

# Endokrin Açıdan İskelet Displazileri

Korcan DEMİR\*, Ece BÖBER\*

Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği Kemik Sağlığı Çalışma Grubu\*\*

## Endokrin Açıdan İskelet Displazileri

İskelet displazileri kemik, kıkırdak veya her iki dokunun birden etkilendiği, farklı klinik ve radyolojik bulgular ile ortaya çıkabilen karmaşık bir hastalık grubudur. Aynı ayrı hastalıklar olarak incelendiğinde ender olmakla birlikte, iskelet displazileri toplumda 1/3000-5000 sıklığında görülür. Klinik, laboratuvar, radyolojik ve moleküler değerlendirmelere göre 40 ana gruba ayrılabilen iskelet displazilerinde çeşitli konjenital malformasyonlar, spinal anomaliler, ekstremité kısıklıkları ve orantısız boy kısıklıkları görülür. Çoğu genetik nedenli olan bu hastalıklarda kemik anomalileri yanında hipoglisemi, hypo/hiperkalsemi, adrenal yetmezlik, pubertal gelişim sorunları ve cinsiyet farklılaşma bozuklukları gibi endokrinolojik sorunlar da ortaya çıkabilmektedir. İskelet displazilerin ayırıcı tanısı için detaylı öykü ve muayene, iskelet grafileri, genetik inceleme, bazı ileri laboratuvar incelemeleri ve multidisipliner yaklaşım gerekir. Bu derlemede iskelet displazilerine genel yaklaşım, eşlik edebilecek endokrinolojik anormallikler ve 2010 yılında yayınlanmış en güncel sınıflamanın sunulması amaçlanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** İskelet displazisi, boy kısıklığı, hiper-glisemi, kalsiyum, endokrin, adrenal yetmezlik, puberte, cinsel gelişim bozukluğu

Çocuk Dergisi 2014; 14(1):1-15

## Skeletal Dysplasias from an Endocrine Point of View

Skeletal dysplasias are complex group of diseases with different clinical and radiologic findings involving bone, and/or cartilage. Although skeletal dysplasias are rarely seen when considered individually, general incidence in the population is 1/3000-5000. Skeletal dysplasias are classified in 40 main groups on the basis of clinical, laboratory, radiological and molecular evaluations, and congenital malformations, spinal abnormalities, short extremities, and disproportionate short stature are seen in sekonderetel dysplasias. In addition to bone abnormalities, endocrine problems including hyperglycemia, hypo/hypercalcemia, adrenal failure, pubertal alterations, and disorders of sexual development which are mostly due to genetic disorders may accompany skeletal dysplasias. Differential diagnosis of skeletal dysplasias requires detailed history and physical examination, skeletal X-rays, genetic analysis, some advanced laboratory methods, and multidisciplinary approach. In this review, it is aimed to present a general approach to skeletal dysplasias, endocrine abnormalities that may accompany, and the most recent classification published in 2010.

**Key words:** Skeletal dysplasia, short stature, hyperglycemia, calcium, endocrine, adrenal failure, puberty, disorders of sexual development

J Child 2014; 14(1):1-15

## GİRİŞ

İskelet displazileri (osteokondrodisplazi), kemik ve/veya kıkırdak gelişimi ve büyümesinin normalden farklı olduğu, boy kısıklığı ile karakterize, geniş ve heterojen bir genetik hastalık grubudur<sup>(1-4)</sup>. Toplumda görülme sıklığı 1/3000-5000 olan iskelet displazilerinin sınıflandırılması konusunda ilk uluslararası uzlaş 1970 yılında yapılmış ve en güncel hâli 2010 yılında

Uluslararası İskelet Displazisi Topluluğu (International Skeletal Dysplasia Society) tarafından yayınlanmıştır (Tablo 1)<sup>(2,3,5-7)</sup>.

