

Г.Т. Яхьяева¹, Т.В. Маргиева^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, К.В. Савостьянов¹, А.А. Пушков¹, Н.В. Журкова¹, К.В. Жердев¹, Н.Д. Вашакмадзе^{1, 3}, А.К. Геворкян^{1, 2}

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

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

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

V тип несовершенного остеогенеза. Наблюдение редкого случая

Контактная информация:

Яхьяева Гузал Тахировна, врач-педиатр отделения восстановительного лечения детей с нефроурологическими заболеваниями, ожирением и метаболическими болезнями НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения ФГБНУ «Научный центр здоровья детей»

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

Статья поступила: 16.09.2014 г., принята к печати: 24.12.2014 г.

Несовершенный остеогенез, также известный как болезнь «хрустального человека», — клинически гетерогенное наследственное заболевание соединительной ткани, характеризующееся ломкими костями с высоким риском возникновения переломов костей скелета. Другие наблюдаемые симптомы, такие как деформации костей конечностей и позвоночника, голубые склеры, несовершенный дентиногенез, прогрессирующее снижение слуха, встречаются в различной степени выраженности в зависимости от типа заболевания. В оригинальной классификации D. O. Silience (1979) несовершенный остеогенез разделен на 4 типа, однако в настоящее время с выявлением новых мутаций, вызывающих заболевание, их число возросло в несколько раз. V тип несовершенного остеогенеза отличается от других характерными клинико-рентгенологическими признаками; у пациентов с данным типом также не наблюдается мутации в генах коллагена I типа. Тем не менее, как при всех типах несовершенного остеогенеза, V тип характеризуется повышенной ломкостью костей, частыми переломами и последующими деформациями костей, что становится основной причиной инвалидизации пациентов.

Ключевые слова: несовершенный остеогенез, псевдосаркома, перелом костей, костная мозоль, денситометрия, бисфосфонат, ломкость костей, альфакальцидол, IFITM5, BRIL, дети.

(Педиатрическая фармакология. 2015; 12 (1): 79–84)

ВВЕДЕНИЕ

Несовершенный остеогенез является клинически гетерогенным наследственным заболеванием соединительной ткани, которое характеризуется предрасположенностью к переломам и деформациям костей конечностей и позвоночника в течение всей жизни. Такие признаки, как голубые склеры, низкий рост, несо-

вершенный дентиногенез, встречаются в различной степени выраженности в зависимости от типа болезни.

В 1979 г. была предложена классификация несовершенного остеогенеза [1], основанная на клинических, рентгенологических данных 180 обследованных пациентов в Австралии. Было выделено 4 типа болезни:

Г.Т. Yakhyayeva¹, T.V. Margieva^{1, 2}, L.S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, K.V. Savostyanov¹, A.A. Pushkov¹, N.V. Zhurkova¹, K.V. Zherdev¹, N.D. Vashakmadze^{1, 3}, A.K. Gevorkyan^{1, 2}

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

² Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

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

Clinical Case of Rare Type V Osteogenesis Imperfecta

Osteogenesis imperfecta, also known as the brittle bone disease, is a clinically heterogenic hereditary connective tissue disease characterized by brittle bones and high risk of skeletal bone fractures. Other observable symptoms, such as deformities of limb and spinal bones, blue sclerae, dentinogenesis imperfecta and progressive hearing loss vary in severity depending on the type of the disease. According to the original classification by D.O. Silience (1979), there are 4 types of osteogenesis imperfecta; however, the number thereof has multiplied due to discovery of new disease-inducing mutations. Type V osteogenesis imperfecta is distinguished by characteristic clinical radiographic symptoms; also, patients with this type of the disease do not feature a type I collagen gene mutation. Nevertheless, all types of osteogenesis imperfecta, including type V, are characterized by high bone brittleness, frequent fractures and further bone deformities, which is the most common cause of incapacitation of the patients.

