود به خودی در میزان شکستگیها دیده می‌شود (۵).

طول عمر بیماران طبیعی است و این بیماری معمولاً کشنده نیست (۴).

سختینه این بیماران به شدت آبی رنگ است ۱۶٪ مشکل شنوایی به ندرت در بیماران زیر ۱۰ سال دیده می‌شود ولی تا سن ۵۰ سالگی ۱۰۰٪ آنان دچار مشکلات شنوایی می‌شوند و در ۴۰٪ موارد این مشکل شدید است (۴).

مشاوره ژنتیکی و تشخیص قبل از تولد: اگر یکی از والدین به این بیماری مبتلا و دیگری سالم باشد احتمال ابتلا در فرزندان آنان ۵۰٪ است. در تشخیص پیش از تولد علاوه بر روش سونوگرافی و آنالیز مایع آمنیوتیک می‌توان آزمایشهای ژنتیک مولکولی جهت غربالگری موتاسیون در ژن‌های COL1A1 و COL1A2 را نیز به کار برد (۱۶).

استئوژنزیس ایمپرکتا نوع II

و فور: فراوانی این نوع بیماری ۱ مورد در ۵۵۰۰۰ تولد است (۱۳).

این سندرم از نظر بالینی و بیوشیمیایی هتروژن است و سه زیرگروه برای آن در نظر گرفته شده است که A، B و C نام دارند و از نظر بالینی، پیش‌آگهی و ژنتیک

رشد جسمی و ذهنی بیمار با سن او مطابقت می‌کند. با توجه به یافته‌های بیماری استئوژنزیس ایمپرکتا نوع II تشخیص داده می‌شود.

پدر بیمار ۴۲ ساله، مادر ۳۶ ساله، خویشاوند (دخترخاله - پسرخاله) هستند. بیمار حاصل حاملگی چهارم مادر است. حاملگی اول در ۲ ماهگی و حاملگی دوم در ۴ ماهگی سقط شده‌اند.

در حاملگی سوم یک پسر مبتلا به هیدروسفالی به دنیا آمده که در ۷/۵ سالگی بر اثر سرخک فوت شده است. این بیماری در اقوام دورتر نیز دیده شده است. بررسی خانوادگی بیمار مورد گفتگو احتمال توارث اتوزمی نهفته را مطرح می‌کند (شکل ۱).

بحث

بیماری استئوژنزیس ایمپرکتا به چهار گروه اصلی تقسیم می‌شود (۲، ۵).

اختلال بنیادی در سنتز، ترشح و یا عملکرد کلاژن است که بافتهای پیوندی استخوان، سختینه چشم، گوش داخلی، پوسته بندینه (رباط)، زردپی، فاسیا و در پیچه‌های قلب را گرفتار می‌سازد (۱۰، ۸).

تشخیص پیش از تولد در سه ماهه دوم حاملگی با تعیین میزان پروپیتید پروکلاژن در مایع آمنیوتیک انجام می‌گیرد. غلظت بالای پروپیتید در مایع آمنیوتیک به میزان ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ برابر افراد نرمال نشان‌دهنده مبتلا بودن جنین به این بیماری است (۲۵، ۳، ۱). علاوه بر این تشخیص پیش از تولد بیماری در جنین نیز از همین زمان با سونوگرافی تأیید می‌شود (۲، ۳).

ژن‌درمانی این بیماری مشکلات فنی زیادی به همراه دارد ولی با کمک این تکنیک می‌توان افزایش سنتز کلاژن را در نوع بیماری که فرم ضعیفتر آن است و نیز تصحیح موتاسیون‌ها را در فرم شدیدتر آن باعث شد (۵).

چون اختلال اولیه در این بیماری غیرطبیعی بودن رشته‌های کلاژن است ذکر مطالبی در باره ساختمان و انواع رشته‌های کلاژن بی‌فایده نخواهد بود.

رشته‌های کلاژن

کلاژن یکی از فراوان‌ترین پروتئین‌ها در پستانداران است و در حدود ۱/۳ از وزن بدن آنان را تشکیل می‌دهد (۱). این ماده پروتئینی خاصیت چسبندگی دارد. رشته‌های کلاژن دارای بیش از ۱۰ نوع مختلف هستند و در ساختمان زردپی، عضلات، پوسته استخوان، غضروف و غشاء پایه (Basal layer) وجود دارند. انواع رشته‌های کلاژن به شرح زیرند:

کلاژن نوع ۱: به‌طور کلاسیک هروقت صحبت از رشته کلاژن می‌شود منظور همین نوع آن است و این فراوان‌ترین رشته‌های است که در ساختمان بافتهای همبند زردپی، عضلات، سختینه، پوسته استخوان، عاج دندان و غیره به‌کار می‌رود.

