

## İskelet Displazilerine Yaklaşım ve Tanımları

Hatip AYDIN<sup>1</sup>, Sarenur YILMAZ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Zeynep Kamil Kadın Ve Çocuk Hast. Eğt. Arş. Hast. Genetik Tanı Merk, İstanbul

<sup>2</sup>İstanbul Medeniyet Üniv. Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilimdalı, İstanbul

### ÖZET:

*İskelet displazileri; kemik ve kıkırdığın yapı, büyüme ya da morfolojik bozukluğundan kaynaklanan, büyük ve heterojen bir grup hastalıktır. Displaziler veya ilişkili durumlar 40 ana grupta 456 hastalıktan oluşmaktadır. Bu hastalıkların 316'sı bir veya birkaç gen olmak üzere toplamda yaklaşık 226 gen ile ilişkilendirilmektedir.*

*İskelet displazilerinde doğru yaklaşım, kemik anomalileri için kullanılan doğru isimlendirmenin bilinmesiyle olabilir. Bu derleme pratik tanıda yardım, yeni bozuklukların tanınmasını kolaylaştırmak ve iskelet bozukluklarını doğrudan araştırmayı sağlayabilir.*

**Anahtar Kelimeler:** İskelet, displazi, genetik tanı

### Approach to Skeletal Dysplasias and Definitions

#### ABSTRACT:

*Skeletal dysplasia is a large and heterogenous group disease, which originates from growth or morphologic disorder of bone and cartilage. Displasias and associated disorders are comprised of 450 diseases which are classified in 40 main groups. 316 of those diseases are associated with approximately 226 genes. The correct approach in skeletal dysplasias may be with known the correct nomenclature used for bone abnormalities. This review can provide practical diagnostic help, facilitate the recognition of new entities, and direct research in skeletal disorders.*

**Keywords:** Skeleton, dysplasia, genetic diagnosis

### GİRİŞ

İskelet sistemi kemik ve kıkırdak yapıların etkileşimiyle oluşur. Yumuşak yapıları destekler, kafatası ve göğüs kafesi boşluklarında olduğu gibi hayati önem taşıyan organları korur ve kan hücrelerini yapan kemik iliğini barındırır. Kemik ayrıca birçok mineral için bir depo olarak işlev görür ve birçok önemli iyonun vücut sıvılarındaki yoğunluğunun sabit tutabilmesi için, dengeli olarak salverilmesini ya da tutulmasına olanak sağlar (1).

### İSKELET DİSPLAZİLERİ

İskelet displazisi (İD) iskelet sistemini oluşturan kemik ve/veya kıkırdak yapıların büyüme, yoğunluk veya organizasyon bozukluğuyla karakterize çoğunlukla genetik

nedenli bir durumdur (2, 3). Yenidoğan döneminde 3000-6000'de 1 sıklıkla görülmektedir. Ayrıca perinatal ölümlerin yaklaşık 9/1000'i İD'lerinden kaynaklanmaktadır (4, 5). İnsan genom projesi sonuçları ile birlikte, moleküler genetik teknolojisi alanındaki önemli gelişmeler, İD'lerinin moleküler bir bakış açısıyla daha kolay anlaşılmasını sağlamıştır. İskeletin gelişimi, büyümesi ve devamını sağlayan bir çokgen ve gen yolları, biyokimyasal ve klinik sonuçlar arasında bağlantılar yapılmasına olanak sağlayacak temel moleküler defekt mekanizmaları hızla aydınlatılmıştır (6).

İD'lerinde eğer hastalığa sebep olan gen biliniyorsa kesin tanı moleküler olarak konulabilir. Yaş, tedavi ve çevresel etmenlerle oluşan kişisel farklılıklar ve birçok kompleks fenotipte olmaları nedeniyle İD'lerinde genetik tanıya çok ihtiyaç duyulmaktadır. Tanı amaçlı günümüzde herhangi bir güçlü cihaz veya biyokimyasal marker bulunmamaktadır. Tanıların büyük bir kısmı, sıklıkla hataya eğilimli ve kişisel değerlendirmelerle yapılan radyolojik analizlere bağımlıdır (7, 8).

