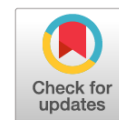


УДК 616.71-007.157-053.2-07

DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS114730>

Оригинальное исследование



## Принципы дифференциальной диагностики ахондроплазии и псевдоахондроплазии

Т.В. Маркова<sup>1</sup>, В.М. Кенис<sup>2, 3</sup>, Е.В. Мельченко<sup>2</sup>, Д.А. Решиков<sup>4</sup>, А.Э. Алиева<sup>1</sup>, Д.В. Осипова<sup>1</sup>, Л.А. Бессонова<sup>1</sup>, Т.С. Нагорнова<sup>1</sup>, Н.Н. Вассерман<sup>1</sup>, Н.Ю. Огородова<sup>1</sup>, О.А. Щагина<sup>1</sup>, Е.Л. Дадали<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова, Москва, Россия;

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>4</sup> Российская детская клиническая больница Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

**Обоснование.** Ахондроплазия и псевдоахондроплазия — наследственные системные скелетные дисплазии, характеризующиеся определенным сходством клинических проявлений, но с различными этиопатогенетическими механизмами. Для их молекулярно-генетической диагностики применяют разные способы. Общие фенотипические особенности этих заболеваний часто затрудняют их дифференциальную диагностику при клиническом осмотре пациентов, планировании ДНК-диагностики, своевременное выявление нейрохирургических и ортопедических осложнений.

**Цель** — определить дифференциально-диагностические критерии ахондроплазии и псевдоахондроплазии и оптимизировать стратегию их молекулярно-генетической диагностики.

**Материалы и методы.** Проведено комплексное обследование 76 детей из 74 неродственных семей в возрасте от 1 мес. до 18 лет с фенотипическими признаками ахондроплазии и псевдоахондроплазии. Для уточнения диагноза использовали генеалогический анализ, данные анамнеза, клиническое обследование, неврологический осмотр по стандартной методике, рентгенографию. Молекулярно-генетическое подтверждение диагноза заболеваний осуществляли путем поиска частых мутаций в гене *FGFR3*, оценки количества GAC-повторов, локализованных в экзоне 13 гена *COMP*, и секвенированием нового поколения таргетной панели, состоящей из 166 генов, ответственных за развитие наследственной скелетной патологии.

**Результаты.** На основании сравнительного анализа особенностей фенотипических характеристик пациентов с ахондроплазией и псевдоахондроплазией уточнены критерии их дифференциальной диагностики. При ахондроплазии ведущими признаками были диспропорциональный нанизм с рождения, макрокrania и лицевые дизморфии, которые нехарактерны для псевдоахондроплазии. Существенное значение в дифференциальной диагностике псевдоахондроплазии имеют специфические рентгенологические особенности, которые необходимо учитывать при направлении пациентов на молекулярно-генетический анализ. Подтверждено наличие мажорной мутации с.1138G>A в гене *FGFR3* у абсолютного большинства пациентов с ахондроплазией, а у 27 % пациентов с псевдоахондроплазией обнаруживали делецию повтора GAC в гене *COMP* (с.1417\_1419del). На основании полученных результатов сделано заключение о целесообразности первоочередного анализа этих двух мутаций в генах *FGFR3* и *COMP*. При отсутствии искомым мутаций диагностический поиск следует продолжить с помощью таргетной панели генов, состоящей из 166 генов, ответственных за развитие наследственной скелетной патологии или полное секвенирование экзона.

**Заключение.** Анализ клинико-рентгенологических и молекулярно-генетических характеристик в выборках пациентов с ахондроплазией и псевдоахондроплазией в совокупности с изучением литературных данных позволил уточнить дифференциально-диагностические критерии этих заболеваний и оптимизировать алгоритм их молекулярно-генетической диагностики.

**Ключевые слова:** ахондроплазия; псевдоахондроплазия; ген *FGFR3*; ген *COMP*.

### Как цитировать:

Маркова Т.В., Кенис В.М., Мельченко Е.В., Решиков Д.А., Алиева А.Э., Осипова Д.В., Бессонова Л.А., Нагорнова Т.С., Вассерман Н.Н., Огородова Н.Ю., Щагина О.А., Дадали Е.Л. Принципы дифференциальной диагностики ахондроплазии и псевдоахондроплазии // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. 2023. Т. 11. № 1. С. 17–28. DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS114730>

Рукопись получена: 19.11.2022

Рукопись одобрена: 20.02.2023

Опубликована: 31.03.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS114730>

Original Study Article

# Principles of the differential diagnosis of achondroplasia and pseudoachondroplasia

Tatiana V. Markova<sup>1</sup>, Vladimir M. Kenis<sup>2,3</sup>, Evgenii V. Melchenko<sup>2</sup>, Dmitry A. Reshchikov<sup>4</sup>, Aynur E. Alieva<sup>1</sup>, Darya V. Osipova<sup>1</sup>, Liudmila A. Bessonova<sup>1</sup>, Tatiana S. Nagornova<sup>1</sup>, Natalya N. Vasserman<sup>1</sup>, Natalya Yu. Ogorodova<sup>1</sup>, Olga A. Shchagina<sup>1</sup>, Elena L. Dadali<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

<sup>4</sup> Russian Children's Clinical Hospital of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

**BACKGROUND:** Achondroplasia and pseudoachondroplasia are hereditary systemic skeletal dysplasias characterized by a certain similarity of clinical manifestations; however, they have different etiopathogenetic mechanisms and confirmation methods for molecular genetic diagnosis. Their common phenotypic features often make differential diagnosis difficult during the clinical examination of patients, planning DNA diagnostics, and appropriate time detection of neurosurgical and orthopedic complications.

**AIM:** This study aimed to identify differential diagnostic criteria for achondroplasia and pseudoachondroplasia and optimize the strategy for their molecular genetic diagnosis.

**MATERIALS AND METHODS:** A comprehensive examination of 76 children from 74 unrelated families aged 1 month to 18 years with phenotypic signs of achondroplasia and pseudoachondroplasia was conducted. To clarify the diagnosis through genealogical and amnestic analysis, clinical and neurological examination data according to the standard method and radiographic data were used. Molecular genetic confirmation of diseases was conducted by searching for hotspot mutations in the *FGFR3* gene, assessing the number of GAC repeats located in exon 13 of the *COMP* gene, and new-generation sequencing of the target panel consisting of 166 genes responsible for hereditary skeletal pathology.

**RESULTS:** Based on a comparative analysis of the specific phenotypic characteristics, the criteria for the differential diagnosis of achondroplasia and pseudoachondroplasia were identified. The leading signs of achondroplasia are disproportionate nanism from birth, macrocrania, and facial dysmorphism, which are not specific to pseudoachondroplasia. Certain radiological features are essential in the differential diagnosis of pseudoachondroplasia, which should be considered when referring to patients for molecular genetic analysis. A deletion of the GAC repeat c.1417\_1419del in the *COMP* gene was identified in 27% of patients with pseudoachondroplasia. Thus, the analyses of these two mutations in *FGFR3* and *COMP* were conducted first. In the absence of target mutations, further diagnostic search should be continued with a target panel consisting of 166 genes responsible for hereditary skeletal pathology or whole-exome sequencing.

**CONCLUSIONS:** The analysis of the clinical, radiological, and molecular genetic characteristics of patients with achondroplasia and pseudoachondroplasia, together with the literature data analysis, made it possible to clarify the differential diagnostic criteria for these diseases and optimize the algorithm for their molecular genetic diagnosis.

