

# Typ-II-Kollagenopathien – klinisches und genetisches Spektrum

Peter Freisinger

Kinderklinik der Technischen Universität München im Krankenhaus München-Schwabing (Direktor: Prof. Dr. med. Stefan Burdach)

Institut für Humangenetik der Technischen Universität München (Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Meitinger)

## Zusammenfassung

Mutationen in Kollagen II, einem wesentlichen Strukturprotein der Knorpelmatrix führen zu phänotypisch unterschiedliche Chondrodysplasien, die unter dem Namen Typ-II-Kollagenopathien zusammengefasst werden. Das Spektrum reicht von perinatal letalen Erkrankungen über Formen schweren Minderwuchses bis zu milden Erscheinungsbildern mit familiärer Osteoarthritis. Neben den Kardinalsymptomen, der skeletalen Wachstumsstörung und Deformität, werden auch extraskeletale Manifestationen (z.B. Retinopathie) beobachtet. Es gibt mehr als 90 unterschiedliche Mutationen in COL2A1. Sogenannte „hot spots“ konnten bisher nicht beobachtet werden. Eine Korrelation des phänotypischen Spektrums mit Verteilung und Charakter dieser Mutationen ist nur bedingt vorhanden. Vermutlich werden weitere Erkrankungen, die sekundär zu Veränderungen des Kollagen II führen, dieses Spektrum erweitern.

Bisher gibt es keinen kausalen Therapieansatz bei den Typ II-Kollagenopathien. Die Betreuung der Patienten beschränkt sich auf das rechtzeitige Erfassen von Komplikationen und deren Therapie.

## Schlüsselwörter

Typ II Kollagenopathie, COL2A1, spondyloepiphyseale Dysplasie, Chondrodysplasie

## Summary

Mutations in Collagen II, a major structural protein of the cartilage matrix cause chondrodysplasias, the type II collagenopathies, with a broad phenotypic spectrum ranging from perinatally lethal forms to mild generalized osteoarthritis. The main symptoms are skeletal growth deficiency and skeletal deformities associated to extraskeletal manifestations as e.g. retinopathy. More than 90 individual mutations in COL2A1 are described however no hot spot could be identified so far. Character and localisation of the mutations correlate to some extent with the phenotypic spectrum. Probably new entities with secondary alterations of collagen II structure or function will enlarge the family of type II collagenopathies.

There is no causal treatment for these disorders. Patients have to be followed up closely to detect and treat possible complications as soon as possible.

## Keywords

Type II collagenopathy, COL2A1, spondyloepiphyseal dysplasia, chondrodysplasia

## Kollagene und Knorpel

Kollagene sind Bestandteile unterschiedlicher Formen des Bindegewebes (Haut, Knochen, Knorpel u.v.a.), deren wesentliche Funktion es ist, dem Gewebe mechanische Stabilität zu verleihen. Es werden heute 27 Kollagentypen unterschieden (Übersicht in Myllyharju und Kivirikko 2004), denen ein charakteristisches Merkmal gemeinsam ist: mindestens ein Teil des Moleküls besteht aus einer Tripelhelix, die von drei gleichen oder unterschiedlichen Polypeptidketten ( $\alpha$ -Ketten) gebildet wird. Letztere enthalten eine sich vielfach wiederholende Tripeptidsequenz „Glycin-X -Y“, wobei X häufig die Aminosäure Prolin und Y Hydroxyprolin ist.

Die Kollagensynthese ist ein komplexer Ablauf, der von der ribosomalen Bildung der präpro- $\alpha$ -Ketten über die intrazytoplasmatische Tripelhelixbildung und die Ausschleusung in die extrazelluläre Matrix bis zur Bildung von Fibrillen reicht.

