

ÇOCUK GENETİK HASTALIKLARI 2

Bu kitapta yayınlanan yazıların her türlü yayın hakkı KATKI PEDIATRİ DERGİSİ'ne aittir. Yazıların bilimsel içeriğinden yazar(lar) sorumludur. İçindeki yazıların tamamı veya herhangi bir parçası Katkı Pediatri Dergisi Yayın Kurulu'ndan izin alınmadıkça başkalarının yayımlanamaz, çoğaltılamaz.

Web://<http://www.pediatric.hacettepe.edu.tr>
e-mail: pedbas@hacettepe.edu.tr

KATKI Pediatri Dergisi

Yıl: 2018 • Sayı: 1 • Ay: Ocak - Şubat

YAYIN SAHİBİ

**Hacettepe Pediatri Eğitimi Geliştirme ve Destekleme Derneği adına
Prof. Dr. Gülsev Kale**

SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ

Prof. Dr. Gülsev Kale

YAYIN İDARE MERKEZİ ADRESİ

**Ali Suavi Sok. 23/64 Maltepe / Ankara
Tel: 0-312 232 44 25**

YAYININ TÜRÜ

Yerel süreli yayın

YAYIN ŞEKLİ

2 Aylık - Türkçe

BASIM

**Alp Ofset Matbaacılık Mak. San. ve Tic. Ltd. Şti
Ali Suavi Sok No: 60 Maltepe / Ankara
Tel: 0-312-230 09 97**

BASIM TARİHİ / YERİ

Temmuz 2019 / ANKARA

KATKI

Pediatric Dergisi

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü yayınıdır*

CİLT: 39 SAYI: 1 YIL: 2018

EDİTÖR

Prof. Dr. Elif N. ÖZMERT

SAYI EDİTÖRÜ

Prof. Dr. Gülen Eda UTİNE

YAYIN KURULU

Prof. Dr. Elif N. ÖZMERT

Prof. Dr. Hasan ÖZEN

Prof. Dr. Ali DÜZOVA

Prof. Dr. Gülen Eda UTİNE

YÜRÜTME KURULU

Dr. Merve ERDEM

Dr. Kübra CEBECİ

Dr. Görkem ABDİKAN

DANIŞMA KURULU

Prof. Dr. Gülsev KALE

Prof. Dr. Alev ÖZÖN

Prof. Dr. Hasan ÖZEN

Prof. Dr. Benan BAYRAKÇI

Doç. Dr. Bülent ŞEKEREL

Prof. Dr. Canan AKYÜZ

Prof. Dr. Fatma GÜMRÜK

Prof. Dr. İlhan TEZCAN

Prof. Dr. Haluk TOPALOĞLU

Prof. Dr. Elif N. ÖZMERT

Prof. Dr. Gülen Eda UTİNE

Prof. Dr. Kadriye YURDAKÖK

Prof. Dr. Mehmet CEYHAN

Prof. Dr. Murat YURDAKÖK

Prof. Dr. Orhan DERMAN

Prof. Dr. Özlem TEKŞAM

Prof. Dr. Rezan TOPALOĞLU

Prof. Dr. Seza ÖZEN

Prof. Dr. Dursun ALEHAN

Prof. Dr. Şafak GÜÇER

Prof. Dr. Turgay COŞKUN

Prof. Dr. Deniz Doğru ERSÖZ

SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ

Prof. Dr. Gülsev KALE

İçindekiler

İskeletin Genetik Hastalıklarında

Genel Değerlendirme - 1.....5

Dr. Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER

İskeletin Genetik Hastalıklarında

Genel Değerlendirme - 2.....25

Dr. Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER

Bağ Dokusunun Kalıtsal Genetik

Hastalıkları - 1.....51

Dr. Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER

Bağ Dokusunun Kalıtsal Genetik

Hastalıkları - 2.....87

Dr. Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER

ISSN 1300 - 4336

İSKELETİN GENETİK HASTALIKLARINDA GENEL DEĞERLENDİRME - 1

Dr. Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER*

İskeletin genetik hastalıkları klinik ve genetik etiyoloji açısından heterojen bir grup hastalıktır. Tek tek ele alındıklarında nadir hastalıklar olarak değerlendirilen iskelet displazilerinin grup olarak insidansı yaklaşık 1/5000 olarak bildirilmiştir. Bununla birlikte ülkemiz gibi akraba evliliği oranının yüksek (%23, *Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması*; TNSA 2013) olduğu ülkelerde iskelet displazisi görülme sıklığının literatürde bildirilenden çok daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir. “*International Skeletal Dysplasia Society*” tarafından 2015 yılında yayınlanan nozoloji ve sınıflamaya göre iskeletin genetik hastalıkları klinik, radyolojik ve moleküler kriterlere göre 42 grup altında incelenen 364 gen defektinden en az birinin etken olarak gösterildiği 436 antiteden oluşmaktadır. Hastalar kliniğe; orantısız boy kısalığı, skolyoz, kemik kırığı, ekstremitte anomaliler veya eklem dislokasyonu gibi farklı kas-iskelet sistemi bulguları ile başvurabilirler. Bunun yanı sıra hastalarda; dismorfik yüz bulguları, konjenital kalp hastalığı, konjenital megakolon, renal anomaliler ve göz bulguları gibi diğer sistemleri ilgilendiren bulgular da saptanabilir. İskeletin genetik hastalıklarında tanısal süreç hiçbir zaman hafife alınmamalı, bir hastayı yanlış bir tanı ile izlemektense tanısız bir şekilde izlemek her zaman tercih edilmelidir. Genel pediatrik yaklaşım kapsamında hangi çocuklarda iskelet displazisi düşünülmesi gerektiği, DNA analizi için gerekli örneklerin saklanması da dahil olmak üzere birinci basamak tetkiklerin planlanması ve kesin tanı için bu konuda tecrübe sahibi merkezlere yönlendirme yapılması önemlidir. İskelet displazilerinin çoğu prenatal dönemde 20. haftadan sonra ultrason ile tespit edilebilmektedir. Kesin bir tanıya çoğu zaman ulaşılamaz.

* Pediatri Doçenti, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı

sa da sonografik ölçümler muhtemelen ölümcül sonuçlanabilecek durumları tahmin edebilmekte ve gebeliğin sonlandırılması veya perinatal dönemdeki yönetime karar verilmesinde yardımcı olmaktadır. Bu nedenle orantısız boy kısalığı tespitinden iskelet displazisi şüphesi ve tanısına kadar uzanan sürecin sistematik bir şekilde ele alınması, aileleri doğru bilgilendirme yapılması ve sürecin en iyi şekilde yönetilmesi özellikle önemlidir.

İskelet sisteminin gelişimsel bozuklukları; dizostozis, *disrüpsiyon*, osteolizis ya da displazi şeklinde olabilir. Dizostozlar; defektif kemik gelişimi sonucunda meydana gelen tek bir kemik veya kemik grubunun malformasyonu olarak tanımlanabilir. Erken embriyogenezis sırasında geçici bir süre eksprese edilen bazı transkripsiyon faktörleri ve sinyal moleküllerindeki defektler sonrasında meydana gelirler. Disrüpsiyon; iskelet dışı sebeplerden meydana gelen kemik malformasyonlarıdır. Geçici bir süre eksprese edilen transkripsiyon faktörleri veya sinyal moleküllerindeki defektlere benzer şekilde bazı toksik maddeler veya enfeksiyöz ajanlar embriyo üzerinde sınırlı bir süre etki ederek sekonder malformasyonlara neden olabilirler. Talidomid ve rubella embriyopatisi veya amniyotik band sekansı örnek olarak verilebilir. Osteolizis; var olan kemik dokusunun kalıcı regresif bozukluğudur. İskeletin primer gelişimi ve büyümenin ilk fazları normaldir. Bununla beraber bu fazı ilerleyici kemik resorpsiyonu ve bazen iskelet öğelerinin kaybolması takip eder. Bazı osteolizis formlarında yaygın bir tutulum bazılarında ise daha sınırlı (karpal ve tarsal kemiklerin osteolizisi) bir tutulum görülebilir. Winchester Torg sendromu bu gruba örnek olarak verilebilir.

İskelet displazileri ise prenatal ve postnatal dönemde ekspresyonu devam eden ve genellikle sinyal yolları, hücre yapısı ve hücre fonksiyonunu etkileyen gen defektlerinden kaynaklanır. Tek bir kemik veya kemik grubunun malformasyonu olarak tanımlanan dizostozların tersine displazi genleri organogenez döneminde eksprese olmazlar. İskelet displazilerinde mutasyona uğramış genin eksprese olduğu tüm vücut bölgeleri etkilenebilir. Tutulum genelde simetriktir. Şiddetli boy kısalığı sıktır. Gen ekspresyonu yalnızca belli bölgelerle sınırlı olabilir (spinal, rizomelik, mezomelik). Akondroplazi ve Jansen tipi metafizyel displazi bu grubun örnekleridir. Aynı genlerin farklı mutasyonları hayatın daha ileri evrelerinde eksprese olup hastalıkların daha hafif formlarını oluşturabilir. Erken embriyogenez etkilleyen çevresel fak-

törler dizostozlara, metabolik sebepler daha çok displazilere neden olurlar. Dizostozlar belirli bir zaman diliminde oluşup gelişimini tamamladığı için malign dejenerasyon göstermezler. Ancak displaziler postnatal eksprese olan gen defektleri nedeniyle meydana geldikleri için hücre proliferasyonu ve apoptozis ile ilgili bazı gen defektleri ileride malign transformasyona neden olabilirler. Bu duruma örnek olarak Mafucci sendromu (enkondromatozis) ve fibröz displazi verilebilir. Dizostozis ve iskelet displazilerinin genel özellikleri **Tablo I**'de gösterilmiştir.

Tablo I. Dizostozis ve iskelet displazilerinin genel özellikleri.

	Dizostozisler		İskelet displazileri	
	Primer	Sekonder	Primer	Sekonder
Etkilenmiş yapılar	Organ olarak iskelet elemanları		Doku olarak kıkırdak ve / veya kemik	
Dağılım	Genellikle simetrik, bazen hafif şekilde asimetrik olabilir. Bazı durumlarda tek taraflı da olabilir.		Genellikle simetrik	
Etkilenmenin olduğu dönem	Organogenezis	Büyüme dönemi	Büyüme dönemi	
Ekstraosseöz/çevresel sebep	Hayır	Evet	Hayır	Evet
Metabolik/hormonal sebep	Hayır		İntrinsik	Ekstrinsik
Malign transformasyon	Hayır		Nadir ama mümkün	Henüz bilinmiyor

İskelet displazileri ve dizostozislerin kesişim bölgesinde yer alan bazı hastalıklar da vardır. Bunlara dizostodisplazi adı verilir (**Tablo II**). Erken embriyogenezis sırasında eksprese olan ve prenatal ve postnatal yaşamda aktif kalan gen mutasyonları sonucunda meydana gelirler. Primer iskelet displazileri kondroosseöz dokuda eksprese olan bazı genlerin mutasyonları ile, sekonder iskelet displazileri ise eksternal faktörlerin kemik ve/veya kıkırdak dokuyu etkilemesi ile oluşur. Hipofosfatemik rikets, hipotirodizm bu durumlara örnektir.

Tablo II. Dizostozis ve iskelet displazilerinin genel özellikleri.

Hastalık adı	Kalıtım paterni	Gen	Protein
Kleidokranial dizostozis	OD	RUNX2	Runt transkripsiyon faktörü
Kampomelik displazi	OD	SOX9	SOX9 transkripsiyon faktörü
Spondilomegapifizyel metafizyel displazi	OR	NKX3-2	NKX3-2 homeobox transkripsiyon faktörü
Grebe/Hunter-Thompson displazi	OR	GDF5	Growth and differentiation factor 5
Nail-patella sendromu	OD	LMX1B	Lmx1b homeodomain protein

İSKELET DİSPLAZİLERİNE KLİNİK YAKLAŞIM

İskelet displazileri iskeletin gelişim, idame ve şeklinde bozukluklara yol açarak sıklıkla orantısız boy kısalığına neden olurlar. Bir hekim iskelet displazisi şüphesi ile prenatal veya postnatal dönemde karşılaşılabılır. Klinik yaklaşım bu iki durum için bazı farklılıklar gösterse de temel olarak benzerdir. İskelet displazisi tanısı prenatal dönemdeki izlemlerde konulduysa aile öyküsü, klinik ve radyografik bulgular doğrultusunda moleküler testler planlanabilir. Prenatal takipler sırasında bir tanı konulamadıysa veya beklenilmeyen bir durum olarak bir iskelet displazi ile karşı karşıya kalındıysa sistematik bir yaklaşım sergilemekte her zaman fayda olacaktır.

Yenidoğan bir bebekte öncelikle bebeğin stabilize edilmesi, hayatı fonksiyonlarının koruma altına alınması ve ardından detaylı bir fizik muayeneden geçirilmesi uygun olacaktır. Bebeğin doğum ağırlığı, doğum boyu, baş çevresi, göğüs çevresi, avuç içi ve orta parmak uzunluk ölçümleri mutlaka yapılmalıdır. Trakeaya özellikle dikkat edilmelidir. Trakea 15-20 adet C şeklinde kıvrımda bulunan ve havayolunun sağlanması ve korunması amacıyla yan ve ön kısımları destekleyen trakeal halkalardan oluşur. İskelet displazilerinin çoğunda trakea ile ilgili solunumu, gerekirse entübasyonu ve diğer manipülasyonları zorlaştıracak trakeal agenezis, konjenital stenozis, prematür kıvrımda kalsifikasyonları, kısa trakea, trakeomalazi ve trakeoözefageal fistüle gibi anormallikler olabilmektedir. Ölümcül olmayan pek çok iskelet displazisinde bu patolojiler hastanın prognozunu etkileyebileceğinden hastaların değerlendirilmeleri sırasında bu noktalara özellikle dikkat edilmelidir.

Prenatal veya postnatal erken dönemde ölümcül olmayan iskelet displazileri bazı istisnaları olmakla beraber kliniğe genellikle orantısız boy kısalığı ile

başvururlar (osteogenezis imperfekta ve hipofosfatazyada boy kısalığı orantılı olabilir). İlk yapılması gereken normalin varyantları (ailesel boy kısalığı ve yapısal boy kısalığı) ile patolojik durumların ayırt edilmesidir. Ailesel ve yapısal boy kısalıklarının boy kısalığı sebeplerinin %75'ini oluşturduğu unutulmamalıdır. Patolojik boy kısalıklarının ise %10'u kronik hastalıklar, %6'sı sendromlar, %5'i kromozom hastalıkları, %1-2'si büyüme hormonu eksikliği veya reseptör cevapsızlığı, %1'i ise iskelet displazileri nedeniyle oluşmaktadır. Patolojik boy kısalıklarında yapılacak bazı antropometrik ölçümler sonrasında hastanın orantılı veya orantısız boy kısalığı olduğunun belirlenmesi ayırıcı tanı sırasında yardımcı olacaktır.

Çok heterojen bir hastalık grubu olması nedeniyle iskelet displazisi tanısı koymak genellikle güçtür. Dikkatli öykü, ayrıntılı fizik muayene ve uygun radyolojik değerlendirme, gerekli durumlarda doku örnekleme ve moleküler analiz ile doğru tanıya gidilebilmektedir. Daha önce de vurgulandığı gibi bir hastayı yanlış bir tanı ile izlemektense tanısız bir şekilde izlemek her zaman tercih edilmelidir.

ÖYKÜ

Hasta ve ailesinden alınacak öykü; prenatal, natal ve postnatal öyküyü ayrıntıları ile içermelidir. Bugün yaklaşık 436 iskelet displazisi arasından 100 kadarının prenatal başlangıçlı olduğu diğerlerinin ise yenidoğan döneminde veya 2-3 yaşlarında belirti verdiği bilinmektedir. Doğumda veya ilk bir kaç ay içinde tanı konulabilen iskelet displazileri örnekleri **Tablo III**'te gösterilmiştir.

Aynı aile içinde veya yakın çevrede benzer hastalıkla etkilenmiş başka bireylerin olup olmadığı bilgisi mutlaka sorgulanmalıdır. Prenatal dönemde yapılan ultrasonografi bulguları, doğum boyu, postnatal dönemde elde edilen büyüme eğrileri tanıya yaklaşımda oldukça önemlidir. Hasta değerlendirmesinde en az üç nesil içeren detaylı bir soyağacı mutlaka yer almalıdır. İskelet displazileri genetik etiyoloji açısından heterojen bir grup hastalıktır. Etiyolojide otozomal dominant, otozomal resesif, X'e bağlı resesif, X'e bağlı dominant kalıtım şekilleri ve daha nadiren kromozomal delesyonlar, duplikasyonlar, mozaikizm ve uniparental dizomi görülebilir. Aile içinde ve/veya aileler arası değişkenlik söz konusu olabilir. Soyağacı çizimi sırasında bu bilgiler mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

Tablo III. Prenatal dönemde veya yenidoğan döneminde saptanan iskelet displazileri.

Yenidoğan döneminde veya postnatal ilk aylarda saptanan iskelet displazileri	Prenatal dönemde <u>genellikle</u> ölümcül olan iskelet displazileri
Akondroplazi (Heterozigot mutasyon)	Akondroplazi (Homozigot Mutasyon)
Osteogenezis imperfekta (Tip I, III, IV)	Osteogenezis imperfekta tip II
Spondiloepifizyel displazi konjenita	Kısa kosta polidaktili (Farklı tipleri)
Diastrofik displazi	Akondrogenezis (Farklı tipleri)
Ellis-van Creveld sendromu	Kampomelik displazi
Kondrodisplazi punktata (bazı formları)	Kondrodisplazi punktata (rizomelik form)
Kniest displazi	Tanatoforik displazi
Metatropik displazi	Hipofosfotasya (konjenital form)
Langer mesomelik displazi	Dissegmental displazi

KLİNİK BULGULAR

Klinik bulgular büyüme ile ilişkili olanlar ve olmayanlar olmak üzere 2 grupta incelenebilir.

Büyüme İle İlişkili Klinik Bulgular

Büyüme ile ilişkili olarak hastanın boy kısalığı (orantılı veya orantısız) ve büyüme durumu mutlaka değerlendirilmelidir.

Bir çocukta boy kısalığı veya büyüme geriliği olduğunu söylemek için; a) yaşa göre boyun üç persentil altında olması, b) büyüme hızının yaşına göre düşük olması, c) öngörülen boyun hedef boy sınırının altında olması, d) kemik yaşının boya ve yaşa göre uyumsuz ileri olması koşullarından en az birinin olması gerekir. Boy kısalığı orantılı veya orantısız şekilde olabilir. İskelet displazileri istisnaları olmakla beraber klinikte genellikle orantısız boy kısalığına neden olurlar. Osteogenezis imperfekta, bazı osteosklerotik hastalıklar, hipofosfotasya, bazı endokrinopatiler, nutrisyonel bozukluklar, prenatal başlangıçlı büyüme geriliği ve bazı genetik sendromlarda orantılı boy kısalığı söz konusudur. Hipotiroidizm orantısız boy kısalığına neden olabilir. Multipl

epifizyeal displazide çocukluk çağlarında normal büyüme eğrisinden belirgin bir sapma yaşanır ve boy kısalığı gelişebilir (3 persentil civarında veya hemen altında). Fizik muayenede orantısız kısalık hemen fark edilemeyebilir. Bu nedenle bazı antropometrik ölçümleryapılmalıdır (**Tablo IV**).

Tablo IV. Orantısız boy kısalığında antopometrik ölçümler:

	Kısa ekstremiteli boy kısalığı	Kısa gövdeli boy kısalığı
Boy	Ortalamanın 2 standart sapma altında	Ortalamanın 2 standart sapma altında
Kulaç boyu	Azalmış	Normal (yaşa göre)
Üst segment/Alt segment	Artmış	Azalmış

Bu ölçümler kapsamında üst segment/alt segment oranı, oturma yüksekliği ve kulaç mesafesi ölçümleri önemlidir.

Üst segment/alt segment oranı

Üst/alt vücut oranlarına bakılması iskelet displazisi tanısında çok yararlıdır. Üst ve alt segment ölçümleri hasta ayakta veya yatar pozisyonda iken yapılabilir. 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, 8-10 yaşında 1'e, yetişkinlerde 0,95'e düşer.

Oturma yüksekliği

Oturma yüksekliği baş ve gövde uzunluğu ölçümünün doğru yapıldığı bir ölçüm olmakla birlikte ölçüm sırasında özel bir ekipman gerektirmesi nedeniyle klinikte sık kullanılmaz.

Kulaç mesafesi

Kulaç mesafesi kollar horizontal olarak gergin bir şekilde her iki yana açıldığında iki el orta parmakları arasında oluşan mesafedir. Bu mesafe normalde toplam boy uzunluğuna birkaç santimetre ile yakındır. Kızlarda 10-11, erkek-

lerde 11-14 yaşlarına kadar kulaç mesafesi boydan kısadır, sonraki yaşlarda kulaç boyu uzar. Eğer kulaç mesafesi hastanın boyuna yakın ($\text{Boy}=\text{Kulaç}\pm 5\text{cm}$) 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. Bazı lizozomal depo hastalıkları (Mukopolisakkaridoz gibi) ve *brakiolmia* gibi iskelet displazilerinde gövdede kısalık söz konusudur.

Bu yapılan ölçümlerin yanısıra üst ekstremité rizomelik kısalık açısından ayrıca değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme sırasında şu ölçüm yapılır: 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 kısalığı işaret eder. Tüm bu ölçümler yaş ile beraber değişim gösterirler. Orantısız boy kısalığı; gövdede veya ekstremitéde kısalık, ekstremitéde kısalık ise bütün ekstremitelerde kısalık veya ekstremiténin bazı kısımlarında kısalık şeklinde olabilir. Orantısız kısalık radyolojik ve/veya klinik olarak saptanabilir. Radyolojik orantısızlık ile klinik orantısızlık her zaman korelasyon içinde olmayabilir. Klinik değerlendirme sırasında cilt altındaki kemik uzunluğu değil cilt üzerindeki çizgiler ve cilt katlantıları rehber alındığından yapılan ölçümler gerçek ekstremité uzunluğunu yansıtmıyor olabilir. Benzer şekilde kıvrılmış bir uzun kemik dışarıdan bakıldığında radyografik uzunluğuna göre çok daha kısa gözükcektir.

Fizik muayene sırasında ekstremité; proksimal segment (rizomelik; humerus ve femur), orta segment (mezomelik; radius, ulna, tibia ve fibula) ve distal segment (akromelik; eller ve ayaklar) olmak üzere üç kısımda incelenebilir. Mikromeli tanım olarak bütün dört ekstremiténin ve ekstremité kısımlarının çok şiddetli kısa olduğu durumdur. Vertebrada patoloji olması durumunda "spondilo-" ön eki kullanılır. Farklı iskelet displazilerinde farklı segmentler farklı derecelerde tutulmuş olabilir. Örneğin, akondroplazi ve hipokondroplazi gibi durumlarda ekstremité kısalığı, spondilodisplaziler ve skolyozla karakterize durumlarda ise gövde kısalığı ön plandadır. Kısa ekstremiteli şiddetli kısalıkta kulaç mesafesi azalmış, üst/alt segment oranı artmıştır. Kısa gövdeli şiddetli kısalıkta ise kulaç mesafesi normaldir, üst/alt segment oranı azalmıştır. Eğer bir hastalık ekstremiteleri etkilemiş ise hangi ekstremiténin hangi kısmının etkilendiğine dikkat edilmelidir. Ayırıcı tanıda bu basamak çok önemlidir.

Büyüme İle İlişkili Olmayan Klinik Bulgular

İskelet displazili hastalarda büyüme ile ilgili olmayan bulgular da olabilir. Anormal eklem mobilitesi ve farklı şekillerde açılanma deformiteleri sıktır ve genellikle simetriktrir. Kafa tabanında ve vertebra pediküllerinde büyüme defektleri spinal kanal genişliğini daraltabilir ve bu durum da spinal kord kompresyonuna neden olabilir. Kısa kostalar toraks hacmini azaltarak kısa gövdeli kondrodisplazisi olan hastalarda solunumun iş yükünü daha da arttırabilir. Yarı damak, yüksek dereceli kırma bozuklukları, konjenital kalp hastalıkları, immün yetmezlik ve böbrek fonksiyon bozuklukları da eşlik eden diğer bulgular arasında yer alabilir. İskelet displazisi şüphesiyle yönlendirilen hastanın klinik değerlendirmesinde sistemik ve dismorfik bulguların gözden geçirilmesi önemlidir. Özellikle fontanel, burun köprüsü, orta yüz, filtrum, mandible, damak ve kulaklara dikkat edilmelidir. Bazen dismorfik muayene ipuçları radyolojik değerlendirmeden önce klinik tanının konmasını sağlayabilir (**Tablo V**). İskelet displazisi olan hastalara tanısal yaklaşım sırasında kullanılabilir temel klinik veya radyolojik bulgular eşliğinde ayırıcı tanı örnekleri **Tablo VI**'da verilmiştir.

İskelet displazisi şüphesi olan hastalarda mutlaka göz ve kulak-burun-boğaz muayenesi yapılmalıdır. El ve ayaklar dikkatli bir şekilde muayene edilmelidir. Postaksiyel polidaktili, kondroektodermal displazi ve kısa kosta polidaktili sendromlarında; kısa, hiper mobil radyal şekilde yer değiştirmiş baş parmak diastrofik displazide; hipoplazik tırnaklar kondroektodermal displazide; kısa ve geniş tırnaklar kıkırdak-saç hipoplazisinde; pes ekinovarus Kniest displazisi, spondiloepifizyeal displazi konjenita, Larsen sendromu, bazı osteogenezis imperfekta formları ve diastrofik displazide saptanabilir. Bir kural olarak multipl epifizyeal displaziler doğumda veya hayatın ilk 1-2 yılı içinde tanı almazlar. Doğumda boy normal ve vücut kısımları orantılıdır. Bu kurala bir istisna *DTDST* (*Diastrophic dysplasia sulfate transporter*) mutasyonları ile karakterize resesif geçişli multipl epifizyeal displazide doğumda saptanabilecek pes ekinovarus bulgusudur. Sık rastlanan bir başvuru semptomu en azından ilk zamanlarda kalça ve dizde özellikle egzersiz sonrasında gelişen eklem ağrılarıdır.

Konjenital kalp hastalıkları; kondroektodermal displazide (Atrial septal defekt; ASD), kısa kosta polidaktili sendromlarında (izole ventriküler septal de-

fekt (VSD) de olmak üzere komplike çıkış yolu defektleri) veya Larsen sendromunda (VSD) saptanabilir. Gastrointestinal anomaliler nadirdir. Bununla beraber konjenital megakolon (Kıkırdak saç hipoplazisi), malabsorpsiyon sendromları (Schwachmann-Diamond sendromu) ve omfalosel (otopalatodijital sendrom tip I, otopalatodijital sendrom tip II veya atelosteogenezis I) görülebilir. Anormal genital yapı; siliyopati, kampomelik displazi, Omodisplazi tip 1, Omodisplazi tip 2, Robinow sendromu, Antley-Bixler sendromu ve ağır kolesterol metabolizması bozukluklarında görülebilir.

Tablo V. *İskelet displazilerinde tanıya yardımcı olabilecek belirti ve bulgular.*

Belirti ve bulgular	İskelet displazisi
Kafa	
Makrosefali	Akondroplazi, hipokondroplazi
Büyük fontaneler, geniş sütürler	Kleiodokranial displazi, piknodizostozis
Yonca yaprağı kafatası	Tanatoforik displazi
Kraniyosinostozis	Tanatoforik displazi
Hipertelorizm	Robinow sendromu
Burun	
Düşük burun köprüsü	Kondrodisplazi punktata, akondroplazi, akrodizostozis
Diş	
Natal dişler	Ellis-van Creveld sendromu
Dentinogenezis imperfekta	Osteogenezis imperfekta
Diş sement hipoplazisi	Hipofosfatazya
Diş fazlalığı	Kleiodokranial displazi
Geç diş çıkması / enamel hipoplazisi	Piknodizostozis
Konik şeklinde diş	Ellis-van Creveld sendromu
Oligodontia	Ellis-van Creveld sendromu
Ağız boşluğu	
Yarık damak	Tip II kollajenopatiler, kampomelik displazi, diastrofik displazi, atelosteogenezis grubu
Oral frenula	Ellis-van Creveld sendromu, oral fasiyal digital sendrom
Göz	
Retinitis pigmentoza	Saldino-Mainzer displazisi
Katarakt	Kondrodisplazi punktata, stickler sendromu
Ciddi miyopi	Tip II kollajenopatiler
Mavi sklera	Osteogenezis imperfekta
Retinal ayrılma	Stickler sendromu
Kulak	
Akut pinna enflamasyonu	Diastrofik displazi
Kulakta kist	Diastrofik displazi
Saçlar	
Seyrek saç	Kıkırdak-saç hipoplazisi, trikorinofalangeal displazi

Cilt	
Fazla cilt katlantıları	Akondroplazi, hipokondroplazi
İktiyoziform eritroderma	Kondrodisplazi punktata
Akantozis nigrikans	Ağır akondroplazi, hipokondroplazi
Tırnak	
Yarı tırnaklar	Kondrodisplazi punktata, Conradi-Hünemann tipi
Hipoplastik tırnaklar	Ellis-van Creveld displazisi, kondrodisplazi punktata, brakitefalanjik tip
Eklemler	
Kontraktür	Rizomelik tip kondrodisplazi punktata, jeleofizik displazi, dizostozis multipleks grubu
Hiperlaksite	Kıkırdak-saç hipoplazisi, psödoakondroplazi
Dislokasyonlar	Larsen sendromu, Desbuquois displazisi, psödodistrofik displazi
Ekstremiteler	
Asimetri	Kondrodisplazi punktata, Conradi-Hünemann tipi
Kırık	Osteogenezis imperfekta, hipofosfatazya, piknodizostozis, disosteosklerozis, osteopetrozis
Kısa abdükte başparmak	Diastrofik displazi
Eğri kemikler	Osteogenezis imperfekta, kampomelik displazi, kifomelik displazi, hipofosfatazya, metafizyel displazi Schmid tipi
Pes ekinovarus	Kampomelik displazi, diastrofik displazi
Polidaktili	Ellis-van Creveld sendromu, kısa kosta-polidaktili grubu
Kamptodaktili	Diastrofik displazi
Pretibial cilt gamzeleri	Kampolik displazi
<i>Club foot</i>	Diastrofik displazi
Omuz	
Aplastik/hipoplastik klavikula	Kleidokranial displazi
İç organlar	
Konjenital kalp defekti	Ellis-van Creveld sendromu, Jeune sendromu
Pnömoni ve aspirasyon	Kampolik displazi
Konjenital megakolon	Kıkırdak-saç hipoplazisi
İntestinal atrezi	Saldino-Mainzer displazisi
Böbrek anomalileri	Jeune torasik displazi, kısa kosta-polidaktili grubu, Saldino-Mainzer displazisi
Omfalosel	Beemer-Langer sendromu
Çocuklukta makrositer anemi	Kıkırdak-saç hipoplazisi
Sinir sistemi	
Zihinsel yetersizlik	Dyggve-Melchior-Clausen displazisi, trikorinofalangeal displazi tip II, Desbuquois displazisi
Spinal kord kompresyonu	Akondroplazi
Ensefalosel	Dissegmental displazi
Hemivertebral	Dissegmental displazi
Anal bölgede kuyruk	Metatropik displazi
Genital hipoplazi	Robinow sendromu
Servikal vertebra instabilitesi	SED konjenita, akondroplazi, Larsen sendromu, SMMD
İmmün yetmezlik	Schimke immünoosseoüs displazi, kıkırdak saç hipoplazisi
<i>Sex reversal</i>	Kampomelik displazi

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

Temel klinik/radyolojik bulgu	Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken tanılar
Orantısız boy kısalığı; Prenatal ultrasonografide kısa ekstremit, dar toraks, anormal kemik osifikasyonu	Tanatorik displazi, osteogenezis imperfekta tip 2, akondrojenesis, kısa kosta-polidaktili sendromları, platispondilik letal displaziler, hipofosfatazya
Orantısız boy kısalığı; doğumda (prenatal başlangıçlı)	Akondroplazi, spondilo-epifizyel displazi (SED) konjenita, hipokondrojenesis, Kniest displazisi, diastrofik displazi, metatropik displazi, Rolland-Desbuquois displazi, opsismodisplazi
Orantısız boy kısalığı (1 ay-3 yaş)	Hipokondroplazi, psödoakondroplazi, sponastrime displazi, metafizyel displaziler (Schmid, Jansen, Mc Kusick), geleofizik displazi
Orantısız boy kısalığı (>3 yaş)	Brakiolmiya, SED tarda, spondilometafizyel displazi (Kozłowski), multipl epifizyel displazi, diskondroosteozis
Kısa-kosta/polidaktili sendromları	SRP (tip I/III, II, IV), Asfiksik torasik displazi (Jeune displazi), Ellis-van Creveld sendromu, Barnes sendromu
Radyografide epifizlerde noktalanma (stippling)	Zellweger sendromu, kondrodizplazi punktata (çeşitli etiyolojiler), CHILD sendromu
Ekstremitelerin orta segmentinde kısalık (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 görünümlü uzun kemikler (klinik, radyolojik)	Kampomelik displazi, Cumming sendromu, Stüve-Wiedemann displazi, oto-palato-digital sendrom tip 2
Birden fazla eklemdede dislokasyon	Larsen sendromu, Debuquois displazi, psödodiyastrofik displazi, ateleosteogenezis tip 3, Hunter-Thompson displazi
Artmış kemik dansitesi	Osteopetrozis tipleri, piknodizostozis, diafizyel displazi, disosteosklerozis, kraniyo-tübüler displaziler, endosteal hiperostozis
Kemik kırıkları	Osteogenezis imperfekta tipleri, hipofosfatazya
Kemikte destrüksiyon (osteolizis)	Osteolizis tipleri
Erken yaşta artrit	Multipl epifizyel displazi, Stickler sendromu, progresif psödomatoid displazi, SED konjenita, psödoakondroplazi
Kemik çıkıntıları	Multipl ekzostozis, metakondromatozis, TRP tip 2
İmmün yetmezlik semptomları	Schimke displazisi, Shwachman-Diamond sendromu, kıkırdak-saç hipoplazisi
Depo hastalıkları semptomları	Mukopolisakkaridozlar, mukolipidozlar

RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME

İskelet displazilerinin ayırıcı tanısında radyografik incelemeler önemli bir yer tutar. Bu nedenle öykü ve fizik muayeneden sonra hekimde iskelet displazisi yönünde bir şüphe uyanmış ise bir çeşit “genetik iskelet taraması” şeklinde radyolojik tetkikler istenmelidir (**Tablo VII**).

Tablo VII. Genetik iskelet taraması.

Anteroposterior ve lateral kafa grafisi
Anteroposterior ve lateral vertebra grafisi
Pelvis ve dört ekstremitenin anteroposterior grafisi
El ve ayak anteroposterior grafisi
Yan diz grafisi (Multipl epifizyal displazi resesif tip şüphesi olması durumunda)

Hastalarda radyolojik tetkikler planlanırken pediatrik hastalarda kullanılan iyonize radyasyon dozunun mümkün olduğunca düşük seviyelerde tutulması gerektiği göz önünde bulundurularak hareket edilmelidir. Orantılı boy kısalıklarında bütün iskelet sisteminin kemik taramasına gerek olmayıp kemik yaşının belirlenmesinde sol el bilek grafisi faydalı olacaktır. Bununla beraber orantılı boy kısalığı olan bir hastada dismorfik yüz bulgularının olması ve multipl konjenital anomalilerin saptanması durumunda modifiye bir kemik taraması planlanabilir. Kemik yaşı kişilerin erişkin boyları ile ilgili güvenilir tahminlere katkı sağlamasa da hastaların değerlendirilmeleri sırasında faydalı olabilir. Pek çok iskelet displazisi kemik maturasyonunda gecikme ile karakterize olsa da bazılarında (*Desbuquois* displazisi) karpal kemik yaşı ileridir. Düz grafiyer birçok konuda fikir vericidir. Her bir kemiğin büyüklüğü, yapısı ve şekli en ince detaylarına kadar incelenmelidir. Erişkin hastalarda epifizin metafizle kaynaşmış olması tanıyı güçleştireceğinden eğer varsa prepubertal radyografiler mutlaka değerlendirilmelidir. Grafiyerde özellikle vertebra, ekstremiteler, pelvis ve kafatası dikkatli incelenmelidir. Ayrıca lezyonların yerleşimi de önemlidir. Radyografiler elde edildikten sonra grafiyerin değerlendirilmeleri sırasında üç basamaktan oluşan bir yaklaşım önerilmektedir. Bu yaklaşım sırasında radyografik bulgularla ilgili varsa bir paternin ortaya çıkarılması tanıda anahtar rol oynayacaktır.