کلاژن نوع ۲: بیشتر در ساختمان غضروف دیده می‌شود.

کلاژن نوع ۳: احتمالاً همان رشته ریزتورینه (Reticular) است و معمولاً همراه با کلاژن نوع ۱ در ساختمان بافتها وجود دارد.

کلاژن نوع ۴: در ساختمان پرده‌های جنینی، ساختمان رگهای خونی و غیره به‌کار رفته است.

ساختمان مولکولی کلاژن: هر تار کلاژن از تعدادی نشانگر مولکول به نام Tropocollagen (به‌معنای قابل تبدیل به کلاژن) به‌طول ۲۸۰ و عرض ۷/۵ نانومتر ترکیب یافته است. تریوکلاژن به‌سهم خود مرکب از سه زنجیره پلی‌پپتیدی است که به نام زنجیره آلفا موسوم‌اند و به‌صورت ماریچی در هم بافته شده‌اند. دو عدد از این زنجیره‌ها مشابهند (آلفا ۱) و زنجیره دیگر از لحاظ

تفاوت‌هایی باهم دارند(۲۳،۲۴).

توارث: در زیرگروه A توارث به‌شکل انوزومی غالب است و در زیرگروه‌های B و C به‌صورت انوزومی مغلوب.

پاتوژنز: تغییرات توربوپاتولوژیکی و نابجایی ژنی در سیستم اعصاب مرکزی این بیماران دیده می‌شود. جهش در ژن COL2A1 هتروژن بوده شامل جهش‌های نقطه‌ای (Point mutation) یا کدگی (Deletion) در ژن کدکننده زنجیره پروآلفا ۱ یا پروآلفا ۲ می‌باشد. کاهش شدید کلاژن منجر به‌ضعف ساختمانی استخوان و پوست می‌شود و استخوانها تحت کشش عضلات در داخل رحم هم می‌شکنند(۲).

علایم بالینی: زیرگروه A: بچه‌های مبتلا اغلب نارس هستند و وزن تولد آنها ۵۰٪ وزن طبیعی است. ۲۰٪ این نوزادان مرده به‌دنیا می‌آیند و ۹۰٪ بچه‌هایی که زنده متولد شده‌اند در همان ساعات یا روزهای اول عمر می‌میرند(۲).

در این بیماران سختینه آبی رنگ، اندامها به‌شدت کوتاه و زلوبه‌دار و دارای انحناء است. سینه کوچک و جمجمه بزرگ است و تغییرات عروقی در دستگاه اعصاب مرکزی دیده می‌شود(۲۶).

زیرگروه B: بیماران این زیرگروه مشابه‌بیماران زیرگروه قبلی هستند اما مرگ آنها بر اثر نارسایی تنفسی رخ می‌دهد. بقا برای چند هفته یا چند ماه و حتی چند سال نیز گزارش شده است. در رادیوگرافی، دنده‌های این بیماران کوتاه و استخوانهای دراز همانند زیرگروه A پهن و خمیده هستند(۳).

زیرگروه C: این بیماری نادر است. تمام بچه‌ها در همان دوران جنینی یا کمی بعد از تولد می‌میرند. در رادیوگرافی، استخوان ران زلوبه دار و غیرطبیعی است. در استخوانهای جمجمه و صورت کالسیفیکاسیون بی‌نهایت کم است(۲۳).

استئوژنریس ایمپرکتا نوع III

وقور: فراوانی بیماری ۱ مورد در ۶۰۰۰۰ تولد است(۳۳).

توارث: ابتلای برادران و خواهران و نیز خویشاوندی والدین اشاره به‌انوزومی مغلوب بودن این سندرم دارد. شکل توارث انوزومی غالب نیز برای این نوع گزارش شده است(۲۲،۱۴).

پاتوژنز: اختلال بیوشیمیایی در این بیماری جهش در ژن کلاژن است که ساختمان زنجیره آلفا ۲ را تحت تأثیر قرار می‌دهد(۲۰). ولی با استفاده از کلوشر (بروب) ژن‌های COLIA1 و COLIA2 نشان داده شده است که در بعضی از بیماران این ژن‌ها سالمند. بنابراین احتمال دارد ژن‌های دیگری که مسئول تغییر دادن (Modification) و ترشح کلاژن هستند دچار جهش و موجب ایجاد این بیماری شده باشند.

علایم بالینی: افراد مبتلا در زمان تولد دارای استخوانهای شديداً شکننده هستند و شکستگی‌های متعدد در آنان موجب بد شکلی اسکلت شده است. فراوانی ناراحتی‌های قلبی و نقص در تشکیل دندانها (Dentinogenesis imperfecta) در ۸۰٪ از بیماران پیش می‌آید(۱۸). این نوزادان قد و وزن تولد طبیعی دارند. شکستگی‌ها اگر از زمان تولد شروع نشده باشند معمولاً در سال اول عمر اتفاق می‌افتند(۲۳).

