



İskelet displazilerinde genel değerlendirme

Overall evaluation of skeletal dysplasias

Pelin Özlem Şimşek Kiper¹, Yasemin Alanay²

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Genetik Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
²Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Genetik Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

İskeletin genetik hastalıkları klinik ve genetik etiyoloji açısından heterojen bir grup hastalıktır. Bu grup içinde yer alan ve önemli bir yere sahip olan osteokondrodysplasiler (iskelet displazileri) genellikle yapısal proteinler, metabolik yollar ve büyüme plağındaki regülasyon bozukluklarından kaynaklanan kemik ve/veya kıkırdığın gelişim ve büyümesinin etkilendiği doğuştan iskelet hastalıklarıdır. İskelet displazilerinde esas olarak kemik ve kıkırdak dokular etkilense de kas, tendon ve bağlar da ciddi derecede etkilenebilir. 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 olduğu ülkelerde iskelet displazisi görülme sıklığının literatürde bildirilenden çok daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir. “International Skeletal Dysplasia Society” tarafından 2015 yılında yayımlanan 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. Bu derlemede, iskelet sistemi ile ilgili temel bazı kavramların gözden geçirilmesi ve orantısız boy kısalığı tespitinden iskelet displazisi şüphesi ve tanısına kadar uzanan sürecin sistematik bir şekilde ele alınması hedeflenmiştir.

Anahtar sözcükler: iskelet displazisi; orantısız boy kısalığı

The genetic disorders of the skeleton are a genetically and clinically heterogeneous group of disorders. Within this group, osteochondrodysplasias (skeletal dysplasias) have an important place, and generally arise from the defects in structural proteins, metabolic processes, or growth plate regulation and affect the development and growth of cartilage and/or bone. Cartilage and bone are the primary sites of involvement in skeletal dysplasias, however, muscle, tendon and ligaments may also be affected. Although each skeletal dysplasia is relatively rare, collectively the birth incidence of these disorders is almost 1/5000. However, in countries with a high consanguineous marriage rate, such as Turkey, the prevalence of skeletal dysplasia might be higher than the prevalence reported in the literature. In the 2015 revision of the Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders of “International Skeletal Dysplasia Society” there are 436 entities classified under 42 groups primarily on the basis of clinical, radiographic, and molecular criteria with mutations in one or more of 364 genes. In this review, basic knowledge about the skeleton system will be reviewed and a systematic approach to a patient with suspected skeletal dysplasia will be described.

Key words: skeletal dysplasias; disproportionate short stature

İskeletin genetik hastalıkları klinik ve genetik etiyoloji açısından heterojen bir grup hastalıktan oluşur.^[1] Bu hastalıklar tek tek ele alındıklarında “nadir hastalık” olarak değerlendirilseler de grup olarak iskelet displazisi insidansı yaklaşık 1/5000 olarak bildirilmiştir.^[2] Bununla birlikte ülkemiz gibi akraba evliliği oranının yüksek olduğu ülkelerde iskelet displazisi görülme sıklığının literatürde bildirilenden çok daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir.^[3] Bu hastalar kliniğe; orantısız boy kısalığı, skolyoz, kemik kırığı, ekstremitte anomalileri (pes ekinovarus deformitesi, uzun tübüler

kemiklerde eğrilik, brakidaktili, polidaktili, oligodaktili, asimetri gibi) veya tekrarlayıcı eklem dislokasyonu gibi farklı kas-iskelet sistemi bulguları ile başvurabilirler. Bunun yanı sıra hastalarda; dismorfik yüz bulguları, konjenital kalp defekti, konjenital megakolon, renal anomaliler ve göz bulguları gibi diğer sistemleri ilgilendiren bulgular da saptanabilir. Doğru tanının zamanında koyulması bu hastalıklara eşlik edebilecek çeşitli morbiditelerin önlenmesinde ve tekrar eden gebelik kayıpları yaşayan ailelere yol gösterilmesinde önemli katkılar sağlamaktadır.

- İletişim adresi: Doç. Dr. Pelin Özlem Şimşek Kiper, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Genetik Bilim Dalı, Ankara, Türkiye Tel: 0312 - 311 55 22 e-posta: pelinozlem@hacettepe.edu.tr
- Geliş tarihi: 8 Ağustos 2016 Kabul tarihi: 8 Ağustos 2016

İSKELET SİSTEMİ EMBRİYOLOJİSİ

İnsan iskeleti 206 kemikten (126 appendiküler kemik, 74 aksiyel kemik ve altı kemikçik) oluşan karmaşık bir organdır. Kas-iskelet sistemi; tendon, bağ, kas, kıkırdak ve kemikten oluşur ve lineer büyüme, hareket sırasında mekanik destek, kan ve mineral depolama ve hayati organların korunması gibi fonksiyonları vardır. İskelet sistemi embriyolojik köken olarak mezoderm ve nöral krest orijinli mezenkim hücrelerinden meydana gelir. Paraksiyel mezoderm nöral tüpün her iki yanında somitomer ve somit adı verilen yapıları oluşturur. Somitler daha sonra ventral bölgede sklerotom ve dorsolateral bölgede dermomiyotom oluşturacak şekilde farklılaşır. Gestasyonel dördüncü haftanın sonunda sklerotom hücreleri polimorf hale gelir, gevşek bir doku olan mezenkim veya embriyonik bağ dokuyu meydana getirir. Mezenkimal hücreler göç ederek çok farklı yollarla farklı hücrelere dönüşebilir. Fibroblast, kondroblast veya osteoblastlar bu şekilde oluşur. Vücut duvarının somatik mezodermindeki hücreler pelvis, omuz bölgesi kemikleri ve ekstremitelerin uzun kemiklerinin oluşumunda etkilidir. Kranial bölgedeki nöral krest hücreleri doğrudan mezenkime dönüşerek yüz ve kafatası kemiklerinin oluşumuna katkıda bulunur. Vertebraların gelişimi anne karnındaki dördüncü haftada başlar. Sklerotom hücreleri spinal kord ve notokordu çevreler. Sklerotom blokları daha az yoğun olan bölgelerle birbirinden ayrılacak ve bu az yoğun bölgelere intersegmental arterler yerleşecektir. Bir sklerotomun kaudal ve sefalik bölgeleri arasındaki bölge, intervertebral disk oluşumuna zemin hazırlayacaktır. Kostalar torasik vertebraların kostal uzantıları tarafından oluşturulur, paraksiyel mezodermin sklerotom kısımlarından gelişir. Sternum ise tamamen bağımsız olarak ventral vücut duvarındaki somatik mezodermden oluşur. İskeletin şekil alması, fetal gelişim sırasında meydana gelir. Mezenkim gelecekte kemik dokusuna dönüşecek bölgelerde endokondral ve intramembranöz ossifikasyon olmak üzere iki farklı mekanizma aracılığıyla hücresele kondansasyona uğrar. Endokondral ossifikasyonda mezenkimal hücreler, öncelikle hiyalin kıkırdak modelleri (kıkırdak anlagen) oluşturur. Ardından bu kıkırdak modelin orta kısımları yıkıma uğrar, mineralize olur ve osteoklast benzeri hücreler tarafından ortadan kaldırılır. Bu işlem, kemiğin üst ve alt kısımlarına yayılarak devam eder. Bu gelişmeleri vasküler yapıların invazyonu ve kemik öncülü hücrelerin ortama gelmesi izler; şaftın ortasındaki periost osteoblast hücrelerini üretir ve bunlar da korteksi sentezler. Yeni oluşan yapının tümüne *primer ossifikasyon merkezi* denir. Kıkırdak modellerin uçlarında da benzer bir işlem devam eder. Kıkırdak yıkılarak *sekonder ossifikasyon merkezleri* oluşur. Kemiğin

şaft kısmındaki primer merkezden uçlardaki kıkırdak modellere doğru ossifikasyon ilerler. On ikinci haftanın sonunda, ossifikasyon merkezleri arasındaki kıkırdak “büyüme plağı” veya “epifiz” adı verilen bir alanda sıkışıp kalır. Epifizyel büyüme plakları adı verilen bu kondrosit adacıkları oldukça organize yapılarıdır. Uzun kemiklerin uzamasında bu plağın büyük önemi vardır. Plağın her iki tarafında da endokondral ossifikasyon devam eder. Büyüme tamamlandığında bu plak kaybolacak ve kemiğin şaftı ile birleşecektir. Doğumda; diyafizler genellikle tamamen kemikleşmiştir, ancak epifizlerin çoğu halen kıkırdak yapıdadır. Bir yenidoğan radyografisinde, yalnızca proksimal tibial ve distal femoral epifizler görülebilir. Büyüme plağındaki kondrositler, proliferasyon, hipertrofi, yıkılma ve kemik doku ile yer değiştirme süreçlerinden oluşan ve bilinen veya henüz bilinmeyen pek çok gen tarafından sıkı bir kontrol altında tutulan bir programdan geçer. Endokondral kemik oluşumunda proliferen olan kondrositler, büyüme plağında paralel kolonlar oluşturarak kollajen Tip II, IX, XI ve *aggrecan* gibi proteoglikanları ekspres eder. Kondrositler farklılaşınca hipertrofik olur ve yüksek düzeyde alkalin fosfat ve kollajen Tip X üretir. Terminal şekilde farklılaşan kondrositler apoptozise uğrar. Kıkırdak matriks mineralize olur ve kemik dokusu ile yer değiştirir. Bazı transkripsiyon faktörleri (SOX9, Runx2, Runx3), büyüme faktörleri (fibroblast büyüme faktörleri, Wnts, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), kemik morfojenik proteinleri (BMP), *TGF-beta*, insülin benzeri büyüme faktörleri ve tiroid hormonları, ekstrasellüler matriks proteinleri (kollajen, proteoglikanlar, matriks metalloproteinazları) ve epigenetik faktörler (histon deasetilazlar, DNA metilasyonu) bütün bu süreçlerde önemli rol oynar.^[4] Kraniumun yassı kemikleri, klavikulanın bazı kısımları ve pubik kemik mezenkimal hücrelerden köken alan fibröz dokunun doğrudan kemik üzerine yayılan osteoblastlara dönüştüğü intramembranöz ossifikasyon ile meydana gelir. İskeletogenezin esas mekanizması olarak bilinen bu mekanizmalar sonucunda, kemik boyunda uzama ve eklem yüzey çaplarında artış meydana gelir; bu yolları kodlayan genlerde ve büyüme plağındaki bozukluklar iskelet displazilerine neden olur.^[5] Bu nedenle, büyüme plağını ve fonksiyonlarını iyi bilmek, bu hastalık grubunun moleküler patofizyolojisini anlamakta çok önemlidir.