Die Knorpelmatrix besteht aus von Chondrozyten synthetisierten Makromolekülen unterschiedlicher Zusammensetzung: Kollagenen, Proteoglykanen und nichtkollagenen Strukturproteinen. Die Kollagene der Knorpelmatrix (Typ II, IX, X und XI, Tab.1) bilden ein dreidimensionales Netzwerk. Kollagen II und XI, sog. fibrilläre Kollagene, bilden die Kollagenfibrillen. Kollagen IX, ein fibrillenassoziertes Kollagen (FACIT), lagert sich den Fibrillen an und interagiert mit den Proteoglykanen. Die Funktion

Tab 1 Kollagene der Knorpelmatrix

Typ	Zusammensetzung	Genort	Funktion	MG Monomer	Anteil %	Vorkommen
II	$\alpha 1(\text{II})$ Homotrimer	COL2A1	Fibrillär	141 800	~ 80	Knorpel, Nucleus pulposus, Glaskörper
IX	$\alpha 1(\text{IX})$ $\alpha 2(\text{IX})$ $\alpha 3(\text{IX})$ Heterotrimer GAG-seitenkette	COL9A1 COL9A2 COL9A3	FACIT	93 000 65 000 63 000	~ 9	Knorpel
X	$(\alpha 1(\text{X}))$ (3 Homotrimer)	COL10A1	Netzwerk	66 000	~ 2	Knorpel, nur hypertrophe Zone
XI	$\alpha 1(\text{XI})$ $\alpha 2(\text{XI})$ $\alpha 3(\text{XI})$ Heterotrimer	COL11A1 COL11A2 COL2A1	Fibrillär	180 000 140 000	~ 9	Knorpel, Glaskörper (nicht $\alpha 2(\text{XI})$ )

Tab 2 Typ-II-Kollagenopathien

Name (OMIM-Nr.)	Manifestationsalter	Klinik	Verlauf
<b>Achondrogenese II (200610)</b>	Geburt	schwerster, dysproportionierter Minderwuchs, Hydrops	Letal in utero, bei Geburt
<b>Hypochondrogenese (200610)</b>	Geburt	schwerer, dysproportionierter, Minderwuchs	Letal bei Geburt/ Neugeborenenalter
<b>Spondyloepiphysäre Dysplasia congenita (SEDc) (183900)</b>	Geburt	Kurzer Rumpf mit kurzem Thorax, flaches Gesicht, Myopie (50 %), Gaumenspalte (GS), normale Hände	Endgröße 85 bis 130 cm
<b>Spondyloepimeta-physäre Dysplasie (Strudwick) (184250)</b>	Geburt	Kurzer Rumpf mit kurzem Thorax, flaches Gesicht, Myopie (50 %), (GS), normale Hände, Rö.: metaphysäre Beteiligung	Endgröße 85 bis 110 cm
<b>Kniest-Dysplasie (156550)</b>	Geburt	Kurzer Rumpf mit kurzem Thorax, flaches Gesicht, Myopie, Gelenkkontrakturen, GS, kurze Hände	Endgröße 85 bis 145 cm
<b>Stickler-Dysplasie (108300)</b>	Kindheit	Myopie, GS, eher steife Gelenke, flaches Gesicht, manchmal marfanoider Habitus	Endgröße normal
<b>Familiäre Spondylarthropathie</b>	Adult	Gelenkschmerzen, frühzeitige Arthrose	Endgröße normal

von Kollagen X, das sich ausschließlich in der Hypertrophiezone des Knorpels findet, ist noch nicht entgültig geklärt.

Kollagen II ist mit ca. 80% Anteil am Gesamtkollagengehalt des Knorpels dessen quantitativ wichtigster Bestandteil. Außer im Knorpel wird es auch im Glaskörper und im Nucleus pulposus gebildet. Kollagen II ist ein Homotrimer aus drei identischen  $\alpha$ -Ketten, die eine Tripelhelix bilden. Sie werden von dem COL2A1-Gen codiert, das 54 Exons enthält. Im Gegensatz zum Glaskörper, in dem alle Exons transkribiert werden (Kollagen 2 A) ,wird im Knorpel und Nucleus pulposus das Exon 2 durch alternatives splicing entfernt (Kollagen II B).