## Normal kemik gelişimi

Embriyolojik dönemde kemik oluşumunun ilk basamağı primitif mezenkimal hücrelerin ileride kemik dokusunun geliyeceği bölgelerde yoğunlaşmasıdır. Uzun kemiklerde, yoğunlaşan mezenkimal hücreler bir kıkırdak kemik model oluşturur. Bu modelin ortasındaki kıkırdak doku apoptoza uğrar ve ekstraselüler matris mineralize olur. Kan damarlarının oluşumu ve osteoblastların bu bölgeye göçü ile kemik doku meydana gelir (endokondral ossifikasyon). Kemik gövdesinde bulunan bu bölge primer ossifikasyon merkezi olarak isimlendirilir. Epifiz bölgesinde de

\* Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

\*\* Prof. Dr. Damla Gökşen, Prof. Dr. Gülay Karagüzel, Prof. Dr. Behzat Özkan, Prof. Dr. Serap Turan, Doç. Dr. Hakan Döneray, Doç. Dr. Pınar İşgüven, Uzm. Dr. Atilla Çayır

**Yazışma adresi:** Doç. Dr. Korcan Demir, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Nevvar-Salih İşgören Çocuk Hastanesi, Balçova 35340 İzmir

**e-posta:** korcandemir@gmail.com

**Tablo 1. Genetik iskelet sistemi hastalıklarının moleküler, biyokimyasal ve/veya radyolojik kriterlere göre sınıflaması (7).**

Grup*	İsim	
1	FGFR3 kondrodizplazi grubu	Tanatorfik displazi tip 1 ve 2 Akondroplazi Hipokondroplazi Kamptodaktili, uzun boy, işitme kaybı sendromu (CATSHL) Hipokondroplazi benzeri displazi
2	Tip 2 kollajen grubu ve benzer hastalıklar	Akondrojenizi tip 2 Torrance tipi platisspondilik displazi Hipokondrojenizi Spondiloepifizyal displazi konjenita Strudwick tipi spondiloepimetafizyal displazi Kniest displazisi Spondiloperiferel displazi Erken başlangıçlı artroz ile seyreden hafif spondiloepifizyal displazi Metatarsal kısalığın eşlik ettiği spondiloepifizyal displazi Stickler sendromu tip 1 Stickler benzeri sendrom(lar)
3	Tip 11 kollajen grubu	Stickler sendromu tip 2 Marshall sendromu Fibrokondrojenizi Otospondilomegalepifizyal displazi (OSMED)
4	Sülfasyon bozuklukları grubu	Akondrojenizi tip 1B Akondrojenizi tip 2 Distrofik displazi Otozomal resesif multipl epifizyal displazi PAPSS2 tipi spondiloepimetafizyal displazi CHST3 tipi, konjenital eklem dislokasyonlarının eşlik ettiği kondrodizplazi CHST14 tipi Ehlers-Danlos sendromu
5	Perlecan grubu	Silverman-Handmaker tipi dissegmental displazi Rolland-Desbuquois tipi dissegmental displazi Schwartz-Jampel sendromu
6	Aggrecan grubu	Kimberley tipi spondiloepifizyal displazi Aggrecan tipi Spondiloepimetafizyal displazi Ailevi osteokondritis dissekans
7	Filamin grubu ve ilişkili hastalıklar	Frontometafizyal displazi Melnick-Needles osteodisplasti Otopalatodijital sendrom tip 1 ve 2 Pigment defektlerinin eşlik ettiği terminal osseos displazi (TODPD) Atelosteogenesis tip 1 ve 3 Dominant tip Larsen sendromu Spondilokarpaltarsal displazi Franck-ter Haar sendromu Kıvrımlı (serpentine) fibula-polikistik böbrek sendromu
8	TRPV4 grubu	Metatropik displazi Maroteaux tipi spondiloepimetafizyal displazi Kozlowski tipi spondilometafizyal displazi Otozomal dominant brakiolmi (brachyolmia) Brakidaktilin eşlik ettiği ailevi dijital artropati
9	Kısa kosta displazileri	Kondroektodermal displazi (Ellis van Creveld sendromu) Kısa kosta, polidaktili sendromu tip 1, 2, 3 ve 4 Orofasiyaldijital sendrom tip 4 Asfiksik torasik displazi Torakolaringopelvik displazi
10	Multipl epifizyal displazi ve psödoakondroplazi grubu	Psödoakondroplazi Multipl epifizyal displazi tip 1, 2, 3, 5, 6 Multipl epifizyal displazi, diğer tipleri Resesif tip Stickler sendromu Ailevi kalça displazisi Mikrosefali ve nistagmusun eşlik ettiği multipl epifizyal displazi
11	Metafizyal displazi	Schmid tipi metafizyal displazi Kıkırdak-saç hipoplazisi (McKusick tipi metafizyal displazi) Jansen tipi metafizyal displazi Eiken displazisi Pankreas disfonksiyonu ve siklik nötropeinin eşlik ettiği metafizyal displazi (Shwachman-Bodian-Diamond sendromu) Metafizyal anadisplazi tip 1 ve 2 Spahr tipi metafizyal displazi Metafizyal akrosifodisplazi (acroscyphodysplasia) Genokondromatozis tip 1 ve 2 D-2-hidroksiglutarik asidürinin eşlik ettiği metafizyal kondromatozis
12	Spondilometafizyal displazi	Spondiloenkondrodizplazi Odontokondrodizplazi Sutcliffe ya da köşe kırıkları tipi spondilometafizyal displazi Ağır genu valgumun eşlik ettiği spondilometafizyal displazi Kon-rod distrofininin eşlik ettiği spondilometafizyal displazi Retina dejenerasyonun eşlik ettiği aksiyal tip spondilometafizyal displazi