**Keywords:** achondroplasia; pseudoachondroplasia; *FGFR3* gene; *COMP* gene.

## To cite this article:

Markova TV, Kenis VM, Melchenko EV, Reshchikov DA, Alieva AE, Osipova DV, Bessonova LA, Nagornova TS, Vasserman NN, Ogorodova NYU, Shchagina OA, Dadali EL. Principles of the differential diagnosis of achondroplasia and pseudoachondroplasia. *Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery*. 2023;11(1):17–28. DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS114730>

Received: 19.11.2022

Accepted: 20.02.2023

Published: 31.03.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS114730>

原创研究

## 软骨发育不全和假性软骨发育不全的鉴别诊断原则

Tatiana V. Markova<sup>1</sup>, Vladimir M. Kenis<sup>2,3</sup>, Evgenii V. Melchenko<sup>2</sup>, Dmitry A. Reshchikov<sup>4</sup>,  
Aynur E. Alieva<sup>1</sup>, Darya V. Osipova<sup>1</sup>, Liudmila A. Bessonova<sup>1</sup>, Tatiana S. Nagornova<sup>1</sup>,  
Natalya N. Vasserman<sup>1</sup>, Natalya Yu. Ogorodova<sup>1</sup>, Olga A. Shchagina<sup>1</sup>, Elena L. Dadali<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopaedics and Trauma Surgery, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

<sup>4</sup> Russian Children's Clinical Hospital of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

**论证。**软骨发育不全和假性软骨发育不全是遗传性系统性骨骼发育不良，其临床表现有某些相似之处，但病因机制不同。分子遗传学诊断采用多种方法。这些疾病具有共同的表型特征，在对患者进行临床检查、DNA诊断计划以及及时发现神经外科和骨科并发症时，往往会使鉴别诊断复杂化。

**目的。**该研究旨在确定软骨发育不全和假性软骨发育不全的鉴别诊断标准，并优化其分子遗传学诊断策略。

**材料与方**法。对来自74个无亲属关系家庭的76名年龄在1个月至18岁之间有软骨发育不全和假性软骨发育不全表型体征的儿童进行了全面检查。通过家谱分析、病史资料、临床检查、按照标准方法进行的神经系统检查和放射学检查来明确诊断。通过寻找表皮生长因子受体3 (*FGFR3*) 基因的频繁突变、估算位于*COMP*基因第13外显子中的GAC重复序列的数量，以及对由166个导致遗传性骨骼病变的基因组成的新一代靶向面板进行测序，对疾病诊断进行了分子遗传学确认。

**结果。**通过对比分析软骨发育不全与假性软骨发育不全患者的表型特征，明确了它们的鉴别诊断标准。在软骨发育不全症中，主要特征是出生时就不成比例的侏儒症、巨颅症和面部畸形，这与假性软骨发育不全症的特征不符。特定的放射学特征对于假性软骨发育不全的鉴别诊断具有重要意义，在转诊患者进行分子遗传学分析时应加以考虑。经证实，绝大多数软骨发育不全患者的*FGFR3*基因中存在c.1138G>A的重大突变。在27%的假性软骨发育不良患者中，检测到*COMP*基因中的GAC重复缺失(c.1417\_1419del)。基于这些结果，我们得出结论，最好优先分析*FGFR3*和*COMP*基因中的这两个突变。如果没有找到突变基因，则应继续进行诊断搜索，使用由166个导致遗传性骨骼病变的基因组成的目标基因面板或完整的外显子组测序。

**结论。**通过对软骨发育不全和假性软骨发育不全患者样本的临床、放射学和分子遗传学特征进行分析，并结合对文献数据的研究，我们得以明确这些疾病的鉴别诊断标准，并优化其分子遗传学诊断算法。

**关键词：**软骨发育不全；假性软骨发育不全；*FGFR3*基因；*COMP*基因。

### 引用本文：

Markova TV, Kenis VM, Melchenko EV, Reshchikov DA, Alieva AE, Osipova DV, Bessonova LA, Nagornova TS, Vasserman NN, Ogorodova NYu, Shchagina OA, Dadali EL. 软骨发育不全和假性软骨发育不全的鉴别诊断原则. *Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery*. 2023;11(1):17–28. DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS114730>

收到: 19.11.2022

接受: 20.02.2023

发布日期: 31.03.2023

## 理由

软骨发育不全 (achondroplasia) 和假性软骨发育不全 (pseudoachondroplasia) 是骨骼发育不良中的遗传性疾病, 其临床表现具有一定的相似性, 但病因病理机制不同。这些疾病的发病率也各不相同。每25000至30000人中就有一例软骨发育不全, 而在假性软骨发育不全每60000人中就有一例假性软骨发育不全[1, 2]。这两种疾病都是常染色体显性遗传, 大多数病例为散发性遗传[3]。这种疾病的表型表现以根瘤性肢体短缩、肢体畸形、腕畸形、关节活动度低和肌肉张力低下导致的不成比例的肢体畸形为特征[2, 3]。在大多数同时患有软骨发育不全和假性软骨发育不全的患者中, 手部指间关节的过度活动会合并肘关节的伸展受限。在对患者进行临床检查和计划其他检查 (包括选择DNA确诊方法) 时, 这些共同的表型特征往往会使软骨发育不全和假性软骨发育不全的鉴别诊断复杂化。

97%以上的软骨发育不全病例是由位于染色体4p. 16.3上的*FGFR3*基因的c. 1138G>A突变引起的[4]。该基因的产物是成纤维细胞生长因子受体, 通过缩短细胞增殖期和加速细胞分裂末期, 对细胞增殖过程产生负面影响[5]。该基因主要在软骨细胞和神经元的膜上表达[6, 7]。

人们早在几个世纪前就知道有软骨发育不全患者, 而假性软骨发育不全则是由Pierre Maroteaux和Maurice Lamy于1959年首次进行了描述[8]。直到1995年, Briggs等人首次在假性软骨发育不全和多发性髌发育不良患者中发现了*COMP*基因突变, 才确定了该病的病因[9]。该基因位于染色体19p13.11, 包含19个外显子。它编码一种五聚糖蛋白, 属于血栓蛋白酶家族[10]。这种蛋白质最初是从软骨中分离出来的, 被定性为“低聚软骨基质蛋白”。它主要存在于关节软骨和管状骨生长板的增殖和肥大软骨细胞中, 这些细胞提供软骨骨化和关节软骨发育[11, 12]。在假性软骨发育不全患者中, 90%的突变位于第8-14号外显子, 该外显子编码一个由氨基酸残基组成的蛋白质结构域, 该结构域由八个连续的T3重复序列组成[13]。

因此, 对软骨发育不全和假性软骨发育不全进行分子遗传学确诊时需要采用不同的DNA分

析方法, 需要及时发现神经外科和骨科并发症, 并对大量软骨发育不全患者中危及生命的并发症采用手术矫治方法, 以及近年来已开发出针对该疾病的病理治疗方法, 因此有必要对代表软骨发育不全和假性软骨发育不全的疾病的表型和放射学特征进行全面分析。

该研究旨在确定软骨发育不全和假性软骨发育不全的鉴别诊断标准, 并优化其分子遗传诊断策略。

## 材料和方法

对来自74个无亲属关系家庭的76名年龄在1个月至18岁之间具有软骨发育不全和假性软骨发育不全表型体征的儿童进行了全面检查。为明确诊断, 采用了家谱分析、病史资料、临床检查、按照标准方法进行的神经系统检查以及心理情感领域的评估和放射学检查。软骨发育不全和假性软骨发育不全的分子遗传学确证是基于新一代靶向面板的测序结果, 该面板由166个导致遗传性骨骼病变的基因组成。DNA分析是在新一代Ion S5测序仪上进行的。样本制备采用了与后续测序相结合的超级多聚酶链反应技术。通过分析*COMP*基因(NM\_000095.3)外显子13互补序列引物扩增片段的长度多态性, 并通过聚丙烯酰胺凝胶电泳检测结果, 评估位于*COMP*基因(NM\_000095.3)外显子13的GAC重复拷贝数。为了寻找*FGFR3*基因(NM\_000142.5)的突变, 我们采用了等位基因特异性连接酶依赖性扩增法, 并通过聚丙烯酰胺凝胶电泳来观察结果。

根据生产商的标准方案, 使用DNAEasy试剂盒 (德国QiaGen公司) 从全血中分离基因组DNA。DNA和文库浓度在qubit2.0仪器上按照标准协议使用制造商提供的试剂 (qubit BR、qubit HS) 进行测量。使用基于目标DNA切片多重聚合酶链式反应的技术进行样品制备。新一代测序是在Ion Torrent S5测序仪上进行的, 平均覆盖率至少为80, 目标区域的覆盖率 $\geq 90-94\%$ 。使用<http://varnomen.hgvs.org/recommendations/DNA> (2.15.11版) 提供的命名法对确定的变异进行注释。测序数据使用Ion Torrent提供的标准自动算法进行处理。