#### İletişim Bilgileri:

**Sorumlu Yazar:** Hatip AYDIN

**Yazışma Adresi:** Zeynep Kamil Kadın Hastalıkları ve Doğum EAH, Tıbbi Genetik Bölümü

**Tel:** 0 216 391 0680

**Email:** dr.hatip@gmail.com

Makalenin Geliş Tarihi: 02.09.2013

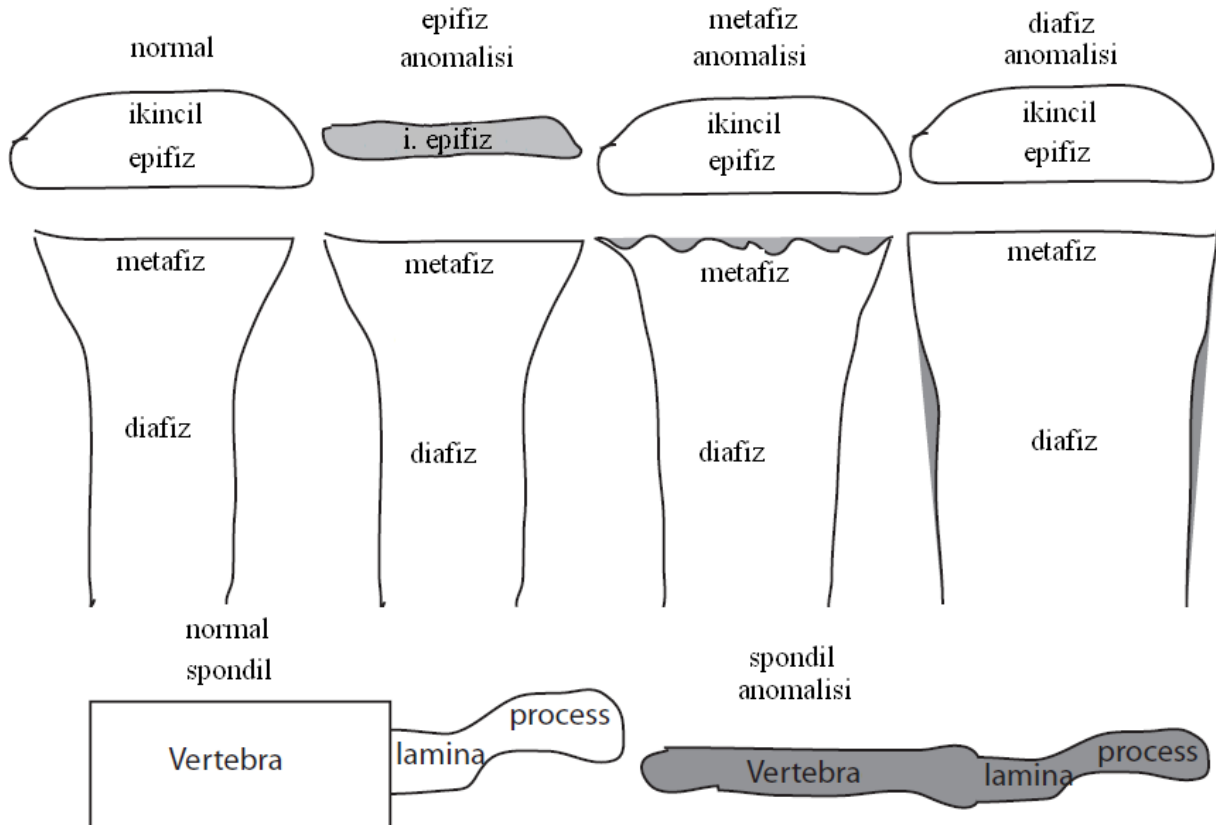
Makalenin Kabul Tarihi: 04.12.2013

Superti-Furga ve ark. İD'lerine neden olduğu bilinen genlerin moleküler mekanizmalarını 7 farklı grup altında toplamışlardır. Bu gruplar:

- Grup 1: Hücre dışı protein yapılarında defekt
- Grup 2: Metabolik yolda defekt
- Grup 3: Makro moleküllerin katlanması, ilerlemesi ve azalmasında defekt
- Grup 4: Hormon ve sinyal ileti mekanizmasında defekt
- Grup 5: Nükleer proteinler ve transkripsiyon faktörlerinde defekt
- Grup 6: Onkogen ve tümör süpressör genlerde defekt
- Grup 7: DNA ve RNA ilerlemesi ve metabolizmasındaki defektlerdir (9).

Moleküler etiyolojisi bilinen sendromlar için ilgili genin analizi yapılabilmektedir. Ancak ilgili gen/lerin analiz/lerinin yapılabilmesi için doğru tanı konulması oldukça önemlidir. Tanı konulmasında klinik fenotipin iyi tanımlanması ve radyoloji görüntülerinin doğru okunması gereklidir. Radyolojik görüntülerin değerlendirmesinde normal kabul edilen özelliklerin ve ayrıca yaş, cinsiyet

gibi faktörlere bağlı değişkenlik gösterebilen normal özelliklerin ve normalin varyantlarının iyi bilinmesi gerekmektedir. Normal tanımlamaların yapılmasında terminolojinin önemi dikkat çekmektedir. Doğru tanı moleküler çalışmalarda hedef gen çalışmasına ve gereksiz uğraşların önüne geçilmesine katkı sağlar. Uluslararası İskelet Displazisi Derneği (ISDS) tarafından 2010'da İD'leriyle ilişkili olarak 456 farklı hastalık tanımlanmıştır. Bu hastalıklar klinik, moleküler, biyokimyasal ve/veya radyolojik kriterlere göre 40 grupta sınıflandırılmaktadır (Tablo1). Günümüzde bu hastalıkların 316'sı ile ilişkili bir ve/veya birden fazla genin içinde yer aldığı toplam 226 ilişkili gen tanımlanmıştır. Bildirilmiş moleküler çalışmalarda kesin (bilinen mutasyon veya lokus), olası (ailevi kalıtım) ya da olabileceği (lokusu ya da kalıtımı bilinmeyen fakat tanı kriterleri belirgin olanlar) gruba göre sınıflamalar yapılmıştır. İD'leri moleküler ve biyokimyasal yollarına göre grup 1 - 8'de yer almaktadır. Grup 9'den 17'ye kadar kemiğin anatomik lokalizasyonunun (vertebra, epifiz, metafiz, diafiz, rizo, mezo, akro) radyolojik değişikliklerine göre ve grup



**Şekil1:** Kemik normal yapısı ve etkilendiği bölgeye göre terminolojisi (11)

18–20 ise klinik özelliklerinde belirgin olan kriterlere (eğri kemikler, silindir kemikler, multipl dislokasyon) göre tanımlanmıştır. Grup 21–25 ve 28 mineralizasyon miktarıyla ilgilidir (artmış ya da azalmış kemik yoğunluğu, mineralizasyon dağılımında bozukluk,

osteolizis). Grup 26 birçok yeni moleküler mekanizmanın tanımlandığı Hipofosfatemik Rikest'e neden olan, Grup 27 iskelet tutulumuyla giden büyük bir lizozomal hastalık grubunu kapsamaktadır. Grup 29; ekzostoza, encondromatozis ve ektopik kalsifikasyon