KIKIRDAK YAPI

Büyüme plağı kondrositleri koordineli bir farklılaşma süreci yaşar. Plağın epifizyel tarafındaki kondrositler proliferen olur, büyür ve farklılaşır. Kollajen Tip X ekspresyonu ve hücre ölümleri farklılaşmanın son basamaklarıdır. Bu işlemde birçok hücre sinyal yolağı

ve matriks molekülleri rol oynar. Kondrositler ekstrasellüler matriksi oluşturacak birçok protein sentezler. Kollajenler bunların en önemlilerindedir. Kollajenler, üçlü heliks yapı oluşturmak üzere üç polipeptid zincirinin bir araya geldiği, tekli moleküllerden (monomerler) oluşan bir protein ailesidir. Üçlü heliksteeki her üçüncü aminoasit bir glisin rezidüsü olup, genel olarak zincir yapısı Gly-X-Y olarak gösterilir. X ve Y sıklıkla sırasıyla proline ve hidroksprolindir. Kollajenin üçlü heliks yapısı kollajen tiplerine göre değişiklik gösterir. Kollajen heliksi, kollajen Tip II'de olduğu gibi birbirinin aynı zincirlerden (homotrimerik) oluşabilir ya da Tip I, IX, XI kollajende olduğu gibi birbirinden farklı kollajen zincirlerden (heterotrimerik) meydana gelebilir.^[6] Vücudumuzda yaygın bir şekilde bulunan kollajenler, dokulara özgü bir şekilde 33 farklı gen tarafından eksprese edilir ve bunun sonucunda 19 farklı üçlü heliks kollajen yapısı oluşturulur. En yaygın şekilde bulunan kollajen tipi "fibrillar" tip kollajendir (Tip I, II, III, V, XI). Bu tip kollajenler, içerdikleri yoğun çapraz bağlar sayesinde, buldukları dokuya güç ve dayanıklılık kazandırır; yoğun strese maruz kalan kemik, kıkırdak ve deri gibi bölgelerde bulunur.^[7] Bir diğer çeşit kollajen ise "fibril-ilişkili" olandır. Tip IX, XII, XIV ve XVI kollajen bu grup içinde yer alır. Bu tip kollajenler, fibrillar kollajenlerle ve *aggrecan*, kıkırdak oligomerik protein (COMP), dekorin, fibulin ve diğer sülfatlanmış proteoglikanlardan oluşan ekstrasellüler matriks molekülleriyle etkileşime girer. Kollajen Tip VIII ve X ise fibrillar değildir, kısa zincirli kollajenler olarak bilinir. Kollajen Tip X, endokondrol ossifikasyon sırasında hipertrofik kondrositler tarafından en yaygın şekilde üretilen ekstrasellüler matriks molekülüdür. Eklem kıkırdağında bulunan esas kollajenler, fibrillar kollajen Tip II, IX, X, XI'dir. Gelişmekte olan kıkırdağta esas fibrillar kollajen ağı, kollajen Tip II, IX, XI'un çapraz bağlanmış kopolimerlerini oluşturur.^[7] Kollajenlerin bu önemli rolleri nedeni ile onları kodlayan genlerdeki mutasyonlar iskelet displazilerine yol açabilmektedir. Kıkırdak dokuda kıkırdağın dayanıklılığında önemli role sahip birçok matriks bileşeni bulunur. Bu moleküller, artiküler kıkırdağın kayganlığına da yardımcı olur. Kollajen Tip II, ekstrasellüler matriksin esas kollajenidir. Kıkırdağın gücünü sağlar, büyüme plağı ve artiküler kıkırdağın temel yapı taşı oluşturur. Kollajen Tip IX ise kollajen Tip II'nin üç boyutlu yapısını oluşturmasını sağlar. Matriks proteinlerini üreten genlerdeki bir defekt, iskelet dokunun zamanla yıpranmasına neden olur. Bu tarz defekti olan hastalarda yapılan düzeltici ameliyatlar, yüksek rekürrens hızına sahiptir. Kıkırdak dokunun yapısal proteinleri diğer dokularda da bulunur, bu nedenle iskelet displazilerinde ek fenotipik özellikler de görülebilir. Örneğin kollajen Tip II gözde de bulunduğundan, bu gendeki mutasyonlar gözü de

etkiler. Stickler sendromunda yüksek dereceli miyopi görülebilmesi, bu duruma güzel bir örnek oluşturur.

İSKELET SİSTEMİNİN GELİŞİMSEL BOZUKLUKLARI

İskelet sisteminin gelişimsel bozuklukları; dizostozis, disrupsyon, osteolizis ya da displazi şeklinde olabilir.

Dizostozlar

Defektif kemik gelişimi sonucunda meydana gelen tek bir kemik veya kemik grubunun malformasyonu olarak tanımlanabilir. Erken embriyogenez sırasında geçici bir süre eksprese edilen bazı transkripsiyon faktörleri ve sinyal moleküllerindeki defektler sonrasında meydana gelir.

Disrupsiyon

İskelet dışı nedenlerden meydana gelen kemik malformasyonudur. 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 olabilir. Talidomid ve rubella embriyopatisi veya amniyotik bant 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 rezorpsiyonu 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.^[8]

İskelet Displazileri

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 olmaz. İskelet displazilerinde, mutasyona uğramış genin eksprese olduğu tüm vücut bölgeleri etkilenebilir. Tutulum genelde simetrikdir. Şiddetli boy kısalığı sıktır. Gen ekspresyonu yalnızca belli bölgelerle sınırlı olabilir (spinal, rizomelik, mezomelik). Akondroplazi ve Jansen tipi metafizyal displazi bu grubun örnekleridir. Aynı genlerin farklı mutasyonları, hayatın daha ileri evrelerinde eksprese olup hastalıkların daha hafif

formlarını oluşturabilir. Erken embriyogenezi etkileyen çevresel faktörler dizostozlara, metabolik nedenler daha çok displazilere neden olur. Dizostozlar belirli bir zaman diliminde oluşup gelişimini tamamladığı için, malign dejenerasyon göstermez. Ancak, displaziler postnatal eksprese olan gen defektleri nedeniyle meydana geldikleri için, hücre proliferasyonu ve apoptozis ile ilgili bazı gen defektleri ileride malign transformasyona neden olabilir. Bu duruma örnek olarak, Mafucci sendromu (enkondromatozis) ve fibröz displazi verilebilir. Dizostozis ve iskelet displazilerinin genel özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. İskelet displazileri ve dizostozların keşişim bölgesinde yer alan bazı hastalıklar da vardır. Bunlara dizostodisplazi adı verilir (Tablo 2). Erken embriyogenezi sırasında eksprese olan ve prenatal ve postnatal yaşamda aktif kalan gen mutasyonları sonucunda meydana gelir. 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 ve hipotiroidizm bu durumlara örnektir.

İSKELET DİSPLAZİLERİNE KLİNİK YAKLAŞIM

İskelet displazileri iskeletin gelişim, idame ve şeklinde bozukluklara yol açarak, sıklıkla orantısız boy kısalığına neden olur. 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 konulamıyorsa veya beklenilmeyen bir durum olarak bir iskelet displazi ile karşı karşıya kalındıysa, sistematik bir yaklaşım sergilemekte her zaman yarar vardır. Yenidoğan bir bebek söz konusu olduğunda, öncelikle bebeğin stabilize edilmesi, hayatı fonksiyonlarının koruma altına alınması ve ardından ayrıntılı bir fizik muayeneden geçirilmesi uygun olacaktır. Bu sırada; bebeğin doğum ağırlığı, doğum boyu, baş çevresi, göğüs çevresi, avuç içi ve orta parmak uzunluk ölçümleri mutlaka yapılmalıdır. Bebeğin fizik muayenesi sırasında trakeaya özellikle dikkat edilmelidir.^[9] Trakea, 15–20 adet C şeklinde kıkırdak içeren ve hava yolunun sağlanması ve korunması amacıyla yan ve ön kısımları destekleyen trakeal halkalardan oluşur. İskelet displazilerinin çoğunda trakea ile ilgili solunumu, gerekirse entübasyonu ve diğer manipülasyonları zorlaştırabilecek trakeal agenezis, konjenital stenozis, prematür kıkırdak kalsifikasyonları; kısa trakea, trakeomalazi ve trakeoözefageal fistüla gibi anormallikler olabilmektedir.^[10] 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 displazilerinde, bazı istisnaları olmakla beraber, hastalar kliniğe genellikle orantısız boy kısalığı ile başvururlar. Bununla beraber, bazı iskelet displazilerinin klinik olarak orantılı boy kısalığına neden olabileceği de akılda tutulmalıdır (osteogenezis imperfekta ve hipofosfatazya gibi). Boy kısalığı ile başvuran bir hastanın değerlendirilmesinde ilk yapılması gereken, normalin varyantları (ailesel ve yapısal boy kısalığı) ile patolojik durumların ayırt edilmesidir. Ailesel ve yapısal boy kısalıklarının, boy kısalığı nedenlerinin %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. Diğer nadir nedenler arasında, sevgi yoksunluğu ve psikolojik problemler sayılabilir. 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 dolayısıyla, iskelet displazisi tanısı koymak güç olabilmektedir. Dikkatli bir öykü, ayrıntılı fizik muayene ve uygun radyolojik değerlendirme, gerekli durumlarda doku örnekleme ve moleküler analiz ile doğru tanıya gidilebilmektedir.

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.^[11] Doğumda veya ilk birkaç ay içinde tanı konulabilen iskelet displazileri örnekleri Tablo 3'te gösterilmiştir. Aynı aile içinde veya yakın çevrede benzer hastalıkla etkilenmiş başka bireylerin olup olmadığı bilgisi mutlaka sorgulanmalıdır. Prenatal dönemde yapılan ultrasonografi (US) bulguları, doğum boyu ve postnatal dönemde elde edilen büyüme eğrileri tanıya yaklaşımda oldukça önemlidir. Hasta değerlendirmesinde, en az üç nesil içeren ayrıntılı bir soyağacı mutlaka yer almalıdır. İskelet displazileri genetik etiyojisi açısından heterojen bir grup hastalıktır. Etiyojide; otozomal dominant, otozomal resesif, X'e bağlı resesif, X'e bağlı dominant kalıtım şekilleri ve daha nadiren kromozomal delesyonlar, duplikasyonlar, mozaizm ve uniparental dizomi görülebilir.^[12,13] Aile içinde ve/veya aileler arası değişkenlik söz konusu olabilir. Soyağacı çizimi sırasında bu bilgiler mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

Klinik Bulgular

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

Büyüme ile ilişkili 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, normalin 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 olur.^[14] Osteogenezis imperfekta, bazı osteosklerotik hastalıklar, hipofozfatazyaya, bazı endokrinopatiler, nütrisyonel bozukluklar, prenatal başlangıçlı büyüme geriliği ve bazı genetik sendromlarda orantılı boy kısalığı söz konusudur. Hipotiroidizm, orantısız boy kısalığına neden olabilir. Multipl epifizyal displazide, çocukluk çağlarında normal büyüme eğrisinden belirgin bir sapma yaşanır ve boy kısalığı gelişebilir (üç persentil civarında veya hemen altında). Fizik muayenede orantısız kısalık hemen fark edilemeyebilir. Bu nedenle, bazı antropometrik ölçümler yapılmalıdır (Tablo 4). Bu ölçümler kapsamında; üst segment/alt segment oranı, oturma yüksekliği ve kulaç mesafesi ölçümleri önemlidir.

1. **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 1,00'e, yetişkinlerde 0,95'e düşer.
2. **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.^[14]
3. **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 santimetredir. Kızlarda 10–11, erkeklerde 11–14 yaşlarına kadar, kulaç mesafesi boydan kısadır, sonraki yaşlarda kulaç boyu uzar.^[15] Eğer kulaç mesafesi hastanın boyuna yakın (boy = kulaç \pm 5

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 brakiyolmia gibi iskelet displazilerinde, gövdede kısalık söz konusudur. Bu yapılan ölçümlerin yanı sıra, üst ekstremitelerde rizomelik kısalık açısından ayrıca değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme sırasında şu ölçüm yapılır: Kol gövdeye yapışık, dirsek 90° kıvrılmış durumda iken omuz-dirsek arası ve 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 gösterir. Orantısız boy kısalığı; gövdede veya ekstremitelerde kısalık, ekstremitelerde kısalık ise bütün ekstremitelerde kısalık veya ekstremitenin 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 ekstremitelerde uzunluğunu yansıtmıyor olabilir. Benzer şekilde, kıvrılmış bir uzun kemik, dışarıdan bakıldığında radyografik uzunluğuna göre çok daha kısa gözükecektir.

Fizik muayene sırasında ekstremitelerde; 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 ekstremitenin ve ekstremitelerde kısımlarının çok şiddetli kısa olduğu durumdur. Vertebra patoloji olması durumunda "spondilo-" ön eki kullanılır. Farklı iskelet displazilerinde, farklı segmentler farklı derecelerde tutulmuş olabilir. Örneğin, akondroplazi ve hipokondroplazi gibi durumlarda ekstremitelerde 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 ekstremitenin hangi kısmının etkilendiğine dikkat edilmelidir. Ayırıcı tanıda bu basamak çok önemlidir.