Orantısızlığın Değerlendirilmesi

Orantısızlık hem klinik hem de radyografik olarak değerlendirilmelidir. Vertebra bulguları platispondili ve kısa gövdeli boy kısalığı olup olmadığı hakkında fikir verecektir. Benzer şekilde ekstremitelere bakarak rizomeli, mezomeli veya akromeli olup olmadığı söylenebilir. Orantısızlık radyografik olarak daha doğru bir şekilde değerlendirilmektedir. Klinik değerlendirme sırasında cilt katlantıları ölçümleri yanıtlanabilir. Rizomelik kondrodizplazi punktata rizomelik iskelet displazisine güzel bir örnek olarak verilebilir. Rizomelik kısalık bulgusuna ilave olarak punktata kalsifikasyonlar (*stippling*) ve vertebralarda koronal yarıklanma bulguları saptanabilir. Benzer punktata kalsifikasyonlar diğer bazı durumlarda da karşımıza çıkabilir (**Tablo VIII**).

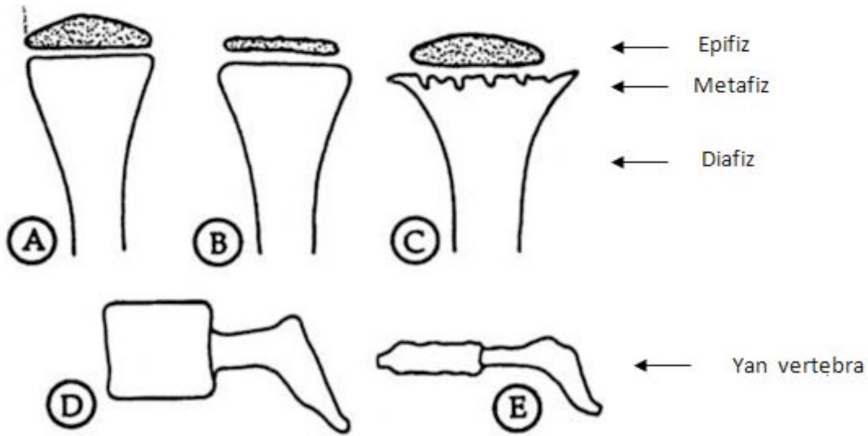
Tek başına mezomeli bulgusunun uzun ve heterojen bir ayırıcı tanı listesi vardır. Akromeli bulgusunu farketmek önemlidir. Tek başına akromeli bulgusunun saptanması durumunda; akromikrik displazi, akrodizostozis, geleofizik displazi ya da iskelet displazisi olmayan brakidaktiller düşünülebilir. Dördüncü metakarpal kemiğinde kısalık ile karakterize brakidaktili tip E Turner sendromu veya psödohipoparatiroidizmde saptanabilir. Orantılı akromelik kısalık bulgusunun olmaması Spondiloepifizyeal displazi konjenita ve tip II kollajenopatilerin pek çok tipinde saptanabilir bir bulgudur.

Tablo VIII. Epifizyeal punktasyon ile ilişkili durumlar.

Ekstrinsik nedenler	Teratojenler	<i>Ethanol</i>
		<i>Warfarin</i>
		<i>Diphenylhydantoin</i>
		<i>Phenacetin</i> intoksikasyonu
		Diğer Vitamin K antagonistleri
	İntrauterin enfeksiyonlar	Rubella
		CMV
		Listeria
	Maternal hastalık	SLE
		Vitamin K eksikliği
	Postnatal enfeksiyonlar	Bakteriyal kondritis
İntrinsik nedenler	Kromozom hastalıkları	Trizomi 13
		Trizomi 18
		Trizomi 21
		Trizomi 9
		X;Y translokasyonu
		Triploidi
		del(Xp22.32)
	Endokrin hastalıklar	Konjenital hipotiroidizm
		Hipopituitarizm (ön lob)
	Tek gen hastalıkları (Metabolik hastalıklar)	Peroksizomal hastalıklar
		Zellweger sendromu
		I cell hastalığı
		GM1 gangliozidozis
		Sialidozis
		Niemann-Pick hastalığı
		Mukopolisakkaridozis
		Smith-Lemni-Opitz sendromu
		Metakromatik lökodistrofi
		Vitamin K epoxide redüktaz eksikliği
	Diğer tek gen hastalıkları	Akrodizostozis
		Acheria
		Adams-Oliver sendromu
		Kondrodisplazi punktata (çeşitli formları)
		Greenberg displazi
		Serebro-Kosta-Mandibular displazi
		CHILD sendromu
		De Barsy sendromu
		De Lange sendromu
		Keutel sendromu
		Pacman displazi
		İhtiyozis, hipogonadizm

Epifizyeal, Metafizyeal ve Diafizyeal Osifikasyonların Değerlendirilmesi

İskelet displazilerinde epifiz, metafiz ve diafizlerin anormal gelişimi söz konusu olabilir. İskelet displazilerin adlandırılmaları sırasında genellikle kemiğin etkilenmiş kısımları kullanılmaktadır. Çok küçük ve/veya düzensiz osifiye olmuş epifizlerin varlığında epifizyel displazilerden; geniş, düzensiz ve çanaklaşmış metafizlerin varlığında metafizyel displaziden; diafizyel genişleme, kortikal kalınlaşma, kemik iliği alanında genişleme veya restriksiyon durumunda diafizyel displazilerden söz edilebilir. Vertebraanın izole bir şekilde tutulum gösterdiği ve büyüme plağında değişikliğin olmadığı durumlarda *brakiolmia* gibi patolojiler düşünülmelidir. Uzun kemiklerin hangi kısımlarının etkilendiği sınıflandırmada ve ayırıcı tanıda belirleyicidir (Şekil 1).



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 1. Radyolojik sınıflama.

Omurganın etkilenip etkilenmemesi de yine hastalık tiplendirmesindeki önemli ayırıcı noktalardandır (spondiloepifizyel ve spondilometafizyel gibi).

Ekstremité segmentlerinin ve epifizyel büyüme plağının değerlendirilmesinin ardından genetik iskelet taramasına dahil olan bütün yapılar en ince ayrıntılarına kadar incelenmeli ve saptanan bulguların daha önceden tanımlanmış herhangi bir iskelet displazi bulguları ile örtüşme gösterip göstermediği dikkatlice değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme sırasında bazı patognomik bulgular göz önünde bulundurulabilir. Bunlara örnek olarak *Schneckenbecken* displazisinde sümüklü böceği şeklindeki iliak kemikler, Dyygve-Melchior-Clausen sendromunda iliak *crestte* dantel görünümü, piknodisoztoziste mandibular açının kaybolması, wormian kemik ve akroosteolizis bulguları sayılabilir. Epifizlerde noktasal kalsifikasyonlar kondrodisplazi punktata için önemliyken, birden fazla kalkaneal ossifikasyon merkezi yirmiden fazla hastalıkta görülebilmektedir. Multipl epifizyel displazi resesif formunda çift kat patellayı (*double layered patella*) gösterecek yan diz grafisi gerekebilir.

Normal Varyantların Patolojik Olanlardan Ayırt Edilmesi

Büyümekte olan iskelette normal varyantları patolojik olanlardan ayırt edebilmek için radyoloji alanında belli bir tecrübeye sahip olmak gerekir. Değerlendirme sırasında hastalardaki bütün kemik yapılar, klinik ve eğer varsa dismorfik bulgular dikkate alınmalıdır. Bu basamakta fizik muayene sırasında saptanan bazı ipuçları kullanılabilir. Bu noktada ciddi bir klinik ve radyografik değerlendirme hekime hastanın klinik takipleri konusunda yardımcı olabilir. Kesin tanı almayan hastalarda bile yapılacak basit bir radyografik sınıflama hastaların klinik takiplerinde çok yardımcı olacaktır. İskelet sisteminin etkilenmiş bölgeleri ayırıcı tanıda kolaylaştırıcı bir faktör olarak rol oynayabilir. Buna örnek olarak Kıkırdak-saç-hipoplazisi verilebilir. Bu displazide diz metafizi yoğun bir şekilde etkilenirken kalça metafizi kısmen korunmuştur. Bu etkilenme paterni Kıkırdak-saç-hipoplazisinin diğer metafizyel displaziler ve nutrisyonel rikets ayırıcı tanısında kullanılabilir. Bu üç basamaktan oluşan değerlendirme sonrasında hastaya kesin bir tanı konulamazsa klinik ve radyografik bulgular iskelet displazileri konusunda uzman diğer hekimlerle veya diğer gruplarla tartışılmalıdır. İskelet displazisi şüphesi ile başvuran bir hastanın değerlendirilmesi sırasında servikal bölgeye eşlik edebilecek ciddi servikal vertebral anomaliler nedeniyle özellikle dikkat etmek gerekir (**Tablo IX**).

Tablo IX. Servikal vertebra anomalileri ile birlikte olabilecek iskelet displazileri

Akondroplazi	SADDAN sendromu
Atelosteogenezis tip III	Psödoakondroplazi
Brakiolmia OD tip	Piknodizostozis
Kampomelik displazi	Frontometafizyel displazi
OSMED	Metafizyel kondrodisplazi
Kondrodisplazi punktata	Osteopetrozis
Desbuquois displazisi	Otopalatodijital sendrom
Progresif psödoromatooid displazi	Osteogenezis imperfekta
Spondiloepifizyel displaziler: SED konjenita, Kniest displazi	Spondilometafizyeal displazi
Opsismodisplazi	SED tarda
Metatropik displazi	Mukopolisakkaridoz
Multipl ekzostozis sendromu	Schneckenbecken displazi
Larsen sendromu	Hipofosfatazya
Diastrofik displazi	Dissegmentel displazi

Dördüncü Boyut

Radyografik bulguların değerlendirilmeleri sırasında “dördüncü boyut” yani zaman içinde bulguların değişebileceği faktörü mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. İskelet displazilerinde radyografik bulguların statik olmadığı söylenebilir. Bu nedenle bazı durumlarda radyografik bulguları belli aralıklarla incelemek gerekebilir. Spondiloepifizyeal displazi tarda’da “*hörgüç*” vertebra bulgusu adolesan dönemine kadar saptanmayabilir. *Sponastrime displazide* lomber vertebradaki değişiklik platispondili şeklinde başlayıp zaman içinde vertebral cisimlerin arka kısımlarında bikonkav deforme olarak değişim gösterir. Bunun tersi şekilde bazı iskelet displazilerinde daha erken yaşlarda tanı koyduran radyografik bulgular zaman içinde kaybolabilir. Örneğin, spondiloepimetafizyeal displazinin klasik bir örneği olan psödoakondroplazide çocukluk yaşlarında lomber vertebrada *anterior beaking*, düzensiz küçük epifizler ve metafizyeal çanaklaşma çok tipiktir. Bu patern psödoakondroplazi tanısı için yeterlidir. Psödoakondroplazi tanısını koymak epifizlerin kapandığı ve vertebralardaki *anterior beaking* bulgusunun nonspesifik platispondili bulgusu ile yer değiştirdiği erişkin dönemlerde çok daha zordur. İskelet displazilerine yaklaşımda yapılması önerilen tetkikler **Tablo X**’da gösterilmiştir.

Tablo X. İskelet displazilerinde önerilen tetkikler.

Öykü	Soyağacı analiziyle kişisel öykü ve aile öyküsü
Fizik inceleme	Antropometrik ölçümler: boy, ağırlık, baş çevresi, kulaç mesafesi, üst/alt segment oranı Dismorfik bulgular Sistemik muayene bulguları
Radyografik değerlendirme*	Kafatası ve tüm omurganın anteroposterior (PA) ve lateral görüntüleri Toraks PA görüntüsü (kosta tekniği ile) Pelvis PA görüntüsü Sol el PA görüntüsü (aynı zamanda kemik yaşı için) Tüm diğer tübüler kemiklerin PA 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 kemiklerden alınabilir. Tespit: %10'luk nötral tamponlanmış formalin içinde yapılabilir. İşlem: Alınacak örnek kemik, kıkırdak ve büyüme plağını içerecek şekilde uzunlamasına kesilir.
Elektron mikroskopisi	Örnekler: Işık 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. Alınan cilt fibroblast örneğinde enzimatik çalışmalar yapılabilir.
DNA çalışmaları	DNA dizi analizi ve tüm ekzom sekans analizi için 5-20 ml EDTA'lı kan (yenidoğanlarda 1-2 ml)

*Bir fetüs, yenidoğan veya küçük bir bebek için tüm vücut PA ve lateral filmleri yeterli olabilir.

KAYNAKLAR

1. Bonafe L, Cormier-Daire V, Hall C, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. Am J Med Genet A 2015; doi: 10.1002/ajmg.a.37365.
2. Geister KA, Camper SA. Advances in Skeletal Dysplasia Genetics. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2015; 16: 199-227.
3. Krakow D. Skeletal dysplasias. Clin Perinatol 2015; 42: 301-319.
4. Krakow D, Rimo DL. The skeletal dysplasias. Genet Med 2010; 12: 327-341.

5. Krakow D, Lachman RS, Rimoin DL. Guidelines for the prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasias. *Genet Med* 2009; 11: 127-133.
6. Lachman RS. Taybi and Lachman's Radiology of syndromes metabolic disorders and skeletal dysplasias, 5th edition, Elsevier, Philadelphia, PA, USA, 2007.
7. Michigami T. Current understanding on the molecular basis of chondrogenesis. *Clin Pediatric Endocrinol* 2014; 23: 1-8. doi: 10.1292/cpe.23.1.
8. Mortier GR. The diagnosis of skeletal dysplasias: a multidisciplinary approach. *Eur J Radiol* 2001; 40: 161-167.
9. Orioli IM, Castilla EE, Barbosa-Neto JG. The birth prevalence rates for the skeletal dysplasias. *J Med Genet* 1986; 23: 328-332.
10. Rimoin DL, Cohn D, Krakow D, Wilcox W, Lachman RS, Alanay Y. The skeletal dysplasias: Clinical-Molecular correlations. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1117: 302-309.
11. Rimoin DL, Sillence DO. Chondro-osseous morphology and biochemistry in the skeletal dysplasias, *Birth Defects Orig Artic Ser* 1981; 17: 249-265.
12. Spranger JW, Brill PW, Nishimura G, Superti-Furga A, Unger S (ed). *Bone dysplasias An Atlas of Genetic Disorders of Skeletal Development* (3rd ed). Oxford University Press, 2012: 10-18.
13. Wells A.L., Wells T.R., Landing B.H., et al. Short trachea, a hazard in tracheal intubation of neonates and infants: syndromal associations. *Anesthesiology* 1989; 71: 367-373.

İSKELETİN GENETİK HASTALIKLARINDA GENEL DEĞERLENDİRME - 2

Dr. Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER*

İSKELET DİSPLAZİLERİNDE SINIFLANDIRMA

İskelet displazileri ile ilgili ilk sınıflamalar tanımlayıcı ve klinik verilere dayalı yapılmış iken günümüz sınıflandırmaları klinik, radyografik, morfolojik, biyokimyasal ve moleküler veriler birlikte kullanılarak yapılmaktadır. Bu sınıflandırmaya göre iskelet displazileri; ilgili tek gen veya gen grupları ile (FGFR3 kondrodisplazi grubu veya sülfasyon bozuklukları grubu), belirli bir fenotipik özellik ile (multipl eklem dislokasyonları grubu) veya bazı radyografik bulgular (metafizyeal displazi grubu veya “*slender*” kemik displazi grubu gibi) yardımıyla tanımlanmaktadır. Uluslararası Nozoloji her beş yılda bir iskelet displazisi konusunda uzman bir ekip tarafından revize edilmektedir. Uluslararası Nozolojinin 2015 yılında yayınlanan güncel versiyonuna göre klinik, radiografik ve moleküler kriterlere göre 42 grup altında incelenen toplam 364 gen defektinden en az birinin etken olarak gösterildiği 436 tane genetik iskelet hastalığı tanımlanmıştır (**Tablo I**).

* Pediatri Doçenti, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı

Tablo 1. *İskeletin Genetik Hastalıklarının Sınıflandırması-Nozoloji 2015.*

GRUP/HASTALIK ADI	KALITIM	LOKUS/GEN
1. FGFR3 kondrodisplazi grubu		
Tanatoforik displazi tip 1 (TD1)	OD	FGFR3
Tanatoforik displazi tip 2 (TD2)	OD	FGFR3
<i>Severe achondroplasia with developmental delay and acanthosis nigricans (SADDAN)</i>	OD	FGFR3
Akondroplazi	OD	FGFR3
Hipokondroplazi	OD	FGFR3
Kamptodaktili, uzun boy, işitme kaybı sendromu (CATSHL)	OD	FGFR3
Hipokondroplazi benzeri displazi (1er)	OD, S	
2. Kollajen tip 2 grubu		
Akondrojenizis tip 2	OD	COL2A1
Platispondilik displazi, Torrance tipi	OD	COL2A1
Hipokondrojenizis	OD	COL2A1
Spondiloeipfizyel displazi konjenita (SEDC)	OD	COL2A1
Spondiloeipmetafizyel displazi (SEMD), Strudwick tipi	OD	COL2A1
Kniest displazi	OD	COL2A1
Spondiloperiferal displazi	OD	COL2A1
Hafif SED erken başlangıçlı artrozis	OD	COL2A1
SED metatarsal kısalık ile beraber	OD	COL2A1
Stickler sendromu tip 1	OD	COL2A1
3. Kollajen tip 11 grubu		
Stickler sendromu tip 2	OD	COL11A1
Marshall sendromu	OD	COL11A1
Stickler sendromu tip 3 (oküler olmayan)	OD	COL11A2
Fibrokondrojenizis	OR,OD	COL11A1, COL11A2
Oto-spondilo-mega-epifizyel displazi (OSMED), resesif tipi	OR	COL11A2
Oto-spondilo-mega-epifizyel displazi (OSMED), dominant tipi (Weissenbacher-Zweymüller sendromu, Stickler sendromu tip 3)	OD	COL11A2
4. Sülfasyon bozuklukları grubu		
Akondrojenizis tip 1b (ACG1B)	OR	DTDST
Atelosteogenezis tip 2 (AO2)	OR	DTDST
Diastrofik displazi (DTD)	OR	DTDST
MED, resesif tipi (rMED;EDM4)	OR	DTDST
SEMD, PAPSS2 tipi	OR	PAPSS2
Brakiolmia, resesif tipi	OR	PAPSS2
gPAPP tipi kondrodisplazi (Catel-Manzke benzeri sendrom dahil)	OR	IMPAD1
Konjenital eklem dislokasyonları ile beraber kondrodisplazi, CHST3 tipi (resesif Larsen sendromu)	OR	CHST3
Ehlers-Danlos sendromu, CHST14 tipi (muskuloskeletal varyant)	OR	CHST14

GRUP/HASTALIK ADI	KALITIM	LOKUS/GEN
5. Perlekan grubu		
Dissegmental displazi, Silverman-Handmaker tipi	OR	PLC
Dissegmental displazi, Rolland-Desbuquois tipi	OR	PLC
Schwartz-Jampel sendromu (myotonik kondrodistrofi)	OR	PLC
6. Aggreca grubu		
SED, Kimberley tipi	OD	AGC1
SEMD, Aggreca tipi	OR	AGC1
<i>Familial osteochondritis dissecans</i>	OD	AGC1
7. Filamin grubu ve ilişkili hastalıklar		
Frontometafizyel displazi	XLD	FLNA
<i>Melnick-Needles</i> osteodisplastisi	XLD	FLNA
Otopalatodijital sendrom tip 1	XLD	FLNA
Otopalatodijital sendrom tip 2	XLD	FLNA
<i>Terminal osseous dysplasia with pigmentary defects (TODPD)</i>	XLD	FLNA
Atelosteogenezis tip 1 (AO1)	OD	FLNB
Atelosteogenezis tip 3 (AO3)	OD	FLNB
Larsen sendromu, dominant	OD	FLNB
Spondilo-karpal-tarsal displazi	OR	FLNB
Frank-ter Haar sendromu	OR	SH3PXD2B
8. TRPV4 (Transient receptor potential cation channel subfamily V member 4) grubu		
Metatropik displazi	OD	TRPV4
Spondilometafizyel, Maroteaux tipi	OD	TRPV4
Spondilometafizyel displazi, Kozlowski tipi	OD	TRPV4
Brakiolmia, dominant tipi	OD	TRPV4
<i>Familial digital arthropathy with brachydactyly</i>	OD	TRPV4
9. Belirgin iskelet tutulumunun olduğu siliopatiler		
Kondroektodermal displazi (Ellis-van Creveld)	OR	EVC1, EVC2
Kısa kosta polidaktili sendromu tip 1/3 (Saldino-Noonan/Verma-Naumoff)	OR	DYNC2H1, IFT80, WDR34
<i>Asphyxiating</i> torasik displazi (ATD; Jeune)	OR	DYNC2H1, IFT80, WDR34, TTC21B, WDR19, IFT172, IFT140
SRPS tip 2 (Majewski)	OR	DYNC2H1, NEK1
SRPS tip 4 (Beemer)	OR	?
SRPS tip 5	OR	WDR35
Oral-fasiyal-dijital sendrom tip 4 (Mohr-Majewski)	OR	TCTN3
Kraniyoektodermal displazi (Levin-Sensenbrenner) tip 1,2	OR	IFT122, WDR35, WDR19, IFT43
Torakolaringopelvik displazi (Barnes)	OD	?

GRUP/HASTALIK ADI	KALITIM	LOKUS/GEN
10. Multipl epifizyel displazi (MED) ve psödoakondroplazi grubu		
Psödoakondroplazi	OD	COMP
MED tip 1	OD	COMP
MED tip 2	OD	COL9A2
MED tip 3	OD	COL9A3
MED tip 5	OD	MATN3
MED tip 6	OD	COL9A1
MED diğer tipler	?	
Stickler sendromu, resesif tip	OR	COL9A1
Familial kalça displazisi (Beukes)	OD	4q35
Multipl epifizyel displazi, mikrosefali, nistagmus (Lowry-Wood)	OR	
11. Metafizyel displazi		
Metafizyel displazi, Schmid tipi	OD	COL10A1
Kıkırdak saç hipoplazisi	OR	RMRP
Metafizyel displazi, kıkırdak saç hipoplazi benzeri, POP1 tipi	OR	POP1
Metafizyel displazi, Jansen tipi	OD	PTHR1
Eiken displazi	OR	PTHR1
Metafizyel displazi, pankreatik yetmezlik, siklik nötropeni (Shwachman-Bodian-Diamond sendromu)	OR	SBDS
Metafizyel anadisplazi, tip 1	OD,OR	MMP13
Metafizyel anadisplazi, tip 2	OR	MMP9
Metafizyel displazi, Spahr tipi	OR	MMP13
Metafizyel displazi ve maksiller hipoplazi	OD	RUNX2
12. Spondylometafizyel displazi (SMD)		
Spondiloenkondrodisplazi (SPENCD)	OR	ACP5
Odontokondrodisplazi (ODCD)	OR	
SMD, Sutcliffe tipi veya <i>corner fractures</i> tipi	OD	
SMD ve kon-rod distrofi	OR	PYCT1A
SMD ve retinal dejenerasyon, axial tipi	OR	
13. Spondilo-epi-(meta)-fizyel displaziler		
<i>Dyggve-Melchior-Clausen</i> displazi (DMC)	OR	DYM, RAB33B
<i>Immuno-osseous</i> displazi (Schimke)	OR	SMARCA1
SED, Wolcott-Rallison tip	OR	EIF2AK3
SEMD, Matrilin tip	OR	MATN3
SEMD, <i>short limb-abnormal calcification</i> tip	OR	DDR2
SED tarda, X-linked (SED-XL)	XLR	SEDL
Spondilodisplastik Ehlers-Danlos sendromu	OR	SLC39A13
SPONASTRIME displazi	OR	
<i>Platyspondyly (brachyolmia) with amelogenesis imperfecta</i>	OR	
CODAS (<i>Cerebro-oculo-dento-auriculo-skeletal</i>) sendromu	OR	LONP1

GRUP/HASTALIK ADI	KALITIM	LOKUS/GEN
14. Ağır spondilodisplastik displaziler		
Akondrogezezis tip 1A (ACG1A)	OR	TRIP11
<i>Schneckenbecken</i> displazi	OR	SLC35D1
Spondilometafizyel displazi, Sedaghatian tip	OR	GPX4
<i>Severe spondylometaphyseal</i> displazi (SMD; <i>Sedaghatianlike</i>)	OR	SBDS
Opsismodisplazi	OR	INPPL1
<i>MAGMAS</i> ilişkili iskelet displazisi displazi	OR	MAGMAS
15. Akromelik displaziler		
Trikorinofalangeal displazi tip 1/3	OD	TRPS1
Trikorinofalangeal displazi tip 2 (Langer–Giedion)	OD	TRPS1 , EXT1
Akrokapitofemoral displazi	OR	IHH
<i>Geleophysic</i> displazi	OR	ADAMTSL2
Akromikrik displazi	OD	FBN1
<i>Weill–Marchesani</i>	OD OR	FBN1, ADAMTS10, ADAMTS17, LTBP2
<i>Myhre</i> displazi	OD	SMAD4
Akrodizostozis	OD	PDE4D, PRKAR1A
<i>Angel-shaped phalango-epiphyseal</i> displazi (ASPED)	OD	
Albright herediter osteodistrafi	OD	GNAS
16. Akromesomelik displaziler		
Akromesomelik <i>dysplasia Maroteaux</i> tipi (AMDM)	OR	NPR2
Grebe displazi	OR	GDF5
Fibular hipoplazi ve kompleks brakidaktili (Du Pan)	OR	GDF5
Akromesomelik displazi, genital anomaliler ile beraber	OR	BMPR1B
Akromesomelik displazi, Osebold-Remondini tip	OD	
17. Mesomelik ve rizomesomelik displaziler		
Diskondroosteozis (Leri–Weill)	PsödoOD	SHOX
Langer tip (homozygous dyschondrosteosis)	PsödoOR	SHOX
Omodisplazi	OR	GPC6
Omodisplazi dominant tip	OD	FZD2
Robinow sendrom, resesif tip	OR	ROR2
Robinow sendrom, dominant tip	OD	WNT5A, DVL1
Mesomelik displazi, Kantaputra tip	OD	
Mesomelik displazi, Nievergelt tip	OD	
Mesomelik displazi, Kozlowski–Reardon tip	OR	
Mesomelik displazi <i>with acral synostoses</i> (Verloes–David–Pfeiffer tip)	OD	SULF1, SLC5A1
Mesomelik displazi, Savarirayan tip (<i>Triangular Tibia–Fibular Aplasia</i>)	SP	6p22.3 delesyonu

GRUP/HASTALIK ADI	KALITIM	LOKUS/GEN
18. Kampomelik displazi ve ilişkili hastalıklar		
Kampomelik displazi	OD	SOX9
<i>Stuve-Wiedemann</i> displazi	OR	LIFR
Kifomelik displazi, pek çok form		
19. Slender kemik displazisi grubu		
3M sendromu	OR	CUL7, OBSL1, CCDC8
<i>Kenny-Caffey</i> displazi	OR	TBCE
<i>Kenny-Caffey</i> displazi	OD	FAM111A
Osteokraniyostenozis	OD	FAM111A
Mikrosefalik osteodisplastik primordial dwarfism tip 1/3 (MOPD1)	OR	RNU4ATAC
Mikrosefalik osteodisplastik primordial dwarfism tip 2 (MOPD2; Majewski tipi)	OR	PCNT2
IMAGE sendromu (intrauterin büyüme geriliği, metafizyel displazi, adrenal hipoplazi, genital anomaliler)	OD	CDKN1C
Hallermann-Streiff sendromu	OR	
20. Multipl eklem dislokasyonları ile karakterize displaziler		
<i>Desbuquois</i> displazi (with accessory ossification centre in digit 2)	OR	CANT1
<i>Desbuquois dysplasia with short metacarpals and elongated phalanges</i> (Kim tip)	OR	CANT1
<i>Desbuquois</i> displazi tip 2	OR	XYLT1
Psödodistrofik displazi	OR	
<i>SEMD with joint laxity</i> (SEMD-JL) <i>leptodactylic</i> veya Hall tipi	OD	KIF22
<i>SEMD with joint laxity</i> (SEMD-JL) Beighton tip	OR	B3GALT6
21. Kondrodizplazi punktata (CDP) grubu		
CDP, X'e bağlı dominant, Conradi-Hünemann tip (CDPX2)	XLD	EBP
CDP, X'e bağlı resesif, <i>brachytelephalangic</i> tip (CDPX1)	XLR	ARSE
CHILD (<i>congenital hemidysplasia, ichthyosis, limb defects</i>)	XLD	NSDHL
Keutel sendromu	OR	MGP
<i>Greenberg</i> displazi	OR	LBR
Rizomelik CDP tip 1	OR	PEX7
Rizomelik CDP tip 2	OR	DHPAT
Rizomelik CDP tip 3	OR	AGPS
CDP tibial-metakarpal tip	OD/OR	
Astley-Kendall displazi	OR?	
22. Neonatal osteosklerotik displaziler		
<i>Bloomstrand</i> displazi	OR	PTHR1
<i>Desmosterolosis</i>	OR	DHCR24
<i>Caffey</i> hastalığı	OD	COL1A1
<i>Caffey</i> displazi	OR	
<i>Raine</i> displazi	OR	FAM20C

GRUP/HASTALIK ADI	KALITIM	LOKUS/GEN
23. Osteopetrozis ve ilişkili hastalıklar		
Osteopetrozis ağır neonatal veya infantil form (OPTB1)	OR	TCIRG1
Osteopetrozis ağır neonatal veya infantil form (OPTB4)	OR	CLCN7
Osteopetrozis ağır neonatal veya infantil form (OPTB8)	OR	SNX10
Osteopetrozis infantil form, sinir sistemi tutulumu (OPTB5)	OR	OSTM1
Osteopetrozis, ara form, osteoklasttan-fakir (OPTB2)	OR	RANKL
Osteopetrozis, infantil form, osteoklasttan-fakir, Ig eksikliği (OPTB7)	OR	RANK
Osteopetrozis, ara form (OPTB6)	OR	PLEKHM1
Osteopetrozis, ara form (OPTA2)	OR	CLCN7
Osteopetrozis ve renal tübüler asidoz (OPTB3)	OR	CA2
Osteopetrozis geç başlangıçlı form tip 1 (OPTA1)	OD	LRP5
Osteopetrozis geç başlangıçlı form tip 2 (OPTA2)	OD	CLCN7
Osteopetrozis, ektodermal displazi ve immün yetmezlik (OLEDAID)	XL	
Osteopetrozis, defektif lökosit adezyonu orta form (LAD3)		IKBKG
Osteopetrozis, defektif lökosit adezyonu orta form		FERMT3
Piknodisostozis		RASGRP2
Osteopoikilosis		CTSK
<i>Melorheostosis with osteopoikilosis</i>		LEMD3
<i>Osteopathia striata with cranial sclerosis</i>		LEMD3
Melorheostosis		WTX
Disosteosklerozis		SLC29A3
24. Diğer sklerozan kemik hastalıkları		
Kraniyometafizyel displazi, OD tip	OD	ANKH
Diafizyel displazi Camurati-Engelmann	OD	TGFB1
Hematodiafizyel displazi <i>Ghosal</i>	OR	TBXAS1
Hipertrofik osteoartropati	OR	HPGD
<i>Pachydermoperiostosis (hypertrophic osteoarthropathy, primer, otozomal dominant)</i>	OD	
<i>Oculo-dento-osseous</i> displazi (ODOD) hafif tip	OD	GJA1
<i>Oculo-dento-osseous</i> displazi (ODOD) ağır tip	OR	GJA1
<i>Osteoectasia with hyperphosphatasia</i> (Juvenil Paget Hastalığı)	OR	OPG
Sklerostozis	OD,OR	SOST, LPR4
Endosteal hiperostosis, van Buchem tip	OR	SOST
<i>Trichodontoosseous</i> displazi	OD	DLX3
Kraniyometafizyel displazi, OR tip	OR	GJA1
<i>Diaphyseal medullary stenosis with malignant fibrous histiocytoma</i>	OD	
Kraniyodiafizyel displazi	OD	SOST
Kraniyometadiafizyel displazi, <i>Wormian bone</i> tip	OR	
<i>Endosteal sclerosis with cerebellar hypoplasia</i>	OR	
Lenz-Majewski hiperostotik displazi	SP	PTDSS1
Metafizyel displazi, Braun-Tinschert tip	OD	
Pyle hastalığı	OR	

GRUP/HASTALIK ADI	KALITIM	LOKUS/GEN
25. Osteogenesis imperfekta ve azalmış kemik dansitesi grubu		
Osteogenesis imperfekta, <i>non-deforming</i> form (OI tip 1)	OD	COL1A1, COL1A2
Osteogenesis imperfekta, perinatal <i>lethal</i> form (OI tip 2)	OR, OD	COL1A1, COL1A2, CRTAP, LEPRE, PPIB
Osteogenesis imperfekta, <i>progressively-deforming</i> form (OI tip 3)	OD,OR	COL1A1, COL1A2, CRTAP, LEPRE1, PPIB,SERPINH1, BMP1,FKBP10, PLOD2, SERPINF1, SP7, WNT1, TMEM38B, CREB3L1, SEC24D
Osteogenesis imperfekta, <i>moderate form</i> (OI tip 4)	OD, OR	COL1A1, COL1A2, CRTAP, PPIB, FKBP10, SERPINF1, WNT1, SP7
Osteogenesis imperfekta, interosseous membranların kalsifikasyonu ve/veya hipertrofik kallus ile karakterize (OI tip 5)	OD	IFITM5
X'e bağlı osteoporoz	XL	PLS3
Bruck sendromu tip 1	OR	FKBP10
Bruck sendromu tip 2	OR	PLOD2
Osteoporozis-psödoglioma sendromu	OR	LRP5
LRP5 primer osteoporoz	OD	LRP5
<i>Calvarial doughnut lesions with bone fragility</i>	OD	
İdiopatik juvenil osteoporozis	SP	
<i>Cole-carpenter</i> displazisi	OD	P4HB
Spondilo-oküler displazi	OR	XYLT2
<i>Osteopenia with radiolucent lesions of the mandible</i> (Mandibulada radyolüsen lezyonlarla giden osteopeni)	OD	
Ehlers-Danlos sendromu, progeroid form	OR	B4GALT7
Geroderma osteodysplasticum	OR	GORAB
Kutis laksa, otozomal resesif form, tip 2B (ARCL2B)	OR	PYCR1
Kutis laksa, otozomal resesif form, tip 2A (ARCL2A) (<i>Wrinkly skin syndrome</i>)	OR	ATP6VOA2
Singleton-Merten displazisi	OD	
26. Anormal mineralizasyon grubu		
Hipofosfatazya, perinatal ölümcül, infantil ve juvenil formları	OR	ALPL
Hipofosfatazya, juvenil ve erişkin formları	OD	ALPL
Hipofosfatemik Rikets, XLD	XLD	PHEX
Hipofosfatemik Rikets, OD	OD	FGF23
Hipofosfatemik Rikets, OR, tip 1 (ARHR1)	OR	DMP1

GRUP/HASTALIK ADI	KALITIM	LOKUS/GEN
Hipofosfatemik Rikets, OR, tip 2 (ARHR2)	OR	ENPP1
Hipofosfatemik Rikets ve hiperkalsiüri, XLR	XLR	CICN5
Hipofosfatemik Rikets ve hiperkalsiüri, OR (HHRH)	OR	SLC34A3
Neonatal hiperparatiroidizm, <i>ağır form</i>	OR	CASR
Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi ve geçici neonatal hiperparatiroidizm	OD	CASR
<i>Calcium pyrophosphate</i> depo hastalığı (<i>familial chondrocalcinosis</i>) tip 2	OD	ANKH
27. İskelet tutulumunun olduğu lizozomal depo hastalıkları (Dizostozis multipleks grubu)		
Mukopolisakkaridozis tip 1H/1S (<i>Hurler, Hurler-Scheie, Scheie</i>)	OR	IDA
Mukopolisakkaridozis tip 2 (Hunter)	XLR	IDS
Mukopolisakkaridozis tip 3A (Sanfilippo A)	OR	HSS
Mukopolisakkaridozis tip 3B (Sanfilippo B)	OR	NAGLU
Mukopolisakkaridozis tip 3C (Sanfilippo C)	OR	HSNGAT
Mukopolisakkaridozis tip 3D (Sanfilippo D)	OR	GNS
Mukopolisakkaridozis tip 4A (Morquio A)	OR	GALNS
Mukopolisakkaridozis tip 4B (Morquio B)	OR	GLB1
Mukopolisakkaridozis tip 6 (Maroteaux-Lamy)	OR	ARSB
Mukopolisakkaridozis tip 7 (Sly)	OR	GUSB
Fukosidozis	OR	FUCA
Alpha-Mannosidozis	OR	MANA
Beta-Mannosidozis	OR	MANB
Aspartilglukozaminüri	OR	AGA
<i>GMI</i> Gangliosidozis, pek çok form	OR	GLB1
Sialidozis, pek çok form	OR	NEU1
<i>Sialic acid</i> depo hastalığı (SIASD)	OR	SLC17A5
Galaktosialidozis, pek çok form	OR	PPGB
<i>Multiple sulfatase</i> eksikliği	OR	SUMF1
Mukolipidozis II (<i>I-cell disease</i>), alpha/beta tip	OR	GNPTAB
Mukolipidozis III (<i>Pseudo-Hurler polydystrophy</i>), alpha/beta tip	OR	GNPTAB
Mukolipidozis III (<i>Pseudo-Hurler polydystrophy</i>), gamma tip	OR	GNPTG
28. Osteolizis grubu		
<i>Familial expansile osteolizis</i>	OD	RANK
Mandibuloakral displazi tip A	OD	LMNA
Mandibuloakral displazi tip B	OR	ZMPSTE24
Progeria, Hutchinson-Gilford tipi	OD	LMNA
Torg-Winchester sendromu	OR	MMP2
Hajdu-Cheney sendromu	OD	NOTCH2
Multisentrik karpal-tarsal osteolizis ±nefropati	OD	MAFB