#### Mutationen in COL2A1

In den letzten 15 Jahren konnte eine Vielzahl unterschiedlicher Mutationen in COL2A1 nachgewiesen werden. Die durch sie verursachten Erkrank-

kungen haben entsprechend der Gewebsverteilung von Kollagen II folgende klinische und radiologische Charakteristika (unterschiedlicher Ausprägung) gemeinsam:

- achsenbetonter Minderwuchs
- Dysplasie der Epi-(Meta)physen und der Wirbelkörper
- Gaumenspalte
- Augenbeteiligung mit Myopie und Retinadegeneration

Die Mutationen sind ausschließlich heterozygot und führen zu einem breitem phänotypischen Spektrum, das von der letalen Achondrogenese II bis zu milden familiären Arthrosen reicht (s. Tab. 2) und unter dem Namen „Typ-II-Kollagenopathien“ (Spranger et al. 1994) zusammengefasst wird.

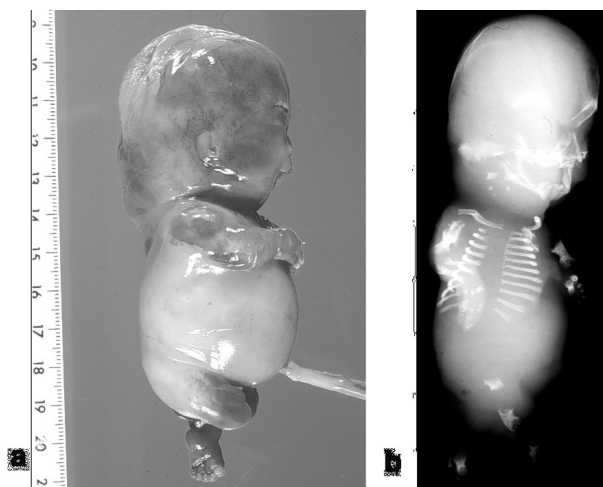
#### Diagnostik

Die Verdachtsdiagnose einer Typ-II-Kollagenopathie stellt sich zunächst aufgrund der Klinik und des Verteilungsmusters der radiologischen Ver-

änderungen. Methode der Wahl für die Diagnosebestätigung ist das Mutationsscreening in COL2A1. Die histologisch-histochemische Untersuchung des Knorpels und die biochemische Analyse des Kollagen II ist nur möglich, wenn Material zur Verfügung steht, also bei letalen Formen oder im Rahmen von operativen Eingriffen. Beide Methoden können vor allem bei nicht sicher zuzuordnenden Formen diagnostische Hinweise geben.

#### Achondrogenese Typ II (Langer-Saldino) (AG II)

Die AG II, eine der schwersten Formen des dysproportionierten Minderwuchses, ist obligat letal. Makroskopisch fällt ein sehr kurzer Rumpf mit vorgewölbten Abdomen und ein Hydrops sowie stark verkürzte Extremitäten auf. Der Kopf ist relativ groß mit flachen Gesicht und Mikrognathie. Häufig findet sich ein Hygroma colli, das bereits frühzeitig in der Schwangerschaft sonographisch darstellbar ist (Abb. 1).



**Abb 1 Makroskopischer und radiologischer Aspekt eines Fötus mit Achondrogenesis II (a,b) bzw. Hypochondrogenesis (c,d)**

Die Verkürzung von Rumpf und Extremitäten sowie die Ossifikationsstörung ist bei der Achondrogenesis II ausgeprägter als bei der Hypochondrogenesis.

Radiologisch zeigt sich eine schwerste Ossifikationstörung vor allem der Wirbelsäule und des Beckens sowie eine extreme Verkürzung der Röhrenknochen.

Die Histologie des Knorpels zeigt eine stark verminderte Knorpelmatrix, eine verstärkte Vaskularisierung und eine deutlich vermehrte Anzahl an Chondrozyten. Immunhistochemisch wie biochemisch ist Kollagen II kaum oder gar nicht im Knorpel nachweisbar.

#### Hypochondrogenesis

Die Hypochondrogenesis wird von der Achondrogenesis II aufgrund der geringeren Verkürzung der Extremitäten und des Rumpfes sowie der weniger ausgeprägten Ossifikationsstörung abgegrenzt. Der Kopf ist relativ groß, das Gesicht flach. Die Patienten

haben meist eine Gaumenspalte und Klumpfüsse. Trotz des mildereren Phänotypes handelt es sich um eine letale Chondrodysplasie, da auch das kleine Thoraxvolumen zu einer respiratorischen Insuffizienz führt, die bei der Geburt oder in der Neonatalperiode zum Tode führt (Abb.1).