Key words: osteogenesis imperfecta, pseudosarcoma, bone fracture, fibrocartilage callus, densitometry, bisphosphonate, bone brittleness, alphacalcidol, IFITM5, BRIL, children.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2015; 12 (1): 79–84)

- I тип несовершенного остеогенеза имеет аутосомно-доминантный тип наследования, характеризуется средней степенью тяжести заболевания, наличием у пациента голубых склер;
- II тип (перинатально-летальный) подразделен на субтипы 2A, B и C на основе рентгенологических данных [2]: наблюдаются крайне тяжелые деформации и укорочения конечностей, которые можно увидеть в антенатальном периоде, часто отмечается летальный исход вследствие респираторных осложнений;
- III тип (прогрессивно деформирующий) характеризуется значительными деформациями костей, тяжелым сколиозом;
- IV тип с аутосомно-доминантным типом наследования характеризуется нормальными склерами; в отличие от других типов наблюдается большая гетерогенность признаков заболевания [3].

Генетическим дефектом в 90% случаев заболевания являются мутации в двух генах коллагена первого типа — $\alpha 1$ -цепи (*COL1A1*) и $\alpha 2$ -цепи (*COL1A2*); изучены более 1500 доминантных мутаций, приводящих к данной патологии (<https://oi.gene.le.ac.uk>). Однако, у некоторых пациентов не наблюдалось генетических дефектов в генах *COL1A1* и *COL1A2*.

В 2000 г. Glorieux и ее коллеги [3] описали 7 пациентов, классифицированных в IV тип несовершенного остеогенеза, однако наряду с типичными клиническими и гистологическими признаками этого типа болезни (оссификация межкостной мембраны, вывих головки лучевой кости; гиперпластические костные мозоли, которые возникают после перелома или остеотомии; метафизарные рентгеноплотные полосы) у них не наблюдались голубые склеры и несовершенный дентиногенез. При гистологическом исследовании костных биоптатов отмечалось сетчатоподобное пластинчатое строение (mesh like lamellar pattern) костной ткани. Учитывая эти сведения, было предложено выделить еще один — V — тип несовершенного остеогенеза, фенотипически отличающийся от других типов болезни в основном за счет образования гиперпластических костных мозолей. В большинстве случаев наследование происходит по аутосомно-доминантному типу, но не связанному с мутацией в генах *COL1A1* и *COL1A2*.

Гиперпластические костные мозоли (ГКМ) обычно развиваются после перелома костей или остеотомии; по данным ряда авторов, наблюдается 65% случаев образования ГКМ у пациентов с V типом несовершенного остеогенеза, в половине случаев они развиваются в бедренных костях [4]. Самый ранний возраст выявления ГКМ — 9 мес. Эволюция ГКМ, то есть первичное разрастание, может затягиваться от нескольких месяцев до нескольких лет. Далее они находятся в стадии стабилизации, некоторые могут заново активизироваться и разрастаться еще больше, иногда происходит обратный процесс с уменьшением размеров мозоли. Однако, не у всех пациентов с данным типом образуются гиперпластические костные мозоли. Не у всех пациентов ГКМ появляются после переломов и остеотомий:

описаны случаи, когда образованию мозолей не предшествовали травмы и переломы костей. Механизм образования ГКМ ясен не до конца, однако, по данным гистологических исследований, предполагается, что образование в мягких тканях берет свое начало из клеток периоста [5].

В настоящее время в российской научной литературе не описано ни одного случая с несовершенным остеогенезом V типа. В этой связи приводим собственное клиническое наблюдение.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Мальчик И., возраст 7 лет 11 мес. Впервые поступил в отделение восстановительного лечения детей с нефроурологическими заболеваниями, ожирением и метаболическими болезнями НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД.

Из анамнеза: ребенок от первой беременности, которая протекала физиологически, от первых родов в срок. На первом году жизни психомоторное развитие соответствовало возрасту.

Первый перелом (нижней трети левой плечевой кости) вследствие травмы с несоответствующей силой наблюдался в возрасте 10 мес жизни. Следующий эпизод последовал в возрасте 1 года, когда ребенок встал на ноги — перелом средней трети левой бедренной кости. В дальнейшем в течение 4 мес произошли еще 4 перелома костей различных сегментов конечностей со смещениями. Учитывая повторные переломы костей конечностей, был выставлен диагноз несовершенного остеогенеза.

