

# Klinik und Genetik der Craniometaphysären Dysplasie

Sigrid Tinschert<sup>1</sup> und Peter Nürnberg<sup>2</sup>

1) Institut für Klinische Genetik  
Universitätsklinikum Carl Gustav  
Carus, Dresden

2) Institut für Medizinische Genetik,  
Charité, Campus Virchow und  
Mikrosatellitenzentrum  
MDC, Berlin

## Zusammenfassung

Die Craniometaphysäre Dysplasie (CMD) ist durch eine Modellierungsstörung der Metaphysen der langen Röhrenknochen und eine Hyperostose und Sklerose im Schädelbereich gekennzeichnet. Die klinische Symptomatik ist sehr variabel und wird bestimmt durch das Ausmaß der kranialen Hyperostosen. Das für die autosomal dominante Form der Craniometaphysären Dysplasie (CMDD; MIM 123000) verantwortliche Gen wurde in die Chromosomenregion 5p15.1 kartiert, und zwar in das Kartierungsintervall von ANKH, der menschlichen Entsprechung des progredienten Ankylose (Ank-) Gens der Maus. Das Gen kodiert einen mutmaßlichen Transporter für anorganisches Pyrophosphat (PP). Durch Sequenzierung der 12 Exons des ANKH-Gens konnten bisher sechs verschiedene heterozygote Mutationen bei nicht verwandten CMD-Patienten nachgewiesen werden. Im Gegensatz zum dominanten Effekt der ANKH-Mutationen bei Patienten mit CMD ist die truncierende Mutation bei der ank-Maus rezessiv. Das deutet auf einen „gain-of-function“-Effekt als molekulare Ursache der CMDD hin.

## Schlüsselwörter

Craniometaphyseal Dysplasia (CMD), CMDD, ANKH, Ank

## Summary

Craniometaphyseal dysplasia (CMD) is a bone dysplasia characterised by abnormal modelling of the metaphyses of the tubular bones and overgrowth and sclerosis of the craniofacial bones. Affected individuals display highly variable features depending on the degree of skull bone involvement. An autosomal dominant form of the disorder (CMDD; MIM 123000) was linked to chromosome 5p15.1 within a region harboring the human ortholog of the mouse progressive ankylosis (Ank) gene (ANKH). The gene codes for a protein with a putative role in the transport of inorganic pyrophosphate (PP). Sequencing of the 12 exons of ANKH revealed six different heterozygous mutations in several unrelated CMD patients. The dominant effect of the ANKH mutations in CMD patients contrasts with the recessive character of the truncating mutation in the ank mouse and suggests a gain of function as the molecular basis of CMD.

## Keywords

Craniometaphysäre Dysplasie (CMD), CMDD, ANKH, Ank

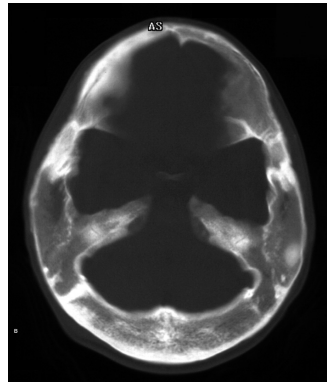
## Die Craniometaphysäre Dysplasie (CMD)

Die Craniometaphysäre Dysplasie (CMD) ist durch eine Modellierungsstörung der langen Röhrenknochen mit charakteristischer „Erlenmeyerkolbenform“ der distalen Femora sowie durch eine Hyperostose und Sklerose im Schädelbereich gekennzeichnet (Abb. 1). Als Entität wurde sie durch Jackson und Mitarbeiter [1954] von anderen Skelettdysplasien mit kolbenförmiger Modellierungsstörung der Metaphysen abgegrenzt. Vorzugsweise betreffen die Veränderungen Orte der endochondralen Ossifikation, wie die Spongiosa der Röhrenknochen und Knochen der Schädelbasis. Die Beteiligung der Schädelkalotte und der metadiaphysären Übergänge der langen Röhrenknochen weisen auf eine zusätzliche Störung der intramembranösen Knochenbildung hin [Greenspan, 1991; Vanhoenacker et al., 2000].