**Tablo 1:** Nosoloji 2010'a göre grup isimleri (10)

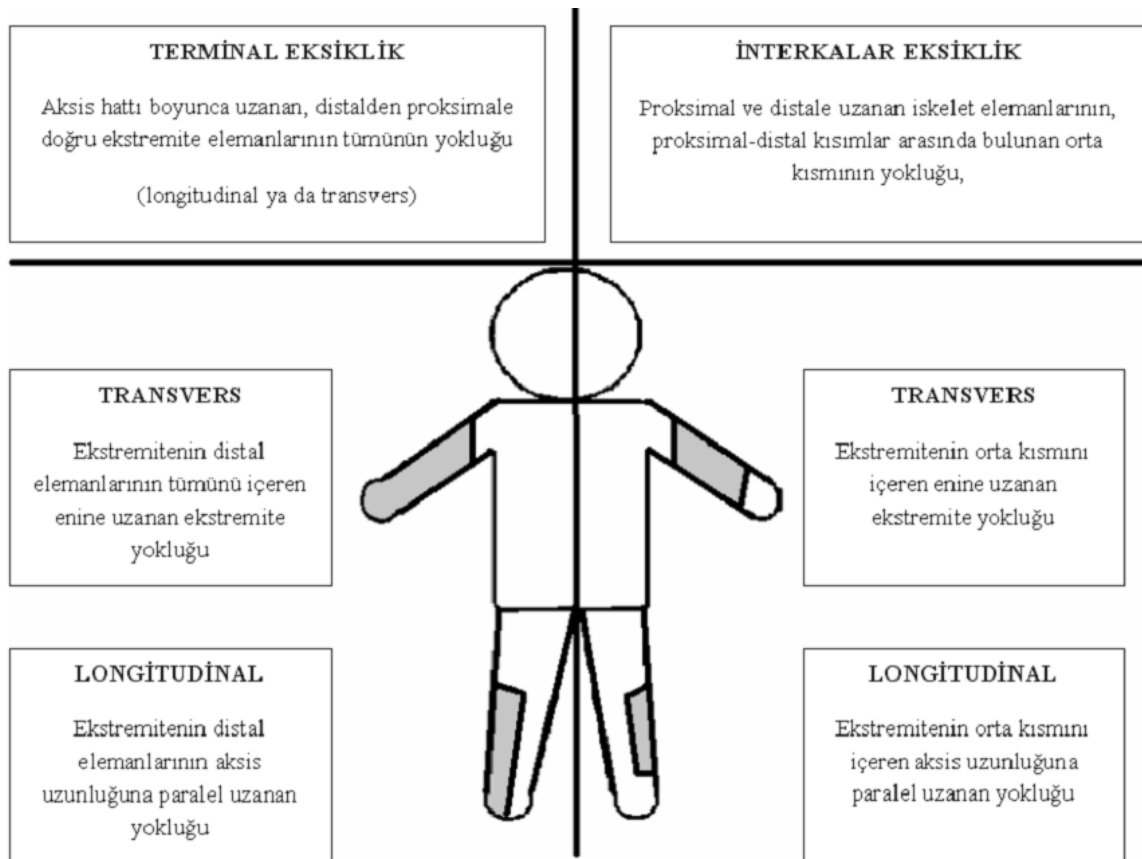
Hastalık Adı/Grubu
1. FGFR3 kondrodizplazi grubu
2. Tip 2 kolajen grubu ve benzer bozukluklar
3. Tip 11 kolajen grubu
4. Sulfasyon bozukluklar grubu
5. Perlekan grubu
6. Agrekan grubu
7. Filamin grubu ve ilişkili bozukluklar
8. TRPV4 grubu
9. Kısa-kosta displazileri (ve/veya polidaktili) grubu
10. Multiple epifizial displazi ve Psödoakondroplazi grubu
11. Metafiziyal displaziler
12. Spondilometafiziyal displazi (SMD)
13. Spondilo-epi-(meta)-fiziyal displazi (SE(M)D)
14. Şiddetli spondilodisplastik displazi
15. Akromelik displazi
16. Akromelomelik displaziler
17. Mezomelik ve Rizo-mezomelik displaziler
18. Bükülmüş kemiklerle giden displaziler
19. Silindir kemik displazi grubu
20. Displaziler ve multiple eklem dislokasyonları
21. Kondrodizplazi punktata (CDP) grubu
22. Neonatal osteosklerotik displazi
23. Artmış kemik dansitesi grubu (kemik şeklinde modifikasyon olmaksızın)
24. Artmış kemik dansite grubu ve metafiz ve/veya diafiz içeren
25. Osteogenezis imperfekta ve azalmış kemik dansite grubu
26. Anormal mineralizasyon grubu
27. Lizozomal depo hastalıkları ve iskeleti içeren (Disostoza multiplex grubu)
28. Osteolizis grubu
29. İskelet komponentlerinin disorganize gelişim grubu
30. Aşırı-büyüme sendromları (iskeleti içeren)
31. Genetik inflamatuvar / romatoid – benzeri osteoartropatiler
32. Kleidokraniyal displazi ve izole kraniyal kemikleşme defektleri grubu
33. Kraniosinostozis sendromları
34. Disostoza ve predominant kraniyofasiyal tutulum
35. Vertebral disostoza ve predominant ve/veya kostal
36. Patellar disostoza
37. Brakidaktilliler (ve/veya iskelet dışı bulgular)
38. Limb hipoplazi-redüksiyon defektleri grubu
39. Polidaktili–Sindaktili–Trifalangizm grubu
40. Eklem oluşumunda defekt ve sinostozlar