С 1,5 до 4-летнего возраста отмечалось 10 переломов, в большинстве случаев длинных трубчатых костей (переломы бедренных костей, плечевых, ключицы, предплечья), вследствие травм с несоответствующей силой. Ребенок неоднократно поступал на стационарное лечение в травматологические отделения, несколько раз проводили металлоостеосинтез с использованием спиц и технологии TEN (titanium elastic nails). Учитывая такие характерные рентгенологические изменения, как разрастание костной массы в местах бывших надломов (псевдосаркома), поставлен диагноз несовершенного остеогенеза, V тип.

В возрасте 4 лет была назначена бисфосфонатная терапия препаратом памидроновой кислоты (Помегара) в дозе 0,5 мг/кг в сут внутривенно в течение 3 последовательных дней. Через 6 мес от начала терапии развился очередной перелом левой бедренной кости в средней трети со смещением и перелом в средней трети правого предплечья вследствие падения с высоты своего роста. Продолжена терапия памидроновой кислотой каждые 4 мес (до настоящего времени проведено 6 введений; последнее введение — март, 2013), на фоне которой отмечалось увеличение плотности костной ткани, но исключительно в связи с ее замещением гипертрофической костной мозолью (табл. 1).

Последний перелом произошел в феврале 2013 г. — закрытый перелом левой бедренной кости в нижней трети без смещения, после которой ребенок самостоя-

Таблица 1. Минеральная плотность костной ткани на фоне проводимой терапии бисфосфонатами (памидроновой кислотой)

Возраст пациента	Двухэнергетическая абсорбционная денситометрия			
	Все тела		Поясничный отдел	
	МПКТ (г/см ²)	Z-критерий (SD)	МПКТ (г/см ²)	Z-критерий (SD)
4 года 4 мес (09.2010)	0,679	-1,6	0,390	-2,5
5 лет 8 мес (01.2012)	н/о	н/о	0,495	-0,1
6 лет 9 мес (02.2013)	н/о	-1,0	н/о	+0,6
7 лет (05.2014)	н/о	н/о	0,742	-0,4

Примечание. н/о — не определялся, МПКТ — минеральная плотность костной ткани.

Таблица 2. Биохимические показатели крови пациента на фоне одного цикла проведенной терапии памидроновой кислотой

Биохимический анализ крови	Ед. измерения	Референтные значения	До проведения инфузии памидроновой кислоты	Через 24 ч после инфузии памидроновой кислоты
Кальций (общий)	ммоль/л	2,2–2,7	2,56	2,4
Щелочная фосфатаза	Ед/л	60–400	272	275
Костная фракция ЩФ	%	39,3–85,8	66,7	-
Креатинин	мкмоль/л	27–62	33	30
Мочевина	ммоль/л	1,8–6,4	6	-
Мочевая кислота	мкмоль/л	119–327	400	-
Фосфор	ммоль/л	1,25–1,78	1,38	1,05
Витамин D	нг/мл	5,9–59,8	36,1	-
Паратгормон	пг/мл	10–65	5,5	33,3

тельно не ходит. В результате повторных переломов развилась значительная деформация оси левой бедренной кости. В течение последнего года ребенок занимается плаванием (2 раза в нед).

Рис. 1. Внешний осмотр нижних конечностей: увеличенное в объеме левое бедро



С апреля 2013 г. мальчик наблюдается в НЦЗД.

При осмотре в отделении общее состояние расценено как средней степени тяжести. Физическое развитие соответствует возрасту: вес 35 кг (97-й перцентиль), рост 126 см (50-й перцентиль). SDS (рост) 0,199. ИМТ 22. Положение — вынужденное за счет деформации левой бедренной кости; самостоятельное передвижение затруднено. Грудная клетка нормальной конфигурации.

Верхние конечности: справа варусная деформация правого предплечья.

Объем движения в суставах: сгибание локте-

вого сустава до 70°, разгибание до 160°. Ограничение супинации/пронации. Слева варусная деформация предплечья. Ограничения движений в суставах нет.

Нижние конечности: многоплоскостная деформация левого бедра (саблевидная, варусная, ротационная). Левая нижняя конечность находится в положении наружной ротации. Объем движения в суставах: сгибание коленного сустава до 60°, разгибание до 150°. Укорочение левой нижней конечности на 4,0 см. Ограничение приведения в левом тазобедренном суставе. Правая нижняя конечность: ось не нарушена, объем движения в суставах не ограничен (рис. 1).