为了估计已识别变体的总体频率,使用了来自1000 Genomes、ESP6500和The Genome项目的样本聚合数据库v2.1.1。使用OMIM数据库HGMD® Professional 2021.3致病变异数据库来评估这些变异的临床意义。根据对大规模并行测序方法获得的数据进行解释的国际建议来评估遗传变异[14]。

根据生产商的协议,在ABIPrism 3500xl仪器(Applied Biosystems公司)上通过直接自动Sanger测序验证了在探查者、兄弟姐妹和父母基

因分型中检测到的变异。根据COMP基因靶区参考序列选择引物序列。

使用世界卫生组织认可的图表对患者的人体测量参数和SDS评分进行评估。结果的统计处理使用标准统计软件包Statistica 10和Microsoft Excel。使用Student统计标准检验了两个研究人群之间的差异假设。平均值以 $M \pm SD$ 表示,其中M为平均值,SD为标准差。 $p < 0.05$ 的差异具有统计学意义。对于定性特征,则对指标(%)进行频率分析。

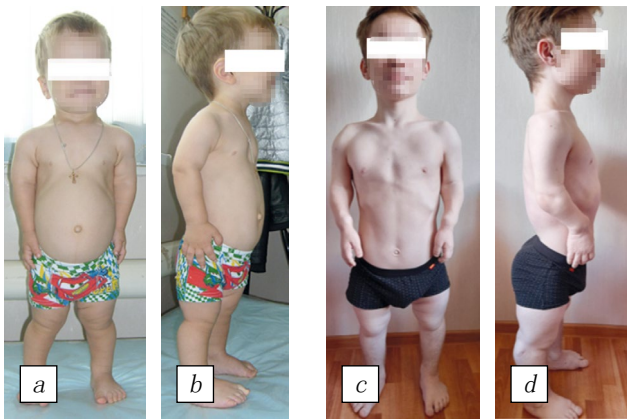
## 结果

为了确定软骨发育不全和假性软骨发育不全的鉴别诊断特征,我们分析了从出生1个月到18岁的软骨发育不全和假性软骨发育不全患者样本的表型、放射学和分子遗传特征。

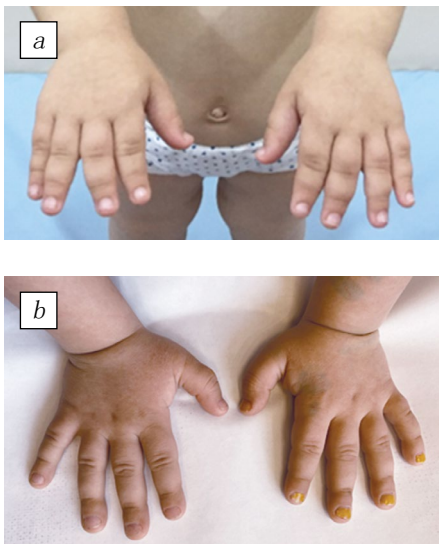
50名年龄在1个月到12岁之间的非亲属患者(16名男孩和34名女孩)被诊断出因FGFR3基因突变导致的软骨发育不全。96%的病例为散发性,4%的家庭是由父母一方遗传的。所有患者的表型表现都是在出生后立即发现的,但90%的病例是在怀孕二至三个月时通过胎儿超声波检查发现四肢管状骨缩短而怀疑患病的。出生时的平均身高为 $48.94 \pm 0.7$ 厘米(26%的新生儿低于世界卫生组织数据标准的中位数),头围为 $36.6 \pm 0.6$ 厘米(70%的新生儿超过2SD)。新生儿软骨发育不全的特征性临床症状是肌肉张力低下和胸廓缩小,其中20%的病例会导致呼吸紊乱,为控制呼吸紊乱,需要使用辅助通气;如果出现肺炎,则需要使用人工通气。

软骨发育不全患者的主要表型特征是不成比例的疝积、肢体短缩、巨颅症、囟门增大、前额外凸、面部中间三分之一扁平、鼻梁凹陷、鼻孔内陷的短鼻、胸廓狭窄、手指呈扇形三叉状的等畸形(图1和图2)。

随着年龄的增长,软骨发育不全患者的生长发育迟缓会明显加剧。小于一岁时,身高偏离年龄标准的范围为-0.51至-5.67(平均值为-3.02标准差),大于一岁时,身高偏离年龄标准的范围为-2.76至-6.66(平均值为-5.03标准差)。同时,软骨发育不全患者的头围值高于平均值: $+2.59SD (+0.7$ 至 $+6.65)$ 。所有软骨发育不全患者的早期运动发育都有延迟。他们中的



**图1.** 软骨发育不全(a, b)和假性软骨发育不全(c, d)患者的外观。这两名患者都有不成比例的发育迟缓、肢体短小、胸廓畸形、肘关节伸展不全、下肢畸形和肱骨半截畸形。仅在一名软骨发育不全患者中发现了大颅骨(脑颅骨增大、额顶骨尖突出)和面部畸形(中面部发育不良)



**图2.** 软骨发育不全(a)和假性软骨发育不全(b)患者手部外观。两名患者都被发现患有手足畸形。只有一名软骨发育不全的患者出现了等长指(手指长度相当)和三叉戟症状(手指的指骨分叉,二至三指的末节指骨和三至四指的末节指骨分叉更明显)

大多数在出生17个月后才具备独立行走的能力。95%的儿童在出生后的第一年就出现了胸腰椎过渡的动态后凸,这种情况在他们开始独立行走时逐渐减轻。典型的临床表现是双手指间关节活动过度,肘关节伸展受限;74%的患儿在一岁后出现小腿屈曲畸形,100%的患儿出现腰椎间盘突出(图3)。软骨发育不全患儿的脊柱X光片通常在出生后第一年就会显示胸腰椎后凸,并伴有明显的椎体顶端前楔,以及胸椎生理性后凸变平和腰椎前凸增加(见图3, a)。在假性软骨发育不全中,椎体骨突异常骨化,椎体前端形成舌状突起,腰椎前凸呈中度增加,这主要是由于肌无力,而不是结构性变化,如软骨发育不全(见图3, b)。

在7名软骨发育不全患儿(14%)中,脑部CT或磁共振成像显示有中度明显的外部-内部脑积水迹象,其中只有一名患儿的脑积水严重加重,需要在1岁3个月时进行脑室腹腔分流术。有13名儿童(占26%)在幼儿期发现枕骨大孔狭窄,并在颅椎交界处进行了手术减压。

确诊幼儿软骨发育不全的影像学特征包括:方形髌骨翼、扁平水平髌臼、坐骨切迹狭窄、腰椎转子间距变窄、短管状骨且骨骺适度扩张、股骨近端有放射性、肱骨畸形、腰椎转子间距变窄、短管状骨伴有适度的骨骺膨出、股骨近端有放射性畸形、肱骨畸形伴有三叉戟症状的影像学表现(图4)。这种放射学症状的基础是髌臼前部骨化,形成“小齿”。在X光片上坐骨切迹的皮质层、髌骨骨化部分的轮廓和髌臼穹顶形成的三个“齿状突起”清晰可见。

对98%的软骨发育不全患者进行分子遗传学分析的结果显示,在FGFR3基因的第1138位检测到鸟嘌呤对精氨酸或胞嘧啶的核苷酸替换:c.1138G>A(92%)或c.1138G>C(6%),从而导致蛋白质分子的第380位出现相同的精氨酸对甘氨酸的氨基酸替换(p.Gly380Arg)。在一名患儿中,发现了较罕见的核苷酸置换c.1123G>T(p.Gly375Cys),该置换曾在一名患者中出现过[15-17]。

假性软骨发育不全患者样本包括来自24个非亲属家庭的26名患者(11名男孩和15名女孩),年龄在1岁至18岁之间。在69%的病例中,患者是唯一患有该疾病的家庭成员,

