

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İSKELET DİSPLAZİLERİ:
BEŞ YILLIK HACETTEPE TECRÜBESİ**

Dr. Eda Didem ŞÜKÜR

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2011

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İSKELET DİSPLAZİLERİ:
BEŞ YILLIK HACETTEPE TECRÜBESİ**

Dr. Eda Didem ŞÜKÜR

UZMANLIK TEZİ

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Koray BODUROĞLU**

**ANKARA
2011**

TEŞEKKÜR

Pediyatri eğitimim sırasında kişilik ve hekimlikleri ile beni etkilemiş olan hocalarım arasında başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Gülsev Kale'ye; tezimin gelişiminden sonucuna her aşamasında büyük emeği olan, bana birçok konuda örnek olmuş Doç. Dr. Yasemin Alanay'a; tez çalışmam boyunca önderliği ile beni destekleyen Pediyatrik Genetik Ünitesi başkanı Prof. Dr. Koray Boduroğlu'na; Pediyatrik Genetik Ünitesi'nin tüm değerli öğretim üyeleri ve çalışanlarına, hasta verilerine ulaşımdaki destekleri için Pediyatrik Patoloji Ünitesi'ne teşekkürlerimi sunarım.

Tüm çalışma sürecimde yorulduğum yerde beni destekleyen, eksiklerimi sevgiyle tamamlayan sevgili eşim ve aileme de yürekten teşekkür ederim.

Bu çalışmaya konu olan "küçük insan"ların dünyasında bir gün "büyük değişiklikler" yaratılabilmesi ümidiyle...

Dr. Eda Didem ŞÜKÜR

ÖZET

ŞÜKÜR E.D., İskelet displazileri-5 yıllık Hacettepe tecrübesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Genetik Tezi, Ankara, 2011. İskelet displazileri orantısız boy kısalığı nedenleri arasında yer alan, kemik ve kıkırdağın jeneralize hastalıklarıdır. Ortalama insidansı 1/5000 civarındadır. Bu hastalıkların tanısı için ayrıntılı medikal öykü, fizik inceleme, radyolojik tetkikler ve gerekli özel durumlarda moleküler analiz ve/veya doku örnekleme kullanılır. Bu çalışmada Ocak 2005-Aralık 2009 arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Genetik Ünitesi'ne başvurmuş 229 erkek, 182 kız toplam 421 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Bu değerlendirme için Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hastanesi hasta dosyaları ve genetik ünitesi hasta kayıtlarından yararlanıldı. Çalışmaya dahil edilmiş hastaların yaş ortalaması 70.8 ay idi (0.03-312 ay), %55.8'inde anne-baba arasında akrabalık mevcuttu. Uluslararası İskelet Displazisi Derneği 2006 sınıflamasına göre hastalıklar gruplandırıldığında ilk sırada literatür ile uyumlu olarak "FGFR3 grubu" (en sık akondroplazi), ikinci sırada ise "azalmış kemik dansitesi grubu"nun yer aldığı görüldü. Tüm çalışmada %46.1 ile otozomal resesif kalıtım en sık görülen aktarım şekli idi, bazı hastalıklar için aynı aileden etkilenmiş bireyler mevcuttu, bu bulgular ülkemizdeki yoğun akraba evlilikleri ile ilişkilendirildi. Postmortem inceleme ile iskelet displazisi tanısı almış 10 fetüs arasında ikişer hasta ile osteogenezis imperfekta tip2 ve tanatoforik displazi en sık görülen hastalıklardı. Bu bulgular da literatür ile uyumlu idi ve iskelet displazisi tanısı için uzman ellerde yapılacak prenatal ultrasonografinin ve hastayı doğru merkeze yönlendirmenin önemini vurgulamakta idi. Çalışmaya dahil bazı hastalar farklı klinik, moleküler veya radyolojik bulguları ile literatüre katkıda bulunan vakalar olarak ayrıca paylaşıldı. Doğu Akdeniz ve akraba evliliklerinin sık görüldüğü Ortadoğu'da iskelet displazileri hakkında yapılmış en kapsamlı retrospektif analiz olan bu çalışma ile coğrafyamızda görülen iskelet displazileri hakkında yeni ve tanımlayıcı bilgiler elde edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Orantısız boy kısalığı, iskelet displazisi, akondroplazi

ABSTRACT

ŞÜKÜR E.D., Skeletal dysplasias-5 years' Hacettepe experience, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Pediatrics. Ankara, 2011.

Skeletal dysplasias are an important cause of disproportionate short stature. They are generalized disorders of bone and cartilage and their overall incidence is approximately 1/5000 live births. Detailed medical history, physical examination, radiological investigations and in special circumstances molecular analysis and/or tissue sampling are means which aid in skeletal dysplasia diagnosis. In this study 421 patients- 229 males and 182 females- who were seen at Hacettepe University İhsan Doğramacı Children's Hospital Pediatric Genetics Unit between January 2005-December 2009 were retrospectively analysed. For this analysis Hacettepe University Children's Hospital records and records of Pediatric Genetics Unit were used. The mean age of the patients was 70.8 months (0.03-312 months). In 55.8% of patients consanguineous marriages were remarkable. When grouped according to the "International Skeletal Dysplasia Society 2006 classification" the most frequently seen disease group was "FGFR3 group" (achondroplasia). "Decreased bone density group" took the second place and these findings were consistent with the literature. The most frequent form of disease inheritance was the autosomal recessive pattern (46.1%), in some families more than one affected member were present and these results have been attributed to frequent consanguineous marriages in the sample. Among 10 fetal autopsies in the study- consistent with the current knowledge- osteogenesis imperfecta type 2 and thanatophoric dysplasia were the leading diseases. These fetal autopsies emphasized the importance of a detailed prenatal ultrasound and referring the patient to a tertiary center which is specialized in skeletal dysplasia management. In the study some patients who had made contributions to the literature by their new and different clinical, molecular or radiological findings were discussed in detail. This study is unique in many ways like being the first broad retrospective analysis of pediatric skeletal dysplasias in East Mediterranean and Middle-East region where consanguineous marriages are very frequent.

Keywords: Disproportionate short stature, skeletal dysplasia, achondroplasia

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. İskelet Sistemi Embriyolojisi	2
2.2. Boy Kısaliğına Yaklaşım	5
2.3. Orantısız Boy Kısaliğı Nedeni Olarak “İskelet Displazileri”.....	9
2.3.1. İskelet Displazilerinde Pediatrik Değerlendirme	14
2.3.1.1. Öykü	14
2.3.1.2. Fizik inceleme	15
2.3.1.3. Tanı.....	18
2.3.1.3.1. Radyolojik incelemeler	18
2.3.1.3.2. Morfolojik incelemeler	22
2.3.1.3.3. Moleküler çalışmalar	23
2.3.1.4. Sınıflandırma	31
2.3.1.5. Yaklaşım ve tedavi	32
2.3.2. Prenatal Tanı.....	35

3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	40
3.1.Hastalar	40
3.2.Yöntem	40
4. BULGULAR.....	42
4.1.Demografik Bulgular	42
4.2.Tanıların Dağılımı	44
4.2.1. Tanıların kalıtım paterni	47
4.2.2. Tanı Konma Yüzdeleri.....	48
4.2.3. Klinik ± Moleküler Kesin Tanı Alan Hastalarda Kalıtım Şekli.....	49
4.3. Ailede Birden Fazla Etkilenmiş Birey	50
4.4. Postmortem İncelemeler	50
5. TARTIŞMA	52
5.1. Hacettepe Çocuk Genetik İskelet Displazisi Kayıt Sistemi'nin Literatüre Katkıları.....	59
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	66
7. KAYNAKLAR	69

KISALTMALAR

AP	:	Anteroposterior
FGFR 3	:	Fibroblast büyüme faktörü 3
KDP	:	Kondrodisplazi punktata
MED	:	Multipl epifizyal displazi
MPS	:	Mukopolisakkaridozis
OD	:	Otozomal dominant
OR	:	Otozomal resesif
OI	:	Osteogenezis imperfekta
OSMED	:	Oto-spondilo-megaepifizyal displazi
PPRD	:	Progresif psödoromatoid displazi
SEDC	:	Spondiloepifizyal displazi konjenita
SE(M)D	:	Spondilo-epi-(meta)fizyel displazi
SMD	:	Spondilometafizyel displazi
SPENCD	:	Spondiloenkondrodisplazi
TNSA	:	Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması
US	:	Ultrasonografi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2.1.	Kemik gelişimi.....	3
Şekil 2.2.	Büyüme plağı kondrositleri ve kemik oluşumu	5
Şekil 2.3.	Zamana bağlı gen ekspresyonu ve oluşan defektleri gösteren şema	13
Şekil 2.4.	Kulaç mesafesi ölçümü.....	15
Şekil 2.5.	Radyolojik sınıflandırmada yaklaşım	22
Şekil 2.6.	Büyüme plağı kondrositlerini regüle eden genler	26
Şekil 2.7.	Kampomelik displazinin 24 haftalık bir fetüste klasik radyografik bulguları	27
Şekil 2.8.	Tanatorik displazi, akondroplazi radyolojik bulguları	28
Şekil 2.9.	Multipl encondromatozis radyolojik bulguları	29
Şekil 2.10.	Kleidokranial displazi radyolojik bulguları	30
Şekil 4.1.	Hastalıkların kalıtım paternlerine göre dağılımı.....	48
Şekil 4.2.	Tanı durumu dağılımı	49
Şekil 4.3.	Klinik ve moleküler tanısı kesin hastaların kalıtım paterni dağılımı	49

TABLOLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 2.1. Çocukluk çağında boy kısalığı nedenleri	6
Tablo 2.2. Boy kısalığı öyküsünde önemli bilgiler	8
Tablo 2.3. Boy kısalığı fizik inceleme	9
Tablo 2.5. Kombine bozukluklara (dizosto-displaziler) neden olan sinyal defektlerine örnekler	12
Tablo 2.6. İskelet gelişim bozukluklarında ayırıcı tanı	14
Tablo 2.7. Orantısız boy kısalığı ölçümleri	16
Tablo 2.8. İskelet displazilerinde tanıya yardımcı olabilecek belirti ve bulgular	17
Tablo 2.9. İskelet displazilerinde tanıya götüren tetkikler	19
Tablo 2.10. Servikal bölge anomalileri ile seyreden iskelet displazileri ve metabolik hastalıklar (tüm hastalıklar verilmemiştir)	21
Tablo 2.11. İskelet displazilerinin moleküler-patogenetik sınıflandırılması ^a	24
Tablo 2.12. Uluslararası nozoloji ve genetik iskelet displazilerinin sınıflandırılması - 2006 gözden geçirmesi (Hastalık grupları)	31
Tablo 2.13. İskelet displazilerinde başlangıç yaşı, klinik ve radyolojik bulgular ışığında ayırıcı tanı	34
Tablo 2.14. İskelet displazilerine standardize ultrason yaklaşımı	36
Tablo 2.15. Sık görülen anormal ultrason bulguları ve ayırıcı tanı (Bu bulgulara sahip tüm hastalıkları içermemektedir)	38
Tablo 4.1. Yaş verilerine ulaşılmış 402 hastanın yaş gruplarına göre dağılımı	42
Tablo 4.2. Başvuru bölgeleri dağılımı	43
Tablo 4.3. Ebeveyn akrabalık durumu	43

Tablo 4.4.	Uluslararası İskelet Displazisi Derneği 2006 sınıflandırılmasına göre hastalık grupları dağılımı.....	44
Tablo 4.5.	Uluslararası İskelet Displazisi Derneği 2006 sınıflandırılmasına göre ayrıntılı hastalık dağılımları.....	45
Tablo 4.6.	İskelet displazisi ön tanısı ile yönlendirilen fetüsler, prenatal US bulguları ve sonuç tanıları	51

1. GİRİŞ

Bilgiye ulaşımın gün geçtikçe kolaylaştığı, görselliğin eskiye nazaran çok daha büyük bir önem kazandığı günümüzde bir çocuk hekiminin en sık karşılaştığı sorunlardan biri boy kısalığıdır. Bu noktada hekime ilk düşen durumun normal veya patolojik olduğuna karar vermektir. Patolojik boy kısalıklarının pek çok nedeni arasında azımsanmaması gereken bir yüzdeyi de iskelet displazileri oluşturmaktadır.

İskelet displazileri kemik ve kıkırdığın jeneralize hastalıklarıdır ve nadir durumlar haricinde orantısız boy kısalığına yol açarlar. Tek bir kemik veya kemik grubunun malformasyonları dizostozis, kıkırdak ve/veya kemiğin doku olarak gelişimini etkileyenler ise osteokondrodizplaziler olarak adlandırılır. Günümüzde 400'e yakın çeşit iskelet displazisi tanımlanmış durumdadır.

Tek tek ele alındıklarında nadir görülen hastalık grupları gibi görünmekle birlikte toplam insidansı 1/5000 civarında olan iskelet displazilerine tanı koyabilmek hasta bir çocuğu bekleyen birçok morbiditeyi engellemek, gebelik kayıpları yaşayan ailelere yol göstermek anlamına gelecektir. Ülkemizdeki yoğun akraba evliliklerinin nadir görülmesi beklenen birçok hastalığın sıklığını artırdığı gerçeği de göz önüne alındığında durumun önemi daha iyi anlaşılmaktadır. Bu nedenle bir çocuk hekiminin orantısız boy kısalığı tespitinden iskelet displazisi şüphesine uzanan sürecini sistematik bir şekilde ele almak, bu hastalık grubu konusundaki mevcut bilgileri ve yenilikleri paylaşmak önemli bir gayedir.

Türkiye'de ve hatta Türkiye'nin yakın coğrafyasında iskelet displazileri konusunda yapılmış tanımlayıcı, kapsamlı çalışmalar bulunmamaktadır. Bu çalışma ile amacımız ülkemizin en önemli başvuru merkezlerinden biri olan Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Genetik Ünitesi'nin 5 yıllık bir süreçteki kapsamlı hasta verilerinden faydalanarak birinci veya ikinci basamak merkezlerde görev yapacak bir çocuk hekimine "iskelet displazisi" ile ilgili bir yol haritası çıkarmak ve "Ulusal ve Uluslararası Bilim Dünyası"na bizim verilerimiz ile katkıda bulunmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.İskelet Sistemi Embriyolojisi

İnsan iskeleti 206 kemikten (126 appendiküler, 74 aksiyal kemik ve 6 kemikçik) oluşur. Kemik ve kıkırdak olmak üzere iki farklı doku ve osteoblast, osteoklast, kondrosit olmak üzere üç farklı hücre tipini içerir. Bu yapıların gelişim, büyüme ve devamlılığındaki aksamalar iskelet displazilerine yol açar.

İskelet sistemi mezoderm ve nöral krestten gelişir. Paraksiyal mezoderm nöral tüpün her iki yanında somitomer ve somit adı verilen yapıları oluşturur. Somitler daha sonra ventral bölgede sklerotom, dorsolateral bölgede dermomiyotom oluşturacak şekilde farklılaşır. Gestasyonel dördüncü haftanın sonunda sklerotom hücreleri polimorf hale gelir, gevşek bir doku olan mezenşim veya embriyonik bağ dokuyu meydana getirir. Mezenşimal hücreler göç ederek çok farklı yollarla farklı hücrelere dönüşebilir. Fibroblast, kondroblast veya osteoblastlar bu şekilde oluşur (1).

Mezenşimin kemik oluşturucu etkisi yalnızca sklerotom hücreleri ile sınırlı değildir. Vücut duvarının somatik mezodermdeki hücreler pelvis, omuz bölgesi kemikleri ve ekstremitelerin uzun kemiklerinin oluşumunda etkilidir. Ayrıca kranial bölgedeki nöral krest hücrelerinin direkt olarak mezenşime dönüşebildiği, yüz ve kafatası kemiklerinin oluşumuna katkıda bulunduğu da bilinmektedir. Oksipital somitler ve somitomerler de kafatası tabanının oluşumuna katkı sağlamaktadır. Bazı kemikler; kafatasının yassı kemikleri gibi, mezenşimin direkt olarak kemiğe dönüşmesi yani membranöz ossifikasyon ile oluşur, ancak vücudumuzdaki çoğu kemik endokondral ossifikasyon ile oluşmaktadır. Endokondral ossifikasyonda mezenşimal hücreler öncelikle hyalin kıkırdak modelleri oluşturmakta ve daha sonra bu modeller kemikleşmektedir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Kemik gelişimi

İskelet displazilerinden ön planda etkilenen kemik gruplarından biri ekstremitte kemikleridir. Anne karnındaki gelişimin 4. haftasında kol ve bacakları oluşturacak olan ekstremitte tomurcukları belirginleşir. Başlangıçta bu tomurcuklarda ekstremitelerin bağ dokusu ve kemiklerini oluşturmak üzere yapılanmış mezenşimal bir merkez kısım, bu merkezin etrafında, en dışta küboidal ektoderm tabakası mevcuttur.

6. haftanın sonunda ekstremitte tomurcuklarının terminal kısımları düzleşir, yassılaştır, el ve ayak plakalarını oluşturur. Parmakların düzenlenmesi ekstremitelerin tabanında, posteriora yer alan polarizan aktivite bölgesi tarafınca belirlenir. Bu bölgenin aktivitesinde A vitamini ve homeobox genlerinin etkisi önemlidir (1).

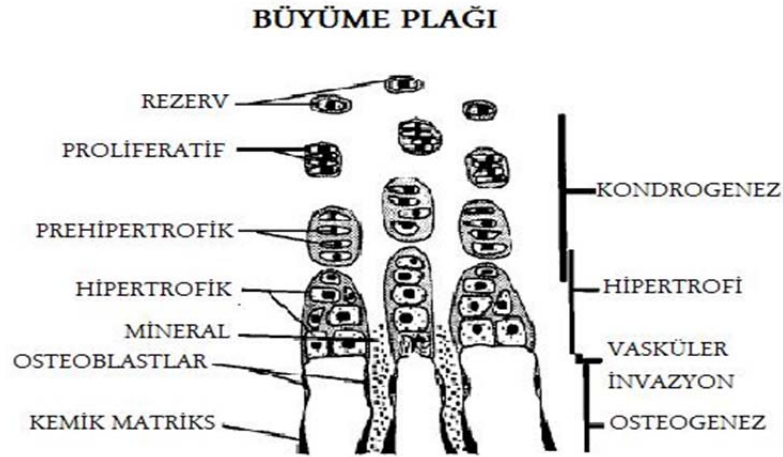
Alt ve üst ekstremitelerin oluşumları benzerdir ancak alt ekstremitte üste göre bir veya iki gün geriden gelir. Gestasyonel 6. haftanın sonunda tomurcuklardaki mezenşim yoğunlaşmaya başlar ve kemiklerin öncülleri olan ilk hyalin kıkırdak modelleri belirginleşir. Ekstremitte kemiklerinin ossifikasyonu, endokondral ossifikasyon başlar. Onikinci haftanın sonunda tüm uzun kemiklerde primer ossifikasyon merkezleri mevcuttur. Bu merkezler orta kısımdaki mezenşimal hücrelerin kondrositlere farklılaşması ve kıkırdak modelleri oluşturması ile meydana gelir. Daha sonra bu modellerin merkezleri yıkılacak, mineralize olacak ve osteoklast benzeri hücrelerce ortadan kaldırılacaktır (2-5). Bu hareketlenme vasküler yapıların

invazyonuna ve kemik öncülü hücrelerin ortama gelmesine olanak sağlar. Şaftın ortasındaki periost osteoblast hücrelerini üretir ve bunlar da korteksi sentezler, yeni oluşan yapının tümüne **primer ossifikasyon merkezi** denir. Kıkırdak modellerin uçlarında da benzer bir işlem devam etmektedir. Kıkırdak yıkılarak **sekonder ossifikasyon merkezleri** oluşturulmaktadır (Şekil 2.1). Kemiğin şaft kısmındaki primer merkezden uçlardaki kıkırdak modellere doğru ossifikasyon ilerler.

Onikinci haftanın sonunda ossifikasyon merkezleri arasındaki kıkırdak “**büyüme plağı**” adı verilen bir alanda sıkışıp kalmaktadır. Uzun kemiklerin uzamasında bu plağın büyük önemi vardır. Plağın her iki tarafında da endokondral ossifikasyon devam etmektedir. Büyüme tamamlandığında bu plak kaybolacak ve kemiğin şaftı ile birleşecektir. Doğumda; diafizler genellikle tamamen kemikleşmiştir ancak epifizlerin çoğu halen kıkırdak yapıdadır. Bir yenidoğan radyografisinde yalnızca proksimal tibial ve distal femoral epifizler görülebilir.

Büyüme plağı iskelet displazilerinde anahtar role sahip bir yapıdır. Büyüme plağında üç tip kondrosit bulunur; rezerv, proliferatif ve hipertrofik (Şekil 2.2). Bu alandaki kondrositlerin proliferasyon, hipertrofi, yıkım ve kemik ile replasmanı, bilinen ve henüz bilinmeyen pek çok gen tarafından sıkı kontrol edilmektedir (6). Bu kontrol iskelet oluşumundaki temel mekanizmadır. Kemiklerin boyları bu şekilde uzar veya eklemsel (artiküler) yüzeyler bu şekilde büyür. İstisnai olarak kranial yassı kemikler, klavikulanın bir kısmı ve pubis kemiği intramembranöz ossifikasyon ile oluşmaktadır, yani mezenşimden oluşan fibröz doku direkt olarak osteoblastlara farklılaşmaktadır (7, 8). Bu basamaktaki gen kontrolü de çok önemlidir (9).

Vertebralarn gelişimi de anne karnındaki dördüncü haftada başlar. Sklerotom hücreleri spinal kord ve notokordu çevreler. Sklerotom blokları daha az yoğun olan bölgelerle birbirinden ayrılacak ve bu az yoğun bölgelere intersegmental arterler yerleşecektir. Gelişimin ilerleyen evrelerinde her sklerotomun kaudal bölgesi proliferat olup yoğunlaşacak ve bir sklerotomun kaudal yarısı ile komşu sklerotomun sefalik yarısı birleşecektir. Bir sklerotomun kaudal ve sefalik bölgeleri arasındaki bölge intervertebral disk oluşumuna zemin hazırlayacaktır.



Şekil 2.2. Büyüme plağı kondrositleri ve kemik oluşumu (10)

Kostalar torasik vertebraların kostal uzantıları tarafından oluşturulur, paraksiyal mezodermin sklerotom kısımlarından gelişirler. Sternum ise tamamen bağımsız olarak ventral vücut duvarındaki somatik mezodermden oluşur.

2.2. Boy Kısalığına Yaklaşım

Bilgiye ulaşımın kolaylaştığı günümüzde görsellik eskiye oranla çok daha fazla önemsenmekte ve “boy” kavramı daha fazla gündeme gelmektedir. Bu nedenle çocuk hekimleri çocuğunun kısa boylu olduğundan yakınan ailelerle sık karşılaşmaktadır.

Çocukluk çağında büyümenin izlenmesi koruyucu hekimlikte çok önemli bir yere sahiptir. Büyüme bir çocukta sağlıklı gidişatın en önemli göstergesidir. Bir çocukta boy kısalığı veya büyüme geriliği olduğunu söylemek için aşağıdakilerden en az birinin olması gerekir;

- Yaşa göre boyun üç persentil altında olması
- Büyüme hızının yaşına göre düşük olması
- Öngörülen boyun hedef boy sınırının altında olması
- Kemik yaşının boya ve yaşa göre uyumsuz ileri olması

Tablo 2.1. Çocukluk çağında boy kısalığı nedenleri (11)

Normalin varyantı kısalıklar	Ailesel boy kısalığı Konstitüsyonel boy kısalığı
Patolojik boy kısalıkları	
<i>Orantısız boy kısalıkları</i>	İskelet displazileri Dirençli rikets Radyoterapi öyküsü
<i>Orantılı boy kısalıkları</i>	İntrauterin büyüme kısıtlılığı Kromozom anomalileri (Turner sendromu, Down sendromu gibi) Dismorfik sendromlar Endokrin patolojiler Malnutrisyon Kronik hastalıklar Sevgi yoksunluğu
<i>Dismorfik sendromlar (sık rastlananlar)</i>	Noonan sendromu Russell-Silver sendromu Aarskog sendromu Williams Sendromu Prader-Willi sendromu Seckel sendromu*

*Otozomal resesif görülen bir hastalıktır. Ülkemizde akraba evliliği sık olduğu için listeye eklenmiştir.