**Tablo 1. Genetik iskelet sistemi hastalıklarının moleküler, biyokimyasal ve/veya radyolojik kriterlere göre sınıflaması <sup>(7)</sup>. (devamı)**

		Disspondiloenkondromatozis El ve omurga enkondromatozisi (Cheiro-spondyloenchondromatosis)
13	Spondiloepi(meta)fizyal displaziler	Dyggve-Melchior-Clausen displazisi Schimke immünoossez displazi Wolcott-Rallison tipi spondiloepifizyal displazi Matrilin tipi spondiloepimetafizyal displazi Anormal kalsifikasyon tipi, kısa ekstremiteli spondiloepimetafizyal displazi X'e bağlı spondiloepifizyal displazi tarda Spondilomegaepifizyal-metafizyal displazi Spondilodisplastik Ehlers-Danlos sendromu SPONASTRIME displazisi Leptodaktilik, eklem laksitesinin eşlik ettiği spondiloepimetafizyal displazi Beighton tipi, eklem laksitesinin eşlik ettiği spondiloepimetafizyal displazi Amelogenesis imperfektanın eşlik ettiği platispondili (brakiolmi) Otozomal resesif, geç başlangıçlı spondiloepifizyal displazi Hobaek tipi brakiolmi Toledo tipi brakiolmi
14	Ağır spondilodisplastik displaziler	Akondrojenizis tip 1A Schneckenbecken displazisi Sedaghatian tipi ağır spondilometafizyal displazi Opsismodisplazi
15	Akromelik displaziler	Trikorinofalengial displazi tip 1 ve 3 Trikorinofalengial displazi tip 2 Akrokapitofemoral displazi Kranioektodermal displazi tip 1 ve 2 Geleofizik displazi Akromikrik displazi Akrodizostoz Melek şekilli falanks yapısının eşlik ettiği epifizyal displazi (Angel-shaped phalango-epiphyseal dysplasia) Saldino-Mainzer displazisi
16	Akromezomelik displaziler	Maroteaux tipi akromezomelik displazi Grebe displazisi Hipoplastik fibula ve kompleks brakidaktili Genital anomalilerin eşlik ettiği akromezomelik displazi Osebold-Remondini tipi akromezomelik displazi
17	Mezomelik ve rizomezomelik displaziler	Diskondrosteozis (Leri-Weill) Langer tipi diskondrosteozis Omodisplazi Resesif ve dominant kalıtmı Robinow sendromu Kore tipi mezomelik displazi Kantaputra tipi mezomelik displazi Nievergelt tipi mezomelik displazi Kozlowski-Reardon tipi mezomelik displazi Akral sinostozların eşlik ettiği mezomelik displazi Savarirayan tipi mezomelik displazi
18	Eğri kemik displazileri	Kampomelik displazi Stüve-Wiedemann displazisi Kifomelik displazi
19	İnce kemik displazileri grubu	3-M sendromu Kenny-Caffey displazisi tip 1 ve 2 Mikrofealik osteodisplastik tip 1, 2 ve 4 IMAGE sendromu (intrauterin büyüme geriliği, metafizyal displazi, adrenal hipoplazi ve genital anomaliler) Osteokraniosinostoz Hallermann Streiff sendromu
20	Birden fazla eklem dislokasyonunun eşlik ettiği displaziler	Desbuquois displazi Psödodiyastrotik displazi X'e bağlı dominant tip kondrodizplazi punktata
21	Kondrodizplazi punktata grubu	X'e bağlı resesif tip kondrodizplazi punktata Konjenital hemidizplazi, iktiyozis ve ekstremitte defektleri (CHILD) Greenberg displazisi Rizomelik kondrodizplazi punktata tip 1, 2 ve 3 Tibial-metakarpal kondrodizplazi punktata Astley-Kendall displazi
22	Neonatal osteosklerotik displaziler	Blomstrand displazisi Desmosterolozis Caffey hastalığı Raine displazisi Osteopetrozis Piknodizostozis
23	Kemik yoğunluğunun şekil bozukluğu olmadan arttığı hastalıklar	Osteopikilozis Kranial skleroz ile seyreden osteopati striata Meloreostozis Disosteosklerozis Osteomezopiknozis