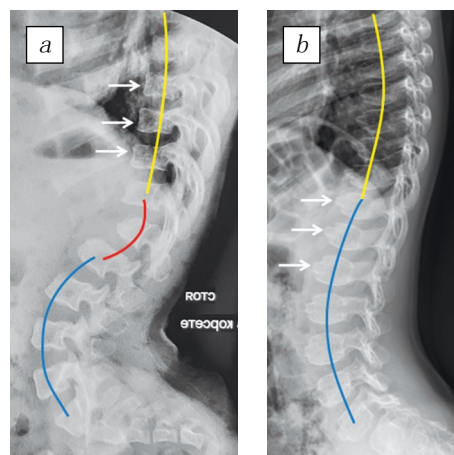


图3. 软骨发育不全(a)和假性软骨发育不全(b)患者胸椎和腰椎的侧位投影照片: a-椎体远端生理性骨化,椎体轮廓呈方形(白色箭头);胸椎后凸平滑(黄线),病理性胸腰椎后凸(红线),腰椎前凸增强(蓝线); b-椎体骨突异常骨化,椎体前部舌状突起(白色箭头);生理性胸椎后凸(黄线),腰椎前凸适度增加(蓝线)

在31%的病例中,观察到两代人中有一人患病。研究样本中的假性软骨发育不全患者在出生时没有明显的临床特征。新生儿的生长和头围参数符合正常值:平均身高为51.46±1.7厘米,头围为34.2±0.7厘米。假性软骨发育不全患者在1至3岁时就开始发病:在肌肉张力低下和关节活动过度的背景下,出现发育迟缓和弯腰(“鸭子样”)步态,行走时迅速疲劳,爬楼梯困难,15%的病例最初被认为是神经肌肉疾病。54%的患者出现关节痛,主要发生在下肢关节,这也是排除病因不明的关节炎或未分化结缔组织发育不良的原因。开始独立行走的平均年龄为1岁2个月。

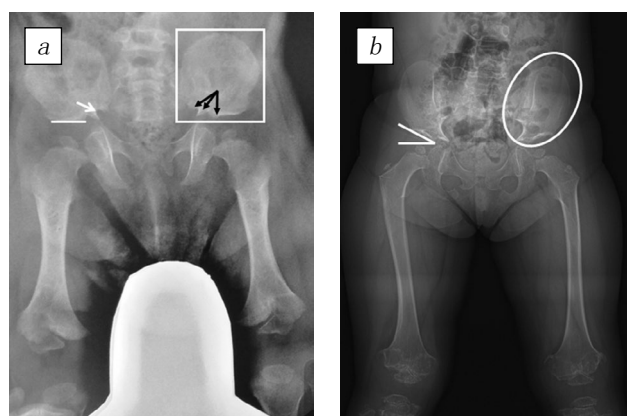


图4. 软骨发育不全患者(a)和假性软骨发育不全患者(b)髌关节和股骨的直接投照X光片: a-髌臼穹隆水平位置(白线)、坐骨切迹狭窄(白色箭头)、三叉症状(黑色箭头)、髌骨翼方形轮廓(白色轮廓); b-髌臼穹隆倾斜(白线)、髌骨翼椭圆形轮廓(白色轮廓)

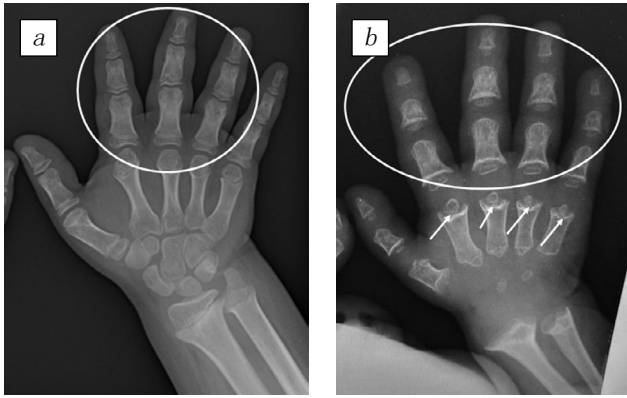


图5. 一名软骨发育不全患者(a)和一名假性软骨发育不全患者(b)的手部X光片: 两例患者的手部均有中度尺侧偏斜和桡骨发育不全(用白色轮廓标出); 假性软骨发育不全患者的掌骨缩短, 杯状骨骺增大, 骨骺呈小圆球状(白色箭头)

身高损失随年龄和疾病严重程度的不同而显著变化, 从-0.25标准差到-10.62标准差不等。在幼儿期, 所有患者都有典型的临床表现, 包括肢体近端缩短、腕骨发育不良、腕部增宽、手部尺侧偏斜、大小关节活动度过大, 但肘关节除外, 因为在出生后第一年就已经发现肘关节伸展受限。下肢的渐进性变形出现在生命的第二年或第三年。畸形主要是肢体屈曲(58%的患者), 较少见的是肢体外翻(35%的患者), 或者是“阵风”型畸形, 即一侧肢体形成内翻畸形, 另一肢形成外翻畸形(7%的患者)。所有病例均发现腰椎过度伸展, 其中一例发现严重的脊柱侧弯, 并在青少年时期接受了手术治疗(图3)。值得注意的是, 仅有60%的病例在转诊诊断中标明了假性软骨发育不全; 其余患者则怀疑是佝偻病样疾病或软骨发育不全。

通过对放射学数据的分析, 可以发现儿童时期椎体骨尖骨化延迟的特殊变化, 这为假性软骨发育不全的诊断提供了极大的帮助。这就决定了它们在脊柱侧向投影X光片上的喙状特征。此外, 还发现管状骨缩短, 骨骺普遍延迟骨化, 表现为体积缩小、形状不规则和轮廓不规则。此外, 骨骺明显受累, 表现为骨骺增大, 轮廓不规则(波浪状和被侵蚀)。在手部的X光片上, 观察到掌骨缩短的特征性图像, 具有杯状扩张的干骺端和“球窝”型的小圆形骨骺[18](图5)。

分子遗传分析结果确定了COMP基因中的17个致病变异, 其中8个是首次发现。在73%的病例中发现了错义变异。在27%的患者中, 检测到编码天冬酰胺的第13号外显子的五个GAC重复序列中的一个发生了缺失, 但没有发生帧移位: c.1417\_1419del(p.Asp473del)。在之前检测的样本中, 16%-30%的病例发现了这种突变, 这与我们的结果一致[19, 20]。图6显示了COMP蛋白各个结构域中氨基酸替换的位置。

大多数假性软骨发育不全患者的致病变异位于编码钙调蛋白样重复3型(CLR/T3)结构域的8-14号外显子区域。有趣的是, 之前未描述过的核苷酸序列第1309位的核苷酸转换或转变导致两名患者T36第六个钙结合重复序列中的天冬酰胺发生了两种不同的氨基酸替换: c.1309G>T(p.Asp437Tyr)和c.1309G>C(p.Asp437His)。这表明天冬酰胺在蛋白质分子的第437位起着重要作用。另有两名受试者出现了错义突变, 导致T32中的一个高度保守的甘氨酸残基被取代: c.925G>C(p.Gly309Arg)。在C端球状结构域区域发现了一个致病变异