Die Ausprägung der klinischen Symptomatik ist variabel und wird bestimmt durch das Ausmaß der kranialen Hyperostosen. Die Hyperostosen der Schädelkalotte und -basis führen zu den charakteristischen kraniofazialen Merkmalen der CMD (Abb. 1). Die Patienten weisen eine ausgeprägte Stirn, eine breite, verdickte Nasenwurzel, paranasale Prominenzen sowie ein stark ausgeprägtes Kinn auf [Beighton et al., 1979; Taylor und Sprague, 1989; Tinschert und Braun 1998]. Im Vordergrund der Beschwerden stehen Hirnnervenausfälle des N. facialis und N. acusticus, seltener der N. opticus [Beighton et al., 1995]. Zu



A



B



C

Abb 1 CMD-Merkmale

A: Charakteristische faciale Dysmorphie  
 B: Hyperostose des Schädels  
 C: Erlenmeyerkolbenform des Femurs

einer sensorischen Schwerhörigkeit durch Stenosierung des Meatus acusticus internus kann eine Schallleitungsschwerhörigkeit durch Alterationen der Mittelohrstrukturen (Ossikulation und Obliteration der Fenster) hinzukommen [Millard et al., 1967; Shea et al., 1981; Franz et al., 1996; Richards, et al., 1996]. Die Vergrößerung der Mandibula kann zu Prognathie und dentaler Malokklusion führen. Die Formveränderungen der Metaphysen der langen Röhrenknochen bleiben, abgesehen von z. T. stark ausgeprägten Genua valga, ohne klinische Konsequenzen [Ross und Altman, 1967; Tinschert und Braun, 1998].

Eine milde autosomal dominante Form (CMDD; MIM #123000) und eine schwere autosomal rezessive Form (CMDR; MIM \*218400) wurden von Gorlin und Mitarbeitern [1969] unterschieden. Von den mehr als 100 publizierten Patienten mit autosomal dominanter CMD gehören über die Hälfte zu einigen großen Familien aus den USA [Rimoin et al., 1969], Südafrika/England [Beighton et al., 1979], Mexiko [Carnevale et al., 1983], Australien [Colavita et al., 1988; Taylor und Sprague, 1989] und Deutschland [Tinschert und Braun, 1998]. Demgegenüber sind nur etwa 17 Patienten bekannt, bei denen wegen einer massiven Ausprägung der kraniofazialen Hyperostose eine schwere, autosomal rezessive Form der CMD postuliert wurde [Halliday, 1949; Jackson et al., 1954; Wemmer und Böttger, 1978; Boltshauser et al., 1996; Elcioglu und Hall, 1998]. Unter diesen Patienten

gab es nur in einer Verwandtenbeziehung einmal betroffene Geschwister [Millard et al., 1967; Ross und Altman, 1967]. Eine der dominanten CMD entsprechende Symptomatik bei mehreren Kindern gesunder Eltern [Komins, 1954; Feld et al., 1955; Lehmann, 1957; Penchaszadeh et al., 1980] kann auf der Basis eines Keimbahnmosaiks eines Elternteils erklärt werden. Andererseits weisen die Befunde in einer mehrfach konsanguinen Familie auf die Existenz einer rezessiven Form mit leichter Symptomatik hin [Iughetti et al., 2000].

#### Differentialdiagnosen

Eine Modellierungsstörung der langen Röhrenknochen mit einer „Erlenmeyerkolbenform“ der Metaphysen der distalen Femora liegt auch bei der **Metaphysären Dysplasie Typ Pyle** (MIM \*265900) vor. Dabei finden sich S-förmige Verbiegungen von Humeri und Unterschenkelknochen mit metaphysärer Aufweitung und Kortextverdünnung [Raad und Beighton, 1978]. Klinisches Hauptsymptom sind die Genua valga. Bei dieser Skelettdysplasie, die Pyle 1931 beschrieben hatte, fehlen die für die Craniometaphysäre Dysplasie charakteristischen Hyperostosen und Sklerosen im Schädelbereich. Dennoch wurden diese beiden Skelettdysplasien in der Literatur häufig unter „Pyle disease“ zusammengefasst. Gorlin et al. [1969] analysierten die genetischen, klinischen und radiologischen Differenzen. Bei der **Metaphysären Dysplasie Typ Braun-Tinschert** (MIM \*605946) [Braun et al., 2001] sind die