GRUP/HASTALIK ADI	KALITIM	LOKUS/GEN
29. İskelet bileşenlerinin gelişiminde organizasyon bozukluğu		
<i>Multipl cartilaginous exostoses 1</i>	OD	EXT1
<i>Multipl cartilaginous exostoses 2</i>	OD	EXT2
<i>Multipl cartilaginous exostoses 3</i>	OD	
<i>Cherubism</i>	OD	SH3BP2
Fibröz displazi, poliostotik form (McCune-Albright)	SP	GNAS
<i>Progressive osseous heteroplasia</i>	OD	GNAS
<i>Gnathodiaphyseal displazi</i>	OD	TMEM16E
Metakondromatozis	OD	PTPN11
<i>Osteoglophonic displazi</i>	OD	FGFR1
<i>Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP)</i>	OD, SP	ACVR1
<i>Neurofibromatosis tip 1 (NF1)</i>	OD	NF1
Karpotarsal osteokondromatozis	OD	
<i>Cherubism with gingival fibromatosis(Ramon syndrome)</i>	OR	
<i>Dysplasia epiphysealis hemimelica (Trevor)</i>	SP	
<i>Lipomembraneous osteodystrophy with leukoencephalopathy (presenile dementia with bone cysts; Nasu-Hakola)</i>	OR	TREM2, TYROBP
<i>Enchondromatosis (Ollier) and Enchondromatosis with Hemangiomata(Maffucci)</i>	SP	IDH1, IDH2
<i>Metaphyseal chondromatosis with D-2-hydroxyglutaric aciduria</i>	SP, OD	
<i>Genochondromatosis</i>		
<i>Gorham-Stout</i>		
30. İskelet tutulumunun olduğu aşırı büyüme sendromları		
<i>Weaver sendromu</i>	SP/OD	EZH2
<i>Sotos sendromu</i>	OD	NSD1
<i>Sotos benzeri sendrom</i>	OD	SETD2
<i>Marshall-Smith sendromu</i>	SP	NFIX
<i>Proteus sendromu</i>	SP	AKT1
<i>CLOVES (Congenital, lipomatous, overgrowth, vascular malformations, epidermal nevi and spinal/skeletal anomalies and/or scoliosis)</i>	SP	PIK3CA
<i>Marfan sendromu</i>	OD	FBN1
<i>Konjenital kontraktural araknodaktili</i>	OD	FBN2
<i>Loeys-Dietz sendromu tip 1A, 1B, 2A, 2B, 3, 4</i>	OD	TGFBR1, TGFBR2, SMAD3, TGFB2
<i>2q37 translokasyonu ile beraber aşırı büyüme sendromu</i>	SP	NPPC
<i>Makrodaktili ve NPR2 fonksiyon kazanımı mutasyonu ile beraber aşırı büyüme sendromu</i>	SP	NPR2
<i>İskelet displazi ile beraber aşırı büyüme sendromu</i>		
31. Genetik inflamatuvar/rheumatoid-like osteoarthropathies		
<i>Progresif psödomatoid displazi (PPRD; SED with progressive arthropathy)</i>	OR	WISP3

GRUP/HASTALIK ADI	KALITIM	LOKUS/GEN
<i>Chronic infantile neurologic cutaneous articular syndrome (CINCA)/neonatal onset multisystem inflammatory disease (NOMID)</i>	OD	CIAS1
<i>Sterile multifocal osteomyelitis, periostitis ve pustulosis (CINCA/NOMID-like)</i>	OR	IL1RN
<i>Chronic recurrent multifocal osteomyelitis with congenital dyserythropoietic anemia (CRMO with CDA; Majeed sendromu)</i>	OR	LPIN2
<i>Hyperostosis/hyperphosphatemia sendromu</i>	OR	GALNT3
Hiyalin fibromatozis sendromu	OR	ANTXR2
32. Kleidokraniyal displazi ve izole kroniyal osifikasyon bozuklukları grubu		
Kleidokraniyal displazi	OD	RUNX2
CDAGS sendromu (<i>craniosynostosis, delayed fontanel closure, parietal foramina, imperforate anus, genital anomalies, skin eruption</i>)	OR	
Yunis-Varon displazisi	OR	FIG4
Parietal foramina (izole)	OD	ALX4, MSX2
33. Kraniyosinostozis sendromları		
Pfeiffer sendromu (FGFR1-ilişkili)	OD	FGFR1, FGFR2
Apert sendromu	OD	FGFR2
<i>Cutis gyrata</i> ile beraber kraniyosinostozis (Beare-Stevenson)	OD	FGFR2
Crouzon sendromu	OD	FGFR2
Bent-bone displazi	OD	FGFR2
<i>Acanthosis nigricans</i> ile beraber <i>crouzon</i> benzeri kraniyosinostozis (<i>Crouzonodermoskeletal syndrome</i>)	OD	FGFR3
Kraniyosinostozis, Muenke tipi	OD	FGFR3
Antley-Bixler sendromu	OR	POR
Kraniyosinostozis Boston tipi	OD	MSX2
Saethre-Chotzen sendromu	OD	TWIST
Shprintzen-Goldberg sendromu	OD	SKI
Baller-Gerold sendromu	OR	RECQL4
Carpenter sendromu	OR	RAB23 MEGF8
Koronal kraniyosinostozis	OD	TCF12
Komplike kraniyosinostozis	OD	ERF
34. Kraniyofasiyal tutulumun belirgin olduğu dizostozisler		
<i>Mandibulo-facial dysostosis (Treacher Collins, Franceschetti-Klein)</i>	OD, OD, OR	TCOF1, POLR1D, POLR1C
Oral-fasiyal-dijital sendrom tip I (OFD1)	XLR	CXORF5
<i>Weyers acrofacial (acrofacial) dizostozis</i>	OD	EVC1, EVC2
<i>Endocrine-cerebro-osteodysplasia (ECO)</i>	OR	ICK
Kraniyofrontonazal sendrom	XLD	EFNB1
Frontonasal displazi, tip 1	OR	ALX3
Frontonasal displazi, tip 2	OR	ALX4
Frontonasal displazi, tip 3	OR	ALX1

GRUP/HASTALIK ADI	KALITIM	LOKUS/GEN
Hemifasiyal mikrozomi	SP/OD	
Miller sendromu (<i>postaxial acrofacial dysostosis</i>)	OR	DHODH
Akrofasiyal dizostozis, Nager tip	OD/OR	SF3B4
Akrofasiyal dizostozis, Rodriguez tip	OR	
<i>Mandibulofacial dysostosis with microcephaly</i>	OD	EFTUD2
35. Vertebra ± kosta tutulumunun belirgin olduğu dizostozisler		
Currarino triadı	OD	HLXB9
Spondilokostal dizostozis tip 1, tip 2, tip 3, tip 4	OR	DLL3, MESP2, LFNG, HES7
Spondilokostal dizostozis tip 5	OD	TBX6
Spondilotorasik dizostozis	OR	MESP2
Penetransın değişken olduğu vertebral segmentasyon defekti (konjenital skolyoz)	OD	MESP2, HES7
Laringeal malformasyon ile beraber Klippel-Feil anomalisi	OD OR	GDF6, GDF3, MEOX1
Serebro-kosta-mandibular sendrom (rib gap sendromu)	OD	SNRPB
Serebro-kosta-mandibular benzeri sendrom ile beraber vertebral defekt	OR	COG1
<i>Diaphanospondylodysostosis</i>	OR	BMPER
Spondilo-megaepifizyeal-metafizyeal displazi (SMMD)	OR	NKX3-2
36. Patellar dizostozisler		
<i>Ischiopatellar</i> displazi (küçük patella sendromu)	OD	TBX4
Nail-patella sendromu	OD	LMX1B
Genitopatellar sendrom	OR?	KAT6B
Kulak-patella-kısa boy sendromu (Meier-Gorlin)	OR	ORC1, ORC4, ORC6, CDT1, CDC6
37. Brakidaktili (iskelet dışı bulguların olmadığı grup)		
Brakidaktili tip A1	OD	IHH
Brakidaktili tip A1	OD	
Brakidaktili tip A2	OD	BMPR1B
Brakidaktili tip A2	OD	BMP2
Brakidaktili tip A2	OD	GDF5
Brakidaktili tip B	OD	ROR2
Brakidaktili tip B2	OD	NOG
Brakidaktili tip C	OD,OR	GDF5
Brakidaktili tip D	OD	HOXD13
Brakidaktili tip E	OD	PTHLH
Brakidaktili tip E	OD	HOXD13
Brakidaktili ve anoşi (<i>Cooks</i> sendromu)	OD	SOX9
38. Brakidaktili (iskelet dışı bulguların olduğu grup)		
Brakidaktili-mental retardasyon sendromu	OD	HDAC4

GRUP/HASTALIK ADI	KALITIM	LOKUS/GEN
Hiperfosfotazya, mental retardasyon, brakitelefalanji, ayırdedici yüz	OR	PIGV
Brakidaktili-hipertansiyon sendromu (Bilginturan)	OD	PDE3A
Mikrosefali-okulo-dijito-esofageal-duodenal sendrom (Feingold sendromu)	OD	MYCN
El-ayak-genital sendrom	OD	HOXA13
Rubinstein-Taybi sendromu	OD	CREBBP
Rubinstein-Taybi sendromu	OD	EP300
Brakidaktili, Temtamy tipi	OR	CHSY1
Christian tipi brakidaktili	OD	
Coffin-Siris sendromu 1	OR	
Adams-Oliver	OD OR	ARHGAP31, DOCK6, RBPJ,EOGT
Catel-Manzke sendromu	OR	TGDS
39. Limb hipoplazi-redüksiyon defektleri		
<i>Ulnar-mammary</i> sendromu	OD	TBX3
de Lange sendromu	OD XL	NIPBL, SMC1A, SMC3, RAD21 HDAC8
Fanconi anemisi	OR	(pek çok)
<i>Thrombocytopenia-absent radius</i> (TAR)	OR	RBM8A
<i>Thrombocythemia with distal limb defects</i>	OD	THPO
Holt-Oram sendromu	OD	TBX5
Okihiro sendromu (Duane-radial ray anomali)	OD	SALL4
Cousin sendromu	OR	TBX15
Roberts sendromu	OR	ESCO2
<i>Split-hand-foot malformation with long bone deficiency</i> (SHFLD3)	OD	BHLHA9
Tibial hemimelia	?	
<i>Tibial hemimelia-polysyndactyly-triphalangeal thumb</i>	OD	SHHZRS
<i>Acheiropodia</i>	OR	LMBR1
Tetra-amelia	OR	WNT3
Terminal transvers defekti	?	
<i>Al-Awadi Raas-Rothschild limb-pelvis hypoplasia-aplasia</i>	OR	WNT7A
Fuhrmann sendromu	OR	WNT7A
RAPADILINO sendromu	OR	RECQL4
Poland		
<i>Femoral hypoplasia-unusual face</i> sendromu (FHUFS)	SP/OD?	
Femur-fibula-ulna sendromu (FFU)	SP?	
Hanhart sendromu (<i>Hypoglossia-hypodactylia</i>)	OD	
Gollop-Wolfgang	OD	BHLHA9
Skapulo-iliyak displazi (Kosenow)	OD	

GRUP/HASTALIK ADI	KALITIM	LOKUS/GEN
40. Ektrodaktili ±diğer bulgular		
<i>Ankyloblepharon-ectodermal dysplasia-cleft lip/palate</i> (AEC)	OD	P63
<i>Ectrodactyly-ectodermal dysplasia cleft-palate</i> sendromu tip 3 (EEC3)	OD	P63
<i>Ectrodactyly-ectodermal dysplasia cleft-palate</i> sendromu tip 1 (EEC1)	OD	
<i>Ectrodactyly-ectodermal dysplasia-macular dystrophy</i> sendromu (EEM)	OR	CDH3
<i>Limb-mammary</i> sendromu (ADULT sendromu da içerir)	OD	P63
<i>Split hand-foot</i> malformasyonu, izole form, tip 4 (SHFM4)	OD	P63
<i>Split hand-foot</i> malformasyonu, izole form, tip 1 (SHFM1)	OD	DLX5 DLX6
<i>Split hand-foot</i> malformasyonu, izole form, tip 3 (SHFM3)	OD	10q
<i>Split hand-foot</i> malformasyonu, izole form, tip 5 (SHFM5)	OR	WNT10B
Hartsfield sendromu	OD	FGFR1
41. Polidaktili-Sindaktili-Trifalalargizm grubu		
<i>Preaxial</i> polidaktili tip 1	OD	SHH-ZRS
<i>Postaxial</i> polidaktili tip A	OD	GLI3
<i>Postaxial</i> polidaktili tip B	Kompleks	
<i>Triphalangeal thumb-polidaktili</i> sendromu	OD	SHH-ZRS
<i>Preaxial</i> polidaktili tip 3	OD	?
<i>Preaxial</i> polidaktili tip 4	OD	GLI3
Greig sefalopolisindaktili sendromu	OD	GLI3
Pallister-Hall sendromu	OD	GLI3
Sinpolidaktili (komplike, fibulin1 ilişkili)	OD	FBLN1
Sinpolidaktili	OD	HOXD13
Townes-Brocks sendromu (renal-ear-anal-radial sendrom)	OD	SALL1
<i>Lacrimo-auriculo-dento-digital</i> sendrom (LADD)	OD	FGFR2
<i>Lacrimo-auriculo-dento-digital</i> sendrom (LADD)	OD	FGFR3
<i>Lacrimo-auriculo-dento-digital</i> sendrom (LADD)	OD	FGF10
Akrokallozal sendrom	OR	KIF7
Akropektoral sendrom	OD	
Akro-pektoro-vertebral displazi (F sendromu)	OD	WNT6
El ve ayakların ayna hayali polidaktilisi (Laurin-Sandrow sendromu)	OD	SHH-ZRS
Cenani-Lenz sindaktili	OR	LRP4
Cenani-Lenz benzeri sindaktili	SP, (OD?)	GREM1, FMN1
Sindaktili, Malik-Perçin tipi	OD	BHLHA9
STAR sendromu (ayak parmaklarında sindaktili, telekantus, ano-renal malformasyonlar)	XL	FAM58A
Sindaktili Lueken tipi	OD	IHH
Okulodentogijital displazi, sindaktili tip 3	OD	GJA1
Sindaktili Haas tipi	OD	SHH-ZRS

GRUP/HASTALIK ADI	KALITIM	LOKUS/GEN
Metakarpal ve metatarsal füzyonu ile beraber sindaktili	OD	HOXD13
Metakarpal 4-5 füzyonu sendromu	XL	FGF16
Kraniyosinostozis ile beraber sindaktili (<i>Philadelphia</i> tipi)	OD	IHH
Mikrosefali ve zihinsel yetersizlik ile beraber sindaktili (Filippi sendromu)	OR	CKAP2L
Meckel sendromu tip 1,2,3,4,5,6	OR	MKS1, TMEM216, TMEM67, CEP290, RPGRIP1L, CC2D2A
42. Eklem oluşumundaki defektler ve sinostozlar		
Multipl sinostoz sendromu tip 3	OD	FGF9
Proksimal simfalangizm tip 1	OD	NOG
Proksimal simfalangizm tip 2	OD	GDF5
Radio-ulnar sinostoz ve amegakaryositik trombositopeni	OD	HOXA11
Liebenberg sendromu	OD	PITX1
Konjenital pes ekinovarus	OD	PITX1

İskeletin genetik hastalıkları moleküler-patogenetik etiyoloji açısından da sınıflandırılabilirler. Bu sınıflama pratik kullanımda olan ve belirli aralıklarla revizyondan geçirilen Uluslararası Nozolojiye bir alternatif olarak değil tamamlayıcı bir rehber olarak geliştirilmiştir. Bu sınıflamaya göre genetik iskelet hastalıkları 7 alt gruba ayrılabilir (**Tablo II**).

Tablo II. İskeletin Genetik Hastalıklarının Moleküler-Patogenetik Sınıflandırması.

Grup	Etiyoloji	İlgili genler
1	Ekstrasellüler yapısal proteinlerde defektler	COL1A1, COL1A2, COL2A1, COL9A1, COL9A2, COL9A3, COL10A1, COMP, MATN3, perlecan
2	Metabolik yollarda defektler (enzim, iyon kanalları ve taşıyıcı moleküller)	TNSALP, ANKH, DTDST/SLC26A2, PAPSS2, ARSE, CLC7, PEX7, CHST3
3	Makromoleküllerin katlanması, işlenmesi, taşınması ve yıkımında defektler	Sedlin, Cathepsin K, MMP2, lizozomal asid hidrolazlar, EXT1, EXT2, SH3BP2
4	Hormon ve sinyal iletim mekanizmalarında defektler	FGFR1, FGFR2, FGFR3, ROR2, GNAS1, FGF23, CASR
5	Nükleer protein ve transkripsiyon faktörlerinde defektler	SOX9, TRPS1, CBFA1, LMX1B, SHOX, EVC, DLX3, HOXD13, MSX2, ALX4, TBX3, NEMO
6	RNA işlem mekanizmaları ve metabolizmasında defektler	ADA, RMRP
7	Sitoskeletal proteinlerde defektler	Filamin A, Filamin B

Klinik ve moleküler korelasyonların giderek artan bir şekilde gerçekleştirilmesi iskelet gelişimi ile ilgili metabolik ve sinyal yollarında yer alan gen/genlerin ortaya çıkarılmasına, ilgili yolların daha iyi anlaşılmasına ve elde edilen bilgiler doğrultusunda potansiyel tedavi hedeflerinin belirlenmesine katkı sağlayacaktır.

PATOFİZYOLOJİ

İskelet displazilerinde mutasyonlar farklı mekanizmalar aracılığıyla etkilerini gösterirler. Mutasyonların çoğu, kıkırdak matriks proteinlerini kodlayan genlerde iki allelden birinin etkilendiği mutasyonlar şeklindedir. Bu tür mutasyonlar genellikle dominant negatif etki mekanizması ile etkilerini gösterirler. Mutant allelin kodladığı protein multimerik molekülün bir araya gelmesine ve fonksiyon göstermesine olumsuz etki eder. Bu konu ile ilgili olarak tip II kollajenopati grubu güzel bir örnek oluşturur. Kollajen tip II, üç zincirinden oluşan üçlü heliks yapıda olan bir moleküldür. Bu zincirler kollajen tip II geni olan *COL2A1* tarafından kodlanırlar. Normal ve mutant allelerden kodlanan zincirler üçlü heliksi oluşturmak için biraraya geldiklerinde çoğu molekül en az bir mutant zincir içerir. Disfonksiyonel bir molekül oluşturmak için gereken mutant zincir sayısı tam olarak bilinmese de teoride bu sayı mutasyon tipine bağlı olarak en az bir zincir bile olabilmektedir.

Kollajen tip X'u içeren mutasyonlar biraz daha farklıdır. Zincir tanıma bölgesinden sorumlu olan kollajen tip X'da bir mutasyon olması durumunda zincirler bir araya gelip fonksiyonel bir kollajen molekülü oluşturamazlar. Bunun sonucunda mutant zincirlerden hiçbirisi oluşmakta olan molekülün yapısı içine giremez. Mutant allelin ürünleri fonksiyonel değilken normal allelin ürünleri ise normal fonksiyon göstermekte yetersizdirler. Etkili olan genetik mekanizmadan bağımsız olarak mutasyonlar iskelet gelişimi ve linear büyümesinden sorumlu endokondral ossifikasyona zarar verirler. İskelet displazilerinde endokondral ossifikasyonun gerçekleştiği anatomik yapıda yani büyüme plağında pek çok morfolojik anormallikler meydana gelir. Bugüne kadar iskelet displazilerinin etiyolojisi ile ilişkili olarak kıkırdak matriks proteinleri, transmembran reseptörler, iyon taşıyıcı molekül ve bazı transkripsiyon faktörleri kodlayan gen/genlerdeki mutasyonlar tanımlanmıştır (Tablo III ve IV).

Tablo III. İskelet displazisine neden olan bazı gen mutasyonları, kodladıkları proteinler ve neden oldukları fenotip.

Gen/Lokus	Protein	Protein Fonksiyonu	Klinik Fenotip
COL2A1	Tip II kollajen <i>alpha</i> 1 zinciri	Kıkırdak matriks proteini	Akondrojenesis 2, Hipokondrojenesis, SED konjenita, Kniest displazi, Geç başlangıçlı SED, Stickler displazi
COL9A2	Tip IX kollajen <i>alpha</i> 2 zinciri	Kıkırdak matriks proteini	Multipl epifizyel displazi
COL9A3	Tip IX kollajen <i>alpha</i> 3 zinciri	Kıkırdak matriks proteini	Multipl epifizyel displazi
COL10A1	Tip X kollajen <i>alpha</i> 1 zinciri	Hipertrofik kıkırdak matriks proteini	Metafizyel displazi, Schmid tipi
COL11A1	Tip XI kollajen <i>alpha</i> 1 zinciri	Kıkırdak matriks proteini	Stickler benzeri displazi
COL11A2	Tip XI kollajen <i>alpha</i> 2 zinciri	Kıkırdak matriks proteini	Stickler benzeri displazi
ACG1	<i>Aggrecan</i>	Kıkırdak matriks proteini	SED Kimberley, SEMD <i>Aggrecan</i> tipi
COMP	Kıkırdak oligomerik matriks proteini	Kıkırdak matriks proteini	Psödoakondroplazi, Multipl epifizyel displazi
MATN3	Matrillin 3	Kıkırdak matriks proteini	Multipl epifizyel displazi
FGFR3	FGF reseptör 3	FGF'ler için tirozin kinaz reseptörü	Akondroplazi, Hipokondroplazi, Tanatoforik displazi 1, Tanatoforik displazi 2
PTHr1	PTHrP reseptör	PTH ve PTHrP için G protein <i>coupled</i> reseptör	Metafizyel displazi Jansen tipi
DTDST	DTD sülfat transporter	Transmembran sülfat transporter	Akondrojenesis 1b Atelosteogenezis 2 Diastrofik displazi
PAPSS2	<i>PAPS-Synthetase 2</i>	<i>Phosphoadenosine-phosphosulfate synthetase</i>	Brakiolmia resesif tip SEMD, PAPSS2 tipi
TRPV4	Kalsiyum geçirgen TRP iyon kanalı	Transmembran kanal proteini	Brakiolmia, Spondilometafizyel displazi-Kozlowski tipi, Metatropik displazi
SOX9	SRY box 9	Transkripsiyon faktörü	Kampomelik displazi
RMPR	Mitokondriyal <i>RNA-processing</i> endoribonukleaz	<i>RNA-processing</i> enzim	<i>Anauxetic</i> displazi, Kıkırdak saç hipoplazisi, Hipotrikozis olmadan kıkırdak saç hipoplazisi
RUNX2	Runt-ilişkili transkripsiyon faktörü	Transkripsiyon faktörü	Kleidokranial displazi

Tablo IV. Bazı transkripsiyon faktörlerinin neden olduğu iskelet displazileri ve dizostozisler.

	Hastalık adı	Kalıtım paterni	Gen	Protein
İskelet displazisi	Kampomelik displazi	OD	SOX9	SOX9 transkripsiyon faktörü
	<i>Tricho-rhino-phalangeal</i> sendrom	OD	TRPS1	TRPS1 transkripsiyon faktörü
	Diskondroosteozis	XD	SHOX	SHOX transkripsiyon faktörü
Dizostozis	Al-Awadi/Raas-Rothschild sendromu	OR	WNT7A	<i>Winless-type MMTV integration site family, member 7A</i>
	<i>Ulnar-mammary</i> sendromu	OD	TBX3	T-box 3 transkripsiyon faktörü
	Holt-Oram sendromu	OD	TBX5	T-box 5 transkripsiyon faktörü
	<i>Cousin</i> sendromu	OR	TBX15	T-box 15 transkripsiyon faktörü
	<i>Hand-foot-genital</i> sendromu	OD	HOXA13	<i>Homeobox-containing A13</i> transkripsiyon faktörü
	Greig polisindaktili	OD	Gli3	<i>GLI-Kruppel family member 3</i> transkripsiyon faktörü
	Brakidaktili A	OD	IHH	<i>Indian hedgehog</i>
	Brakidaktili B	OD	ROR2	<i>Receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 2</i>
	Brakidaktili C	OD	GDF5	<i>Growth and differentiation factor 5</i>
	Cenani-Lenz sendromu	OR	LRP4	<i>Low density lipoprotein-receptor related protein 4</i>

MOLEKÜLER GENETİK

Moleküler genetik alanında yaşanan gelişmeler ve kullanılan teknolojiye ilerlemeler sayesinde iskelet displazilerinin yaklaşık üçte ikisinin genetik etiolojisi ortaya çıkarılmıştır. Özellikle tüm genom tekli nükleotid polimorfizm haritalaması, karşılaştırmalı genomik hibridizasyon dizin analizi, tüm ekzom veya tüm genom yeni nesil dizileme gibi teknolojilerin kullanıldığı çalışmalar sonucunda iskelet büyüme ve gelişimindeki bozuklukların yol açtığı genetik iskelet hastalıklarının çoğunun etiolojisi ortaya çıkarılabilmektedir. Etkinliği daha yüksek, maliyeti daha düşük dizileme teknolojileri geliştirildikçe tüm

genom dizileme tekniği muhtemelen en tercih edilen yöntem haline gelecektir. Klinik ve radyografik bulgularla ayırt edilemeyen ancak farklı genetik etiyo-lojiye ve tekrar etme riskine sahip genetik iskelet hastalıklarında moleküler etiyo-lojinin ortaya çıkarılması önemlidir. Örneğin daha önceki gebeliğinde şüpheli bir iskelet displazisi öyküsü olan ve kaybedilen bir fetüste etiyo-lojinin ortaya çıkarılmasının kritik bir önemi olacaktır. Aileye verilecek genetik danışma etiyo-lojinin Akondrogenesis tip 1b (resesif kalıtım, tekrar etme riski %25) veya Akondrogenesis tip 2 (*de novo* dominant, tekrar etme riski <%1) olmasına göre değişiklik gösterecektir. Benzer şekilde osteogenesis imperfek-talı bir yenidoğana klinik yaklaşım altında yatan moleküler etiyo-lojiden bağımsız bir şekilde benzerlik gösterse de ailesel tekrarlama riski ve uzun dönem prognoz moleküler etiyo-loji ve klinik sınıflamaya göre değişkenlik gösterebi-lir. Örneğin, ağır progresif osteogenesis imperfekta tipik olarak normal zeka ile ilişkiliyken aynı radyografik özellikleri paylaşan başka bir osteogenesis imperfekta formu (homozigot *WNT1* mutasyonu) zeka geriliğine neden ola-bilir.

İskelet displazisi tanısının aile öyküsü, klinik ve radyografik bulgulara da-yanarak konmasının ardından bahsi geçen moleküler genetik testler (iskelet displazisi gen panelleri) ölkemiz koşullarında da pek çok laboratuvarda ya-pılabilmektedir. İskelet displazilerinde geleneksel yaklaşım klinik ve radyog-rafik bulgular doğrultusunda moleküler testlerin planlanması şeklinde olsa da bugün bazı merkezlerde önce moleküler testler yapılmakta ardından saptanan bulgular klinik anlam ve nedensellik açısından araştırılmaktadır. Böylesi bir yaklaşımın klinik değerlendirmenin önüne geçip geçmeyeceği tartışmalıdır.

Genetik iskelet hastalıklarının moleküler tanısı özellikle hem lokus hem de allelik heterojenitesi olan iskelet displazilerinde oldukça önemlidir. Bazı has-talıklar için mutasyonun tipi ve lokalizasyonu hastalığın doğal seyri ile ilgili fikir verebilir. Örneğin, *nonsense* veya protein kaybı mutasyonları *missense* mutasyonlara göre farklı şiddette hastalığa neden olabilirler. Kollajen tip I proteinini kodlayan *COL1A1* ve *COL1A2*'de *nonsense* mutasyonları hafif bir hastalığa yol açarken, aynı gendeki *missense* mutasyonlar çok daha ağır ve progresif bir hastalığa neden olurlar. Osteogenesis imperfekta hastaları-nın %90'ında kollajen tip I'de mutasyon saptanırken, %10 hastada kollajen tip I'in işlenmesinden ve trafiğinden sorumlu olan ve resesif şekilde kalıtılan

gen mutasyonları söz konusudur. Osteogenesis imperfekta gibi tek bir iskelet displazisi grubunda genetik etiolojide yer alan ve resesif kalıtılan çok sayıda genin artan bir sıklıkta ortaya çıkarılması moleküler genetik alanında yaşanan hızlı gelişmelerin güzel ve çarpıcı bir örneğidir.

TEDAVİ VE İZLEM

İskelet displazilerinin tedavisinde birinci basamak; doğru tanıyı koymak ve hastanın takibini multidisipliner (kadın hastalıkları ve doğum, yenidoğan, pediatri, pediatrik genetik, klinik genetik, ortopedi, beyin cerrahisi, kbb, pediatrik endokrinoloji, fizik tedavi ve rehabilitasyon, pediatrik nöroloji, radyoloji) bir şekilde yapmaktır. Hastanın tanısı hastalığın prognozunu ve eşlik edebilecek diğer tıbbi ve cerrahi sorunların belirlenmesinde kritiktir. Bir iskelet displazisi ile etkilenmiş prematüre veya yenidoğan bir bebekteki klinik bulgular altta yatan iskelet displazisine göre farklılık gösterecektir. Akondrojenesis tip 1b veya tanatoforik displazi oldukça kötü bir prognoza sahipken spondilopifizyal displazi konjenita veya diastrofik displazi yenidoğan dönemi dışında iyi prognoza sahiptirler. İskelet displazilerinde bugüne kadar rutin kullanımda olan farmakolojik bir tedavi bulunmamaktadır. Bununla beraber bu konu ile ilgili bazı umut verici aday çalışmalar söz konusudur. Akondroplazi ile ilgili olarak linear kemik büyümesinde C-tipi natriuretik peptidin kullanıldığı klinik çalışmalar devam etmektedir. Bazı mukopolisakkaridoz tiplerinde kullanılan enzim tedavileri akciğer fonksiyonlarını iyileştirebilir. Fakat bu tedavi iskelet ve eklem bozukluklarına karşı etkili değildir. Büyüme hormonu tedavisi büyüme hızını arttırırsa da akondroplazi ve idiopatik boy kısalığı gibi durumlarda final boyda belirgin bir iyileşme olmaz. Bazı cerrahi işlemler bazı durumlarda ekstremiteler uzunluğunu arttırabilse de bu tür cerrahi işlemler sayıca pek çoktur ve maliyeti yüksektir. Bunun yanı sıra bu tür işlemler çocukluk çağının büyük bir kısmını tıbbi bakıma adamayı gerektirir. İskelet displazili hasta izleminde dikkat edilmesi gereken bazı önemli noktalar bulunmaktadır. Bu kişilerde birçok morbidite tahmin edileceği gibi iskelet anomalilerinden kaynaklanmaktadır. Akondroplazide kafa kaidesindeki kemikleşmenin normalden az olması küçük foramen magnum oluşumuna ve spinal kord basısına yol açabilmektedir. Odontoid hipoplazi ve diğer servikal anomali (subluksasyon gibi) ile karakterize hastalıklarda (Morquio hastalığı, tip II kollajenopa-

tiler, Spondilometafizyel displazi (SMD) Kozlowski tipi, metatropik displazi ve Larsen sendromu gibi) düzenli aralıklarla özellikle çocukluk döneminde C1-C2 ilişkisini değerlendiren radyografiler çekilmelidir. Genu varum veya genu valgum da sık görülen anomaliler arasında olup şiddetli diz veya ayak bileği ağrısına neden olarak hastada osteotomiye gereksinim duyulabilmektedir. Hastalara miyopi, vitreus veya retina dejenerasyonu ve glokom gibi durumlar açısından aralıklı göz muayenesi yapılmalıdır. Orta yüz hipoplazisi bulgusu artmış kulak enfeksiyonlarına bir yatkınlık yaratabilir. Artmış enfeksiyon sıklığı, anormal stapes ve foramen magnum stenozu (akondroplazi, hipokondroplazi, diastrofik displazi, metatropik displazi) sonucunda duyma kaybı gelişebilmektedir. Bu nedenle aralıklı kulak burun boğaz muayenesi ve işitme testi uygun olacaktır. Hastadaki bulgular göz önünde bulundurularak konuşma terapisi, mesleksel terapi veya fizyoterapi önerilebilir. İskelet displazili bireylerde temas gerektiren sporlardan ve eklem stres oluşturacak aktivitelerden özellikle kaçınılmalıdır. Kişilerde kilo kontrolü sağlanmalı ve obesiteye karşı dikkatli olunmalıdır. Hastalar düzenli aralıklarla diş hekimi kontrolünden geçirilmelidirler. İmmün sistemi ile ilgili patolojisi olmayan çocukların aşı programları normal şekilde devam edilmelidir.

PRENATAL TANI

Görüntüleme yöntemleri ve moleküler testlerde elde edilen gelişmeler sonucunda iskelet displazilerinin prenatal dönemde tanınabilirliği hızlı bir artış göstermiştir. Perinatal dönemde ölümcül olan iskelet displazilerinin pek çoğu fetal ultrasonografi (US) ile saptanabilmektedir. İki veya üç boyutlu US'nin kullanıma girmesi ile anormal iskelet elemanlarını tespit etmek kolaylaşmış hatta ayırıcı tanı yapmak mümkün olmuştur. Birçok ülkede ikinci trimester US'si konjenital anomali taramasında rutindir. Bununla beraber prenatal iskelet displazisi tanısı üçüncü trimester ya da doğuma kadar gecikebilmektedir. Rutin US ile iskelet displazilerinin doğru prenatal teşhisi %40'a yaklaşmaktadır. Özellikle US'de yapılan ölçümler 5 persentil veya -2 standart sapma (SS) altında ise iskelet displazilerinden şüphelenilmelidir. Böyle bir şüphe uyandığında hasta ve ailesi iskelet displazileri konusunda tecrübe sahibi bir merkeze yönlendirilmelidirler.

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.

Gebeliğin sıklıkla daha ileri haftalarında saptanan iskelet displazileri genellikle daha hafif bir klinik ile karakterizedir. Bu hastalarda genellikle ağır solunum sıkıntısı beklenmez. Akondroplazi, spondiloepifizyeal displazi konjenita, bazı osteogenezis imperfekta formları örnek olarak verilebilir. Bu tür iskelet displazilerinde büyüme eğrileri 20. gebelik haftasına kadar normal giderken üçüncü trimesterde birden düşme gösterirler. Bunun nedeni bu hastalıkların çoğundaki defektin en çok üçüncü trimesterde aktif olan endokondral ossifikasyonda olmasındandır (kondensasyon veya daha önceki süreçlerde belirgin bir patoloji yoktur). Pek çok aile iskelet displazisi tanısının doğumda mı konduğunu bilmek isteyecektir. Bu nedenle ailelere genetik danışma sırasında bu konu ile ilgili açıklamalarda bulunmak faydalı olacaktır.

İskelet displazisinin erken saptanmasının birtakım avantajları vardır (kesin tanısı olsun veya olmasın). Bunlar arasında; hasta ve ailesinin farkındalık düzeylerini arttırarak duruma hazırlık yapmaları, gerekli konsültasyonların planlanması ve moleküler tanıya yönelik yeterli ve gerekli materyallerin elde edilmesi sayılabilir. Bu durum ölümcül olmayan ama yenidoğan döneminde ağır klinik ile karakterize bir iskelet displazisi durumunda özellikle önemlidir.