Büyüme ile ilişkili olmayan klinik bulgular

İskelet displazili hastalarda büyüme ile ilgili olmayan bulgular da olabilir. Anormal eklem mobilitesi ve farklı şekillerde açılanma deformiteleri siktir ve genellikle

simetrik. 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 kondrodizplazisi olan hastalarda solunumun iş yükünü daha da arttırabilir. Yarı damak, yüksek derece kırma bozuklukları, konjenital kalp hastalıkları, immün yetmezlik ve böbrek fonksiyon bozuklukları da, eşlik eden diğer bulgular arasında yer alabilir. İskelet dizplazisi şüphesiyle yönlendirilen hastanın klinik değerlendirmesinde sistemik ve dismorfik bulguların gözden geçirilmesi önemlidir.^[16] Özellikle fontanel, burun köprüsü, orta yüz, filtrum, mandible, damak ve kulaklara dikkat edilmelidir.^[9] Bazen, dismorfik muayene ipuçları radyolojik değerlendirmeden önce klinik tanının konmasını sağlayabilir (Tablo 5).^[16] İskelet dizplazisi olan hastalara tanınal yaklaşım sırasında kullanılacak temel klinik veya radyolojik bulgular eşliğinde ayırıcı tanı örnekleri Tablo 6'da verilmiştir.

İskelet dizplazisi şüphesi olan hastalarda, mutlaka göz ve kulak-burun-boğaz muayenesi yaptırılmalıdır; el ve ayaklar dikkatli bir şekilde muayene edilmelidir. Postaksiyel polidaktili kondroektodermal dizplazi ve kısa kosta polidaktili sendromlarında; kısa, hiper mobil radyal şekilde yer değiştirmiş başparmak diastrofik dizplazide; hipoplazik tırnaklar kondroektodermal dizplazide; kısa ve geniş tırnaklar kırkırdak-saç hipoplazisinde; pes ekinovarus Kniest dizplazisi, spondiloe-pifizyel dizplazi konjenita, Larsen sendromu, bazı osteogenezis imperfekta formları ve diastrofik dizplazide saptanabilir.

Bir kural olarak; multipl epifizyel dizplaziler doğumda veya hayatın ilk 1-2 yılı içinde tanı almaz. Doğumda, boy normal ve vücut kısımları orantılıdır. Bu kurala bir istisna, *DTDST* mutasyonları ile karakterize resesif geçişli multipl epifizyel dizplazide 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 dizplazide (MIM 225500) (ASD), kısa kosta polidaktili sendromlarında (izole VSD'de olmak üzere komplike çıkış yolu defektleri) veya Larsen sendromunda (VSD) saptanabilir. Gastrointestinal anomaliler nadirdir. Bununla beraber; konjenital megakolon (kırkırdak saç hipoplazisi MIM 250250), malabsorpsiyon sendromları (Schwachmann-Diamond sendromu MIM 260400) ve omfalosel (otopalatodijital sendrom Tip I MIM 311399, otopalatodijital sendrom Tip II MIM 304120 veya atelosteogenezis I MIM 108720) görülebilir. Anormal genital yapı; siliyopati, kampomelik dizplazi (MIM 211990,114290), omodizplazi Tip 1

(MIM 258315), omodizplazi Tip 2 (MIM 164745), Robinow sendromu (MIM 268310), Antley-Bixler sendromu (MIM201750) ve ağır kolesterol metabolizması bozukluklarında görülebilir.

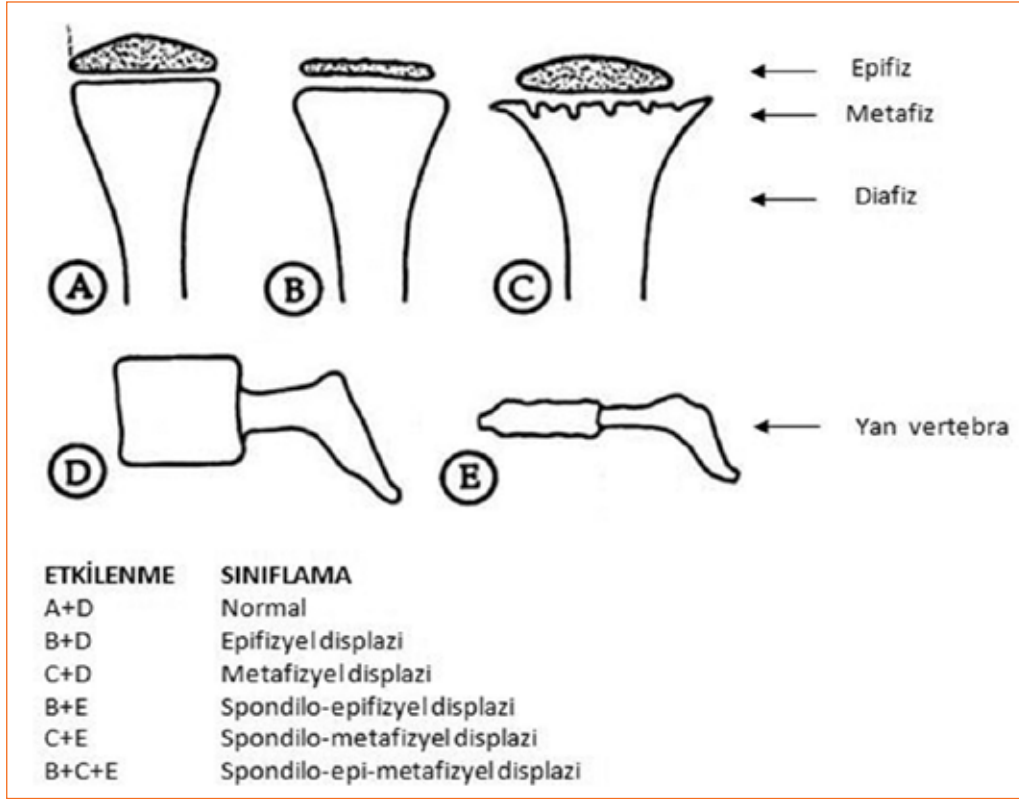
Radyolojik Değerlendirme

İskelet dizplazilerinin ayırıcı tanısında radyografik incelemeler önemli bir yer tutar. Bu nedenle, öykü ve fizik muayeneden sonra hekimde iskelet dizplazisi yönünde bir şüphe uyanmış ise, bir çeşit "genetik iskelet taraması" şeklinde radyolojik tetkikler istenmelidir (Tablo 7).^[17] Bununla beraber; 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 yararlı 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 yararlı olabilir. Pek çok iskelet dizplazisi kemik matürasyonunda gecikme ile karakterize olsa da bazılarında (*Desbuquois* dizplazisi) karpal kemik yaşı ileridir.

Düz grafiler birçok konuda fikir vericidir. Her bir kemiğin büyüklüğü, yapısı ve şekli en ince ayrıntılarına kadar incelenmelidir. Erişkin hastalarda epifizin metafizle kaynaşmış olması tanıyı güçleştireceğinden, eğer varsa prepubertal radyografiler mutlaka değerlendirilmelidir.^[13] Grafilerde özellikle vertebra, ekstremiteler, pelvis ve kafatası dikkatli incelenmelidir. Ayrıca, lezyonların yerleşimi de önemlidir. Radyografiler elde edildikten sonra, grafilerin değerlendirilmeleri sırasında üç basamaktan oluşan bir yaklaşım önerilmektedir.^[17] 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 dizplazisine güzel bir örnek olarak verilebilir. Rizomelik



Şekil 1. Radyolojik sınıflama.

kısalık bulgusuna ilave olarak, punktat kalsifikasyonlar (*stippling*) ve vertebralarda koronal yarıklanma bulguları saptanabilir. Benzer punktat kalsifikasyonlar diğer bazı durumlarda da karşımıza çıkabilir (Tablo 8). Tek başına mezomeli bulgusunun uzun ve heterojen bir ayırıcı tanı listesi vardır. Akromeli bulgusunu fark etmek 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, spondiloepifizyel displazi konjenita (MIM 183900) ve Tip II kollajenopatilerin pek çok tipinde saptanabilir bir bulgudur.^[17]

Epifizyel, metafizyel ve diyafizyel ossifikasyonların değerlendirilmesi

İskelet displazilerinde; epifiz, metafiz ve diyafizlerin anormal gelişimi söz konusu olabilir. İskelet displazilerin adlandırılmaları sırasında, genellikle kemiğin etkilenmiş kısımları kullanılmaktadır. Çok küçük ve/veya düzensiz ossifiye olmuş epifizlerin varlığında epifizyel

displazilerden; geniş, düzensiz ve çanaklaşmış metafizlerin varlığında metafizyel displaziden; diyafizyel genişleme, kortikal kalınlaşma, kemik iliği alanında genişleme veya restriksiyon durumunda diyafizyel displazilerden söz edilebilir. Vertebranın izole bir şekilde tutulum gösterdiği ve büyüme plağında değişikliğin olmadığı durumlarda brakiyolmia gibi patolojiler düşünülmelidir. Uzun kemiklerin hangi kısımlarının etkilendiği, sınıflandırmada ve ayırıcı tanıda belirleyicidir (Şekil 1). Omurganın etkilenip etkilenmemesi de yine hastalık tiplendirmesindeki önemli ayırıcı noktalar dandır (spondiloepifizyel ve spondilometafizyel gibi). Ekstremit 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; Schneckbecken displazisinde sümüklü böcek şeklindeki iliak kemikler, Dyygve-Melchior-Clausen sendromunda (MIM 223800) iliak krestte dantel görünümü, piknodisoztoziste mandibular

açının kaybolması, *wormian* kemik ve akroosteolizis bulguları sayılabilir.^[17] Epifizlerde noktasal kalsifikasyonlar kondrodizplazi punktata için önemliken, birden fazla kalkaneal ossifikasyon merkezi, yirmiden fazla hastalıkta görülebilmektedir. Multipl epifizyel displazi resesif formunda (MIM 226900), çift kat patellayı (*double layered patella*) gösterecek yan diz grafisi gerekebilir.^[17]

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 (MIM 250250) verilebilir. Bu displazide, diz metafizi yoğun bir şekilde etkilenirken kalça metafizi kısmen korunmuştur. Bu etkilenme paterni, kıkırdak-saç-hipoplazisinin (MIM 250250) diğer metafizyel displazileri ve nütrisyonel 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.

Radyografik incelemeler sırasında karşımıza çıkabilecek bulgulardan bazıları şunlardır:

1. *Konik şekilli epifiz*: Konik şekilli epifizlerde distale göre bazal kısım daha geniştir. Bu epifizler metafizde bir çıkıntı ile ilişkili olup sıklıkla falankslarda bulunsalar da metakarpal kemiklerde de bulunabilir. Bugüne kadar, 38'den fazla konik şekilli epifiz çeşidi bildirilmiştir. Akromesomelik displazi Maroteaux tipi (MIM 602875) örnek olarak verilebilir. Bu displazide metakarpal kemik ve falankslarda konik şekilli epifiz görülür.
2. *Kampomeli*: Kampomeli (eğilmiş kemik), özgün bir bulgu değildir; geniş bir ayırıcı tanı listesi bulunur. Bunlar arasında; kampomelik displazi, Stuve-Wiedemann sendromu (MIM 601559), Osteogenezis imperfekta ve iskelet displazisi dışındaki bazı diğer durumlar (Meckel-Gruber sendromu ve diğer fetal hipokinezi ile karakterize durumlar) sayılabilir. Kampomelik displazide (MIM 211990,114290), femur ve tibiada eğilme

ve üstteki cilt kısmında gamze saptanır. Daha sık saptanan diğer radyografik bulgular arasında; hipoplastik/aplastik skapula, hipoplastik torakal vertebra pediküller ve 11 çift ince kosta sayılabilir. Kampomelik displazi (MIM 211990,114290) ve Stuve-Wiedemann sendromunda (MIM 601559), ekstremitelerde kampomeli görülebilir.