„erlenmeyerkolbenförmigen“ Metaphysen der distalen Femora mit einer Varusdeformität der Radii, einer Minusvariante der Ulna und flachen Exostosen im Metaphysenbereich kombiniert. Auf dem Röntgenbild, insbesondere auf anterior-posterioren Aufnahmen, erscheint der Radius sichelförmig. Im Bereich der Auftreibung des Radius ist die Spongiosa unregelmäßig und zum Teil honigwabenartig strukturiert. Die Veränderungen an Humeri und Unterschenkelknochen entsprechen denen der Metaphysären Dysplasie Typ Pyle. Der vorzugsweise Befall der Spongiosa der langen Röhrenknochen ist Ausdruck einer gestörten endochondralen Ossifikation. Der Schädel ist nicht betroffen. „Erlenmeyerkolbenförmige“ metaphysäre Verbreiterungen finden sich auch in der Gruppe der **Osteopetrosen**, insbesondere bei der schweren autosomal rezessiven Form (MIM #259710) [Beighton und Hamersma, 1980; Van Hul et al., 2000] und bei der **Gaucher-Erkrankung** [Jackson et al., 1954]. Beide Erkrankungen sind aber aufgrund weiterer charakteristischer klinischer Symptome differentialdiagnostisch leicht zu unterscheiden.

#### Das ANKH-Gen und seine Bedeutung in der Pathogenese der CMD und anderer Skeletterkrankungen

Ausgehend von einer umfassenden Stammbaumerhebung gelang es uns, für die autosomal dominante CMD die chromosomale Region des verantwortlichen Gens auf dem kurzen Arm von Chromosom 5 (5p15.1) zu lokali-

Tab 1 *ANKH*-Mutationen bei Patienten mit autosomal dominanter Craniometaphysärer Dysplasie (CMD)

| Mutationen   |                 |                     | Anzahl familiärer/sporadischer Mutationen |                            |                  |
|--------------|-----------------|---------------------|---|----------------------------|------------------|
| Lokalisation | DNA-Veränderung | Protein-Veränderung | Nürnberg et al., 2001                     | Reichenberger et al., 2001 | aktuelle Befunde |
| Exon 7       | 942T>C          | Trp292Arg           | 1 sporadisch                              |                            |                  |
| Exon 8       | 1059T>C         | Cys331Arg           | 1 familiär                                |                            |                  |
| Exon 9       | 1192delCCT      | Ser375del           | 1 familiär                                | 2 sporadisch               | 3 sporadisch     |
| Exon 9       | 1196delCTT      | Phe377del           | 2 familiär                                | 2 familiär                 |                  |
| Intron 9     | 1210-4A>G       | Phe380insAla        | 1 sporadisch                              | 1 familiär                 |                  |
| Exon 10      | 1233G>A         | Gly389Arg           | 2 familiär                                |                            |                  |

sieren und Mutationen im *ANKH*-Gen als ursächlich zu identifizieren [Nürnberg et al., 1997; Tinschert et al., 1998; Chandler et al., 2001; Nürnberg et al., 2001].

Die *ank*-Maus, eine autosomal rezessive Spontanmutante, die eine nonsense-Mutation im Exon 11 trägt, leidet unter zunehmenden Gelenkversteifungen als Folge von Calciumphosphat- (Hydroxylapatit-) Ablagerungen. Ihr Krankheitsbild weist Merkmale der Chondrocalcinose, Osteoarthritis und Spondylarthritis ankylopoetica auf, ohne einer dieser arthritischen Erkrankungen voll zu entsprechen. Das *Ank*-Gen codiert einen mutmaßlichen Transporter, der die intra- und extrazelluläre Konzentration von anorganischem Pyrophosphat (PPi) reguliert [Ho et al., 2000]. Vermehrtes extrazelluläres PPi hemmt die Ablagerung von Hydroxylapatit und führt andererseits, durch Präzipitation von Calcium- und PPi-Ionen, zur Entstehung von CPPD-Kristallen (CPPD: *calcium pyrophosphate dihydrate*) [Ryan, 2001, Halverson und Derfus, 2001]. Die duale Rolle von PPi betrifft nicht nur ektopre Verkalkungen, sondern auch die Knochenmineralisierung [Fleisch et al., 1969; Fleisch, 1981; Terkeltaub, 2001].