Sowohl bei der Achondrogenesis als auch bei der Hypochondrogenesis wurden bisher ausschließlich Punktmutationen beschrieben, die zur Substitution von Glycin im Zentrum der Tripelhelix führen (Korkko et al. 2000).



**Abb 2 Röntgenbild von Becken und Oberarm eines Patienten mit SEMD Strudwick**

Auffällig ist die starke metaphysäre Beteiligung.

#### Spondyloepiphysäre Dysplasie congenita (SEDC)

Patienten mit SEDc fallen bereits bei der Geburt durch dysproportionierten Minderwuchs auf, und erreichen als Erwachsene eine Körpergröße zwischen 85 und 135 cm. Wie bei der AG II und der HG ist das Verteilungsmuster der Verkürzung zentripetal, d.h. der Rumpf und die rumpfnahen Extremitätenanteile sind stärker betroffen als die distalen Abschnitte. Die Patienten haben einen kurzen, oft glockenförmigen Thorax und können vor allem als Neugeborene und Säuglinge unter ihrer eingeschränkten Atmung leiden. Häufig entwickeln die Patienten eine Kyphoskoliose und eine Hypoplasie der Dens axis, die zu einer Instabilität im Atlantooccipitalgelenk führen kann. Relativ häufig haben die Patienten eine Klumpfußdeformität.

Bei den extraskeletalen Manifestationen ist die teils ausgeprägte Myopie mit möglicher Netzhautablösung zu beachten.

Radiologisch fallen neben den verkürzten Röhrenknochen mit abgeflachten Epiphysen ovoide, in der Höhe verminderte Wirbelkörper auf. Im Säuglingsalter zeigt sich eine verzögerte Verknöcherung der Schambeinäste, des Calcaneus und der proximalen Femurepiphyse.

Schwere Formen sind bei der Geburt schwierig von der Hypochondrogenesis abzugrenzen. Unterscheidungskriterien sind neben dem klinisch- radio-

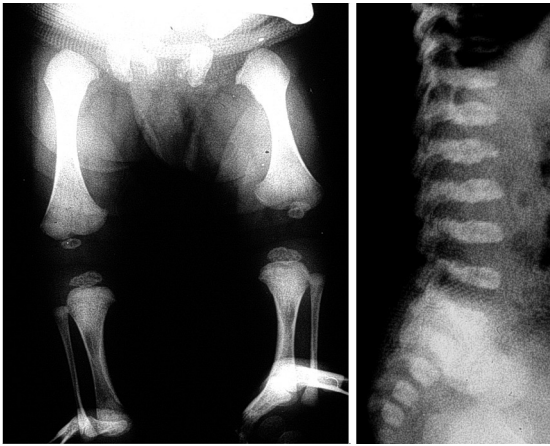


Abb 3 Röntgenbild der unteren Extremitäten und der Wirbelsäule eines Patienten mit Kniest-Syndrom

Neben der Verkürzung der langen Röhrenknochen fallen die ausgeprägte Platypondylie sowie die voluminösen Epiphysen auf.

logischen Aspekt, die histologischen Veränderungen, die bei der SEDc weniger ausgeprägt sind.

Das breite klinische Spektrum der SEDc zeigt sich auch in Art und Verteilung der bisher publizierten Mutationen. Es handelt sich dabei um Punktmutationen, die über die gesamte Länge des COL2A1 verteilt sind und dabei sowohl nahe am C-terminalen als auch nahe am N-terminalen Ende liegen. Weiterhin finden sich Mutationen an Spleisstellen, die zum Verlust von einem Exon führen (Exon 20) sowie eine Duplikation des Exon 48 (Tiller et al. 1995). Bemerkenswerterweise wurden identische Mutationen bei unterschiedlichen Patienten mehrfach gefunden, so an Position 997 und an Position 154 (Abb. 5).