По данным осмотра и исследований со стороны сердечно-сосудистой системы, органов брюшной полости, почек и мочевыводящих путей патологии не обнаружено.

По данным рентгенологического исследования костей: костный возраст соответствует примерно 7–7,5 годам; прозрачность костной ткани повышена. Толщина кортикального слоя II пястной кости: T1 — 17 мм, T2 — 13 мм. Ширина пальца 57 мм.

Выявлено снижение уровня паратгормона в сыворотке крови (5,5 пг/мл при норме 8–12); уровни общего кальция (2,56 ммоль/л), фосфора (1,38 ммоль/л), щелочной фосфатазы (ЩФ, 272 Ед/л), а также костной фракции ЩФ (66,7%) и 25(OH)-витамина D (36,1 нг/мл) в норме (табл. 2).

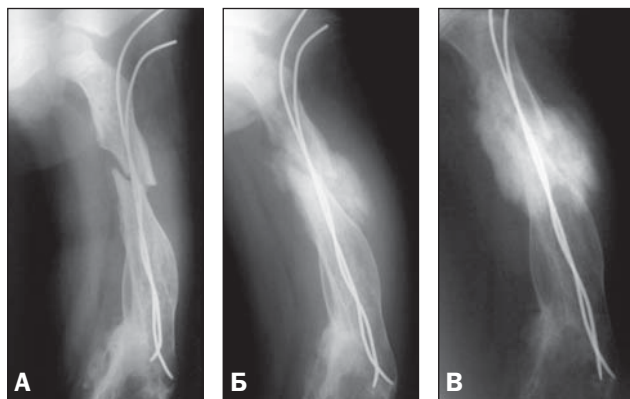
Повышения почечной экскреции солей кальция и фосфора не отмечено: кальций/креатининовый коэф-

Рис. 2. Рентгенография левого бедра в прямой (А) и боковой (Б) проекциях (январь, 2010)



Примечание. В октябре 2009 г. в возрасте 3 лет без какой-либо адекватной травмы возник перелом верхней и средней трети левого бедра со смещением; проводилась закрытая репозиция.

Рис. 3. Пациент в возрасте 6 лет (апрель, 2012). Перелом верхней трети левого бедра вследствие катания на велосипеде (без падения)



Примечание. Рентгенография левой бедренной кости в прямой проекции: А — остеосинтез TEN (апрель, 2012); Б — май, 2012; В — июнь, 2012. На всех рентгенограммах наблюдается уже сформированная гиперпластическая костная мозоль в нижней трети левой бедренной кости в результате старых переломов.

фициент 1,18 ммоль/ммоль (норма 0,04–0,7); фосфор/креатининовый коэффициент 4,5 ммоль/ммоль (норма 1,2–3,6).

Двухэнергетическая абсорбционная денситометрия поясничных позвонков в области L2–L4 остеопороза не выявила: минеральная плотность костной ткани — 0,742 г/см², Z-score — -0,4.

Консультирован сурдологом: по данным аудиологического исследования слух в норме на оба уха.

Выполнен молекулярно-генетический анализ методом прямого секвенирования: в 5'-UTR области была обнаружена мутация с.-14C>T в гетерозиготном состоянии.

Проведена инфузионная терапия памидроновой кислотой (Памидронат медак) в дозе 1 мг/кг в сут в сочетании с препаратами кальция (кальций лактат/карбонат по 500 мг в сут) и активными метаболитами витамина D (альфакальцидол по 0,5 мкг в сут) в течение 3 последовательных дней. Побочных реакций на введения препарата не отмечалось.

ОБСУЖДЕНИЕ

У нашего пациента наблюдается образование гиперпластической мозоли в левой бедренной кости вследствие повторных переломов. По данным последней рентгенологической картины левой бедренной кости, отмечается ее выраженная дугообразная деформация, кость неравномерно расширена. Структура кости неоднородная, прозрачность костной ткани повышена, с множественными кистовидными просветлениями. Костная мозоль сформирована; по задне-медиальному контуру определяются множественные костные разрастания. В окружающих мягких тканях определяются очаги гетеротопической оссификации (рис. 2, 3).