3. *Osteopeni*: Kemik yoğunluğunun radyografiler aracılığı ile değerlendirilmesi, subjektif bir değerlendirme olsa da ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Yoğun kemik yapısı osteopetrozis ve piknodisoztozis gibi durumlarda saptanırken, osteopeni bulgusu osteogenezis imperfekta ve hipofosfatazyada (MIM 146300,241500) saptanabilir. Osteogenezis imperfektanın tüm tiplerinde, ağır hipofosfatazyada ve osteopetrozis gibi osteosklerotik hastalıklarda kemik kırıklarının görülebileceği unutulmamalıdır.
4. *Platispondili*: Aksiyel iskelette vertebra yüksekliğinin azaldığı ve *endplate* düzensizliğinin olduğu durumları ifade etmek için kullanılan bir terimdir. Spondiloepifizyel displazi ve brakivolmiada platispondili bulgusu görülebilir. Omurga grafilerinde, sadece platispondili bulgusu değil pek çok bulgu saptanabilir. Yenidoğan döneminde, Kniest displazisi ve kondrodizplazi punktatanın farklı formlarında multipl koronal yarıklanmalar saptanabilir. Dyygve-Melchior-Clausen sendromunda (MIM 223800) "çift hörgüç" bulgusu görülebilir. İskelet displazisi şüphesi ile başvuran bir hastanın değerlendirilmesi sırasında, servikal bölgeye eşlik edebilecek ciddi servikal vertebral anomaliler nedeniyle özellikle dikkat etmek gerekir (Tablo 9).^[14]

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. Spondiloepifizyel 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 deformite olarak değişim gösterir. Bunun tersi şekilde, bazı iskelet displazilerinde daha erken yaşlarda tanı koyduran radyografik bulgular zaman içinde kaybolabilir. Örneğin, spondiloepimetafizyel displazinin klasik bir örneği olan psödoakondroplazide, çocukluk yaşlarında lomber vertebrada *anterior beaking*, düzensiz küçük epifizler ve metafizyel çanaklaşma çok tipiktir.

Bu patern, psödoakondroplazi tanısı için yeterlidir. Psödoakondroplazi tanısını koymak, epifizlerin kaptığı ve vertebralardaki *anterior beaking* bulgusunun nonspesifik platispondili bulgusu ile yer değiştirdiği erişkin dönemlerde çok daha zordur.

Morfolojik İncelemeler

Kondroosseöz dokunun morfolojik incelemesi, sıkça kullanılan bir yöntem olmasa da, tanıda önemli bir yere sahiptir. Birçok iskelet displazisinde spesifik anomaliler gösterilmiştir.^[18] Kıkırdak kemik morfolojisi ayrıca tanıda çok yol gösterici olabilmektedir. Bu inceleme için büyüme plağı bölgesinden örnek alınabilir.^[14] Perinatal ölümlerle sonuçlanan olgularda bu örneklem otopsi ile, diğer hastalarda elektif operasyonlar esnasında alınabilir. İliak krestten biyopsi almak en uygundur.^[14] İskelet displazilerine yaklaşımda yapılması önerilen tetkikler Tablo 10'da gösterilmiştir.

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.^[1] 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 (metafizyel 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 yayımlanan güncel versiyonuna göre klinik, radyografik ve moleküler kriterlere göre 42 grup altında incelenen toplam 364 gen defektinden en az birinin etken olarak gösterildiği 436 genetik iskelet hastalığı tanımlanmıştır (Tablo 11).

İskeletin genetik hastalıkları moleküler-patogenetik etiyoloji açısından da sınıflandırılabilir.^[12,13] 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 yedi alt gruba ayrılabilir (Tablo 12). 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 gösterir. Mutasyonların çoğu, kıkırdak matris proteinlerini kodlayan genlerde iki allelden birinin etkilendiği mutasyonlar şeklindedir. Bu tür mutasyonlar, genellikle dominant negatif etki mekanizması ile etkilerini gösterir. Mutant allelin kodladığı protein, multimerik moleküllerin 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 kodlanır. Normal ve mutant allelerden kodlanan zincirler üçlü heliksi oluşturmak için bir araya 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 oluşturamaz. Bunun sonucunda mutant zincirlerden hiçbirisi oluşmakta olan molekülün yapısı içine giremez. Mutant allelin ürünleri fonksiyonel değilken, normal allelin ürünleri normal fonksiyon göstermekte yetersizdir. Etkili olan genetik mekanizmadan bağımsız olarak, mutasyonlar iskelet gelişimi ve lineer büyümesinden sorumlu endokondral ossifikasyona zarar verir. 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 matris proteinleri, transmembran reseptörler, iyon taşıyıcı moleküller ve bazı transkripsiyon faktörleri kodlayan gen/genlerdeki mutasyonlar tanımlanmıştır (Tablo 13).

MOLEKÜLER GENETİK

İskeletin genetik hastalıklarında genetik etiyolojinin ortaya çıkarılması; klinik ve radyografik bir tanıyı kesinleştirme, resesif bir hastalık için taşıyıcılık durumunu belirleme, aynı aile içinde bulunan ve analiz edilen hastalık açısından risk altında bulunan diğer aile bireylerini saptama ve prenatal tanı verme açısından büyük öneme sahiptir. Moleküler genetik alanında kullanılan teknolojideki ilerlemeler sayesinde iskelet displazilerinin yaklaşık üçte ikisinin genetik etiyolojisi ortaya çıkarılmıştır (Tablo 14).^[9] 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 etiyojisi ortaya çıkarılabilmektedir.^[20] 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 edemediğimiz ancak farklı genetik etiyojiiye ve tekrar etme riskine sahip genetik iskelet hastalıklarında, moleküler etiyojinin ortaya çıkarılması önemlidir. Örneğin, daha önceki gebeliğinde şüpheli bir iskelet displazisi öyküsü olan ve kaybedilen bir fetüsta etiyojinin ortaya çıkarılmasının kritik bir önemi olacaktır. Aileye verilecek genetik danışma, etiyojinin akondrojenesis Tip 1b (resesif kalıtım, tekrar etme riski %25) veya akondrojenesis Tip 2 (*de novo* dominant, tekrar etme riski <%1) olmasına göre değişiklik gösterecektir. Benzer şekilde, osteogenesis imperfekta bir yenidoğana klinik yaklaşım, altta yatan moleküler etiyojiden bağımsız bir şekilde benzerlik gösterse de, ailesel tekrarlama riski ve uzun dönem prognoz moleküler etiyoji ve klinik sınıflamaya göre değişiklik gösterebilir. 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 olabilir.^[21]

İskelet displazisi tanısının aile öyküsü, klinik ve radyografik bulgulara dayanarak konmasının ardından, bahsi geçen moleküler genetik testler (iskelet displazisi gen panelleri) ülkemiz koşullarında da pek çok laboratuvar yapılabilmektedir. İskelet displazilerinde geleneksel yaklaşım klinik ve radyografik 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 değerlendirilmesinin önüne geçip geçmeyeceği tartışmalıdır.^[9]

Genetik iskelet hastalıklarının moleküler tanısı, özellikle hem lokus hem de allelik heterojenitesi olan iskelet displazilerinde oldukça önemlidir.^[9] Bazı hastalıklar 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 olabilir. Kollajen Tip I proteinini kodlayan *COL1A1* ve *COL1A2*'de *nonsense* mutasyonları hafif bir hastalığa yol açarken^[22], aynı gendeki *missense* mutasyonlar çok daha ağır ve progresif bir hastalığa neden olur.^[23] Osteogenesis imperfekta hastalarının %90'ında kollajen Tip I'de mutasyon saptanırken, %10 hastada kollajen Tip I'in işlenmesinden ve trafığından sorumlu olan ve resesif şekilde kalıtılan gen

mutasyonları söz konusudur.^[24] Osteogenesis imperfekta gibi tek bir iskelet displazisi grubunda, genetik etiyojide 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 UZUN DÖNEM İZLEM

İskelet displazilerinin tedavisinde birinci basamak; doğru tanıyı koymak ve hastanın takibini multidisipliner (kadın doğum, yenidoğan, pediatri, pediatrik genetik, klinik genetik, ortopedi, beyin cerrahisi, kulak-burun-boğaz, pediatrik endokrinoloji, fizik tedavi ve rehabilitasyon, pediatrik nöroloji, radyoloji) bir şekilde yapmaktır. Hastanın tanısı, hastalığın prognozunun 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, spondiloepifizyal displazi konjenita veya diastrofik displazi yenidoğan dönemi dışında iyi prognoza sahiptir. İskelet displazilerinde bugüne kadar rutin kullanımda olan farmakolojik bir tedavi bulunmamaktadır. Bununla beraber, bu konu ile ilgili bazı umut verici aday çalışmalar söz konusudur.^[20] Akondroplazi ile ilgili olarak lineer kemik büyümesinde C-tipi natriuretik peptidin kullanıldığı klinik çalışmalar devam etmektedir.^[25] Bazı mukopolisakkaridoz tiplerinde kullanılan enzim tedavileri akciğer fonksiyonlarını iyileştirebilir. Fakat, bu tedavi iskelet ve eklem bozukluklarına karşı etkili değildir.^[26] Büyüme hormonu tedavisi büyüme hızını arttırsa da, akondroplazi ve idiyopatik boy kısalığı gibi durumlarda, final boyda belirgin bir iyileşme olmaz.^[27] Bazı cerrahi işlemler bazı durumlarda ekstremite 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.^[14] 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 kısa 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 kollajenopatiler, SMD Kozlowski tipi, metatrofik 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 glökom 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, metatrofik displazi) sonucunda duyma kaybı gelişebilmektedir. Bu nedenle, aralıklı kulak-burun-boğaz muayenesi ve işitme testi uygun olacaktır. Hastadaki bulgular göz önünde bulundurularak; konuşma terapisi, mesleksi terapi veya fizyoterapi önerilebilir. İskelet displazili bireylerde, temas gerektiren sporlardan ve eklem stres oluşturacak aktivitelerden özellikle kaçınılmalıdır. Kişilerde kilo kontrolü sağlanmalı ve obeziteye karşı dikkatli olunmalıdır. Hastalar düzenli aralıklarla diş hekimi kontrolünden geçirilmelidirler. İmmün sistemi ile ilgili patolojisi olmayan çocukların aşı programlarına normal şekilde devam edilmelidir.

PRENATAL TANI

Görüntüleme yöntemleri ve moleküler testlerde elde edilen gelişmeler sonucunda, iskelet displazilerinin prenatal dönemde tanınabilirliği hızlı bir artış göstermiştir.^[9,11] Perinatal dönemde ölümcül olan iskelet displazilerinin pek çoğu fetal 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 2. trimester US'si konjenital anomali taramasında rutindir. Bununla beraber, prenatal iskelet displazisi tanısı üçüncü trimester ya da doğuma kadar gecikebilmektedir.^[9] Rutin US ile iskelet displazilerinin doğru prenatal teşhisi %40'a yaklaşmaktadır.^[11] Özellikle US'de yapılan ölçümler beş 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 tespit 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.^[9]

Gebeliğin sıklıkla daha ileri haftalarında saptanan iskelet displazileri, genellikle daha hafif bir klinik ile

karakterizedir. Bu hastalarda genellikle ağır solunum sıkıntısı beklenmez^[9]; akondroplazi, spondiloepifizyal displazi konjenita, bazı osteogenezis imperfekta formları örnek olarak verilebilir. Bu tür iskelet displazilerinde, büyüme eğrileri 20. gebelik haftasına kadar normal giderken 3. trimesterde birden düşme gösterir. Bunun nedeni, bu hastalıkların çoğundaki defektin en çok 3. trimesterde aktif olan endokondral ossifikasyonda olmasındandır (kondensasyon veya daha önceki süreçlerde belirgin bir patoloji yoktur).^[28] Pek çok aile, iskelet displazisi tanısının doğumda mı konduğunu bilmek isteyecektir. Bu nedenle, ailelere genetik danışma sırasında bu konu ile ilgili açıklamalarda bulunmak yararlı olacaktır.

İskelet displazisinin erken saptanmasının (kesin tanısı olsun veya olmasın) birtakım avantajları vardır. 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.

In utero radyografiler, günümüzde görüntü kalitesizliği, radyasyon riski ve yorum zorluğu nedeniyle tercih edilmemektedir. Vertebral bir patolojiden şüpheleniliyorsa, fetal manyetik rezonans (MR) görüntüleme; yüz anomalisi şüphesi varsa üç boyutlu US denenmelidir.^[28] Daha önce moleküler tanı almış bebek öyküsü olan ailelerde koryon villus 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 fetusların klinik, radyolojik (radyografi ve US) ve mümkünse otopsi ile incelenmeleri (kıkırdak ve kemik histolojisi, patolojik bulgular) ve çalışmalar doğrultusunda planlanacak moleküler testlere yönelik biyolojik materyal (genomik DNA, fibroblast kültürü) elde edilmesi oldukça kritiktir. İndeks olgu ile beraber, ebeveynlerin de DNA örnekleri mutlaka alınmalıdır. Bugün prenatal tanı kapsamında kullanılmakta olan US ve bazı maternal serum tarama testlerinin yanı sıra, 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 yararlıdır.^[29] 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.^[30]

SONUÇ

İskelet displazileri klinik ve genetik etiyoloji açısından oldukça heterojen bir grup hastalıktır. Ülkemizde akraba evliliklerinin sık görülmesi nedeniyle, bu hastalık grubu orantısız boy kısalıkları 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 kısalığı 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.