In sechs familiären Fällen und bei zwei von drei Patienten mit sporadischer CMD konnten wir heterozygote Mutationen im *ANKH*-Gen nachgewiesen [Nürnberg et al., 2001]. Von den acht Mutationen waren sechs differenz. Zum Mutationsspektrum gehörten vier *missense*-Mutationen, drei

Aminosäuredeletionen und eine Aminosäureinsertion infolge einer neuen Spleiß-Akzeptor-Stelle im Intron 9 (Tab.1). *ANKH* wurde als Positionskandidatengen auch von einer anderen Arbeitsgruppe getestet. In fünf Familien mit autosomal dominanter CMD und bei fünf sporadischen Patienten wurden insgesamt fünf Mutationen identifiziert [Reichenberger et al., 2001]. Alle Mutationen entsprechen den zuvor bereits durch uns nachgewiesenen (Tab.1). In der Zwischenzeit wurde von unserer Arbeitsgruppe bei drei weiteren sporadischen Patienten wiederum eine der bereits bekannten Mutationen gefunden (Tab.1, aktuelle Befunde).

In welcher Weise die Mutationen im *ANKH*-Gen bei der Craniometaphysären Dysplasie den Knochenstoffwechsel mit dem Ergebnis der Hyperostose und Modellierungsstörung beeinflussen, ist noch unklar und wird kontrovers diskutiert [Nürnberg et al., 2001, Reichenberger et al., 2001]. Das von uns postulierte „gain-of-function“-Modell [Nürnberg et al., 2001] wird durch die Beobachtung gestützt, dass Patienten mit dem Cri-du-chat-Syndrom keine Symptome der CMD zeigen, obwohl der *ANKH*-Locus häufig zum Deletionsbereich gehört [Overhauser et al., 1994]. Weiterhin kann das „gain-of-function“-Modell die deutliche Differenz zwischen dem Phänotyp der *ank*-Maus, der durch eine schwere Arthritis und progrediente Immobilität der Gelenke charakterisiert ist, und der CMD erklären, bei der arthritische Gelenkveränderungen nicht zur Sympto-

matik gehören. Die autosomal rezessive *Ank*-Mutation (Glu440stop) ist eine „loss-of-function“-Mutation, die eine Blockierung des PPi-Transportes aus der Zelle mit der Folge einer intrazellulär erhöhten und extrazellulär stark erniedrigten PPi-Konzentration bewirkt [Ho et al., 2000].

Entgegen unserer Hypothese eines Funktionszugewinns postulieren Reichenberger und Mitarbeiter [2001] auf der Basis der erhöhten extrazellulären PPi-Konzentration Befunde bei der Hypophosphatasie (MIM #146300), dass das extrazelluläre PPi-Spiegel bei der CMD nicht erhöht sein kann und schlossen daher auf einen dominant-negativen Effekt der *ANKH*-Mutationen. Bei der Hypophosphatasie betrifft der genetische Defekt das TNAP-Gen (TNAP: *tissue nonspecific alkaline phosphatase*), dessen Produkt, eine alkalische Phosphatase, als Ektoenzym das extrazelluläre PPi hydrolysiert [Mornet, 2000].

Derzeit ist nicht bekannt, ob die PPi-Konzentrationen bei der CMD verändert sind. Die verschiedenen Wirkungen des PPi auf den Knochen lassen einen weiten Spielraum für mögliche Hypothesen. Die bei der CMD neben erhöhter Mineralisierung (kraniofaziale Sklerose) bestehende Modellierungsstörung der Röhrenknochen (Erlenmeyerkolbenform) weist auf eine Funktion des *ANKH* hin [Nürnberg et al., 2001], die über die bisher bekannte Beteiligung an der Steuerung der Mineralisierung [Ho et al., 2000] hinausgeht.

Nachdem gezeigt werden konnte, dass Mutationen im *ANKH*-Gen für die autosomal dominante Craniometaphysäre Dysplasie ursächlich sind [Nürnberg et al., 2001; Reichenberger et al., 2001], konnten auch bei Patienten mit Chondrocalcinose 2 Mutationen im *ANKH*-Gen detektiert werden [Pendleton et al., 2002; Williams et al., 2002]. Die autosomal dominante Chondrocalcinose Typ 2 (CCAL2) (MIM #118600) beruht auf Ablagerungen von *Calcium Pyrophosphate Dihydrate* (CPPD) in den erkrankten Gelenken. Klinische Merkmale sind Episoden akuter Gelenkentzündungen, die von Schmerzen begleitet sind (Pseudogicht), in der dritten Lebensdekade auftreten und mit radiologisch sichtbaren Calciumablagerungen im Gelenkknorpel einhergehen. Im Unterschied zur Chondrocalcinose Typ 1 (CCAL1), die auf dem Chromosom 8q kartiert werden konnte [Baldwin et al., 1995] (MIM \*600668), fehlen bei der CCAL2 die Symptome einer Osteoarthritis und -arthrose.