#### Spondyloepimetaphysäre Dysplasie (SEMD) (Strudwick)

Die SEMD Strudwick zeigt ein klinisch ähnliches Bild wie die SEDc unterscheidet sich jedoch durch den ausgeprägteren Minderwuchs und die metaphysäre Beteiligung (Abb. 2), weshalb sie zunächst nicht zu den Typ-II-Kollagenopathien gerechnet wurde. Die Identifizierung von 4 unterschiedlichen Punktmutationen in COL2A1, die im tripelhelikalen Bereich zu einer Glycinsubstitution führen (Überblick in Tysoe et al 2003), unterstreicht die genotypische Zugehörigkeit zu dieser Gruppe.

#### Kniest-Dysplasie

Patienten mit Kniest-Dysplasie sind in der Regel schwerer betroffen als die mit SEDc. Klinisch unterscheiden sie

sich vor allem durch aufgetriebenen Gelenke, Gelenkkontrakturen und gehäuft auftretende Schallleitungsstörung. Radiologisch ist v.a. die Platypondylie ausgeprägter und die Größe der Epi-/Metaphysen, sog. „Megaepiphysen“, auffällig (Abb. 3).

Im Gegensatz zu den bisher erwähnten Typ-II-Kollagenopathien liegen bei der Kniest-Dysplasie Deletionen mehrerer Aminosäuren vor. Dabei führt häufig eine Punktmutation an einer Intron/Exon Grenze zu einem Exonverlust. Nahezu alle Deletionen liegen zwischen Exon 12 und 24 (Übersicht Wilkin et al 1999). Eine weitere Besonderheit ist, dass bei zwei der bisher beschriebenen Fällen ein Elternteil ein somatisches Mosaik für die Mutation hat, das sich klinisch entweder als Stickler-Phänotyp oder als milde SEDc äußert (Spranger et al. 1994).

#### Stickler-Syndrom

Das Stickler-Syndrom oder auch Arthro-Ophthalmopathie ist eine genetisch wie phänotypisch heterogene Gruppe von Erkrankungen. Sowohl die Symptomatik als auch das Manifestationsalter sind variabel. Klinisch steht vor allem die okuläre Symptomatik (Myopie, Netzhautablösung, Glaukom und Blindheit) im Vordergrund. Typisch ist eine Mikro-/Retinopathie meist mit einer medianen Gaumenspalte, sowie Schwerhörigkeit. Die Patienten sind normal groß und haben zum Teil einen marfanoiden Habitus (das ist ein gängiger Begriff). Häufig findet sich ein Mitralklappenprolaps. Die Gelenkbeteiligung äußert sich klinisch als Gelenksteifigkeit und

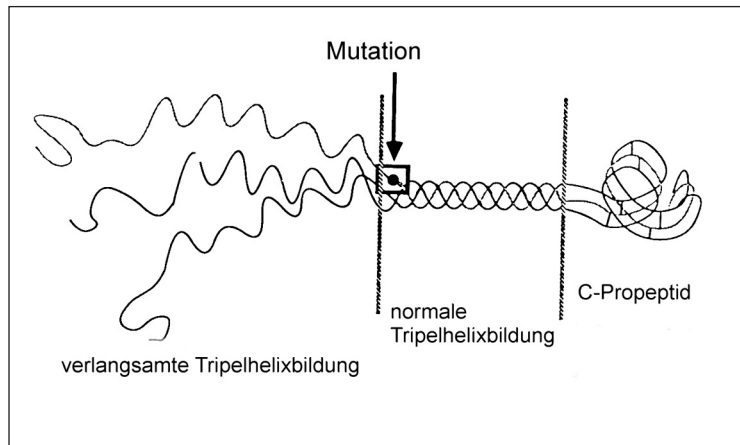


Abb 4 Verzögerung der Tripelhelixformation durch eine Mutation in einer  $\alpha$ -Kette