**Tablo 1. Genetik iskelet sistemi hastalıklarının moleküler, biyokimyasal ve/veya radyolojik kriterlere göre sınıflaması<sup>(7)</sup>. (devamı)**

24	Kemik yoğunluğunun arttığı ve metafizyal ve/veya diafizyal tutulum gözlenen hastalıklar	Otozomal dominant kranyometafizyal displazi Otozomal resesif kranyometafizyal displazi Sütürler arası kemik oluşumları (wormian bone) gözlenen kranyometafizyal displazi Camurati-Engelmann diafizyal displazisi Ghosal hematodiyafizyal displazi Hipertrofik osteoartropati Pakidermoperiostozis Oküloentoosseöz displazi Hiperfosfatasya ve osteoektazi (Jüvenil Paget hastalığı) Sklerosteozis van Buchem tipi endosteal hiperostozis Trioküloentoosseöz displazi Kemik kanserinin eşlik ettiği diafizyal medüller stenoz Kranyodiyafizyal displazi Serebellar hipoplazinin eşlik ettiği endosteal skleroz Lenz-Majewski hiperostotik displazi Braun-Tinschert tipi metafizyal displazi Pyle hastalığı
25	Osteogenesis imperfekta ve kemik yoğunluğunun azaldığı hastalıklar	Osteogenesis imperfekta Bruck sendromu tip 1 ve 2 Osteoporoz-psödogliom sendromu Kafatasında halka şeklinde lezyonların eşlik ettiği kemik fragilitesi (Calvarial doughnut lesions with bone fragility) İdiyopatik jüvenil osteoporoz Cole-Carpenter displazisi Mandibulada radyolüsen lezyonlar ile seyreden osteopeni Progeroid Ehlers-Danlos sendromu Geroderma osteodisplastikum Otozomal resesif kutis laksa tip 2A ve 2B Singleton-Merten displazisi
26	Anormal mineralizasyon grubu	Hipofosfatasya Hipofosfatemik rikets Ailevi hipokalsitirik hiperkalsemi Kalsiyum pirofosfat depo hastalığı tip 2
27	İskelet tutumu ile seyreden lizozomal depo hastalıkları (dizostozis multipleks grubu)	Mukopolisakaridoz Fukosidoz Mannosidoz Aspartilglukozaminüri GM1 Gangliosidoz Sialidoz Siyalik asit depo hastalığı Galaktozidaz Multipl sülfataz eksikliği Mukolipidoz II ve III
28	Osteoliz grubu	Ailevi ekspansil osteoliz Mandibuloakral displazi tip A ve B Hutchinson-Gilford tipi progeria Torg-Winchester sendromu Hajdu-Cheney sendromu Birden çok odakta karpal-tarsal osteoliz (±nefropati) Lökensefalopatinin eşlik ettiği lipomembranoz osteodistrofi
29	İskelet bileşenlerinin düzensiz gelişimi	Multipl kırıkdağı ekzostoz tip 1, 2, 3 Cherubism Poliostotik fibröz displazi Progresif osseöz heteroplazi Gnatodiyafizyal displazi Metakondromatoz Osteoglofonik displazi Progresif ossifikan fibrodizplazi Nörofibromatozis tip 1 Karpotarsal osteokondromatozis Hemimelik epifizyal displazi Enkondromatoz
30	İskelet tutulumu olan aşırı büyüme sendromları	Weaver sendromu Sotos sendromu Marshall Smith sendromu Proteus sendromu Marfan sendromu Konjenital kontraktürlü araknodaktili Loeys Dietz sendromu tip 1A, 1B, 2A, 2B 2q37 translokasyonlu aşırı büyüme sendromu İskelet displazisi bulunan aşırı büyüme sendromu (Nishimura Schmidt, endokondral gigantizm)
31	Genetik inflamatuvar/romatoid benzeri osteoartropatiler	Progresif psödoromatoid displazi Kronik infantil nörolojik kütanoz artiküler sendromu (CINCA)/neonatal başlangıçlı multisistemik inflamatuvar hastalık (NOMID) Steril multifokal osteomyelit, periosit ve püstillozis (CINCA/NOMID benzeri) Kronik rekürren multifokal osteomyelit ve diseritropoetik anemi (Majeed sendromu) Hiperostozis/hiperfosfatemi sendromu İnfanal sistemik hyalinozis/jüvenil hyaline fibromatozis (ISH/JHF)