Andrew und Mitarbeiter [1999] grenzten das kritische Intervall für den CCAL2-Locus in einer argentinischen Familie auf 0,8 cM zwischen D5S416 und D5S2114 ein. Nach der Feinkartierung des Genortes für die CMDD [Chandler et al., 2001] stellten sich beide chromosomalen Kartierungsregionen als etwa 2 cM voneinander getrennte Bereiche dar. Das von den Markern D5S1987 und D5S1991 begrenzte Feinkartierungsintervall für den CMDD-Locus befand sich allerdings noch vollständig in der ursprünglichen, von den Markern D5S810 und D5S416 begrenzten Kartierungsregion für den CCAL2-Locus in einer britischen Familie [Hughes et al., 1995]. In einer französischen CCAL2-Familie [Andrew et al., 1999] hatte eine fehlinterpretierte obligate Rekombination zunächst zum Ausschluss des *ANKH*-Gens aus dem Kartierungsbereich der CCAL2 geführt. Wir überprüften die Allelkonstellationen in der Publikation von Andrew und Mitarbeitern [1999] und stellten fest, dass der Marker D5S1991 beim Rekombinationsträger VII:19 nicht informativ ist. Diese Interpretation definiert ein erweitertes

CCAL2-Intervall, innerhalb dessen der *ANKH*-Locus liegt.

In Übereinstimmung mit den Kartierungsergebnissen in den untersuchten Familien wurden in der französischen und britischen Familie zwei heterozygote *missense*-Mutationen im *ANKH*-Gen nachgewiesen, die eine komplette Kosegregation mit dem CCAL2-Phänotyp zeigten [Pendleton et al., 2002]. In der französischen Familie hat die Mutation 143T>C den Aminosäureaustausch Met48Thyr im Exon 2 zur Folge. Das ist eine hochkonservierte Transmembran-Domäne [Nürnberg et al., 2001]. In der britischen Familie generiert die Mutation -11C>T ein neues ATG-Startcodon in der 5'UTR (UTR: untranslated region), wodurch vier zusätzliche Aminosäuren an den hochkonservierten N-Terminus von *ANKH* angefügt werden. Darüber hinaus wiesen Pendleton und Mitarbeiter [2002] bei einem von 95 sporadischen Patienten mit CCAL2 eine 3-bp-Deletion im Exon 12 nach, die zum Verlust von Glutaminsäure in Position 490 führt, drei Aminosäuren vom C-Terminus entfernt. Die funktionelle Relevanz dieser Mutationen hinsichtlich einer erhöhten *ANKH*-Aktivität [Pendleton et al., 2002] ist bis heute nicht bestätigt. Die funktionelle Bedeutung einer in der argentinischen Familie nachgewiesenen Sequenzvariante (14C>T; Pro5Leu) [Williams et al., 2002], die nicht vollständig mit dem Phänotyp kosegregiert, bleibt unklar.

#### Literatur

- Andrew LJ, Brancolini V, de la Pena LS, Devoto M, Caeiro F, Marchegiani R, Reginato A, Gaucher A, Netter P, Gillet P, Loeuille D, Prockop DJ, Carr A, Wordsworth BF, Lathrop M, Butcher S, Conside E, Everts K, Nicod A, Walsh S, Williams CJ (1999) Refinement of the chromosome 5p locus for familial calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease. *Am J Hum Genet* 64:136-145
- Baldwin CT, Farrer LA, Adair R, Dharmavaran R, Jimenez S, Anderson L (1995) Linkage of early-onset osteoarthritis and chondrocalcinosis to human chromosome 8q. *Am J Hum Genet* 56:692-697
- Beighton P (1995) Craniometaphyseal dysplasia (CMD), autosomal dominant form. *J Med Genet* 32:370-374

Beighton P, Hamersma H (1980) The orthopaedic implications of the sclerosing bone dysplasias. *S Afr Med J* 58:600-604

Beighton P, Hamersma H, Horan F (1979) Craniometaphyseal dysplasia - variability of expression within a large family. *Clin Genet* 15:252-258