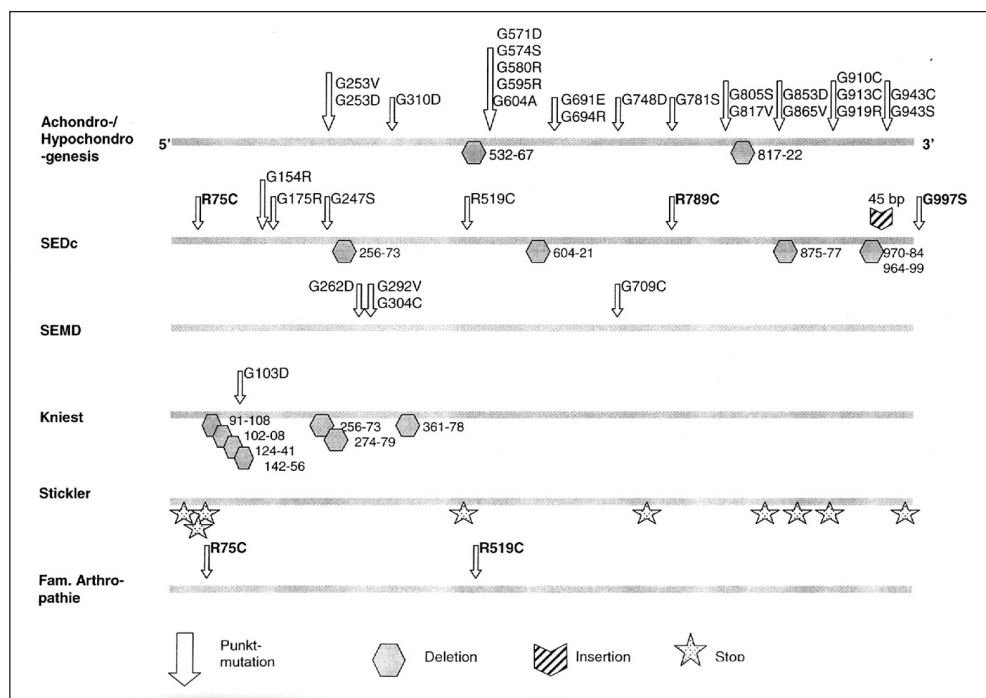
- schmerz. Radiologisch zeigt sich bei einem Teil der Patienten eine milde Dysplasie der Wirbelkörper sowie relativ flache Epiphysen bei eher schlanken Diaphysen. Bereits im jungen Erwachsenenalter werden Arthroseerscheinungen beobachtet.

Nur ein Teil der Patienten mit Stickler-Syndrom hat Mutationen in COL2A1. In allen bisher beschriebenen Fällen verursachen unterschiedliche Mutationsmechanismen ein Stop-Kodon. Dies führt entweder zu einem Fehlen der Translation oder zur Trunkierung des Proteins, das nicht mit intaktem Kollagen II interagieren kann. Es kommt somit zur verminderten Bildung von Kollagen II (Haploinsuffizienz).

Mutationen im Exon 2 betreffen das nahezu ausschließlich im Glaskörper vorhandene Kollagen II A. Dementsprechend ist die Symptomatik nahezu ausschließlich auf das Auge begrenzt (Richards et al 2000). Von dieser Form ist die Wagner-Vitreoretinopathie abzugrenzen, die nicht wie teils angenommen eine Typ II Kollagenopathie ist, sondern auf einem anderen Genort auf Chromosom 5 lokalisiert ist.

Kollagen XI ist ebenfalls an der Bildung der Kollagenfibrillen im Knorpel beteiligt. Mutationen in COL11A1, das für die  $\alpha 1$ -Kette des Kollagen XI codiert, führen ebenfalls zu einer Form des Stickler-Syndromes, das klinisch kaum von der erstgenannten Gruppe zu unterscheiden ist. Dagegen führen Mutationen in COL11A2, das nicht im





**Abb 5 Schematische Darstellung der unterschiedlichen Mutationen bei den Typ-II-Kollagenopathien.**

Die Darstellung erfasst nicht alle der bisher beschriebenen Mutationen. Mutationen die mehrfach beschrieben wurden, sind fett gedruckt.