Tablo 1. 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 asimmetrik olabilir. Bazı durumlarda tek taraflı da olabilir.		Genellikle simetrik	
Etkilenmenin olduğu dönem	Organogenezis	Büyüme dönemi	Büyüme dönemi	
Ekstraosseöz/çevresel neden	Hayır	Evet	Hayır	Evet
Metabolik/hormonal neden		Hayır	İntrensek	Ekstrensek
Malign transformasyon		Hayır	Nadir ama mümkün	Henüz bilinmiyor

Tablo 2. Dizostodisplazi örnekleri

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

OD, otozomal dominant; OR, otozomal resesif.

Tablo 3. Prenatal dönemde veya yenidoğan döneminde saptanan iskelet displazileri

Yenidoğan döneminde veya postnatal ilk aylarda saptanan iskelet displazileri	Prenatal dönemde 'genellikle' ölümcül olan iskelet displazileri
Akondroplazi (heterozigot mutasyon)	Akondroplazi (homozigot mutasyon)
Osteogenezis imperfekta (Tip I, III, IV)	Osteogenezis imperfekta Tip II
Spondiloeipifizyel displazi konjenita	Kısa kosta polidaktili (farklı tipleri)
Diastrofik displazi	Akondrojenesis (farklı tipleri)
Ellis-van Creveld sendromu	Kampomelik displazi
Kondrodizplazi punktata (bazı formları)	Kondrodizplazi punktata (rizomelik form)
Kniest displazi	Tanatoforik displazi
Metatrofik displazi	Hipofosfotasya (konjenital form)
Langer mesomelik displazi	Dissegmental displazi

Tablo 4. Orantısız boy kısalığında antropometrik 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

Tablo 5. İskelet displazilerinde tanıya yardımcı olabilecek belirti ve bulgular

Belirti ve bulgular	İskelet displazisi
Kafa	
Makrosefali	Akondroplazi, hipokondroplazi
Büyük fontaneler, geniş sütürler	Kleidokraniyal displazi, piknodizostozis
Yonca yaprağı kafatası	Tanatoforik displazi
Kraniyosinostozis	Tanatoforik displazi
Hipertelorizm	Robinow sendromu
Burun	
Düşük burun köprüsü	Kondrodizplazi punktata, akondroplazi, akrodizostozis
Diş	
Natal dişler	Ellis-van Creveld sendromu
Dentinogenezis imperfekta	Osteogenezis imperfekta
Diş sement hipoplazisi	Hipofosfazya
Diş fazlalığı	Kleidokraniyal displazi
Geç diş çıkması/enamel hipoplazisi	Piknodizostozis
Konik şeklinde diş	Ellis-van Creveld sendromu
Oligodontia	Ellis-van Creveld sendromu
Ağız boşluğu	
Yarı damak	Tip II kollajenopatiler, kampomelik displazi, diastrofik displazi, atelosteogenezis grubu
Oral frenula	Ellis-van Creveld displazisi, oral fasyal dijital sendrom
Göz	
Retinitis pigmentoza	Saldino-Mainzer displazisi
Katarakt	Kondrodizplazi punktata, Stickler sendromu
Ciddi miyopi	Tip II kollajenopatiler
Mavi sklera	Osteogenezis imperfekta
Retinal ayrılma	Stickler sendromu
Kulak	
Akut pinna inflamasyonu	Diastrofik displazi
Kulakta kist	Diastrofik displazi
Saçlar	
Seyrek saçlar	Kıkırdak-saç hipoplazisi, trikorinofalangeal displazi
Cilt	
Fazla cilt katlantıları	Akondroplazi, hipokondroplazi
İktiyoziform eritroderma	Kondrodizplazi punktata
Akantozis nigrikans	Ağır akondroplazi, hipokondroplazi
Tırnak	
Yarı tırnaklar	Kondrodizplazi punktata, Conradi-Hünemann tipi
Hipoplastik tırnaklar	Ellis-van Creveld displazisi, kondrodizplazi punktata, brakitefalanjik tip



Tablo 5 (devam). İskelet displazilerinde tanıya yardımcı olabilecek belirti ve bulgular

Belirti ve bulgular	İskelet displazisi
Eklemler	
Kontraktür	Rizomelik tip kondrodizplazi punktata, jeleofizik displazi, dizostozis multipleks grubu
Hiperlaksite	Kıkırdak-saç hipoplazisi, psödoakondroplazi
Dislokasyonlar	Larsen sendromu, Desbuquois displazisi, psödodiastrofik displazi
Ekstremiteler	
Asimetri	Kondrodizplazi punktata, Conradi-Hünemann tipi
Kırık	Osteogenezis imperfekta, hipofosfatazya, piknodizostozis, disosteosklerozis, osteopetrozis
Kısa abdukte başparmaklar	Diastrofik displazi
Eğri kemikler	Osteogenezis imperfekta, kampomelik displazi, kifomelik displazi, hipofosfatazya, 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	Kampomelik displazi
Club foot	Diastrofik displazi
Omuz	
Aplastik/hipoplastik klavikula	Kleidokraniyal displazi
İç organlar	
Konjenital kalp defekti	Ellis-van Creveld sendromu, Jeune sendromu
Pnömoni ve aspirasyon	Kampomelik displazi
Konjenital megakolon	Kıkırdak-saç hipoplazisi
İntestinal atrezi	Saldino-Mainzer displazisi
Böbrek anomalileri	Jeune torasik displazi, kısa kosta polidaktili grubu, Saldino-Mainzer displazisi
Omfalose	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
Ensefalose	Dissegmental displazi
Hemivertebral	Dissegmental displazi
Anal bölgede kuyruk	Metatrofik displazi
Genital hipoplazi	Robinow sendromu
Servikal vertebra instabilitesi	SED konjenita, akondroplazi, Larsen sendromu, SMMD
İmmün yetmezlik	Schimke immünoosseöz displazi, kıkırdak saç hipoplazisi
<i>Sex reversal</i>	Kampomelik displazi

Tablo 6. İskelet displazilerinde başlangıç yaşı, klinik ve radyolojik bulgular ışığında ayırıcı tanı

Temel klinik/radyolojik bulgu	Ayırıcı tanıda neler düşünülmeli
Orantısız boy kısalığı; prenatal US'de kısa ekstremite, dar toraks, anormal kemik ossifikasyonu	Tanatorfik displazi, osteogenezis imperfekta Tip 2, akondrojenesis, kısa kosta-polidaktilli sendromları, platispondilik letal displaziler, hipofosfatazya
Orantısız boy kısalığı; doğumda (prenatal başlangıçlı)	Akondroplazi, spondilo-epifizyal displazi (SED) konjenita, hipokondrojenesis, Kniest displazisi, diastrofik displazi, metatrofik displazi, Rolland-Desbuquois displazi, opsismodisplazi
Orantısız boy kısalığı (1 ay – 3 yaş)	Hipokondroplazi, psödoakondroplazi, sponastrime displazi, metafizyal displaziler (Schmid, Jansen, McKusick), geleofizik displazi
Orantısız boy kısalığı (>3 yaş)	Brakiyolmiya, SED tarda, spondilometafizyal displazi (Kozłowski), multipl epifizyal displazi, diskondroosteozis
Kısa-kosta/polidaktilli sendromları	SRP (Tip I/III, II, IV), Asfiksik torasik displazi (Jeune displazi), Ellis-van Creveld sendromu, Barnes sendromu
Radyografide epifizlerde noktalanma (<i>stippling</i>)	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	Brakidaktilli tipleri, akromikrik displazi, geleofizik displazi, akrodizostozis, trikorinofalangeal (TRP) displaziler
Bükülmüş görünümlü uzun kemikler (klinik, radyolojik)	Kampomelik displazi, Cumming sendromu, Stüve-Wiedemann displazi, oto-palato-dijital sendrom Tip 2
Birden fazla eklemde dislokasyon	Larsen sendromu, Desbuquois displazi, psödodistrofik displazi, ateleosteogenezis Tip 3, Hunter-Thompson displazi
Artmış kemik dansitesi	Osteopetrozis tipleri, piknodizostozis, diyafizyal displazi, disosteosklerozis, kraniyo-tübüler displaziler, endosteal hiperostozis
Kemik kırıkları	Osteogenezis imperfekta tipleri, hipofosfatazya
Kemikte destrüksiyon (osteolizis)	Osteolizis tipleri
Erken yaşta artrit	Multipl epifizyal displazi, Stickler sendromu, progresif psödoromatoid displazi, SED konjenita, psödoakondroplazi
Kemik çıkıntıları	Multipl ekzostozis, metakondromatozis, TRP Tip 2
İmmün yetmezlik semptomları	Schimke displazisi, Shwachman-Diamond sendromu, kıkırdak-saç hipoplazisi
Depo hastalıkları semptomları	Mukopolisakkaridozlar, mukolipidozlar

Tablo 7. İskelet displazisi araştırılırken yapılması önerilen “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)

Tablo 8. Epifizyel punktasyon ile ilişkili durumlar

Ekstrensek nedenler	Teratojenler	Ethanol Warfarin Diphenylhydantoin Phenacetin intoksikasyonu Diğer Vitamin K antagonistleri	
	Intrauterin enfeksiyonlar	Rubella CMV Listeria	
	Maternal hastalık	SLE Vitamin K eksikliği	
	Postnatal enfeksiyonlar	Bakteriyal kondritis	
	İntrensek nedenler		
Kromozom hastalıkları		Trizomi 13 Trizomi 18 Trizomi 21 Trizomi 9 X; Y translokasyonu Triploidi del (Xp22.32)	
	Endokrin hastalıklar	Konjenital hipotiroidizm Hipopituiterizm (ön lob)	
	Tek gen hastalıkları (metabolik hastalıklar)	Peroksizomal hastalıklar Zellweger sendromu I cell hastalığı GM1 gangliosidozis 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 Cerebro-Costa-Mandibular displazi CHILD sendromu De Barsy sendromu De Lange sendromu Keutel sendromu Pacman displazi İhtiyozis, hipogonadizm

Tablo 9. Servikal vertebra anomalileri ile birlikte olabilecek iskelet displazileri

Akondroplazi	SADDAN sendromu
Atelosteogenezis Tip III	Psödoakondrodosplazi
Brakiyolmia OD tip	Piknodizostozis
Kampomelik displazi	Frontometafizyel displazi
OSMED	Metafizyel kondrodizplazi
Kondrodizplazi punktata	Osteopetrozis
Desbuquois displazisi	Otopalatodijital sendrom
Progresif psödoromatoid displazi	Osteogenezis imperfekta
Spondiloeifizyel displaziler: SED konjenita, Kniest displazi	Spondilometafizyel displazi
Opsismodisplazi	SED tarda
Metatrofik displazi	Mukopolisakkaridoz
Multipl ekzostozis sendromu	Schneckenbecken displazi
Larsen sendromu	Hipofosfazya
Diastrofik displazi	Dissegmental displazi

Tablo 10. 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 ¹	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, iliak 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).

¹Bir fetüs, yenidoğan veya küçük bir bebek için tüm vücut PA ve lateral filmleri yeterli olabilir.