Boltshauser E, Schmitt B, Wichmann W, Valavanis A, Sailer H, Yonekawa Y (1996) Cerebellomedullary compression in recessive craniometaphyseal dysplasia. *Neuroradiology* 38:193-195

Braun, HS, Nürnberg P, Tinschert S (2001) Metaphyseal dysplasia - a new autosomal dominant type in a large German kindred. *Am J Med Genet* 101:74-77

Carnevale A, Grether P, del Castillo V, Takenaga R, Orzechowski A (1983) Autosomal dominant craniometaphyseal dysplasia. Clinical variability. *Clin Genet* 23:17-22

Chandler D, Tinschert S, Lohan K, Harrop K, Goldblatt J, Nagy M, Hummel S, Braun HS, Laing N, Nürnberg P (2001) Refinement of the chromosome 5p locus for craniometaphyseal dysplasia. *Hum Genet* 108:394-397

Colavita N, Kozlowski K, Sprague P (1988) Craniometaphyseal dysplasia. (Report of 3 cases - two infants and one adult). *Australas Radiol* 32:257-262

Elcioglu N, Hall CM (1998) Temporal aspects in craniometaphyseal dysplasia: autosomal recessive type. *Am J Med Genet* 76:245-251

Feld H, Switzer RA, Dexter MW, Langer EM (1955) Familial metaphyseal dysplasia. *Radiology* 65:206-212

Fleisch H (1981) Diphosphonates: History and mechanisms of action. *Metab Bone Dis Relat Res* 3:279-288

Fleisch H, Russell RG, Francis MD (1969) Diphosphonates inhibit hydroxyapatite dissolution in vitro and bone resorption in tissue culture and in vivo. *Science* 165:1262-1264

Franz DC, Horn KL, Aase J (1996) Craniometaphyseal dysplasia: operative findings and treatment. *Am J Otol* 17:283-287

Gorlin RJ, Spranger J, Koszalka MF (1969) Genetic craniotubular bone dysplasias and hyperostoses: A critical analysis. *Birth Defects Orig Art Ser V* (4): 79-95

Greenspan A (1991) Sclerosing bone dysplasias - a target-site approach. *Skeletal Radiol* 20:561-83

Halliday J (1949) A rare case of bone dystrophy. *Brit J Surg* 37:52-63

Halverson PB, Derfus BA (2001) Calcium crystal-induced inflammation. *Curr Opin Rheumatol* 13:221-224

Ho AM, Johnson M D, Kingsley DM (2000) Role of the mouse *ank* gene in control of tissue calcification and arthritis. *Science* 289:265-270

Hughes AE, McGibbon D, Woodward E, Dixey J, Doherty M (1995) Localisation of a gene for chondrocalcinosis to chromosome 5p. *Hum Mol Genet* 4:1225-1228