Boy kısalığının birçok sebebi vardır. Bu noktada en önemlisi normalin varyantları (ailesel boy kısalığı ve yapısal boy kısalığı) ile patolojik durumları ayırt etmektir. Ailesel ve yapısal boy kısalıkları boy kısalığı sebeplerinin %75'ni oluşturur. Patolojik boy kısalıklarının ise %10'u kronik hastalıklar, %6'sı sendromlar, %5'i kromozomal anomaliler, %1-2'si büyüme hormonu eksikliği veya reseptör cevapsızlığı, %1'i ise iskelet displazileri nedeniyle oluşmaktadır. Diğer nadir sebepler arasında ise sevgi yoksunluğu ve psikolojik problemler sayılabilir. Tablo 2.1'de boy kısalığının çeşitli sebepleri başlıklar altında toplanmıştır (11).

Patolojik boy kısalıkları ayırıcı tanısında nirengi noktası kısalığın *orantılı* veya *orantısız* oluşudur. İskelet displazileri patolojik boy kısalıkları arasında önemli bir role sahiptir ve orantısız boy kısalığı tespit edilen çocuklarda akla gelmelidir. Displazilerin tanınması çocuğun ilerideki yaşamı açısından çok önemlidir. Bu nedenle doğru tanıya götürecektir ayrıntılı bir medikal öykü ve fizik inceleme son derece yol göstericidir (Tablo 2.2 ve 2.3).

Tablo 2.2. Boy kısalığı öyküsünde önemli bilgiler (11)

<i>Ön büyüme bilgisi</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Kısalık ilk ne zaman fark edildi? • İlerleyici mi? • Önceki boy ölçümleri var mı?
<i>Doğum öyküsü</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Gebelik özellikleri, sorunları, ilaç kullanımı • Doğum şekli • Doğum kilosu, boyu • Doğum sonrası sarılık, kabızlık, el-ayak şişliği
<i>Süt çocukluğu</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Anne sütü alma süresi • Ek gıdalar ve başlanma zamanları • Tartı alma durumu, kabızlık, diyet • Nöromotor gelişme basamakları
<i>Geçirdiği hastalıklar</i>	
<i>Yapılan tedaviler, geçirilen ameliyatlar</i>	
<i>Aile öyküsü</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Kardeşler, yaşları, büyümeleri nasıl? • Anne-baba boyu • Her iki tarafın 3 nesil geriye giden aile soyağacı • Ailede ergenlik yaşı • Ailede sosyokültürel yapı • Annenin iş hayatı • Genetik geçişli hastalıklar
<i>Beslenme durumu</i>	
<i>Ek şikâyetler</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Baş ağrısı, görme bozukluğu • Kabızlık, karın ağrısı, ishal • Çok su içme, çok idrara çıkma • Öksürük, solunum sıkıntısı • Bulantı-kusma

Tablo 2.3. Boy kısalığı fizik inceleme (11)

<i>Genel görünüm</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Zeka, çevre ile ilgisi • Yüz görünümü • Dismorfik bulgular
<i>Vücut yapısı</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Oranlar • Dismorfik bulgular (üçgen yüz, dismorfik burun, yarık damak-dudak, pektus deformitesi vs.) • Kaşeksi, obezite
<i>Deri</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Café au lait lekesi • Pigmentasyon artışı veya depigmente alanlar • Kuru deri • Hirsutizm • Solukluk
<i>Genital yapılar</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Mikropenis, kriptorşidizm • Puberte evresi
<i>El/ayak</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Metakarp/ metatars kısalığı • Kısa parmak, gömülü tırnaklar • Madelung deformitesi • Parmaklar arası perde • Çomak parmak • Parmak sayısında değişiklikler

2.3.Orantısız Boy Kısalığı Nedeni Olarak “İskelet Displazileri”

İskelet displazileri kemik ve kıkırdağın jeneralize hastalıklarıdır. İskeletin gelişim, idame ve şeklinde bozukluklara yol açarak orantısız boy kısalığına neden olurlar. Tek tek ele alındıklarında nadir görülen hastalıklar olmakla beraber iskelet displazilerinin toplam insidansı 1/5000 civarındadır (12).

Bu hastalık grubu içinde *osteokondrodizplaziler* ve *dizostozisler* bulunmaktadır. Tek bir kemik veya kemik grubunun malformasyonu *dizostozis* olarak değerlendirilir. *Osteokondrodizplaziler* ise kırık ve/veya kemiğin gelişim ve büyümesini etkileyen hastalıklar grubudur (13).

Primer iskelet displazileri kondroosseöz dokuda eksprese olan bazı genlerin mutasyonları ile, *sekonder iskelet displazileri* ise eksternal faktörlerin kemik ve/veya kırık dokuyu etkilemesi ile oluşur. Hipofosfatemik rikets, hipotiroidizm bu durumlara örnektir.

Dizostozlar organogenez dönemindeki geçici sinyal iletim defektlerinden kaynaklanır. Tek kemiği veya birkaç kemiği birden etkileyecek şekilde kısmen sınırlı veya ilgili gen başka organ sistemlerinde de eksprese oluyorsa multisistemik tutulumla görülebilir. Klinik olarak dizostotik lezyonlar asimetrik dağılımlı olabilir (özellikle yıkım ile giden formlarında). Kondroosseöz histoloji normaldir. Vertikal aks kemikleri etkilenmediği sürece cücelik görülmez.

Dizostozis multipleks ise mukopolisakkaridoz hastalarında görülen iskelet displazisi bulgularına verilen addır. Radyolojik olarak erken dönemde kalın kostalar, oval vertebralar görülür. Uzun kemiklerde düzensiz epifiz ve metafizler dikkat çekicidir. Makrosefali, dolikosefali, kalınlaşmış kemikler, j şeklinde sella, vertebra gövdelerinde gagalaşma, gibbus deformitesi, radyusun ulnaya doğru eğilmesi *dizostozis multipleks*'in önemli özellikleridir.

Osteokondrodizplaziler prenatal dönemde eksprese olup postnatal dönemde eksprese olmaya devam eden genler ile oluşur. *Dizostozların* tersine displazi genleri organogenez döneminde eksprese olmaz. Her iki grubun kesişim kümesinde yer alan hastalıklar da bulunmaktadır, bunlara *dizostodizplaziler* denir (Tablo 2.5).

Osteokondrodizplaziler mutasyona uğramış genin eksprese olduğu tüm vücut bölgelerini etkileyebilir. Tutulum genelde simetriktrir. Şiddetli boy kısalığı (cücelik) siktir. Gen ekspresyonu yalnızca belli bölgelerle sınırlı olabilir (spinal, rizomelik, mezomelik vb).

Tablo 2.4. Dizostoza sebep olan bazı bilinen sinyal defektlerine örnekler (13)

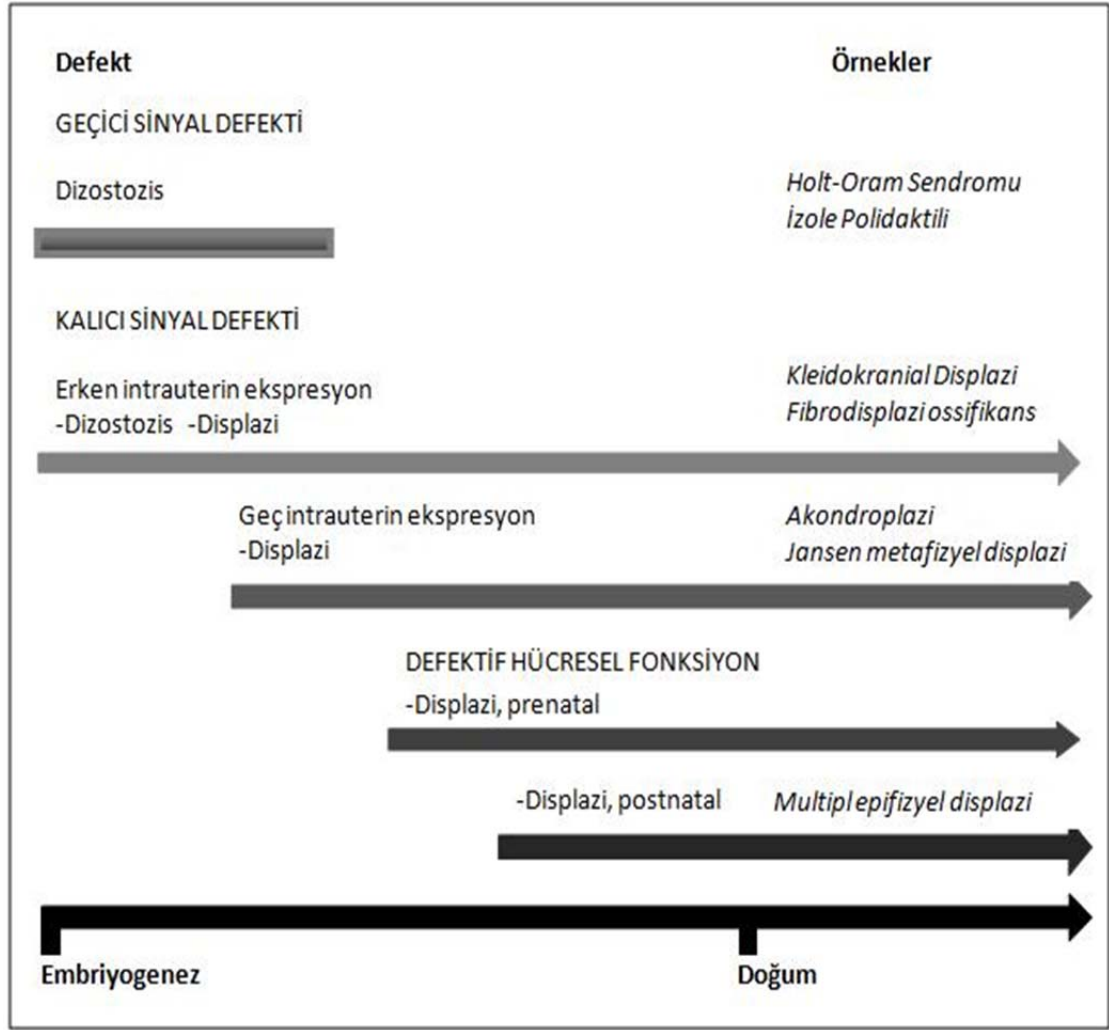
Hastalık	Kalıtım	Gen	Protein
Brakidaktili A	OD	<i>IHH</i>	Indian hedgehog protein
Brakidaktili B	OD	<i>ROR2</i>	Tirozin kinaz 2 reseptörü
Brakidaktili C	OD	<i>CDMP1</i>	Kıkırdak kaynaklı protein 1
El-ayak-genital sendromu	OD	<i>HOXA13</i>	HOX transkripsiyon proteini
Greig polisindaktilisi			
Pallister-Hall sendromu	OD	<i>GLI3</i>	GLI3 transkripsiyon proteini
Postaksiyel polidaktili A			
Ulna-meme dokusu sendromu	OD	<i>TBX3</i>	TBX3 transkripsiyon proteini
Holt-Oram sendromu	OD	<i>TBX5</i>	TBX5 transkripsiyon proteini
Smith-Lemli-Opitz sendromu	OR	<i>DHCR7</i>	Sterol-7-redüktaz

Displaziler sinyal yolları veya hücre yapısı, fonksiyonunu etkileyen genlerin mutasyonlarından kaynaklanır. Sinyal genlerindeki mutasyonlar dizostozların tersine erken *embriyogenezden sonra* eksprese olur ve *postnatal ekspresyon* devam eder. Akondroplazi, Jansen tipi metafizyel displazi bu grubun örnekleridir. Hücre yapısı ve/veya fonksiyonlarını etkileyen genlerdeki defektler genelde embriyogenezin geç safhalarında oluşur (Şekil 2.3). Hücre içi transport ve madde yıkımı etkilenebilir (diastrofik displazide bozulmuş sülfat transportu gibi). Piknodizostoziste katepsin yıkımında sorun vardır, kıkırdak-saç hipoplazisinde RNA işlevlerinde bozukluk söz konusudur. Osteogenezis imperfektanın ağır tiplerinde ve diastrofik displazide mutasyonlar fetal dönemde oluşur. Aynı genlerin farklı mutasyonları hayatın daha ileri evrelerinde eksprese olup hastalıkların daha hafif formlarını oluşturabilir.

Tablo 2.5. Kombine bozukluklara (dizosto-displaziler) neden olan sinyal defektlerine örnekler (13)

Ad	Kalıtım	Gen	Protein
Kleidokranial dizostosis	OD	<i>CBFA1</i>	Runt transkripsiyon faktörü
Kampomelik displazi	OD	<i>SOX9</i>	SOX9 proteini
Grebe/Hunter-Thompson hastalığı	OR	<i>CDMP1</i>	Kıkırdak kaynaklı morfojenik protein
Tırnak-patella sendromu	OD	<i>LMX1B</i>	Lmx1b homeodomain proteini
Akrosefalosindaktililer	OD	<i>FGFR1, 2</i>	Fibroblast büyüme faktör reseptörleri 1, 2
Multipl sinostozis sendromu	OD	<i>NOG</i>	Noggin

Dizostodisplazileri oluşturacak mutasyonlar hem erken embriyogenezde hem de prenatal yaşamın geç evreleri veya postnatal dönemde eksprese olmaya devam eden genlerde meydana gelir. Bu grup hastalıklarda tekli kemik defektleri ve kemiğin doku olarak etkilendiği defektler biraradadır. Kleidokranial dizostosis bu gruba bir örnektir.



Şekil 2.3. Zamana bağlı gen ekspresyonu ve oluşan defektleri gösteren şema (13)

Özetle denilebilir ki; *erken embriyogenezi* etkileyen çevresel faktörler *dizostozlara*, *metabolik* sebepler daha çok *displazilere* neden olur (Tablo 2.6). Ayrıca dizostozlar belirli bir zaman diliminde oluşup gelişimini tamamladığı için malign dejenerasyon göstermezler, ancak displaziler postnatal eksprese olan genlerle oluştuklarından hücre proliferasyonu ve apoptoz ile ilgili bazı genler ileride malign transformasyon gösterebilir; Mafucci sendromu (enkondromatozis) ve fibröz displazi gibi.

Tablo 2.6. İskelet gelişim bozukluklarında ayırıcı tanı (13)

	İskelet Displazileri		Dizostozlar	
	Primer	Sekonder	Primer	Sekonder
Yapısal etkilenme	Doku olarak kemik		Organ olarak kemik	
Dağılım	Çoğunlukla simetrik		Sıklıkla asimetrik	
Cücelik	Sık		Nadir	
Oluştığı dönem	Büyüme dönemi		Organogenez	Büyüme dönemi
Kemik dışı/çevresel nedenler	Hayır	Evet	Hayır	Evet
Metabolik/hormonal nedenler	İntrinsik	Ekstrinsik	Hayır	
Malign dejenerasyon	Muhtemel ancak nadir	Bilinmiyor	Hayır	

2.3.1. İskelet Displazilerinde Pediatrik Değerlendirme

2.3.1.1. Öykü

Öykü boy kısalığının diğer sebeplerini dışlamak açısından önem taşır. Aile öyküsü, etkilenmiş başka bireyler, akrabalık vb gösteren, mümkünse son üç nesili içeren bir soyağacı çizmek de hekime çok yardımcı olacaktır. Gebelik öyküsü de ayrıntılı sorgulanmalıdır, yapıldı ise prenatal ultrasonografi bulguları dikkate alınmalıdır. Doğum boyu, büyüme eğrileri tanı için önemli ipuçları içerebilir.

Displaziler genetik olarak heterojen bir hastalık grubudur. Otozomal dominant, otozomal resesif, X'e bağlı resesif, X'e bağlı dominant kalıtım şekilleri ve daha nadiren kromozomal delesyonlar, duplikasyonlar, mozaikizm, uniparental

dizomi görülebilir (14-18). Aile içinde ve aileler arası değişkenlik (varyabilite) olasıdır. Yine de alınacak ayrıntılı bir soygeçmiş klinik tanıda önemli rol oynayacaktır.

2.3.1.2. Fizik inceleme:

İskelet displazileri klinikte genellikle orantısız boy kısalığı ile prezente olur (osteogenezis imperfekta ve hipofosfazya göreceli olarak normal vücut oranlarına sahip olabilir) (19).

Muayenede orantısız kısalık hemen fark edilemeyebilir bu nedenle **antropometrik ölçümler** önemlidir. Üst/alt segment oranı, oturma yüksekliği, kulaç mesafesi ölçümleri kısa boylu bir çocuğu değerlendirirken mutlaka yapılmalıdır. Kulaç mesafesi ölçümü çocuğun yüzü duvara dönük, kollar açılmış, kollar ve gövde arasında 90° açı var iken orta parmak uçlarına işaret konularak aralığın ölçülmesi suretiyle yapılır (Şekil 2.4). Kızlarda 10-11, erkeklerde 11-14 yaşlarına dek kulaç mesafesi boydan kısadır, sonraki yaşlarda kulaç boyu uzar (11) . Eğer kulaç mesafesi hastanın boyuna yakın değerlerde ise orantılı bir kısalıktan söz edilebilir. Vertebra büyümesini etkileyen bazı durumlarda da kulaç boydan daha uzun kalır, bu nedenle kulaç mesafesi boydan uzun çıkan çocuklarda skolyoz muayenesi dikkatli yapılmalıdır.



Şekil 2.4. Kulaç mesafesi ölçümü

Oturma yüksekliği baş ve gövde ölçümü için uygundur ancak kesin yapılacak ölçümler için özel ekipman gerektirir, bu nedenle klinikte sık kullanılmaz (19).

Üst/alt vücut oranlarına bakılması iskelet displazisi tanısında çok yararlıdır. Alt segment topuktan simfizis pubise dek ölçülerek, üst segment ise toplam boydan

alt segment uzunluğu çıkarılarak bulunur. Üst ve alt segment ölçümleri hasta ayakta veya yatar pozisyonda iken yapılabilir. Tüm bu ölçümler yaş ile değişecektir. Yenidoğanlarda ekstremiteler gövdeye göre kısadır, beyaz ırktan bir yenidoğanda üst/alt oranı 1.7 civarındadır, 6-8 yaş arası çocuklarda yaklaşık olarak 1.0'dır, bu sayı erişkinlerde 0.95'e geriler (20). Akondroplazi, hipokondroplazi gibi durumlarda ekstremiteler kısıllığı, spondilodisplaziler ve skolyozla giden durumlar ise gövde kısıllığı ön plandadır.

Kısa ekstremiteli şiddetli kısıllıkta kulaç mesafesi azalmış, üst/alt segment oranı artmıştır. Kısa gövdeli şiddetli kısıllıkta ise kulaç mesafesi normaldir, üst/alt segment oranı azalmıştır.

Tablo 2.7. Orantısız boy kısıllığı ölçümleri (21)

	Kısa ekstremiteli küçüklük	Kısa gövdeli küçüklük
Boy	Ortalamanın 2 SS altında	Ortalamanın 2 SS altında
Kulaç boyu ^a	Azalmış	Normal (yaşa göre)
Üst/Alt ^b	Artmış	Azalmış

^a Kollar horizontal olarak gergin bir şekilde her iki yana açıldığında iki el orta parmakları arasında oluşan mesafe. Bu mesafe normalde toplam boy uzunluğuna birkaç santimetre ile yakındır.

^b Üst segment/alt segment oranı. Alt segment pubik kemiğin üst orta kısmından ayak topuğuna kadar olan mesafedir. Üst segment toplam uzunluktan alt segment uzunluğu çıkarılarak hesaplanır. Normal üst/alt segment değeri beyaz ırkta yenidoğanlarda yaklaşık 1.75 iken, 6-8 yaşında 1.00'e ve yetişkinlerde 0.95'e düşer.

Eğer bir hastalık ekstremiteleri etkilemiş ise, hangi ekstremitenin hangi kısmının etkilendiğine dikkat edilmelidir. Proksimal segment (*rizomelik*; humerus ve femur), orta segment (*mezomelik*; radius, ulna, tibia ve fibula), distal segment (*akromelik*; eller ve ayaklar) olarak adlandırılır. Ayırıcı tanı için bu basamak çok önemlidir.

Tablo 2.8. İskelet displazilerinde tanıya yardımcı olabilecek belirti ve bulgular (21)

Belirti ve bulgular	İskelet displazisi
Baş	
Makrosefali	Akondroplazi, hipokondroplazi
Büyük fontaneler, geniş sütürler	Kleidokranial displazi, piknodizostozis
Yonca yaprağı kafatası	Tanatorforik displazi
Burun	
Düşük burun köprüsü	Kondrodisplazi punktata, akondroplazi, akrodizostozis
Dişler	
Natal dişler	Ellis-van Creveld sendromu
Dentinogenezis imperfekta	Osteogenezis imperfekta
Diş sement hipoplazisi	Hipofosfatazya
Diş fazlalığı	Kleidokranial displazi
Geç diş çıkması/enamel hipoplazisi	Piknodizostozis
Ağız boşluğu	
Yarı damak	Tip II kollajenopatiler, kampomelik displazi, diastrofik displazi, atelosteogenezis grubu
Oral frenula	Ellis-van Creveld displazisi
Gözler	
Retinitis pigmentoza	Saldino-Mainzer displazisi
Katarakt	Kondrodisplazi punktata
Ciddi miyopi	Tip II kollajenopatiler
Kulaklar	
Akut pinna enflamasyonu	Diastrofik displazi
Saçlar	
Seyrek saçlar	Kıkırdak-saç hipoplazisi, trikorinofalangeal displazi
Cilt	
Fazla cilt katlantıları	Akondroplazi, hipokondroplazi
İktiyoziform eritroderma	Kondrodisplazi punktata
Akantozis nigrikans	Ağır akondroplazi, hipokondroplazi
Tırnaklar	
Yarı tırnaklar	Kondrodisplazi punktata, Conradi-Hünemann tipi
Hipoplastik tırnaklar	Ellis-van Creveld displazisi, kondrodisplazi punktata, brakitelefalanjik tip
Eklemler	
Kontraktür	Rizomelik tip kondrodisplazi punktata, jeleofizik displazi, dizostozis multipleks grubu
Hiperlaksite	Kıkırdak-saç hipoplazisi, psödoakondroplazi
Dislokasyonlar	Larsen sendromu, Desbuquois displazisi, psödoastrofik displazi
Ekstremiteler	
Asimetri	Kondrodisplazi punktata, Conradi-Hünemann tipi
Kırık	Osteogenezis imperfekta, hipofosfatazya, piknodizostozis, disosteosklerozis, osteopetrozis
Kısa abdukte başparmaklar	Diastrofik displazi
Eğri kemikler	Osteogenezis imperfekta, kampomelik displazi, kifomelik displazi, hipofosfatazya
Pes ekinovarus	Kampomelik displazi, diastrofik displazi
Polidaktili	Ellis-van Creveld sendromu, kısa kosta polidaktili grubu
Omuz	
Aplastik/hipoplastik klavikula	Kleidokranial displazi
İç organlar	
Konjenital kalp defekti	Ellis-van Creveld sendromu
Konjenital megakolon	Kıkırdak-saç hipoplazisi
Böbrek anomalileri	Jeune torasik displazi, kısa kosta polidaktili grubu, Saldino-Mainzer displazisi
Çocuklukta makrositer anemi	Kıkırdak-saç hipoplazisi
Beyin	
Mental retardasyon	Dyggve-Melchior-Clausen displazisi, trikorinofalangeal displazi tip II, Desbuquois displazisi

Rizomeli, ekstremitelerin proksimal kısalığıdır. Hipokondroplazi, akondroplazide neredeyse tipiktir. Kol gövdeye yapışık, dirsek 90° kıvrılmış durumda iken omuz-dirsek, dirsek-3.metakarp arası mesafe ölçülür. Bu esnada eller yumuk, el ve kol aynı düzlemde bulunmalıdır. Normalde omuz-dirsek/ dirsek-metakarp oranı yaklaşık 1'dir, 0.98'in altında olması rizomelik bir kısalığı işaret eder.