İntrauterin radyografiler günümüzde görüntü kalitesizliği, radyasyon riski ve yorum zorluğu nedeniyle tercih edilmemektedir. Vertebral bir patolojiden şüpheleniliyorsa fetal magnetik rezonans görüntüleme yüz anomalisi şüphesi varsa üç boyutlu US denenmelidir. Daha önce moleküler tanı almış etkilenmiş çocuk 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 analiz yapılabilir. Prenatal saptanmış tüm iskelet displazili fetüslerin klinik, radyolojik (radyografi ve US) ve mümkünse otopsi ile incelenmeleri (kıkırdak ve kemik histolojisi, patolojik bulgular) ve çalışmalar doğrultusunda planlanacak mole-

küler testlere yönelik biyolojik materyal (genomik DNA, fibroblast kültürü) elde edilmesi oldukça kritiktir. İndeks vaka ile beraber ebeveynlerin de DNA örnekleri mutlaka alınmalıdır. Bugün prenatal tanı kapsamında kullanılmakta olan US ve bazı maternal serum tarama testlerinin yanısıra maternal kan örneğinden bazı mendelyen hastalıkların test edildiği girişimsel olmayan yöntemler de (maternal kan örneğinden *cell-free* fetal DNA) kullanılmaya başlanmıştır. Birinci trimesterde kullanılan maternal kan örneğinden *cell-free* fetal DNA yöntemi özellikle kopya sayısı değişiklikleri olmak üzere anöploidilerin tespit edilmesinde faydalıdır. Anne kan örneğinden elde edilen fetal *cell-free* DNA fraksiyonunda *de novo FGFR3* mutasyonlarının (tanatoforik displazi) saptanması ile ilgili bildirilen raporlar bu teknolojinin gelecekte özellikle *de novo* mutasyonların neden olduğu otozomal dominant kalıtım gösteren iskelet displazilerinin teşhisinde kullanılabileceğine işaret etmektedir.

Sonuç olarak iskelet displazileri klinik ve genetik etiyoloji açısından oldukça heterojen bir grup hastalıktır. Ülkemizde akraba evliliklerinin sık görülmesi nedeniyle bu hastalık grubu orantısız boy kısılıkları arasında dikkate değer bir orana sahiptir. Bununla birlikte iskelet displazileri konusunda deneyim sahibi uzman ve merkez sayısının yeterli olmaması nedeniyle bu konuda bilgi ve tecrübe eksikliği yaşanmaktadır. Bu durum hastaların tanılarında gecikmeler yaşanmasına, artmış morbiditelere ve nedeni bilinmeyen bebek ölümlerine neden olabilmektedir. Bu nedenle hekimlerin özellikle şiddetli ya da orantısız boy kısılığı olan çocukların ayırıcı tanılar sırasında iskelet displazilerini göz önünde bulundurmaları, sık görülen iskelet displazileri ve bu displazilere eşlik edebilecek morbiditeler hakkında bilgi sahibi olmaları ve gerekli durumlarda tecrübe sahibi diğer merkezlerle iletişime geçmeleri hayati öneme sahiptir.

KAYNAKLAR

1. Auer-Grumbach M, Olschewski A, Papic' L, et al. Alterations in the ankyrin domain of TRPV4 cause congenital distal SMA, scapuloperoneal SMA and HMSN2C. *Nat Genet* 2010; 42: 160–164.
2. Bonafe L, Cormier-Daire V, Hall C, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. *Am J Med Genet A* 2015; doi: 10.1002/ajmg.a.37365.
3. Byers PH, Pyott SM. Recessively inherited forms of osteogenesis imperfecta. *Annu Rev Genet* 2012; 46: 475-497.

4. Cohn DH1, Apone S, Eyre DR, Starman BJ, Andreassen P, Charbonneau H, Nicholls AC, Pope FM, Byers PH. Substitution of cysteine for glycine within the carboxyl-terminal telopeptide of the alpha 1 chain of type I collagen produces mild osteogenesis imperfecta. *J Biol Chem.* 1988; 263: 14605-14607.
5. Eyre DR. Collagens and cartilage matrix homeostasis, *Clin Orthop* 2004; 427 (Suppl): S118–S122.
6. Fan HC, Blumenfeld YJ, Chitkara U, et al. Noninvasive diagnosis of fetal aneuploidy by shotgun sequencing DNA from maternal blood. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 16266-16271.
7. Geister KA, Camper SA. Advances in Skeletal Dysplasia Genetics. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2015; 16: 199-227.
8. Hall JG, Froster-Iskenius UG, Allanson JE. Handbook of normal physical measurements. Oxford: Oxford University Press, 1989.
9. Karsenty G. Transcriptional control of skeletogenesis, *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2008; 9:183–196.
10. Klag KA, Horton WA. Advances in treatment of achondroplasia and osteoarthritis. *Hum Mol Genet* 2015 pii: ddv419. [Epub ahead of print].
11. Krakow D, Rimoin DL. The skeletal dysplasias. *Genet Med* 2010; 12: 327-341.
12. Krakow D, Lachman RS, Rimoin DL. Guidelines for the prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasias. *Genet Med* 2009; 11: 127-133.
13. Kuivaniemi H, Tromp G, Prockop DJ: Mutations in fibrillar collagens (types I, II, III, and XI), fibril-associated collagen (type IX), and network-forming collagen (type X) cause a spectrum of diseases of bone, cartilage, and blood vessels, *Hum Mutat* 1997; 9: 300–315.
14. Lachman RS. Taybi and Lachman's Radiology of syndromes metabolic disorders and skeletal dysplasias, 5th edition, Elsevier, Philadelphia, PA, USA, 2007.
15. Laine C.M., Joeng K.S., Campeau P.M., et al. WNT1 mutations in early-onset osteoporosis and osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 2013; 368: 1809-1816.
16. Marini JC, Forlino A, Cabral WA, et al., Consortium for osteogenesis imperfecta mutations in the helical domain of type I collagen: regions rich in lethal mutations align with collagen binding sites for integrins and proteoglycans. *Hum Mutat.* 2007; 28: 209-221.
17. Michigami T. Current understanding on the molecular basis of chondrogenesis. *Clin Pediatr Endocrinol* 2014; 23: 1-8. doi: 10.1292/cpe.23.1.
18. Mortier GR. The diagnosis of skeletal dysplasias: a multidisciplinary approach. *Eur J Radiol* 2001; 40: 161-167.
19. Rimoin DL, Cohn D, Krakow D, Wilcox W, Lachman RS, Alanay Y. The skeletal dysplasias: Clinical-Molecular correlations. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1117: 302-309.

20. Rimoin DL, Sillence DO. Chondro-osseous morphology and biochemistry in the skeletal dysplasias, *Birth Defects Orig Artic Ser* 1981; 17: 249–265.
21. Saito H, Sekizawa A, Morimoto T, et al. Prenatal DNA diagnosis of a single-gene disorder from maternal plasma. *Lancet* 2000; 356: 1170.
22. Spranger JW, Brill PW, Nishimura G, Superti-Furga A, Unger S (ed). *Bone dysplasias An Atlas of Genetic Disorders of Skeletal Development* (3rd ed). Oxford University Press, 2012: 10-18.
23. Superti-Furga A, Bonafe L, Rimoin DL. Molecular-pathogenetic classification of genetic disorders of the skeleton. *Am J Med Genet* 2001; 106: 282–293.

BAĞ DOKUSUNUN KALITSAL GENETİK HASTALIKLARI - 1

Dr. Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER*

Kalıtsal bağ dokusu hastalıkları özellikle cilt, göz, kas-iskelet, kardiyovasküler ve pulmoner sistemlerin etkilendiği multisistemik tutulum ile karakterizedirler. Hastalara klinik yaklaşımda ayrıntılı öykü ve semptom sorgulaması ile ayrıntılı fizik muayene esastır. Hastaların klinik değerlendirmeleri sırasında özellikle dismorfik yüz bulguları, kardiyak üfürüm varlığı, anormal vücut proporsiyonu, eklem ve cilt bulguları üzerinde durulmalıdır. Multisistemik tutulum nedeniyle hastalara multidisipliner yaklaşım esastır. Bu hastalıklar kalıtsal olmalarının yanı sıra kronik seyirli olup hastalarda fiziksel etkilenme ve yetersizliklere yol açarlar. Osteoartrit, osteoporozis, aortik anevrizma, inme, amfizem ve erken yaşlanma gibi yaygın sağlık sorunlarına neden olabilirler. Bu nedenle önemli bir morbidite ve mortalite sebebidirler.

Kalıtsal bağ dokusu hastalıkları bağ dokusunun önemli bir bileşeni olan ekstrasellüler matriksin oluşum ve/veya homeostazındaki bozukluklardan kaynaklanır. Günümüzde kalıtsal bağ dokusu hastalıkları etkilenen bağ dokusu içeriğine göre kollajenopatiler ve elastinopatiler olmak üzere iki esas gruba ayrılır. Bununla beraber özellikle son yıllarda biraz daha iyi anlaşılmaya başlanan ve aslında uzun süredir klinikte karşılaştığımız linkeropati grubu da kalıtsal bağ dokusu hastalıkları arasında yer almaktadır. Kollajenopatiler arasında en sıklıkla Ehlers-Danlos sendromu, osteogeneis imperfekta ve bazı kondrodisplaziler; elastinopatiler grubunda ise en sıklıkla Marfan sendromu ve ilişkili bozukluklar ve kutis laksa sendromları karşımıza çıkmaktadır. Bu yazıda klinikte en sıklıkla karşılaştığımız Ehlers-Danlos sendromu, Osteogeneis İmperfekta, Stickler sendromu, Marfan sendromu ve Kutis laksa sendromları hakkında bilgi verilecektir.

* Pediatri Doçenti, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı

Ehlers-Danlos Sendromu

Ehlers-Danlos sendromu (EDS) klinik bulgular ve genetik etiyoloji açısından heterojen bir gruptur. Klasik bulguları arasında; eklem hipermobilitesi, cilt hiperekstansibilitesi, anormal yara yeri iyileşmesi ve doku kırılganlığı yer alır. Bu tanısal ve “klasik” özelliklerin olmadığı durumlarda EDS tanısı gözden kaçırılabilir. EDS insidansı 1/5000 canlı doğum olarak bildirilmektedir.

Etiyoloji

EDS etiyolojisinde *COL5A1/COL5A2* (MIM 120215/ MIM 120190), *COL1A1* (MIM 120150), *TNX-B* (MIM 600985), *COL1A2* (MIM 120160), *COL3A1* (MIM 120180), *PLOD1* (MIM 153454), *CHST14* (MIM 608429), *SLC39A13* (MIM 608735), *ZNF469* (MIM 612078), *PRDM5* (MIM 614161) veya *ADAMTS2* (MIM 604539) gibi çeşitli gen mutasyonları yer alır.

Patogenezi

EDS klasik tip en sık görülen alt tiptir. Etiyolojide *COL5A1*, *COL5A2*, *COL5A3* ve *COL1A1* mutasyonları yer alır. EDS klasik tip hastalarının %90’ında kollajen tip V mutasyonları saptanır. Kollajen tip V diğer fibriller kollajenlere göre vücudumuzda daha az miktarda üretilir fakat oldukça yaygın bulunur (cilt, tendon, kemik, kornea, plasenta ve fetal membranlar). EDS hipermobilité tipinin genetik etiyolojisi ve etiyopatogenezi büyük oranda bilinmemektedir. Az sayıda hastada tenascin-X haployetmezliği gösterilmiştir. *COL3A1* mutasyonlarının da EDS hipermobilité tipine neden olabileceği bilinmektedir. EDS vasküler tip *COL3A1* mutasyonlarından kaynaklanır. Büyük elastik arterlerdeki tunika media tabakasındaki normal kollajen tip III miktarı azalmıştır. Bunun sonucunda büyük kan damarlarında anevrizma, spontan vasküler yırtıklar, disseksiyon ve arteriyovenöz fistül gibi anomalilerin gelişme riski ve iç organlarda erken yaşlarda rüptür riski vardır.

EDS kifoskolyotik tip lizil hidroksilaz 1 (*LHI*) veya *PLOD1* eksikliğinden kaynaklanır ve moleküler etiyolojinin aydınlatıldığı ilk EDS alt tipi olması nedeniyle tarihi bir öneme sahiptir. Proteoglikan biyosentez yolağında yer alan bazı enzim defekteri sonucunda da EDS spektrumuna benzer bulgular-

la karakterize fenotipler görülebilir. *CHST14*, *B4GALT7* ve *B3GALT6* mutasyonları örnek olarak verilebilir. Bir çinko transport molekülünü kodlayan *SLC39A13* mutasyonları EDS spondilokeirodisplastik tipine yol açar. Bir endoplazmik retikulum (ER) proteinini kodlayan FKBP14 geninin homozigot mutasyonları nadir görülen EDS alt tipine neden olurlar. Tip I prokollajen N-terminal propeptidinin kesilmesini etkileyen defektler EDS *arthrochalasia* veya *dermatosparaxis* tipine neden olurlar. Kollajen tip I üçlü heliks yapının N-terminal ucunun 85 amino asit uzunluğu içinde kalan bölgede meydana gelen mutasyonlar EDS/Oİ fenotipine neden olurlar. Bu hastalarda kemik kırıklarına yatkınlık, cilt ve eklem bulguları vardır.

Klinik Bulgular

EDS'nin eklem hipermobilitesi, cilt laksitesi ve doku kırılganlığı olmak üzere üç ana klinik bulgusu vardır. Diğer klinik bulgular arasında; gecikmiş yara yeri iyileşmesi, atrofik yara izleri, kolay morarma ve yumuşak bağ doku frajilitesi yer alır. Yaralar görünüm benzerliği nedeniyle "sigara kağıdı izi" olarak adlandırılırlar. Yara izleri sıklıkla diz, dirsek, bacak, alın ve çenede izlenir. Doğum sırasında tek veya iki taraflı kalça dislokasyonu olabilir. Musküler hipotoni nedeniyle motor gelişim basamaklarında gecikme görülebilir. Cilt hiperekstansibilitesi EDS vasküler tip hariç bütün EDS alt tipleri için karakteristiktir.

Kutis laksa sendromlarındaki cilt bulgularının aksine EDS'de cilt hiperelastiktir. Cilt çekildiğinde kolayca uzar ve bırakıldığında geriye döner. Cilt genellikle çok yumuşaktır ve kadifemsi bir dokunuşa sahiptir. EDS vasküler tipte cilt ince ve transparan görünümde olup göğüs, karın ve ekstremitelerin üzerindeki venöz yapılar görünür haldedir. Geç yürüme ve eklem hipermobilitesi, anormal morarma ve kanama, doku kırılganlığı, atrofik iz veya cilt hiperekstansibilitesi, semptomatik eklem hipermobilitesi ($\pm$ eklem dislokasyonu), açıklanamayan damar yırtılmaları veya diseksiyonu ve iç organlarda yırtılma bulgularından bir veya daha fazlası ile başvuran hastaların ayırıcı tanılarında EDS mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. EDS'de eklem hipermobilitesi genellikle jeneralizedir ve şiddeti değişkendir. Bu bulgunun değerlendirilmesinde Beighton skorlaması kullanılır (**Tablo I**). Beş ve üzerindeki skorlar hipermobilitayı tanımlar.

Tablo 1. Eklem mobilitesinin değerlendirilmesinde kullanılan Beighton skorlaması

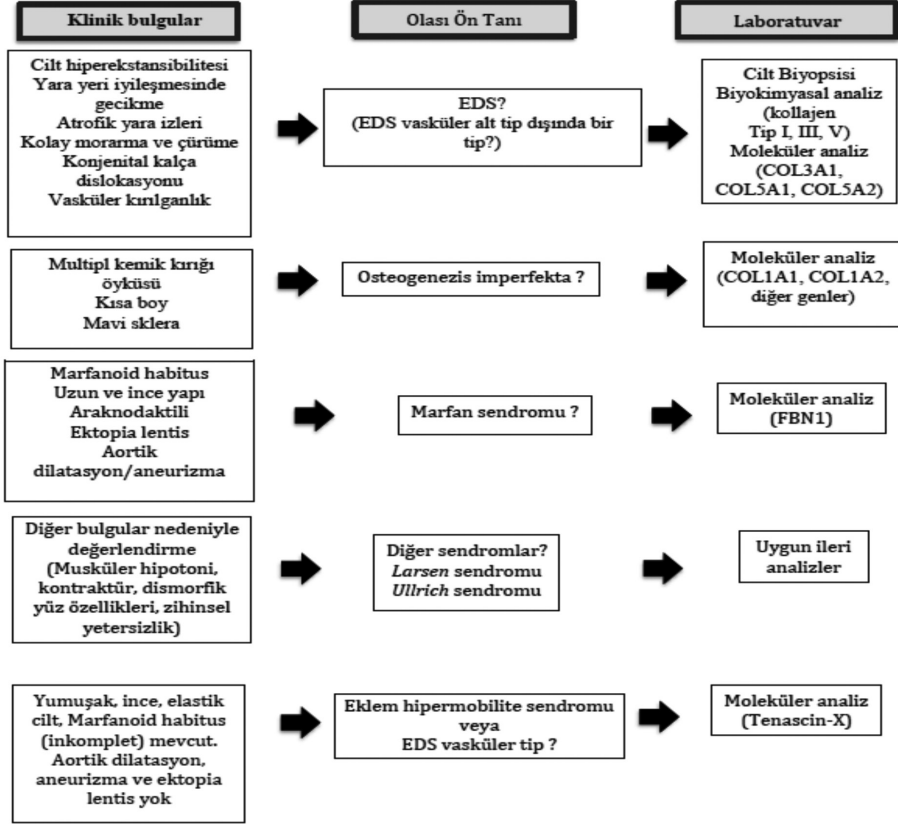
Eklem bulgusu	Yok	Var	
		Ünilateral	Bilateral
5. parmağın >90° pasif dorsal fleksiyonu	0	1	2
Baş parmağın önkola pasif fleksiyonu	0	1	2
Dirseğin >10° hiperekstansiyonu	0	1	2
Dizin >10° hiperekstansiyonu	0	1	2
Gövdenin, dizler tam ekstansiyonda olacak ve avuç içi yere değecek şekilde öne doğru fleksiyonu	0	1	1

Osteogenezis imperfekta tip I, Marfan sendromu, Loeys-dietz sendromu tip 1-5, arteriyel tortuosite sendromu ve kutis laksa sendromlarında da eklem hiper mobilitesi saptanabilir. Eklem hiper mobilité bulgusuna klinik yaklaşım **Şekil 1**'de gösterilmiştir.

Tanı

Ayrıntılı bir öykü ve semptom sorgulaması ile ayrıntılı fizik muayene sonucunda hastaların çoğuna tanı konulabilir. Bununla beraber bazı EDS alt tiplerinde altrayapısal incelemeler, biyokimyasal ve/veya moleküler çalışmalar gerekebilir. EDS klasik tip tanı kriterleri arasında major ve minör kriterler yer alır. Majör kriterler; cilt hiperekstansibilitesi, genişlemiş atrofik yara izleri, eklem hiper mobilitesi ve pozitif aile öyküsünden oluşur. Bu kriterlerden üçünün farklı kombinasyonları EDS tanısı için oldukça anlamlıdır.

Minör kriterler arasında; yumuşak ve kadifemsi cilt, *molluscoid* psödotümörler, subkutanöz sferoidler, eklem hiper mobilitesi komplikasyonu, kas hipotonisi veya motor gelişim basamaklarında gecikme, kolay morarma, cilt ekstan-sibilitesi ve kırılğanlığı ve cerrahi komplikasyonlar yer alır. Tek başına minör kriter varlığı EDS tanısı için yeterli değildir. Hastada tanı olarak EDS'nin düşünülmesi durumunda öncelikli olarak diğer EDS alt tipleri ile ardından diğer kalıtsal bağ dokusu hastalıkları ile ayırıcı tanı yapılması faydalı olacaktır.



Şekil 1. Eklem hipermobilité bulgusuna klinik yaklaşım.

Sınıflandırma

EDS ile ilgili ilk sınıflandırma 1988 yılında Berlin Nozolojisi adı altında yapılmıştır. Bu sınıflandırma 1997 yılında *Villefranche* Nozolojisi adı altında tekrar gözden geçirilmiştir. Buna göre EDS'nin 6 alt tipi bulunmaktadır (**Tablo II**). Özellikle son 10 yıl içinde ekstrasellüler matriste yer alan bazı kollajen dışı proteinlerin, sinyal yollarının ve hücre içi trafiğinin de EDS etiolojisinde rol oynadığının ortaya çıkarılmasıyla kalıtsal bağ dokusu hastalıkları daha iyi anlaşılmağa başlanmıştır. Yaşanan gelişmeler bugün kullanımda olan güncel nozolojinin genişletilmesi gerekliliğini de gözler önüne sermiştir. Kullanıma geçirilmesi önerilen güncel EDS Nozolojisi **Tablo III**'te gösterilmiştir.

Tablo II. EDS Villefranche sınıflandırması

EDS tipi	Majör kriter	Minör kriter	Gen
Klasik Otozomal dominant MIM#130000, #130010	<u>Cilt hiperekstansibilitesi,</u> <u>geniş atrofik yara izleri*</u> , eklem hipermobilitesi	Düz, yumuşak, kadifemsi cilt, <u>molluscoid</u> psödötümörler, subkutanöz sferoidler, eklem hipermobilitate komplikasyonları (burkulma, dislokasyon/ sublüksasyon, pes planus)	COL5A1 COL5A2
Hipermobilitate Otozomal dominant MIM #130020	Cilt tutulumu (hiperekstansibilite ve/veya yumuşak kadifemsi cilt), jeneralize eklem hipermobilitesi	Tekrar eden eklem dislokasyonları, <u>kronik eklem ve ekstremitte ağrısı</u> , pozitif aile öyküsü	?
Vasküler Otozomal dominant MIM#130050	İnce, translüsan cilt. <u>Arteriyel, intestinal, uterus kırılganlığı veya yırtılması yaygın morarma</u> ve karakteristik yüz görünümü	<u>Akrogeria</u> , küçük eklemlerde hipermobilitate, tendon ve kas yırtılması, pes equino varus deformitesi, erken başlangıçlı varikoz venler, arteriovenöz karotid-kavernöz sinüs fistül, <u>pnömotoraks</u> , <u>pnömohemotoraks</u> , gingival çekintiler, pozitif aile öyküsü, <u>yakın akraba(lar)da ani ölüm</u>	COL3A1
Kifoskolyotik Otozomal resesif MIM#225400	Jeneralize eklem hipermobilitesi, doğumda şiddetli hipotoni, <u>doğumda skolyoz (ilerleyici), skleral kırılganlık, oküler globun yırtılması</u>	Doku kırılganlığı, kolay morarma, arteriyel yırtılma, Marfanoid habitus, mikrokornea, radyolojik olarak belirgin osteopeni, aile öyküsü	PLOD1
<i>Arthrochalasia</i> Otozomal dominant MIM#130060	Şiddetli jeneralize eklem hipermobilitesi, tekrar eden sublüksasyonlar, <u>konjenital iki taraf kalça dislokasyonu</u>	Cilt hiperekstansibilitesi, doku kırılganlığı, atrofik yara izleri, kolay morarma, kas hipotonisi, kifoskolyoz, radyolojik olarak hafif osteopeni	COL1A1, COL1A2
<i>Dermatosparaxis</i> Otozomal resesif MIM#225410	<u>Şiddetli cilt kırılganlığı</u> , ciltte sarkma, <u>fazla cilt katlantıları</u>	Yumuşak cilt, kolay morarma, <u>erken fetal membran rüptürü</u> , <u>büyük fıtıklar</u>	ADAMTS2

*EDS alt tipi için ayırt edici olan klinik özelliklerin altları çizilmiştir.

Tablo III. EDS sınıflandırması

EDS alt tipi	Gen	Protein	Kalıtım paterni
Klasik	COL5A1/COL5A2	Prokollajen tip V	OD
	COL1A1	Prokollajen tip I	OD
	TNX-B	Tenascin-X	OR
Kardiyak/valvuler	COL1A2	$\alpha 2(I)$ kollajen zinciri	OR
Hipermobilite	?	?	OD
	TNX-B	Tenascin-X	?
Vasküler	COL3A1	Prokollajen tip III	OD
Vasküler benzeri	COL1A1	Prokollajen tip I (R-C)	OD
Kifoskolyotik	PLOD1	Lysyl hydroxylase-1	OR
Muskulokontraktürel	CHST14	Dermatan-4-sulfotransferase-1	OR
Spondilokeirodisplastik	SLC39A13	ZIP13	OR
<i>Brittle cornea sendromu</i>	ZNF469	ZNF469	OR
	PRDM5	PRDM5	OR
<i>Arthrochalasis</i>	COL1A1/ COL1A2	Prokollajen tip I (N-propeptide kesilme bölgesi delesyonu)	OD
EDS/OI <i>overlap</i>	COL1A1/ COL1A2	(N-propeptide kesilme'de gecikme)	OD
<i>Dermatosparaxis</i>	ADAMTS2	Prokollajen-I-N-proteinase	OR

Villefranche Nozolojisi Kapsamında Yer Alan EDS Alt Tipleri

Klasik Tip (EDS Tip I ve II)

En sık görülen EDS alt tiplerindendir. Hastaların özgeçmişlerinden; erken membran rüptürü öyküsü, cilt hiperekstansibilitesi ve doku fragilitesi nedeniyle prematür doğum öyküsü mutlaka sorgulanmalıdır. Diğer klinik bulgular arasında; yumuşak ve kadifemsi cilt, kolay morarma, jeneralize ve şiddetli eklem hiper-mobilitesi, skolyoz ve mitral kapak prolapsusu yer alır. Küçük kesi ve yaralanmalar sonrasında geniş ve atrofik iz gelişimi anahtar bir dermatolojik bulgudur. Karakteristik yüz bulguları arasında; epikantal katlantı, göz kapağı cildinin fazla olması, alında bir veya daha fazla geniş yara izi ve prematür yaşlı görünüm yer alır. Yüz soluktur. EDS hiper-mobilite alt tipinden cilt bulgularının daha ağır olması ile ayırt edilebilir. Hastalarda travma sonrası veya travma olmadan kolay morarma başvuru semptomu olabilir. Tanı; cilt hiperekstansibilitesi, geniş atrofik yara izleri ve eklem hiper-mobilitesi bulgularını gerektirir. Diğer kutanöz bulgular arasında basınca maruz kalan yerlerde meydana gelen *molluscoid* psödodümoral lezyonlar yer alır. Hastalarda yaşam beklentisi kısalmamıştır.

Hiper-mobilite Tipi (EDS Tip III)

Bu EDS alt tipinin klinik tanımı ve nozolojik sınıflandırması hâlâ net değildir. Genetik etiyoloji büyük oranda bilinmemektedir. Tanı kriterleri arasında jeneralize eklem hiper-mobilitesi ve cilt bulguları yer alır. Cilt hiperekstansibilitesi vardır. Bunun yanı sıra cilt dokunuşu kadifemsi ve yumuşaktır. Cilt bulguları EDS klasik tipe göre daha hafiftir.

Bu bulguların varlığı EDS hiper-mobilite tipini ‘Ailesel eklem hiper-mobilite sendromu’ndan ayırmada oldukça faydalıdır (**Tablo IV**). Eklem hiper-mobilitesinin varlığı ve şiddeti *Beighton* hiper-mobilite skorlaması ile değerlendirilir. Eklem hiper-mobilitesi tipik olarak erken çocukluk dönemlerinden itibaren vardır. Kas hipotonisitesi ile beraber motor gelişim basamaklarda gecikme görülebilir. İlerleyen yaşlarda hiper-mobilite sıklıkla yaygın kronik ağrı ve ağır fiziksel engele neden olabilir. Sıklıkla eklemlerde dejenerasyon gelişir. EDS’nin bu alt tipinin neden kadınlarda daha sık görüldüğünün sebebi henüz bilinmemektedir.

Tablo IV. Eklem hipermobilitesi sendromu tanı kriterleri

Majör kriterler	Minör kriterler
• Beighton skor $\geq 4/9$ • En az dört eklemde en az 3 ay süren eklem ağrısı	• Beighton skor 1-3 • Eklem ağrısı 1-3 eklem • Eklem dislokasyonu öyküsü • Yumuşak doku lezyonları >3 • Marfanoid habitus • Ciltte stria, hiperelastisite veya yara izleri • Aşağı eğimli palpebral aralık, göz kapaklarında laksite, miyopi • Varikoz damarlar, fıtık ve viseral prolapsus öyküsü

Tanı için; her iki major veya bir major iki minor veya 4 minör kriter olmalıdır.

Vasküler Tip (EDS Tip IV)

En şiddetli EDS alt tipi olup etiyolojide *COL3A1* mutasyonları yer alır. Bu hastalarda ciltte morluk en sık başvuru şikayetidir. Hayatı tehdit eden komplikasyonlar gelişebilir. Uterus ve barsaklar gibi iç organlarda spontan rüptür riski belirgin şekilde artmıştır. En sık olarak barsak, kolon ve uterus risk altındadır. Bayanlarda gebelik oldukça risklidir. Akciğer bulguları arasında; tekrar eden hemoptizi, spontan pnömotoraks, bül veya bleb oluşumu sayılabilir. Yüz bulguları oldukça karakteristiktir. Hastalarda göz çevresindeki adipoz dokunun eksikliği nedeniyle gözler belirgindir. Burun ince ve kanca şeklindedir. Bunların yanı sıra; küçük dudaklar, kulak memesinin olmaması, akrogerik görünüm, uzun yüz ve belirgin yüz kemikleri ve yanaklarda çökme bulguları vardır. Erken başvuru bulguları arasında; erken membran rüptürü, konjenital pes ekino varus deformitesi, konjenital kalça dislokasyonu, inguinal fıtık, tekrar eden eklem dislokasyonları ve şiddetli varis gelişimi sayılabilir. EDS klasik tipten farklı olarak bu hastalarda deri ince, kırılğan ve translüsen olmasına rağmen hiperelastik değildir. Cilt hiperelastisitesi ve eklem hipermobilitesi EDS vasküler tipte çok belirgin değildir. Ayrıca eklem hipermobilitesi eklemle sınırlıdır. Ailevi EDS vasküler tip vakalarının büyük çoğunluğu otozomal dominant kalıtım gösterse de resesif geçiş de bildirilmiştir.

Kifoskolyozis Tip (EDS Tip VI)

Klasik EDS bulgularına ek olarak doğumdan hemen sonra dikkati çeken ağır musküler hipotoni, ilerleyici kifoskolyoz, marfanoid habitus, osteopeni ve nadiren de olsa büyük damarların veya göz küresinin rüptürü ile karakterizedir. Etiyolojide homozigot veya birleşik heterozigot *PLOD1* mutasyonları sorumludur. Otozomal resesif olarak kalıtılır. Bu hastaların çoğunda *kollajen lizil hidroksilaz* aktivitesi defektif iken az sayıda bir hastada normaldir. Bu tip EDS biyokimyasal düzeyde ilk çözüme kavuşturulan ve kollajen biyosentezi ile ilişkilendirilen insanlardaki ilk hastalıktır. Doğumda uzun boy, düşük el bileği, musküler hipotoni ve kifoskolyoz bulgularının saptanması durumunda EDS kifoskolyoz tip mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

Arthrochalasia Tip (EDS Tip VIIA, VIIB)

Erken başlangıçlı konjenital kalça dislokasyonu, ağır eklem laksitesi, özellikle kalça olmak üzere büyük ve küçük eklemlerde tekrar eden subluksasyonlar, hafif cilt tutulumu bulguları bu alt tipi diğer EDS alt tiplerinden ayırır. Ciltte hiperelastisite bulgusu hafiftir. Bu hastalarda sık kırık öyküsü olabilir ve bu nedenle osteogenezis imperfekta ile fenotipik bir örtüşme olabilir. Etiyolojide *COL1A1* veya *COL1A2* mutasyonları yer alır.

Dermatosparaxis Tip (EDS Tip VIIC)

Bu EDS alt tipinde cilt kollajenden zengin diğer dokulara (tendon, kan damarları, kemik ve kırıkda) göre çok daha ağır etkilenmiştir. Gevşek ve kırılğan bir cilt, fitık ve dismorfik yüz bulguları vardır. Otozomal resesif kalıtım gösterir ve *prokollajen N-terminal proteinaz* defektine neden olan *ADAMTS2* genindeki mutasyonlara bağlıdır. Bu durum kollajen fibrillerindeki morfolojik değişikliklerle korelasyon içindedir.

Villefranche Nozolojisi Kapsamında Yer Almayan EDS Alt Tipleri

Ailevi Eklem Hipermobilité Sendromu (EDS XI; Ailevi Eklem Instabilite Sendromu, Artiküler Hipermobilité Sendromu)

Hastalarda belirgin eklem laksitesi vardır. Cilt hiperekstansibilitesi ve atrofik yara izleri bulunmaz. Bu yönleri ile EDS klasik tipten farklıdır. Cilt bulguları olmaması nedeniyle aslında EDS'den farklı bir antitedir. Daha önceden EDS

tip XI olarak adlandırılan ailesel eklem laksite sendromunun genetik etiyo-lojisi henüz bilinmemektedir. Otozomal dominant geçiş gösterdiği yönünde düşünceler vardır.

Arteriyel Rüptüre Yatkınlık Yaratan EDS-Klasik Vasküler Benzeri Form

EDS klasik alt tip ile uyumlu bulguları olan bir grup hastada kollajen tip I'de $\text{pro}\alpha 1(\text{I})$ zincirinde arjininin sistein ile yer değiştirdiği ($\text{R} \rightarrow \text{C}$) mutasyon gösterilmiştir. Bu hastalarda EDS klasik tipinde beklenen klinik bulgulara ek olarak erişkin yaşlarda arteriyel rüptüre yatkınlık söz konusudur.

Kardiyak Valvüler Tip

Çok nadir bir EDS alt tipidir. Tipik olarak cilt ve eklem tutulumu vardır. Bu nedenle EDS klasik tipe benzer. Özellikle erişkin yaşlarda kalp kapağı tutulumu için artmış risk söz konusudur. Hastaların ekokardiyografi ile izlemi önerilmektedir. Otozomal resesif kalıtım gösterilmiştir.

Moleküler defekt; homozigot veya heterozigot *COL1A2 null* mutasyonlarından kaynaklanan $\text{pro}\alpha 2(\text{I})$ kollajen zincirlerinin tamamen eksikliğidir. Osteogenezis imperfekta'dan farklı olarak iskelet bulguları görülmez. Çocukluk çağıının EDS hipermobilitate tipinin hafif formlarıyla klinik örtüşme gösterebilir.

Tenascin X Eksikliği

TNXB'de homozigot mutasyonlar EDS fenotipine benzer bir fenotipe yol açarlar. Otozomal resesif kalıtım söz konusudur. Hastalarda eklem hiper-mobilitesi, cilt hiperekstansibilitesi, kolay morarma, uterus ve vajinal prolapsus görülür. Atrofik yara izi görülmez. Postpartum kanama riski artmıştır. Heterozigot *TNXB* mutasyonları özellikle kadınlarda EDS hipermobilitate tipi ile ilişkili bulunmuştur.

EDS-Osteogenezis İmperfekta Fenotipi

Kollajen üçlü heliksin $\alpha 1(\text{I})$ veya $\alpha 2(\text{I})$ 'nin N-terminal bölgesindeki defektler bu fenotipe yol açarlar. Bu hastalarda eklem hipermobilitesi, cilt hiperekstansibilitesi, hafif atrofik yara yeri iyileşmesi, kolay morarma, değişimsen derecelerde kemik kırılabilirliği, kısa boy ve mavi sklera saptanır. Bazı hastalarda vasküler kırılabilirliğe işaret eden kanama problemleri görülebilir.

EDS ve Periodontit Bulgularının Beraber İzlendiği EDS Varyantı

Bu hastalarda gingival çekilme, periodontit, kalıcı dişlerin erken kaybedilmesi ve üçüncü dekatta alveolar kemik resorpsiyonu gibi şiddetli diş bulguları vardır. Diş bulgularının yanı sıra; atrofik yara izleri, göbek fıtığı, araknodaktili ve eklem hiper mobilitesi saptanabilir. Genetik etiyoloji henüz bilinmemekle beraber lokus heterojenitesinin olduğu düşünülmektedir.

Muskulokontraktürel Tip 1

Bu EDS alt tipi genel olarak bağ dokusu fragilitesi, cilt, eklem ve iç organlarda çeşitli bulgular, dismorfik yüz özellikleri, gelişme geriliği, baş ve diğer parmaklarda konjenital kontraktürler ve bazı konjenital malformasyonlar ile karakterizedir. Etiyolojide *CHST14* mutasyonları yer alır.

Muskulokontraktürel Tip 2

Bu EDS alt tipi eklem dislokasyonu ve deformitesi, kırılabilir cilt özellikleri, cilt hiperekstansibilitesi, atrofik yara izleri, kolay morarma, kas hipoplazisi, kaba motor gelişim basamaklarında gecikme, dismorfik yüz bulguları, araknodaktili, pes ekino varus deformitesi, inguinal fıtık ve baş parmakta adduksiyon gibi bulgularla karakterizedir. Etiyolojide dermatan sülfat biyosentezi sırasında D-glukuronik asidi L-idüronik aside çeviren dermatan sülfat epimeraz defektleri yer alır.