در تمام بچه‌ها رشد قدی ضعیف و ۳۰٪ پایین تر از حد نرمال است(۱۸). کیفوسکلوز در بچگی شروع و با گذشت زمان شدیدتر می‌شود. در زمان تولد استخوان ران پهن و درشتنی زلوبه‌دار است(۳۳).

سختینه چشم در زمان تولد آبی رنگ است ولی با گذشت زمان از شدت رنگ آن کاسته می‌شود. این بیماری معمولاً کشنده نیست. در موارد نادر مرگ بیمار ناشی از شکستگی‌های شدید استخوانی، تغییر شکل اسکلت مثل ایجاد کیفوسکلوز، هیپرتانسیون ریوی و نارسایی قلبی است(۲۲،۱۸،۱۳).

استئوژنریس ایمپرکتا نوع IV

وقور: فراوانی بیماری ۱ مورد در ۲۰۰۰۰ تا ۵۰۰۰۰ تولد است.

توارث: توارث این نوع به‌صورت انوزومی مغلوب است(۳۳،۱۰).

پاتوژنز: مطالعات بیوشیمیایی و استفاده از کلوشر ژن‌های COLIA2 و COLIA1 نشان داده است که این بیماری در اثر جهش در ژن COLIA2 ایجاد می‌شود(۱۱). این جهش موجب کاهش تشکیلات هلیکس سه‌تایی رشته کلاژن شده پایداری و مقدار کلاژن لازم برای استحکام استخوانها کاهش پیدا می‌کند.

حذف سه جفت باز در ژن COLIA1 نیز گزارش شده است(۱۰).

علایم بالینی: سن شروع شکستگی استخوانها متفاوت است ولی در ۲۵٪ افراد در زمان تولد شروع می‌شود. انحنای مشخص اندامهای تحتانی در زمان تولد تنها نمای بالینی این بیماری است. همانند استئوژنریس ایمپرکتای نوع ۱ بهبودی خود به‌خودی در این بیماران دیده می‌شود ولی بیشتر افراد کوتاه‌قد باقی می‌مانند(۳).

در رادیوگرافی وجود استئوپنی در استخوانها دیده می‌شود. ولی میزان استئوپنی و شکستگی‌های استخوانی به‌شدت استئوژنریس ایمپرکتای نوع ۲ نیست.

سختینه چشم بیماران در ابتدا آبی‌رنگ است ولی با گذشت زمان کم‌رنگ می‌شود و در بالغین رنگ طبیعی به‌خود می‌گیرد. دنتینوژنریس در این بیماران شایع است(۱۸). ناشنوایی در نیمی از بیماران دیده می‌شود. مرگ بیماران به‌علت ابتلا به‌این بیماری نمی‌باشد(۳).

ABSTRACT

Osteogenesis Imperfecta: Report of a New Pedigree in Iran

D Farhud, MD, PhD, MG Tehran University of Medical Sciences, School of Public Health, Dept of Human Genetics

J Mohammadi-Asl, MSPH Ahvaz University of Medical Sciences, Dept of Biochemistry
Poupak Derakhshandeh, PhD Tehran University of Medical Sciences, School of Public Health, Dept of Human Genetics

Key words: Osteogenesis imperfecta, Collagen anomaly, Genetic disease, Iran

Osteogenesis imperfecta is a heterogeneous genetic disorder and is inherited as an autosomal dominant or autosomal recessive trait. The primary defect lies in the mutation of genes that encode type 1 collagen. Organs bearing connective tissue such as bone, sclerae, inner ear, skin, ligaments, tendons, and fasciae are involved. With respect to clinical, biochemical and inheritance characteristics, this disorder is divided into 4 groups (OI I, OI II, OI III, and OI IV). The clinical fea-

ture consists of mainly fragile bones with or without blue sclerae and deafness.

In report an 8-year old boy is presented with a pedigree suggesting an autosomal recessive type of inheritance in whom with respect to clinical feature, osteogenesis type IIB is diagnosed.