Baş ve yüz dismorfizmi de iskelet displazilerine eşlik edebilir. Genellikle bu hasta grubundaki çocukların orantısız büyük kafaları vardır. Frontal çıkıklık, düzleşmiş burun kökü akondroplazilerin karakterisitik özelliğidir (22). Yarık damak ve mikrognati tip 2 ve tip 11 kollajen anormalliklerinde; burunda dışa kıvrılma ile aşırı düzleşmiş orta yüz kondrodisplazi punktata hastalarında, yenidoğan döneminde şiş kulak kepçesi ise diastrofik displazide görülür (23,24).

İskelet displazisi hastalarında iskelet dışı diğer organlar da etkilenebilir. Kondroektodermal displazi, kısa kosta-polidaktili sendromu ve Larsen sendromu'nda konjenital kalp hastalıkları görülebilir (25-27). Gastrointestinal anomaliler iskelet displazilerinde nadirdir ancak Schwachmann-Diamond sendromu'nda malabsorbsiyon (28), otopalatodijital sendromda, atelosteogenezis tip 1'de omfalosel görülebilir (29,30).

2.3.1.3. Tanı

Çok heterojen bir hastalık grubu olması dolayısıyla iskelet displazisi tanısı koymak oldukça güç olabilmektedir. Dikkatli bir öykü, ayrıntılı fizik inceleme ve uygun radyolojik değerlendirme, gerekli vakalarda doku örnekleme veya moleküler analiz ile doğru tanıya gidilebilmektedir.

2.3.1.3.1. Radyolojik incelemeler

Günümüzde iskelet displazileri ayırıcı tanısında en sık kullanılan metod radyolojik incelemedir.

Öykü ve fizik incelemeden sonra hekimde iskelet displazisi açısından bir şüphe uyanmış ise bir çeşit “genetik iskelet taraması” şeklinde *radyolojik tetkikler* istenmelidir.

Tablo 2.9. İskelet displazilerinde tanıya götüren tetkikler (21)

Öykü	Soyağacı analiziyle kişisel öykü ve aile öyküsü
Fizik inceleme	Antropometrik ölçümler: boy, ağırlık, baş çevresi, kulaç mesafesi, üst/alt segment oranı Dismorfik bulgular Sistem bulguları
Radyografik değerlendirme^a	Kafatası ve tüm omurganın anteroposterior (AP) ve lateral görüntüleri Toraks AP görüntüsü (kosta tekniği ile) Pelvis AP görüntüsü Sol el AP görüntüsü (aynı zamanda kemik yaşı için) Tüm diğer tübüler kemiklerin AP görüntüsü (eğer asimetriden şüphelenilmiyorsa tek taraflı üst ve alt ekstremiteler ile sınırlandırılabilir) Diz lateral görüntüsü (patella)
Kıkırdak-kemik dokuların morfolojik değerlendirmesi	
Işık mikroskopisi	Örnekler: femur, kosta (kostokondral eklem dahil), omurga, iliyak krest, anormallik varsa diğer kemikler Tespit: %10'luk nötral tamponlanmış formalin İşlem: örnek kemik, kıkırdak ve büyüme plağını içerecek şekilde longitudinal kesilir.
Elektron mikroskopisi	Örnekler: ışık mikroskopisi ile aynı Tespit: %2.5 glutaraldehit, pH 7.4, fosfat, kakodilat veya Karnovsky tespiti ile tamponlanmış İşlem: Her örnekten yaklaşık 1 mm kalınlığında ve 5-10 mm uzunluğunda, ince dilimler (4-8 parça) alınır.
Biyokimyasal çalışmalar	İşlem protein defektinin özelliğine bağlıdır. Cilt fibroblast örneğinde enzimatik çalışma yapılabilir.
DNA çalışmaları	Mutasyon ve bağlantı analizi için 5-20 ml EDTA'lı kan (yenidoğanlarda 1-2 ml)

^aBir fetüs, yenidoğan veya küçük bir bebek için tüm vücut AP ve lateral filmleri yeterli olabilir.

- 1.Dört yönlü kafa grafisi
2. İki yönlü tüm vertebra
3. Ön-arka pelvis
4. Ön-arka ekstremitte grafileri
- 5.Ön-arka el ve ayak grafileri, içerek şekilde çekim yapılmalıdır.

Bazen megaepifizyel displazinin nadir resesif bir formuna tanı koymak için patellayı gösterecek yan diz grafisi de gerekebilir. Epifizler kapanmadan yani prepubertal yapılacak çekimler en bilgi verici olanlarıdır çünkü metafiz-epifiz kaynaşmasından sonra hastalara tanı koymak zordur. Bu nedenle eğer hasta erişkin yaşa yakın başvurdu ise çocuklukta çekilmiş filmlerini istemek mantıklı olacaktır (31). Düz grafiler birçok konuda fikir vericidir. Örneğin; epifizlerde noktasal kalsifikasyonlar kondrodisplazi punktata için önemliyken, birden fazla kalkaneal ossifikasyon merkezi yirmiden fazla hastalıkta görülebilmektedir (32). Grafilerde özellikle vertebra, ekstremitte, pelvis ve kafatası dikkatli incelenmelidir. Ayrıca lezyonların yerleşimi de önemlidir; epifiz, metafiz vb.

Belli bir zaman sonra tekrarlanan radyografik incelemeler de faydalı olacaktır. Çok erken yaşlarda bazı hastalıklar bulgu vermeyebilir. İskelet displazilerinde servikal bölgeye özellikle dikkat etmek gerekir, çünkü bazı displaziler ciddi servikal vertebral anomaliler ile birlikte görülebilmektedir (Tablo 2.10). Osteogenezis imperfektanın tüm tiplerinde, ağır hipofosfatazyada ve osteopetrozis gibi osteosklerotik hastalıklarda kırıklar görülebilir. Yaşa göre küçük ve/veya irregüler ossifiye epifizler epifizyel displazi düşündürürken geniş, çanaklaşmış, irregüler metafizler metafizyel displazilerde görülür.

Tablo 2.10. Servikal bölge anomalileri ile seyreden iskelet displazileri ve metabolik hastalıklar (tüm hastalıklar verilmemiştir) (21)

Akondroplazi

Atelosteogenezis 3

Brakiolmia –Otozomal dominant tip

Kampomelik displazi

Kondrodizplazi punktata: Conradi-Hünemann, rizomelik tipler, tibial-metakarpal tip

Desbuquois displazisi

Diastrofik displazi

Dyggve-Melchoir-Clausen displazisi

Dissegmental displazi: Rolland-Desbuquois ve Silverman-Handmaker tipleri

Hipofosfatazya

Larsen sendromu

Mellnick-Needles osteodisplasti

Kıkırdak-saç hipoplazisi

Mukopolisakkaridozlar

Multipl eksostoza sendromu

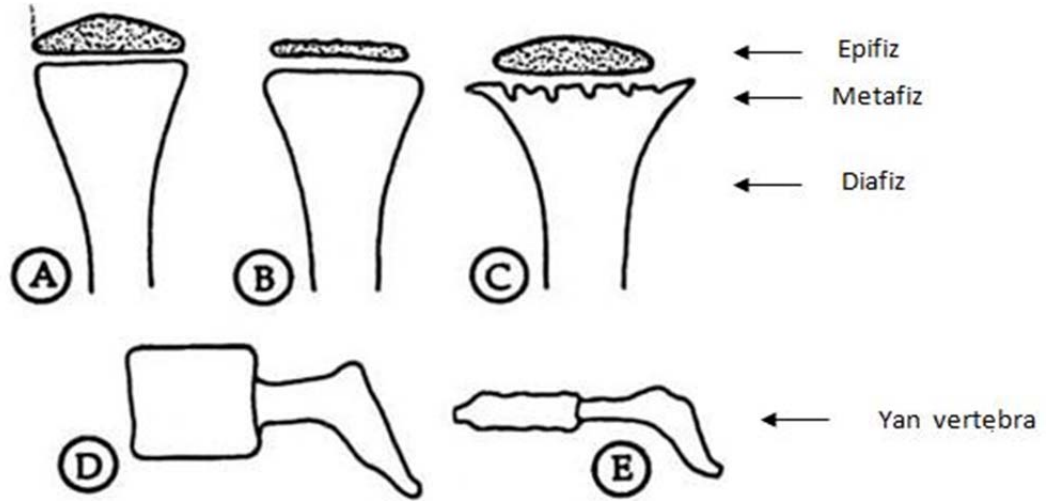
Osteogenezis imperfekta (birçok tipi)

Osteopetrozis

Piknodizostozis

Progresif psödomatoid displazi

Uzun kemiklerin hangi kısımlarının etkilendiği sınıflandırmada belirleyicidir (Şekil 2.5). Omurganın etkilenip etkilenmemesi de yine hastalık tiplendirmesindeki önemli ayırıcı noktalardandır (spondiloepifizyel, spondilometafizyel vb).



ETKİLENME	SINIFLAMA
A+D	Normal
B+D	Epifizyel displazi
C+D	Metafizyel displazi
B+E	Spondilo-epifizyel displazi
C+E	Spondilo-metafizyel displazi
B+C+E	Spondilo-epi-metafizyel displazi

Şekil 2.5. Radyolojik sınıflandırmada yaklaşım (33)

2.3.1.3.2. Morfolojik incelemeler

Kondroosseöz dokunun *morfolojik incelemesi* de tanıda önemli yere sahiptir. Birçok iskelet displazisinde spesifik anomaliler gösterilebilmiştir (34-37). Kıkırdak kemik morfolojisi ayırıcı tanıda çok yol göstericidir, bunun için de büyüme plağı bölgesinden örnek alınmalıdır. Perinatal ölümle sonuçlanan vakalarda bu örneklem otopsi ile, diğer hastalarda elektif operasyonlar esnasında alınabilir. İliyak krestten biyopsi almak en uygundur.

Histomorfolojik olarak iskelet displazileri dört gruba ayrılabilir;

- i. Endokondral ossifikasyonda kalitatif anormallikler (tanatoforik displazi-çok kısa, irregüler büyüme plağı),
- ii. Hücrel morfolojide anomaliler (ateloosteogenezis-mültinükleer dev hücreler),
- iii. Matriks morfolojisinde anomaliler (akondrogenezis tip 1B),
- iv. Kondroosseöz transformasyon zonundaki anomaliler (metatropik displazi-primer spongiozumda sıkışmış kıkırdak)

Akondroplaziler gibi büyüme plağının tamamen normal görüldüğü hastalıklar da vardır. Bu nedenle histomorfolojik incelemeler hastalığı oluşturan alt yapıyı anlamada çok büyük önem taşımaktadır.

2.3.1.3.3. Moleküler çalışmalar

Her iskelet displazisinin genetik alt yapısını belirlemek şu an için mümkün değildir ancak bilimdeki hızlı gelişmeler ümit vadetmektedir. Bugüne dek genetik sebebi aydınlatılabilmüş bazı iskelet displazileri Tablo 2.11’de listelenmiştir. Klinik ve radyografik bir tanıyı kesinleştirme, resesif bir hastalık için taşıyıcılık durumunu belirleme, prenatal tanı verme açısından moleküler inceleme büyük öneme sahiptir.

Günümüzde 400’e yakın iskelet displazisi tanımlanmış durumdadır (38). Ekstraselüler matriks proteinleri, transkripsiyon faktörleri, tümör baskılayıcılar, sinyal iletilen genler (ligandlar, reseptörler, kanal proteinleri), enzimler, hücrel taşıyıcılar, şaperonlar, hücreiçi bağlayıcı proteinler, RNA işleyici moleküller, silialar ve sitoplazmik proteinler ve bazı fonksiyonları bilinmeyen gen ürünlerindeki mutasyonlar çok çeşitli iskelet displazilerine yol açabilmektedir.

Tablo 2.11. İskelet displazilerinin moleküler-patogenetik sınıflandırılması^a (15)***Ekstraselüler yapısal proteinlerde defektler***

COL1A1, COL1A2: Osteogenezis imperfekta
 COL2A1: Akondrojenesis 2, hipokondrojenesis, SEDC, SEMD, Kniest, Stickler
 COL9A1, COL9A2, COL9A3: Multipl epifizyal displazi (MED)
 COL10A1: Metafizyal displazi- Schmid tipi
 COMP: Psödoakondroplazi, MED
 MATN3: MED
 Perlekan: Schwartz Jampel tip 1, dissegmental displazi

Metabolik yollarda defektler

TNSALP (dokuya spesifik alkalen fosfataz): Hipofosfatazya
 DTDST (diastrofik displazi sülfat taşıyıcısı): Akondrojenesis 1B, atelosteogenezis 2, diastrofik displazi, otozomal resesif MED
 PAPSS2: Spondiloepimetfizyal displazi-Pakistan tipi

Makromoleküllerin katlanma, işlenme, transport, yıkımında defektler

Katepsin K (lizozomal proteinaz): Pknodizostozis
 Lizozomal asit hidrolazlar, taşıyıcılar: Mukopolisakkaridozlar, oligosakkaridozlar, glikoproteinler
 Lizozomal enzimlerin hedef yollarında defekt: Mukolipidozlar 2 ve 3
 EXT1, EXT2: Multipl ekzositozis sendromu tip 1 ve 2

Hormon, büyüme faktörü, reseptör ve sinyal iletiminde defektler

FGFR1: Kraniosinostozis sendromları (Pfeiffer)
 FGFR2: Kraniosinostozis sendromları (Apert, Crouzon, Pfeiffer)
 FGFR3: Tanatoforik displazi, akondroplazi, hipokondroplazi, SADDAN; kraniosinostozis sendromları
 PTH/ PTHrP reseptör: Metafizyal displazi Jansen (aktivasyon mutasyonu), Blomstrand letal displazi (inaktivasyon mutasyonu)

Nükleer proteinler ve transkripsiyon faktörlerinde defektler

SOX9: Kampomelik displazi
 TRPS1: Triko-rino-falangeal sendromlar
 CBFA-1: Kleidokranial displazi
 LXM1B: Tırnak-patella sendromu

RNA işlenmesi ve metabolizmasında defektler

RMRP: Kıkırdak-saç hipoplazisi
 SDDS: Schwachman-Diamond sendromu

Sitoskeletal proteinlerde defektler

Filamin A: Otopalatodijital sendromlar 1 ve 2, Melnick-Needles
 Filamin B: Spondilokarpotarsal sendrom; Larsen sendromu; atelosteogenezis 1 / 3, Boomerang displazisi

Geni bulunmuş ama fonksiyonu bilinmeyen

Dimeklin: Dyggve-Melchior-Clausen sendromu, Smith-McCort sendromu

^a: Superti-Furga ve ark. 2001'den uyarlanmıştır.

Altta yatan moleküler genetik sebebe göre displaziler, genin ürettiği proteinin fonksiyonuna göre sınıflandırılır. İskelet displazilerinde mutasyona uğramış genlerin büyük bir kısmı büyüme plağını ilgilendirir. Bu nedenle büyüme plağını ve fonksiyonlarını iyi bilmek bu hastalık grubunun moleküler patofizyolojisini anlamakta çok önemlidir (39).

Büyüme plağı kondrositleri koordineli bir farklılaşma süreci yaşamaktadır. Plağın epifizyel tarafındaki kondrositler proliferer olur, büyür ve farklılaşır. Tip 10 kollajen ekspresyonu ve hücre ölümleri farklılaşmanın son basamaklarıdır. Uzun kemikler endokondral ossifikasyon ile uzar. Bu işlemde birçok hücre sinyal yolağı ve matriks molekülleri rol oynamaktadır (10,40,41). Bu nedenle büyüme plağı kondrositlerinin gelişimini veya matriks proteinlerini etkileyen genlerdeki herhangi bir defekt iskelet displazisi ile sonuçlanabilmektedir (42).

Kondrositler ekstraselüler matriksi oluşturacak birçok protein sentezler. Kollajenler bunların en önemlilerindedir. Kollajenin üçlü heliks yapısı tiplere göre değişiklik göstermektedir (43). Kollajen heliksi tamamen birbirinin aynı zincirlerden de (tip 2 kollajen), birbirinden farklı zincirlerden de oluşabilir (tip 1,9,11). En sık görülen tipi “fibriler” olanlarıdır (tip 1,2,3,5,11), bunlar içerdikleri yoğun çapraz bağlar sayesinde buldukları dokuya güç verir. Yoğun strese maruz kalan kemik, kıkırdak ve deri gibi bölgelerde bulunurlar. Bir diğer çeşit kollajen ise “fibril-ilişkili” olanlardır. Tip 9,12,14 ve 16 bu grubun örnekleridir ve fibriler kollajenler ve diğer ekstraselüler matriks proteinleri (agrekkan, kıkırdak oligomerik protein-COMP, dekorin, fibulin vb) ile etkileşirler (44). Kollajen tip 8 ve 10 ise fibriler değildirler, kısa zincirli kollajenler olarak bilinirler. Tip 10 kollajen endokondral ossifikasyonda en fazla bulunan ekstraselüler matriks proteindir, hipertrofik kondrositlerce eksprese edilir. Kollajenlerin bu önemli rolleri sebebi ile onları kodlayan genlerdeki mutasyonlar iskelet displazilerine yol açabilmektedir.

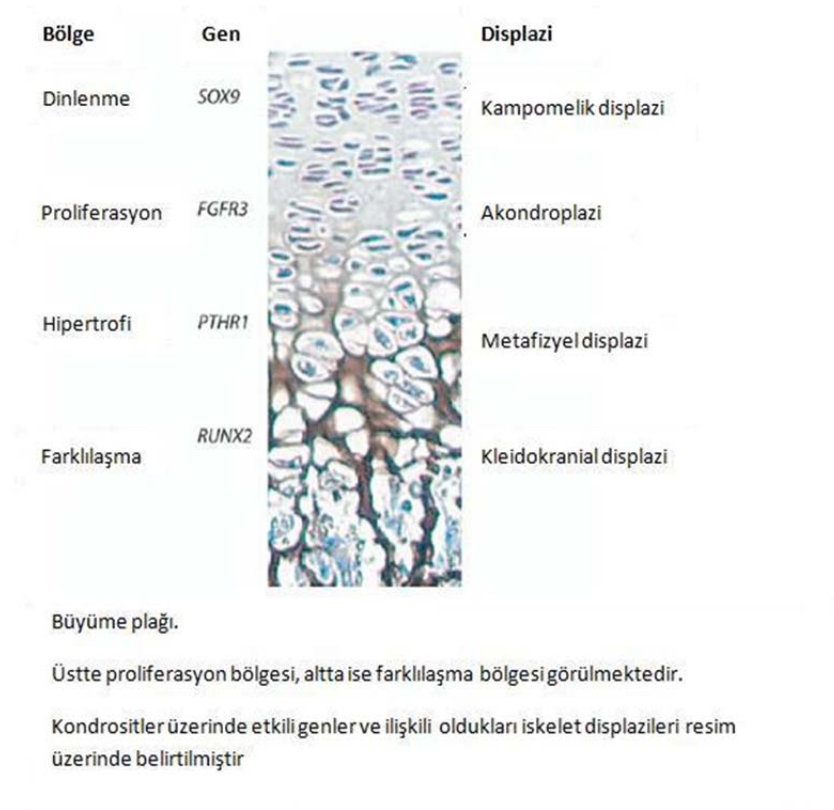
Kıkırdak dokuda birçok **matriks komponenti** bulunmaktadır. Bu komponentler kıkırdağın dayanıklılığında önemli role sahiptir. Ayrıca artiküler kıkırdağın kayganlığına da yardımcı olmaktadır. Tip 2 kollajen ekstraselüler matriksin majör kollajenidir. Kıkırdağın gücünü sağlar, büyüme plağı ve artiküler

kıkırdağın temel yapıtaşını oluşturur (45, 46). Tip 9 kollajen ise tip 2 kollajenin üç boyutlu yapısını oluşturmasını sağlar (47).

Matriks proteinlerini üreten genlerdeki bir defekt iskelet dokunun zamanla yıpranmasına neden olur. Bu nedenle bu tarz defekti olan hastalarda yapılan düzeltici ameliyatlar yüksek bir rekürens hızına sahiptir.

Kıkırdak dokunun yapısal proteinleri diğer dokularda da bulunur, bu nedenle iskelet displazilerinde ek fenotipik özellikler de görülebilir. Örneğin tip 2 kollajen gözde de bulunduğundan tip 2 kollajen genlerindeki mutasyonlar gözü de etkiler, Stickler sendromu'nda miyopi görülebilmesi gibi.

Bir gendeki farklı mutasyonlar birbirinden farklı fenotiplere de yol açabilir ya da tersi de doğrudur; benzer fenotipler çok farklı mutasyonlarca oluşturulmuş olabilir. Bu durumlara en güzel örnekler ölümcül Akondrojenizis 2 ve hafif Stickler sendromu'nun COL2A1'deki mutasyonlar ile oluşması ya da multipl epifizyel displazinin altı farklı gen mutasyonu ile oluşabilmesi ve hatta geni tanımlanamamış durumlarla da görülebilmesidir (48, 49).



Şekil 2.6. Büyüme plağı kondrositlerini regüle eden genler (50)

SOX9 geni; dinlenme bölgesindeki kondrositler üzerine etkili bir transkripsiyon faktörüdür. Kampomelik displaziden sorumlu genidir (51). Bu hastalıkta kemikler kısa ve eğilmiştir. Kıkırdağın erken evre gelişiminde görevli bir gen olduğundan tüm kıkırdak elementlerinin hipoplazisi söz konusudur. Bu nedenle büyüme plağı da hipoplaziktir. SOX9 aynı zamanda tip 2 kollajen gibi kondrosit fonksiyonunda önemli olan birçok genin ekspresyonunu da aktive eder. SOX9'un testis gelişiminde de rolü vardır, dış genitelyada anomalilere yol açabilir.

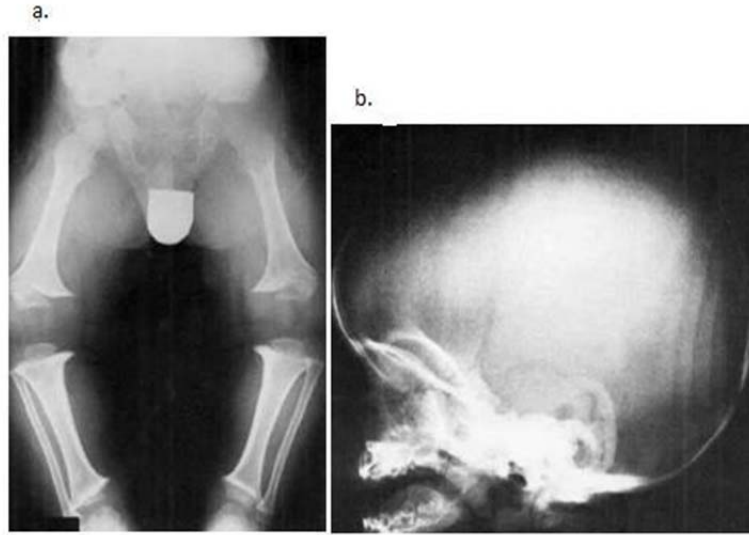


Servikal vertebra anomalileri,
skapular hipoplazi, dar iliak
kanatlar, femur ve tibiada eğilme,
yumru ayak dikkat çekicidir.