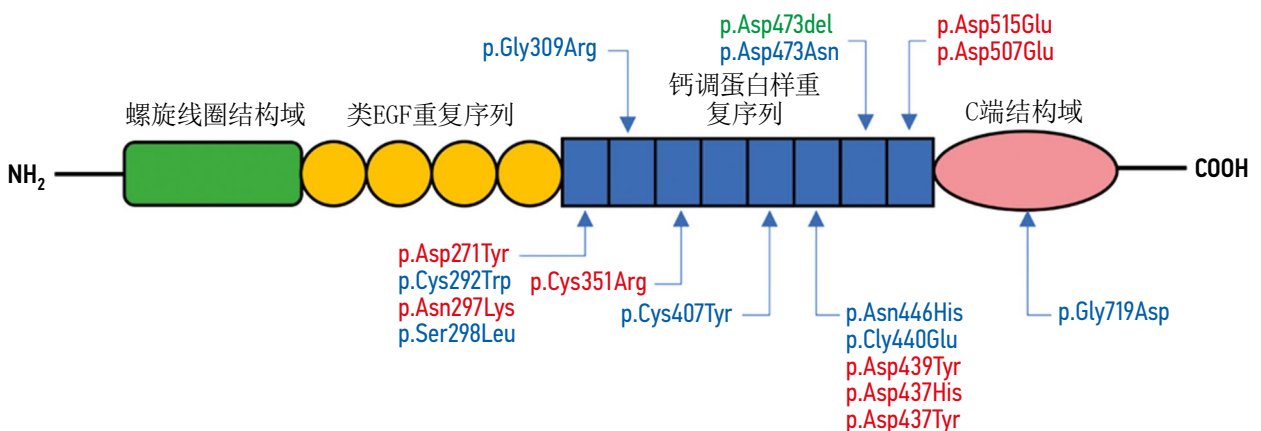


图6. COMP基因致病性变异的域特异性分布。COMP基因中新发现的变异用红色标出, 以前描述过的变异用蓝色标出, 频繁发生的变异用绿色标出

c.2156G>A(p.Gly719Asp),而在编码卷曲螺旋结构域和T2重复序列(类EGF重复序列)的1-7号外显子中没有发现变体。

因此,通过对软骨发育不全和假性软骨发育不全患者样本的病理、表型和放射学数据进行比较分析,我们确定了这两种疾病的鉴别诊断标准,在推荐患者进行分子遗传分析时应考虑到这些标准(表1)。

根据对解剖学和临床数据的研究,发现了大量类似于软骨发育不全和假性软骨发育不全的临床症状,表现为四肢根状短缩导致的不成比例的畸形、下肢畸形、肘关节僵硬和指间关节活动过度、腕畸形和轻度弥漫性肌张力低下。不过,可以注意到一些在临床检查中可以发现的异常特征和表型特征。例如,软骨发育不全患者从出生起就会出现身材矮小和肢体根状短缩,而假性软骨发育不全患者在一岁后才会明显出现这些症状。软骨发育不全患者的面部畸形表现为面中部发育不良、鼻子短小上翘且鼻孔突出、前额突出,而假性软骨发育不全患者则没有这些表现。相当多的软骨发育不全患者在出生后被诊断为呼吸窘迫,这是因为他们的胸廓较小,肋胸交界处的活动度增加,导致吸气时胸部收缩(矛盾性呼吸)。此外,脑积水和枕骨大孔狭窄在软骨发育不全患者中较为常见,可能需要通过神经外科手术进行矫正。与软骨发育不全不同的是,假性软骨发育不全患者的关节普遍

受累,从幼年起就伴有明显的关节活动度过大和关节痛。

然而,尽管软骨发育不全和假性软骨发育不全患者在表型上存在一些差异,但在临床鉴别诊断中,放射学检查数据分析仍是必不可少的。表2对软骨发育不全和假性软骨发育不全患者的放射学特征进行了比较分析。

因此,对软骨发育不全和假性软骨发育不全患者的骨骼放射检查数据,尤其是长管状骨、髋关节和手部的检查数据进行分析后发现,两者存在明显差异,利用这些差异可以优化鉴别诊断。

与绝大多数软骨发育不全患者一样,在我们的样本中,98%的患者发现*FGFR3*基因中存在一个主要的c.1138G>A(p.Gly380Arg)或c.1138G>C(p.Gly380Arg)突变。

与之前对假性软骨发育不全患者的研究一样,*COMP*基因中也发现了导致发病的一个常见突变c.1417\_1419del(p.Asp473del),据报告,27%的假性软骨发育不全患者都发生了这种突变。

## 观察

软骨发育不全和假性软骨发育不全都是骨骼发育不良,具有相似的表型表现和不同的病因机制。大量研究证实,导致软骨发育不全发生的*FGFR3*基因突变属于激活突变,会调节成纤

表1. 软骨发育不全和假性软骨发育不全患者的症状和表型特征比较分析

征兆	软骨发育不全	假性软骨发育不全
先天身材矮小	是	没有
巨头畸形	是	没有
鼻梁凹陷,面中部发育不良	是	没有
脑积水	是	没有
根状茎肢体缩短	是	是
肌肉张力低下	是	是
胸腔狭窄,呼吸窘迫	是	没有
胫骨弯曲畸形	是	是
画笔形状	“三叉戟”手, 短指	畸形,尺骨 偏斜
肘关节僵硬	是	是
指间关节活动过度	是	是
蹒跚步态	是	是
四肢关节疼痛	年长儿童 (膝关节)	从幼儿期开始 (膝盖、臀部、脚踝、手腕)



表2. 比较分析--软骨发育不全和假性软骨发育不全的放射学体征

X光图像	软骨发育不全	假性软骨发育不全
头骨	颅顶增大, 额骨、顶骨和枕骨尖突出; 颅底和枕骨大孔缩小	正常的X光图像
脊柱	腰椎尾部肋间距离减少	椎体呈双凸形, 中央部分呈舌状前突 (儿童期)
管状骨	管状骨缩短和增厚, 骨骺发生适度变化, 股骨远端和胫骨近端变化更大, 骨骺正常骨化, 但膝关节的骨化过程延迟, 腓骨相对胫骨更长	管状骨缩短, 骨骺明显增大、不规则, 骨骺变形较小
髌关节	方形髌骨翼; 水平的髌臼和狭窄的坐骨切迹, 婴儿期股骨近端有放射性; 三叉戟症状	儿童股骨骺线小而圆, 轮廓不清晰; 髌臼弓骨化不规则; 成人髌关节严重发育不良
刷子	近节和中节指骨短, 二、三、四指分叉 (“三叉戟”), 掌骨短	趾骨短; 掌骨短, 骨骺呈锥形, 骨骺呈杯形 (“球窝状”)

维细胞生长因子受体的活性。细胞内信号通路 (包括STAT1和MAPK) 的转导增加, 会显著抑制生长板软骨细胞的增殖和成熟, 从而抑制骨的纵向生长[21, 22]。由C型钠尿肽 (CNP) 启动的另一种信号通路可调节 *FGFR3* 的激活, 这也是最近提出的用CNP类似物 (沃索利肽) 治疗软骨发育不全的基础, 其目的是改善软骨发育不全患者的生长动力[23]。

导致假性软骨发育不全发生的 *COMP* 基因的蛋白产物在细胞外基质的组织过程中起着重要作用, 在软骨、肌腱和韧带中均有表达, 这也是假性软骨发育不全中它们存在缺陷的原因[11, 12]。 *COMP* 基因中的大多数突变会破坏结合钙离子的T3重复序列的氨基酸序列, 而钙离子是蛋白质正常堆积和分泌到细胞外基质所必需的[24]。这导致其在粗面内质网的空腔中积聚, 从而诱发细胞应激和软骨细胞凋亡, 最终减缓管状骨的骨化和生长[25-27]。

这两种疾病的常见临床表现为: 不成比例的侏儒症、根茎型肢体短缩、腕畸形、大多数关节活动度过大、下肢畸形和中度明显的肌肉张力低下。尽管这两种疾病在临床表现上有很大的相似之处, 但还是有一些表型特征可以将它们区分开来。因此, 软骨发育不全患者会出现大颅骨、额尖突出、鞍状鼻梁和面部中区发育不良等症状, 而这些并不是假性软骨发育不全的特征 [1, 3]。此外, 假性软骨发育不全的特殊放射学征象表现为骨骺的明显缩小和变形、侧位投影放射线照片上特征性的椎体形状, 以及掌骨的圆形骨

骺和杯状骨骺 (“球窝状”) [18, 28]。在进行鉴别诊断时, 应考虑解剖学数据。对受检患者病史和文献资料的分析表明, 软骨发育不全从出生时甚至在宫内就出现了疝积的最初征兆, 而假性软骨发育不全则在一岁后才明显出现生长减慢和肢体根状缩短。