İlerleyici Kifoskolyoz, Miyopati ve İşitme Kaybı İle Karakterize EDS

Bu EDS alt tipi; doğumda ağır hipotoni ve zayıflık, cilt hiperekstansibilitesi, eklem laksitesi, şiddetli ilerleyici skolyoz, sensörinöral işitme kaybı, miyopati ve vasküler diseksiyon ile karakterizedir. Etiyolojide *FKBP14* mutasyonları yer alır.

Kırılabilir (Brittle) Kornea Sendromu Tip 1

Mavi sklera, korneal yırtılma, keratokonus/keratoglobus, cilt hiperekstansibilitesi ve eklem hiper mobilitesi ile karakterizedir. Otozomal resesif kalıtım gösterir. Etiyolojide *ZNF469* mutasyonları yer alır.

Kırılabilir (Brittle) Kornea Sendromu Tip 2

Korneal yırtılma, mikrokornea, kornea plana, keratokonus/keratoglobus ve miyopi gibi göz bulgularının yanı sıra cilt hiperekstansibilitesi, kolay morarma,

lokalize eklem hipermobilitesi, pektus ekskavatum, skolyoz, mitral kapak prolapsusu ve işitme kaybı (iletim ve sensörinöral tip) ile karakterizedir. Otozomal resesif kalıtım gösteren bu alt tipin etiyolojisinde *PRDM5* mutasyonları yer alır.

Spondilokeirodisplastik Tip

Son zamanlarda tanımlanmış bir EDS alt tipidir. Muskulokontraktürel tip ile fenotipik benzerlik gösterir. Cilt ince ve kolay moraran özelliktedir. Bunun yanı sıra cilt hiperekstansibilitesi vardır. Küçük eklemlerde hipermobilité ve kontraktür gelişimi, belirgin gözler ve mavi sklera ile karakterizedir. Avuç içinde kırışıklık, tenar kaslarda atrofi ve parmaklarda distale doğru incelleme saptanır. Hastalarda kısa boy, platispondili, osteopeni ve geniş metafizlerle karakterize iskelet displazisi bulguları olabilir. Etiyolojide *SLC39A13* mutasyonları yer alır.

Progeroid Tip 1

B4GALT7 defekti EDS'de görülenlere benzer cilt bulgularının yanı sıra progeroid görünüm, kırışık yüz, kıvrıkcık ve ince telli saç ve periodontit ile karakterize bir fenotipe neden olur. Proteoglikan biyosentez defekti ile ilişkilendirilmiş ilk EDS alt tipidir. Gelişme geriliği, boy kısalığı, kraniyofasiyal orantısızlık, jeneralize osteopeni, defektif yara yeri iyileşmesi, eklem hipermobilitesi, hipotoni, gevşek ama elastik cilt bulguları tipiktir.

Progeroid Tip 2

Spondiloeipimetafizyel displazi, eklem laksitesi tip 1 olarak da adlandırılır. Enzim defektinde; EDS'de görülenlere benzer cilt bulgularının (ciltte hiperekstansibilite, gecikmiş yara yeri iyileşmesi, eklem laksitesi) yanı sıra şiddetli osteoporozis, orantısız boy kısalığı, gelişme geriliği, progeroid yüz görünümü, kraniyofasiyal orantısızlık, kas hipotonisi, kemik kırılabilirliği, şiddetli kifoskolyoz ve ilerleyici kontraktür ile karakterize bir fenotipe neden olur. Etiyolojide *B3GALT6* enzim defektleri yer alır. Otozomal resesif kalıttır.

EDS Varyantı Periventriküler Heterotopia

Periventriküler heterotopia klinik ve genetik etiyoloji açısından heterojen bir grup nöronal migrasyon defektidir. *Filamin A* mutasyonları klasik X'e bağlı kalıtım gösteren bilateral periventriküler nodüler heterotopiyadan sorumludur.

EDS klinik bulguları ile birlikte bilateral periventriküler nodüler heterotopisi olan atipik hastalar tanımlanmıştır. Bu hastalarda eklem hipermobilitesi, cilt hiperekstansibilitesi, geniş atrofik yara izleri ve erken erişkin dönemde aorta dilatasyonu gelişimi bildirilmiştir.

Oksipital Boynuz Sendromu (EDS tip IX)

Trapezius ve sternokleidomastoid kasın oksipital kemiğe bağlandıkları yerde karakteristik kama şeklindeki kalsifikasyonlar tanı koydurur. Bu lezyonlar klinik olarak palpe edilebilir veya radyolojik olarak kafa grafilerinde görümlenebilirler. Hastalarda; cilt ve eklem laksitesi, mesane divertikülü, inguinal fıtık ve vasküler tortuosite görümlenebilir. Kolay morarma veya cilt kırılğanlığı yoktur. Serum bakır ve seruloplazmin konsantrasyonları düşüktür. Hastaların %95'inden fazlasında *ATP7A*'da mutasyon saptanır. X'e bağılı kalıtım gösterir.

RIN2 Mutasyonları

Şiddetli ve ilerleyici skolyoz, yüzde ilerleyici kabalaşma, gingival hipertrofi, seyrek saç, cilt ve eklem hiperlaksitesi ile karakterizedir. Etiyolojide *RIN2* mutasyonları yer alır. *RIN2* erken endositozda görevli *Ras* ve *Rab interactor-2*'yi kodlayan bir gendir.

Laboratuvar Bulguları

Hastaların tanısall değerlendirmeleri sırasında özellikle bazı alt tiplere yönelik ultrastrüktürel, biyokimyasal ve moleküler analizler planlanabilir.

Ultrayapısal incelemeler

Ciltten alınan örneğin elektron mikroskopisi altında incelenmesine dayanır. Bu yöntemin kullanılmasıyla kollajen fibrillerindeki anormallikler tespit edilebilir. Sadece EDS *dermatosparaxis* alt tipinde kollajen fibrillerin yapısının patognomonik bir görüntüsü vardır. Burada fibril yapılarının kesitsel örneklerinde normal sirküler görünüm izlenmez, onun yerine hiyeroglif bir görünüm vardır.

Fibroblast Kültürü ve Biyokimyasal Analizler İçin Cilt Biyopsisi

EDS'nin laboratuvar tanısında ilk basamak cilt biyopsisi ile alınan örnekten fibroblast kültürü oluşturmak olabilir. Kollajen tip I, tip III ve tip V'in protein

dayalı analizleri sodyum dodesil sülfat (SDS)-poliakrilamid jel elektroforez aracılığıyla bu kollajen proteinlerinin miktar veya kalitesindeki yetersizliklerin tespit edilmesine dayanır. Kollajen tip III'ün biyokimyasal analizi EDS vasküler tip teşhisi için oldukça duyarlıdır. Bu yöntemin kullanılmasıyla hastaların %95'inden fazlasında kollajen tip III proteinlerindeki yapısal değişiklikler tespit edilebilir. Bununla beraber *COL3A1 null* mutasyonları kollajen tip III'te tespit edilebilir bir elektroforetik değişikliğe neden olmaz. Bu nedenle tespit edilebilir kollajen tip III protein defekti olmasa bile *COL3A1*'in DNA analizi EDS vasküler tipin araştırılması sırasında endikedir.

Biyokimyasal analizlerin kullanıldığı EDS alt tipleri; *arthrochhalasis*, kifoskolyoz ve *dermatosparaxis* tipleridir. Kollajen tip I $\alpha 1(I)$ zincirinde RàC yer değiştirmeleri gibi fibriller kollajen proteinlerinde ayırt edici anomalilere neden olan bazı nadir ve sınıflandırılmamış EDS alt tipleri de biyokimyasal kollajen analizleriyle ortaya çıkarılabilir. Bu tür analizler bazı kollajen genlerinin moleküler analizine rehberlik edebilir. EDS klasik tip için kollajen tip V'in biyokimyasal analizi tanısal değerlendirme sırasında çoğu zaman etkili bir yöntem değildir. Eklem hipermobilitesi sendromu ve EDS hipermobilitite tipinde fibriller kollajenlerin biyokimyasal analizlerinde herhangi bir anomali saptanmaz.

İdrar İncelemesi

Özellikle EDS kifoskolyotik tipte kullanılan oldukça duyarlı bir idrar testi vardır. PLOD1 defekti kollajen tip I ve tip III moleküllerinde hidrosilizin tabanlı *pyridinoline* çapraz bağlarında eksikliğine neden olur. Bunun sonucunda kollajen döngüsünün bir belirteci olarak çapraz bağlı peptidler idrarda atılırlar. Tanıda; yüksek performanslı sıvı kromatografisi yöntemi ile *lysylpyridinoline*'in (LP) *hydroxylysylpyridinoline* (HP) oranının artmış olduğu gösterilebilir. Bu test oldukça duyarlı ve özgündür. EDS kifoskolyotik alt tipte LP/HP oranı yaklaşık olarak 6'dır (normal oran 0,2). EDS spondilokeirodisplastik alt tipte ise bu oran yaklaşık 1'dir. Diğer EDS alt tiplerinde LP/HP oranı normaldir.

Moleküler inceleme

EDS klasik tipi için mutasyonların çoğu fonksiyonel olmayan *COL5A1* alleleline neden olurlar. *COL5A1*'de mutasyon saptanması durumunda klinik tanı

doğrulanmış olur, mutasyon saptanmaması durumunda *COL5A2* dizi analizi yapılmalıdır. *COL5A2*'de de mutasyon saptanmaması durumunda ise biyokimyasal analizler için cilt biyopsisinin alınması ve *COL5A1 null* allel çalışması önerilmektedir. Bu analizlerin pozitif çıkması durumunda klinik tanı doğrulanır. Analizlerin negatif çıkması durumunda mutlaka diğer tanılar göz önünde bulundurulmalıdır. EDS genetik etiyoloji açısından heterojen bir grup olduğu için EDS'den sorumlu genlerin kapsandığı panellerin kullanımı önerilmektedir. Spesifik bir EDS alt tipi düşünülmesi durumunda sorumlu gene yönelik DNA dizi analizi yapılabilir.

Tedavi

EDS'nin bilinen bir tedavisi yoktur. Ancak morbiditeleri önleyici bazı uygulamalar söz konusudur. Kardiyovasküler değerlendirme, fizyoterapi, ağrı yönetimi ve psikolojik destek önemlidir. Hastaların kardiyovasküler bulgularının gözden geçirilmesi, özellikle aort kökü çapının değerlendirilmesi önemlidir. Kardiyak kapak anomalileri özellikle aranmalıdır. Çocuk ve adölesanlar için her üç yılda bir ekokardiyografik değerlendirme uygun olacaktır. Aort dilatasyonu veya mitral kapak prolapsusu saptanması durumunda hastaların yıllık ekokardiyografi ile değerlendirilmeleri uygundur.

EDS hastalarında ağrı yönetimi oldukça kritiktir. Ağrı tedavisi hastanın semptomları doğrultusunda planlanabilir. Trombosit fonksiyonlarını etkileyebilecek ve kanama zamanını uzatacak asetilsalisilik asid ve nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar gibi ilaçlardan kaçınılmalıdır. Bu gibi durumlarda parasetamol güvenle kullanılabilir.

EDS vasküler alt tip hastalarında bazı tedbirlerin alınması hayati olabilir. İn-vazif vasküler girişimler (arteriografi ve kateterizasyon gibi) vasküler rüptüre neden olabileceğinden dikkatli olunmalı, bu tür girişimler çok gerekli olmadıkça yapılmamalıdır.

Gebelik özellikle EDS vasküler alt tipli hastalar için oldukça risklidir. Bu hastalarda uterus veya peripartum arteriyel rüptür nedeniyle maternal mortalite %12 olarak bildirilmiştir. Askorbik asit kullanımının bazı hastalarda kolay kanama yatkınlığına karşı etkili olabileceği bildirilmiştir. Bir vasopressin analogu olan desmopressin asetat kısa süreli cerrahi işlem geçirecek hastalarda kanama yatkınlığını azaltmada faydalı olabilir.

EDS’li bireylerin temas gerektiren sporlardan ve ağır egzersizden kaçınmaları önerilmektedir. Dermal yaralanmalar ciltte herhangi bir gerginlik yaratmadan tercihen iki kat şeklinde kapatılmaya çalışılmalıdır. Hipotoni ve motor gelişim basamaklarında gecikme nedeniyle düzenli fizyoterapi programı faydalı olacaktır. Bunun yanı sıra hastalar kognitif davranış terapisi ve psikolojik destekten de fayda görürler.

Prognoz

EDS alt tipine, eşlik eden morbiditelerin varlığı ve şiddetine bağlı olarak prognoz değişkenlik gösterir. En kötü prognoz EDS vasküler alt tipe aittir. Hastalarda yüksek ölüm riski taşıyan arteriyel rüptür görülebilir. EDS hipermobilitate alt tipi EDS’nin hafif bir klinik formu olarak tanımlansa da tekrar eden eklem dislokasyonları ve kronik eklem ağrısı gibi şiddetli komplikasyonlara yol açabilir. Bu komplikasyonlar hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyerek sosyal izolasyon, emosyonel stres ve depresyona neden olabilirler.

Genetik Danışma

Hasta ve ailelere verilecek genetik danışma EDS alt tipine, saptanan mutasyona ve akrabalık olup olmadığına göre değişkenlik gösterecektir. Prenatal tanı riskli gebeliklerde 10-12. gebelik haftasında koryonik villus örnekleme ile veya 16-20. gebelik haftasında amniyosentez ile elde edilen fetal DNA’da yapılabilir. Bunun için etkilenmiş aile bireyindeki hastalığa neden olan allelin tespit edilmiş olması gerekli ve yeterli koşulu oluşturur. EDS klasik alt tipinde olduğu gibi zihinsel yetersizlik yapmayan veya yaşam süresinin etkilenmediği durumlarda prenatal tanı sıklıkla talep edilmemektedir. Bununla beraber prenatal testlerin uygulanmasında sağlık personeli ve anne-babaların bakış açıları farklı olabilir. Bu durum özellikle testlerin erken tanıdan çok tıbbi terminasyon amacıyla yapıldığı durumlarda söz konusudur.

Pek çok genetik tanı merkezinde bu kararlar anne-babalara bırakılsa da farklı seçeneklerin anne-babalarla tartışılması çok daha doğru bir yaklaşım olacaktır. Preimplantasyon genetik tanı etkilenmiş aile bireyinde mutasyonun saptandığı ailelere önerilebilir.

Osteogenezis İmpperfekta

Osteogenezis imperfekta (OI); diğer bir deyişle kırılğan kemik hastalığı, klinik bulgular ve genetik etiyoloji açısından heterojen bir grup kalıtsal bağ dokusu hastalığıdır. OI'nin en önemli özelliği minimal bir travma veya yerçekimine karşı ağırlık taşıma işinin sebep olduğu kemik kırıklarına olan yatkınlıktır. Bunun yanısıra hastalarda boy kısalığı, makrosefali, mavi sklera, dentinogenezis imperfekta, işitme kaybı, nörolojik ve pulmoner komplikasyonlar saptanabilir. Otozomal dominant OI sıklığı; cinsiyet, ırk ya da etnik gruplara göre anlamlı değişkenlik göstermezken otozomal resesif tiplerin ülkemiz gibi akraba evliliği oranının yüksek olduğu toplumlarda daha sık görüldüğü tahmin edilmektedir.

Etiyoloji

Kemik ve cilt dokularının ekstrasellüler matriksinin primer bileşeni kollajen tip I'dir. OI etiyolojisinde yer alan faktörler; kollajen sentez, yapı veya işlenmesindeki defektler, kollajen modifikasyon defektleri, kollajen katlanması ve çapraz bağ oluşumundaki defektler, kemik mineralizasyon defektleri ve osteoblast gelişim defektleri ile birlikte kollajen yetmezliği olmak üzere beş alt grupta incelenebilir. OI vakalarının çoğunluğunun (%85-90) otozomal dominant, geri kalan kısmın ise (%10-15) otozomal resesif kalıtım gösterdiği bilinmektedir (**Tablo V**). Hastaların çoğunluğunda *COL1A1* veya *COL1A2* mutasyonları saptanır. Bu genler kollajen proteininin sentezinden, yapısından ve işlenmesinden sorumludurlar.

Daha nadir görülen otozomal resesif OI tipleri ise kollajen tip I molekülü üzerindeki bozukluklardan değil kollajen molekülünün posttranslasyonel modifikasyonu sırasında görevli olan veya kollajen tip I molekülü ile etkileşime giren diğer bazı moleküllerdeki defektlerden kaynaklanırlar. Kollajen modifikasyonundaki defektlere; *CRTAP*, *LEPRE1/P3IH1*, *PPIB* ve *TMEM38B* mutasyonları; kollajen katlanması ve çapraz bağ oluşumundaki defektlere *SERPINH1*, *FKBP10* ve *PLOD2* mutasyonları; kemik mineralizasyonundaki defektlere *IFITM5* ve *SERPINF1* mutasyonları ve son olarak osteoblast gelişimindeki defektlerle beraber kollajen yetmezliğine *SP7*, *WNT1* ve *CREB3L1* mutasyonları neden olmaktadır.

Tablo V. Osteogenezis İmperfektanın farklı kalıtılan tipleri ve fenotipik özellikleri

Osteogenezis İmperfekta Tipi	Genetik Defekt	Fenotip
Dominant Kalıtım		
Klasik Silence Tipleri		
I	COL1A1 <i>null</i> allel	Hafif şiddetli, deformasyona neden olmayan
II	COL1A1 veya COL1A2	Perinatal ölümcül olan
III	COL1A1 veya COL1A2	İlerleyici şekilde deformasyona neden olan
IV	COL1A1 veya COL1A2	Orta derecede deformasyona neden olan
COL1 mutasyon negatif		
V	IFITM5	Ayırdedici histoloji
Resesif Kalıtım		
Mineralizasyon defekti		
VI	SERPINF1	Ayırdedici histoloji
3-Hidroksilasyon defektleri		
VII	CRTAP	Ağır şiddetli-ölümcül
VIII	LEPRE1	Ağır şiddetli-ölümcül
IX	PPIB	Orta şiddetli-ölümcül
Şaperon defektleri		
X	SERPINH1	Ağır şiddetli
XI	FKBP10	İlerleyici şekilde deformasyona neden olan, <i>Bruck</i> sendromu 1
C-Propeptide kesilme defekti		
XII	BMP1	Ağır şiddetli, yüksek kemik kütlesi
Diğer defektler		
<i>Zinc-finger</i> transkripsiyon faktör defekti	SP7	Orta şiddetli
Katyon kanal defekti	TMEM38B	Orta şiddetli- Ağır şiddetli
WNT sinyalizasyon yolak defekti	WNT1	Orta şiddetli-ilerleyici şekilde deformasyona neden olan

Patogenez

Kemik dokusunun ekstrasellüler matriksinde en fazla miktarda bulunan protein kollajen tip I'dir. Kollajen tip I *COL1A1* ve *COL1A2* adlı genlerden prokollajen olarak sentez edilen, iki $\alpha 1(I)$ ve bir $\alpha 2(I)$ zincirinden oluşan üçlü heliks yapıda bir moleküldür. *N-propeptide* ve *C-propeptide* kısımları kesintisiz *Gly-X-Y tripletleri* içeren merkezi heliks yapısının her iki kısmında bulunur. Glisin aminoasidi heliks yapısının iç kısmında yer alır ve heliks stabilizasyonu için gereklidir. Prokollajen molekülü endoplazmik retikulumda (ER) zincir sentezi ve heliks oluşumu sırasında yoğun bir şekilde posttranslasyonel modifikasyonlara uğrar. Prokollajen maturasyonu heliks yapısının her iki ucunda bulunan propeptide yapılarının bazı *N-terminal* ve *C-terminal propeptidazlar* tarafından kesilmesini gerektirir. Kollajen tip I'in yapısında veya sentezinde herhangi bir defekt meydana gelmesi Oİ'ye neden olabilir.

Dominant şekilde kalıtılan Oİ tipleri arasında; hafif şiddetli olup deformasyona neden olmayan tip I, perinatal ölümcül tip II, ilerleyici bir şekilde deformasyona neden olan tip III ve orta şiddetli deformasyon ile karakterize tip IV yer alır. *COL1A1* veya *COL1A2*'deki mutasyonlar kollajen molekülünde yapısal anormalliklere yol açarak Oİ tip II-IV'e neden olurlar. Bunun tersine *COL1A1* allelindeki *null* mutasyonlar ise yapı olarak normal ancak miktar olarak yetersiz kollajen tip I molekülü sentezine yol açarak Oİ tip I'e neden olurlar. Heterozigot *null COL1A1* alleleri normal yapıda sentez edilen kollajen miktarında azalmaya (normal miktarın yarısı kadar) neden olur. Bu durum Oİ'nin hafif şiddetli bir tipine yol açar. Homozigot *null $\alpha 2(I)$* mutasyonları ise şiddetli Oİ'den Ehlers-Danlos sendromu benzeri klinik durumlara (kalp defektleri ile birlikte) kadar değişen bir spektrumda farklı klinik tablolara neden olabilir.

Kollajen ile ilişkili proteinler kollajen moleküllerinin modifikasyonu, mineralizasyonu, katlanması, çapraz bağlarının oluşturulması, şaperon olarak görev almaları ve osteoblast gelişimi sırasında rol alırlar. Yapısal kollajen defektlerinin hücre içi metabolizması ve matriks yapısı üzerinde ciddi sonuçları vardır. Bu nedenle böyle bir durum normal yapıdaki kollajen miktarının azaldığı durumlara göre klinik olarak çok daha ciddi sonuçlar doğurabilmektedir. Endoplazmik retikulum stresi ve mutant bir şekilde gelişim gösteren matriks kemik oluşturan osteoblastların maturasyonunu bozar. Sekresyondan sonra prokollajen molekülleri hücre dışında bir maturasyon sürecinden geçerler. Bu işlem

sırasında N-propeptid ve C-propeptidler bazı proteazlar yardımıyla enzimatik olarak kesilip uzaklaştırılırlar. Bu süreç sonunda kollajen heliksleri kendi kendilerine dokulardaki fibril yapılara dönüşürler. Bu yapılar daha sonra oluşan çapraz bağlarla daha da stabilize edilir.

Propeptidlerin kesilme bölgelerini değiştiren mutasyonlar bazı Oİ varyantlarına neden olurlar. C-propeptid kesilme bölgesini değiştiren mutasyonlar otozomal dominant kalıtım gösteren ve yüksek kemik kütlesi ile karakterize bir Oİ fenotipine neden olurlar. Tip I prokollajenin C-propeptidazını kodlayan *BMP1*'deki mutasyonlar ise otozomal resesif kalıtım gösteren ve yine yüksek kemik kütlesi ile karakterize Oİ fenotipine (Oİ tip XII) neden olurlar. N-propeptid kesilme bölgesi veya heliks bölgesinin N-*anchor* domainini veya *ADAMTS-2*'nin N-propeptidazını etkileyen mutasyonlar ise Oİ/EDS fenotipine neden olurlar.

Resesif Oİ ile ilişkilendirilen ilk proteinler; *cartilage-associated* protein (CR-TAP), *prolyl 3-hydroxylase 1* (P3H1) ve *cyclophilin B* (CyPB) olup bu protein defektleri sırasıyla Oİ tip VII, Oİ tip VIII ve Oİ tip IX'a neden olurlar. Bu proteinler 1:1:1 oranında ilişkiye girerek ER'de lokalize kollajen prolyl 3-hidroksilasyon kompleksini oluştururlar. Bu kompleks kollajen zincirleri daha katlanmamışken kollajendeki prolin rezidülerini modifiye eder. *Peptidyl prolyl cis-trans isomerase* (PPIase) aktivitesine sahip olan bu kompleksin aynı zamanda kollajen şaperonu görevi de vardır. Bununla beraber kemik displazilerinin bu kompleksin yokluğundan mı yoksa kollajen 3-hidroksilasyon modifikasyonunun yokluğundan mı geliştiği henüz net olarak bilinmemektedir.

Oİ tip V ve VI kemik mineralizasyonundaki defektlerden kaynaklanır. Oİ tip V'li bütün hastalarda *IFITM5*'in 5'UTR bölgesindeki heterozigot c.-14C>T mutasyonu saptanmıştır. *IFITM5* daha önceden IFITM5 olarak bilinen *bone-restricted IFITM5-like protein* (BRIL) adlı protein kodlar. BRIL özellikle mineralizasyon sırasında osteoblastlardan zengin bir yapıya kavuşan bir transmembran proteinidir. Oİ tip V mutasyonu; BRIL'in N-terminaline 5 amino asidin eklenmesine ve muhtemelen fonksiyon kazanımına neden olur. Oİ tip VI için sorumlu gen *pigment epithelium derived factor* (PEDF) kodlayan *SERPINF1*'dir. PEDF tümör büyümesini ve metastazı inhibe eden güçlü bir anti-anjiyogenik faktördür. Kollajen tip I molekülü üzerinde iki farklı bölgeye bağlanabilmesi PEDF proteinin anti-anjiyogenik fonksiyonu için kritiktir. Oİ

tip VI'da serumda PEDF saptanmazken, kollajen defektlerinden kaynaklanan diğer Oİ tiplerinde (Oİ tip I, III, IV) serum PEDF düzeyleri normaldir. BRIL ve PEDF yani Oİ tip V ve Oİ tip VI arasındaki ilişki ilk defa BRIL'in hücreiçi domaininde yer alan yeni heterozigot *IFITM5* mutasyonu (p.S40L) ile ortaya çıkarılmıştır. BRIL geninde p.S40L mutasyonu taşıyan hastada Oİ tip V ile ilgili herhangi bir klinik bulgu saptanmazken bu hastanın kemik histolojisinde Oİ tip VI bulguları saptanmıştır. Bu hastadan elde edilen dermal fibroblast ve kültüre ekilmiş osteoblast örneklerinde saptanan minimal PEDF sekresyonu kemik mineralizasyonunda BRIL ve PEDF arasındaki bağlantıya işaret etmektedir. Tipik bir Oİ tip V hastasından elde edilen osteoblastlarda osteoblast farklılaşması sırasında artmış miktarda *SERPINF1* ekspresyonu ve PEDF sekresyonu söz konusudur. Kemik gelişimi sırasında Oİ tip V mutasyonları BRIL'de fonksiyon kazanımına neden olurken, p.S40L mutasyonu fonksiyon kaybına neden olmaktadır.

Oİ tip VII, *CRTAP*'daki *null* mutasyonlarından kaynaklanır. Bunun sonucunda hem kemiğin (kollajen tip I) hem de kırıkdağın (kollajen tip II) posttranslasyonel modifikasyonları etkilenir. CRTAP proteinini kollajen prolyl 3-hidroksilasyon kompleksindeki yardımcı moleküldür. Normalde dermal fibroblastlar tarafından üretilen CRTAP'ın %12'ye ulaşan miktarının sekresyona uğraması nedeniyle bu proteinin ekstrasellüler matrikste farklı rol oynuyor olması çok muhtemeldir. CRTAP'ın matriks fonksiyonunun kaybı Oİ tip VII'deki kemik displazisi bulgularını daha da ağırlaştırabilir, böbrek ve akciğer bulgularına yol açabilir. P3H1 ilk defa matriks proteoglikani *lepracan* olarak tanımlanmış olup *leucine and proline-enriched proteoglycan 1* (LEPRE1) geni tarafından kodlanmaktadır. P3H1 hem ekstrasellüler matrikste hem de ER/Golgi kompartmanlarında fonksiyon görebilmektedir.

Oİ tip VIII, *null* *LEPRE1* mutasyonlarından kaynaklanır. Klinik bulgular Oİ tip VII'a benzerlik gösterirler. Oİ tip IX ise kollajen *prolyl* 3-hidroksilasyon kompleksi bileşeni cyclophilin B'deki mutasyonlardan kaynaklanır. Oİ tip X ve tip XI sırasıyla *SERPINH1* ve *FKBP10* mutasyonlarından kaynaklanır. *SERPINH1* ve *FKBP10* genleri sırasıyla HSP47 ve FKBP65 adlı proteinleri kodlarlar ve bu proteinler üçlü heliks yapıda bulunan prokollajen moleküllerinin doğru bir şekilde katlanmasından sorumludurlar. Osteoblast farklılaşmasında görevli bazı gen (SP7, WNT1, TRIC-B, OASIS) defektleri de Oİ'ye neden olabilir.

Klinik Bulgular

Osteogenezis imperfektanın klinik spektrumu oldukça geniştir; perinatal dönemde ölümcül olan tiplerden erişkin dönemde tanı alan tiplere kadar değişen bir spektrum söz konusudur. Hafif travma sonrası kırık oluşumu, uzun kemiklerde eğrilme ve büyüme geriliği en belirgin klinik bulgulardandır. Yaşa ve hastalığın şiddetine bağlı olarak saptanabilecek diğer klinik bulgular arasında; makrosefali, orta yüz hipoplazisi, üçgen yüz, dentinogenezis imperfekta, göğüs duvarı deformiteleri, fıçı göğüs, skolyoz veya kifoz yer alır.

İskelet grafileri; jeneralize osteopeni, uzun kemiklerde eğrilik, metadiafizyeal genişleme, kırılğan kosta kırıkları, toraks apeksinde darlık ve vertebral kompresyon gibi bulguları saptayabilir. Osteoporozun bilinen en sık genetik nedeni olan Oİ genellikle düşük kemik kütlesi ile karakterizedir. Bununla beraber yüksek kemik kütlesi ile karakterize bazı klinik varyantlar da tanımlanmıştır. Ağır Oİ tiplerinde kemikler kırılğandır, ilerleyici kemik deformasyonu sıktır. Hastaların büyük bir kısmında fiziksel engel gelişir. Oİ’de mavi sklera, işitme kaybı, solunum fonksiyonlarında azalma ve kalp kapaklarında regürjitasyon gibi iskelet dışı bazı bulgular da saptanabilir. Bu bulgular son zamanlarda keşfedilen resesif Oİ tiplerinde sıklıkla saptanmaz.

Oİ resesif tiplerinde sıklıkla beyaz sklera, normal baş çevresi ölçümü, normal diş ve işitme bulguları vardır. Bunların yanı sıra *BMP1* defektlerinde göbek fıtığı ve yüksek kemik kütlesi, *SERPINH1* defektlerinde doğumda ciltte bül-ler ve inguinal fıtık; *FKBP10* defektlerinde değişen derecelerde konjenital kontraktürler; *PLOD2* defektlerinde ilerleyici eklem kontraktürleri, *IFITM5* defektlerinde önkol interosseöz membranda ossifikasyon, radius başı dislokasyonu, subepifizyeal ve metafizyeal radyodens çizgilenmeler; *SP7* defektlerinde diş erüpsiyonunda gecikme ve orta yüz hipoplazisi, *WNT1* defektlerinde ise nörolojik bulgular ve zihinsel yetersizlik saptanabilir. Farklı Oİ tipleri ile ilgili klinik bulgular **Tablo VI**’da gösterilmiştir.

Tablo VI. Osteogenesis imperfekta tiplerinin klinik özellikleri, kalıtım şekilleri ve sorumlu gen/protein defektleri. (11. Kaynaktan yararlanılmıştır.)

Tip	Klinik bulgular	Kalıtım	Sorumlu gen/protein
Osteogenesis imperfektanın kollajen tipleri			
I	Boy normal, deformite yok veya çok hafif var. Mavi sklera ve %50 hastada işitme kaybı var. A alt tipinde diş normal, B alt tipinde dentinogenesis imperfekta var.	OD	<i>COL1A1</i> / Kollajen I (a1)
II	Perinatal dönemde ölümcül, kafatasında minimal mineralizasyon, kostalarda tesbih görünümü, femurda kompresyon, belirgin uzun kemik deformitesi ve platispondili bulguları var.	OD (yeni mutasyonlar) Parental mozaizm	
III	İlerleyici şekilde kemiklerde deformasyon var. Doğumda genellikle orta şiddetli deformasyon bulguları var. Sklera rengi değişiklik gösterir, ilerleyen yaş ile birlikte renk açılır. Dentinogenesis imperfekta ve işitme kaybı sıktır. Boy çok kısadır.	OD	<i>COL1A1</i> / Kollajen I (a1) veya <i>COL1A2</i> / Kollajen I (a2)
IV	Hafif-orta şiddetli kemik deformiteleri, değişken şekillerde boy kısalığı, bazı kadın hastalarda işitme kaybı görülebilir. Sklera beyaz veya mavidir. A alt tipinde diş normal, B alt tipinde dentinogenesis imperfekta var.	OD, Parental mozaizm	
Osteogenesis imperfektanın kollajen dışı tipleri			
Mineralizasyon defektleri			
V	Fenotipik olarak Oİ tip IV'dan ayırdedilemez. Kemik histolojisi bulguları tipiktir; lamellerin düzensiz veya <i>mesh-like</i> yerleşimi veya görünümü söz konusudur. Hipertrofik kallus oluşumu, yoğun metafizyel çizgilenmeler, ön kolda interosseöz membranın osifikasyonu söz konusudur.	OD	<i>IFITM5/BRIL</i>
VI	Histolojik özelliklere dayalı olarak teşhis edilir. Kemikğin polarize ışık altındaki <i>fish-scale</i> görünümü tipiktir. Alkalen fosfataz aktivitesi artmıştır.	OR	<i>SERPINF1</i> / PEDF
Kollajen prolyl 3 hidroksilasyon kompleks bileşeni defektleri			
VII	Oİ tip II ve tip III'e benzer şekilde ölümcül Oİ tipidir. Rizomeli, küçük baş çevresi, eksoftalmos ve beyaz veya mavi sklera bulguları vardır. Jel elektrofotrez altında kollajen fazla modifikasyonu söz konusudur.	OR	<i>CRTAP</i>
VIII	Oİ tip II ve tip III'e benzer şekilde ölümcül Oİ tipidir. Rizomeli, beyaz sklera ve küçük baş çevresi bulguları vardır. Jel elektrofotrez altında kollajen fazla modifikasyonu söz konusudur.	OR	<i>LEPREI</i> / P3H1 (Bati Afrika kurucu mutasyonu en sık mutasyondur.)
IX	Oİ tip III veya IV'e benzer şekilde orta ve şiddetli derecede kemik displazisi bulguları söz konusudur. Beyaz sklera bulgusu vardır, rizomeli bulgusu yoktur.	OR	<i>PPIB</i> /CyPB

Kollajen şaparonları ve foldaz defektleri

X	Şiddetli kemik displazisi bulguları vardır. Sklera mavidir, rölatif makrosefali, dentinogenezis imperfekta ve jeneralize hipotoni bulguları vardır.	OR	<i>SERPINH1/HSP47</i>
XI	Deformasyona yol açan displazi ve kifoskolyoz bulguları vardır (her ikisi de ilerleyicidir). Sklera gri-beyaz renklidir. Ligamentlerde laksite ve eklem hiperekstansibilitesi vardır. İşime normaldir, koksa vara, <i>wormian</i> kemik, kama şeklinde vertebra bulguları vardır. <i>FKBP10</i> mutasyonları aynı zamanda <i>Bruck</i> Sendromu tip I (şiddetli Oİ ve konjenital kontraktürler) ve <i>Kuskokwim</i> sendromuna (Oİ olmadan osteopeni ve konjenital kontraktürler) yol açar.	OR	<i>FKBP10/FKBP65</i>

Kollajenin işlenmesindeki defektler

XII	Orta-şiddetli derecede Oİ. Dentinogenezis imperfekta yoktur. Jeneralize hipotoni ve kemik deformitesi bulguları vardır. Eklem hiperekstansibilitesi, uzun kemiklerde eğilme olabilir. <i>Wormian</i> kemikler ve tekrar eden kemik kırıklarına rağmen yüksek kemik kütlesi ve kemik yıkım hızı vardır. Sklera beyazdır. Ekstremitelerde kısalma yoktur.	OR	<i>BMP1/mTLD</i>
-----	---	----	------------------

Osteoblast farklılaşmasındaki defektler

Sınıflandırılmayan Tipler	Orta şiddetli kemik displazisidir. İştme ve sklera normaldir, <i>wormian</i> kemik ve mikrognathia bulguları vardır. Dentinogenezis imperfekta bulgusu yoktur. Üst ve alt ekstremitelerde eğilme, hafif skolyoz, hafif pektus karinatum deformitesi ve jeneralize osteoporozis bulguları vardır. Bir vaka raporu yayınlanmıştır.	OR	<i>SP7/Osterix</i>
	Orta-ağır şiddetli, ilerleyici deformasyon oluşturan bir tiptir. Bazı hastalarda mavimsi-mavi sklera olabilir. Uzun kemiklerde belirgin deformite ve eğilme söz konusudur. Skolyoz ve vertebra kırıkları çarpıcıdır. <i>Wormian</i> kemik, jeneralize demineralizasyon, osteopeni, kas hipotonisi ve bazı hastalarda nörolojik defektler saptanabilir.	OR/OD	<i>WNT1</i>
	Orta şiddetli kemik displazisi. Bazı hastalarda hafif-orta şiddette boy kısalığı olabilir. Sklera hafif gri-mavi olabilir. Hastalarda jeneralize osteopenia, ekstremitelerde eğilme, ince kosta ve <i>wormian</i> kemik saptanır.	OR	<i>TMEM38B/TRIC-B (Bedouin kurucu mutasyonu)</i>
	Şiddeti ağırdır. Kostalar ince ve tespih şeklindedir. Kalvariyal kemikler yumusaktır. Yenidoğan döneminde multipl kırık olabilir, deformasyon oluşturarak iyileşirler. Femur ve humerus deformasyonu vardır.	OR	<i>CREB3L1/OASIS</i>

Laboratuvar Bulguları

Klinik ve radyografik değerlendirme doğrultusunda tespit edilen Oİ klinik tipine yönelik DNA dizi analizi planlanabilir. Bununla beraber bugün pek çok

laboratuvarda dominant ve resesif Oİ tiplerine yönelik moleküler tanı panel-leri kullanılmaktadır.