Şekil 2.7. Kampomelik displazinin 24 haftalık bir fetüste klasik radyografik bulguları (52)

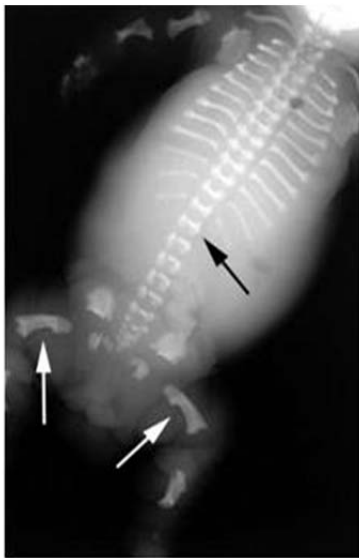
FGF reseptörleri; proliferatif bölgedeki kondrositlerde etkilidir. Akondroplazi, hipokondroplazi ve tanatoforik displazi gibi hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir. Tanatoforik displazi bu grubun en ağır hastalığıdır, hayatın ilk saatlerinde ölüm ile sonuçlanır. Klinik ağırlık değişken olmakla beraber bu hastalık grubunun hepsi fibroblast büyüme faktörü tip 3 (FGFR3) reseptöründeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır (53). Mutasyonun yerine göre hastalığın ağırlık derecesi değişmektedir. Örneğin akondroplazide gly380arg yer değiştirmesi, tanatoforik displazide lys650glu yer değiştirmesi, hipokondroplazide asn540lys yer

değiştirmesi klinik tablodan sorumludur (54). Büyüme plağının fenotipi hastalığın ağırlığı ile değişmektedir. Akondroplazide büyüme plağı göreceli olarak normaldir ama boyutu küçülmüştür. Tanatoforik displazide büyüme plağı çok daha ağır etkilendir. İskeletin kıkırdaktan oluşmuş olan diğer kısımları da etkilenebilir, küçük foramen magnum ve lumbal vertebralar arası mesafede azalma buna örneklendir.



Akondroplazi radyolojik bulguları:

- Horizontal asetabular çatı, küçük sakrosiyatik çentikler, genu varum, V şeklinde distal femoral fizis.
- Frontal kemikte öne çıkıklık, küçük foramen magnum, orta yüz hipoplazisi, kafatasında yüze oranla görece büyüklük



Tanatoforik displazi tip 1 postmortem radyografi bulguları:

Eğilmiş uzun kemikler (beyaz ok), dar toraks, platispondili (siyah ok)

şekil 2.8. Tanatoforik displazi, akondroplazi radyolojik bulguları (55, 56)

PTHrP (parathormon related peptide) reseptörü; hipertrofik bölgeye etkilidir. Metafizyel displaziler PTHrP reseptöründeki bozukluklardan kaynaklanmaktadır. Jansen tipi bu reseptörün aktive edici mutasyonlarından, Blomstrand tipi ise bu reseptörün inaktive edici mutasyonlarından kaynaklanır (57-60). Bu reseptör kondrosit farklılaşmasında görevlidir. Jansen tipi metafizyel displazide hiperparatiroidiye benzer büyüme plağı değişiklikleri gözlenir; bu durum paratiroid hormonunun PTHR1 reseptörünü aktive etmesi ile ilgili de olabilir. Her iki tip metafizyel displazi de reseptörün dominant mutasyonlarından kaynaklanmaktadır. Multipl enkondromatozis ya da Ollier hastalığı da PTHR1 genindeki mutasyondan kaynaklanır (61). Bu hastalıkta kemiğin metafizyel kısmının içinde kalmış, ileride enkondroma dönüşebilecek büyüme plağı parçacıkları söz konusudur, büyüme plağı göreceli olarak normal kalır.



Multiplenkondromatozis;

1. Sağ- sol bacak arasında uzunluk farkı mevcut, sağ bacak daha kısa.
2. Proksimal, orta, distal femurda ve proksimal ve distal tibiada bazıları fokal matriks mineralizasyonu gösteren radyolüsen lezyonlar mevcut. Tibial büyüme plağı kemik atacı ile işaretlenmiş.



6.5 yaş kız çocuk, bilateral üst ekstremite AP grafileri;

Epifizler korunmuş olarak tüm metafizlerin bilateral simetrik genişlemesi ve irregüler, fragmente görünümü.

Şekil 2.9. Multipl enkondromatozis radyolojik bulguları (62, 63)

RUNX2 geni; terminal farklılaşma bölgesinde etkilidir. Kleidokranial displaziler RUNX2 genindeki mutasyonlardan kaynaklanır (64). Osteoblast formasyonu için kritik role sahip bir transkripsiyon faktörüdür. RUNX2 geni çıkarılmış farelerde hipertrofik kondrosit sayısında azalma, kondrosit mineralizasyonunda defektler, kondrositlerin terminal farklılaşmasında bozulma gözlenmiştir (65). Kleidokranial displazinin en dikkat çekici klinik özelliği klavikula gibi orta hat kemiklerinin gelişiminin bozulmasıdır. Özellikle kalçalarda büyüme plağı bozuklukları da dikkat çekicidir.



Klavikular hipoplaziyi gösterir ön arka göğüs grafisi

Şekil 2.10. Kleidokranial displazi radyolojik bulguları (66)

İskelet sistemi gelişimi hakkındaki bilgi birikimi başdöndürücü bir hızla artmaktadır. Son on sene içerisinde birçok iskelet displazisinin genetik sebebi aydınlatılmıştır (67). Bu hastalıklar için DNA analizi ile tanı vermek mümkündür. Genetik analiz bazı hastalık gruplarında daha kolaydır çünkü sık görülen ve tekrarlayan bir mutasyon ile oluşurlar (akondroplazide FGFR3 genindeki G380R mutasyonu gibi). Diğer birçok hastalıkta ilgili gen büyük olduğu veya mutasyon çeşidi çok olduğu için (spondiloepifizyal displazi konjenitada *COL2A1* gen mutasyonları) veya olaya birden fazla sayıda gen katıldığı için (osteogenezis imperfektada *COL1A1* ve *COL1A2* genleri, yeni tanımlanan resesif kalıtım genleri) bu analiz çok zor ve zaman alıcıdır. Bu nedenle moleküler çalışmalar ancak dikkatli klinik ve radyolojik ve hatta morfolojik inceleme ile tanı konulamıyorsa veya yüksek rekürens riski olan bir çiftin prenatal tanı isteğinde gündeme gelmelidir.

2.3.1.4. Sınıflandırma

1970’li yıllardan bu yana iskelet displazileri ile ilgili gelişmeler hızla artmaktadır. İsimlendirme konusunda ortak bir yol bulmak amaçlı ilk kez 1970’de “Kemiğin Yapısal Hastalıklarının Uluslararası İsimlendirilmesi” “ International Nomenclature of Consitutional Diseases of Bone” oluşturulmuş, genetik ve biyokimyasal bilgi birikimi arttıkça bu sınıflama belirli aralıklarla güncellenmiştir. 2006’da “Uluslararası Nozoloji” geliştirilmiş ve 372 farklı hastalık 37 grup altında listelenmiştir.

Tablo 2.12. Uluslararası nozoloji ve genetik iskelet displazilerinin sınıflandırılması - 2006 gözden geçirmesi (Hastalık grupları) (38)

-
1. FGFR3 grubu
 2. Tip II kollajen grubu
 3. Tip XI kollajen grubu
 4. Sülfasyon bozuklukları
 5. Perlekan grubu
 6. Filamin grubu
 7. Kısa kosta displazileri (polidaktili var/yok)
 8. Multipl epifizyal displazi ve psödoakandroplazi grubu
 9. Metafizyal displaziler
 10. Spondilometafizyel displaziler (SMD)
 11. Spondiloepi(meta)fizyel displaziler (SE(M)D)
 12. Ağır spondilodisplastik displaziler
 13. Orta şiddette spondilodisplastik displaziler (Brakiolmia)
 14. Akromelik displaziler
 15. Akromezomelik displaziler
 16. Mezomelik ve rizomelik displaziler
 17. Eğri kemik displazileri
 18. İnce kemik displazileri
 19. Çoklu eklem dislokasyonları ile giden displaziler
-

-
- 20.Kondrodisplazi punktata grubu
 - 21.Neonatal osteosklerotik displaziler
 - 22.Artmış kemik dansitesi grubu (Kemik şekli değişmeden)
 - 23.Artmış kemik dansitesi grubu (Metafizyel ve/veya diyafizyel etkilenim)
 - 24.Azalmış kemik dansitesi grubu
 - 25.Bozuk mineralizasyon grubu
 - 26.İskelet tutulumu ile giden lizozomal depo hastalıkları (Dizostozis multipleks grubu)
 - 27.Osteolizis grubu
 - 28 İskelet bileşenlerinin disorganize gelişimi grubu
 - 29.Kleidokranyal displazi grubu
 - 30.Kraniosinostozis sendromları
 - 31.Belirgin kraniofasiyal tutulum ile giden dizostozlar
 - 32.Belirgin vertebral ve kostal tutulum ile seyreden bozukluklar
 - 33.Patellar dizostozlar
 - 34.Brakidaktililer (+/- iskelet dışı bulgular)
 - 35.Ekstremite hipoplazisi, küçüklüğü ile seyreden bozukluklar
 - 36.Polidaktili, sindaktili, trifalangializm grubu
 - 37.Eklem oluşumunda bozukluklar ve sinostozisler
-

İlk sınıflamalar yalnızca tanımlayıcı ve klinik verilere dayalı yapılmış iken günümüz sınıflamaları klinik, radyografik, morfolojik, biyokimyasal ve moleküler veriler ile yapılmaktadır.

2.3.1.5. Yaklaşım ve tedavi

İskelet displazili etkilenmiş bireylerde birçok morbidite tahmin edileceği gibi iskelet anomalilerinden kaynaklanmaktadır. Akondroplazide kafa kaidesindeki kemikleşmenin normalden kısa olması küçük foramen magnum oluşmasına sebep olmakta ve spinal korda basıya yol açabilmektedir. Odontoid hipoplazi, servikal anomaliler (subluksasyon gibi) yapabilen hastalıklarda (Morquio hastalığı, tip II

kollajenopatiler, SMD Kozlowski tipi, metatropik displazi, Larsen sendromu vb) düzenli aralıklarla özellikle çocukluk döneminde C1-C2 ilişkisini değerlendiren filmler çekilmelidir. Servikal subluksasyonun sanılandan sık görüldüğünün anlaşılması üzerine bugün birçok uzman iskelet displazisi tanısı alan her çocuğa servikal vertebra grafisi çektirmektedir. Yine genu varum veya valgum da sık görülen anomaliler arasındadır. Diz veya ayak bileği ağrısına neden olarak çocuğu osteotomiye dek götürebilmektedir. Rutin göz ve kulak muayeneleri olası miyopi, vitreus veya retina dejenerasyonu, glokom, işitme kaybı gibi durumların atlanmasını önleyecektir. Hastanın ihtiyaçları göz önüne alınarak konuşma terapisi, mesleksel terapi veya fizyoterapi önerilebilir.

İskelet displazileri çok heterojen bir gruptur ve boy kısalığı nedenleri arasında nadir görülmektedir. Bu nedenle çocuk hekimlerinin tanıda zorluk yaşaması doğaldır. Bu hastalarda tanının klinik genetikçi (pediatrik genetik ya da tıbbi genetik uzmanı), radyolog, pediatrik ortopedist, moleküler biyolog, patolog gibi bir ekip ile mümkün olacağını bilmek önemlidir. Doğru teşhis hasta için olduğu kadar, ailenin ilerideki gebelik planları, dolaylı olarak tüm akrabalar için faydalı olacaktır. Bir gendeki mutasyonun birden fazla hastalığa sebep olabileceği, bir hastalığın da birden fazla gendeki mutasyonlardan kaynaklanabileceği artık bilinmektedir. Eğer klinik, radyolojik, morfolojik olarak tanı koymak mümkün görünmüyor ise o zaman moleküler analiz yöntemine gidilebilir. Amniosentez veya koryon villus örnekleme ile aileye bilgi verme ve hatta preimplantasyon genetik tanı bugün için bazı durumlarda mümkündür ancak bunların hiçbirisi genetik analizin iskelet displazisi tanısında ilk basamak olduğu anlamına gelmez. **Tanı için en gerekli ve çoğu zaman yeter şart ayrıntılı klinik ve radyolojik incelemedir.**

İskelet displazisi tanısı için kaba bir fikir vermesi amacıyla tablo 2.13'de temel klinik veya radyolojik bulgular eşliğinde ayırıcı tanı örnekleri verilmiştir.

Tablo 2.13. İskelet displazilerinde başlangıç yaşı, klinik ve radyolojik bulgular ışığında ayırıcı tanı

Temel Klinik/Radyolojik Bulgu	Ayırıcı Tanıda Akla Neler Gelmeli?
Orantısız boy kısalığı	Tanatorfik displazi, osteogenezis imperfecta tip 2, akondrogenezis, kısa
Prenatal US'de (kısa ekstremite, dar toraks, anormal kemik osifikasyonu)	kosta-polidaktili sendromları, platispondilik letal displaziler, hipofosfatazya *genelde letal
Orantısız boy kısalığı; doğumda (prenatal başlangıçlı)	Akondroplazi, spondilo-epifizyel displazi (SED) konjenita, hipokondrogenezis, Kniest displazisi, diastrofik displazi, metatropik displazi, Rolland-Desbuquois displazi, opsismodisplazi
Orantısız boy kısalığı; yaşamın ilk yıllarında (1 ay-3 yaş)	Hipokondroplazi, psödoakondroplazi, sponastrime displazi, metafizyel displaziler (Schmid, Jansen, Mc Kusick), geleofizik displazi
Orantısız boy kısalığı; 3 yaş sonrası	Brakiolmiya, SED tarda, spondilometafizyel displazi (Kozlowski), multipl epifizyel displazi, diskondroosteozis
Kısa-kosta/polidaktili (SRP) sendromları	SRP (tip I/III, II, IV), Asfiksik torasik displazi (Jeune displazi), Ellis-van Creveld sendromu, Barnes sendromu
Epifizlerde noktanma (stippling) ile giden durumlar (radyolojik)	Zellweger sendromu, kondrodisplazi punktata (çeşitli etiyolojiler), CHILD sendromu
Ekstremitelerin orta segmentinde kısalıkla gidenler (mezomeli)	Diskondroosteozis, Robinow sendromu, ve diğerleri
Mezomeli ve kısa el ve ayakların olduğu durumlar (akromezomelik)	Akromezomelik displazi-Maroteux tipi, Grebe displazisi, Hunter-Thompson displazisi
Kısa el ve ayaklar (akromelik) ±kısa boy	Brakidaktili tipleri, akromikrik displazi, geleofizik displazi, akrodizostozis, triko-rino-falangeal (TRP) displaziler
Bükülmüş görümlü uzun kemikler (klinik, radyolojik)	Kampomelik displazi, Cumming sendromu, Stüve-Wiedemann displazi, oto-palato-digital sendrom tip 2
Birden fazla eklemden dislokasyon	Larsen sendromu, Debuquois displazi, psödodiastrofik displazi, ateleosteogenezis tip 3, Hunter-Thompson displazi
Artmış kemik dansitesi (radyolojik)	Osteopetrozis tipleri, piknodizostozis, diafizyel displazi, disosteosklerozis, kraniyo-tübüler displaziler, endosteal hiperostozis
Kemik kırıkları	Osteogenezis imperfecta tipleri, hipofosfatazya
Kemikte destrüksiyon (osteolizis)	Osteolizis tipleri
Erken yaşta artrit	Multipl epifizyel displazi, Stickler sendromu, progresif psödoromatoid displazi, SED konjenita, psödoakondroplazi
Kemik çıkıntıları	Multipl ekzostozis, metakondromatozis, TRP tip 2
İmmün yetmezlik semptomları	Schimke displazisi, Shwachman-Diamond sendromu, kırıldak-saç hipoplazisi
Depo hastalıkları semptomları	Mukopolisakkaridozlar, mukolipidozlar

2.3.2. Prenatal Tanı

Prenatal fetal ultrasonografideki (US) teknik ilerlemeler iskelet displazilerinin prenatal tanısı açısından yenilikler getirmiştir. İki veya üç boyutlu US'nin kullanıma girmesi ile anormal iskelet elemanlarını tespit etmek kolaylaşmış hatta ayırıcı tanı yapmak mümkün olmuştur. Birçok ülkede 2. trimester US'si konjenital anomali taramasında rutindir (68,69). Ondördüncü haftada iki boyutlu US ile fetal iskelet görülebilir, femur-humerus boyları ölçülür. Eğer sonuçlar 5 percentil veya -2 standart sapma (SS) altında ise iskelet displazilerinden şüphelenilmelidir.

Rutin US ile iskelet displazilerinin doğru prenatal teşhisi %40'a yaklaşmaktadır (70-73). Bu nedenle şüphe uyandığında kişi iskelet displazileri konusunda uzman bir merkeze yönlendirilmelidir.

Standardize US yaklaşımı şöyle olmalıdır; fetal kranium (biparietal çap, oksipitofrontal çap, baş çevresi, abdomen çevresi, göğüs çevresi) mutlaka ölçülmelidir. Mandibula, klavikula, skapula, tüm uzun kemiklere bakılmalıdır. Genelde ilk bulgu US'de gestasyon yaşına göre kısa femur ölçümüdür. Bu saptanmışsa diğer kemiklerin ve ossifikasyonun değerlendirilmesi gerekir. İlk trimesterde artmış nukal kalınlık iskelet displazilerini düşündürülebilir.

Prenatal US ile iskelet displazisi şüphesi uyanmışsa mevcut durumun ölümcül olma olasılığı mutlaka ayırt edilmelidir. Bu amaçla femur uzunluğu ile karın çevresi oranı, dar toraks ve azalmış kemik dansitesi perinatal letalite tahmini için kullanılır. Dar göğüs pulmoner hipoplaziye yol açarak ölüme neden olabilir. Göğüs çevresi/abdomen çevresi <0.6 , femur uzunluğu/abdomen çevresi <0.16 ise mortalite için artmış risk söz konusudur.

Tablo 2.14. İskelet displazilerine standardize ultrason yaklaşımı (74)

İlk trimester ultrasonuna veya son adet tarihine göre gestasyonel yaş hesaplanması
Uzun kemiklerin boy ölçümü (femur, humerus, radius, ulna, tibia, fibula, klavikula)
Uzun kemiklerin şekli (düz, eğimli, bilateral veya unilateral)
Metafizyel uçların görünümü (çıkıntılar, düzensizlik)
Uzun kemiklerin ekodansitesi (iyi mineralize, zayıf mineralize)
Ayak şekli ve büyüklüğü
Eller (parmak sayısı, falanksların şekli, mineralizasyon durumu)
Çevre ölçümleri (kafa, abdomen, göğüs)
Göğsün lateral görünümü
Kraniumun mineralizasyon durumu ve şekli
Vertebralarn mineralizasyon durumu ve şekli
Skapulanın boyutu ve şekli
Sekonder epifizlerin (>20 hf) ve diz epifizinin (>28 hf) varlığı
Mandibula boyutu ve şekli
Fetal profil (frontal çıkıklık, nazal kemiğin varlığı, mikrognati)
Ekstremitelerin anormal postürü
Diğer konjenital anomaliler
Amniotik sıvı hacminin değerlendirilmesi (hidramnios)
Hidrops

In utero radyografiler günümüzde görüntü kalitesizliği, radyasyon riski ve yorum zorluğu nedeniyle tercih edilmemektedir. Vertebral bir patolojiden şüpheleniliyorsa fetal MRI, yüz anomalisi şüphesi varsa üç boyutlu US denenmelidir (75).

Daha önce moleküler tanı almış bebek hikayesi olan ailelerde koryon villüs örnekleme veya amniyosentez ile fetal DNA örneği elde edilmelidir. Eğer anne ve/veya baba etkilenmiş bireyler ise o zaman direkt olarak moleküler çalışma

yapılabilir. Yine ebeveynlerin birden fazla mutasyona sahip oldukları biliniyor ise moleküler analize gidilmelidir.

Prenatal saptanmış tüm iskelet displazili fetüslerin klinik, radyolojik ve mümkünse otopsi ile incelenmeleri kesin tanı ve genetik danışma için çok önemlidir.

Prenatal US'nin etkinliğini tespit etmek amaçlı yapılmış Uluslararası İskelet Displazisi Bilgi Bankası'ndaki (International Skeletal Dysplasia Registry) 1500 vakayı retrospektif analiz eden bir çalışmada refere edilen vakaların %85'inin tanımlanmış iskelet displazileri olduğu, kalan %15'in intrauterin büyüme geriliği ve farklı genetik sendromlardan oluştuğu görülmüştür (76). Prenatal başlangıçlı iskelet displazileri arasında en sık osteogenezis imperfekta (OI) tip 2, tanatoforik displazi ve akondrojenesis tip 2 saptanmıştır (tüm vakaların %40'ı). Refere edilen hastaların "kesin tanısı" ile US tanısının %41 hastada aynı olduğu görülmüştür. Yine aynı merkezde yapılmış 500 vakalık prospektif çalışmada ise OI tip2, tanatoforik displazi ve akondrojenesis tip 2 sıklığı için benzer sonuçlar bulunmuş ve US tanısı ile kesin tanının %50 hastada aynı olduğu tespit edilmiştir (76).

Prenatal US iskelet displazisi tanısında büyük öneme sahiptir ancak doğru tanı için hasta mutlaka bu konuda tecrübeli bir merkeze refere edilmelidir.

Tablo 2.15. Sık görülen anormal ultrason bulguları ve ayırıcı tanı (Bu bulgulara sahip tüm hastalıkları içermemektedir) (74)

Kalvaryumun zayıf mineralizasyonu

Akondrojenesis 1A
 Kleidokranial displazi
 Hipofosfatazya
 Osteojenesis imperfekta tip 2

Uzun kemik kırıkları

Hipofosfatazya
 Nörofibromatozis
 Osteojenesis imperfekta tip 2 ve 3

Ultrasonda eğilmiş, bükülmüş kemik görünümü

Akondrojenesis 1A
 Akondrojenesis 1B
 Antley-Bixler sendromu
 Atelosteojenezis 1 / 2/ 3
 Kampomelik displazi
 Diastrofik displazi
 Hipofosfatazya
 Osteojenesis tip 2 ve 3
 Kısa kosta-polidaktilli sendromları (tip 1-4)
 Stüve-Wiedemann sendromu
 Tanatoforik displazi tip 1 ve 2

Vertebralarda zayıf mineralizasyonu

Akondrojenesis 1A/ 1B/ 2
 Atelosteojenezis 1/ 2/ 3
 Opsismodisplazi
 Tanatoforik displazi tip 1 ve 2

Hipoplastik skapula veya skapula yokluğu

Kampomelik displazi

Ekinovarus

Akondrojenesis 1A/ 1B/ 2
 Atelosteojenezis 1/ 2/ 3
 Kampomelik displazi
 Desbuquois displazisi
 Diastrofik displazi
 Ehler Danlos sendromu tip 7A ve B
 Hipofosfatazya
 Larsen sendromu
 Osteojenesis imperfekta tip 2 ve 3
 Psödodiastrofik displazi
 Kısa kosta-polidaktilli sendromları (tip 1-4)
 Tanatoforik displazi tip 1 ve 2

Ülkemizde iskelet displazileri boy kısalıkları arasında-elimizde henüz bir prevalans verisi olmasa da-dikkate değer bir orana sahiptir. Beş yıllık bir süreçte 421 hasta başvurusu azımsanmayacak derecede önemlidir. Ülkemizde akraba evliliklerinin sık görülmesi nedeniyle nadir iskelet displazilerinin prevalansının literatürdekinden daha yüksek olduğu düşünülebilir. Türkiye’de Çocuk Genetik Hastalıkları konusunda uzman sayısı yeterli değildir. İskelet displazileri konusunda deneyim sahibi merkez sayısı da azdır. Şiddetli ya da orantısız boy kısalığı yakınıyla doktora götürülen çocukların öncelikle çocuk hekimlerine, çocuk endokrinoloji uzmanlarına ve ortopedistlere yönlendirildiğini biliyoruz. Bazen hekimlerin bu konudaki bilgi ve tecrübe eksikliği nedeni ile morbiditeler tedavi edilirken hastanın tanısına yönelik yönlendirme gecikebilmekte, bazen de aynı ailede etkilenmiş ikinci çocuğun doğumuyla genetik tanı gündeme gelebilmektedir. Birçok aile de benzer nedenlerden sebebini bilemediği bebek ölümleri yaşamaya devam etmektedir.