软骨发育不全和假性软骨发育不全的鉴别诊断存在一定的困难, 这是因为假性软骨发育不全的临床表现具有多态性, 包括在同一家族成员中。我们尝试对假性软骨发育不全患者的临床症状与遗传相关性进行研究。核苷酸变异主要位于 *COMP* 基因的第13和第9外显子。在7名患者 (27%) 的第13号外显子中检测到GAC重复的频繁缺失--c.1417\_1419del(p. Asp473del)。由于这种缺失可通过Sanger测序单独进行研究, 一些学者建议将其作为假性软骨发育不全的一线诊断进行分析[29]。在对这组3至18岁患者的临床表现特征进行研究后发现, 他们的表型一般与严重型假性软骨发育不全相符, 生长发育迟缓程度从-3.75SD到-10.62SD不等。但有一个家族病例例外, 与母亲的严重表型不同, 11岁的女儿有轻微的假性软骨发育不全表现、膝关节中度外翻畸形和-3.21SD的生长缺陷。在两名假性软骨发育不全患者中也发现了家族间临床多态性, 其原因是先前在一名重度假性软骨发育不全患者中描述过的外显子9中的错义突变: c.925G>C (p. Gly309Arg) [30]。在我们的样本中, 一名4岁女孩有中度临床表现 (身高-0.25SD), 一名16岁男孩有重度临床表现 (身高-6.22SD)。

两名受试者(女孩,年龄分别为1岁和2岁,身高分别为 $-0.66SD$ 和 $-0.96SD$ )的轻度假性软骨发育不全表型是由于天冬酰胺酸在437位的氨基酸置换所致:c.1309G>T (p.Asp437Tyr)和c.1309G>C (p.Asp437His)。

因此,对俄罗斯软骨发育不全和假性软骨发育不全患者群体的临床、遗传和放射学特征的研究以及对文献资料的分析表明,骨骼发育不良的表型表现具有显著的相似性,即四肢根瘤性缩短导致的不成比例的畸形、腕畸形、指间关节活动度过大以及肘关节伸展受限、下肢曲折畸形。这种特殊的临床表现使软骨发育不全和假性软骨发育不全的鉴别诊断变得困难。然而,对其表型特征和放射学检查数据进行分析,可以提高临床鉴别能力,优化分子遗传学诊断过程。考虑到这两种疾病病因的特殊性,特别是*FGFR3*基因存在主要突变(97%的软骨发育不全病例都是由*FGFR3*基因突变引起的),以及假性软骨发育不全临床表现存在显著的多态性(会导致与软骨发育不全相似的严重临床表现),建议从分析主要突变开始进行诊断。如果*FGFR3*基因中没有这种突变,分子遗传评估的下一步可能是分析*COMP*基因中的一种常见突变——外显子13中GAC重复的缺失。文献中16–30%的假性软骨发育不全患者和我们样本中27%的患者都发现了这种突变[19, 20]。如果没有分析到的两种突变,

则应使用靶向基因组或全外显子组测序来明确诊断。

## 结论

通过对软骨发育不全和假性软骨发育不全患者样本中骨骼的表型特征和放射学变化进行深入研究,并结合文献数据分析,可以明确这些疾病的鉴别诊断标准。骨骼病理医生在诊治患者时使用这些标准将优化DNA诊断计划的制定过程,并降低实施过程中的经济和时间成本。

## 附加信息

**资金来源。**国家预算资金。

**利益冲突。**作者声明,本文的发表不存在明显和潜在的利益冲突。

**伦理审查。**本研究按照《赫尔辛基宣言》的建议进行,并得到了医学遗传学研究中心当地伦理委员会的批准(Research Centre for Medical Genetics 协议编号2021-3, 2021年3月12日)。

患者的法律代表对血液样本的分子基因检测做出了书面知情同意,并允许匿名公布研究结果。

**作者的贡献。***T.V. Markova, V.M. Kenis*, 制定研究设计、文献综述、撰写和编辑文章正文;*T.S. Nagornova, N.N. Vasserman, N.Yu. Ogorodova, O.A. Shchagina*, 进行实验室分子遗传诊断,分析研究结果并撰写文章;*E.V. Melchenko, D.A. Reshchikov, A.E. Alieva, D.V. Osipova, L.A. Bessonova*, 收集和处理临床材料,分析获得的数据;*E.L. Dadali*, 制定研究概念,编辑文章文本。

所有作者都对研究和文章做出了重要贡献,并在发表前阅读和批准了最终版本。

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Pauli R.M. Achondroplasia: a comprehensive clinical review // *Orphanet J. Rare Dis.* 2019. Vol. 14. No. 1. DOI: 10.1186/S13023-018-0972-6
- Pseudoachondroplasia. [Internet]. [дата обращения 24.02.2023]. Доступ по ссылке: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=EN&Expert=750](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=750)
- Horton W.A., Hall J.G., Hecht J.T. Achondroplasia // *Lancet (London, England)*. 2007. Vol. 370. No. 9582. P. 162–172. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61090-3
- Rousseau F., Bonaventure J., Legeai-Mallet L., et al. Mutations in the gene encoding fibroblast growth factor receptor-3 in achondroplasia // *Nat.* 1994. Vol. 371. No. 6494. P. 252–254. DOI: 10.1038/371252a0
- L'Hôte C.G.M., Knowles M.A. Cell responses to *FGFR3* signalling: growth, differentiation and apoptosis // *Exp. Cell Res.* 2005. Vol. 304. No. 2. P. 417–431. DOI: 10.1016/J.YEXCR.2004.11.012
- Horton W.A., Degnin C.R. *FGFs* in endochondral skeletal development // *Trends Endocrinol. Metab.* 2009. Vol. 20. No. 7. P. 341–348. DOI: 10.1016/J.TEM.2009.04.003
- Thomson R.E., Kind P.C., Graham N.A., et al. *Fgf* receptor 3 activation promotes selective growth and expansion of occipitotemporal cortex // *Neural. Dev.* 2009. Vol. 4. No. 4. DOI: 10.1186/1749-8104-4-4
- Maroteaux P., Lamy M. Pseudo-achondroplastic forms of spondylo-epiphyseal dysplasias // *Presse Med.* 1959. Vol. 67. No. 10. P. 383–386.
- Briggs M.D., Hoffman S.M.G., King L.M., et al. Pseudoachondroplasia and multiple epiphyseal dysplasia due to mutations in the cartilage oligomeric matrix protein gene // *Nat. Genet.* 1995. Vol. 10. No. 3. P. 330–336. DOI: 10.1038/ng0795-330
- Newton G., Weremowicz S., Morton C.C., et al. Characterization of human and mouse cartilage oligomeric matrix protein // *Genomics.* 1994. Vol. 24. No. 3. P. 435–439. DOI: 10.1006/GENO.1994.1649
- Hedborn E., Antonsson P., Hjerpe A., et al. Cartilage matrix proteins. An acidic oligomeric protein (COMP) detected only in cartilage // *J. Biol. Chem.* 1992. Vol. 267. No. 9. P. 6132–6136. DOI: 10.1016/S0021-9258(18)42671-3
- Piróg K.A., Jaka O., Katakura Y., et al. A mouse model offers novel insights into the myopathy and tendinopathy often associated with pseudoachondroplasia and multiple epiphyseal dysplasia // *Hum. Mol. Genet.* 2010. Vol. 19. No. 1. P. 52–64. DOI: 10.1093/HMG/DDP466
- Briggs M.D., Chapman K.L. Pseudoachondroplasia and multiple epiphyseal dysplasia: mutation review, molecular interactions, and

genotype to phenotype correlations // *Hum. Mutat.* 2002. Vol. 19. P. 465–478. DOI: 10.1002/humu.10066

14. Richards S., Aziz N., Bale S., et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology // *Genet. Med.* 2015. Vol. 17. No. 5. P. 405–423. DOI: 10.1038/gim.2015.30

15. Ikegawa S., Fukushima Y., Isomura M., et al. Mutations of the fibroblast growth factor receptor-3 gene in one familial and six sporadic cases of achondroplasia in Japanese patients // *Hum. Genet.* 1995. Vol. 96. No. 3. P. 309–311. DOI: 10.1007/BF00210413

16. Addor M.C., Gudinchet F., Truttmann A., et al. An uncommon G375C substitution in a newborn with achondroplasia // *Genet. Couns.* 2000. Vol. 11. No. 2. P. 169–174.