Serumda ‘*pigment epithelium derived factor*’ düzeylerinin saptanması Oİ tip VI tanısında yardımcı olabilir. Oİ tip VI’da bu faktörün serum düzeyinde azalma saptanır. Ciltten alınan fibroblast örnekleri aday genlerin transkript düzeylerinin saptanmasında ve kollajen molekülüne yönelik biyokimyasal testlerin yürütülmesinde faydalıdır. Bu tür biyokimyasal testler Oİ tip I, tip II, tip III, tip IV ve tip IX’un bazı vakaları ile Oİ tip VII ve tip VIII’in bütün vakalarında olumlu sonuç vermektedir.

Oİ tip I’de azalmış kollajen tip I miktarı, kollajen tip III/kollajen tip I oranında artışa neden olur ve bu durum jel elektroforezinde görüntülenebilir. Yenidoğan döneminde alkalen fosfataz düzeylerinin normal-hafif yüksek düzeyleri Oİ’yi hipofosfatazyadan ayıran önemli bir laboratuvar bulgusudur.

Tanı

Osteogenezis imperfektanın tanısı klinik ve radyografik bulgulara dayanır. Oİ genetik etiyoloji açısından oldukça heterojen bir hastalık grubudur. Hastaların büyük çoğunluğunda *COL1A1* veya *COL1A2* mutasyonları etken olsa da ülkemiz gibi akraba evliliği oranının yüksek olduğu ülkelerde resesif Oİ tipleri açısından dikkatli olunmalıdır.

Özellikle son zamanlarda artan bir şekilde ortaya çıkarılan Oİ resesif tiplerinin çoğunda klinik bulgular ayırt edici değildir. O nedenle Oİ’li hastaların tanısız değerlendirilmeleri sırasında mümkün olan zamanlarda nedensel olan bütün genlere yönelik bir tarama yapılması önerilmektedir. Bu tür bir yaklaşım; nedensel olduğu düşünülen ilk mutasyonun saptanmasıyla beraber moleküler araştırmaların sonlandırılmamasına, varsa ikinci bir mutasyonun ortaya çıkarılmasına ve taşıyıcı bireylerin saptanmasına olanak sağlayacaktır. Bunun sonucunda da oldukça karmaşık bir etiyopatogenezi olduğu düşünülen Oİ’nin daha iyi bir şekilde anlaşılması mümkün olabilecektir. Yine de bugün pek çok klinikte ekonomik nedenlerden dolayı ailede bir etkilenmiş bireyin olduğu durumlarda öncelikli olarak *COL1* gen mutasyonları araştırılmaktadır. Bu analizin negatif gelmesi durumunda diğer Oİ gen mutasyonları araştırılmaktadır. Bununla beraber bir ailede birden fazla etkilenmiş bireyin olduğu

durumlarda ilk basamak olarak *COL1* gen mutasyon analizini planlamaktansa Oİ gen paneli yardımıyla bütün Oİ genlerini analiz etmek daha akılcı bir yaklaşım olacaktır. Moleküler tanı; hasta ve ailelerine verilecek olan ve prognoz, tekrar etme riski ve bazı ilaçlara olan cevap ile ilgili bilgileri de içeren genetik danışma sırasında oldukça faydalı olacaktır.

Hafif Oİ tanısı oldukça güçtür. Bu Oİ tipini erken başlangıçlı osteoporozis veya çocuk istismarından ayırt etmek önemlidir. Bu gibi durumlarda DXA (*dual-enerji x-ray absorptiometry*) kullanılarak kemik dansite ölçümleri yapılabilir. Bu ölçümler tanısal olmasalar da tanı sırasında yardımcı olabilirler. Bunun yanı sıra Oİ şüphesi olan bir hasta ile çocuk istismarından şüphe duyulan bir hasta arasında klinik bulgular ve öyküde önemli farklılıklar vardır. Kollajen defektinden kaynaklanan Oİ’de (Tip I-IV) kemik histomorfometri ölçümleri ile düşük kemik hacmi ve trabeküler sayısı ve yüksek yıkım kinetik ölçümleri saptanır. Oİ tip V ve tip IV’te ise histolojik bulgular tanısaldır. Tanı sırasında daha önceden kullanılan invazif testler bugün yerlerini nedensel olan bütün genlerin tarandığı panelleri içeren moleküler testlere ve Oİ tip VI için geçerli olmak üzere serumda ‘*pigment epithelium derived*’ faktör düzey ölçümüne bırakılmışlardır.

Şiddetli Oİ tipleri prenatal dönemde ultrasonografik incelemelerle gebeliğin 16. haftasında tespit edilebilir. Prenatal dönemde yapılan değerlendirmede Oİ ve tanatoforik displazi ultrasonografik olarak ayırt edilemeyebilir. Bunun yanı sıra fetal ultrasonografi Oİ tip IV’ü saptamayabilir, Oİ tip I’i ise nadiren saptayabilir. Biyokimyasal veya moleküler testler için koryon villus örnekleme kullanılabilir. Amniyositler yanlış pozitif biyokimyasal sonuçlara neden olabilirken seçilmiş vakalarda moleküler çalışmalar için kullanılabilirler.

Sınıflandırma

Osteogenezis imperfekta fenotipleri klinik ve radyografik kriterlere dayalı olarak ilk defa *Sillence* tarafından 1979’da sınıflandırılmıştır. Bu sınıflandırma klinik ve radyografik özellikler dikkate alınarak yapılmış ve Oİ tipleri; tip I’den tip IV’e kadar dört sınıfta tanımlanmıştır. Zaman içinde yeni genlerin keşfedilmesiyle Oİ sınıflandırması da gelişim göstermiştir. Klinik ve histolojik bulgulara dayalı olarak Oİ tip V ve tip VI’nın tanımlanmasının ardından

kollajen dışındaki bazı moleküllerdeki defektlerin de Oİ kliniğine yol açtığı ortaya çıkarılmış bu Oİ tipleri klinik ve kemik histolojisi bulguları, kalıtım şekli ve genetik bulgulara dayalı bir şekilde Oİ tip VII-XII olarak tanımlanmışlardır.

Bugün otozomal dominant veya otozomal resesif kalıtım gösteren ve klinik şiddetleri birbirinden farklı pek çok Oİ tipi vardır. Oİ'nin özellikle son zamanlarda tanımlanan nadir resesif tiplerinin belirgin ayırt edici klinik özelliklerinin olmaması nedeniyle bu tipleri de kapsayacak şekilde farklı klinik ve genetik sınıflandırmalar ileri sürülmüştür. Kullanımı ileri sürülen sınıflandırmalardan en güncel olanı; Oİ genetik tiplendirme numarasının korunduğu fonksiyonel ve metabolik sınıflandırmadır (**Tablo VII**). Buna benzer bir sınıflandırma kalıtsal bir bağ dokusu hastalığı olan EDS için de yakın bir geçmişte ileri sürülmüş ve klinisyenler ve hasta aileleri tarafından başarılı bulunmuştur.

Güncel olarak ileri sürülen bu yeni sınıflandırmada Oİ tipleri;

- Grup A, Kollajen yapısı ve işlenmesindeki primer defekler,
- Grup B, Kollajen modifikasyon defektleri,
- Grup C, Kollajen katlanması ve çapraz bağ oluşumundaki defekter,
- Grup D, Ossifikasyon ve mineralizasyon defektleri ve
- Grup E, Osteoblast gelişimi ile beraber kollajen yetmezliği olmak üzere beş fonksiyonel grup altında tartışılmaktadır.

Bu sınıflandırmanın, bu sınıflandırmaya paralel bir şekilde kullanılacak klinik şiddet skoru ile fiziksel rehabilitasyon açısından da faydalı bir şekilde desteklenebileceği düşünülmektedir. Saptanan yeni gen mutasyonları doğrultusunda yeni Oİ tipleri; klinik şiddetlerine göre *Sillence* tip I ve IV arasında olacak şekilde klinik olarak yeniden sınıflandırılabilir. Buna örnek olarak Oİ'nin perinatal ölümcül letal tipi olan Oİ tip II kapsamında hem ölümcül kollajen mutasyonlarının hem de *CRTAP*, *LEPRE1*, *PPIB*, *SERPINH1* ve *SP7* mutasyonlarının yer alması verilebilir. Yapılan bazı yeniden sınıflandırmalarda ilk yapılan klinik sınıflandırmalar kendilerini korumuşlardır ve numaralandırmalarında herhangi bir değişiklik olmamıştır. Oİ tip V, tip VI ve tip VII örnek olarak verilebilir. Bu şekilde yapılan yeniden sınıflandırmalarda bazı karışıklıklar yaşanabilmektedir. Aynı tip altında hem dominant hem de resesif gen mutasyonları olabilmektedir.

Bu durum hastalara verilen genetik danışmalarda karışıklıklara yol açabilmektedir. Genetik sınıflandırmada *Sillence* tipleri sadece kollajen mutasyonları için kullanılmaya devam etmektedir. Numara verilme işlemine her bir yeni gen keşfi doğrultusunda devam edilmektedir.

Tablo VII. Osteogenezis imperfektanın klasik dominant ve yeni resesif tiplerini içeren kullanıma geçirilmesi önerilen yeni fonksiyonel sınıflandırması.

Kalıtım paterni/ MIM	Gen	<i>Sillence</i> tipi	Protein/ Lokalizasyon	Kemik deformitesi	Sklera	İşitme kaybı	Dİ*
Kollajen sentezi, yapısı veya işlenmesindeki defektler (Grup A)							
OD/ 166200	COL1A1	I	Kollajen tip I, α 1/ Ekstrasellüler matriks	Nadir→Çok şiddetli	Normal, gri→ koyu mavi	Yok→Sık	Yok→Sık
OD/ 166210	COL1A1	II	Kollajen tip I, α 1/ Ekstrasellüler matriks	Nadir→Çok şiddetli	Normal, gri→ koyu mavi	Yok→Sık	Yok→Sık
OD/ 259420	COL1A1	III	Kollajen tip I, α 1/ Ekstrasellüler matriks	Nadir→Çok şiddetli	Normal, gri→ koyu mavi	Yok→Sık	Yok→Sık
OD/ 166220	COL1A1	IV	Kollajen tip I, α 1/ Ekstrasellüler matriks	Nadir→Çok şiddetli	Normal, gri→ koyu mavi	Yok→Sık	Yok→Sık
OD/ 166200	COL1A2	I	Kollajen tip I, α 2/ Ekstrasellüler matriks	Nadir→Çok şiddetli	Normal, gri→ koyu mavi	Yok→Sık	Yok→Sık
OD/ 166210	COL1A2	II	Kollajen tip I, α 2/ Ekstrasellüler matriks	Nadir→Çok şiddetli	Normal, gri→ koyu mavi	Yok→Sık	Yok→Sık
OD/ 259420	COL1A2	III	Kollajen tip I, α 2/ Ekstrasellüler matriks	Nadir→Çok şiddetli	Normal, gri→ koyu mavi	Yok→Sık	Yok→Sık
OD/ 166220	COL1A2	IV	Kollajen tip I, α 2/ Ekstrasellüler matriks	Nadir→Çok şiddetli	Normal, gri→ koyu mavi	Yok→Sık	Yok→Sık
OR/ 614856	BMP1	XIII	Kemik morfojenik Protein 1/ prokollajen C proteinaz/ perisellüler çevre	Hafif→ Şiddetli	Normal	Yok	Yok

Kollajen modifikasyonundaki defektler (Grup B)							
OR/ 610682	CRTAP	VII	Kartilaj ilişkili protein/ER	Şiddetli rizomeli	Normal, gri	Yok	Yok
OR/ 610915	LEPRE1/ P3H1	VIII	Lösün prolinden zengin proteoglikan 1/ prolil 3 -hidroksilaz-1 /ER	Şiddetli rizomeli	Normal	Yok	Yok
OR/ 259440	PPIB	IX	Peptidilprolil izomeraz B/ siklofilin B/ER	Şiddetli	Gri	Yok	Yok
OR/ 615066	TMEME38B	XIV	Transmembran protein 38B/ ER membran	Şiddetli	Normal →mavi	Yok	Yok
Kollajen katlanması ve çapraz bağ oluşumunda defektler (Grup C)							
OR/ 613848	SERPINH1	X	Serin peptidaz inhibitör, <i>clade H, member 1</i> / ısı şok protein 47/ER	Şiddetli	Mavi	Yok	Var
OR/ 610968	FKBP10	XI	FK506 ilişkili protein 65/ER	Hafif→ Şiddetli	Normal, gri	Yok	Yok
OR/ 609220	PLOD2	-	Prokollajen lizin, 2-oksooglutarat 5-dioksijenaz 2/ER	Orta →şiddetli	-	-	-
Kemik mineralizasyonundaki defektler (Grup D)							
OD/ 610967	IFITM5	V	İnterferon ile indüklenmiş transmembrane protein 5/ Plazma membranı	Değişken	Normal →mavi	Nadiren	Yok
OR/ 613982	SERPINF1	VI	<i>Pigment epithelium derived factor</i> / Ekstrasellüler matriks	Orta →Şiddetli	Normal	Yok	Yok
Kollajen yetmezliği ile birlikte osteoblast gelişimde defektler (Grup E)							
OR/ 613849	SP7	XII	Transkripsiyon faktörü 7/ osteoriks /Çekirdek	Şiddetli	Normal	Yok	Yok
OR/ 615220	WNT1	XV	<i>Wingless</i> tip MMTV <i>integration site family</i> , member 1/ Ekstrasellüler matriks	Şiddetli	Beyaz	Yok	Yok
OR/ 616229	CREB3L1	XVI	cAMP duyarlı element ilişkili protein 3 <i>like 1</i> / ER membranı	Şiddetli	-	-	-

* *DI*: Dentinogenezis İmperfekta

Tedavi

Osteogenezis imperfektanın bugün için bilinen genetik bir tedavisi yoktur. Hastalığın multidisipliner bir şekilde izlemi esastır. Uzman ve deneyimli bir fizyoterapist tarafından verilecek düzenli fizyoterapi hastaların fonksiyonellik düzeylerine katkı sağlayacak en önemli faktördür. Kemiklerin kırılğan, kas kuvvetinin zayıf olması, kırık ve kullanmama döngüsünün sık olarak yaşanması nedenleriyle başta yürümek olmak üzere kaba motor yeteneklerin sürdürülmesi oldukça meydan okuyucu olabilmektedir. Kas kuvveti ve eklemlerin hareket açıklığına yönelik yapılacak fizyoterapi ve hidroterapi hastaların bağımsız hareket edebilmeleri yönünden oldukça hayatidir. Hafif şiddetli Oİ hastaları temas getiren sporlar dışında oldukça yüksek bir düzeyde fonksiyon gösterebilirler.

Osteogenezis imperfekta tedavisinde bifosfonatlar (damar yolu ile pamidronat veya oral olpadronat ve risedronat şeklinde) yani anti-resorptif ilaçlar yaygın bir şekilde kullanılırlar. Bifosfonatlar sentetik pirofosfat analoglarıdır, osteoklast tarafından gerçekleştirilen kemik resorpsiyonunu azaltırlar. Bifosfonat tedavisindeki amaç; kemik hücrelerindeki yüksek yıkım durumuna zıt bir şekilde kemik hacmini arttırmaktır. Bifosfonatlar kemik yüzeyinde birikirler, prekürsör veya matür osteoklastlar tarafından endositoza uğrarlar ve hücre ölümünü yani apoptozisi indüklerler. Oluşan yeni kemik yapılar defektif kollajen içerse de tedavinin ardında bulunan hipoteze göre kötü kalitede olsa da kemik hacmi ve kemik kuvveti artış göstermektedir. Bifosfonatların kemik içinde uzun bir yarılanma ömürleri vardır. Bu nedenle tedavinin kesilmesinin ardından ilaç etkileri uzun bir süre daha devam eder.

Bifosfonat tedavisi uzun kemiklerden (kortikal kemik) çok vertebralar (trabeküler kemik) üzerinde etkilidir. Oİ'li hastalarda defektik kollajeni içeren yüksek bir kemik hacmi vardır. Bir iki yıl süren bifosfonat tedavisinin ardından; vertebra kompresyonlarında iyileşme, skolyoz gelişiminde gecikme ve uzun kemiklerde kırık sıklığında azalma tespit edilmektedir. Bifosfonat tedavisinin mobilite skoru, kas kuvveti ve kemik ağrısı üzerine doğrudan etkisi yoktur. Bununla beraber uzun süren bifosfonat tedavisinin uzun kemik yapısında güçsüzlüğe ve osteotomi sonrasında kemik yapıların birleşme süreçlerinde problemlere yol açtığı bilinmektedir. Bu nedenle bu tedavinin 2-3 yıl ile sınırlandırılması tedavinin sağlayacağı iyi etkilerin maksimize edilmesine bununla

beraber kortikal kemik üzerine olan olumsuz etkilerin minimize edilmesine olanak sağlayacaktır.

Yapılan iki farklı çalışmada maksimum kemik dansitesi ve histolojisine 2-3 yıl süren bifosfonat tedavisi sonrasında erişildiği gösterilmiştir. Bifosfonat tedavisinin üç yılın sonunda kesilmesinin ve hastanın takibinde kemik dansitesi ve klinik bulgularına göre yeniden başlanmasına mı yoksa üç yılın sonunda daha düşük bir dozda epifizlerin kapanmasına kadar tedaviye devam edilmesinin mi daha doğru bir yaklaşım olduğu konusu hala net değildir.

Tedavi yan etkisi olarak; uzun kemiklerde anormal yeniden şekillenme, kemik kırıklarının birleşmemesi ve osteopetrozis benzeri kırılğan kemik hastalığı görülebilir. Büyüme hormonuna cevabı olan çocuklarda (Oİ tip I ve tip IV) büyüme hormonu kemik histolojisini düzeltmektedir.

Osteogenezis imperfekta hastalarının klinik izlem ve tedavilerinde zaman zaman ortopedik girişimler gerekebilmektedir. Özellikle kemik kırığı meydana geldiğinde, gelişebilecek deformitelerin ve fonksiyon kayıplarının önlenmesinde hızlı hareket edilmeli, alçı veya *splint* uygulamalarında geç kalınmalıdır. Oİ kırıkları genellikle iyi bir şekilde iyileşirler. Alçının çıkarılma zamanı uzamış immobilizasyonun neden olacağı osteoporozis riskini azaltmak amacıyla doğru bir şekilde planlanmalıdır. Uzun kemiklerdeki deformitelerin düzeltilmesi sırasında osteotomi ve intramedüller çivi yerleştirme işlemleri gerekebilir. Oİ'li hastalarda yaş alma ve yürüme eklemlerde osteoartritis gelişimine katkı sağlar. Kalça ve diz eklemlerine arthroplasti girişimi erişkin yaşlara doğru artan bir sıklıkta yapılmaktadır.

Prognoz

Oİ'nin farklı tiplerinin birbirinden farklı prognozları vardır. Osteogenezis imperfekta kronik bir hastalıktır. Bu nedenle hastaların yaşam sürelerini, yaşam kalitelerini ve fonksiyonel olma düzeylerini etkiler. Oİ tip II'li çocuklar genellikle yaşamın ilk aylarında kaybedilirler. Bununla beraber radyografik bulgulara göre Oİ tip II olan ve ağır büyüme geriliği olan bazı hastalar nadiren biraz daha uzun bir yaşam sürebilirler. Oİ tip III'lü hastalar erken çocukluk döneminde özellikle pulmoner komplikasyonlardan dolayı kaybedilirler. Bu hastalar genellikle tekerlekli sandalyeye bağımlıdır. Agresif fizik tedavi

ile bu hastaların ev içindeki mobilizasyonları gelişim gösterir. Oİ tip I ve Oİ tip IV'lü hastalarda spontan ambulasyon vardır. Bazı Oİ tip IV hastalarında toplum içinde ambulasyon bağımlı bir şekilde gerçekleşebilir. Oİ tip I, tip IV ve tip V normal bir yaşam süresi ile uyumludur. Literatürde bildirilen en ileri yaşlı Oİ hastaları; üçlü dekadlarını yaşayan Oİ tip VIII'li bir hasta ve dörtlü dekadlarını yaşayan Oİ tip XI'li bir hastadır. Otozomal resesif kalıtım gösteren Oİ tipleri ile ilgili prognoz verileri yavaş yavaş oluşmaya başlamıştır. Bununla beraber bugün erişkin yaşlarında olan Oİ'lı hastaların büyük bir kısmına henüz herhangi bir moleküler test yapılmamıştır. Platibazi, basilar invajinasyon ve basilar impresyon gibi kafa tabanı anormallikleri özellikle boy z skoru -3'ün altında olan Oİ hastalarında saptanabilir. Bu anormallikler arasında basilar impresyon; beyin sapında kompresyon ve hidrosetaliye neden olabileceği için Oİ'nin bilinen en ciddi nörolojik komplikasyonları arasında yer alır.

Osteogenezis imperfekta hastalarındaki major morbidite ve mortalite sebebi solunum fonksiyonlarındaki bozulmadır. Özellikle 60 dereceden fazla skol-yoz, göğüs kafesi ve pektus deformiteleri; solunum yolu enfeksiyonları ve solunum yetmezliği ile ilişkilidir. Skolyoz bulgusu olmayan hastalarda bile ilerleyici restriktif akciğer hastalığı gelişebilmektedir. Bu bulgu anormal kol-lajen yapısının kardiyopulmoner fonksiyonlar üzerindeki olumsuz etkilerini destekler niteliktedir. Kardiyak bulgular arasında özellikle aort ve mitral kap-pak regürjitasyonları ve diğer kapak hastalıkları yer alır. Odyolojik değerkendirmeler erken çocukluk çağından itibaren başlatılmalıdır. Hastaların yaklaşık %5'inde doğumdan sonraki ilk veya ikinci on yıl içinde işitme kaybı gelişebilir. İşitme kaybı sıklıkla miks tip (sensörinöral ve iletim tipi) olmakla beraber bazı hastalarda ya iletim tipi ya da sensorial tip şeklindedir. Bazı hastalarda işitme cihazı veya koklear implant gerekebilir. Uzun dönem takiplerde stapedektomi işlemi iletim tipi işitme kaybının restorasyonunu sağlayabilir.

Genetik Danışma

Ailelere verilecek genetik danışma Oİ tipine ve altta yatan genetik etiyolojiye göre değişecektir. Otozomal dominant Oİ için etkilenmiş bir bireyin hastalığı çocuğuna aktarma riski %50'dir. Etkilenmiş bir çocukta genellikle hasta ebeveyn ile aynı şiddette Oİ kliniği söz konusu olsa da otozomal dominant

kalıtım ile ilgili olarak ekspresyonda değişkenlik olabilir. Bu durumda çocuktaki hastalığın klinik şiddeti etkilenmiş anne veya babasından daha hafif veya daha ağır olabilir. Etkilenmemiş bir çiftin Oİ ile etkilenmiş ikinci çocuğa sahip olma riski %5-7'dir (gonadal mozaizizm nedeniyle). Anne veya baba mozaik bir taşıyıcı ise tekrar etme riski %50'ye kadar çıkabilir. Otozomal resesif Oİ için her gebelikte tekrar etme riski %25'tir.

KAYNAKLAR

1. Beighton P, de Paepe A, Danks D, et al. International Nosology of Heritable Disorders of Connective Tissue, Berlin, 1986. *Am J Med Genet* 1988; 29: 581-594.
2. Beighton P, Anne De P, Beat S, Petros T, Wenstrup RJ. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villifranche, 1997, Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet* 1998; 77: 31-37.
3. Byers PH, Murray ML. Heritable collagen disorders: The paradigm of the Ehlers-Danlos syndrome. *J Invest Dermatol* 2012; 132: E6-E11.
4. Colombi M, Dordoni C, Chiarelli N, Ritelli M. Differential diagnosis and diagnostic flow chart of joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type compared to other heritable connective tissue disorders. *Am J Med Genet Part C* 2015; 169C: 6-22.
5. Cook JR, Ramirez F. Clinical, diagnostic and therapeutic aspects of the marfan syndrome. In: Halper J (ed). *Progress in Heritable Soft Connective Tissue Diseases, Advances in Experimental Medicine and Biology*. Dordrecht: Springer Science Business Media, 2014: 77-90.
6. De Paepe A, Malfait F. The Ehlers-Danlos syndrome, a disorder with many faces. *Clin Genet* 2012; 82: 1-11.
7. Forlino A, Marini JC. Osteogenesis imperfecta. *Lancet* 2015 [Epub ahead of print].
8. Halper J, Kjaer M. Basic components of connective tissues and extracellular matrix: elastin, fibrillin, fibulins, fibrinogen, fibronectin, laminin, tenascins and thrombospondins. In: Halper J (ed). *Progress in Heritable Soft Connective Tissue Diseases, Advances in Experimental Medicine and Biology*. Dordrecht: Springer Science Business Media, 2014: 31-42.
9. Malfait F, De Paepe A. The Ehlers-Danlos syndrome. In: *Progress in Heritable Soft Connective Tissue Diseases, Advances in Experimental Medicine and Biology*. In: Halper J (ed). *Progress in Heritable Soft Connective Tissue Diseases, Advances in Experimental Medicine and Biology*. Dordrecht: Springer Science Business Media, 2014: 129-142.
10. Malfait F, Wenstrup RJ, De Paepe A. Clinical and genetic aspects of Ehlers-Danlos syndrome, classic type. *Genet Med* 2010; 12: 597-605.

11. Marini J, Smith SM. Osteogenesis Imperfecta. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, et al. (eds). Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com Inc., 2000.
12. Marini JC, Blissett AR. New genes in bone development: What is new in osteogenesis imperfecta. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 3095-3103.
13. Marini JC, Reich A, Smith SM. Osteogenesis imperfecta due to mutations in non-collagenous genes: lessons in the biology of bone formation. *Curr Opin Pediatr* 2014; 26: 500-507.
14. Marini JC. Osteogenesis imperfecta. In: Kliegman RM, Stanton B, St Geme J, Schor N, Behrman RE (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* (20th ed). Philadelphia: Elsevier Health Sciences, 2015: 3380-3384.
15. Miyake N, Kosho T, Matsumoto N. Ehlers-Danlos syndrome associated with glycosaminoglycan abnormalities. In: Halper J (ed). *Progress in Heritable Soft Connective Tissue Diseases, Advances in Experimental Medicine and Biology*. Dordrecht: Springer Science Business Media, 2014: 145-159.
17. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 1979; 16: 101-116.
18. Vanakker O, Callewaert B, Malfait F, Coucke P. The genetics of soft connective tissue disorders. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2015; 16: 229-255.

BAĞ DOKUSUNUN KALITSAL GENETİK HASTALIKLARI - 2

Dr. Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER*

Stickler Sendromu

“Hereditär artrooftalmopati” olarak da adlandırılan Stickler sendromu göz, işitme, yüz ve iskelet bulguları ile karakterize multisistemik bir bağ dokusu hastalığıdır. Klinik bulgular arasında; katarakt, refraksiyon kusurları (miyopi) ve retinal ayrılma gibi oküler bulgular; işitme kaybı (iletim tipi ve sensörinöral); orta yüz hipoplazisi ve yarık damak (tek başına veya Robin sekansının bir parçası olarak); hafif spondiloepifizyel displazi bulguları ve erken artrit yer alır. Stickler sendromunda aile içi ve aileler arasında fenotipik ekspresyonda değişkenlik vardır.

Etiyoloji

Stickler sendromu etiyolojisinden büyük oranda *COL2A1* (%80-90) ve *COL11A1* (%10-20) mutasyonları sorumludur (**Tablo I**). *COL11A2*, *COL9A1*, *COL9A2* ve *COL9A3* mutasyonları da Stickler sendromuna yol açabilirler. Stickler sendromu klinik tanısı olup bu genlerden herhangi birinde mutasyon saptanmayan bir grup hastanın olması etiyolojide başka gen mutasyonlarının da rol oynuyor olabileceğini düşündürmektedir.

* Pediatri Doçenti, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı

Tablo I. *Stickler sendromu tipleri, sorumlu genler ve kalıtım şekilleri*

Gen	Stickler sendromu tipi	Kalıtım paterni	Stickler sendromlu hastalar arasında görülme sıklığı
COL2A1	Tip I	OD	%80-90
COL11A1	Tip II	OD	%10-20
COL11A2	Tip III	OD	Nadir
COL9A1	Tip IV	OR	Nadir
COL9A2	Tip V	OR	Nadir
COL9A3	Tip VI	OR	Nadir
Bilinmeyen	?	?	?

Patogenez

Fetal göz gelişiminin kritik bir evresinde sekonder vitrözün düzgün bir şekilde oluşabilmesi için kritik miktarda kollajen gerekli olmaktadır. Kollajen tip II'nin haployetersizliği sonucunda bu kritik kollajen miktarı sentezlenemez ve bu nedenle retrolental aralıkta sadece artık şeklinde bir jel oluşur. Bu anomali konjenitaldir ve klinik olarak statiktir. Bu nedenle ilerleyen evrelerde kollajen tip II akümüasyonu bu durumu geri çeviremez. Kollajen tip XI miktar olarak minör bir bileşen olsa da fibrilogenesis sırasında önemli rol oynar. Özellikle fibril çapının düzenlemesindeki fonksiyonu nedeniyle *COL11A1* mutasyonu vitröz jel oluşumunu engellemese de anormal fibrillogenesis ile sonuçlanır. Bu durum kliniğe vitrözün *slit-lamp* muayenesi sırasında lamellar yığınların organizasyonda meydana gelen değişiklikler ile yansıma bulur.

Klinik Bulgular

Stickler sendromu; göz, kraniyofasiyal yapılar, iç kulak, iskelet ve eklemlerin etkilendiği kalıtsal bir bağ dokusu hastalığıdır. Göz bulguları arasında ilerleyici olmayan ve yenidoğan döneminde saptanabilen yüksek miyopi (>3 diopeters) ve vitröz anomaliler yer alır. *Stickler* sendromlu hastaların yüz bulguları tipiktir; maksilla ve burun köprüsü az gelişmiş, burun ucu küçük ve yukarı kalkık, filtrum uzundur. Hastalarda telekantus ve epikantal katlantı saptanabilir. Özellikle süt çocukları ve küçük çocuklarda orta yüz retrüzyonu bulgusu vardır. Mikrognati sıktır ve yarık damak ile beraber olabilir. Daha büyük

çocuklarda yüz bulguları normal olabilir. Üst haya yolu ile ilgili trakeostomi açılmasını gerektirecek problemler yaşanabilir. Mikrognati yokluğunda da yarık damak görülebilir. İşitme kaybı sık olup derecesi değişken ve ilerleyici olabilir. Hastaların yaklaşık %40'ında sensörinöral işitme kaybı vardır. Stickler sendromu tip I'de işitme kaybı tipik olarak hafiftir ve ilerleyici değildir. Stickler sendromu tip II ve tip III'te ise daha şiddetli işitme kaybı beklenir. Hastalarda iletim tipi işitme kaybı da görülebilir. Bu durum genellikle yarık damak ile ilişkili tekrar eden kulak enfeksiyonlarına veya orta kulakta bulunan kemikçiklerdeki defektlere bağlı gelişmektedir. Stickler sendromu tip III'te göz bulgularına rastlanmaz. Stickler sendromu tip IV, tip V ve tip VI otozomal resesif kalıtım gösterir.

İskelet bulguları arasında kısa boy veya bazı hastalarda uzun boy olmadan marfanoid yapı yer alır. Radyografik bulgular arasında hafif spondiloepifizyal displazi bulguları, skolyoz, platispondili ve *endplate* düzensizlikleri olabilir. Ağır boy kısalığı beklenen bir bulgu değildir. Hastalarda saptanan eklem laksitesi zaman içinde düzelme gösterebilir. Erken başlangıçlı osteoartrit sıktır, klinik olarak şiddetli olabilir. 30-40 yaşlarında cerrahi eklem replasmanı gerekebilir. Artropati ise daha sıktır ve daha hafif bir klinik söz konusudur. Hastalar özellikle sorulmadığı sürece eklem ağrısından şikayet etmezler. Bununla beraber bazı çocuklarda eklem sertliği saptanabilir. Hastaların yaklaşık olarak yarısında mitral kapak prolapsusu vardır.

Stickler sendromunda genotip-fenotip ilişkisinden bahsedilebilir. *COL2A1* mutasyonu saptanan hastaların çoğunda *prematür stop mutasyonu* söz konusudur. Bu hastalarda sıklıkla tip 1 konjenital vitröz anomali, yüksek retinal ayrılma riski ve erken başlangıçlı osteoartrit görülür. İşitme çoğunda normaldir veya çok hafif sensörinöral işitme kaybı olabilir. Yüz bulguları değişkendir. *COL11A1* mutasyonu taşıyan hastalarda daha ciddi işitme kaybı ve tip 2 konjenital vitröz anomali görülür. *COL11A2* mutasyonu taşıyan hastalarda göz bulguları yoktur veya hafiftir. *COL9A1* mutasyonu taşıyan hastalarda orta-şiddetli işitme kaybı, orta-yüksek dereceli miyopi, vitreoretinopati, katarakt ve epifizyal displazi söz konusudur. *COL9A2* mutasyonu taşıyan hastalarda hafif-orta işitme kaybı, yüksek dereceli miyopi ve vitreoretinopati görülür. *COL9A3* mutasyonu taşıyan hastalarda orta-şiddetli işitme kaybı, orta-yüksek dereceli miyopi, orta yüz retrüzyonu ve zihinsel yetersizlik görülebilir.

Tanı

Stickler sendromu tanısı klinik bir tanıdır. Bununla beraber Stickler sendromu tanısında moleküler etiyolojiye yönelik DNA dizi analizi yapılabilir. Pierre Robin sekansı bulguları olan hastalarda ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir. Özellikle eşlik eden miyopi, ailede yarık damak öyküsü ve retinal ayrılma olması durumunda Stickler sendromu mutlaka akılda tutulmalıdır. Hastaların değerlendirmeleri sırasında göz muayenesi, işitme testi ve kardiyolojik muayene mutlaka yapılmalıdır. Özellikle epizodik taşikardi ve göğüs ağrısı olan hastalarda mitral kapak prolapsusuna yönelik değerlendirme dikkate alınmalıdır.

Tedavi

Stickler sendromlu hastaların bulgularının kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi önemlidir. Pierre Robin sekansı olan hastalarda ihtiyaç halinde trakeostomi açılması gerekebilir. Mikrognati bulgusu zaman içinde düzelme gösterebilir. Bu nedenle trakeostomi ihtiyacı zamanla düzelme gösterebilir. Yine de persistan mikrognatisi olan hastalarda maloklüzyonun düzeltilmesi için mandibular yükseltme işlemi göz önünde bulundurulmalıdır. Kırma kusurları için uygun gözlük kullanımı önemlidir. Retinal ayrılma ve işitme kaybına yönelik standart yaklaşımlar sergilenmelidir. Artropati gelişimi açısından hastalar dikkatli bir şekilde izlenmelidirler. Artropati tedavisi semptomatiktir. Özellikle fiziksel aktivite öncesinde ve sonrasında antiinflamatuvar ilaç kullanımı önerilebilir. Travmatik retinal ayrılmalara neden olabilecek doğrudan fiziksel temasın olduğu aktivitelerden özellikle kaçınılmalıdır. Hastalar sekonder komplikasyonların gelişimi açısından dikkatli bir şekilde izlenmelidirler. Mitral kapak prolapsusuna yönelik antibiyotik profilasisi gerekebilir. Hastaların izlemlerinde; yıllık göz kontrolü, beş yaşına kadar her altı ayda bir daha sonraları yılda bir olacak şekilde odyolojik değerlendirme ve mitral kapak prolapsusu açısından tarama yapılması gereken incelemeler arasında yer alır. Palatal anomaliler nedeniyle bu hastalarda tekrarlayan otit media problemi ile karşı karşıya kalınabilir.