Türkiye’de iskelet displazileri konusunda yayınlanmış tanımlayıcı, kapsamlı çalışmaların olmaması mevcut durumun öneminin gözardı edilmesine neden olmaktadır. Bu tez çalışmasında ülkemizin en önemli başvuru merkezlerinden biri olan Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Genetik Ünitesi’nin beş yıllık bir süreçteki kapsamlı hasta verilerinden faydalanarak, retrospektif bir analiz ile birinci veya ikinci basamak merkezlerde görev yapan çocuk hekimlerine “iskelet displazisi” ile ilgili bir yol haritası çıkarılması ve bu ölçekte bir kayıt sisteminin literatüre katkılarının tartışılması, kayıt sistemlerinin nadir hastalıklar açısından öneminin vurgulanması amaçlanmıştır.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1.Hastalar

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Genetik Ünitesi'nde Ocak 2005-Aralık 2009 arasında iskelet displazisi tanısı almış olan 421 hasta dahil edildi. Bu hastaların başvuru yaşları, başvuru bölgeleri, aile öyküsü, akrabalık dereceleri ve klinik tanıları ve tanılarının kalıtım paternleri retrospektif olarak incelendi. Moleküler tanı almış olan hastalar kaydedildi. Hastalara ait veriler, hastane dosyası ve Çocuk Genetik Ünitesi'nde 2005 yılından bu yana oluşturulan "İskelet Displazisi Kayıt Sistemi"ndeki kayıtlar kullanılarak elde edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 229'u erkek, 182'si kız idi. Hacettepe Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı (AD)'ndan refere edilmiş ve iskelet displazisi şüphesi ile termine edilmiş 10 fetüsün Hacettepe Üniversitesi Çocuk Patoloji (n=7) ve Erişkin Patoloji (n=3) bölümlerince yapılmış otopsi raporları incelendi. Fetüsler cinsiyet dağılımına dahil edilmedi.

Hastaların tanıları Uluslar arası İskelet Displazisi Derneği (International Skeletal Dysplasia Society-ISDS) tarafından hazırlanan günümüzdeki en güncel 2006 sınıflamasına göre gruplandırıldı. Her bir hastalığın kalıtım paterni not edildi.

Türkiye'nin her bölgesinden hasta başvurusu alan bir merkezde yapılmış olması sebebi ile hastaların başvuru bölgeleri de kaydedildi.

3.2.Yöntem

Hastalara ait veriler, hastane dosyası ve Çocuk Genetik Ünitesi "İskelet Displazisi Kayıt Sistemi"ndeki kayıtlar kullanılarak elde edildi. Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul izini alındı (Sayı:HAC.0.70.00.01/431.10-1493). Hastalara iskelet displazisi tanısı konulurken hikaye, fizik muayene

bulguları, radyolojik incelemelerden yararlanılmış, bazı vakalar moleküler analiz yöntemleriyle desteklenmişti.

Retrospektif olarak başvuru yaşı, başvuru bölgesi, anne-baba akrabalığı, ailede etkilenmiş birey öyküsü incelendi. Saptanmış mutasyonu olan vakalar ayrıca kaydedildi.

Hastaların tüm verileri Microsoft Office Excel 2007 programı ortamında kaydedildi. İstatistiksel değerlendirme SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 (SPSS Inc.,Chicago, Il, USA) programı ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için yüzde (%) olarak verildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Retrospektif olarak 421 hasta incelendi. 421 hastanın cinsiyet bilgileri doğrultusunda; hastaların 55.7%'si (229/421) erkek, %44.3'ü (182/421) kız idi. Çalışmaya dahil edilmiş 10 adet fetüs mevcuttu. Fetüslerin cinsiyet bilgileri kaydedilmedi.

30 yaş ve üzerindeki 8 hasta ve termine edilmiş 10 fetüs yaş istatistiklerine dahil edilmedi. Bu hastalar dışında yaş bilgilerine ulaşılmış 402 hastanın yaş ortalaması 70.8 ay (yaklaşık 6 yaş) idi. Çalışmaya dahil en küçük hasta 1 günlük, en yaşlı hasta 26 yaşında idi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Yaş verilerine ulaşılmış 402 hastanın yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş Grupları:	Hasta Sayısı=n (%)
Yenidoğan (0-1 ay)	22 (5.5)
Infant (1 ay-1yaş)	82 (20.4)
Çocuk (1-12yaş)	233 (58)
Adolesan (13-17 yaş)	54 (13.4)
18 yaş ve üzeri, 30 yaş altı	11 (2.7)

Hastaların %1.4'ü (6/421) yurtdışından gelmekte idi. Başvuru bölgeleri arasında İç Anadolu %50.6 (213/421), Güneydoğu Anadolu %16.4 (69/421) ve Karadeniz %14.5 (61/421) bölgeleri ilk sıralarda yer almaktaydı (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Başvuru bölgeleri dağılımı

Başvuru bölgesi	Hasta Sayısı=n (%)
İç Anadolu Bölgesi	213 (50.6)
Güneydoğu Anadolu Bölgesi	69 (16.4)
Karadeniz Bölgesi	61 (14.5)
Akdeniz Bölgesi	24 (5.7)
Doğu Anadolu Bölgesi	21 (5.0)
Ege Bölgesi	12 (2.9)
Marmara Bölgesi	15 (3.6)
Yurt dışı	6 (1.4)

Hastaların 407'sinin akrabalık dereceleri ile ilgili bilgiye ulaşılabildi. Buna göre 407 hastanın %40.3'ünde (164/407) 1.derece kuzen evliliği, %14.5'inde (59/407) 2. derece kuzen evliliği ve daha uzak dereceli akrabalık söz konusu idi. Ebeveynlerin %3.2'sinin (13/407) aralarında bilinen akrabalık yoktu ancak anne-baba aynı köy kökenli idi. Hasta ailelerinin %42'sinde (171/407) ise akrabalık yoktu (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Ebeveyn akrabalık durumu

Akrabalık	Hasta Sayısı=n (%)
1.derece kuzen	164 (40.3)
≥2. derece kuzen	59 (14.5)
Aynı köy kökenli	13 (3.2)
Akrabalık yok	171 (42)

4.2.Tanuların Dağılımı

Uluslararası İskelet Displazisi Derneği (International Skeletal Dysplasia Society-ISDS)-2006 sınıflamasına göre hastalar tanularına göre dağıtıldığında FGFR3 grubu 40 hasta (%9.5) ile ilk sırada, 39 hasta (%9.3) ile “azalmış kemik dansitesi grubu” ikinci sırada yer almakta idi. Bunu 37 hasta (%8.8) ile “spondilo-epi-(meta)fizyel displaziler” izlemekte idi. Sınıflandırılmayan 2, izlem süresince tanı konamayan 13 hasta mevcuttu.

Tablo 4.4’de ISDS 2006 sınıflamasına göre hastalık gruplarının dağılımı görülmektedir. Tablo 4.5’de ise hastalıklar ayrıntılı olarak verilmektedir.

Tablo 4.4. Uluslararası İskelet Displazisi Derneği 2006 sınıflandırılmasına göre hastalık grupları dağılımı

Nozoloji sınıfı	n (Grubun toplam içinde %'si)	Nozoloji sınıf no
FGFR3 grubu	40 (9.5)	1
Azalmış kemik dansitesi grubu	39 (9.3)	24
Spondilo-epi-(meta)fizyel displaziler	37 (8.8)	11
Lizozomal depo hastalıkları (iskelet tutulumu olan)	34 (8.1)	26
Akromelik displaziler	28 (6.7)	14
İnce kemik displazileri (3M sendromu vb)	20 (4.8)	18
İskelet bileşenlerinin disorganize gelişimi grubu	18 (4.3)	28
Tip II Kollajen grubu	18 (4.3)	2
Kısa Kosta displazileri (+/-polidaktili)	18 (4.3)	17
Akromezomelik displaziler	17 (4.0)	15
Multipl epifizyal displazi ve psödoakandropazi grubu	16 (3.8)	8
Filamin grubu	14 (3.3)	6
Metafizyel displaziler	13 (3.1)	9
Çoklu eklem çıkıkları ile giden displaziler	10 (2.4)	19
Artmış kemik dansitesi grubu (kemik şekli değişmeden)	10 (2.4)	22
Osteoliz grubu	10 (2.4)	27
Mezomelik ve rizo-mezomelik displaziler	9 (2.1)	16
Perlekan grubu	8 (1.9)	5
Eğri kemik displazileri	8 (1.9)	17
Kleidokranial displazi grubu	8 (1.9)	29
Metafiz ve/veya diafiz ilişkili artmış kemik dansitesi grubu	6 (1.4)	23
Spondilometafizyel displaziler	6 (1.4)	10
Orta şiddette spondilodisplastik displaziler	5 (1.2)	13
Kondrodizplazi punktata (KDP) grubu	5 (1.2)	20
Sülfasyon bozuklukları	3 (0.7)	4
Tip XI Kollajen grubu	2 (0.5)	3
Ağır spondilodisplastik displaziler	2 (0.5)	12
Defektif mineralizasyon grubu	2 (0.5)	25
Tanı konulamayan	13 (3.1)	
Sınıflandırılmayan*	2 (0.5)	

*Cousin sendromu

Tablo 4.5. Uluslararası İskelet Displazisi Derneği 2006 sınıflandırılmasına göre ayrıntılı hastalık dağılımları

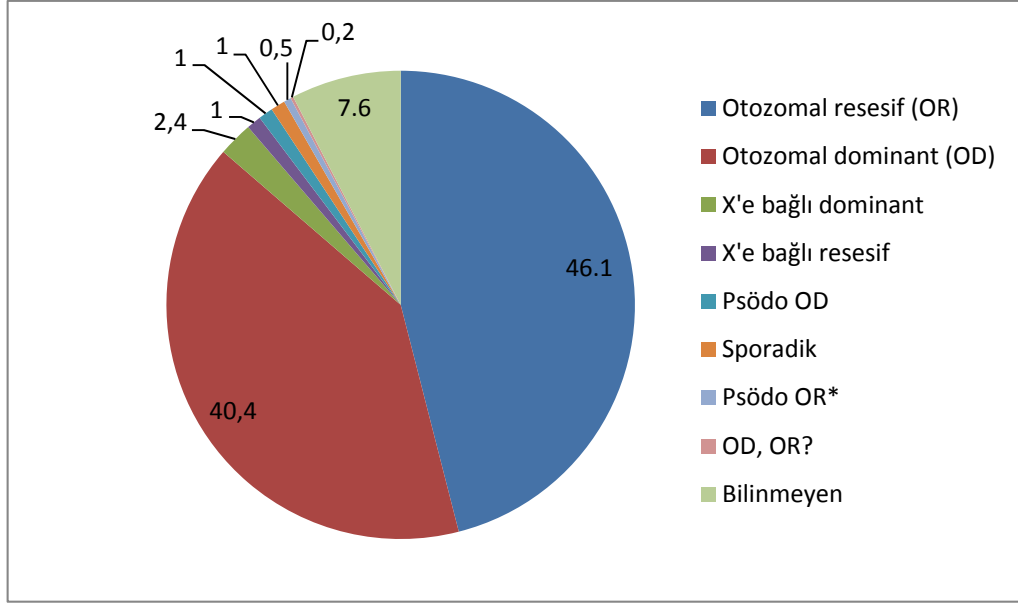
Nozoloji sınıfı	n (Grubun toplam içinde %'si)	Hastalık	n	Grup içi %
1. FGFR3 grubu	40 (9.5)	<i>Akondroplazi</i>	29	72.5
		Hipokondroplazi	8	20
		Tanatorforik displazi	3	7.5
2. Tip II Kollajen grubu	18 (4.3)	SEDC	7	38.8
		Stickler sendromu	4	22.2
		SEMD	2	11.1
		Kniest displazisi	2	11.1
		Spondiloperiferal displazi	2	11.1
		Akondrogenesis tip 2	1	5.6
3. Tip XI Kollajen grubu	2 (0.5)	OSMED	2	100
4. Sülfasyon bozuklukları	3 (0.7)	MED-DTST tipi	2	66.7
		Diastrofik displazi	1	33.3
5. Perlekan grubu	8 (1.9)	Schwartz-Jampel sendromu	8	100
6. Filamin grubu	14 (3.3)	Otopalatodijital sendrom	5	35.7
		Larsen sendromu	3	21.4
		Mellnick-Needles sendromu	3	21.4
		Spondilokarpotarsal displazi	2	14.3
		Larsen-atelosteogenezis	1	7.2
7. Kısa Kosta displazileri (+/- polidaktili)	18 (4.3)	Ellis van Creveld sendromu	11	61.1
		Jeune torasik displazi	5	27.8
		Oral-fasyal-dijital sendrom	2	11.1
8. Multipl epifizyal displazi ve psödoakondroplazi grubu	16 (3.8)	Psödoakondroplazi	5	31.2
		MED-sınıflandırılmamış	5	31.2
		MED- COMP ilişkili	3	18.8
		MED- MATN3 defekti	3	18.8
9. Metafizyal displaziler	13 (3.1)	Metafizyal displazi-Schmid tipi	6	46.1
		Kıkırdak saç hipoplazisi	4	30.8
		Metafizyal displazi-sınıflandırılmamış	2	15.4
		Metafizyal anadisplazi	1	7.7
10. Spondilometafizyal displaziler	6 (1.4)	SMD- Suttcliffe tipi	2	33.3
		SMD- Kozlowski tipi	2	33.3
		SMD-sınıflandırılmamış	1	16.7
		SMD- Odontokondrodizplazi	1	16.7
11. Spondilo-epi-(meta)fizyal displaziler	37 (8.8)	Progresif psödomatoid displazi (PPRD)	12	32.4
		SED-sınıflandırılmamış	7	19
		Dyggve-Melchior-Clausen displazisi	3	8.1
		Metatropik displazi	3	8.1
		SED tarda	2	5.4
		SEMD-sınıflandırılmamış	2	5.4
		Schimke immunoosseöz displazi	2	5.4
		SEMD- leptodaktilik	1	2.7
		Dissegmental displazi	1	2.7
		SED- eklem laksitesi ile giden	1	2.7
		SEMD- odontokondrodizplazi	1	2.7
		SED- anormal kalsifikasyon	1	2.7
		Sponastrim displazi	1	2.7
12. Ağır spondilodisplastik displaziler	2 (0.5)	Platispondili	2	100
13. Orta şiddette spondilodisplastik displaziler	5 (1.2)	Brakiolmia	5	100

14. Akromelik displaziler	28 (6.7)	Geleofizik displazi	6	21.4
		Trikorinofalangeal displazi-sınıflandırılmamış	6	21.4
		Trikorinofalangeal displazi tip 1	5	17.9
		Trikofalangeal displazi tip 2 (Langer Giedion)	3	10.7
		Akrodizostozis	3	10.7
		Akromikrik displazi	2	7.1
		Bilgin Turan sendromu	2	7.1
		Weill-Marchesani sendromu	1	3.6
15. Akromezomelik displaziler	17 (4.0)	Akromezomelik displazi Maroteux type (AMDM)	16	94.1
		Du Pan sendromu	1	5.9
16. Mezomelik ve rizo-mezomelik displaziler	9 (2.1)	Leri Weill diskondrosteozis	4	44.5
		Langer mezomelik cücelik	2	22.2
		Robinow sendromu	2	22.2
		Omodisplazi	1	11.1
17. Eğri kemik displazileri	8 (1.9)	Kampomelik displazi	4	50
		Stüve-Wiedemann displazisi	4	50
18. İnce kemik displazileri	20 (4.8)	3M sendromu	9	45
		MOPD- tip 2	5	25
		MOPD- sınıflandırılmamış	3	15
		MOPD- Seckel benzeri	3	15
19. Çoklu eklem çıkıkları ile giden displaziler	10 (2.4)	Desbuquois displazisi	9	90
		Psödodistrofik displazi	1	10
20. Kondrodisplazi punktata (KDP) grubu	5 (1.2)	KDP- Rizomelik tip	2	40
		KDP-Conradi Hünermann tipi	2	40
		KDP-sınıflandırılmamış	1	20
22. Artmış kemik dansitesi grubu (kemik şekli değişmeden)	10 (2.4)	Piknodizostozis	6	60
		Disosteosklerozis	1	10
		Infantil osteopetrozis	1	10
		Buschke-Ollendorf sendromu	1	10
		Osteopetrozis-sınıflandırılmamış	1	10
23. Metafiz ve/veya diafiz ilişkili artmış kemik dansitesi grubu	6 (1.4)	Diafizyel displazi	2	33.3
		Kraniometafizyel displazi	2	33.3
		Kraniodiafizyel displazi	1	16.7
		Endosteal hiperostozis	1	16.7
24. Azalmış kemik dansitesi grubu	39 (9.3)	OI tip 3- resesif	10	25.6
		OI tip 3- sınıflandırılmamış	8	20.5
		OI tip 1	6	15.4
		OI- Bruck tipi	3	7.7
		OI tip 2 –resesif	2	5.1
		OI tip 2-sınıflandırılmamış	2	5.1
		OI tip 6- EB	2	5.1
		OI-sınıflandırılmamış	1	2.6
		OI tip 4	1	2.6
		OI tip 3-EB	1	2.6
		Geroderma osteodisplastikum	1	2.6
		Osteoporosis-pseudoglioma sendromu	1	2.6
		Spondilookuler displazi	1	2.6
25. Defektif mineralizasyon grubu	2 (0.5)	İnfantil hipofosfatasya	2	100

26. Lizozomal depo hastalıkları (iskelet tutulumu olan)	34 (8.1)	I-cell hastalığı	7	20.5
		Mukopolisakkaridoz (MPS) tip 4- sınıflandırılmamış	6	17.6
		MPS tip 6	4	11.8
		MPS sınıflandırılmamış	3	8.8
		Mukolipidozis 3	2	5.9
		GM1 gangliosidozis	2	5.9
		MPS tip 2	2	5.9
		MPS tip 3-sınıflandırılmamış	2	5.9
		MPS tip 3c	2	5.9
		MPS tip 4a	2	5.9
		MPS tip 1	1	2.9
		Fukosidozis	1	2.9
27. Osteoliz grubu	10 (2.4)	Torg-Winchester sendromu	4	40
		Infantil sistemik hyalinozis	3	30
		Mandibuloakral displazi	2	20
		Infantil kortikal hiperosteozis	1	10
28. İskelet bileşenlerinin disorganize gelişimi grubu	18 (4.3)	Spondiloenkondrodisplazi- SPENCD	6	33.3
		Multipl kırıkta ekzositozları	5	27.8
		Enkondromatozis	2	11.1
		Fibrodizplazi ossifikans progressiva	2	11.1
		Çeriyospondiloenkondromatozis	1	5.6
		Fibröz displazi-poliostatik form	1	5.6
		Fibröz displazi-sınıflandırılmamış	1	5.6
29. Kleidokranial displazi grubu	8 (1.9)	Kleidokranial displazi	8	100
X. Sınıflandırılmamış	2 (0.5)	Cousin sendromu	2	100
Y. Tanısız	13 (3.1)			

4.2.1. Tanıların kalıtım paterni

Tanı alan hastalıklardaki kalıtım paternleri incelendiğinde 421 hastanın 194'ünün hastalığının otozomal resesif (OR), 170'inin otozomal dominant (OD) kalıtıldığı görüldü. Kalıtım paternlerinin ayrıntılı dağılımı şekil 4.1'de verilmektedir.



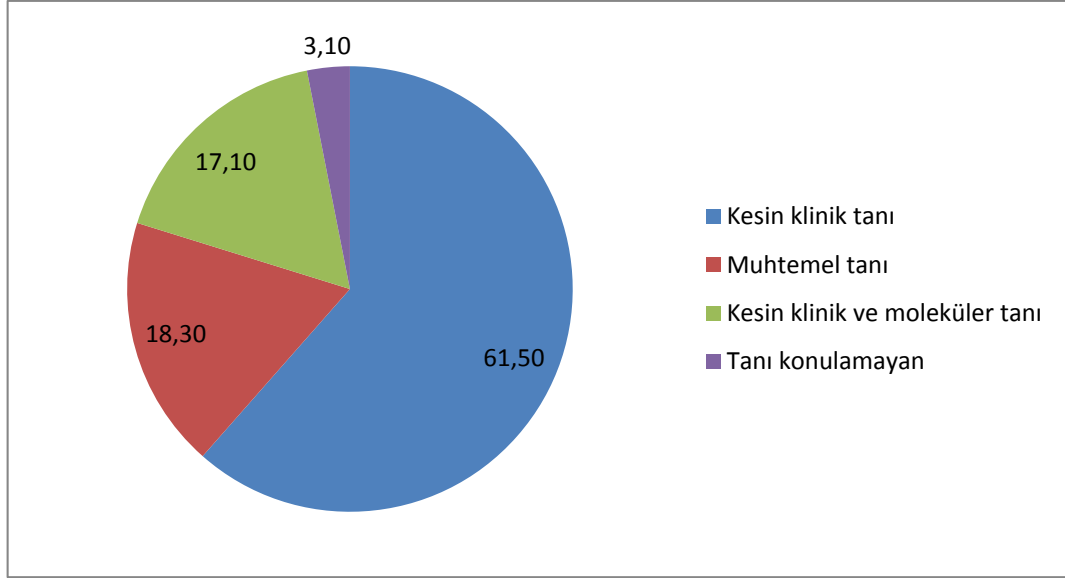
Şekil 4.1. Hastalıkların kalıtım paternlerine göre dağılımı

*Langer mezomelik cücelik

4.2.2. Tanı Konma Yüzdeleri

Beş yıllık izlem süresince başvurmuş 421 hastanın %96.9'una tanı konuldu (kesin ve olası tanı). Tanı konan hastaların büyük kısmını **kesin** tanıli hastalar oluşturmaktaydı; %78.6 (331/421). Kesin tanıli hastaların %21.7'si (72/331) moleküler tanıyla desteklenmişti. Tanısı **en olası tanı** olarak düşünülmüş hastalar toplamda %18.3'lük (77/421) bir paya sahipti. Sadece 13 hastaya (%3.1) izlem süresinde tanı konamadı.

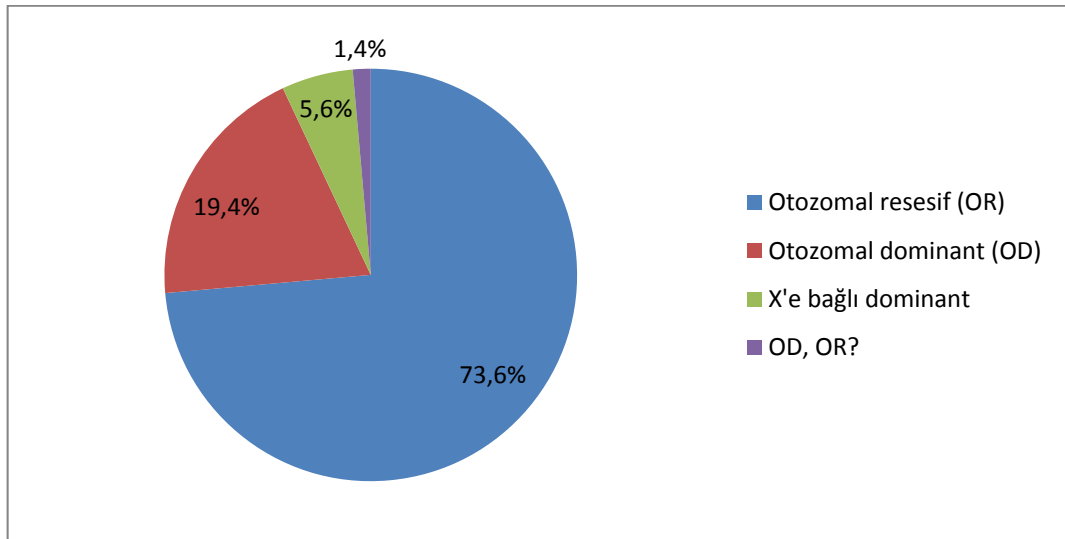
Şekil 4.2. hastaların mevcut tanı durumlarını özetlemektedir.