Процесс образование гиперпластической костной мозоли обычно сопровождается образованием твердого, болезненного отека, повышением температуры над пораженным участком, возвышающимся над поврежденной поверхностью костной ткани. В нашем клиническом наблюдении разрастание костной мозоли не сопровождалось какими-либо клиническими симптомами, отмечалось постепенное увеличение размеров диаметра левого бедра.

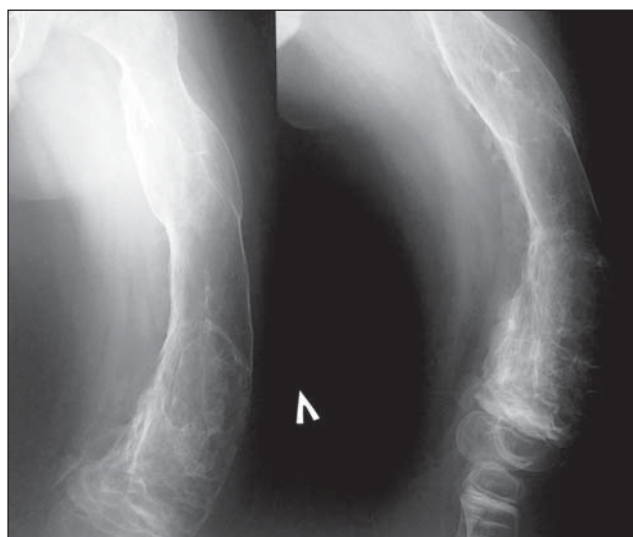
Рентгенологическая картина гиперпластических костных мозолей может напоминать остеосаркому в связи с воспалительным компонентом мягких тканей. При компьютерной и магнитно-резонансной томографии гиперпластические костные мозоли характеризуются избыточным формированием костной массы, непропорциональной размеру пораженной кости, с обширной экспансией за пределы области перелома (рис. 4).

В любом случае дифференциальный диагноз необходимо проводить с такими заболеваниями, как внутрикостная остеосаркома с агрессивной периостальной реакцией, периостальная остеосаркома, юкстакортикальный миозит и остеохондрома.

Учитывая характерный анамнез ребенка, наличие множественных переломов, снижение минеральной плотности костных тканей, рентгенологическую картину, не вызывало сомнения, что это гиперпластическая костная мозоль, образованная вследствие перелома бедренной кости.

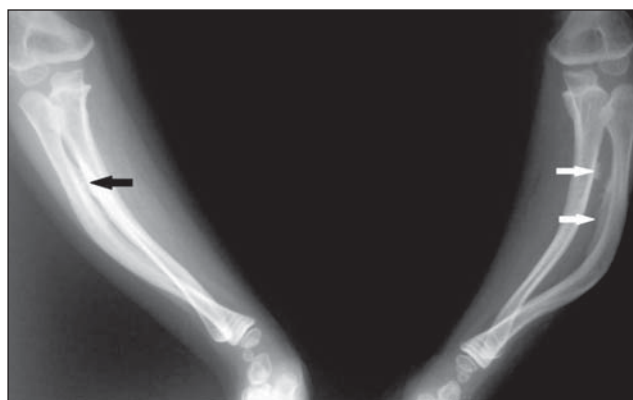
Другим характерным рентгенологическим признаком является оссификация межкостной мембраны предплечья. Причина возникновения данного

Рис. 4. Рентгенография левого бедра (сентябрь, 2014): прямая и боковая проекции



Примечание. На рентгенограмме отмечается выраженная дугообразная деформация левой бедренной кости, кость неравномерно расширена. Структура кости неоднородная, прозрачность костной ткани повышена, с множественными кистовидными просветлениями. Костная мозоль сформирована, по заднемедиальному контуру определяются множественные костные разрастания. В окружающих мягких тканях определяются очаги гетеротопической оссификации.

Рис. 5. Рентгенография костей предплечья



Примечание. Стрелками указаны участки оссификации межкостной мембраны обеих костей предплечья.