Tablo 11. İskeletin genetik hastalıklarının sınıflandırılması – Nozoloji 2015 revizyonu

Grup/Hastalık adı	Kalıtım	Lokus/Gen
1. FGFR3 kondrodizplazi grubu		
Tanatoforik displazi Tip 1 (TD1)	OD	FGFR3
Tanatoforik displazi Tip 2 (TD2)	OD	FGFR3
<i>Severe achondroplasia with developmental delay and acanthosis nigricans</i> (SADDAN)	OD	FGFR3
Akondroplazi	OD	FGFR3
Hipokondroplazi	OD	FGFR3
Kamptodaktili, uzun boy, iştme kaybı sendromu (CATSHL)	OD	FGFR3
Hipokondroplazi benzeri displazi(ler)	OD, S	
2. Kollajen Tip 2 grubu		
Akondrojenizis Tip 2	OD	COL2A1
Platispondilik displazi, Torrance tipi	OD	COL2A1
Hipokondrojenizis	OD	COL2A1
Spondiloepifizyal displazi konjenita (SEDC)	OD	COL2A1
Spondiloepimetifizyal displazi (SEMD), Strudwick tipi	OD	COL2A1
Kniest displazi	OD	COL2A1
Spondiloperiferal displazi	OD	COL2A1
Hafif SED erken başlangıçlı arthrozis	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-epifizyal displazi (OSMED), resesif tip	OR	COL11A2
Oto-spondilo-mega-epifizyal displazi (OSMED), dominant tip (Weissenbacher-Zweymüller sendromu, Stickler sendromu tip 3)	OD	COL11A2
4. Sülfasyon bozuklukları grubu		
Akondrojenizis Tip 1b (ACG1B)	OR	DTDST
Atelosteogenizis Tip 2 (AO2)	OR	DTDST
Diastrofik displazi (DTD)	OR	DTDST
MED, resesif tipi (rMED; EDM4)	OR	DTDST
SEMD, PAPSS2 tipi	OR	PAPSS2
Brakiyolmia, resesif tipi	OR	PAPSS2
gPAPP tipi kondrodizplazi (Catel-Manzke benzeri sendrom dahil)	OR	IMPAD1
Konjenital eklem dislokasyonları ile beraber kondrodizplazi, CHST3 tipi (resesif Larsen sendromu)	OR	CHST3
Ehlers-Danlos sendromu, CHST14 tipi (muskuloskeletal varyant)	OR	CHST14
5. Perlecan grubu		
Dissegmental displazi, Silverman-Handmaker tipi	OR	PLC
Dissegmental displazi, Rolland-Desbuquois tipi	OR	PLC
Schwartz-Jampel sendromu (miyotonik kondrodistrofi)	OR	PLC

Tablo 11 (devam). İskeletin genetik hastalıklarının sınıflandırması – Nozoloji 2015 revizyonu

Grup/hastalık adı	Kalıtım	Lokus/gen
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		
Frontometafizel displazi	XLD	FLNA
Melnick-Needles osteodisplasti	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-carpal-tarsal displazi	OR	FLNB
Frank-ter Haar sendromu	OR	SH3PXD2B
8. TRPV4 grubu		
Metatrofik displazi	OD	TRPV4
Spondiloepimetafizel displazi, Maroteaux tipi	OD	TRPV4
Spondiloepimetafizel displazi, Kozlowski tipi	OD	TRPV4
Brakiyolmia, dominant tip	OD	TRPV4
<i>Familial dijital 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 thoracic dysplasia (ATD; Jeune)</i>	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-fasyal-dijital sendrom Tip 4 (Mohr-Majewski)	OR	TCTN3
Kraniyoektodermal displazi (Levin-Sensenbrenner) Tip 1, 2	OR	IFT122, WDR35, WDR19, IFT43
<i>Thoracalaryngopelvic dysplasia (Barnes)</i>	OD	?
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	

Tablo 11 (devam). İskeletin genetik hastalıklarının sınıflandırması – Nozoloji 2015 revizyonu

Grup/hastalık adı	Kalıtım	Lokus/gen
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. Spondilometafizyel displazi (SMD)		
Spondiloenkondrodisplazi (SPENCD)	OR	ACP5
Odontokondrodisplazi (ODCD)	OR	
SMD, Sutcliffe tipi veya <i>corner fractures</i> tipi	OD	
SMD ve <i>cone-rod</i> distrofi	OR	PYCT1A
SMD ve retinal dejenerasyon, aksiyel tip	OR	
13. Spondilo-epi-(meta)-fizyel displaziler		
Dyggve-Melchior-Clausen displazi (DMC)	OR	DYM, RAB33B
<i>Immuno-osseous dysplasia</i> (Schimke)	OR	SMARCAL1
SED, Wolcott-Rallison tipi	OR	EIF2AK3
SEMD, Matrilin tipi	OR	MATN3
SEMD, <i>short limb-abnormal calcification</i> tipi	OR	DDR2
SED tarda, X-linked (SED-XL)	XLR	SEDL
Spondylodysplastic Ehlers-Danlos sendromu	OR	SLC39A13
SPONASTRIME displazi	OR	
<i>Platyspondyly (brachyolmia) with Amelogenesis imperfecta</i>	OR	
CODAS sendromu	OR	LONP1
14. Ağır spondilodisplastik displaziler		
Akondrojenizis Tip 1A (ACG1A)	OR	TRIP11
Schneckenbecken displazi	OR	SLC35D1
Spondilometafizyel displazi, Sedaghatian tipi	OR	GPX4
<i>Severe</i> spondilometafizyel displazi (SMD <i>Sedaghatian-like</i>)	OR	SBDS
<i>Opsismodysplasia</i>	OR	INPPL1
MAGMAS <i>related skeletal dysplasia</i>	OR	MAGMAS
15. Akromelik displaziler		
Trikorinofalangeal displazi Tip 1/3	OD	TRPS1
Trikorinofalangeal displazi Tip 2 (Langer-Giedion)	OD	TRPS1, EXT1
<i>Acrocapitofemoral</i> displazi	OR	IHH
<i>Geleophysic</i> displazi	OR	ADAMTSL2
<i>Acromicric</i> displazi	OD	FBN1
Weill-Marchesani	OD	FBN1, ADAMTS10, ADAMTS17,
	OR	LTBP2
Myhre displazi	OD	SMAD4
<i>Acrodysostosis</i>	OD	PDE4D, PRKAR1A
<i>Angel-shaped phalango-epiphyseal dysplasia</i> (ASPED)	OD	
<i>Albright hereditary osteodystrophy</i>	OD	GNAS



Tablo 11 (devam). İskeletin genetik hastalıklarının sınıflandırması – Nozoloji 2015 revizyonu

Grup/hastalık adı	Kalıtım	Lokus/gen
16. Akromezomelik displaziler		
Akromezomelik displazi Maroteaux tipi (AMDM)	OR	NPR2
Grebe displazi	OR	GDF5
Fibular hipoplazi ve kompleks brakidaktili (Du Pan)	OR	GDF5
Akromezomelik displazi, genital anomaliler ile beraber	OR	BMPR1B
Akromezomelik displazi, Osebold-Remondini tipi	OD	
17. Mesomelik ve rizomesomelik displaziler		
<i>Dyschondrosteosis</i> (Leri-Weill)	PsödoOD	SHOX
Langer tipi (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
Mezomelik displazi, Kantaputra tipi	OD	
Mezomelik displazi, Nievergelt tipi	OD	
Mezomelik displazi, Kozlowski-Reardon tipi	OR	
<i>Mesomelic dysplasia with acral synostoses</i> (Verloes-David-Pfeiffer tipi)	OD	SULF1, SLC5A1
Mezomelik displazi, Savarirayan tipi (<i>triangular tibia-fibular aplasia</i>)	SP	6p22.3 delesyonu
18. Kampomelik displazi ve ilişkili hastalıklar		
Kampomelik displazi	OD	SOX9
Stuve-Wiedemann displazi	OR	LIFR
Kifomelik displazi, pek çok formu		
19. Slender kemik displazisi grubu		
3M sendromu	OR	CUL7, OBSL1,, CCDC8
Kenny-Caffey displazi	OR	TBCE
Kenny-Caffey displazi	OD	FAM111A
<i>Osteocraniostenosis</i>	OD	FAM111A
<i>Microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism</i> Tip 1/3 (MOPD1)	OR	RNU4ATAC
<i>Microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism</i> Tip 2 (MOPD2; Majewski tipi)	OR	PCNT2
IMAGE sendromu (<i>intrauterine growth retardation</i> , metafizyel displazi, adrenal hipoplazi, genital anomaliler)	OD	CDKN1C
Hallermann-Streiff sendromu	OR	
20. Multipl eklem dislokasyonları ile karakterize displaziler		
Desbuquois displazi (<i>with accessory ossification centre in digit 2</i>)	OR	CANT1
<i>Desbuquois dysplasia with short metacarpals and elongated phalanges</i> (Kim tipi)	OR	CANT1
Desbuquois displazi Tip 2	OR	XYLT1
Psödodistrofik displazi	OR	
SEMD <i>with joint laxity</i> (SEMD-JL) <i>leptodactylic</i> veya Hall tipi	OD	KIF22
SEMD <i>with joint laxity</i> (SEMD-JL) Beighton tipi	OR	B3GALT6

Tablo 11 (devam). İskeletin genetik hastalıklarının sınıflandırması – Nozoloji 2015 revizyonu

Grup/hastalık adı	Kalıtım	Lokus/gen
21. Kondrodizplazi punktata (CDP) grubu		
CDP, <i>X-linked dominant</i> , Conradi-Hünemann tipi (CDPX2)	XLD	EBP
CDP, <i>X-linked recessive, brachytelephalanic</i> tip (CDPX1)	XLR	ARSE
CHILD (<i>congenital hemidysplasia, ichthyosis, limb defects</i>)	XLD	NSDHL
Keutel sendromu	OR	MGP
Greenberg 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		
Bloomstrand displazi	OR	PTHR1
<i>Desmosterolosis</i>	OR	DHCR24
Caffey hastalığı	OD	COL1A1
Caffey displazi	OR	
Raine displazi	OR	FAM20C
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 adhezyonu orta form (LAD3)		IKBKG
Osteopetrozis, defektif lökosit adhezyonu orta form		FERMT3
Piknodizostozis		RASGRP2
<i>Osteopoikilosis</i>		CTSK
<i>Melorheostosis with osteopoikilosis</i>		LEMD3
<i>Osteopathia striata with cranial sclerosis</i>		LEMD3
<i>Melorheostosis</i>		WTX
Disosteosklerozis		SLC29A3



Tablo 11 (devam). İskeletin genetik hastalıklarının sınıflandırması – Nozoloji 2015 revizyonu

Grup/hastalık adı	Kalıtım	Lokus/gen
24. Diğer sklerozan kemik hastalıkları		
Kraniyometafizyel displazi, OD tip	OD	ANKH
Diyafizyel displazi Camurati-Engelmann	OD	TGFB1
Hematodiyafizyel displazi Ghosal	OR	TBXAS1
<i>Hypertrophic osteoarthropathy</i>	OR	HPGD
<i>Pachydermoperiostosis</i> (<i>hypertrophic osteoarthropathy, primary</i> , otozomal dominant)	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 (juvenile Paget disease)</i>	OR	OPG
<i>Sclerosteosis</i>	OD, OR	SOST, LPR4
<i>Endosteal hyperostosis</i> , van Buchem tipi	OR	SOST
<i>Trichodentoosseous</i> displazi	OD	DLX3
Kraniyometafizyel displazi, OR tipi	OR	GJA1
<i>Diaphyseal medullary stenosis with malignant fibrous histiocytoma</i>	OD	
Kraniyodiyafizyel displazi	OD	SOST
Kraniyometadiyafizyel displazi, <i>Wormian bone type</i>	OR	
<i>Endosteal sclerosis with cerebellar hypoplasia</i>	OR	
Lenz-Majewski hiperostotik displazi	SP	PTDSS1
Metafizyel displazi, Braun-Tinschert tipi	OD	
Pyle hastalığı	OR	
25. Osteogenesis imperfekta ve azalmış kemik dansitesi grubu		
Osteogenesis imperfekta, <i>non-deforming form</i> (OI Tip 1)	OD	COL1A1, COL1A2
Osteogenesis imperfekta, <i>perinatal lethal form</i> (OI Tip 2)	OR, OD	COL1A1, COL1A2, CRTAP, LEPRE, PPIB
Osteogenesis imperfekta, <i>progressively-deforming form</i> (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, interosseöz 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	
İdiyopatik juvenil osteoporozis	SP	
Cole-Carpenter displazisi	OD	P4HB
Spondilo-oküler displazi	OR	XYLT2
<i>Osteopenia with radiolucent lesions of the mandible</i>	OD	
Ehlers-Danlos sendromu, progeroid formu	OR	B4GALT7
<i>Geroderma osteodysplasticum</i>	OR	GORAB
<i>Cutis laxa, autosomal recessive form</i> , Tip 2B (ARCL2B)	OR	PYCR1
<i>Cutis laxa, autosomal recessive form</i> , Tip 2A (ARCL2A) (<i>Wrinkly skin syndrome</i>)	OR	ATP6VOA2
<i>Singleton-Merten dysplasia</i>	OD	