- Iughetti P, Alonso LG, Wilcox W, Alonso N, Pasos-Bueno MR (2000) Mapping of the autosomal recessive (AR) craniometaphyseal dysplasia locus to chromosome region 6q21-22 and confirmation of genetic heterogeneity for mild AR spondylocostal dysplasia. *Am J Med Genet* 95:482-491
- Jackson WPU, Albright F, Drewery G, Hanelin J, Rubin ML (1954) Metaphyseal dysplasia, epiphyseal dysplasia, diaphyseal dysplasia and related conditions. *Arch Intern Med* 94:871-885
- Komins C (1954) Familial metaphyseal dysplasia (Pyle's disease). *Brit J Radiol* 27:670-675
- Lehmann ECH (1957) Familial osteodystrophy of the skull and face. *J Bone Joint Surg* 39B:313-315
- Millard DR, Maisels DO, Batstone JHF, Yates BW (1967) Craniofacial surgery in craniometaphyseal dysplasia. *Am J Surg* 113:615-621
- Mornet E (2000) Hypophosphatasia: the mutations in the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene. *Hum Mutat* 15:309-315
- Nürnberg P, Tinschert S, Mrug M, Hampe J, Müller CR, Fuhrmann E, Braun HS, Reis A (1997) The gene for autosomal dominant craniometaphyseal dysplasia maps to chromosome 5p and is distinct from the growth hormone-receptor gene. *Am J Hum Genet* 61:918-923
- Nürnberg P, Thiele H, Chandler D, Höhne W, Cunningham ML, Ritter H, Leschik G, Uhlmann K, Mischung C, Harrop K, Goldblatt J, Borochowitz ZU, Kotzot D, Westermann F, Mundlos S, Braun HS, Laing N, Tinschert S (2001) Heterozygous mutations in *ANKH*, the human ortholog of the mouse progressive ankylosis gene, result in craniometaphyseal dysplasia. *Nat Genet* 28:37-41
- Overhauser J, Huang X, Gersh M, Wilson W, McMahon J, Bengtsson U, Rojas K, Meyer M, Wasmuth JJ (1994) Molecular and phenotypic mapping of the short arm of chromosome 5: sublocalization of the critical region for the cri-du-chat syndrome. *Hum Mol Genet* 3:247-252
- Penchaszadeh VB, Gutierrez ER, Figueueroa EP (1980) Autosomal recessive craniometaphyseal dysplasia. *Am J Med Genet* 5:43-55
- Pendleton A, Johnston M, Ho A, Gurley K, Kingsley D, Wright GD, Dixey J, Doherty M, Hughes AE (2001) A heterozygous mutation in the human *ank* gene in a British family with adult onset chondrocalcinosis due to calcium pyrophosphate crystal deposition. *Arthritis Rheum* 44:S101
- Pyle, E (1931) Case of unusual bone development. *J Bone Joint Surg* 13: 874-876
- Raad MS, Beighton P (1978) Autosomal recessive inheritance of metaphyseal dysplasia (Pyle disease). *Clin Genet* 14:251-256
- Reichenberger E, Tiziani V, Watanabe S, Park L, Ueki Y, Santanna C, Baur ST, Shiang R, Grange DK, Beighton P, Gardner J, Hamersma H, Sellars S, Ramesar R, Lidral AC, Sommer A, Raposo do Amaral CM, Gorlin RJ, Mulliken JB, Olsen BR (2001) Autosomal dominant craniometaphyseal dysplasia is caused by mutations in the transmembrane protein *ANK*. *Am J Hum Genet* 68:1321-1326
- Richards A, Brain C, Dillon MJ, Bailey CM (1996) Craniometaphyseal and craniodiaphyseal dysplasia, head and neck manifestations and management. *J Laryngol Otol* 110:328-338
- Rimoin DL, Woodruff SL, Holman BL (1969) Craniometaphyseal dysplasia (Pyle's disease): autosomal dominant inheritance in a large kindred. *Birth Defects Orig Art Ser* 5:96-104
- Ross MW, Altman DH (1967) Familial metaphyseal dysplasia. Review of the clinical and radiologic feature of Pyle's disease. *Clin Pediatr (Phila)* 6:143-149
- Ryan LM (2001) The *ank* gene story. *Arthritis Res* 3:77-79
- Shea J, Gerbe R, Ayani N (1981) Craniometaphyseal dysplasia: the first successful surgical treatment for associated hearing loss. *Laryngoscope* 91:1369-1374
- Taylor DB, Sprague P (1989) Dominant craniometaphyseal dysplasia - a family study over five generations. *Australas Radiol* 33:84-89
- Terkeltaub RA (2001) Inorganic pyrophosphate generation and disposition in pathophysiology. *Am J Physiol Cell Physiol* 281:C1-C11
- Tinschert S, Braun HS (1998) Craniometaphyseal dysplasia in six generations of a German kindred. *Am J Med Genet* 77:175-181
- Vanhoenacker FM, De Beuckeleer LH, Van Hul W, Balemans W, Tan GJ, Hill SC, De Schepper AM (2000) Sclerosing bone dysplasias: genetic and radioclinical features. *Eur Radiol* 10:1423-433
- Wemmer U, Böttger E (1978) Die kranio-metaphysäre Dysplasie (Jackson). *Fortschr Röntgenstr* 128:66-69
- Williams CJ, Zhang Y, Timms A, Bonavita G, Caeiro F, Broxholme J, Cuthbertson J, Jones Y, Marchegiani R, Reginato A, Graham R, Russell G, Wordsworth BP, Carr AJ, MA Brown (2002) Autosomal dominant familial calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease is caused by mutation in the transmembrane protein *ANKH*. *Am J Hum Genet* 71:985-991

**Korrespondenzadresse**

Dr. med. Sigrid Tinschert  
 Institut für Klinische Genetik  
 Universitätsklinikum Carl Gustav Carus  
 Fetscherstr. 74  
 01307 Dresden  
 Sigrid.Tinschert@mailbox.tu-dresden.de