Glaskörper, sondern nur im Knorpel exprimiert wird, zu einem Stickler-ähnlichen Phänotyp ohne Augenbeteiligung.

### Familiäre Spondyloarthropathie

Hierbei handelt es sich um einen Phänotyp, der durch eine im zweiten und dritten Lebensjahrzehnt einsetzenden Arthrose der großen Gelenke und der Wirbelsäule gekennzeichnet ist. Die Patienten haben keine extraartikulären Symptome und eine normale Körpergröße. Bei einigen Familien mit einer autosomal-dominanten Vererbung dieses Phänotyps konnten verschiedene Punktmutationen nachgewiesen werden. Dabei handelt es sich vorwiegend um Mutationen, die zum Austausch einer Aminosäure führen, die nicht im Zentrum der Tripelhelix liegt und wodurch deren Struktur wenig verändert wird.

### Andere Formen der Typ-II-Kollagenopathien

Bei einem Patient mit spondyloperipheren Dysplasie konnte eine Mutation in COL2A1 nachgewiesen werden (Zabel et 1997). Mehrere Fallberichte von unterschiedlichen, teils nicht klassifizierbaren Chondrodysplasien, bei denen biochemisch Anomalien des Kollagen II beschrieben sind (Freisinger et al 1996), weisen darauf hin, dass das Spektrum der Typ-II-Kollagenopathien vermutlich noch breiter ist als hier beschrieben.

### Überblick über die Mutationsmechanismen – Genotyp/Phänotyp

Inzwischen sind mehr als 90 Mutationen in COL2A1 bekannt. Der überwie-

gende Anteil sind Nukleotidaustausche, die zu Missense- ( $n = 52$ ) oder Spleis-Mutationen ( $n = 10$ ) führen, gefolgt von Deletionen ( $n = 24$ ) und Insertionen ( $n = 6$ ) unterschiedlicher Größe (Human Gene Mutation Database Cardiff).

Bei den klinisch schweren Fällen führt eine heterozygote Mutation – meist Punktmutation, einzelne Deletionen und Exonverluste – zur Synthese einer defekten  $\alpha_1$ -II-Kette. Diese verhindert die Formation der Tripelhelix oder verzögert sie (Abb. 4). Letzteres führt zur vermehrten Glykosylierung (sog. Übermodifikation) des gesamten Moleküls, verzögerter Sekretion aus der Zelle und gestörtem bzw. fehlendem Einbau in die extrazelluläre Matrix.

Unter Berücksichtigung der bisher bekannten Mutationen kann man zumindest eingeschränkt davon ausgehen, dass der Schweregrad des Phänotyps zunimmt, je näher die Mutation am C-terminalen Ende der  $\alpha$ -1-II Kette liegt (Überblick in Kuivaniemi et al. 1997). Bei Erkrankungen mit mildem Phänotyp wurden Mutationen nahe dem N-terminalen Ende der  $\alpha$ -1-II Kette beschrieben, wie bei Formen mit familiärer Spondylarthropathie und SEDc mit mildem Phänotyp. Mutationen von Glycin führen häufiger zu schwereren Phänotypen als Substitutionen anderer Aminosäuren, da Glycin die kleinste Aminosäure ist und sich im Zentrum der Tripelhelix befindet. Somit führt eine Glycinsubstitution zu größeren sterischen Veränderungen als die Substitution anderer Aminosäuren.

Beim Stickler-Syndrom werden nahezu ausschließlich Mutationen gefunden, die ein Stop-Codon zur Folge haben (s. d.). Dies führt zu einer verminderten Produktion von Kollagen II, das jedoch intakt ist und in die extrazelluläre Matrix eingebaut werden kann (Abb. 5).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass ähnlich wie bei dem Spektrum der Kollagen-I-Mutationen (Osteogenesis Imperfecta Gruppe) bei den Typ-II-Kollagenopathien eine gewisse Phänotyp/Genotyp-Korrelation vorliegt. Allerdings gibt es Ausnahmen (gleiche Mutation – unterschiedlicher Phänotyp bzw. gleicher Phänotyp – verschiedene Mutation) die darauf hinweisen, dass andere Faktoren, wie z.B. der genetische Hintergrund (der Einfluss anderer Gene) bei der Ausbildung des Phänotyps eine Rolle spielen. Offen bleibt, inwieweit Anomalien, die nicht durch Mutationen der Primärstruktur des Kollagen II bedingt sind, (wie z.B. Störungen bei der Glykosylierung, beim Abspalten der Propeptide, bei der Fibrillenbildung u.a.) zu Phänotypen führen, die zwar das Spektrum der Typ-II-Kollagenopathien erweitern, jedoch andere genetische Ursachen haben.