18–20 ise klinik özelliklerinde belirgin olan kriterlere (eğri kemikler, silindir kemikler, multipl dislokasyon) göre tanımlanmıştır. Grup 21–25 ve 28 mineralizasyon miktarıyla ilgilidir (artmış ya da azalmış kemik yoğunluğu, mineralizasyon dağılımında bozukluk, osteolizis). Grup 26 birçok yeni moleküler mekanizmanın tanımlandığı Hipofosfatemik Rikest'e neden olan, Grup 27 iskelet tutulumuyla giden büyük bir lizozomal hastalık grubunu kapsamaktadır. Grup 29; ekzostoza, encondromatozis ve ektoptik kalsifikasyon gibi iskelet komponentlerinin gelişim anomalisi olarak bilinen bozukluklardan oluşmaktadır. Grup 30 (önemli iskelet değişiklikleri ile

seyreden aşırı-büyüme sendromları) ve grup 31 (Genetik inflamatuvar/romatoid-benzeri osteoartropatiler) ise bu listeye ISDS'nin son toplantısında eklenmiştir (Tablo 3) (10). Son olarak grup 32-40, dizostozislere ayrılmıştır. Bu grup parmak ya da eklem formasyon paterni ve terminal farklılaşmasının tersine ekstremitelerde azlığı ya da hipoplazisi (proksimal-distal büyüme) gibi embriyonel gelişimin prensiplerini yansıtan anatomik kriterleri (kafa, yüz, ekstremiteler, iskelet eksen yapısı) içermektedir. İD'leri için ISDS tarafından sınıflama yapılmasına rağmen tanı kriterleri hala oldukça karmaşıktır. Hastalıkların klinik ve radyolojik bulgularının birbiriyle örtüşebilmesi nedeniyle en iyi tanı moleküler ça-

**Tablo 2:** İD'lerin etkilendiği bölgeye göre terminolojisi (14)

Aksiyal iskelet		Appendikuler iskelet	
Kafa	Kranio/kranial	Lokalizasyon	Epifiz
Yüz	Fasio/fasiyal		Metafiz
Mandibula	Mandibulo-		Diafiz
Klavikula	Kleido-	Kısalık	Rizomelik
Kosta	Kosto-		Mezomelik
Omurga	Spondilo/vertebral		Akromelik
Pelvis	İleo/pubik		



**Şekil 2:** Ekstremitelerde eksiklik tanımları (15)

lışmalarla sağlanabilmektedir. Fakat yalnızca 316'sında belli genler tanımlanmış olup diğer hastalıklarla ilgili moleküler bilgiler kesinlik kazanmamıştır (10). Birçok displazi, etkilendiği kemik kısmına göre tanımlanır ya da adlandırılır (Şekil 1, Tablo 2);