Prognoz

Hastaların izlemlerinde retinal ayrılma, katarakt ve glokom gibi komplikasyonlar gelişebilir. Körlük gelişiminin önlenmesi için hastaların belirli ara-

lıklarla izlenmesi kritiktir. Bazı merkezlerde retinal ayrılmanın gelişimini önlemek amacıyla koruyucu retinopeksi işlemi uygulanmaktadır. Hastalarda zihinsel yetersizlik beklenmemesine rağmen görme ve duyma problemleri nedeniyle öğrenme güçlüğü gelişebilir. Bu nedenle bu çocukların geçici bir süre desteklenmesi gerekebilir. Erişkinlerde erken dönemde *arthrosis* gelişebilir.

Genetik Danışma

Ailelere verilecek genetik danışma Stickler sendromu tipine ve altta yatan genetik etiyolojiye göre değişecektir. Hastada Stickler sendromu tanısı konulması durumunda anne ve babanın Stickler sendromu bulguları açısından değerlendirilmesi uygun olacaktır. Etkilenmiş kişinin hastalığı çocuğuna aktarma riski %50'dir. *COL9A1*, *COL9A2* veya *COL9A3* biallelik mutasyon taşıyan bir çocuğun ebeveynleri zorunlu taşıyıcı olup patolojik bir varyant taşırlar. Heterozigot taşıyıcılar asemptomatiklerdir. Bu şekilde *COL9A1*, *COL9A2* veya *COL9A3*'de biallelik mutasyon taşıyan bir kişinin çocuğu da zorunlu taşıyıcı olacaktır.

Marfan Sendromu

Prevalansı 1/5000-1/10000 olarak bildirilen Marfan sendromunda herhangi bir etnik grup, ırk ya da cinsiyete karşı artmış eğilim yoktur. Klinik bulgular iskelet sistemi, kardiyovasküler sistem ve göz olmak üzere özellikle üç sistemi ilgilendirir. Aortada diseksiyon veya dilatasyon gelişmesi durumunda Marfan sendromu yüksek mortalite ile ilişkilidir. Kardiyovasküler komplikasyonların yerinde müdahalesi ve cerrahi tekniklerdeki gelişmeler sonucunda Marfan sendromlu hastaların hayat beklentileri yükselmiştir. Geliştirilen fare modelleri üzerinde yürütülen çalışmalar hastalık mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasına ve medikal tedavi seçeneklerine yönelik bazı ilaçların geliştirilmesine olanak sağlamıştır.

Etiyoloji

Etiyolojide ekstrasellüler matriks proteinlerinden fibrillin-1 (*FBN1*) kodlayan genindeki mutasyonlar sorumludur. Yüksek klinik penetrans ve değişken

ekspresivite ile beraber otozomal dominant kalıtım gösteren Marfan sendromunda bugüne kadar 1000'den fazla mutasyon saptanmıştır. Saptanan mutasyonların %25'i *de novo*'dır. Mutasyonların lokasyonu ve moleküler kimlikleri genellikle hastaların fenotipik özellikleri ile ilgili fikir vermez. Bu durumun tek istisnası fibrillin1'in orta üçte bir kısmında kümelenme gösteren ve yenidoğanın şiddetli Marfan sendromuna yol açan mutasyonlarıdır. Marfan sendromlu hastaların %70-93'ünde DNA dizi analizinde *FBNI*'de herhangi bir varyant saptanabilir. DNA dizi analizi ile herhangi bir genomik değişiklik saptanmayan bir grup hastada delesyon/duplikasyon analizi gerekebilir. *FBNI*'deki patolojik varyantlar geniş fenotipik çeşitlilik gösterirler. Hastalarda Marfan sendromunun klinik bulguları izole bir şekilde bulunabileceği gibi erken başlangıçlı (yenidoğan dönemi), ağır ve ilerleyici seyirli hastalık da söz konusu olabilir. *FBNI* mutasyonları Marfan sendromu dışında başka fibrillinopatilerde de bildirilmiştir (**Tablo II**).

Tablo II. *FBNI* mutasyonlarının neden olduğu diğer hastalıklardan bazıları

Hastalık	MIM numarası	Kalıtım paterni
Marfan sendromu	154700	OD
Akromikrik dizplazi	102370	OD
Çıkan aortada aortik anevrizma ve diseksiyon	-	-
Ailesel ektopia lentis	129600	OD
Geleofizik dizplazi 2	614185	OD
MASS sendromu	604308	OD
<i>Stiff skin</i> sendromu	184900	OD
Weill-Marchesani sendromu 2	608328	OD

Patogenezi

Marfan sendromundan *FBNI* mutasyonları sorumludur. *FBNI* mutasyonu sonucunda FBN1 üretimi, stabilizasyonu ve matriks birikimi anormal şekilde gerçekleşir. FBN1 glikoproteini ekstrasellüler matriks yapısındaki mikrofibrillerin önemli bir bileşenidir. Bu molekül bağ dokusunda bulunan elastik liflerin oluşumunda önemli rol oynar. Fibroblastlar tarafından ekstrasellüler matrikse salgılanan fibrillin burada çözünür olmayan mikrofibril yapısına

girer ve bu yapı elastin birikimi için bir iskelet görevi görür. Mikrofibriller amorf elastin dokusunun etrafını bir kılıf gibi sararlar. Mikrofibriller fibrillin polimerlerinden oluşurlar. Etkilenmiş dokularda mikrofibril ve elastik lif yapılarında bozulmalar meydana gelir. Bugüne kadar üç çeşit fibrillin molekülü tanımlanmıştır. Marfan sendromundan sorumlu olan fibrillin 1 mutasyonlarıdır.

Marfan sendromlu hastalarda saptanan mutasyonların çoğunluğu *missense* nokta mutasyonlarıdır. Bu mutasyonlar sıklıkla dominant negatif etki gösterirler. Ekstrasellüler matriks fibrillin miktarı beklenen düzeyin %35 kadar altında gerçekleşir. Marfan sendromlu hastalarda elastin düzeyi de yeterli değildir. Bunun yanı sıra bu hastalarda aynı zamanda elastik lif parçalanması da söz konusudur. Proksimal aortadaki hemodinamik kuvvetler gibi bir takım stress faktörlerine cevap olarak etkilenmiş organlar yapısal yetersizlikle beraber hızlanmış bir dejenerasyonu gösterirler.

Fibrillin 1 ekstrasellüler matriks proteini olmasının yanı sıra TGF β (*transforming growth factor β*) sinyal yolağı üzerinde düzenleyici rol üstlenir. TGF β sitokin ailesinin; hücre proliferasyonu, göçü, farklılaşması, sağkalımı ve sentez aktivitesi de olmak üzere pek çok hücresel süreç üzerinde önemli etkileri vardır. TGF β ligandları (TGF β 1, TGF β 2 veya TGF β 3) inaktif öncül kompleksler olarak sentez edilirler ve FBN1 gibi ekstrasellüler matriks proteinleri tarafından sekestrasyona uğratılırlar. *FBN1* mutasyonu sonucunda ekstrasellüler matriks sekestrasyonu gerçekleşemez ve bunun sonucunda artmış TGF β aktivasyonu ve sinyalizasyonu meydana gelir. Vasküler duvar gelişimdeki TGF β sinyalizasyonunun rolü hayvan modeli çalışmalarıyla ortaya çıkarılmıştır. Heterozigot *FBN1* mutasyonu olan farelerde aort kökü anevrizması gibi Marfan sendromunun klasik bulgularını görmek mümkündür. Bu bulgunun artmış TGF β sinyalizasyonunun doku üzerindeki etkisi olduğu kabul edilmektedir. Fare modellerinde artmış TGF β sinyalizasyonunun farmakolojik antagonizasyonunun aort anevrizmasında düzelmeye yol açtığı bu nedenle aort anevrizması bulgusunun hastalık ilerlemesinin bir göstergesinden çok yüksek TGF β sinyalizasyonunun bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Yüksek TGF β sinyalizasyonunun Marfan sendromunun diğer bulguları üzerinde de etkisinin olduğu bilinmektedir. Marfan sendromlu farelerde gelişmekte olan akciğerler, mitral kapak ve iskelet kası gibi diğer organ ve sistemlerde de bazı

bulgular saptanmıştır. Bu farelerin TGF β sinyalizasyonunu antagonize eden ajanlarla tedavisi sonucunda pulmoner amfizem, mitral kapak dejenerasyonu, iskelet kasında miyopati gelişimi önlenabilmektedir. Bununla beraber Marfan sendromu ile ilişkili TGF β reseptör gen mutasyonlarının TGF β sinyalizasyonunu nasıl etkilediği henüz tam olarak bilinmemektedir.

TGFBR1 ve *TGFBR2* sırasıyla TGF β reseptör 1 ve 2'yi kodlarlar. Bu genlerdeki mutasyonlar Loeys-Dietz sendromuna neden olurlar. Bu sendromun klinik bulguları Marfan sendromu ile benzerlik gösterse de bazı farklılıklar vardır. Örneğin, Loeys-Dietz sendromlu hastalarda yarı damak, dismorfik yüz bulguları, kraniyosinostozis ve eklem kontraktürü gibi bulgular vardır. Bununla birlikte Marfan sendromunun en sık görülen göz bulgusu ektopia lentis Loeys-Dietz sendromlu hastalarda görülmez. Azalmış FBN1 molekülüleri elastik lif birikimini bozarak hem cilt hem de aortada bulgulara yol açarlar. Aktif büyüme faktörlerinin bazı dokularda artmış miktarlarda bulunması TGF β sinyalizasyonun aktivasyonunun artmasına neden olur ve bunun sonucunda iskelette anormal büyüme, musküler hipoplazi, anormal akciğer septasyonu, kalp kapakçıklarında anormal yapısal gelişmeler ve Marfan sendromunun diğer bulguları gelişir. Ektopia lentis bulgusu anormal FBN1 molekülünün dominant-negatif etkisinin doğrudan neden olduğu tek Marfan sendromu bulgusudur. Aynı aile içindeki birden fazla Marfan sendromlu hastada farklı bulgular olabileceği için Marfan sendromunda epigenetik, çevresel ve birtakım bilinmeyen faktörlerin hastalığın ekspresyonunu etkilediği düşünülmektedir.

Klinik Bulgular

Marfan sendromu pleiotropik bir hastalıktır. Majör bulgular; iskelet sistemi, kardiyovasküler sistem ve göz ile ilgilidir. Bunların yanı sıra cilt, fasya, akciğer, iskelet kası ve yağ dokusu da etkilenebilir. Marfan sendromu doğumda bulgu verebildiği gibi 30'lu 40'lı yaşlara kadar herhangi bir bulgu vermeyebilir. Bu yaşlar Marfan sendromu olup herhangi bir tedavi olmayan hastalarda sıklıkla ölümcül olayların meydana geldiği yaşlardır. Klasik bir Marfan sendromunda etkilenmiş bireyler toplum standartlarına göre uzun boylu olmasalar da aynı aile içinde etkilenmemiş diğer bireylere göre veya genetik alt yapıları doğrultusunda yapılan tahminlere göre daha uzun boyludurlar. Marfan send-

romlu hastaların; uzun dar yüz, derin yerleşimli gözler, palpebral aralığın aşağı doğru eğimli olması, malar hipoplazi ve mikro-retrognati gibi tipik yüz bulguları vardır. Damak genellikle yüksektir ve dişler kalabalıktır. Tanı klinik bulgulara dayalı olup bazı bulgular yaş ile değişiklik gösterebilir.

İskelet Sistemi

Marfan sendromu uzun tübüler kemiklerde hızlı linear büyüme, eklem laksitesi, gövdeye göre orantısız ekstremite, azalmış kulaç/boy ve üst segment/alt segment oranları ile karakterizedir. Kostalardaki aşırı büyüme sternumu içeri doğru (pektus ekskavatum) veya dışarı doğru (pektus karinatum) itebilir. Skolyoz sık görülmekle birlikte hafif veya şiddetli olabilir. Kemiklerdeki aşırı büyüme ve eklem laksitesi birlikte karakteristik baş parmağı ve el bileği işaretine neden olur. Ayak bileğinin medial kısmının içeriye doğru rotasyonu pes planus bulgusuna yol açar. Bazı hastalarda paradoksik bir şekilde özellikle dirsek ve parmaklarda olmak üzere azalmış eklem mobilitesi ve pes cavus vardır. Asetabulum anormal bir şekilde derin olabilir ve bu bölgede artmış erozyon saptanabilir (asetabular protrüzyon). Bütün bu iskelet bulguları çocuklarda gelişebilir ve hızlı büyümenin olduğu dönemlerde özellikle ilerleme gösterebilir.

Kardiyovasküler Sistem

Marfan sendromlu hastaların %80'inden fazlasında kardiyovasküler anormallikler saptanır. Bu anormallikler hastalardaki morbidite ve erken mortaliteden sorumludurlar. Bu bulgular arasında; sinus valsalva düzeyinde aort dilatasyonu, aortik yırtılmaya yatkınlık, mitral ve triküspid kapak prolapsusu ve proksimal pulmoner arter genişlemesi yer alır.

Aortopati, aort kökü dilatasyonu *in utero* başlar, yenidoğan döneminde ekokardiyografi ile tespit edilebilir ve ilerleme heterojendir. Marfan sendromlu hastalarda aort dilatasyonu zaman içinde ilerleme gösterir. Aort dilatasyonu ilerleme hızı tahmin edilemez. Yaşa bağlı histomorfolojik değişiklikler sonucunda daha sert bir damar ile karşı karşıya kalınır. Diğer elastik arterlerde de medial dejenerasyon gerçekleşir ancak pulmoner arter dışında dilatasyon sık değildir. Erişkinlerde aort çapının maksimum 5 cm'ye ulaşmış olması aort diseksiyonu veya rüptürü için anlamlı bir risk taşır. Erken çocukluk döneminde oldukça nadir gelişen aort diseksiyonu bulgusunun başlangıç yaşı ve ilerleme

hızı hastalar arasında değişkenlik gösterir. Aort kökü anevrizması zaman içinde genişleyek aortik annulusa kadar uzanım gösterebilir ve bunun sonucunda aort kapak disfonksiyonu gelişebilir. Aort kökü çap ölçümü sinus valsalva düzeyinde ölçülür ve yaş ve vücut yüzey alanına karşı normalize edilmelidir. Aort çapı yaş alma ve hemodinamik stres sonucunda genel popülasyonda da artma gösterse de Marfan sendromlu hastalarda çap boyutlarında artış çok daha hızlı olur. Bunun yanı sıra Marfan sendromlu hastalarda etkilenmemiş bireylere göre çok daha küçük boyutlardaki anevrizmalar diseksiyona yatkındırlar. Buna göre ailede erken diseksiyon öyküsü yoksa veya dilatasyon hızı olağan dışı bir hızda oluyorsa ($>0,5-1$ cm/yıl) aort kökü çap ölçümü 5 cm olması durumunda profilaktik cerrahi önerilmektedir. Torasik aortik anevrizma Marfan sendromlu hastalarda önemli bir bulgudur. Proksimal aorta onarımı yapılmış Marfan sendromlu hastalarda tipik olarak abdominal aortik anevrizması (AAA) da gelişebilir. AAA; yaş alma ve birtakım çevresel uyaranların (aterosklerozis, sigara maruziyeti gibi) etkisiyle meydana gelebilir. Arteriyel sertlik AAA diseksiyonu için bağımsız bir risk faktörüdür.

Pulmoner arterde dilatasyon, Marfan sendromlu hastalarda pulmoner arter dilatasyonu; pulmoner arter ortalama basıncının (>20 mmHg) çıkan aortadaki ortalama basınca (>80 mmHg) göre daha düşük olması nedeniyle nadiren diseksiyon ile ilişkilidir. Aort duvarı daha kalın olsa da pulmoner arter duvarındaki gerilme çıkan aorta duvarındaki gerilmeden çok daha düşüktür. Bu nedenle artmış sistolik basınç daha fazla bir gerilmeye neden olarak aort diseksiyonuna yatkınlık yaratabilir. Marfan sendromlu hastalarda pulmoner arterde dilatasyon bulgusu hemodinamik basınçtan bağımsız bir şekilde vas-külogenezis defektini düşündürür.

Valvülopatiler, Marfan sendromlu hastalarda multipl kapak anomalileri gö-zükür. Bunlar arasında mitral ve triküspit kapaklarda miksomatöz kalınlaşma ile prolapsus ve regürjitasyon, aort ve pulmoner kapaklarda yetmezlik yer alır. Diğer kapak anomalilerinin tersine mitral kapak prolapsusunun kardiyovasküler fonksiyonlar üzerine daha belirgin etkileri olabilir. Mitral kapak uzunluğundaki artış ve kapaktaki fiziksel değişiklikler prekordiyal sistolik bir üfürüm ile ilişkili olarak sistol sırasında regürjitasyona neden olurlar. Genel toplumda mitral kapak prolapsusu prevalansı %1,3 iken Marfan sendromlu hastalarda %75'tir. Bu vakaların %25'i miksomatöz kapak kalınlaşması

şeklinde bulgu verir. Yenidoğanlarda mitral kapak prolapsusu şiddetli mitral regürjitasyonuna neden olabilir. Özellikle erken başlangıçlı ve ağır Marfan sendromlu çocuklarda mitral kapak yetersizliği konjestif kalp yetmezliğine, pulmoner hipertansiyona ve süt çocukluğu döneminde erken ölüme neden olabilir. Bu nedenle ağır Marfan sendromlu çocuklarda konjestif kalp yetmezliği ve mitral kapak prolapsusu kardiyovasküler sistemin önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden olup kardiyovasküler cerrahi endikasyonudur. Kapak disfonksiyonu volüm yüklenmesine, sekonder sol ventrikül dilatasyonuna ve tedavi edilmeyen durumlarda kalp yetmezliğe neden olabilir.

Kardiyomiyopati, Marfan sendromlu hastalarda sistolik ve diyastolik disfonksiyon ile beraber sol ventrikül büyüklüğünde ve kütlesinde artış vardır. Şiddetli mitral regürjitasyonun olduğu mitral kapak prolapsusu sonucunda sol ventrikül ve sol atrial disfonksiyon geliştiğine inanılsa da kapak hastalığının olmadığı durumlarda dilate kardiyomiyopati bulgusunun olması Marfan sendromlu hastalarda primer miyokardiyal yetmezlik olabileceğini düşündürmektedir. Yine de dilate kardiyomiyopatinin Marfan sendromu fenotipinin bir parçası olup olmadığı hala tam olarak bilinmese de bu hastalarda kalp fonksiyonlarının yakın monitorizasyonu önerilmektedir. Hastalarda mitral kapak disfonksiyonu ile beraber supraventriküler aritmi, ventriküler disritmi ve uzamış QT sendromu gibi birtakım aritmiler görülebilir. Kardiyovasküler bulgulara yapılan zamanında ve doğru müdahale hastaların yaşam süreleri üzerine olumlu katkılar sağlamaktadır.

Göz bulguları, Marfan sendromu için patognomik olmasa da hastaların %60-70'inde oküler lens dislokasyonu (ektopia lentis) saptanır. Burada lensin pupilin merkezinden yer değiştirmesi söz konusudur. Bu bulgu pupilin uygun şekilde dilatasyonunun ardından *slit-lamp* muayene yöntemi ile saptanabilir. İkinci en sık görülen göz bulgusu miyopiye neden olan oküler glob aksının uzmasıdır. Marfan sendromlu hastaların %40'ında görülür. Erken başlangıçlı miyopi sık rastlanan bir bulgudur ve çocukluk yaşlarında hızlı ilerleme gösterir. Diğer göz bulgularına göre daha nadir görülse de (%8) retinal ayrılma Marfan sendromunun gözü ilgilendiren en ciddi komplikasyonudur. Genellikle 20'li yaşların ortalarında saptanır. Retinal ayrılma sıklığı ektopia lentis bulgusunun olması durumunda %23'e çıkar. Diğer göz bulguları arasında; düz kornea, globun aksiyel uzunluğunun artmış olması, hipoplastik iris, siliyer kas

hipoplazisi ve erken başlangıçlı katarakt ve glokom sayılabilir. Hastaların izlemlerinde mevcut göz bulgularına yönelik gözlük kullanımı, cerrahi işlemler ve yapay lens implantasyonu mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

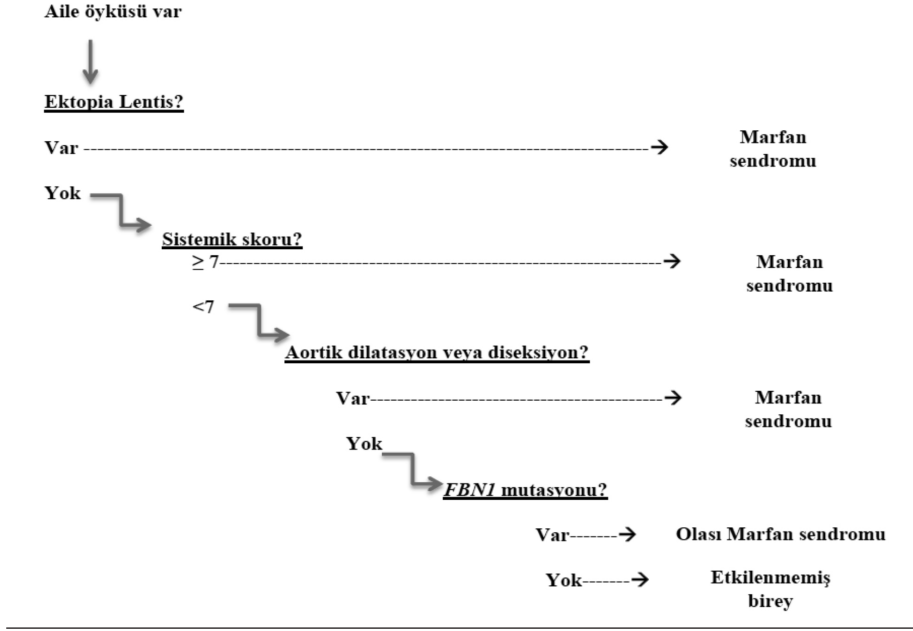
Laboratuvar Bulguları

Marfan sendromlu hastaların çoğunluğunda *FBNI* mutasyonu olduğu tahmin edilse de genin büyük olması ve belirgin allelik heterojenite nedeniyle moleküler çalışmalar güçlüklerle yapılabilmektedir. Moleküler çalışmalar tanıya katkı sağlayabilirler ancak ayrıntılı bir klinik değerlendirmenin yerini asla tutamazlar. *FBNI* mutasyonunun varlığı veya yokluğu tanının doğrulanmasına veya dışlanmasına tek başına yeterli değildir. Hastalarda; Shprintzen-Goldberg sendromu, Loeys-Dietz sendromu veya EDS vasküler tip'in klinik bulguları yoksa kollajenin biyokimyasal analizi ve/veya *TGFBRI*, *TGFB2*, *SMAD3*, *TGFB2* veya *COL3A1* dizi analizi yapılabilir.

Tanı

Marfan sendromu tanısı klinik bir tanıdır. Marfan sendromu klinik değerlendirmesinin komplike olması ve ayırıcı tanıda çok sayıda farklı hastalığın bulunması nedeni ile hastalar multidisipliner (kardiyoloji, pediatrik genetik veya klinik genetik, göz ve radyoloji) şekilde değerlendirilmelidir. Günümüzde Marfan sendromu tanısı sırasında “Revize Edilmiş Ghent Nozolojisi” kullanılmaktadır. Marfan sendromu tanısında izlenebilecek algoritma **Şekil 1** ve **Şekil 2**'de gösterilmiştir.

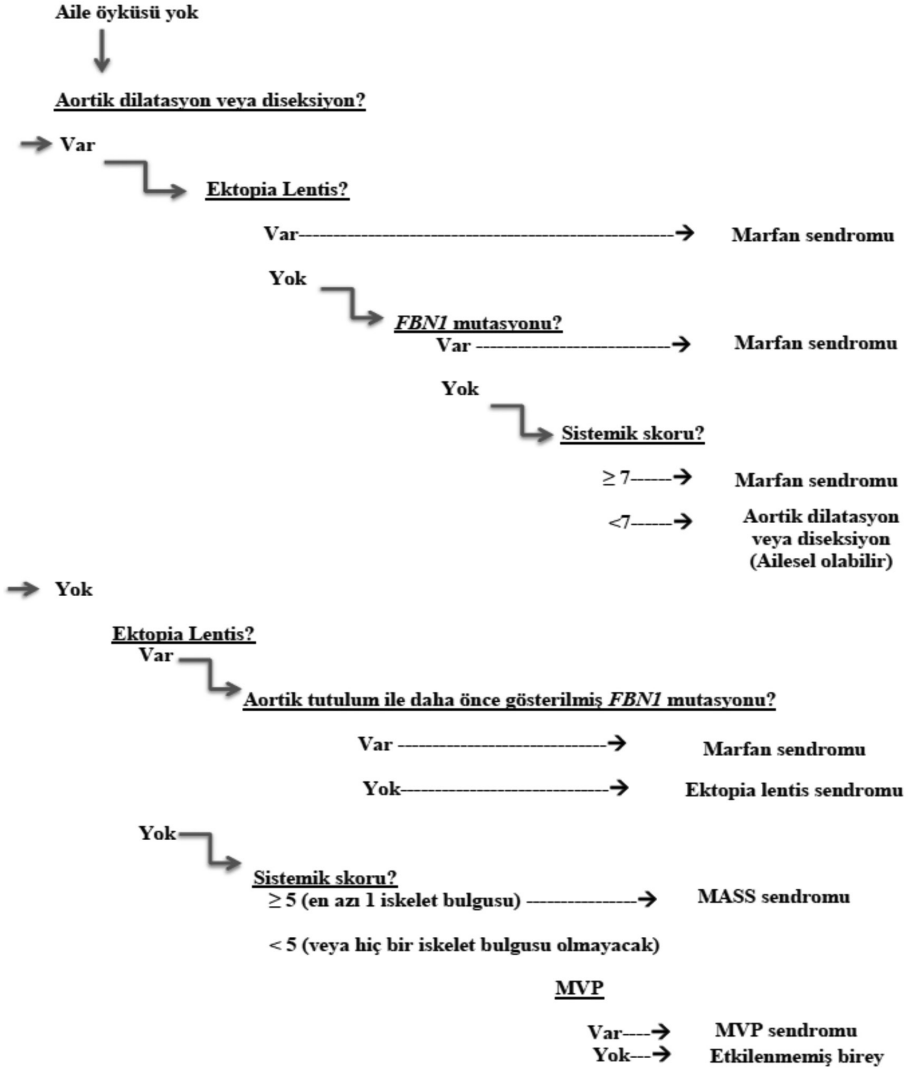
Aortada dilatasyon bulgusu sinüs valsava ve çıkan aorta düzeylerinden ölçülmektedir. Yapılan ölçümler yaşa ve vücut yüzey alanına göre düzeltilmeli ve z skor hesaplaması kullanılarak normal verilerle karşılaştırılmalıdır. Doğru bir şekilde yorum yapabilmek için aort çap büyüklüğünün yaşa ve vücut yüzey alanına göre standardize edilmesi gerekir. Z skorunun $\geq 2,0$ olması ≥ 95 . persentil; $z \geq 3,0$ olması ise ≥ 99 . persentil bir değer olduğu anlamına gelir. İskelet, cilt, akciğer, yüz, diğer göz ve kardiyovasküler bulgular “Revize Edilmiş Ghent Nozolojisi” kapsamında yeni bir skorlama sistemi kullanılarak “sistemik skorlama” adı altında değerlendirilmektedir (**Tablo III**).



Şekil 1. Aile öyküsü olması durumunda Marfan sendromu tanısı algoritması.

Tablo III. Sistemik Skorlama

Klinik Özellik	Skor
El bileği veya başparmak işareti	1
El bileği ve başparmak işareti	3
Pektus karinatum deformitesi	2
Hindfoot deformitesi	2
Pes planus	1
Pektus ekskavatum deformitesi veya asimetrik göğüs	1
Pnömotoraks	2
Dural ektazi	2
Asetabular protrüzyon	2
Üst segment/alt segment oranının azalması ve kulaç/boy oranının artması ve ağır skolyoz bulgusunun olmaması	1
Skolyoz veya torakolumbar kifoz	1
Dirsek ekstansiyonunda azalma	1
Beş tipik yüz bulgusundan üçünün olması (dolikosefali, enoftalmos, palpebral aralığın aşağı eğimli olması, malar hipoplazi, retrognathia)	1
Ciltte stria	1
Miyopi >3 dioptri	1
Mitral kapak prolapsusu	1



Şekil 2. Aile öyküsü olmaması durumunda Marfan sendromu tanısı algoritması.

Yeni skortlama sistemine göre aorta dilatasyonu ve/veya diseksiyonu veya aile öyküsü olan kişilerde sistemik skorun yediden büyük olması Marfan sendromu tanısı ile ilişkilidir. Başlangıç fizik muayenesi sırasında sistemik skoru üç olan hastalarda pelvis grafisi çekilmeli ve asetabular protrüzyonun olup olmadığı mutlaka değerlendirilmelidir. Bu bulgunun saptanması durumunda

dural ektazi bulgusunun olup olmadığının araştırılması açısından omurganın manyetik rezonans görüntülemesi planlanmalıdır. Başlangıç fizik muayenesi sırasında sistemik skoru beş olan hastalarda omurganın manyetik rezonans görüntülemesi ve/veya pelvis grafisi çekilmelidir. Tanı sırasında *aile öyküsünün olmaması* durumunda dört farklı senaryo söz konusu olabilir;

1. Aort kökü dilatasyonu (≥ 2) ile beraber ektopia lentis varsa Marfan sendromu tanısı konulur.
2. Aort kökü dilatasyonu (≥ 2) ile beraber patolojik *FBNI* varyantı saptandı ise Marfan sendromu tanısı konulur.
3. Aort kökü dilatasyonu (≥ 2) ile beraber sistemik skor ≥ 7 ise Marfan sendromu tanısı konulur.
4. Ektopia lentis ve daha önce aort genişlemesi ile ilişkilendirilmiş patolojik *FBNI* varyantı saptandı ise Marfan sendromu tanısı konulur.

Tanı sırasında *aile öyküsünün olması* durumunda üç farklı senaryo söz konusu olabilir;

1. Ektopia lentis varsa Marfan sendromu tanısı konulur.
2. Sistemik skor ≥ 7 ise Marfan sendromu tanısı konulur.
3. Aort kökünde genişleme (yaş ≥ 20 ise z skor ≥ 2 , yaş < 20 ise z skoru ≥ 3) varsa Marfan sendromu tanısı konulur.

Marfan sendromu tanısında mevcut sistemik bulgular sistemik tutulum açısından değerlendirilmektedir. Marfan sendromunda klinik bulguların pek çoğu ilerleyen yaş ile beraber ortaya çıktığı için 20 yaşın altındaki hastalarda klinik bulguların uyumlu fakat yetersiz olduğu durumlarda alternatif tanı oluşturulması önerilmemektedir. Bu durumda farklı tanısal isimlendirmeler kullanılabilir. Örneğin, sistemik skor < 7 ve/veya aort çap ölçümü sınırda (z skoru < 3) ve *FBNI* mutasyonu saptanmadı ise hastadaki bulgular “spesifik olmayan bağ dokusu hastalığı” olarak adlandırılabilir. Bu durumda aort çap ölçümünün ekokardiyografi ile takip edilmesi önemlidir (z skoru ≥ 3 olana kadar). Patolojik *FBNI* varyantı saptanması ama aort çap ölçümü ile ilgili z skorunun < 3 olması durumunda hastadaki klinik bulgular “Potansiyel Marfan sendromu” olarak adlandırılabilir.

Marfan sendromunun ayırıcı tanısında; Loeys-Dietz sendromu, ailevi torasik aortik anevrizma sendromu, Shprintzen-Goldberg sendromu, ektopia lentis sendromu, Weill-Marchesani sendromu, homosistinüri, konjenital kontraktural araknodaktili, MASS sendromu (mitral kapak prolapsusu, aortik genişleme, deri ve iskelet bulguları), mitral kapak prolapsusu ve Ehlers-Danlos sendromu gibi Marfan sendromunun sistemik bulguları ile karakterize olabilen bazı hastalıklar yer alır.

Loeys-Dietz sendromu, klinik triadı; hipertelorizm, bifid uvula/yarık damak ve aortik/arteriyel anevrizma ve tortuositedir. Daha küçük çaplı aort dallarında ve daha genç yaşlarda diseksiyon bu sendromu Marfan sendromundan ayıran bulgudur. Bu nedenle Marfan sendromuna göre daha agresif bir tedavi yaklaşımı gerektirir. Loeys-Dietz sendromu tip 1 ve tip 2 sırasıyla ağır kraniyofasiyal tutulumu olan ve olmayan hastaları tarif eder.

Familial torasik aortik anevrizma sendromu, Marfan sendromunun fenotipik bulgularının olmadığı bununla beraber kardiyovasküler sistem tutulumunun olduğu bir hastalıktır. Sinus valsava veya çıkan aortanın herhangi bir düzeyinde aort dilatasyonu ve/veya diseksiyonu gelişebilir.

Shprintzen-Goldberg sendromu, dolikostenomeli, araknodaktili, pectus deformitesi, skolyoz, aort kökü genişlemesi (nadiren) ve yüksek damak gibi Marfan sendromu ile ortak olan pek çok klinik bulgusu vardır. Shprintzen-Goldberg sendromunu ayırt ettirici klinik bulgular arasında; kraniyosinostoz, gelişme geriliği, Chiari malformasyonu, hipertelorizm, propitosis, kosta anomalisi ve ekin deformitesi sayılabilir. Hastaların çoğunluğunda heterozigot *SKI* mutasyonları gösterilmiştir.

Ektopia lentis sendromu, Ektopia lentis ve bir takım iskelet bulguları ile karakterizedir. Heterozigot *FBN1* veya bileşik heterozigot veya homozigot *ADAMTSL4* mutasyonlarından kaynaklanır. Hastaların bazılarında ilerleyen zamanla beraber ilerleyici aort genişlemesi gelişebilir. Aralıklı bir şekilde kardiyovasküler görüntüleme mutlaka yapılmalıdır. Hastalarda sistemik skordan bağımsız olarak; hastada daha önceden aortik genişleme ile ilişkilendirilmiş herhangi bir patojenik *FBN1* varyantı saptanmamış olmalıdır ve aort kökü ölçümü Z skoru 2'nin altında olmalıdır. Bu tanı 20 yaşından büyük hastalarda konulabilmektedir. Otozomal resesif kalıtım gösteren ve izole ektopia lentis bulgusu ile ilişkili patojenik *ADAMTSL4* varyantlarının neden olduğu

bir başka klinik durum da söz konusudur. Bu durumda Marfan sendromunda görmeyi beklediğimiz diğer klinik bulgular yoktur.

Weill-Marchesani sendromu, Sistemik bir bağ dokusu hastalığıdır. Cilt, iskelet ve oküler anomaliler ile karakterizedir. Göz bulguları arasında mikrosferofaki, ektopia lentis ve miyopi sayılabilir. Marfan sendromundan farklı olarak kısa boy ve brakidaktili vardır. Heterozigot *FBNI*, bileşik heterozigot veya homozigot *ADAMTS10* veya homozigot *LTBP2* mutasyonları nedeniyle meydana gelir.

Homosistinüri, Homosistinüri otozomal resesif geçiş gösteren marfonoid fenotip, eklem laksitesi, skolyoz, lens dislokasyonu, erken başlangıçlı osteoporoz, artmış pıhtılaşma aktivitesi ve homosisteinin vasküler endotel hücreler üzerindeki sitotoksik etkisi nedeniyle arter ve venlerin etkilendiği vasküler tromboz ve zihinsel yetersizlik ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Homosistinürinin en sık nedeni sistationin beta sentaz eksikliğidir. Etkilenmiş kişilerde kandaki homosistein ve metionin düzeyleri yüksek, sistationin ve sistein düzeyleri düşüktür. Homosistinürideki ektopia lentisin yönü Marfan sendromundan farklıdır. Hastalarda zihinsel yetersizlik vardır. Marfan sendromundan farklı olarak aort kökünde ilerleyici bir dilatasyon yoktur.

Konjenital kontraktural araknodaktili, *FBN2* mutasyonlarına bağlı olarak gelişen bir bağ dokusu hastalığıdır. Dolikostenomeli, göğüs deformitesi, skolyoz, eklem kontraktürü, araknodaktili, yüksek damak ve retrognati gibi kraniyofasiyal bulgular Marfan sendromu ile ortaktır. Marfan sendromuna benzer şekilde kardiyovasküler anomaliler eşlik edebilir ve erken ölüm gerçekleşebilir. Bununla beraber burada saptanan kardiyak anomaliler Marfan sendromundan oldukça farklıdır. Valvüler yetmezlikler ve aort kökü dilatasyonu Marfan sendromunda sıkken, konjenital kontraktüral araknodaktilide konjenital kalp hastalıkları daha sıktır. Konjenital kontraktüral araknodaktilide auriküler heliks anomalisi de oldukça tipiktir.