Şekil 4.2. Tanı durumu dağılımı

4.2.3. Klinik ± Moleküler Kesin Tanı Alan Hastalarda Kalıtım Şekli

Moleküler olarak tanısı kesinleşmiş 72 hastanın %73.6'sı (53/72) OR, %19.4'ü'OD (14/72), %5.6'sı XLD (4/72) idi. Bir hastanın muhtemel kalıtımı OD,OR? (%1.4) şeklinde idi (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Klinik ve moleküler tanısı kesin hastaların kalıtım paterni dağılımı

Bu hastalar ayrıntılı incelendiğinde OR kalıtılan hastalığı olan ailelerde 1. derece kuzen evliliği %62.3 (33/53), OD kalıtlı hastalık olan ailelerde ise %28.5 (4/14) oranında bulundu.

4.3. Ailede Birden Fazla Etkilenmiş Birey

Çalışmaya dahil hastalar arasında aynı hastalıkla birden fazla bireyin etkilendiği 33 aile, 61 hasta (%14.4) mevcuttu. Bu ailelerde akrabalık ilişkileri hasta kardeşler, hasta ebeveyn-hasta çocuk veya hasta kuzenler şeklinde idi.

61 hastanın %88.5'i (54/61) arasında kardeş ilişkisi vardı (bu ailelerin birinde 3 kardeş hasta mevcuttu), %8.2 hastada (5/61) anne veya baba da aynı tanıya sahipti, 2 hasta (%3.3) kuzendi. Kardeş hikayesi olan hastaların % 68.5'inde (37/54) OR, %14.8'inde (8/54) OD, %13'ünde (7/54) bilinmeyen kalıtım şekli, %3.7'sinde (2/54) ise X'e bağlı dominant kalıtılan bir hastalık söz konusu idi. X'e bağlı kalıtım otopalatodijital sendrom tip 1 tanısı almış iki erkek kardeş hastada görüldü. Kardeş hikayesi olan hastaların %64.8'inde (35/54) anne-baba arasında 1. derece kuzen evliliği söz konusu idi.

4.4. Postmortem İncelemeler

Tıbbi terminasyon uygulanmış gebelerin hepsi US'de iskelet displazisi düşündürülen bulgular nedeniyle yönlendirilmişti. Kesin tanıya ise postmortem tetkikler (özellikle radyoloji) ve otopsi (postmortem muayene ve patolojik inceleme) sonuçları ile ulaşıldı. Tablo 4.6'da on fetüs prenatal US bulguları ile verilmektedir. Bu fetüslerden 1 ve 8 numaraların moleküler tanıları da yapılmıştı.

Tablo 4.6. İskelet displazisi ön tanısı ile yönlendirilen fetüsler, prenatal US bulguları ve sonuç tanıları

Fetüs	Prenatal US bulgusu	Sonuç tanı
1	Fakomeli?, İskelet displazisi?	Akondrojenesis tip 2
2	Yonca yaprağı kranium, 4 ekstremitede mikromelik kısalık	Osteogenezis imperfekta tip 2
3	Bilateral pes ekinovarus, artrogripozis	Psödodistrofik displazi
4	Ekstremit ve gövde gelişiminde gerilik	Osteogenezis imperfekta tip 2
5	Üst ekstremitelerde dirsekten ulnaya dek kısalık	Tanatorfik displazi
6	Polihidramnios, bilateral pes ekinovarus, mikromeli?, femurda angulasyon	Oro-fasya-dijital sendrom
7	Hipoplazik toraks, hipoplastik ekstremiteler	Tanatorfik displazi
8	Tüm uzun kemiklerde kısalık, nazal köprüde depresyon	3M sendromu
9	Polihidramnios, iskelette kısalık	Akondroplazi
10	Alt ekstremit uzun kemiklerinde kısalık, içe açılanma	Stüve Wiedemann displazisi

5. TARTIŞMA

İskelet displazileri iskeletin genelini ilgilendiren hastalıklardır. Letal iskelet displazileri tekrarlayan intrauterin ya da erken neonatal kayıplara neden olurken; doğuma kadar ulaşabilen ve ilk aylarda ölümle sonuçlanmayan (non-letal) iskelet displazili çocukları ömür boyu sürecektir ortopedik, nörolojik, pulmoner, kardiyak, renal ve psikolojik morbiditeler beklemektedir. 2006 yılında ISDS tarafından yayınlanan son sınıflamada; 37 alt grupta tanımlanmış 400'e yakın farklı antiteyi içeren oldukça heterojen bu hastalık grubunda doğru tanı, gerekliyse moleküler analiz, hastanın izlemi ve ailenin gelecekteki çocukları açısından büyük öneme sahiptir. Tek tek hastalık bazında değerlendirildiğinde çok nadir görülen iskelet displazileri bir hastalık grubu olarak ele alındığında 5000 canlı doğumda 1 gibi bir insidansa sahiptir (12).

İnsan genom projesi (2001) sonrasındaki on yılda tek gen hastalıklarının moleküler nedenlerinin aydınlatılması konusunda önemli başarılar elde edilmiştir. Bu gelişmelerden iskelet displazileri grubu da nasibini almıştır. “İskelet displazisi” anahtar kelimesi kullanılarak PubMed literatür taraması yapıldığında 2500'den fazla makale bulunurken, “iskelet displazisi-klinik” anahtar kelimeleriyle makale sayısı 700'ün altına inmektedir. Bu klinik makaleler daha çok vaka bildirimleri veya az sayıda hasta üzerinde yapılabilmemiş analizler şeklindedir. Tek bir merkeze başvuran hastaların retrospektif analizinin yapıldığı tanımlayıcı (deskriptif) çalışma ise çok az sayıdadır. Bu tez çalışması Doğu Akdeniz ve akraba evliliklerinin sık görüldüğü Ortadoğu coğrafyasında şimdiye kadar yapılan en kapsamlı retrospektif analiz olması açısından önemlidir.

Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Genetik Ünitesi'ne 2005-2009 yılları arasında başvurmuş, ünite bünyesinde oluşturulan “İskelet Displazisi Hasta Kayıt Sistemi”ne kayıtlı hastaların retrospektif incelendiği bu çalışmada yer alan hasta grubunun yaş ortalaması 70.8 ay (yaklaşık 6 yaş) idi. En küçük hasta 1 günlüktü, en büyük hasta 26 yaşındaydı. Hacettepe Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndan refere edilmiş ve iskelet displazisi

şüphesi ile termine edilmiş, Hacettepe Üniversitesi Çocuk Patoloji (n=7) ve Erişkin Patoloji (n=3) bölümlerince otopsileri yapılmış 10 fetüs ayrıca değerlendirildi. Bu durum; bu tez çalışmasının pediatrik yaş grubunu yansıttığını ve literatür ile uyumlu olarak iskelet displazilerinin anne karnından başlayarak her yaş grubunda tanı için başvurabileceğini göstermektedir.

Çalışmaya dahil hastalar başvuru bölgelerine göre ayrıldığında %50.6 oranı ile İç Anadolu bölgesi ilk sırada, %16.4 oranı ile Güneydoğu Anadolu bölgesi ise ikinci sırada yer almakta idi (Tablo 4.2). Hastanemizin coğrafik konumu sebebi ile en yoğun başvurunun İç Anadolu Bölgesi'nden olması beklenen bir sonuçtur ancak akraba evliliklerinin çok yoğun yaşandığı Güneydoğu Anadolu bölgesinin ikinci sırada olması da dikkate değerdir. İç Anadolu bölgesi'nden gelen başvurularda 1.derece kuzen evliliği oranının %36 (76/211), Güneydoğu Anadolu'dan gelen ailelerde ise bu oranın %59.4 (41/69) olması yine akraba evliliği nedenleri arasında sosyokültürel etmenlerin ne denli etkin olduğunu göstermektedir. Tüm dünyada akraba evliliği oranları azalmakla birlikte ne yazık ki şu aşamada bu birleşmeleri engellemek mümkün görünmemektedir. Dünya Sağlık Örgütü önerileri doğrultusunda en azından genetik açıdan riskli aileleri tespit etmek ve genetik danışma vermek olası hastalıkları önlemede bir seçenek olabilir (77).

Akraba evlilikleri nadir görülen birçok genetik hastalığın ortaya çıkmasında tetikleyici faktördür. Türkiye akraba evliliklerinin yoğun yaşandığı bir ülkedir. Bu konuda başı Kuzey Afrika çekmekte, Türkiye'nin de dahil olduğu Ortadoğu ikinci sıklık bandında yer almaktadır. Saggar ve arkadaşları tarafınca yapılmış bir çalışma da bu savı doğrulamaktadır; %22 ile %20-50 bandında yer alan ülkemiz akraba evliliklerinin en sık görüldüğü ülkeler arasındadır (78). Dünyanın geneline bakıldığında akraba evliliklerinin gittikçe azalmakta olduğu görülmektedir. Bunda kadınların eğitime daha çok dahil olması, şehre göç, çekirdek aile kavramının yerleşmesi, kadının sosyoekonomik düzeyinin yükselmesi ve genel olarak toplumların eğitim seviyesinin yükselmesi etmen olarak sayılabilir. Aileler artık akraba evliliklerinin olası yan etkilerini daha iyi bilmektedir.

2007 yılında Türkiye'den yapılmış bir çalışma da bu verileri doğrular niteliktedir (79). Bu çalışma; 2003 yılı Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması'na

(TNSA) atıfta bulunmakta ve 8075 evli çift arasında akraba evliliğini %22 oranında bulunduğunu hatırlatmaktadır. TNSA Hacettepe Üniversitesi Nüfus Enstitüsü tarafından Sağlık Bakanlığı ve Devlet Planlama Teşkilatı işbirliği ile yürütülmekte olan bir TÜBİTAK projesidir. Bu araştırma 1993 yılından itibaren beş yılda bir gerçekleştirilmekte ve ülkemizin sağlık ve nüfus dinamiklerine dair çok önemli veriler sağlamaktadır. 1998 yılı Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması'nda akraba evliliği oranı %25.1 iken TNSA 2003 verilerine bakıldığında geçen beş yıl içerisinde akraba evliliklerinde %12.3 oranında bir düşüş olduğu görülmektedir. Bebek ölüm hızı ülkelerin gelişmişlik düzeyi açısından önemli bir belirteçtir, TNSA 2008 verilerine göre ülkemiz bebek ölüm hızı 17/1000 canlı doğum olarak bulunmuştur. 2003 yılının 29/1000 oranındaki bebek ölüm hızı ile karşılaştırıldığında %41'e ulaşan bir düşüş sağlandığı fark edilmektedir. Akraba evliliklerindeki azalma bebek ölüm hızına nazaran daha azdır. Bu durum akraba evliliklerinin sosyoekonomik ilerlemeden bağımsız olarak daha çok kültürel etmenlerden beslendiğini göstermektedir.

Tunçbilek ve arkadaşları tarafından akraba evliliklerinin klinik sonuçları üzerine 2001 yılında yapılmış bir çalışmada da otozomal resesif kalıtılan hastalıklarda %28.7 ila %100 oranında anne-baba akrabalığı olabildiği belirtilmiştir (80). Bu tez çalışmasında toplamda akraba evlilikleri %55.8, 1. derece kuzen evlilikleri ise %40.3 oranında bulundu. Bu oran ile iskelet displazileri grubunda akraba evliliklerinin Türkiye ortalamasının 2.5 katı olduğu söylenebilir. Çalışmamıza dahil 421 hastanın 61'inde (%14.4) kardeş, ebeveyn veya kuzen gibi farklı akrabalık ilişkileri ile aynı aileden etkilenmiş bireyler söz konusu idi. Bu hastaların %88.5'inin kardeş ilişkisine sahip olması ve kardeş hastaların %68.5'inde OR hastalık görülmesi, anne babaları arasında %64.8'inde 1.derece kuzen evliliği bulunması yine üzerinde durulması gerekli noktalardandır. Ailede birden fazla etkilenmiş bireyin olması indeks vakaya erken tanı konmasının ne kadar önemli olduğuna işaret etmektedir. Günümüz koşullarında bir ailede tanı konmuş bir iskelet displazisinin tekrarlamasını önlemek prenatal görüntüleme ve moleküler analiz imkanları ile mümkündür.

Dikkate değer diğer bir nokta da çalışmamıza dahil bir hastada iki farklı nadir genetik hastalığın bir arada görülmesi idi; fenilketonüri ve I-cell hastalığı. Bu hastanın da ebeveynleri arasında birinci derece kuzen evliliği mevcuttu. Tüm bu sonuçlar nadir görülmesi beklenen OR hastalıkların akraba evlilikleri sonucunda daha sık prezente olabildiğini göstermektedir. Ülkemizde kalıtsal hastalıklar ve doğumsal anomalilerle ilgili resmi bir kayıt sistemi bulunmamaktadır. Bu nedenle iskelet displazilerinin Türkiye’deki gerçek sıklığından bahsetmek mümkün değildir. Nadir OR hastalıkların, akraba evliliği geleneği olmayan batı toplumlarına kıyasla ülkemizde daha sık olması pediatri pratiği açısından önemlidir. Bu verilerin sonucu olarak; pek çok nadir iskelet displazisinin Türkiye’deki insidansının literatürde bildirilenden yüksek olabileceğini varsayabiliriz.

İskelet displazileri genelde orantısız boy kısalığına yol açar. Orantısız boy kısalığı olan insanların büyük bir kısmında iskelet displazisi varken; orantılı boy kısalığı olan kişilerde kısalık endokrin, nütrisyonel, teratojenik veya diğer genetik sendromlarla ilişkilidir. Osteogenezis imperfekta ve hipofosfatazya gibi bazı iskelet displazilerinde vücut oranının bozulmadığı ayrıca akılda tutulmalıdır.

Orantısız boy kısalığı ile başvuran çocuk/erişkinde daha önce tartışılan fizik inceleme ve radyolojik değerlendirme çok önemlidir. Genetik radyografik değerlendirmenin dismorfik bulgularla bir araya getirilmesi iskelet displazilerinin çoğunun tanısı için yeterlidir. Nitekim, bu çalışma sonucunda Çocuk Genetik Ünitesi İskelet Displazisi Kayıt Sistemi’ne dahil 421 hastanın yaklaşık %97’sine (408/421) kesin ya da olası tanı konulduğu; kesin tanı yüzdesinin %78,6 gibi yüksek bir oran olduğu görüldü. Olası tanısı olan hastaların ise takiplerinde tanılarının kesinleşeceğini öngörebiliriz.

Klinik ve radyografik veriler yeterliyse aileye genetik danışma vermek için moleküler tanı gerekmeyebilir. İskelet displazilerinde moleküler tanı; klinik ve radyolojik tanının teyidi, OR hastalıklar açısından taşıyıcıların belirlenmesi ve prenatal tanı olanaklarının aileye sunulabilmesi için tercih edilmektedir. Kesin tanı konmuş hastaların sadece %21,7’sine (72/331) moleküler tanı yapılmış olmasını bu şekilde açıklayabiliriz. Moleküler defekti net olarak tanımlanmış hastalık sayısı her geçen yıl artmakla birlikte halen grubun tümünü kapsamamaktadır (Tablo 2.11)

ancak genetik testlerin teknik ve ekonomik açıdan ulaşılabilirliğinin arttığı göz önüne alınırsa, gelecekte moleküler incelemelerin çok daha yaygın kullanılacağını öngörebiliriz.

Çalışmamıza dahil hastalık gruplarının en sık görülenleri sırasıyla FGFR3 grubu hastalıklar, azalmış kemik dansitesi grubu ve spondilo-epi-(meta)fizyel displazilerdi (Tablo 4.4). Hastalık bazında değerlendirildiğinde ise 29 hasta ile akondroplazi ilk sırada yer almakta idi. Bu sonuç literatür verileri ile de örtüşmektedir. Non-letal iskelet displazilerinin en sık görüleni akondroplazidir, ortalama sıklık 1/20.000 civarındadır (19). Osteogenezis imperfekta yine sık görülen osteokondrod displaziler arasında yer almaktadır (81). 1986 yılında Brezilya’da yapılmış bir çalışmada 1978-1983 arasında doğmuş 349,470 doğum retrospektif taranmış ve iskelet displazisi prevalansı 2.3/10.000 olarak bulunmuştur. Bunlar arasında en sık görüleni ise 0.5-1.5/10.000 doğum prevalansı ile akondroplazi olarak bulunmuştur. Bunu 0.2-0.5/10.000 doğum prevalansı ile tanatoforik displazi/akondrogenezis grubu ve 0.4/10.000 ile osteogenezis imperfekta izlemektedir (82). Bu tez çalışmasına dahil hasta grubu daha çok Çocuk Genetik Ünitesi Polikliniği’ne ayaktan başvuran hastalardan oluştuğu için perinatal letal iskelet displazilerinin (tanatoforik displazi/akondrogenezis grubu) literatürde bildirilenden daha az sıklıkta görülmüş olması beklenen bir bulgudur.

Fransa’da konjenital anomali ile sonuçlanmış doğumlar üzerinde yapılmış bir prevalans çalışmasında en sık görülen iskelet displazisi tipi olarak akondroplazi, osteogenezis imperfekta, tanatoforik displazi ve akondrogenezis gösterilmektedir (83). Güney Hindistan’dan 2005 yılı tarihli bir çalışmada iki yıllık bir dönemde 169 iskelet displazisi toplanmış, bunların 100’ünün osteokondrod displazi olduğu görülmüş, 13 vaka ile osteogenezis imperfekta ise en sık hastalık olarak nitelenmiştir. Bu çalışmada pediatrik yaş grubunda 88 hasta yer almıştır (84).

Lizozomal depo hastalıkları grubunda (2006 sınıflaması grup 26) yer alan mukopolisakkaridozlar glikozaminoglikanları yıkan lizozomal enzimlerin aktivitesindeki azalma nedeniyle meydana gelen metabolik hastalıklardır. Kemik iliğinde kompleks karbonhidratların birikmesi dizostosis multipleks adı verilen iskelet değişikliklerine neden olmaktadır. Bu değişikliklerin derecesi, ağırlığı

hastalığın tipine göre değişmektedir. Radyolojik olarak kemik trabeküllerinde kabalaşma, düzensiz epifiz ve metafizler, makrosefali, dolikosefali, j şeklinde sella, vertebra gövdelerinde gagalaşma, gibbus deformitesi, radyusun ulnaya doğru eğilmesi, koksa valga vb görülebilir. Hastalar kaba yüz görünümü, orantısız kısa boy, organomegali, eklemlerde sertlik, korneal problemler ile prezente olabilirler. Lizozomal depo hastalıkları orantısız boy kısalığı sebepleri arasında azımsanmaması gereken bir yere sahiptir. Bu çalışmada 34 hasta (%8.1) ile en sık başvuran 4. grubu oluşturan bu hasta grubu hastanemizde Çocuk Metabolizma Ünitesi tarafından izlenmektedir. Bu nedenle bu sayının hastanemize başvuran tüm lizozomal depo hastalıklarını yansıtmadığı aşıkardır. Özellikle mukolipidozis tip II (I-Cell hastalığı) gibi dizostozis multipleks bulgularıyla değil, daha çok jeneralize metafizyel/diafizyel displazi ve dismorfik kaba yüz görünümü ile prezente olan sendromik durumların ve iskelet displazisi şüphesi uyandıran hastaların bu grup içinde önemli yer tutması beklenen bir bulgudur. Benzer şekilde sıklıkla el parmaklarında eklemlerde kısıtlılık ile prezente olan mukolipidozis tip 3 hastaları da pediatrik romatoloji takibi sonrası refere edilmişlerdir.

Ülkemizde Çocuk Metabolizma Hastalıkları konusunda uzman merkez sayısı kısıtlıdır, çoğu OR kalıtılan bu hastalıklardan etkilenen hasta sayısı ise fazladır. Bu nedenle, orantısız boy kısalığı değerlendirmesi yapan çocuk hekiminin bu grubu özellikle akılda tutması gerekir. Günümüzde bazı mukopolisakkaridoz tiplerinin enzim tedavisinden fayda görmesi (tip 1, 2, 6) ve nadir durumlarda kemik iliği transplantı yapılabilmesi ile hastaların hayat kalitesinin, süresinin artırılması söz konusudur, bu nedenle erken tanı bu hasta grubu için çok önemlidir.

Ülkemizde sağlık kayıt sistemindeki yetersizlikler nedeniyle ülke geneline ait referans veri elde etmek mümkün değildir. Genetik hastalıkların sıklığını ve bunların içinde iskelet displazilerinin yüzdesini tahmin etmek güçtür. İskelet displazileri arasında en sık görülen alt grubun hangisi olduğunu bilmek ise neredeyse imkansızdır. Buna rağmen bu çalışmada en sık görülen iskelet displazisinin akondroplazi olarak saptanmış olması literatürle uyumlu bir bulgudur. Akondroplazi prevalansının dünya genelinde 1/10000 olarak kabul edildiği düşünüldüğünde akraba evliliği sıklığından etkilenmeyecek otozomal dominant kalıtılan bu antiteden

Türkiye’de etkilenmiş 7000’den fazla akondroplazili birey olması gerekir. Çocuk genetik hastalıkları ve klinik genetik hizmeti verilen merkezlerin sayısının azlığı düşünüldüğünde beş yıllık zaman periyodu içinde sadece 29 akondroplazili hasta değerlendirilmiş olması bu grubun genel olarak klinik genetik hizmetlerinden faydalanmadığını düşündürmektedir. Bu hastaların ortopedi ya da çocuk endokrinoloji uzmanları tarafından izlendikleri öngörülebilir.

Ocak 2005-Aralık 2009 arasındaki beş yıllık süreçte Kadın Doğum AD’da US bulgularından yola çıkılarak iskelet displazisi düşünülmüş ve tıbbi sonlandırma uygulanmış 10 gebelik prenatal şüpheyi doğrular nitelikte tanılar almıştır. Fetüsler yapılan otopsilerde klinik ve radyolojik olarak değerlendirilmiştir. Bir fetüste akondrogenesis tip 2 moleküler olarak gösterilmiştir. OI tip2, tanatoforik displazi ikişer hasta ile fetüsler arasında en sık görülen hastalıklardır. Bu sonuç-hasta sayısı az olmakla birlikte- literatür ile uyumludur. Krakow ve ark. tarafınca yapılmış olan yaklaşık 1500 hastalık bir çalışmada prenatal başlangıçlı osteokondrodizplaziler arasında en sık OI tip2, tanatoforik displazi ve akondrogenesis tip 2 görülmüştür (76). İskelet displazili fetüs bulgularına dair daha eski bir çalışma Kuzey Hindistan’da gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada beş yıllık bir dönemde yapılmış 15 fetal otopsi değerlendirilmiş ve sıklık sıralamasında en başta kısa kosta sendromları, ardından osteogenesis imperfecta tip II ve tanatoforik displazi yer almıştır (85).

Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Türkiye’nin her yerinden hastanın başvurduğu bir referans merkezidir. Özellikle iskelet displazileri gibi multidisipliner yaklaşım gerektiren; tanı ve tedavisinde medikal ve cerrahi branşların koordinasyonu gereken hastalık grupları için sıklıkla son başvuru noktasıdır. Çocuk Genetik Ünitesi’ne 2005-2010 yılları arasında başvuran hasta grubu doğrudan başvurular yanı sıra, ilgili branşlar tarafından yönlendirilmiş hastaları da içermektedir. Özellikle pediatrik ortopedi ve pediatrik endokrinoloji bölümlerine başvuran hastalar çalışma grubu içinde önemli yere sahiptir. Çocuk Genetik Ünitesi’nde oluşturulan “İskelet Displazisi Arşivi” sayesinde beş yıllık döneme ait ayrıntılı olarak arşivlenmiş hasta bilgileri, saklanmış radyolojik tetkikler ve hasta fotoğrafları ışığında 421 hastanın detaylı analizini yapmak ve bu bilgilere ulaşmak mümkün olmuştur. Bu durum; özellikle retrospektif çalışmalar açısından düzenli bir

kayıt sistemi tutmanın ne denli önemli olduğunu bir kez daha hatırlatmaktadır. Kayıt sistemi aynı zamanda aynı ya da benzer tanılı hastaların gruplanmasını sağlamış, bu hastalara ait klinik veya laboratuvar bulguların varlığı iskelet displazileri alanında araştırmalar yapan dünya çapında pek çok merkezle işbirliği yapılmasını sağlamıştır. Bu işbirlikleri sayesinde son beş yılda bu teze de dahil edilmiş hastalar ile bilime ve literatüre katkıda bulunulmuştur.

5.1. Hacettepe Çocuk Genetik İskelet Displazisi Kayıt Sistemi'nin Literatüre Katkıları:

Larsen sendromu (2006 sınıflaması-Grup 6): Çok sayıda eklem dislokasyonu, vertebral anomaliler ve dismorfik yüz ile karakterize otozomal dominant bir hastalıktır. Bu hastaların karakteristik silindirik şekilli başparmakları, kısa geniş falanksları vardır. Sitoskeletal bir protein olan Filamin B'deki heterozigot mutasyonlardan kaynaklanır. Merkezimize başvurmuş ve bu çalışmaya da dahil edilmiş Filamin B mutasyonu pozitif bir hastada aksesuar distal falanks şeklinde ek bir radyolojik bulgu saptanmıştır. Aynı hastanın dahil olduğu 20 Larsen sendromu hastası ile yapılmış başka bir çalışmada ise Filamin B (FLNB) mutasyonu ile en sık birliktelik gösteren klinik bulgu fazla sayıda karpal ve tarsal kemikler ve kısa-geniş distal falankslar (özellikle başparmak) olarak bulunmuştur. *FLNB* genindeki mutasyonların daha çok aktin bağlayıcı bölgede yoğunlaştığı gösterilmiştir (86, 87). Bu hasta eklem dislokasyonları nedeniyle ortopedi bölümü tarafından tedavi edilmiş, daha sonra takipten çıkmıştır.

Kıkırdak-saç hipoplazisi (2006 sınıflaması-Grup 9): İmmün yetmezlik ve iskelet displazisinin birlikte görüldüğü bir hastalık grubudur. Orantısız boy kısalığı, ince-seyrek saçlar, ligamanlarda gevşeklik, anemi gibi hematolojik anormallikler, malignensiye eğilim ve selüler ve/veya hümmoral immün yetmezliğe bağlı enfeksiyonlar ile karakterizedir. Klinik şüphe tanıya götüren en önemli araçtır. Hasta grubumuza dahil bir vakada da bu durum görülmüş, hastanın hafif ektodermal bulguları ve minimal radyolojik bulgularına rağmen klinik şüphe nedeni ile mutasyon analizi yapılmış ve hastaya kıkırdak-saç hipoplazisi tanısı konulmuştur

(88). Halen Pediatrik İmmünoloji ve Pediatrik Hematoloji Üniteleri ile birlikte izlenen hasta kemik iliği nakli açısından değerlendirilmektedir.

1991’de dentinogenesis imperfekta ve ayrı bir kondrodizplazi tipinin ilişkisi Goldblatt ve ark. tarafınca tanımlanmış ve **odontokondrodizplazi (2006 sınıflaması-Grup 11)** adını almıştır (89). Çalışmamıza dahil bir hasta literatürdeki az sayıda odontokondrodizplazi hastaları ile birlikte bu hastalığın OR kalıtılan ayrı bir antite olduğunun anlaşılmasına katkıda bulunmuştur (90). Klinikte kısa boy, eklem laksitesisi, dar göğüs, skolyoz ve dentinogenesis imperfekta bulguları; radyolojik olarak platispondili, özellikle el, el bilekleri ve dizlerde ağır metafizyel değişiklikler, mezomelik kısalık ve koksa valga ile prezente olabilir. Odontokondrodizplazi konusunda literatüre katkıda bulunan bu ailenin sonraki gebeliğinde ilgili gendeki mutasyon için prenatal tanı yapılmış, sağlıklı bir çocuk sahibi olmaları sağlanmıştır.

Schneckenbecken displazisi (2006 sınıflaması-Grup 12): Ağır spondilodisplastik displaziler arasında yer alan otozomal resesif letal bir iskelet displazisidir. SLC35D1 (solüt taşıyıcı 35D1) proteoglikan sentezinde görevli bir nükleotid şeker taşıyıcısıdır ve genindeki mutasyonların Schneckenbecken displazisi’ne yol açtığı bilinmektedir. Merkezimizde prenatal US’de iskelet displazisi şüphesi ile yönlendirilmiş bir fetüsün de dahil olduğu bir çalışmada SLC35D1’deki mutasyonların yalnızca Schneckenbecken displazisi’ne özgü olduğu anlaşılmıştır (91).

Çalışmamıza katılan hastalar arasında 2 adet **Bilginturan sendromu (2006 sınıflaması-Grup 14)** hastası da bulunmaktaydı. Brakidaktili ve hipertansiyon ile giden bu sendrom Hacettepe Üniversitesi’nde çalışmış olan Prof.Dr. Nihat Bilginturan ve ark tarafınca tanımlanmış olması sebebi ile ayrı bir öneme haizdir. Bu ailenin detaylı soyağacı çıkarılarak sorgulanması neticesinde Prof. Bilginturan’ın ilk kez tanımladığı orijinal aileye mensup oldukları anlaşılmıştır. Aile Almanya’da bir merkezden gelen genetikçilere moleküler araştırma amacıyla DNA örnekleri vermiş olduğu için sadece genetik danışma verilmiş, ileri analiz planlanmamıştır.

3-M sendromu (2006 sınıflaması-Grup 18): Pre ve postnatal büyüme geriliği ve minör iskelet değişiklikleri ile karakterize otozomal resesif bir hastalıktır.

Bu hastalığa neden olabilen iki gen vardır; CUL7 ve OBSL-1. Bu genlerdeki mutasyonlar IGFBP2’de azalma ve IGFBP5’de artma ile sonuçlanmaktadır. Merkezimizden de bir hastanın yer aldığı bir çalışma ile OBSL 1 geninde yeni mutasyonlar bulunmuştur. OBSL1’in myosin filamentlerini bağlayan proteinlerle etkileştiği düşünülmektedir. Bu çalışmada 13 hastada 9 ayrı OBSL1 geni mutasyonu saptanmış (8 nonsens, 1 missens), 2 hastada ise normal CUL7 ve anormal IGFBP seviyeleri bulunmuş ve OBSL’nin IGFBP ekspresyonunu düzenlediği düşünülmüştür (92). Çocuk Genetik Ünitesi İskelet Displazisi Kayıt Sistemi dahilinde 3-M sendromu tanısı almış dokuz hasta bulunmaktadır. Hastaların 4/9’unda homozigot CUL7 mutasyonu, 2/9 hastada homozigot OBSL-1 mutasyonu gösterilmiştir. Fetüs tablosunda yer alan; daha sonra moleküler analizle de tanısı doğrulanan, 3-M sendromu tanısını otopsi değerlendirmesinde (şiddetli intrauterin büyüme kısıtlılığı, dolikosefali, kalın dudaklar, belirgin topuk varlığı, radyolojik olarak vertebralarda anteposterior mesafede azalma, korpus yüksekliğinde artış) almış olan fetüs, literatürdeki ikinci prenatal/postmortem tanı olan vaka olması nedeniyle önemlidir.

Desbuquois displazisi (2006 sınıflaması-Grup 19): Kısa boy, eklem laksitesisi, skolyoz ve ikinci parmakta proksimal falanksta delta şeklinde görünüm ve ilerlemiş karpal ossifikasyon ile karakterize ağır bir hastalıktır. Hastalarımız arasında yer alan bir Desbuquois displazili hastanın da içinde yer aldığı bir çalışma sayesinde kalsiyum ile aktive olan nukleotidaz 1 (*CANT1*) geninde 7 farklı mutasyon bulunmuştur. *CANT 1*’in spesifik fonksiyonu henüz bilinmemektedir ancak substratları majör sinyal yollarında görevlidir. Hastamızda bu genin kondrositlerde spesifik ekspresyonu görülmüştür. Bu sayede endokondral ossifikasyonda bir nukleotidazın görevi gösterilmiştir (93).

Yine merkezimizden bir hastanın yer aldığı yedi hastalık bir çalışmada yeni bir Desbuquois varyantı tanımlanmıştır. Çalışmaya dahil yedi hastanın hepsinde ilerlemiş karpal kemik yaşı söz konusudur ancak hiçbir hastada klasik Desbuquois displazisinde beklenen aksesuar ossifikasyon merkezi veya başparmak anomalisi olmaması, buna karşın tüm metakarpallarda kısalık saptanması dikkat çekicidir. Benzer bulgularla, 20 yıl süreli takip edilmiş 4 hastada interkarpal eklemlerde daralma ve füzyon ve sonuçta erken yaşta dejeneratif artrit görülmüştür. Altı hastada bakılan,

dejeneratif artrit ile ilişkili olabilecek DTDST geninde mutasyon saptanmamıştır. Bu nedenle de bu durumun *Desbuquois sendromu'nun ağır erken osteoartrit ile giden bir subtipi* olduğu düşünülmüştür (94). Merkezimizde izlenen hasta henüz 10 yaşındadır. Eklem bulguları açısından izlemi sürecektir.

Osteogenesis imperfecta'nın (2006 sınıflaması-Grup 24) dominant formları COL1A1 ve COL1A2 genlerindeki mutasyonlardan kaynaklanır. Klinik olarak hafif formları normal yapıdaki tip1 prokollajen yapımındaki azalma, orta-ağır formları ise prokollajen zincirlerinde yapısal bozulma nedeniyle meydana gelir. *Resesif olarak kalıtılan OI*, genellikle ağır seyrederek, kollajenin üçlü heliks yapısında defektler ile gider. Merkezimizde yürütülen bir çalışmada Karadeniz bölgesi'nden resesif kalıtmalı, klinik olarak orta-ağır OI olan, yakın coğrafi bölgelerden gelen, anne baba arasında akrabalık bulunan 5 aile incelenmiş ve kromozom 17'de yeni bir lokus bulunmuştur. Bu ailelerde ve Meksikalı bir başka ailede tip 1 prokollajen katlanmasında şaperon olarak görevli FKBP65 proteinini kodlayan FKBP10 geninde homozigot mutasyonlar gösterilmiştir. FKBP10 endoplazmik retikulumda görevli organel içi şaperon görevi olan bir proteindir. Bu araştırma sayesinde kollajen sentezi normal olduğu halde ER –golgi kompleksi arası iletişimdeki aksamaların kollajenin işlevini bozacağı ve kemikte fragiliteye neden olacağı gösterilmiştir. Çalışmaya dahil olan Türk hastaların diğer bir özelliği de ikinci bir resesif hastalık olarak epidermolizis büllösa (EB) simplex'e sahip olmalarıdır. EB simpleks mutasyonu olan KRT14 ve OI mutasyonu olan FKBP10 geni genomik olarak çok yakındır. Bu iki gendeki mutasyonların birlikte kalıtılıyor olması linkage disequilibrium'a gerçek bir örnektir. Tüm ailelerde aynı mutasyonların saptanmış olması ve durumun Türkiye'nin Doğu Karadeniz bölgesinden gelen ailelerde görülmesi "founder" etkiden bahsedilebileceğini düşündürmüştür (95).

Bruck sendromu (2006 sınıflaması- grup 24): Osteogenesis imperfecta benzeri iskelet değişiklikleri, büyük eklemlerde konjenital kontraktürler ile seyreden OR bir hastalıktır. Klinik oldukça heterojendir. 17p12 bölgesinde ve lizil hidroksilaz 2 (PLOD2) geninde daha önce gösterilmiş olan mutasyonlar genetik olarak da heterojenliği yansıtmaktadır. Konjenital kontraktürler, eklemler arasında yelesenme

ve OI benzeri ağır osteopenili bir hastanın PLOD2 geninde yeni bir mutasyon saptanmış, aynı zamanda idrarında yüksek oranda hidroksiprolin attığı görülmüştür. Bu bulgulardan yola çıkarak Bruck sendromu tanısı koyarken idrarda kollajen yıkım ürünlerine bakılması ve PLOD2’de mutasyon analizi yapılması gerektiği düşünülmüştür (96). Bu hasta aynı zamanda hastanemiz Pediatrik Endokrinoloji Ünitesi’nde uygulanan Pamidronat tedavisinden fayda görmüş; bu bulgu literatüre ayrıca katkı olarak sunulmuştur. Bu katkı, Bruck sendromlu hastalarda pamidronat tedavisi ile ilişkili tek makale olması nedeniyle de önemlidir (97).

Spondilooküler sendrom (2006 sınıflaması-Grup 24): Katarakt, lenste malformasyon, retinal ayrılma, osteoporoz ve platispondili ile giden bir sendromdur. 2001 yılında Schmidt ve ark. tarafınca 4 hastada tanımlanmıştır (98). Ünitemiz kayıt sistemindeki bir hasta literatürde tanımlanan diğer hastalarla olan benzerliği nedeniyle rapor edilmiş, bu sendromun ayrı bir antite olduğunun anlaşılmasına katkıda bulunmuştur (99). Bu hasta ile ilgili makalenin yayınlanması sonrası spondilo-oküler sendrom ISDS sınıflamasına dahil edilmiştir.

Torg-Winchester sendromu (2006 sınıflaması-Grup 27): Matriks metalloproteinaz-2 geninde mutasyon ile giden otozomal resesif bir osteolizis sendromudur. Matriks metalloproteinaz-2, kollajen 4’ü parçalayarak ekstraselüler matriksi yıkar. Torg-Winchester sendromu’nda karpal tarsal destrüksiyon, subkutan nodüller ve jeneralize osteoporoz görülür. Merkezimizden iki hastanın (kardeşler) yer aldığı bir çalışmada matriks metalloproteinaz geninde yeni bir mutasyon saptanmıştır ve bunun klinik-radyolojik korelasyonları tartışılmıştır. Bir aileden iki etkilenmiş birey çıkması, anne-baba arasında birinci derece kuzen evliliği bulunması da bu vakaların önemli özelliklerindedir (100). Bu makaleye konu olan iki hastanın onlu yaşlarda olması, ailede benzer bulgular birden fazla çocukta tekrarladığı halde uzun süre eklem romatizması tanısıyla izlenmiş ve dirençli vakalar olarak çeşitli ilaçlarla tedavi edilmiş olmaları da ayrıca önemlidir.

Enkondromalar kemiğin birçok hastalığına eşlik edebilmektedir. Bu hastalıklar arasında *spondiloenkondrodiziplaziler* de vardır (*SPENCD, 2006*

sınıflaması-Grup 28). SPENCD'ler kemik içinde kırık dokü adacıkları şeklinde spondiler ve metafizyel lezyonlarla karakterizedir. Merkezimizden bir vakayı da içeren yakın zamanlı bir çalışmada 10 SPENCD hastası incelenmiş ve klinik olarak oldukça farklı bulgular gösterebildikleri görülmüştür. Nörolojik (spastisite, serebral kalsifikasyonlar), otoimmün (ITP, hemolitik anemi) ve immün yetmezlik gibi problemlerle de karşılaşılabilceği gösterilmiştir (101). Bu çalışmada yer alan hastaların da dahil olduğu yakın zamanlı bir yayında SPENCD tanısı olan 14 hastada 19.kromozomda “Tartrat Rezistan Fosfataz”ı (TRAP) kodlayan ACP5 mutasyonları gösterilmiş ve bu mutasyonların enzimin fonksiyonunu bozduğu kanıtlanmıştır. TRAP enzimi bozulmuş bireylerde kemik reabsorpsiyonu ve immün regulasyonda görevli bir protein olan fosforile osteopontin'in serum, idrar ve hücrelerde biriktiği görülmüş ayrıca bu hastaların dendritik hücrelerinin T hücre uyarılmasında daha etkin bir sitokin profili sergilediği fark edilmiştir. Tüm bu bulgular osteopontin ve TRAP ilişkisinin otoimmün hastalıklardaki rolüne ışık tutmuştur (102).

Cousin sendromu: Skapula ve pelvis hipoplazisi ile giden kranial, servikal ve aurikuler malformasyonlarla karakterize bir sendromdur. Bu çok nadir iskelet displazisinin genetik nedeni hastalarımızdan birinin ve Alman bir hastanın dahil edildiği bir araştırma sayesinde aydınlatılmıştır. Bu hastalarda T-box transkripsiyon faktörü ailesinde homozigot *TBX15* mutasyonları saptanmıştır. T-box gen ailesi mezoderm oluşması ve şekillenmesi ve organogenezde görevlidir. Mental retardasyona neden olmayan, şiddetli boy kısalığı ve bahsi geçen kemik değişikliklerine neden olan bu antitede hirsutizm de görülmektedir. Hasta bu açıdan kozmetik sorunları nedeniyle izlenmiştir (103).

Merkezimizden yayın aşamasında olan, ülkemiz açısından çok önemli bir iskelet displazisi grubu olan **progresif psödo-romatoid displazi (PPRD) (2006 sınıflaması-Grup 11)**'den de bahsetmek gerekir. PPRD platispondili, progresif artropati ile karakterize nadir bir iskelet displazisidir. Sistemik veya sinoviyal bir inflamasyon olmaksızın birçok eklemdede ağrı, sertlik ve şişlik ile prezente olur. Bu hastalık kromozom 6q22'de yer alan ve sinovisitler ve kondrositler tarafınca salgılanan bir proteini kodlayan WISP3 (wnt inducible signaling pathway protein 3) genindeki fonksiyon kaybı mutasyonları ile oluşur. Toplam onüç hasta üzerinde

Çocuk Genetik Ünitesi'nde yapılan bu tanımlayıcı çalışmada yürüme bozukluğu ve eklem deformitelerinin bu hastalarda en sık yakınmalar olduğu, hastaların genelde pediatrik romatolog veya bir ortopedist tarafınca takip edildiği, %61'inin daha önce juvenil idyopatik artrit tanısı ile, sıklıkla antiromatizmal ilaçlarla (genelde, non-steroid antiinflammatuvar ilaçlar, bazı hastalarda metotreksat) izlendiği görülmüştür. Onbir hastanın genetik analizi sonucunda da Doğu Akdeniz, Ortadoğu coğrafyası PPRD hastalarında ilgili gende C52X mutasyonunun daha sık görüldüğü sonucuna varılmış, erken tanı ve uygun genetik yönlendirmenin önemine dikkat çekilmiştir.

Sonuç olarak; Türkiye'de Çocuk Genetik Hastalıkları konusunda uzman sayısı yeterli değildir. İskelet displazileri konusunda deneyim sahibi merkez sayısı da azdır. Bu retrospektif çalışma, Ortadoğu ve Akdeniz'in doğusunda iskelet displazisi hastalarına dair bilgi derleyen, hasta sayısı ve izlem süresi ile yeterli veriye sahip ilk çalışmadır. Çalışmaya dahil 421 hastanın %96.9'una tanı konulduğu (% 61.5 kesin klinik tanı, %17.1 kesin moleküler tanı, % 18.3 olası klinik tanı) görüldü. İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Genetik Ünitesi'ne başvuran hastaların bu oranda doğru tanı almış olması; bu alanda uzmanlaşmış bir ekibin ve ilgili branşların hastanemizi iskelet displazileri açısından bir referans merkezi seviyesine getirmiş olduğunu göstermektedir. Ünitimizde 2005 yılından bu yana oluşturulmuş olan "İskelet Displazisi Kayıt Sistemi"nin hastalarımıza ve literatüre katkısı dikkate değerdir. Bu alanda Türkiye'deki ilk kayıt sistemi olması nedeniyle gelecekte daha da değerli hale gelecektir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmaya Ocak 2005-Aralık 2009 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Genetik Ünitesi'nde iskelet displazisi tanısı almış 421 hasta dahil edildi. 1 gün ile 26 yaş aralığında değişen yaş profili, çalışmada fetüslerin de bulunması iskelet displazilerinin her yaşta görülebildiğini bir kez daha göstermektedir.
2. Toplamda tüm hastalara bakıldığında en sık görülen hastalığın akondroplazi olduğu, bunu ikinci sırada ostogenezis imperfekta grubunun takip ettiği görüldü. Bu bulgular literatür bilgileri ile örtüşmekte idi.
3. Hastalıkların kalıtım paternleri incelendiğinde otozomal resesif kalıtımın ilk sırada yer aldığı görüldü. Çalışmada ebeveyn toplam akrabalık oranının %55.8 olarak bulunması ise bu durumun olası sebepleri arasında değerlendirildi. Çok nadir görülen hastalıklara sahip hastalar, hatta iki hastalığın bir arada görüldüğü bir hasta mevcuttu. Bu hastaların anne-babası arasında 1.derece kuzen evliliği olduğu görüldü. Yine çalışma dahilinde aynı aileden aynı hastalıkla etkilenmiş bireyler olması ve bu bireylerin ebeveynlerinde akrabalık ilişkilerinin yoğun oluşu dikkat çekici idi. Tüm bu bulgular nadir görülen hastalıkların akraba evlilikleri nedeni ile ne denli sıklaşabildiğini kanıtlamakta idi. Türkiye'de Çocuk Genetik Hastalıkları konusunda uzman sayısı yeterli değildir. Bu konuda deneyim sahibi merkez sayısı da azdır. Boy kısalığı yakınmasıyla doktora götürülen çocukların hekimlerin bu konudaki bilgi ve tecrübe eksikliği nedeni ile tanıya yönelik yönlendirilmesi gecikebilmektedir. Birçok aile de benzer nedenlerden sebebini bilemediği bebek ölümleri yaşamaya devam etmektedir.
4. Çalışmaya dahil 421 hastanın yaklaşık %97'sine (408/421) kesin ya da olası tanı konulduğu; kesin tanı yüzdesinin %78,6 gibi yüksek bir oran olduğu görüldü. Hastaların %17.1'inde ise moleküler analizle tanı doğrulandı. Özel uzmanlık gerektiren bu alanda başvuran hastalara yüksek oranda tanı

konulmuş olması önemlidir. Günlük pratikte iskelet displazisi ile başvuran bir hastada klinik ve radyolojik değerlendirmede tanı kesinleştirilirse, moleküler analize gerek olmayabilir.