1. Ablin DS: Osteogenesis imperfecta: a review. *Can Assoc Radiol J* 49(2): 110-23, 1998
2. Passarge E: Collagen. In: *The Genetics*. Pp 314-6. Georg Thieme, Stuttgart 1994
3. Berge LN, Marton V, Tranebjaerg L et al: Prenatal diagnosis of osteogenesis imperfecta. *Acta Obstet Gynecol Scand* 74(4): 321-3, 1995
4. Garresten AJ, Cremers CW, Huygen PL: Hearing loss (in non-operated ears) in relation to age in osteogenesis imperfecta type I. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 106(7 Pt 1): 575-82
5. Kocher MS, Shapiro F: Osteogenesis imperfecta. *J Am Acad Orthop Surg* 6(4): 225-36, 1998
6. Korkko J, Ala-Kokko L, De-Paepe A et al: Analysis of the COL1A1 and COL1A2 genes by PCR amplification and scanning by conformation-sensitive electrophoresis identifies only COL1A1 mutations in patients with osteogenesis imperfecta type I: identific of common sequences of null-allele mutations. *Am J Hum Genet* 62(1): 98-110, 1998
7. Kuivaniemi H, Tromp G, Prokop DJ: Mutations in fibrillar collagens (types I, II, III, IV, and IX), fibril associated collagen (type IX), and network forming collagen (type X) cause a spectrum of diseases of bone, cartilage, and blood vessels. *Hum Mutat* 9(4): 300-15, 1997
8. Luder HU, van Waes H, Raghunath M et al: Mild dental findings associated with severe osteogenesis imperfecta due to a point mutation in the alpha 2(1) collagen gene demonstrate different expression of the genetic defect in bone and teeth. *J Craniofac Genet Dev Biol* 16(3): 156-3, 1996
9. Lund AM, Schwartz M, Skovby F: Variable clinical expression in a family with OI type IV. *Hum Genet* 07(3): 287-90, 1996
10. Lund AM, Skovby F, Schwartz M: Deletion of a Gly-Pro-Pro repeat in the pro-alpha 2(1) chain of procollagen I in a family with dominant osteogenesis imperfecta type IV. *Hum Genet* 97(3): 283, 1996
11. Lund AM, Skovby F, Schwartz M: (G586V) substitutions in the alpha 1 and alpha 2 chains of collagen I: effect of alpha chain stoichiometry on the phenotype of osteogenesis imperfecta? *Hum Mutat* 98(5): 431-6, 1997
12. McAllion SJ, Paterson CR: Causes of death in osteogenesis imperfecta. *J Clin Pathol* 49(8): 627-30, 1996
13. McKusick VA: *Mendelian Inheritance in Man*. 9th ed. John Hopkins University Press, Baltimore 1990
14. Moriwake T, Seino Y: Recent progress in diagnosis and treatment of osteogenesis imperfecta. *Acta paediatr Jpn* 39(4): 521-7, 1997
15. Mundlos S, Chan D, Weng YM et al: Multi exon deletions in the type I collagen COL1A2 gene in osteogenesis imperfecta type IB. Molecules containing the shortened alpha 1 chains show differential incorporation into the bone and skin extracellular matrix. *J Biol Chem* 271: 21068-74, 1996
16. Mymel T, Christensen O, Lunde P: Cardia manifestations in osteogenesis imperfecta. A case report and therapeutic implications. *Tidsskr Nor Laegeforen* 117(4): 519-20, 1997
17. O'Connell AC, Marini JC: Evaluation of oral problems in an osteogenesis imperfecta population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endoc* 87(2): 189-96, 1999
18. Ogilvie-Harris DJ, Khazim R: Tendon and ligament injuries in adults with osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Br* 77(1): 166, 1995
19. Pereira RF, Hume EL, Halford KW et al: Bone fragility in transgenic mice expressing a mutated gene for type I procollagen (COL1A1) parallels the age-dependent phenotype of human osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 10(12): 1837-43, 1995
20. Rose NJ, McKay K, Byers PH et al: A Gly238Ser substitution in the alpha 2 chain of type 1 collagen results in osteogenesis imperfecta type III. *Hum Genet* 95(2): 315-8, 1995
21. Silence DO, Barlow KK, Cole WG et al: Osteogenesis imperfecta type III. Delineation of the phenotype with reference to genetic heterogeneity. *AM J Genet* 23(3): 821-32, 1986
22. Silence DO, Barlow KK, Garber AD et al: Osteogenesis imperfectat type II: delineation of the phenotype with reference to genetic heterogeneity. *Am J Med Genet* 17: 407-23, 1984
23. Thompson EM, Young ID, Hall CM et al: Recurrence risk and prognosis in severe sporadic osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 24: 390-405, 1987
24. Tonsong T, Wanapirak C, Sirianguk S: Prenatal diagnosis of osteogenesis imperfecta type II. *Int J Gynaecol Obstet* 61(1): 33-8, 1998
25. Verkh Z, Russel M, Miller CA: Osteogenesis imperfecta type II: microvascular changes in the CNS. *Clin Neuropathol* 14(3): 154-8, 1995
26. Wong RS, Follis FM, Shively BK et al: Osteogenesis imperfecta and cardiovascular diseases. *Ann Thorac Surg* 60(5): 1439-43, 1995