феномена, возможно, связана с травмой, как и при гиперпластической костной мозоли, однако природа возникновения еще до конца не выяснена. У нашего пациента по данным рентгенологического исследования обнаружены участки оссификации межкостной мембраны костей предплечья, вследствие чего наблюдается ограничение супинации и пронации правого предплечья (рис. 5).

Врожденный вывих головки лучевой кости также является одним из характерных признаков несовершенного остеогенеза V типа: по данным литературы, наблюдался у 86% пациентов [6]. Двусторонний вывих головки лучевой кости наблюдали у 88% пациентов. Вследствие этого пациенты имеют ограничение в пронации/супинации предплечья, уменьшение угла сги-

бания кисти. Данное состояние приводит к снижению различной степени функционального состояния пациента. В некоторых случаях проводится резекция головки лучевой кости с целью улучшения моторной функции.

Еще одним заметным характерным рентгенологическим признаком является наличие метафизарных рентгеноплотных полос, которые обычно располагаются вблизи с зонами роста (рис. 6). Данные полосы четко контрастируют с остеопеническими участками костной ткани, которые с возрастом становятся менее заметными. Патогенез возникновения данного признака пока не ясен. Необходимо дифференцировать от метафизарных склеротических полос, которые появляются на фоне применения внутривенных бисфосфонатов вследствие подавления остеокластической резорбции (рис. 7).

Таким образом, у ребенка имеются рентгенологические признаки, характерные для V типа несовершенного остеогенеза, наблюдается нормальный цвет склер, отсутствуют признаки несовершенного дентиногенеза.

Генетическая природа заболевания оставалась неясной до 2012 г., когда в двух независимых публикациях [6, 7] была описана гетерозиготная мутация (с.-14C>T транзиция) у 19 корейских пациентов; в дальнейшем у многих пациентов из других стран была обнаружена одна и та же мутация в области 5'-нетранслируемого региона гена, кодирующего интерферониндуцированный трансмембранный белок 5 (IFITM5), также называемый BRIL (bonerestricted IFITM-like protein). IFITM5/BRIL мембранный белок продуцируется исключительно в остеобластах, наибольшая экспрессия наблюдается на ранних стадиях процесса их созревания [8]. Вероятнее всего, этот белок участвует в формировании костной ткани в эмбриональном периоде. Также в исследованиях было описано, что белок IFITM5 участвует в формировании не только костной ткани, но и иммунной системы [9, 10]. Более точные молекулярные механизмы белка BRIL пока до конца не изучены.

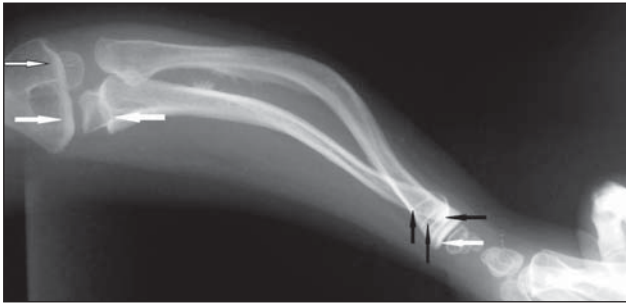
Учитывая наличие всех вышеперечисленных клинико-рентгенологических симптомов у пациента, проведено молекулярно-генетическое исследование методом прямого секвенирования: были исследованы все

Рис. 6. Рентгенография бедренной кости



Примечание. Метафизарные рентгеноплотные полосы указаны белыми стрелками.

Рис. 7. Рентгенография правого предплечья



Примечание. Наблюдаются участки метафизарных рентгеноплотных полос (указаны белыми стрелками): их следует дифференцировать от метафизарных склеротических полос (указаны черными стрелками), которые появляются на фоне применения внутривенных бисфосфонатов вследствие подавления остеокластической резорбции.