Tablo 11 (devam). İskeletin genetik hastalıklarının sınıflandırması – Nozoloji 2015 revizyonu

Grup/hastalık adı	Kalıtım	Lokus/gen
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
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, ağır formu	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 (Hurler, Hurler-Scheie, Scheie)	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	HSGNAT
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
<i>Fucosidosis</i>	OR	FUCA
<i>Alpha-Mannosidosis</i>	OR	MANA
<i>Beta-Mannosidosis</i>	OR	MANB
<i>Aspartylglucosaminuria</i>	OR	AGA
<i>GMI Gangliosidosis</i> , pek çok formu	OR	GLB1
<i>Sialidosis</i> , pek çok formu	OR	NEU1
<i>Sialic acid</i> depo hastalığı (SIASD)	OR	SLC17A5
<i>Galactosialidosis</i> , pek çok formu	OR	PPGB
Multipl sülfataz eksikliği	OR	SUMF1
Mukolipidozis II (<i>I-cell disease</i>), alpha/beta tipi	OR	GNPTAB
Mukolipidozis III (<i>pseudo-Hurler polydystrophy</i>), alpha/beta tipi	OR	GNPTAB
Mukolipidozis III (<i>pseudo-Hurler polydystrophy</i>), gamma tipi	OR	GNPTG
28. Osteolizis grubu		
<i>Familial expansile osteolysis</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	OD	MAFB



Tablo 11 (devam). İskeletin genetik hastalıklarının sınıflandırması – Nozoloji 2015 revizyonu

Grup/hastalık adı	Kalıtım	Lokus/gen
29. İskelet bileşenlerinin gelişiminde organizasyon bozukluğu		
<i>Multiple cartilaginous exostoses 1</i>	OD	EXT1
<i>Multiple cartilaginous exostoses 2</i>	OD	EXT2
<i>Multiple 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 displasia</i>	OD	TMEM16E
Metakondromatozis	OD	PTPN11
<i>Osteoglophonic displasia</i>	OD	FGFR1
<i>Fibrodysplasia ossificans progressiva</i> (FOP)	OD, SP	ACVR1
Nörofibromatozis Tip 1 (NF1)	OD	NF1
Karpotarsal osteokondromatozis	OD	
<i>Cherubism with gingival fibromatosis</i> (Ramon syndrome)	OR	
<i>Dysplasia epiphysealis hemimelica</i> (Trevor)	SP	
<i>Lipomembraneous osteodystrophy with leukoencephalopathy</i> (presenile dementia with bone cysts; Nasu-Hakola)	OR	TREM2, TYROBP
<i>Enchondromatosis</i> (Ollier) and <i>enchondromatosis with hemangiomata</i> (Maffucci)	SP	IDH1, IDH2
<i>Metaphyseal chondromatosis with D-2-hydroxyglutaric aciduria</i>	SP, OD	
<i>Genochondromatosis</i>		
Gorham-Stout		
30. İskelet tutulumunun olduğu aşırı büyüme sendromları		
Weaver sendromu	SP/OD	EZH2
Sotos sendromu	OD	NSD1
Sotos benzeri sendrom	OD	SETD2
Marshall-Smith sendromu	SP	NFIX
Proteus sendromu	SP	AKT1
CLOVES	SP	PIK3CA
Marfan sendromu	OD	FBN1
Konjenital kontraktural araknodaktili	OD	FBN2
Loeys-Dietz sendromu Tip 1A, 1B, 2A, 2B, 3,4	OD	TGFBR1, TGFBR2, SMAD3, TGFB2
2q37 translokasyonu ile beraber aşırı büyüme sendromu	SP	NPPC
Makrodaktili ve NPR2 fonksiyon kazanımı mutasyonu ile beraber aşırı büyüme sendromu	SP	NPR2
İskelet displazi ile beraber aşırı büyüme sendromu		
31. Genetik inflamatuvar/rheumatoid-like osteoarthropathies		
<i>Progressive pseudorheumatoid displasia</i> (PPRD; SED with progressive arthropathy)	OR	WISP3
<i>Chronic infantile neurologic cutaneous articular syndrome</i> (CINCA) / <i>neonatal onset multisystem inflammatory disease</i> (NOMID)	OD	CIAS1
<i>Sterile multifocal osteomyelitis, periostitis ve pustulosis</i> (CINCA/NOMID-like)	OR	IL1RN
<i>Chronic recurrent multifocal osteomyelitis with congenital dyserythropoietic anemia</i> (CRMO with CDA; Majeed sendromu)	OR	LPIN2
<i>Hyperostosis/hyperphosphatemia syndrome</i>	OR	GALNT3
Hyalin fibromatozis sendromu	OR	ANTXR2



Tablo 11 (devam). İskeletin genetik hastalıklarının sınıflandırması – Nozoloji 2015 revizyonu

Grup/hastalık adı	Kalıtım	Lokus/gen
32. Kleidokraniyal displazi ve ilişkili hastalıklar		
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. Kraniosinostozis sendromları		
Pfeiffer sendromu (FGFR1-ilişkili)	OD	FGFR1, FGFR2
Apert sendromu	OD	FGFR2
<i>Cutis gyrata</i> ile beraber kraniosinostozis (Beare-Stevenson)	OD	FGFR2
Crouzon sendromu	OD	FGFR2
<i>Bent-bone displasia</i>	OD	FGFR2
<i>Acanthosis nigricans</i> ile beraber Crouzon benzeri kraniosinostozis (<i>Crouzonodermoskeletal syndrome</i>)	OD	FGFR3
Kraniosinostozis, Muenke tipi	OD	FGFR3
Antley-Bixler sendromu	OR	POR
Kraniosinostozis 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 kraniosinostozis	OD	TCF12
Komplike kraniosinostozis	OD	ERF
34. Kraniofasyal tutulumun belirgin olduğu dizostozisler		
<i>Mandibulo-facial dysostosis</i> (Treacher Collins, Franceschetti-Klein)	OD, OD, OR	TCOF1, POLR1D, POLR1C
Oral-fasyal-dijital sendrom Tip I (OFD1)	XLR	CXORF5
Weyers akrofasyal (akrodental) dizostozis	OD	EVC1, EVC2
<i>Endocrine-cerebro-osteodysplasia</i> (ECO)	OR	ICK
Kraniofrontonazal sendrom	XLD	EFNB1
Frontonazal displazi, Tip 1	OR	ALX3
Frontonazal displazi, Tip 2	OR	ALX4
Frontonazal displazi, Tip 3	OR	ALX1
Hemifasyal mikrozomi	SP/OD	
Miller sendromu (<i>postaxial acrofacial dysostosis</i>)	OR	DHODH
Akrofasyal dizostozis, Nager tipi	OD/OR	SF3B4
Akrofasyal dizostozis, Rodriguez tipi	OR	
<i>Mandibulofacial dysostosis with microcephaly</i>	OD	EFTUD2
35. Vertebra ± kosta tutulumunun belirgin olduğu dizostozisler		
Curarino 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
Penetransin değişken olduğu vertebral segmentasyon defekti (konjenital skolyoz)	OD	MESP2, HES7
Laringeal malformasyon ile beraber Klippel-Feil anomali	OD	GDF6, GDF3, MEOX1
	OR	
Serebro-kosta-mandibular sendrom (<i>rib gap</i> sendromu)	OD	SNRPB
Serebro-kosta-mandibular benzeri sendrom ile beraber vertebral defekt	OR	COG1
<i>Diaphanospondylodysostosis</i>	OR	BMPER
Spondilo-megaepifizyel-metafizyel displazi (SMMD)	OR	NKX3-2



Tablo 11 (devam). İskeletin genetik hastalıklarının sınıflandırması – Nozoloji 2015 revizyonu

Grup/hastalık adı	Kalıtım	Lokus/gen
36. Patellar dizostozisler		
İskiopatellar 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 <i>anonychia</i> (Cooks sendromu)	OD	SOX9
38. Brakidaktili (iskelet dışı bulguların olduğu grup)		
Brakidaktili-mental retardasyon sendromu	OD	HDAC4
Hiperfosfotazy, mental retardasyon, brakitelefalanji, ayırt edici yüz	OR	PIGV
Brakidaktili-hipertansiyon sendromu (Bilginturan)	OD	PDE3A
Mikrosefali-okulo-dijito-esophageal-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		
Ulnar-mammary 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 (<i>Duane-radial ray anomaly</i>)	OD	SALL4
Cousin sendromu	OR	TBX15
Roberts sendromu	OR	ESCO2
<i>Split-hand-foot malformation with long bone deficiency</i> (SHFLD3)	OD	BHLHA9
<i>Tibial hemimelia</i>	?	



Tablo 11 (devam). İskeletin genetik hastalıklarının sınıflandırması – Nozoloji 2015 revizyonu

Grup/hastalık adı	Kalıtım	Lokus/gen
<i>Tibial hemimelia-polysyndactyly-triphalangeal thumb</i>	OD	SHHZRS
<i>Acheiropodia</i>	OR	LMBR1
<i>Tetra-amelia</i>	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-hypodactyly</i>)	OD	
Gollop-Wolfgang	OD	BHLHA9
Skapulo-iliak displazi (Kosenow)	OD	
40. Ektrrodaktili ± diğer bulgular		
<i>Ankyloblepharon-ectodermal dysplasia-cleft lip/palate</i> (AEC)	OD	P63
<i>Ectrodactyly-ectodermal dysplasia cleft-palate syndrome</i> Tip 3 (EEC3)	OD	P63
<i>Ectrodactyly-ectodermal dysplasia cleft-palate syndrome</i> Tip 1 (EEC1)	OD	
<i>Ectrodactyly-ectodermal dysplasia-macular dystrophy syndrome</i> (EEM)	OR	CDH3
<i>Limb-mammary syndrome</i> (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-Triphalangism grubu		
Preaksiyel polidaktili Tip 1	OD	SHH-ZRS
Postaksiyel polidaktili Tip A	OD	GLI3
Postaksiyel polidaktili Tip B	Kompleks	
<i>Triphalangeal thumb</i> - polidaktili sendromu	OD	SHH-ZRS
Preaksiyel polidaktili Tip 3	OD	?
Preaksiyel 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 (<i>renal-ear-anal-radial</i> sendrom)	OD	SALL1
<i>Lacrimo-auriculo-dento-digital syndrome</i> (LADD)	OD	FGFR2
<i>Lacrimo-auriculo-dento-digital syndrome</i> (LADD)	OD	FGFR3
<i>Lacrimo-auriculo-dento-digital syndrome</i> (LADD)	OD	FGF10
<i>Acrocallosal syndrome</i>	OR	KIF7
<i>Acro-pectoral syndrome</i>	OD	
<i>Acro-pectoro-vertebral dysplasia</i> (F sendromu)	OD	WNT6
El ve ayakların ayna hayali polidaktilisi (Laurin-Sandrow sendromu)	OD	SHH-ZRS



Tablo 11 (devam). İskeletin genetik hastalıklarının sınıflandırması – Nozoloji 2015 revizyonu

Grup/hastalık adı	Kalıtım	Lokus/gen
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
Oküloodontodijital displazi, sindaktili Tip 3	OD	GJA1
Sindaktili Haas tipi	OD	SHH-ZRS
Metakarpal ve metatarsal füzyonu ile beraber sindaktili	OD	HOXD13
Metakarpal 4-5 füzyonu sendromu	XL	FGF16
Kraniyosinostozis ile beraber sindaktili (Philadelphia tipi)	OD	IHH
Mikrosefali ve zihinsel yetersizlik ile beraber sindaktili (Filippi sendromu)	OR	CKAP2L
Meckel sendromu Tip 1-6	OR	MKS1, TMEM216, TMEM67, CEP290, RPGRIP1L, CC2D2A
42. Eklem oluşumundaki defektler ve sinostozlar		
Multipl sinostoz sendromu Tip 3	OD	FGF9
<i>Proximal symphalangism</i> Tip 1	OD	NOG
<i>Proximal symphalangism</i> Tip 2	OD	GDF5
Radyo-ulnar sinostoz ve amegakaryositik trombositopeni	OD	HOXA11
Liebenberg sendromu	OD	PITX1
Konjenital pes ekinovarus	OD	PITX1