17. Barton C., Sweeney E., Roberts D., et al. Fibroblast growth receptor-3 (FGFR3) G375C mutation in a case of achondroplasia and thanatophoric dysplasia phenotypic overlap // *Clin. Dysmorphol.* 2010. Vol. 19. No. 3. P. 146–149. DOI: 10.1097/MCD.0B013E328337586B

18. Spranger J.W., Brill P.W., Hall C., et al. Bone dysplasias atlas of genetic disorders of skeletal development: an atlas of genetic disorders of skeletal development. USA: Oxford University Press, 2018. DOI: 10.1093/med/9780190626655.001.0001

19. Briggs M.D., Brock J., Ramsden S.C., et al. Genotype to phenotype correlations in cartilage oligomeric matrix protein associated chondrodysplasias // *Eur. J. Hum. Genet.* 2014. Vol. 22. P. 1278–1282. DOI: 10.1038/ejhg.2014.30

20. Briggs M.D., Wright M.J. Pseudoachondroplasia // *GeneReviews.* 1993.

21. Klag K.A., Horton W.A. Advances in treatment of achondroplasia and osteoarthritis // *Hum. Mol. Genet.* 2016. Vol. 25. No. R1. P. R2–R8. DOI: 10.1093/HMG/DDV419

22. Ornitz D.M., Legeai-Mallet L. Achondroplasia: development, pathogenesis, and therapy // *Dev. Dyn.* 2017. Vol. 246. No. 4. P. 291–309. DOI: 10.1002/DVDY.24479

23. Duggan S. Vosoritide: First Approval // *Drugs.* 2021. Vol. 81. No. 17. P. 2057–2062. DOI: 10.1007/S40265-021-01623-W

24. Briggs M.D., Brock J., Ramsden S.C., et al. Genotype to phenotype correlations in cartilage oligomeric matrix protein associated chondrodysplasias // *Eur. J. Hum. Genet.* 2014. Vol. 22. P. 1278–1282. DOI: 10.1038/ejhg.2014.30

25. Chen T.-L.L., Posey K.L., Hecht J.T., et al. COMP mutations: domain-dependent relationship between abnormal chondrocyte trafficking and clinical PSACH and MED phenotypes // *J. Cell Biochem.* 2008. Vol. 103. P. 778–787. DOI: 10.1002/jcb.21445

26. Suleman F., Gualeni B., Gregson H.J., et al. A novel form of chondrocyte stress is triggered by a COMP mutation causing pseudoachondroplasia // *Hum. Mutat.* 2012. Vol. 33. No. 1. P. 218–231. DOI: 10.1002/humu.21631

27. Posey K.L., Coustry F., Hecht J.T. Cartilage oligomeric matrix protein: COMPopathies and beyond // *Matrix Biol.* 2018. Vol. 71–72. P. 161–173. DOI: 10.1016/J.MATBIO.2018.02.023

28. McKusick V.A. McKusick's heritable disorders of connective tissue / Ed. by P. Beighton. USA: Mosby, 1993.

29. Mabuchi A., Manabe N., Haga N., et al. Novel types of COMP mutations and genotype-phenotype association in pseudoachondroplasia and multiple epiphyseal dysplasia // *Hum. Genet.* 2003. Vol. 112. No. 1. P. 84–90. DOI: 10.1007/S00439-002-0845-9

30. Nakayama H., Endo Y., Aota S., et al. Novel mutations of the cartilage oligomeric matrix protein (COMP) gene in two Japanese patients with pseudoachondroplasia // *Oncol. Rep.* 2003. Vol. 10. No. 4. P. 871–873. DOI: 10.3892/OR.10.4.871

## REFERENCES

1. Pauli R.M. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1). DOI: 10.1186/S13023-018-0972-6

2. Pseudoachondroplasia. [Internet] [cited 2023 Feb 24]. Доступ по ссылке: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=EN&Expert=7503](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=7503)

3. Horton W.A., Hall J.G., Hecht J.T. Achondroplasia. *Lancet (London, England).* 2007;370(9582):162–172. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61090-3

4. Rousseau F., Bonaventure J., Legeai-Mallet L., et al. Mutations in the gene encoding fibroblast growth factor receptor-3 in achondroplasia. *Nat.* 1994;371(6494):252–254. DOI: 10.1038/371252a0

5. L'Hôte C.G.M., Knowles M.A. Cell responses to FGFR3 signalling: growth, differentiation and apoptosis. *Exp Cell Res.* 2005;304(2):417–431. DOI: 10.1016/J.YEXCR.2004.11.012

6. Horton W.A., Degnin C.R. FGFs in endochondral skeletal development. *Trends Endocrinol Metab.* 2009;20(7):341–348. DOI: 10.1016/J.TEM.2009.04.003

7. Thomson R.E., Kind P.C., Graham N.A., et al. Fgf receptor 3 activation promotes selective growth and expansion of occipitotemporal cortex. *Neural Dev.* 2009;4(4):4. DOI: 10.1186/1749-8104-4-4

8. Maroteaux P., Lamy M. Pseudo-achondroplastic forms of spondylo-epiphyseal dysplasias. *Presse Med.* 1959;67(10):383–386.

9. Briggs M.D., Hoffman S.M.G., King L.M., et al. Pseudoachondroplasia and multiple epiphyseal dysplasia due to mutations in the carti-

lage oligomeric matrix protein gene. *Nat Genet.* 1995;10(3):330–336. DOI: 10.1038/ng0795-330

10. Newton G., Weremowicz S., Morton C.C., et al. Characterization of human and mouse cartilage oligomeric matrix protein. *Genomics.* 1994;24(3):435–439. DOI: 10.1006/GENO.1994.1649

11. Hedbom E., Antonsson P., Hjerpe A., et al. Cartilage matrix proteins. An acidic oligomeric protein (COMP) detected only in cartilage. *J Biol Chem.* 1992;267(9):6132–6136. DOI: 10.1016/S0021-9258(18)42671-3

12. Píróg K.A., Jaka O., Katakura Y., et al. A mouse model offers novel insights into the myopathy and tendinopathy often associated with pseudoachondroplasia and multiple epiphyseal dysplasia. *Hum Mol Genet.* 2010;19(1):52–64. DOI: 10.1093/HMG/DDP466

13. Briggs M.D., Chapman K.L. Pseudoachondroplasia and multiple epiphyseal dysplasia: mutation review, molecular interactions, and genotype to phenotype correlations. *Hum Mutat.* 2002;19:465–478. DOI: 10.1002/humu.10066

14. Richards S., Aziz N., Bale S., et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405–423. DOI: 10.1038/gim.2015.30

15. Ikegawa S., Fukushima Y., Isomura M., et al. Mutations of the fibroblast growth factor receptor-3 gene in one familial and six spo-

radic cases of achondroplasia in Japanese patients. *Hum Genet.* 1995;96(3):309–311. DOI: 10.1007/BF00210413

16. Addor MC, Gudinchet F, Truttmann A, et al. An uncommon G375C substitution in a newborn with achondroplasia. *Genet Couns.* 2000;11(2):169–174.