5. Daha önce moleküler tanı almış bebek hikayesi olan ailelerde gebelikte direkt moleküler analiz yoluna gidilebilir. Yine anne ve/veya baba etkilenmiş bireyler ise, ebeveynlerin birden fazla mutasyona sahip oldukları biliniyor ise moleküler analiz ile bir sonuca varılabilir. Bilimsel alandaki hızlı ilerlemeye rağmen halen tüm iskelet displazilerinde moleküler tanı olanağı yoktur, birçok hastalığın sorumlu genleri tanımlanamamıştır.
6. Beş yıllık bir süreçte 421 hastanın medikal bilgilerine ulaşmak ve bu çalışmayı yapmak itinalı bir arşiv sistemi ile mümkün olmuştur. Özellikle az görülen bu tarz hasta grupları için bu bilgiler çok büyük öneme sahiptir. Bu durum düzenli bir dosyalama sisteminin önemini bir kez daha vurgulamaktadır. Bu arşiv sistemi sayesinde hastalığına özgü farklı bulguları olan bazı hastalar ile ilgili ayrıntılı değerlendirme yapılabilmektedir. Otozomal resesif OI'ya neden olan yeni bir gen bulunmuş, 3-M sendromu, Desbuquois sendromu gibi yaklaşık 13 farklı antite ile ilgili literatüre klinik veya moleküler katkılarda bulunulmuştur.
7. Hacettepe Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD tarafınca prenatal US'de iskelet displazisi şüphesi ile yönlendirilmiş on fetüsün postmortem incelemeleri Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Patoloji (n=7) ve Erişkin Patoloji (n=3) bölümlerince yapılmış, tanıları doğrulanmış, iki hastada moleküler olarak da sonuca ulaşılmıştır. Bu durum tecrübeli ellerde yapılacak fetal US'nin ve hastayı doğru merkeze yönlendirmenin hasta ve ileriki gebelikler açısından önemini bir kez daha göstermektedir.
8. Çok sık görülmeyen ama önemli mortalite ve morbidite sebebi olabilen iskelet displazileri tanı ve takibinde doğru yönlendirme ve yönetme çok önemlidir ancak bu çalışma da hatırlatmalıdır ki bir hekimin en önemli görevi mevcut durumu doğru yönetmekten ziyade durumun meydana gelmesini engellemeye çalışmaktır. Koruyucu hekimlik adına ülkemizde bir çocuk

hekimine muayeneye gelen her aileyi akraba evliliklerinin olası sonuçları hakkında bilgilendirmek, genetik açıdan riskli olduğunu düşündüğümüz aileleri doğru merkezlere yönlendirmek bu konuda atılabilecek en basit ve temel adım olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Sadler TW. Skeletal system. In: Sadler TW, ed. Langman's Medical Embryology. 7th ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1995.p. 147-165.
2. Ballock RT, O'Keefe RJ. The biology of the growth plate. J Bone Joint Surg Am 2003;85:715–726.
3. Ahmed YA, Tatarczuch L, Pagel CN, Davies HM, Mirams M, Mackie EJ. Physiological death of hypertrophic chondrocytes. Osteoarthritis Cartilage 2007;15:575–586.
4. Mackie EJ, Ahmed YA, Tatarczuch L, Chen KS, Mirams M. Endochondral ossification: how cartilage is converted into bone in the developing skeleton. Int J Biochem Cell Biol 2008;40:46–62
5. Yang Y. Skeletal morphogenesis during embryonic development. Crit Rev Eukaryot Gene Expr 2009;19:197–218
6. Ballock RT, O'Keefe RJ. Physiology and pathophysiology of the growth plate. Birth Defects Res C Embryo Today 2003;69:123–143.
7. Eames BF, Helms JA. Conserved molecular program regulating cranial and appendicular skeletogenesis. Dev Dyn 2004;231:4 –13.
8. Eames BF, de la Fuente L, Helms JA. Molecular ontogeny of the skeleton. Birth Defects Res C Embryo Today 2003;69:93–101
9. Colnot C. Cellular and molecular interactions regulating skeletogenesis. J Cell Biochem 2005;95:688–697

10. Cohen MM Jr. The new bone biology: pathologic, molecular, and clinical correlates. *Am J Med Genet A* 2006; 140 (23): 2646–2706
11. Günöz H. Büyüme bozuklukları. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S, editörler. *Pediyatrik Endokrinoloji*. 1. Baskı. Ankara: Pediyatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları; 2003. P.65-136.
12. Orioli IM, Castilla EE, Barbosa-Neto JG. The birth prevalence rates for the skeletal dysplasias. *J Med Genet*.1986 Aug;23(4):328-32
13. Spranger JW, Brill PW, Poznanski AK. Introduction. In: Spranger JW, Brill PW, Poznanski AK eds. *Bone Dysplasias*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2002. p.9-14.
14. Rimoin DL. Molecular defects in the chondrodysplasias. *Am J Med Genet* 1996;63:106 –110
15. Superti-Furga A, Bonafe L, Rimoin DL. Molecular-pathogenetic classification of genetic disorders of the skeleton. *Am J Med Genet* 2001;106:282–293.
16. Edwards MJ, Wenstrup RJ, Byers PH, Cohn DH. Recurrence of lethal osteogenesis imperfecta due to parental mosaicism for a mutation in the COL1A2 gene of type I collagen. The mosaic parent exhibits phenotypic features of a mild form of the disease. *Hum Mutat* 1992;1:47–54.
17. Stevenson DA, Brothman AR, Chen Z, Bayrak-Toydemir P, Longo N. Paternal uniparental disomy of chromosome 14: confirmation of a clinically-recognizable phenotype. *Am J Med Genet A* 2004;130:88 –91.
18. Stevenson DA, Bleyl SB, Maxwell T, Brothman AR, South ST. Mandibulofacial dysostosis in a patient with a de novo 2;17 translocation that disrupts the HOXD gene cluster. *Am J Med Genet A* 2007;143A:1053–1059

19. Krakow D, Rimoin DL. The skeletal dysplasias. *Genet Med*. 2010 Jun;12(6):327-41
20. Hall JG, Froster-Iskenius UG, Allanson JE. *Handbook of normal physical measurements*. Oxford: Oxford University Press, 1989.
21. Mortier GR. The diagnosis of skeletal dysplasias: a multidisciplinary approach. *Eur J Radiol*. 2001 Dec;40(3):161-7
22. Hunter AG, Bankier A, Rogers JG, Sillence D, Scott CI Jr. Medical complications of achondroplasia: a multicentre patient review. *J Med Genet* 1998;35:705–712
23. Sheffield LJ, Danks DM, Mayne V, Hutchinson AL. Chondrodysplasia punctata-23 cases of a mild and relatively common variety. *J Pediatr* 1976;89:916–923
24. Lamy M, Maroteaux P. Diastrophic nanism. *Presse Med* 1960;68:1977–1980
25. Piacentini G, Digilio MC, Sarkozy A, Placidi S, Dallapiccola B, Marino B. Genetics of congenital heart diseases in syndromic and non-syndromic patients: new advances and clinical implications. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2007;8:7–11
26. Chen CP, Chang TY, Tzen CY, Lin CJ, Wang W. Sonographic detection of situs inversus, ventricular septal defect, and short-rib polydactyly syndrome type III (Verma-Naumoff) in a second-trimester fetus not known to be at risk. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:629–631
27. Kiel EA, Frias JL, Victorica BE. Cardiovascular manifestations in the Larsen syndrome. *Pediatrics* 1983;71:942–946

28. Khan S, Hinks J, Shorto J, Schwarz MJ, Sewell WA. Some cases of common variable immunodeficiency may be due to a mutation in the SBDS gene of Shwachman-Diamond syndrome. *Clin Exp Immunol* 2008;151:448–454
29. Young K, Barth CK, Moore C, Weaver DD. Otopalatodigital syndrome type II associated with omphalocele: report of three cases. *Am J Med Genet* 1993;45:481–487
30. Canki-Klain N, Stanescu V, Stanescu R, Sinkovec J, Debevec M, Maroteaux P. Lethal short limb dwarfism with dysmorphic face, omphalocele and severe ossification defect: Piepkorn syndrome or severe “boomerang dysplasia”? *Ann Genet* 1992;35:129–133
31. Rimoin DL, Cohn D, Krakow D, Wilcox W, Lachman RS, Alanay Y. The skeletal dysplasias: Clinical-Molecular correlations. *Ann N Y Acad Sci.* 2007 Nov;1117:302-9
32. Cormier-Daire V, Savarirayan R, Unger S, Rimoin DL, Lachman RS. “Duplicate calcaneus”: a rare developmental defect observed in several skeletal dysplasias. *Pediatr Radiol* 2001;31:38–42
33. Alanay Y, Rimoin DL. Chondrodysplasias. In: Rosen CJ ed. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 7th ed. Washington: American Society for Bone and Mineral Research; 2008. p.428-429.
34. Rimoin DL. The chondrodystrophies. *Adv Hum Genet* 1975;5:1–118.
35. Silience DO, Horton WA, Rimoin DL. Morphologic studies in the skeletal dysplasias. *Am J Pathol* 1979;96:813–870
36. Rimoin DL, Silience DO. Chondro-osseous morphology and biochemistry in the skeletal dysplasias. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1981;17:249–265

37. Horton WA, Rimoin DL. Histochemical characterization of the endochondral growth plate: a new approach to the study of the chondrodystrophies. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1978;14:81–93
38. Superti-Furga A, Unger S. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2006 revision. *Am J Med Genet A* 2007;143:1–18
39. Kronenberg HM. Developmental regulation of the growth plate. *Nature* 2003;423 (6937): 332–336
40. Kronenberg HM. PTHrP and skeletal development. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1068:1–13
41. Magne D, Julien M, Vinatier C, Merhi-Soussi F, Weiss P, Guicheux J. Cartilage formation in growth plate and arteries: from physiology to pathology. *Bioessays* 2005;27(7): 708–716
42. Alman BA. A classification for genetic disorders of interest to orthopaedists. *Clin Orthop Relat Res* 2002;401:17–26
43. Kornak U, Mundlos S. Genetic disorders of the skeleton: a developmental approach. *Am J Hum Genet* 2003;73:447–474
44. Eyre DR. Collagens and cartilage matrix homeostasis. *Clin Orthop Relat Res* 2004;(427 suppl):118-122
45. Maddox BK, Garofalo S, Smith C, Keene DR, Horton WA. Skeletal development in transgenic mice expressing a mutation at Gly574Ser of type II collagen. *Dev Dyn* 1997;208(2):170–177.
46. So CL, Kaluarachchi K, Tam PP, Cheah KS. Impact of mutations of cartilage matrix genes on matrix structure, gene activity and chondrogenesis. *Osteoarthritis Cartilage* 2001;9(Suppl. A):160-173

47. Eyre DR, Apon S, Wu JJ, Ericsson LH, Walsh KA. Collagen type IX: evidence for covalent linkages to type II collagen in cartilage. *FEBS Lett* 1987;220(2):337–341
48. Rimoin D, Cohn LD, Eyre D. Clinical-molecular correlations in the skeletal dysplasias. *Pediatr Radiol.* 24:425-426
49. Jakkula E, Makitie O, Czarny-Rataczak, Jackson GC, Damignani R, Susic M, Briggs MD, Cole WG, Ala-Kokko L. Mutations in the known genes are not the major cause of MED; distinctive phenotypic entities among patients with no identified mutations. *Eur J Hum Genet.* 2005 Mar;13(3):292-301
50. Alman BA. Skeletal dysplasias and the growth plate. *Clin Genet.* 2008 Jan;73(1):24-30
51. Foster JW, Dominguez-Steglich MA, Guioli S, Kwok C, Weller PA, Stevanović M, Weissenbach J, Mansour S, Young ID, Goodfellow PN et al. Campomelic dysplasia and autosomal sex reversal caused by mutations in an SRY-related gene. *Nature* 1994;372 (6506):525–530.
52. Unger S, Scherer G, Superti-Furga A. Campomelic dysplasia In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2008 Jul 31.
53. Shiang R, Thompson LM, Zhu YZ, Church DM, Fielder TJ, Bocian M, Winokur ST, Wasmuth JJ. Mutations in the transmembrane domain of FGFR3 cause the most common genetic form of dwarfism, achondroplasia. *Cell* 1994;78(2):335–342
54. Maroteaux P, Lamy M. Achondroplasia in man and animals. *Clin Orthop Relat Res* 1964;33:91–103

55. Dighe M, Fligner C, Cheng E, Warren BH, Dubinsky T. Fetal skeletal dysplasia: An approach to diagnosis with illustrative cases. *RadioGraphics* 2008;28:1061–1077
56. Parikh S, Batra P. Achondroplasia: www.emedicine.medscape.com/article1258401-diagnosis
57. Blomstrand S, Claesson I, Save-Soderbergh J. A case of lethal congenital dwarfism with accelerated skeletal maturation. *Pediatr Radiol* 1985;15(2):141–143
58. Gordon SL, Varano LA, Alandete A, Maisels MJ. Jansen's metaphyseal dysostosis. *Pediatrics* 1976;58(4):556–560.
59. Jobert AS, Zhang P, Couvineau A, Bonaventure J, Roume J, Le Merrer M, Silve C. Absence of functional receptors for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide in Blomstrand chondrodysplasia. *J Clin Invest* 1998;102(1):34–40
60. Schipani E, Kruse K, Juppner H. A constitutively active mutant PTH-PTHrP receptor in Jansen-type metaphyseal chondrodysplasia. *Science* 1995;268(5207):98–100
61. Hopyan S, Gokgoz N, Poon R, Gensure RC, Yu C, Cole WG, Bell RS, Juppner H, Andrulis IL, Wunder JS, Alman BA. A mutant PTH/ PTHrP type I receptor in enchondromatosis. *Nat Genet.* 2002;30(3):306–310
62. Byrne A. www.radiopaedia.org/images/138185
63. Sood A, Sama D, Sharma R, Rastogi S. Jansen's metaphyseal chondrodysplasia *Indian Pediatr.* 2000 Apr;37(4):435-40

64. Mundlos S, Otto F, Mundlos C, Mulliken JB, Aylsworth AS, Albright S, Lindhout D, Cole WG, Henn W, Knoll JH, Owen MJ, Mertelsmann R, Zabel BU, Olsen BR. Mutations involving the transcription factor CBFA1 cause cleidocranial dysplasia. *Cell* 1997;89(5):773–779
65. Mundlos S. Cleidocranial dysplasia: clinical and molecular genetics. *J Med Genet* 1999;36(3):177–182
66. Mendoza-Londono R, Lee B. Cleidocranial dysplasia In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle 1993-2011
67. Warman ML. Human genetic insights into skeletal development, growth, and homeostasis. *Clin Orthop Relat Res* 2000;379:40–54
68. Saltvedt S, Almström H, Kublickas M, Valentin L, Grunewald C. Detection of malformations in chromosomally normal fetuses by routine ultrasound at 12 or 18 weeks of gestation—a randomised controlled trial in 39,572 pregnancies. *BJOG* 2006;113:664–674
69. Bahado-Singh RO, Raymond M. The 20-week scan: beyond biometry and anatomy. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50:478–486.
70. Parilla BV, Leeth EA, Kambich MP, Chilis P, MacGregor SN. Antenatal detection of skeletal dysplasias. *J Ultrasound Med* 2003;22:255–258.
71. Doray B, Favre R, Viville B, Langer B, Dreyfus M, Stoll C. Prenatal sonographic diagnosis of skeletal dysplasias. A report of 47 cases. *Ann Genet* 2000;43:163–169.
72. Gaffney G, Manning N, Boyd PA, Rai V, Gould S, Chamberlain P. Prenatal sonographic diagnosis of skeletal dysplasias—a report of the diagnostic and prognostic accuracy in 35 cases. *Prenat Diagn* 1998;18:357–362

73. Donnemfeld AE, Mennuti MT. Second trimester diagnosis of fetal skeletal dysplasias. *Obstet Gynecol Surv* 1987;42:199–217.
74. Krakow D, Lachman RS, Rimoin DL. Guidelines for the prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasias. *Genet Med*. 2009 Feb;11(2):127-33
75. Krakow D, Williams J, Poehl M, Rimoin DL, Platt LD. Use of three dimensional ultrasound imaging in the diagnosis of prenatal-onset skeletal dysplasias. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:467– 472
76. Krakow D, Alanay Y, Rimoin LP, Lin V, Wilcox WR, Lachman RS, Rimoin DL. Evaluation of prenatal-onset osteochondrodysplasias by ultrasonography: a retrospective and prospective analysis. *Am J Med Genet A*. 2008 Aug 1;146A(15):1917-24
77. World Health Organisation. *Medical Genetic Services in Developing Countries: The Ethical, Legal and Social Implications of Genetic Testing and Screening*. Geneva, 2006
78. Saggar A, Bittles AH. Consanguinity and child health. *Paediatrics and Child Health* 2008; 18: 244-9.
79. Koç I. Prevalence and sociodemographic correlates of consanguineous marriages in Turkey. *J Biosoc Sci* 2008;40:137–48
80. Tuncbilek E. Clinical outcomes of consanguineous marriages in Turkey. *Turk J Pediatr*. 2001; 43:277-279
81. Martin E, Shapiro JR. Osteogenesis imperfecta: epidemiology and pathophysiology. *Curr Osteoporos Rep* 2007;5:91-97
82. Orioli IM, Castilla EE, Barbosa-Neto JG. The birth prevalence rates for the skeletal dysplasias. *Med Genet*.1986 Aug;23(4):328-32.

83. Stoll C, Dott B, Roth MP, Alembik Y. Birth prevalence rates of skeletal dysplasias. *Clin Genet*. 1989 Feb;35(2):88-92
84. Kulkarni ML, Samuel K, Bhagyavathi M, Sureshkumar C. Skeletal dysplasias in a hospital in southern India *Indian Pediatr*. 1995 Jun;32(6):657-65
85. Puri RD, Thakur S, Verma IC. Spectrum of severe skeletal dysplasias in North India *Indian J Pediatr*. 2007 Nov;74(11):995-1002
86. Alanay Y, Utine GE, Lachman RS, Krakow D, Tuncbilek E. Terminal phalangeal accessory ossification center of the thumb:an additional radiographic finding in Larsen syndrome. *Pediatr Radiol*. 2006 Sep;36(9):970-3
87. Bicknell LS, Farrington-Rock C, Shafeghati Y, Rump P, Alanay Y, Alembik Y, Al-Madani N, Firth H, Karimi-Nejad MH, Kim CA, Leask K, Maisenbacher M, Moran E, Pappas JG, Prontera P, de Ravel T, Fryns JP, Sweeney E, Fryer A, Unger S, Wilson LC, Lachman RS, Rimoin DL, Cohn DH, Krakow D, Robertson SP. A molecular and clinical study of Larsen syndrome caused by mutations in FLNB. *J Med Genet*. 2007 Feb;44(2):89-98
88. Turkkani-Asal G, Alanay Y, Turul-Özgür T, Zenker M, Thiel C, Rauch A, Ünal S, Gürgey A, Tezcan I. Subtle findings in an infant with Cartilage-Hair-Hypoplasia. *Turk J Pediatr*. 2009 Sep-Oct;51(5):493-6.
89. Goldblatt J, Carman P, Sprague P. Unique dwarfing, spondylometaphyseal skeletal dysplasia with joint laxity and dentinogenesis imperfecta. *Am J Med Genet* 1991 May 1;39:170–172.
90. Unger S, Antoniazzi F, Brugnara M, Alanay Y, Caglayan A, Lachlan K, Ikegawa S, Nishimura G, Zabel B, Spranger J, Superti-Furga A. Clinical and radiographic delineation of odontochondrodysplasia. *Am J Med Genet A*. 2008 Mar 15;146A(6):770-8.

91. Furuichi T, Kayserili H, Hiraoka S, Nishimura G, Ohashi H, Alanay Y, Lerena JC, Aslanger AD, Koseki H, Cohn DH, Superti-Furga A, Unger S, Ikegawa S. Identification of loss-of-function mutations of SLC35D1 in patients with Schneckenbecken dysplasia, but not with other severe spondylodysplastic dysplasias group diseases . *J Med Genet.* 2009 Aug;46(8):562-8.
92. Huber C, Fradin M, Edouard T, Le Merrer M, Alanay Y, Da Silva DB, David A, Hamamy H, van Hest L, Lund AM, Michaud J, Oley C, Patel C, Rajab A, Skidmore DL, Stewart H, Tauber M, Munnich A, Cormier-Daire V. OBSL1 mutations in 3-M syndrome are associated with a modulation of IGFBP2 and IGFBP5 expression levels. *Hum Mutat.* 2010 Jan;31(1):20-6
93. Huber C, Oulès B, Bertoli M, Chami M, Fradin M, Alanay Y, Al-Gazali LI, Ausems MG, Bitoun P, Cavalcanti DP, Krebs A, Le Merrer M, Mortier G, Shafeghati Y, Superti-Furga A, Robertson SP, Le Goff C, Muda AO, Paterlini-Bréchet P, Munnich A, Cormier-Daire V. Identification of CANT1 mutations in Desbuquois dysplasia. *Am J Hum Genet.* 2009 Nov;85(5):706-10.
94. Kim OH, Nishimura G, Song HR, Matsui Y, Sakazume S, Yamada M, Narumi Y, Alanay Y, Unger S, Cho TJ, Park SS, Ikegawa S, Meinecke P, Superti-Furga A. A variant of Desbuquois dysplasia characterized by advanced carpal bone age, short metacarpals, and elongated phalanges: report of seven cases. *Am J Med Genet A.* 2010 Apr;152A(4):875-85
95. Alanay Y, Avaygan H, Camacho N, Utine GE, Boduroglu K, Aktas D, Alikasifoglu M, Tuncbilek E, Orhan D, Bakar FT, Zabel B, Superti-Furga A, Bruckner-Tuderman L, Curry CJ, Pyott S, Byers PH, Eyre DR, Baldridge D, Lee B, Merrill AE, Davis EC, Cohn DH, Akarsu N, Krakow D. Mutations in the Gene Encoding the RER Protein FKBP65 Cause Autosomal-Recessive Osteogenesis Imperfecta. *Am J Hum Genet.* 2010 Oct 8;87(4):572-3

96. Ha-Vinh R, Alanay Y, Bank RA, Campos-Xavier AB, Zankl A, Superti-Furga A, Bonafé L. Phenotypic and molecular characterization of Bruck syndrome (osteogenesis imperfecta with contractures of the large joints) caused by a recessive mutation in PLOD2. *Am J Med Genet A*. 2004 Dec 1;131(2):115-20
97. Andiran N, Alikasifoglu A, Alanay Y, Yordam N. Cyclic pamidronate treatment in Bruck syndrome: proposal of a new modality of treatment . *Pediatr Int*. 2008 Dec;50(6):836-8.
98. Schmidt H, Rudolph G, Hergersberg M, Schneider K, Moradi S, Meitinger T. Retinal detachment and cataract, facial dysmorphism, generalized osteoporosis, immobile spine and platyspondyly in a consanguineous kindred— A possible new syndrome. *Clin Genet* 2001 Feb;59:99–105.
99. Alanay Y, Superti-Furga A, Karel F, Tunçbilek E. Spondylo-ocular syndrome: a new entity involving the eye and spine. *Am J Med Genet A*. 2006 Mar 15;140(6):652-6
100. Gok F, Crettol LM, Alanay Y, Hacıhamdioğlu B, Kocaoglu M, Bonafe L, Ozen S. Clinical and radiographic findings in two brothers affected with a novel mutation in matrix metalloproteinase 2 gene. *Eur J Pediatr*. 2010 Mar;169(3):363-7
101. Renella R, Schaefer E, LeMerrer M, Alanay Y, Kandemir N, Eich G, Costa T, Ballhausen D, Boltshauser E, Bonafé L, Giedion A, Unger S, Superti-Furga A. Spondyloenchondrodysplasia with spasticity, cerebral calcifications, and immune dysregulation: clinical and radiographic delineation of a pleiotropic disorder. *Am J Med Genet A*. 2006 Mar 15;140(6):541-50

- 102.** Lausch E, Janecke A, Bros M, Trojandt S, Alanay Y, De Laet C, Hübner CA, Meinecke P, Nishimura G, Matsuo M, Hirano Y, Tenoutasse S, Kiss A, Rosa RF, Unger SL, Renella R, Bonafé L, Spranger J, Unger S, Zabel B, Superti-Furga A. Genetic deficiency of tartrate-resistant acid phosphatase associated with skeletal dysplasia, cerebral calcifications and autoimmunity. *Nat Genet.* 2011 Feb;43(2):132-7
- 103.** Lausch E, Hermanns P, Farin HF, Alanay Y, Unger S, Nikkel S, Steinwender C, Scherer G, Spranger J, Zabel B, Kispert A, Superti-Furga A. TBX15 mutations cause craniofacial dysmorphism, hypoplasia of scapula and pelvis, and short stature in Cousin syndrome. *Am J Hum Genet.* 2008 Nov;83(5):649-55.