кодирующие экзоны гена *IFITM5*, а также прилегающие интронные области. В 5'-UTR области была обнаружена мутация с.-14C>T в гетерозиготном состоянии, приводящая к образованию нового старт-кодона и изменению аминокислотной последовательности кодируемого белка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациент, у которого с рождения или в течение первых лет жизни отмечаются повторные переломы костей, голубые склеры, деформации костей конечностей, признаки остеопороза по данным рентгенологических исследований, должен быть обследован на наличие

возможного несовершенного остеогенеза. Даже при постановке данного диагноза характерные рентгенологические изменения V типа заболевания (гиперпластические костные мозоли, ухудшающие функциональное состояние пациента) крайне редко обнаруживаются на первом году жизни. Именно поэтому необходимо своевременное выявление указанных симптомов, что позволит вовремя начать бисфосфонатную терапию, уменьшит риск развития переломов и предотвратит деформацию конечности.

Оптимальная продолжительность лечения и периодичность курсов лечения до конца не установлены, а окончательные выводы можно будет делать после дальнейших исследований и накопления данных. Хотелось также подчеркнуть, что подход к пациентам должен быть мультидисциплинарным: требуется взаимодействие врачей хирургов-ортопедов, реабилитологов, педиатров с наличием опыта ведения пациентов с несовершенным остеогенезом.

Таким образом, для дальнейшей разработки фармакологического и оперативного лечения несовершенного остеогенеза необходимо создание национальных и международных реестров для надлежащего исследования оценки эффективности и безопасности применения препаратов и методов оперативного лечения.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sillence D.O., Senn A., Danks D.M. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet.* 1979 Apr; 16 (2): 101–116.
2. Sillence D.O., Barlow K.K., Garber A.P., Hall J.G., Rimoin D.L. Osteogenesis imperfecta type II delineation of the phenotype with reference to genetic heterogeneity. *Am J Med Genet.* 1984 Feb; 17 (2): 407–23.
3. Glorieux F.H., Rauch F., Plotkin H., Ward L., Travers R., Roughley P., Lalic L., Glorieux D.F., Fassier F., Bishop N.J. Type V osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease. *J Bone Miner Res.* 2000 Sep; 15 (9): 1650–8.
4. Cheung M.S., Azouz E.M., Glorieux F.H., Rauch F. Hyperplastic callus formation in osteogenesis imperfecta type V: follow-up of three generations over ten years. *Skeletal Radiology.* 2008 May, 37 (Issue 5): 465–467.
5. Cheung M.S., Glorieux F.H., Rauch F. Natural History of Hyperplastic Callus Formation in Osteogenesis Imperfecta Type V. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2007; 22 (8): 1181–1186.
6. Fassier A.M., Rauch F., Aarabi M., Janelle C., Fassier F. Radial head dislocation and subluxation in osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Am.* 2007 Dec; 89 (12): 2694–704.
7. Oliver Semler, Lutz Garbes, Katharina Keupp, Daniel Swan, Katharina Zimmermann, Jutta Becker, Sandra Iden,

- Brunhilde Wirth, Peer Eysel, Friederike Koerber, Eckhard Schoenau, Stefan K. Bohlender, Bernd Wollnik, Christian Netzer. A Mutation in the 5'-UTR of IFITM5 Creates an In-Frame Start Codon and Causes Autosomal-Dominant Osteogenesis Imperfecta Type V with Hyperplastic Callus. *Am J Hum Genet.* 2012 Aug 10; 91 (2): 349–57. Doi: 10.1016/j.ajhg.2012.06.011. Epub 2012 Aug 2.
8. Hanagata N., Li X., Morita H., Takemura T., Li J., Minowa T. Characterization of the osteoblast-specific transmembrane protein IFITM5 and analysis of IFITM5-deficient mice. *J Bone Miner Metab.* 2011 May; 29 (3): 279–90. Doi: 10.1007/s00774-010-0221-0. Epub 2010 Sep 14.
9. Hanagata N., Li X. Osteoblast-enriched membrane protein IFITM5 regulates the association of CD9 with an FKBP11-CD81-FPRP complex and stimulates expression of interferon-induced genes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011 Jun 10; 409 (3): 378–84. Doi: 10.1016/j.bbrc.2011.04.136. Epub 2011 May 11.
10. Grover M., Campeau P.M., Lietman C.D., Lu J.T., Gibbs R.A., Schlesinger A.E., Lee B.H. Osteogenesis imperfect without features of type V caused by a mutation in the IFITM5 gene. *J Bone Miner Res.* 2013 Nov; 28 (11): 2333–7. Doi: 10.1002/jbmr.1983.