### Therapie

Bisher ist weder beim Menschen oder in vitro ein kausaler Therapieansatz für die Typ-II-Kollagenopathien bekannt. Trotzdem kommt der engmaschigen Betreuung der Patienten eine große Bedeutung zu, um mögliche Komplikationen entweder zu verhindern, bzw. frühzeitig zu erfassen und

zu behandeln. Dies beinhaltet orthopädische Maßnahmen (Krankengymnastik, Umstellungsosteotomien u.a.), eventuell notwendige neurochirurgische Eingriffe (Stabilisierung der dens axis), augenärztliche Versorgung (z.B. Behandlung der Retinopathie, Versorgung mit Sehhilfen) und andere. Diese Betreuung sollte nach Möglichkeit in einem spezialisiertem Zentrum durchgeführt und koordiniert werden.

#### Literatur

Freisinger P, Bonaventure J, Stöss H, Pontz B, Emmrich P, Nerlich A (1996): The type II collagenopathies. Are there additional family members? *Am J Med Genet* 63: 50-54.

Korkko J, Cohn DH, Ala-Kokko L., Krakow D, Prockop D J (2000): Widely distributed mutations in the COL2A1 gene produce achondrogenesis type II/hypochondrogenesis. *Am J Med Genet* 92: 95-100.

Kuivaniemi H, Tromp G, Prockop (1997) Mutations in fibrillar collagens (types I, II, III, and XI), 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: 300-15.

Myllyharju J, Kivirikko KI (2004): Collagen, modifying enzymes and their mutations in human, flies and worms. *Trends Genet.* 20: 33-43.

Richards AJ, Martin S, Yates JRW, Scott JD, Baguley DM, Pope FM, Snead MP (2000): COL2A1 exon 2 mutations: relevance to the Stickler and Wagner syndromes *Br J Ophthalmol* 84:364-371.

Spranger J, Winterpacht A, Zabel B (1994): The type II collagenopathies: a spectrum of chondrodysplasias. *Eur J Pediatr* 153: 56-65.

Tiller GE, Polumbo PA, Weis MA, Bogaert R, Lachman RS, Cohn DH, Rimoin DL, Eyre, DR (1995) Dominant mutations in the type II collagen gene, COL2A1, produce spondyloepiphyseal dysplasia, Strudwick type. *Nat Genet* 11: 87-9.

Tysoe C, Saunders J, White L, Hills N, Nicol M, Evans G, Cole T, Pope FM (2003): A glycine to aspartic acid substitution of COL2A1 in a family with the Strudwick variant of spondyloepiphyseal dysplasia. *QJM* 96:663-71.

Wilkin DJ, Artz AS, South S, Lachman RS, Rimoin DL, Wilcox WR, McKusick VA, Stratakis CA, Francomano CA, Cohn DH (1999): Small deletions in the type II collagen triple helix produce Kniest dysplasia. *Am. J. Med. Genet* 85: 105-112.

Zabel B, Hilbert K, Stoss H, Superti-Furga A, Spranger J, Winterpacht A (1996) A specific collagen type II gene (COL2A1) mutation presenting as spondyloperipheral dysplasia. *Am J Med Genet.* 63: 123-128.

#### Korrespondenzadresse

Priv. Doz. Dr. med. Peter Freisinger  
Kinderklinik der Technischen Universität  
München im Krankenhaus München-  
Schwabing  
Kölner Platz 1  
80804 München  
Tel. 089-30682258  
Fax 089-30683800  
freisinger@lrz.tum.de