**Epifiz:** Sekonder kemikleşme merkezi olup genellikle uzun kemiklerin her iki ucunda görülür. Metatars ve metakarp gibi düzensiz kemikler tek epifiz merkezine sahiptirler. Doğumda epifizde kemikleşmenin görüldüğü yerler sadece diz eklemine oluşturan femurun distal ucu ve tibia'nın proksimal ucudur. Epifizin etkilendiği durumlar sıklıkla ağırlıdır ve klinikte osteoartrit komplikasyonları gözlenir.

**Metafiz:** Uzun kemiklerde her iki epifizin birleştiği büyümenin gözlemlendiği bölgelerdir. Genellikle metafizin etkilendiği durumlarda ekstremitelerde kısalık gözlenir.

**Diafiz:** Kemiklerin orta kısmıdır. Periost tarafından kuşatılır ve gelişim sırasında bu bölge çok incedir. Diafizi etkileyen durumlar kırık veya kemik deformitelerine neden olur.

**Spondil:** Spinal eksen ve vertebrayı kapsayan, genellikle skolyoz veya kifozla sonuçlanan displazilerde tanımlama için kullanılır (11). İD'leri tanımlamak amacıyla en fazla kullanılan terimler şunlardır (Şekil 2, Şekil 3):

Ameli: Kol ve bacaklardan birinin veya tümünün bulunmaması

Akromikrik: El ve ayakların küçük olması

Adaktili: El veya ayak parmaklarının yokluğu,

Apodi: Ayakların yokluğu,

Araknodaktili: El parmaklarının normale oranla daha ince ve uzun oluşu,

Kamptodaktili: Bir veya birden fazla parmağın devamlı fleksiyon pozisyonunda bulunması

Klinodaktili: Parmağın koronal planda mediale ya da laterale deviye olması,

Oligodaktili: Parmaklarının normalden az sayıda olması,

Sindaktili veya Zigodaktili: İki veya daha fazla parmağın kısmi veya tamamen yapışık olması,

Makrodaktili veya Megalodaktili: Parmak yapı ve boyutunun normalden büyük olması,

Brakidaktili: Parmak yapı ve boyutunun normalden küçük veya kısa olması

Polidaktili: Parmaklarının normalden fazla sayıda olmasıdır. Fazla olan parmak radial taraftaysa preaksiyel, orta hatta ise santral, ulnar taraftaysa postaksiyel polidaktili olarak tanımlanır.

Terminal eksiklik: Aksis hattı boyunca uzanan, distalden proksimale doğru ekstremitte elemanlarının tümünün yokluğu (longitudinal ya da transvers)

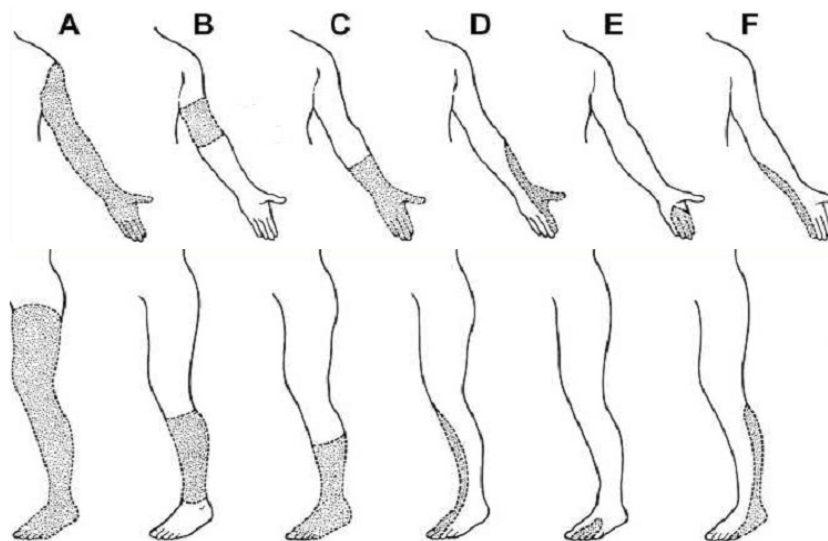
İnterkalar eksiklik: Proksimal ve distale uzanan iskelet elemanlarının, proksimal-distal kısımlar arasında bulunan orta kısmın yokluğu