17. Barton C, Sweeney E, Roberts D, et al. Fibroblast growth receptor-3 (FGFR3) G375C mutation in a case of achondroplasia and thanatophoric dysplasia phenotypic overlap. *Clin Dysmorphol.* 2010;19(3):146–149. DOI: 10.1097/MCD.0B013E328337586B

18. Spranger JW, Brill PW, Hall C, et al. Bone dysplasias atlas of genetic disorders of skeletal development: an atlas of genetic disorders of skeletal development. USA: Oxford University Press; 2018. DOI: 10.1093/med/9780190626655.001.0001

19. Briggs MD, Brock J, Ramsden SC, et al. Genotype to phenotype correlations in cartilage oligomeric matrix protein associated chondrodysplasias. *Eur J Hum Genet.* 2014;22:1278–1282. DOI: 10.1038/ejhg.2014.30

20. Briggs MD, Wright MJ. Pseudoachondroplasia. *GeneReviews.* 2018.

21. Klag KA, Horton WA. Advances in treatment of achondroplasia and osteoarthritis. *Hum Mol Genet.* 2016;25(R1):R2–R8. DOI: 10.1093/HMG/DDV419

22. Ornitz DM, Legeai-Mallet L. Achondroplasia: development, pathogenesis, and therapy. *Dev Dyn.* 2017;246(4):291–309. DOI: 10.1002/DVDY.24479

23. Duggan S. Vosoritide: first approval. *Drugs.* 2021;81(17):2057–2062. DOI: 10.1007/S40265-021-01623-W

24. Briggs MD, Brock J, Ramsden SC, et al. Genotype to phenotype correlations in cartilage oligomeric matrix protein associated chondrodysplasias. *Eur J Hum Genet.* 2014;22:1278–1282. DOI: 10.1038/ejhg.2014.30

25. Chen T-LL, Posey KL, Hecht JT, et al. COMP mutations: domain-dependent relationship between abnormal chondrocyte trafficking and clinical PSACH and MED phenotypes. *J Cell Biochem.* 2008;103:778–787. DOI: 10.1002/jcb.21445

26. Suleman F, Gualeni B, Gregson HJ, et al. A novel form of chondrocyte stress is triggered by a COMP mutation causing pseudoachondroplasia. *Hum Mutat.* 2012;33(1):218–231. DOI: 10.1002/humu.21631

27. Posey KL, Coustry F, Hecht JT. Cartilage oligomeric matrix protein: COMPopathies and beyond. *Matrix Biol.* 2018;71–72:161. DOI: 10.1016/J.MATBIO.2018.02.023

28. McKusick VA. McKusick's heritable disorders of connective tissue. Ed. by P. Beighton. USA: Mosby; 1993.

29. Mabuchi A, Manabe N, Haga N, et al. Novel types of COMP mutations and genotype-phenotype association in pseudoachondroplasia and multiple epiphyseal dysplasia. *Hum Genet.* 2003;112(1):84–90. DOI: 10.1007/S00439-002-0845-9

30. Nakayama H, Endo Y, Aota S, et al. Novel mutations of the cartilage oligomeric matrix protein (COMP) gene in two Japanese patients with pseudoachondroplasia. *Oncol Rep.* 2003;10(4):871–873. DOI: 10.3892/OR.10.4.871

## ОБ АВТОРАХ

\* **Татьяна Владимировна Маркова**, канд. мед. наук; адрес: Россия, 115522, Москва, ул. Москворечье, д. 1; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2672-6294>; ResearcherID: AAJ-8352-2021; Scopus Author ID: 57204436561; eLibrary SPIN: 4707-9184; e-mail: markova@med-gen.ru

**Владимир Маркович Кенис**, д-р мед. наук, профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7651-8485>; ResearcherID: K-8112-2013; Scopus Author ID: 36191914200; eLibrary SPIN: 5597-8832; e-mail: kenis@mail.ru

**Евгений Викторович Мельченко**, канд. мед. наук; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1139-5573>; Scopus Author ID: 55022869800; eLibrary SPIN: 1552-8550; e-mail: emelchenko@gmail.com

**Дмитрий Александрович Рещиков**, нейрохирург; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8146-5501>; eLibrary SPIN: 4821-5487; e-mail: reshchikovdm@gmail.com

## AUTHOR INFORMATION

\* **Tatiana V. Markova**, MD, PhD, Cand. Sci. (Med.); address: 1 Moskvorechye str., Moscow, 115522, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2672-6294>; ResearcherID: AAJ-8352-2021; Scopus Author ID: 57204436561; eLibrary SPIN: 4707-9184; e-mail: markova@med-gen.ru

**Vladimir M. Kenis**, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7651-8485>; ResearcherID: K-8112-2013; Scopus Author ID: 36191914200; eLibrary SPIN: 5597-8832; e-mail: kenis@mail.ru

**Evgenii V. Melchenko**, MD, PhD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1139-5573>; Scopus Author ID: 55022869800; eLibrary SPIN: 1552-8550; e-mail: emelchenko@gmail.com

**Dmitry A. Reshchikov**, MD, neurosurgeon; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8146-5501>; eLibrary SPIN: 4821-5487; e-mail: reshchikovdm@gmail.com

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## ОБ АВТОРАХ

**Айнур Эльхановна Алиева**, врач-ординатор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1048-075X>;  
e-mail: [alieva.aynur1996@gmail.com](mailto:alieva.aynur1996@gmail.com)

**Дарья Валерьевна Осипова**, врач-генетик;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5863-3543>;  
ResearcherID: AAA-6909-2022;  
Scopus Author ID: 57218497500;  
eLibrary SPIN: 9835-9616;  
e-mail: [osipova.dasha2013@yandex.ru](mailto:osipova.dasha2013@yandex.ru)

**Людмила Александровна Бессонова**, врач-генетик;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5946-4577>;  
e-mail: [bessonovala@yandex.ru](mailto:bessonovala@yandex.ru)

**Татьяна Сергеевна Нагорнова**, врач — лабораторный генетик;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4527-4518>;  
eLibrary SPIN: 6032-2080;  
e-mail: [t.korotkaya90@gmail.com](mailto:t.korotkaya90@gmail.com)

**Наталья Наумовна Вассерман**, канд. мед. наук;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5007-6028>;  
eLibrary SPIN: 2936-7200;  
e-mail: [vasserman@dnalab.ru](mailto:vasserman@dnalab.ru)

**Наталья Юрьевна Огородова**, врач — лабораторный генетик;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6151-5022>;  
eLibrary SPIN: 4300-7904;  
e-mail: [ognatashka@mail.ru](mailto:ognatashka@mail.ru)

**Ольга Анатольевна Щагина**, канд. мед. наук;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4905-1303>;  
ResearcherID: W-4835-2018;  
Scopus Author ID: 25422833100;  
e-mail: [schagina@dnalab.ru](mailto:schagina@dnalab.ru)

**Елена Леонидовна Дадали**, д-р мед. наук, профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5602-2805>;  
ResearcherID: AFG-0883-2022;  
Scopus Author ID: 6701733307;  
eLibrary SPIN: 3747-7880;  
e-mail: [genclinic@yandex.ru](mailto:genclinic@yandex.ru)

## AUTHOR INFORMATION

**Aynur E. Alieva**, MD, resident doctor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1048-075X>;  
e-mail: [alieva.aynur1996@gmail.com](mailto:alieva.aynur1996@gmail.com)

**Darya V. Osipova**, MD, geneticist;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5863-3543>;  
ResearcherID: AAA-6909-2022;  
Scopus Author ID: 57218497500;  
eLibrary SPIN: 9835-9616;  
e-mail: [osipova.dasha2013@yandex.ru](mailto:osipova.dasha2013@yandex.ru)

**Liudmila A. Bessonova**, MD, geneticist;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5946-4577>;  
e-mail: [bessonovala@yandex.ru](mailto:bessonovala@yandex.ru)

**Tatiana S. Nagornova**, MD, laboratory geneticist;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4527-4518>;  
eLibrary SPIN: 6032-2080;  
e-mail: [t.korotkaya90@gmail.com](mailto:t.korotkaya90@gmail.com)

**Natalya N. Vasserman**, MD, PhD, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5007-6028>;  
eLibrary SPIN: 2936-7200;  
e-mail: [vasserman@dnalab.ru](mailto:vasserman@dnalab.ru)

**Natalya Yu. Ogorodova**, MD, laboratory geneticist;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6151-5022>;  
eLibrary SPIN: 4300-7904;  
e-mail: [ognatashka@mail.ru](mailto:ognatashka@mail.ru)

**Olga A. Shchagina**, MD, PhD, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4905-1303>;  
ResearcherID: W-4835-2018;  
Scopus Author ID: 25422833100;  
e-mail: [schagina@dnalab.ru](mailto:schagina@dnalab.ru)

**Elena L. Dadali**, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5602-2805>;  
ResearcherID: AFG-0883-2022;  
Scopus Author ID: 6701733307;  
eLibrary SPIN: 3747-7880;  
e-mail: [genclinic@yandex.ru](mailto:genclinic@yandex.ru)