MASS sendromu, muhtemel Marfan sendromu olarak değerlendirilen bazı hastalarda; uzun ekstremiteler, toraks kavitesinde deformite, atrofik stria, mitral kapakta prolapsus ve aort kökünde ilerleyici olmayan veya sınırda genişleme saptanabilir. Bu klinik bulgular Marfan sendromu klinik tanısı için yeterli değildir. Bahsedilen bulgular topluluğuna MASS sendromu adı verilir. MASS sendromu kapsamında; mitral kapakta prolapsus, miyopi, sınırda veya ilerle-

yici olmayan aort genişlemesi ve özgün olmayan cilt ve iskelet bulguları bulunur. MASS sendromu büyük ailelerde segregasyon gösterebilir. Etiyolojide *FBNI* mutasyonları yer alır. Bu antiteyi geliştirmekte olan Marfan sendromundan ayırt etmek çok güçtür. MASS sendromu için aort kökü z skorun <2 , sistemik skorun <5 olması ve ektopia lentis bulgusunun olmaması gerekmektedir. MASS sendromu tanısı 20 yaşından sonra konulabilir.

Mitral kapak prolapsus sendromu, mitral kapak prolapsus ve hafif iskelet bulguları ile Marfan sendromuna benzerlik gösterir. *FBNI* mutasyonları neden olur. Tanı için hastada; mitral kapak prolapsusu, aort kökü z skoru ölçümü <2 , sistemik skor <5 bulgularının olması ve ektopia lentis bulgusunun olmaması gerekmektedir. Bu tanı 20 yaşından sonra konulabilir.

Ehlers-Danlos sendromu, Özellikle EDS klasik tip, EDS kifoskolyotik tip ve EDS vasküler tip bu hastaların ayırıcı tanıları sırasında mutlaka düşünülmelidir.

Tedavi

Marfan sendromlu hastalarda hayatı tehdit edebilecek kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesine yönelik; hayat tarzı değişiklikleri, ekokardiyografi ile düzenli aralıklarla değerlendirme, farmakolojik tedavi ve profilaktik cerrahi üzerinde durulmalıdır. Kalp atım hızını ve kan basıncını arttırabilecek emosyonel stresin azaltılması ve torasik aorta anevrizma yırtılma riskini arttırabilecek fiziksel aktivitenin kısıtlanması özellikle önemlidir. Egzersiz yapmak isteyen Marfan sendromlu hastalara özellikle yüzme gibi izotonik düşük-etkili spor aktiviteleri ya da kan basıncı ve kalp atım hızını azaltmaya yönelik bisiklet binme gibi aktiviteler önerilmektedir.

Bugün kullanımda olan rehberlere göre hızlanmış aort kökü genişlemesi olan pediatrik hastalar yılda en az iki defa değerlendirilmelidirler. Buna benzer bir yaklaşım aort kökü, çıkan aorta ve/veya aort yayı replasmanı geçiren hastalar için de geçerlidir.

Marfan sendromlu hastalarda özellikle ağır kapak disfonksiyonu, ağır aort dilatasyonu, konjestif kalp yetmezliği ve aritmi öyküsü veya şüphesi durumlarında pediatrik kardiyolojik değerlendirme geciktirilmemelidir. Aortanın cer-

rahi girişim ile düzeltilmesi endikasyonları arasında; (1) Aortanın maksimum ölçümünün 5,0 cm'e ulaşmış olması, (2) her yıl aort kökü çapının 1,0 cm'ye ulaşmadaki artış hızı, (3) ağır ve ilerleyici aort regürjitasyonunun olması yer alır. Ailede erken aort diseksiyonu öyküsü olan hastalarda daha agresif bir yaklaşım gerektirir. Hastaların büyük çoğunluğunda kronik antikoagülasyon ihtiyacını ortadan kaldıracak kapak koruyucu yaklaşım sergilenmektedir.

Propranolol gibi seçici olmayan β -adrenerjik antagonist (β bloker) ilaçlar Marfan sendromu tedavisinde 1990'ların ortasından itibaren kullanılmaktadırlar. Genellikle hipertansiyon tedavisinde kullanılan bu tür ilaçlar; kardiyak output, periferik vasküler direnç ve aorta üzerindeki gerilimi azaltırlar. Marfan sendromunda standart tedavi almalarına rağmen bu ilaçların sağladığı terapötik faydalarla ilgili dökümanite edilmiş veriler sınırlı ve çelişkilidir.

Beta blokerlerin kullanılamaması durumunda kalsiyum kanal blokerleri kullanılabilir. Marfan sendromlu hastaların aortik komplikasyon geliştiren ve β bloker kullanamayan %10-20'sinde kalsiyum kanal blokerleri kullanılmaktadır. Bu tedavinin vasküler fonksiyonlar ve santral aortik basınç üzerindeki olumlu etkileri bilinmektedir. Özellikle fare modelleri üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda Marfan sendromunun tedavisinde angiotensin reseptör blokerleri (ARB) ve *angiotensin converting* enzim (ACE) inhibitörleri gibi renin-anjiotensin sisteminin farklı bileşenleri üzerinde durulmuştur. Angiotensin II tip 1 reseptör blokeri olan Losartan TGF β sinyalizasyonunu azaltabilir. Marfan sendromlu fare modellerinde losartan kullanımının anormal aort kökü büyümesini durdurduğu gösterilmiştir. Losartan kullanımı hemodinamik strese azalmaya ve damar duvarlarındaki TGF β sinyalizasyonunda antagonizmaya neden olur. ACE inhibitörlerinin beta blökerlere göre daha etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. ACE inhibitörleri Marfan sendromlu hastalarda kapak disfonksiyonunun neden olduğu hacim yüklenmesine karşı uzun yıllardan beri kullanılmaktadırlar. ACE inhibitörlerine ve beta blokerlere dirençli olan bir grup Marfan sendromlu hastada ARB kullanımının (Losartan) aort kökü büyümesinde gerilemeye neden olduğu gösterilmiştir. ACE inhibitör kullanımının beta bloker kullanımı ile karşılaştırıldığında aort kökü büyümesinde belirgin azalmaya ve aort sertliğinde iyileşmeye neden olduğu gösterilmiştir. ARB'ler ACE inhibitörlere göre daha iyi tolere edilseler de her iki ilaç grubu da gebelik sırasında teratojenik olmaları nedeniyle kontrendikedir. Bu nedenle

gebelik sırasında hastalara beta bloker dışında bir tedavi seçeneği kalmamaktadır.

Beta bloker ve losartan tedavisinin beta bloker ve ACE inhibitörlerinin dahil olduğu monoterapiler ile karşılaştırıldığı bir çalışmada; beta bloker ve losartan tedavisinin birlikte kullanımının aort kökü büyümesinde daha anlamlı bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Marfan sendromlu çocuk ve erişkinlerde beta bloker ve losartanın beraber kullanımının tek başına beta bloker kullanımına göre aort kökündeki genişlemeye karşı daha iyi koruma sağladığı yapılan prospektif çalışmalarla gösterilmiştir. Tıbbi tedaviye dirençli vakalarda cerrahi girişim gerekebilir.

“*The American Heart Association*” yapısal veya kapak hastalığı olan kişilerin antibiyotik profilaksisi almasını son zamanlarda yayınladığı rehberlerde önermeye de yüksek risk altındaki bazı seçilmiş gruplar için birtakım istisnalar bulunmaktadır. Bunun yanı sıra Marfan sendromlu hastalarda tipik bulgulardan olan miksomatöz kapak yapısı bakteriyel enfeksiyonlar için güzel bir substrat oluşturmaktadır. Bu nedenle kapak hastalığı veya konjenital kalp hastalığı olan Marfan sendromlu hastalarda geçici bakteriyemiye neden olabilecek herhangi bir girişim öncesinde (diş temizliği gibi) subakut bakteriyel endokardit profilaksisi göz önünde bulundurulmalıdır.

Hastalara aralıklı olarak ayrıntılı göz muayenesi yapılmalıdır. Maksimum dilate edilmiş pupil aralığından lens subluksasyonunu değerlendirebilmek için *slit-lamp* muayenesi belli aralıklarla yapılmalıdır. Bunun yanı sıra özellikle küçük çocuklarda *amblyopia* riski oluşturabilecek kırma ve görme kusurlarının düzeltilmesi önemlidir. Hastalar glokom ve katarakt açısından mutlaka takip edilmelidir.

Ağır skolyoz gibi erken girişim gerektirebilecek iskelet bulgularına yönelik ortopedik değerlendirme hızlı bir şekilde planlanmalıdır. Pektus ekskavatum bulgusunun şiddetli olduğu durumlarda nadiren de olsa cerrahi girişim gerekebilir. Asetabular protrüzyon ağrı veya fonksiyonel kısıtlılığa yol açıyorsa cerrahi girişim düşünülmelidir. Pes planus genellikle ayak bileğinin içe rotasyonu ile ilişkilidir. Bu durum ambulasyon sırasında ağrı, halsizlik ve kas kramplarına neden olabilir.

Marfan sendromlu hastalarda pnömotoraks sık tekrar edebilir. Bu hastaların tedavisinde kimyasal veya cerrahi plörodezis bir seçenek oluşturabilir. Hastalardaki pulmoner baloncuklar profilaktik cerrahi ile uzaklaştırılabilir. Dişlerin kalabalık olmasına yönelik ortodontik tedavi uygulanabilir. Bunun yanı sıra hastalara damak genişletici aparatlar sunulabilir. Ulaşılabilecek son erişkin boya yönelik hormon kullanımı nadiren de olsa gerekebilmektedir. Bu yaklaşım ancak hastada çok yüksek bir boya ulaşma ihtimali söz konusu olursa dikkate alınmalıdır. Uygulama ile ilgili beklenen komplikasyonlar arasında hızlandırılmış pubertenin getireceği psikososyal yük, büyüme plağının kapanmasından önce yaşanan hızlı büyüme ve hipertansiyon yer alır.

Prognoz

Marfan sendromlu hastalardaki esas mortalite nedeni aort kökü dilatasyonu, diseksiyonu ve yırtılmasıdır. Ölümcül komplikasyonların büyük çoğunluğu hayatın üçüncü ve dördüncü dekadlarında meydana gelir. Aortik komplikasyonların tedavi edilmemesi durumunda yaşam süresi belirgin düşüş gösterir. Kardiyovasküler farmakoterapi ve aort kökü replasman cerrahilerinde yaşanan gelişmeler Marfan sendromunu, hastaların tedavi süreçlerinin en iyi yönetildiği genetik hastalıklardan biri haline getirmiştir. Yine de Marfan sendromunun en klasik şeklinde hastaların >%90'ında kardiyovasküler olay gelişeceği bilinmektedir.

Genetik Danışma

Kalıtsal bir bağ dokusu hastalığı olan Marfan sendromu otozomal dominant kalıtım gösterir. Sporadik vakalarda paternal yaşın toplumun geneline göre 7-10 yaş daha ileri olduğu görülür. Paternal yaş etkisi bu hastalarda yeni dominant mutasyonların etken olduğunu ve etkilenmemiş ebeveynlerde tekrar eden gebelik olması durumunda nüks riskinin düşük olacağını düşündürür. Sporadik bir Marfan sendromu vakasında fenotipik olarak normal ebeveynlerin olması durumunda bir sonraki gebelikte tekrar etme riski oldukça düşüktür ancak sıfır değildir (gonadal mozaikizm nedeniyle). Etkilenmiş bir bireyin bu hastalığı çocuğuna aktarma riski %50'dir.

Kutis Laksa Sendromları

Kutis laksa sendromları; kırışık ve sarkan cilt özellikleri ile karakterize elastin sentez defekti veya ekstrasellüler matriksin diğer yapısal bozukluklarından kaynaklanan multisistemik bir grup hastalıktır. Cilt tipik olarak elastik değildir. Kutis laksa sendromları kalıtsal veya edinsel olabilirler. Hastalık prognozu altta yatan etiyojolojiye ve eşlik eden morbiditelere göre değişkenlik gösterir.

Etiyoloji

Kutis laksa sendromları genetik etiyojoloji açısından heterojendirler (**Tablo IV**). Otozomal dominant, otozomal resesif ve X'e bağlı resesif kalıtılan kutis laksa sendromları bilinmektedir. Farklı kalıtım paternleri için farklı gen defektleri söz konusudur. Otozomal dominant kutis laksa sendromundan fibulin 5 (*FBLN5*) veya elastin (*ELN*) gen mutasyonları sorumludur. *ELN* mutasyonlarının neden olduğu otozomal resesif geçiş gösteren kutis laksalı hastalar da bildirilmiştir. Otozomal resesif kutis laksa tip 1A'dan *FBLN5*; otozomal resesif kutis laksa tip 1B'den *FBLN4* veya *EFEMP2* ve otozomal resesif kutis laksa tip 1C'den *LTBP4* mutasyonları sorumludur. Otozomal resesif kutis laksa tip 2; *ATP6VOA2* mutasyonlarının neden olduğu tip 2A ve *PYCR1* mutasyonlarının neden olduğu tip 2B olmak üzere iki tiptir.

Daha önceden otozomal resesif kutis laksa tip 3A olarak bilinen *De Barsy* sendromu *ALDH18A1* mutasyonu sonucunda ortaya çıkar. Otozomal resesif kutis laksa tip 2'nin bir diğer tanınabilir formu *GORAB* mutasyonlarının neden olduğu *Geroderma Osteodisplastica*'dır. X'e bağlı kalıtım gösteren kutis laksa sendromlarına örnek olarak Oksipital boynuz sendromu ve *Menkes kinky hair* hastalığı verilebilir. Her iki hastalığın etiyojijisinde de *ATP7A* mutasyonları yer alır. *ATP6VOA2* mutasyonları *Wrinkly skin* sendromuna da neden olabilir. Kalıtsal kutis laksa sendromlarının dışında bir de edinsel kutis laksa sendromları vardır. Özellikle ateşli hastalık, sistemik lupus eritematosiz ve eritema multiforme gibi inflamatuvar cilt hastalığı, amiloidoz, ürtiker ve anjiödem geçiren, penisilin hipersensitivitesi olan kişilerde ve gebeliği sırasında penisilamin kullanmış annelerden doğan bebeklerde edinsel kutis laksa sendromları görülebilir.

Tablo IV. Kalıtsal Kutis Laksa Sendromları

Kalıtım Paterni	Hastalık	Cilt bulguları	Metabolik değişiklikler	Ayırt edici özellikler	İlgili gen
Otozomal dominant kalıtım	Otozomal dominant kutis laksa	Jeneralize cilt bulguları, her zaman doğumda bulgu olmayabilir.	-	Pulmoner ve kardiyovasküler bulgular olmayabilir, kalıtsal olabilir, daha geç başlangıçlı hafif formlar olabilir	ELN
	Otozomal dominant kutis laksa (ciltte kırışıklıkla beraber maküler dejenerasyon)	Jeneralize hafif cilt bulguları, her zaman doğumda bulgu olmayabilir.	-	Maküler dejenerasyon	FBLN5
X'e bağlı resesif kalıtım	X'e bağlı resesif geçiş gösteren kutis laksa	Jeneralize, ağır cilt bulguları, inguinal bölgede sarkma, doğumda bulgu vardır.	Anormal bakır metabolizması	Oksipital ekzostozlar, kardiyovasküler tutulum, hipotoni, pili torti	ATP7A
	Oksipital boynuz sendromu				
Otozomal resesif kalıtım	Otozomal resesif kutis laksa tip 1A	Jeneralize şekilde ciltte şiddetli sarkma, doğumda bulgu vardır.	-	Arteriyel tortuosite, ölümcül pulmoner hipertansiyon, kemik kırılabilirliği	FBLN4
	Otozomal resesif kutis laksa tip 1B	Jeneralize şekilde ciltte şiddetli sarkma, doğumda bulgu vardır.	-	Supravalvüler aort stenozu, ölümcül gelişimsel amfizem	FBLN5
	Otozomal resesif kutis laksa tip 1C	Jeneralize şekilde ciltte sarkma, doğumda bulgu vardır.	-	Ağır gastrointestinal ve üriner malformasyonlar, ölümcül gelişimsel amfizem, hafif kardiyovasküler tutulum	LTBP4
	Otozomal resesif kutis laksa tip 2A	Jeneralize şekilde ciltte şiddetli sarkma, doğumda bulgu vardır. Bulgular zamanla düzelir.	Anormal N- ve O-linked glikozilasyon	Büyüme ve gelişme geriliği, serum proteinlerinin anormal glikozilasyonu	ATP6VOA2
	Otozomal resesif kutis laksa tip 2B	Jeneralize, progeroid görünüm, parşömen benzeri cilt, ciltte daha az sarkma, doğumda bulgu vardır.	Serumda yüksek amonyak düzeyi ve anormal aminoasit paterni	Büyüme ve gelişme geriliği, üçgen yüz, belirgin venler, normal glikozilasyon	PYCR1, ALDH18A1
	De Bary sendromu	Jeneralize, progeroid görünüm, parşömen benzeri cilt, ciltte daha az sarkma, doğumda bulgu vardır.	Serumda yüksek amonyak düzeyi ve anormal aminoasit paterni	Korneada bulanıklık, athetoid hareketler	ATP6VOA2, PYCR1, ALDH18A1
	Geroderma Osteodisplastika	Jeneralize şekilde ciltte şiddetli sarkma, doğumda bulgu vardır.	Anormal N- ve O-linked glikozilasyon	Kemik kırılabilirliği ve boy kısalığı	GORAB
	Makrosefali Alopesia Kutis Laksa Skolyoz sendromu	Çenede sarkma, boyun cildinde kırışıklık, doğumda bulgular vardır.	Anormal O-linked glikozilasyon	Makrosefali, alopesi, skolyoz Kaba yüz özellikleri	RIN2
	Arteriyel tortuosite sendromu	Hafif, ciltte progeroid görünüm, ciltte daha az sarkma, doğumda bulgular vardır.	-	Üçgen yüz, arteriyel tortuosite, akciğerler normaldir.	SLC2A10

Patogenez

Genel olarak kutis laksa sendromları; ekstrasellüler matriks bileşenleri, elastin modifiye edici enzimler, hücre metabolizması ve hücre trafiğinde meydana gelen bozukluklardan kaynaklanırlar. Bu bozukluklar sonucunda elastik liflerin yapısal bileşenlerinde veya doğrudan elastik liflerin biraraya gelmesinde problem oluşur. Elastik dokunun bulunduğu sistemler etkilenerek pleiotropik bulgulara neden olurlar. Elastik dokuda defekt veya parçalanma söz konusudur. Histolojik olarak cildin dermis katmanında bulunan elastik doku miktarca azalmıştır, elastik liflerde fragmantasyon, distansiyon ve kümelenme görülebilir.

Otozomal dominant kutis laksa sendromlarında *ELN* veya *FBLN5*'te mutasyon saptanabilir. Fibulinler, içine tropoelastin molekülünün taşındığı bir ağ oluşturan mikrofibril proteinlerdir. Moleküller arasında çapraz bağların oluşabilmesi için tropoelastinin elastine çevrildiği ve bakır bağımlı bir enzim olan lizil oksidaz enziminin fonksiyon gördüğü işlemler gereklidir. Anormal tropoelastin sekresyonu ve anormal mikrofibril ağ üretimi sonucunda ekstrasellüler matriks yapısı defektiftir ve hastalarda kutis laksa fenotipi görülür. Fonksiyon kaybı ile karakterize heterozigot *ELN* mutasyonları tropoelastin ekspresyonunda değişikliklere, elastik lif oluşumu defektlerine ve ağırlıklı olarak vasküler sistemin etkilenmesine neden olurlar. Hastalarda cilt bulguları çok belirgin olmayabilir.

FBNL5 mutasyonları da fonksiyon kaybı mutasyonlarıdır; proteinlerde anormal katlanmaya ve *FBNL5*'in ekstrasellüler matrikse sekresyonunda gecikmeye neden olurlar. *FBNL5* mutasyonlarına bağlı otozomal dominant kutis laksa sendromları otozomal resesif forma göre daha hafif klinik bulgularla ilişkilidir. İç organ tutulumu görülmez. Heterozigot *FBNL5* mutasyonları yaş ile ilişkili maküler dejenerasyon ve periferik nöropati ile ilişkilidir. *FBNL5* ilişkili otozomal dominant kutis laksa sendromunun otozomal resesif kutis laksa sendromu tip 1'den farklı bir patogenezidir. *FBNL5* ve *FBNL4* ilişkili otozomal resesif kutis laksa sendromlarında patogenetik mekanizma elastik liflerin mikrofibriller komponentlerinin sentez defektidir. Otozomal dominant kutis laksa sendromlarında ise mutasyona uğrayan proteinin korformasyonu değişmiş olsa da molekül stabildir ve elastik liflerin sekresyonu ve ağ oluşması üzerinde dominant negatif etki sergilerler ve klasik kutis laksa fenotipine

neden olurlar. *ATP6VOA2* veziküler ATPaz kompleksinin H^+ taşıyan $\alpha 2$ alt ünitesini kodlar. Bu gen mutasyonu farklı bir fenotipe neden olur. *ATP6VOA2* mutasyonları aynı zamanda *Wrinkly skin* sendromuna da neden olurlar.

Klinik Bulgular

Hastalarda yaygın ve gevşek cilt katlantıları olabileceği gibi cilt bulguları daha hafif de olabilir. Yaşlanmış bir görünüm, büyük kulaklar, çene altında sarkma, aşağı eğimli palpebral aralık, düz, geniş ve burun deliklerinin *evert*e, kanca şeklinde bir burun, kısa kolumella, uzun üst dudak ve alt göz kapaklarında eversiyon karakteristik yüz bulguları arasında yer alır. Cilt yaygın bir şekilde lakstır ve ‘üzerine tam olmayan elbise giymiş’ görünümü vardır. Hiperelastisite ve eklem hipermobilitesi EDS’de görülen şiddet ve sıklıkta değildir. Vokal kord tutulumu nedeniyle çocukların çoğunda kısık sesle ağlama söz konusudur. Cildin gerilme kuvveti normaldir.

Otozomal Dominant Kutis Laksa

Otozomal dominant kutis laksa sendromları herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir ve genellikle iyi bir gidişe sahiptirler. Bu çocuklar genellikle erken çocukluk yaşlarında hafif dereceli kutis laksa, fitık, gastrointestinal divertikül, amfizem veya kardiyovasküler bulgular gibi sistemik tutulum nedeniyle tanı konurlar. Kutis laksa bulgusu doğumda olmayabilir. Bu bulgu geç çocukluk veya erken erişkin dönemde ortaya çıkabilir. Hastalarda zihinsel yetersizlik yoktur. Çoklu fitık, rektal prolaps, diyafram atonisi, gastrointestinal ve genitoüriner sistemlerde divertikül, amfizem, pnömotoraks, periferik pulmoner arter stenoza, kor pulmonale ve aort dilatasyonu gibi ciddi komplikasyonlar daha sıklıkla otozomal resesif kutis laksa sendromlarında görülür. Kutis laksa sendromlarının süt çocukluğu döneminde bulgu vermesi durumunda intrauterin büyüme kısıtlılığı, ligament laksitesi ve fontanellerin geç kapanması görülebilir. Hastalarda kardiyovasküler sistem ve akciğer tutulumu (pulmoner amfizem) belirgin olabilir. Bazı hastalarda; iskelet anomalileri, diş bulguları ve büyüme gelişme geriliği saptanabilir. İnguinal fitık, mesane divertikülü veya vezikoüriner reflü nadirdir. Ailevi vakalarda alınan aile öyküsü penetransta değişkenlik olabileceğine işaret edebilir. Aynı aile içinde etkilenmiş bazı bireylerde sadece yüz bölgesinde kutis laksa bulgusu (sarkık bir çene veya göz kapakları) saptanır-

ken başka bireylerde daha yaygın bir tutulum söz konusu olabilir. Bu nedenle hafif etkilenmiş aile bireylerinin varlığında tanı gözden kaçırılabilir.

Otozomal Resesif Kutis Laksa Tip I

Otozomal resesif kutis laksa tip I'in klinik bulguları otozomal dominant kutis laksana göre daha şiddetlidir. Hastaların çoğu kliniğe ağır bulgularla başvururlar. Etkilenmiş hastalarda kasık ve göbek fıtığı, veziko-üriner ve gastroö-sefageal reflü ve divertikül saptanabilir. Mesane ve barsakta divertikül ve/veya pilor stenozu ile kutis laksa bulgusu otozomal resesif kutis laksa 1 için tanısaldır. Ağır pulmoner amfizem en sık ve en ayırt edici bulgusudur. Bu bulgu *FBLN5*, *FBLN4* veya *EFEMP2* ilişkili kutis laksa ve son zamanlarda tanımlanmış *LTBP4* ilişkili Urban-Rifkin-Davis sendromunda görülebilir.

Otozomal resesif kutis laksa tip 1'in cilt bulguları otozomal dominant kutis laksa ile benzerlik gösterir. Otozomal resesif kutis laksa tip 1'de kardiyak tutulum (periferik pulmoner arter stenozu, supravavüler aort stenozu gibi) ve aynı aile içinde hastalık başlangıç yaşı değişkenlik gösterebilir. Erken pulmoner amfizemin görülmesi ve eklem tutulumunun olmaması otozomal resesif kutis laksa tip 1'i otozomal resesif kutis laksa tip 2'den ayıran en önemli klinik özelliktir. Otozomal resesif kutis laksa tip 1'de zihinsel yetersizlik görülmez.

Otozomal resesif kutis laksa tip 1'in farklı tipleri arasındaki ayırıcı tanı kolay değildir. Gastrointestinal ve üriner sistem tutulumunun olup olmamasına göre değerlendirilirler; *FBLN4* mutasyonlarında *FBLN5* mutasyonlarına göre daha az gastrointestinal tutulum; *FBLN4* mutasyonlarında üriner divertikül ve *LTBP4* mutasyonlarında ağır gastrointestinal ve üriner sistem tutulumu vardır. Fibulin ilişkili durumlarda vasküler tutulum daha sık beklenmektedir. *FBLN4* mutasyonu taşıyan hastalarda araknodaktili, arteriyel tortuosite, anevrizma ve diseksiyon gelişimine yatkınlık diğer gen mutasyonlarının olduğu hastalara göre daha sıktır. Genel olarak *FBLN5* ilişkili kutis laksana kalça dislokasyonu görülmez.

Otozomal resesif kutis laksa tip 2B'de hafif zihinsel yetersizlik ve tipik yüz bulguları vardır. Bu hastalarda; üçgen yüz, molar hipoplazi, büyük ve displastik kulaklar, osteopeni ve tipik el bileği kontraktürü ve adduksiyonda baş parmağı bulguları vardır. Bu hastalarda ek olarak distoni, spastisite ve göz anomalileri (korneal opasite ve katarakt) saptanabilir.

Daha önceden otozomal resesif kutis laksa tip 3B olarak tanımlanan *De Barsy* sendromunda görülen cilt, yüz ve göz bulguları ile kranial anomaliler ve gelişme geriliği otozomal resesif kutis laksa tip 2 ile benzerlik gösterir. Bir diğer tanınabilir otozomal resesif kutis laksa sendromu *Geroderma Osteodysplastika*'dır. Bu sendromda kendiliğinden kemik kırıkları, osteoporozis, şiddetli osteopeni ve normal zeka görülür. Bifosfonat tedavisi ilginç olarak bu hastalardaki kemik anomalilerini iyileştirir ve kemik dansitesini düzeltir.

Metabolik Kutis Laksa Sendromları

Kalıtsal kutis laksa sendromları arasında bir de metabolik kutis laksa sendromları vardır. Yaşlı bir görünüm ve kırıxık bir cilt ile ilişkili bildirilmiş ilk metabolik hastalık Menkes hastalığıdır. Menkes hastalığı X'e bağılı resesif kalıtım gösteren ilerleyici nörolojik disfonksiyon ve büyüme geriliği ile karakterize ölümcül seyirli metabolik bir hastalıktır. Saçta saptanan trikoreksis nodosa ve pili torti bulguları tipiktir. Bunlara ek olarak bazı iskelet sistemi bulguları, vasküler anomaliler ve hipotermi görülebilir. Etiyolojide *ATP7A* mutasyonları yer alır. Bu gen bakır taşımada görevli bir ATPaz olan *ATP7A* proteinini kodlar. Defektif protein nedeniyle bakır intestinal mukozada hapsedilir, emilemez ve farklı dokulara taşınmaz. Bunun sonucunda sistemik olarak ağır bakır eksikliği gelişir.

Bakır eksikliği bütün dokuları etkilese de özellikle beyin dokusu etkilenir. Bakır transport mekanizmalarındaki bozukluklardan kaynaklanan bakır eksikliği Menkes hastalığının klasik ve kötü gidişli formuna neden olur. Hastalar genellikle yaşamın ilk yılı içinde kaybedilirler.

Bununla beraber bazı hafif formlar da söz konusu olabilir. Örneğin, Oksipital boynuz sendromu daha hafif klinik ile ilişkilidir. Oksipital boynuz sendromlu hastalarda cilt hiperekstansibilitesi, kolay morarma, fitık, mesane divertikülü ve eklem hiper mobilitesi görülür. Nörolojik bulgular daha hafif olup hastalarda sağkalım daha uzundur. Tanıda *ATP7A* DNA dizi analizi altın standarttır.

Menkes hastalığı dışında konjenital glikozilasyon bozukluklarının bazı formları, *ALDH18A1*, *PYCR1* ve *RIN2* mutasyonları ve geroderma osteodysplastika da kutis laksanın diğer metabolik nedenleri arasında yer alır. Menkes hastalığı dışında metabolik kutis laksa sendromlarının çoğu otozomal resesif kalıtım gösterir.

Laboratuvar Bulguları

Hastalarda glikozilasyon çalışmaları, kan laktat, amonyak ve amino asit düzeylerinin ölçümü, kraniyal görüntüleme ve klinik bulgular doğrultusunda bazı moleküler testler planlanabilir.

Tanı

Kalıtsal kutis laksa sendromlarından bazıları ailesel segregasyon özelliklerinden (otozomal dominant form) veya sendromik (otozomal resesif form) görünümünden dolayı klinikte çoğu kez rahatlıkla tanı alırlar. Gerçek kutis laksa sendromunda cildin elastisitesi azalmıştır, hastalığın erken döneminde saptanır ve Ehlers-Danlos sendromunda olduğu gibi kolay morarma ve tipik yara izi oluşumu ile ilişkili değildir. Durumun belirsiz olduğu vakalarda cilt biyopsisi ile elastin yapısı araştırılabilir. Ototomal dominant kutis laksa sıklıkla erken çocukluk döneminde teşhis edilmektedir. Bu hastalarda kutis laksa bulgusu hafiftir ve bu bulguya bazı sistemik bulgular eşlik edebilir. Bununla beraber otosomal resesif kutis laksalı çocuklar kliniğe genellikle ağır bulgularla başvururlar. Hastaların değerlendirme süreçlerinde; öykü ve klinik sorgulamadan elde edilen bilgiler, fizik muayeneden elde edilen bulgular ve biyokimyasal analiz ve kraniyal görüntülemeye elde edilen bulgular hep birlikte değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme sonrasında moleküler etiyojiye yönelik testler planlanabilir. Hastaların fizik muayene ve semptom sorgulamaları sırasında özellikle hiperlaksite, morarma, yara izleri ve skolyoz bulgularının üzerinde durulmalıdır. X'e bağlı resesif kalıtım gösteren kutis laksada; serum bakır ve serüloplazmin düzeyleri tanıda faydalıdır. Düşük bakır ve serüloplazmin düzeyleri ile kraniyal görüntülemeye saptanan ekzostozlar *ATP7A* mutasyonuna bağlı X'e bağlı resesif kalıtım gösteren kutis laksada tanısaldır. Bununla beraber tanısallık anlamında altın standart test *ATP7A*'nın DNA dizisi analizidir.

Tedavi

Kalıtsal veya edinsel kutis laksa sendromlarında etiyojiye yönelik özgün farmakoterapiler söz konusu değildir. Hastalara mevcut bulgular doğrultusunda semptomatik yaklaşım sergilenmelidir. Fizyoterapi iskelet ve bağ dokusu bulguları doğrultusunda planlanabilir.

Prognoz

Genel olarak otozomal dominant kutis laksa sendromları daha hafif klinik ile ilişkiliyken otozomal resesif kutis laksa sendromları daha ağır bulgularla gider ve prognozları kötüdür. Otozomal dominant kutis laksa sendromlu hastalarda komplikasyon görülme sıklığı daha düşük olup hasta yaşam süresi genellikle normaldir. Bununla beraber bazı hastalarda hayatı tehdit edebilecek aort anevrizması görülebilir. Bu bulgu Marfan sendromunda görülen anevrismatik kistik medya dejenerasyonuna benzer bir şekilde invazif ve bazen de koruyucu bir cerrahi işlem gerektirebilir.

Genetik Danışma

Ailelere verilecek genetik danışma kutis laksa tipine, altta yatan genetik etiyo-lojiye ve eşlik eden morbiditelere göre değişecektir.

Sonuç

Kalıtsal bağ dokusu hastalıkları klinik ve genetik etiyoloji açısından oldukça heterojen bir grup hastalıktır. Bu hastalıklar genel olarak kronik seyirlidir ve semptomatik tedavi dışında özgül farmakoterapi seçenekleri yoktur. Bununla beraber eşlik edebilecek bazı morbidite ve mortalite nedenlerine yönelik alınabilecek koruyucu önlemler vardır. Bu nedenle hastalara doğru ve zamanında tanı koymanın ve hastaları çoklu-displiner takibe almanın hayati önemi vardır. Çocuk hekimleri özellikle çoklu-sistemik tutulumu olan hastaların ayırıcı tanıları sırasında kalıtsal bağ dokusu hastalıklarını mutlaka dikkate almalıdırlar. Doğru tanı ve multidispliner izlem; morbidite ve mortalitelerin önlenmesine, aynı aile içinde risk altında bulunan diğer bireylerin tespit edilmesine ve prenatal tanı yapılmasına imkan sağlamakla kalmayacak aynı zamanda altta yatan genetik etiyolojiye yönelik yapılan moleküler çalışmalar bağ dokusu biyolojisinin daha iyi anlaşılmasına ve etiyolojiye yönelik tedavilerin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Beighton P, de Paepe A, Danks D, et al. International Nosology of Heritable Disorders of Connective Tissue, Berlin, 1986. *Am J Med Genet* 1988; 29: 581-594.
2. Berk DR, Bentley DD, Bayliss SJ, Lind A, Urban Z. Cutis laxa: a review. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66: 842.
3. Brooke BS, Habashi JP, Judge DP, Patel N, Loeys B, Dietz HC. Angiotensin II blockade and aortic-root dilation in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 2008; 358: 2787-2795.
4. Chiu HH, Wu MH, Wang JK, et al. Losartan added to β -blockade therapy for aortic root dilation in Marfan syndrome: a randomized, open-label pilot study. *Mayo Clin Proc* 2013; 88: 271-276.
5. Cook JR, Ramirez F. Clinical, diagnostic and therapeutic aspects of the marfan syndrome. In: Halper J (ed). *Progress in Heritable Soft Connective Tissue Diseases, Advances in Experimental Medicine and Biology*. Dordrecht: Springer Science Business Media, 2014: 77-90.
6. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, et al. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 1996; 62: 417-426.
7. Habashi JP, Judge DP, Holm TM, et al. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model in Marfan syndrome. *Science* 2006; 312: 117-121.
8. Halper J, Kjaer M. Basic components of connective tissues and extracellular matrix: elastin, fibrillin, fibulins, fibrinogen, fibronectin, laminin, tenascins and thrombospondins. In: Halper J (ed). *Progress in Heritable Soft Connective Tissue Diseases, Advances in Experimental Medicine and Biology*. Dordrecht: Springer Science Business Media, 2014: 31-42.
9. Loeys BL, Chen J, Neptune ER, et al. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet* 2005; 37: 275-281.
10. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010; 47: 476-485.
11. Mohamed M, Voet M, Gardeitchik T, Morava E. Cutis laxa. In: Halper J (ed). *Progress in Heritable Soft Connective Tissue Diseases, Advances in Experimental Medicine and Biology*. Dordrecht: Springer Science Business Media, 2014: 161-185.
12. Robin NH, Moran RT, Ala-Kokko L. Stickler Syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al. (eds). *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993-2015.
13. Summers KM, West JA, Hattam A, Stark D, McGill JJ, West MJ. Recent developments in the diagnosis of Marfan syndrome and related disorders. *Med J Aust* 2012; 197: 494-497.
14. Vanakker O, Callewaert B, Malfait F, Coucke P. The genetics of soft connective tissue disorders. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2015; 16: 229-255.