**Tablo 1. Genetik iskelet sistemi hastalıklarının moleküler, biyokimyasal ve/veya radyolojik kriterlere göre sınıflaması<sup>(7)</sup>. (devamı)**

32	Kleidokranyal displazi ve izole kranyal ossifikasyon defektleri grubu	Kleidokranyal displazi Kraniosinostoz, fontanel kapanmasında gecikme, paryetal foramen, imperfore antüs, genital anomaliler, cilt erüpsiyonu (CDAGS sendromu) Yunis-Varon displazisi İzole paryetal foramen
33	Kraniosinostoz sendromları	FGFR1 ve FGFR2 ilişkili Pfeiffer sendromu Apert sendromu Cutis gyrata'nın eşlik ettiği kraniosinostoz Crouzon sendromu Akantozis nigrikansın eşlik ettiği Crouzon sendromu benzeri kraniosinostoz Muenke tipi kraniosinostoz Antley Bixler sendromu Boston tipi kraniosinostoz Saethre Chotzen sendromu Shprintzen Goldberg sendromu Ballar Gerold sendromu Carpenter sendromu
34	Kraniofasiyal tutulumun hakim olduğu dizostoz	Otozomal resesif ve otozomal dominant mandibulofasiyal dizostoz Orofasiyodijital sendrom tip 1 Weyer akrofasiyal dizostoz Endokrin serebro osteodisplazi Kraniofrontonazal sendrom Frontonazal displazi tip 1, 2, 3 Hemifasiyal mikrozomi Miller sendromu (posaksiyal akrofasiyal dizostoz) Nager tipi akrofasiyal dizostoz Rodriguez tipi akrofasiyal dizostoz
35	Vertebra tutulumunun hakim olduğu dizostozlar (±Kosta tutulumu)	Currarino triadi Spondilokostal dizostoz tip 1, 2, 3, 4 Spondilotorasik dizostoz Laringeal malformasyonun eşlik ettiği Klippel Feil anomalisi Serebrokostomandibular sendrom Vertebral defektler bulunan serebrokostomandibular benzeri sendrom Diyafanospondilodizostoz
36	Patellar dizostozlar	İskiyopatellar displazi Clubfoot'un eşlik ettiği iskiyopatellar displazi benzeri sendrom Tırnak patella sendromu Genitopatellar sendrom Kulak, patella, boy kısalığı sendromu (Meier Gorlin)
37	Brakidaktiller	Brakidaktili tip A1, A2, A3, B, B2, C, D, E Brakidaktili ve mental retardasyon sendromu Temtamy tipi brakidaktili Christian tipi brakidaktili Mononen tipi brakidaktili Mental retardasyon, brakitelefalangi ve tipik yüz bulguları olan hiperfosfatazy Brakidaktili hipertansiyon sendromu (Bilginturan) Anonisi ve brakidaktili (Cooks sendromu) Feingold sendromu El, ayak, genital sendromu Dirsek displazisinin eşlik ettiği brakidaktili Keutel sendromu Albright herediter osteodistrofisi Rubinstein Taybi sendromu Catel Manzke sendromu Coffin-Siris sendromu Poland sendromu
38	Ekstremité hipoplazisi, redüksiyon defektleri grubu	Ulna-meme sendromu de Lange sendromu Fankoni anemisi Trombositopeni ve radius yokluğu sendromu (TAR) Trombositopeni ve distal ekstremité defektleri Holt Oram sendromu Okhiro sendromu (Duane radial düzlem anomalisi) Cousin sendromu Roberts sendromu Split el ve ayak malformasyonu tip 1, 2, 3 Tibial hemimeli Tibial hemimeli, polisindaktili, trifalangeal başparmak Acheiropodia Tetraamelia Ankilobefaron, ektodermal displazi, yarık dudak/damak Ektrodaktili, ektodermal displazi, yarık damak sendromu tip 1 ve 3 Ektrodaktili, ektodermal displazi, maküler distrofi sendromu Ekstremité anomalileri, meme hipoplazisi sendromu Yarık el, yarık ayak malformasyonu tip 1, 2, 3, 4, 5 Al-Awadi Raas-Rothschild ekstremité/pelvis hipoplazisi/aplazisi Fuhrmann sendromu RAPADILINO sendromu Adams-Oliver sendromu Femur hipoplazisi, atipik yüz sendromu (FHUFS) Femur-fibula-ulna sendromu Hanhart sendromu (hipoglossi, hipodaktili)