Transvers: Ekstremitenin enine yokluğu,

Longitudinal: Ekstremitenin aksis uzunluğuna paralel uzanan yokluk,

Rudimenter: Bir kemik elemanının kalıntısı,

Ray: Tek bir hat (12, 13).



**Şekil 3:** Ekstremitte eksiklik tanımları örnekleri, A: ekstremitenin tamamen yokluğu, B: İnterkalar defekt, C: Terminal transvers defekt, D: Longitudinal defekt, preaksiyel, E: Longitudinal defekt, santral, F: Longitudinal defekt, postaksiyel, G: Longitudinal defekt, pre-post aksiyal (16)

**KAYNAKLAR:**

1. Urist M.R., *Fundamental and Clinical Bone Physiology*, Philadelphia: J.B. Lippincott, 1980
2. Rimoin D.L., Lachman R.S., *The chondrodysplasias.*, Emery AEH, Rimoin DL, eds. *Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics*, New Of, AEH DL1983; 703–733.
3. Stevenson R.E., Hall J.G., *Skeletal Dysplasia. In: Human Malformations and Related Anomalies.*, 2nd Eds, Chapter 22, 2006; 997-1020
4. Rasmussen S.A., Bieber F.R., et al., *Epidemiology of osteochondrodysplasias: changing trends due to advances in prenatal diagnosis. Am J Med Genet.* 1996; 61: 49–58.
5. Doray B., Favre R., et al, *Prenatal sonographic diagnosis of skeletal dysplasia: A report of 47 cases. Ann Genet.* 2000; 43: 163–169.
6. Savarirayan R., *Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2002; 16 (3): 547–560.
7. Tuysuz B., *A new concept of skeletal dysplasias. The Turkish Journal of Pediatrics.* 2004; 46: 197-203.
8. Ikegawa S., *Genetic analysis of skeletal dysplasia: recent advances and perspectives in the post-genome-sequence era. J Hum Genet.* 2006; 51: 581–586.
9. Superti-Furga A., Bonafé L., Rimoin D.L., *Molecular-pathogenetic classification of genetic disorders of the skeleton. Am J Med Genet.* 2001 Winter; 106(4): 282-93.
10. Warman M.L., Cormier-Daire V., Hall C., Krakow D., Lachman R., LeMerrer M., Mortier G., Mundlos S. et al., *Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders: 2010 Revision, Am J Med Genet Part A* 2011; 155: 943–968.
11. Hurst J.A., Firth H.V., Smithson S., *Skeletal dysplasias.*, *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2005; 10: 233-241
12. Kay H.W., Day H.J.B., Henkel H.L., Kruger L.M., Lamb D.W., Marquard E. et al. *The proposed international terminology for the classification of congenital limb deficiencies. Develop Med Child Neuro* 1975; 13:1-12.
13. Brown R.R., Monsell F. *Understanding the skeletal dysplasias. Current Orthopaedics* 2003; 17:44-55.
14. Nikkels G.J. *The Skeletal System. In: Keeling J.W., editor. Fetal And Neonatal Pathology.* 2008.
15. Hall C.B., Brooks M.B., Dennis J.F. *Congenital skeletal deficiencies of the extremities. JAMA* 1962; 181:590-599.
16. Gold N.B., Westgate M.N., Holmes L.B. *Anatomic and etiological classification of congenital limb deficiencies. Am J Med Genet A* 2011; 155:1225-1235