Tablo 12. İskeletin genetik hastalıklarının moleküler-patogenetik sınıflandırması

Grup	Etiyoloji	İlgili genler
1	Ekstrasellüler yapısal proteinlerde defektler	COL1A1 (MIM 120150), COL1A2 (MIM 120160), COL2A1 (MIM 120140), COL9A1 (MIM 120210), COL9A2 (MIM 120260), COL9A3 (MIM 120270), COL10A1 (MIM 120110), COMP (MIM 600310), MATN3 (MIM 602109), perlecan (MIM 142461)
2	Metabolik yollarda defektler (enzim, iyon kanalları ve taşıyıcı moleküller)	TNSALP (MIM171760), ANKH (MIM 605145), DTDST/SLC26A2 (MIM606718), PAPSS2 (MIM 603005), ARSE (MIM 300180), CLC7 (MIM 602727), PEX7 (MIM 601757), CHST3 (MIM 603799)
3	Makromoleküllerin katlanması, işlenmesi, taşınması ve yıkımında defektler	Sedlin (MIM 300202), Cathepsin K (MIM 601105), MMP2 (MIM 120360), lizozomal asid hidrolazlar, EXT1 (MIM 608177), EXT2 (MIM 608210), SH3BP2 (MIM 602104)
4	Hormon ve sinyal iletim mekanizmalarında defektler	FGFR1 (MIM 136350), FGFR2 (MIM 176943), FGFR3 (MIM 134934), ROR2 (MIM 602337), GNAS1 (MIM 139320), FGF23 (MIM 605380), CASR (MIM 601199)
5	Nükleer protein ve transkripsiyon faktörlerinde defektler	SOX9 (MIM 608160), TRPS1 (MIM 604386), CBFA1 (MIM 600211), LMX1B (MIM 602575), SHOX (MIM 312865), EVC (MIM 604831), DLX3 (MIM 600525), HOXD13 (MIM 142989), MSX2 (MIM 123101), ALX4 (MIM 605420), TBX3 (MIM 601621), NEMO (MIM 300248)
6	RNA işlem mekanizmaları ve metabolizmasında defektler	ADA (MIM 608958), RMRP (MIM 157660)
7	Sitoskeletal proteinlerde defektler	Filamin A (MIM 300017), Filamin B (MIM 603381)

Tablo 13. İskelet displazisine neden olan bazı gen mutasyonları, kodladıkları proteinler ve neden oldukları fenotip

Gen/Lokus	Protein	Protein Fonksiyonu	Klinik Fenotip
COL2A1	Tip II kollajen alpha 1 zinciri	Kıkırdak matriks proteini	Akondrojenesis 2 Hipokondrojenesis SED konjenita Kniest displazi Geç başlangıçlı SED Stickler displazi
COL9A2	Tip IX kollajen alpha 2 zinciri	Kıkırdak matriks proteini	Multipl epifizyel displazi
COL9A3	Tip IX kollajen alpha 3 zinciri	Kıkırdak matriks proteini	Multipl epifizyel displazi
COL10A1	Tip X kollajen alpha 1 zinciri	Hipertrofik kıkırdak matriks proteini	Metafizyel displazi, Schmid tipi
COL11A1	Tip XI kollajen alpha 1 zinciri	Kıkırdak matriks proteini	Stickler benzeri displazi
COL11A2	Tip XI kollajen alpha 2 zinciri	Kıkırdak matriks proteini	Stickler benzeri displazi
ACG1	Aggrecan	Kıkırdak matriks proteini	SED Kimberley SEMD Aggrecan 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 <i>protein coupled</i> reseptör	Metafizyel displazi Jansen tipi
DTDST	DTD sülfat transporter	Transmembran sülfat transporter	Akondrojenesis 1b Atelosteogenesis 2 Diastrofik displazi
PAPSS2	PAPS-Synthetase 2	<i>phosphoadenosine-phosphosulfate synthetase</i>	Brakiyolmia resesif tip SEMD, PAPSS2 tipi
TRPV4	Kalsiyum geçişgen TRP iyon kanalı	Transmembran kanal proteini	Brakiyolmia Spondilometafizyel displazi - Kozlowski tipi Metatrafik displazi
SOX9	SRY box 9	Transkripsiyon faktörü	Kampomelik displazi
RMPR	Mitokondriyal RNA-processing endoribonukleaz	RNA-processing enzim	Anauxetic dysplasia Kıkırdak saç hipoplazisi Hipotrikozis olmadan kıkırdak saç hipoplazisi
RUNX2	Runt-ilişkili transkripsiyon faktörü	Transkripsiyon faktörü	Kleidokraniyal displazi

Tablo 14. Bazı transkripsiyon faktörlerinin neden olduğu iskelet displazileri ve dizostozisler

	Hastalık adı	Kalıtım paterni	Gen	Protein
İskelet displazisi	Kampomelik displazi	OD	SOX9	SOX9 transkripsiyon faktörü
	Trikorinofalangeal sendrom	OD	TRPS1	TRPS1 transkripsiyon faktörü
	Diskondroosteozis	XD	SHOX	SHOX transkripsiyon faktörü
Dizostozis	<i>Al-Awadi/Raas-Rothschild syndrome</i>	OR	WNT7A	<i>Winless-type MMTV integration site family, member 7A</i>
	<i>Ulnar-mammary syndrome</i>	OD	TBX3	T-box 3 transkripsiyon faktörü
	<i>Holt-Oram syndrome</i>	OD	TBX5	T-box 5 transkripsiyon faktörü
	<i>Cousin syndrome</i>	OR	TBX15	T-box 15 transkripsiyon faktörü
	<i>Hand-foot-genital syndrome</i>	OD	HOXA13	<i>Homeobox-containing A13 transkripsiyon faktörü</i>
	Greig polisindaktili	OD	Gli3	<i>GLI-Kruppel family member 3 transkripsiyon faktörü</i>
	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>
	<i>Cenani-Lenz syndrome</i>	OR	LRP4	<i>Low density lipoprotein-receptor related protein 4</i>

KAYNAKLAR

- Bonafé L, Cormier-Daire V, Hall C, Lachman R, Mortier G, Mundlos S, Nishimura G, Sangiorgi L, Savarirayan R, Sillence D, Spranger J, Superti-Furga A, Warman M, Unger S. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. *Am J Med Genet A* 2015;167A(12):2869-92. [Crossref](#)
- Orioli IM, Castilla EE, Barbosa-Neto JG. The birth prevalence rates for the skeletal dysplasias. *J Med Genet* 1986;23(4):328-32.
- Kurt-Sukur ED, Simsek-Kiper PO, Utine GE, Boduroglu K, Alanay Y. Experience of a skeletal dysplasia registry in Turkey: a five-years retrospective analysis. *Am J Med Genet A* 2015;167A(9):2065-74. [Crossref](#)
- Michigami T. Current understanding on the molecular basis of chondrogenesis. *Clin Pediatr Endocrinol* 2014;23(1):1-8. [Crossref](#)
- Karsenty G. Transcriptional control of skeletogenesis. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2008;9:183-96. [Crossref](#)
- 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(4):300-15.
- Eyre DR. Collagens and cartilage matrix homeostasis. *Clin Orthop Relat Res* 2004;(427 Suppl):S118-22.
- Spranger JW, Brill P, Superti-Furga A, Unger S, Nishimura G, editors. Bone dysplasias. An Atlas of Genetic Disorders of Skeletal Development, 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2012. p.10-8.
- Krakow D. Skeletal dysplasias. *Clin Perinatol* 2015;42(2):301-19. [Crossref](#)
- Wells AL, Wells TR, Landing BH, Cruz B, Galvis DA. Short trachea, a hazard in tracheal intubation of neonates and infants: syndromal associations. *Anesthesiology* 1989;71(3):367-73.
- Krakow D, Lachman RS, Rimoin DL. Guidelines for the prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasias. *Genet Med* 2009;11(2):127-33. [Crossref](#)
- Superti-Furga A, Bonafé L, Rimoin DL. Molecular-pathogenetic classification of genetic disorders of the skeleton. *Am J Med Genet* 2001;106(4):282-93.
- Rimoin DL, Cohn D, Krakow D, Wilcox W, Lachman RS, Alanay Y. The skeletal dysplasias: clinical-molecular correlations. *Ann NY Acad Sci* 2007;1117:302-9.
- Krakow D, Rimoin DL. The skeletal dysplasias. *Genet Med* 2010;12(6):327-41. [Crossref](#)
- Hall JG, Froster-Iskenius UG, Allanson JE. Handbook of Normal Physical Measurements. Oxford, UK: Oxford University Press; 1989.
- Mortier GR. The diagnosis of skeletal dysplasias: a multidisciplinary approach. *Eur J Radiol* 2001;40(3):161-7.
- Lachman RS. Taybi and Lachman's Radiology of syndromes metabolic disorders and skeletal dysplasias, 5th ed. Philadelphia, PA, USA: Mosby Elsevier Co.; 2007.
- Rimoin DL, Sillence DO. Chondro-osseous morphology and biochemistry in the skeletal dysplasias. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1981;17(1):249-65.
- Auer-Grumbach M, Olschewski A, Papić L, Kremer H, McEntagart ME, Uhrig S, Fischer C, Fröhlich E, Bálint Z, Tang B, Strohmaier H, Lochmüller H, Schlotter-Weigel B, Senderek J, Krebs A, Dick KJ, Petty R, Longman C, Anderson NE, Padberg GW, Schelhaas HJ, van Ravenswaaij-Arts CM, Pieber TR, Crosby AH, Guelly C. Alterations in the ankyrin domain of TRPV4 cause congenital distal SMA, scapulo-peroneal SMA and HMSN2C. *Nat Genet* 2010;42(2):160-4. [Crossref](#)
- Geister KA, Camper SA. Advances in Skeletal Dysplasia Genetics. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2015;16:199-227. [Crossref](#)

21. Laine CM, Joeng KS, Campeau PM, Kiviranta R, Tarkkonen K, Grover M, Lu JT, Pekkinen M, Wessman M, Heino TJ, Nieminen-Pihala V, Aronen M, Laine T, Kröger H, Cole WG, Lehesjoki AE, Nevarez L, Krakow D, Curry CJ, Cohn DH, Gibbs RA, Lee BH, Mäkitie O. WNT1 mutations in early-onset osteoporosis and osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 2013;368(19):1809–16. [Crossref](#)
22. Cohn DH, 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(29):14605–7.
23. Marini JC, Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, San Antonio JD, Milgrom S, Hyland JC, Körkkö J, Prockop DJ, De Paepe A, Coucke P, Symoens S, Glorieux FH, Roughley PJ, Lund AM, Kuurila-Svahn K, Hartikka H, Cohn DH, Krakow D, Mottes M, Schwarze U, Chen D, Yang K, Kuslich C, Troendle J, Dalgleish R, Byers PH. 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(3):209–21.
24. Byers PH, Pyott SM. Recessively inherited forms of osteogenesis imperfecta. *Annu Rev Genet* 2012;46:475–97. [Crossref](#)
25. Klag KA, Horton WA. Advances in treatment of achondroplasia and osteoarthritis. *Hum Mol Genet* 2016;25(R1):R2–8. [Crossref](#)
26. Muenzer J. Early initiation of enzyme replacement therapy for the mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab* 2014;111(2):63–72. [Crossref](#)
27. Allen DB, Cuttler L. Short stature in childhood –challenges and choices. *N Engl J Med* 2013;368(13):1220–8. [Crossref](#)
28. Krakow D, Williams J 3rd, Poehl M, Rimoin DL, Platt LD. Use of three-dimensional ultrasound imaging in the diagnosis of prenatal-onset skeletal dysplasias. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21(5):467–72.
29. Fan HC, Blumenfeld YJ, Chitkara U, Hudgins L, Quake SR. Noninvasive diagnosis of fetal aneuploidy by shotgun sequencing DNA from maternal blood. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105(42):16266–71. [Crossref](#)
30. Saito H, Sekizawa A, Morimoto T, Suzuki M, Yanaihara T. Prenatal DNA diagnosis of a single-gene disorder from maternal plasma. *Lancet* 2000;356(9236):1170.