**Tablo 1. Genetik iskelet sistemi hastalıklarının moleküler, biyokimyasal ve/veya radyolojik kriterlere göre sınıflaması<sup>(7)</sup>. (devamı)**

		Skapula, iliak kemik displazisi (Kosenow)
39	Polidaktili, sindaktili, trifalangizm grubu	Preaksiyel polidaktili tip 1, 2, 3, 4 Greig sefalopolisindaktili sendromu Pallister-Hall sendromu Sinpolidaktili Townes-Brocks sendromu Lakrimoauriküloodontodijital sendrom (LADD) Akrokallosal sendromu Akropektoral sendrom Akropektorovertebral displazi Laurin Sandrow sendromu Cenani-Lenz sindaktilisi Cenani-Lenz benzeri sindaktili Oligosindaktili, radio-ular sinostoz, iştme kaybı ve renal defektler sendromu Malik-Percin tipi sindaktili Başparmak sindaktilisi, telekantus, anal ve renal malformasyonlar Sindaktili tip 1, 2, 3, 5 Kraniosinostoz ve sindaktili Mikrosefali, mental retardasyon ve sindaktili Meckel sendromu tip 1, 2, 3, 4, 5, 6
40	Eklem gelişimi defektleri ve sinostozlar	Multipl sinostoz sendromu tip 1, 2, 3 Proksimal simfalangizm tip 1 ve 2 Radioulnar sinostoz ve amegakaryositik trombositopeni

\*Grupların ana özellikleri: Grup 1-8, Moleküler temele göre sınıflananlar; Grup 9-17, Radyolojik ve klinik bulgularla sınıflananlar; Grup 18-20, Makroskobik bulgular ve klinik özelliklere göre sınıflananlar; Grup 21-26, 28, anormal mineralizasyon hastalıkları; Grup 27, lizozomal depo hastalığı; Grup 29, anormal (anarşik) gelişim grubu; Grup 30, aşırı büyüme grubu; Grup 31, inflamatuvar/romatoid benzeri grup; Grup 32-40, dizostozlar.

benzer aşamalarla kemik dokusu oluşur (sekonder ossifikasyon merkezi). Bu iki ossifikasyon merkezi arasında kalan kıkırdak dokusu büyüme plağı (fizis) olarak adlandırılır. Uzun kemiklerin oluşumu, büyüme plağında bulunan kıkırdak hücrelerinin proliferasyonu, hipertrofisi, yıkımı ve yerlerine kemik dokunun geçmesi ile meydana gelir. Yassı kemikler ise mezankimal hücrelerden meydana gelen fibröz dokunun doğrudan osteoblastlara dönüşümü sonucunda oluşur (intramembranöz ossifikasyon). Tüm bu süreçler özgün ve karmaşık genetik mekanizmaların kontrolü altında meydana gelmektedir<sup>(2,8)</sup>.

## Tanımlar

### Dizostoz

Embriyogenez sırasında sınırlı bir süre için eksprese olan genlerdeki mutasyonlar sonucu gelişen, ilerleyici olmayan malformasyonlar dizostoz olarak tanımlanır. Ortaya çıkan klinik tablo tek veya bir grup kemiğin etkilenmesi şeklindedir (Örneğin, kraniosinostoz, brakidaktilliler, Tablo 1, Grup 32-40). Gene bağlı olarak farklı organlarda da patolojiler ortaya çıkabilir. Kemik lezyonları asimetrik olabilir. Kondroosseöz histoloji normaldir. Genellikle ciddi boy kısalığı görülmez.

### Displazi

Hem prenatal hem de postnatal dönemde eksprese olan genlerde meydana gelen mutasyonlar sonucu gelişir. Dispazilerden sorumlu çoğu gen, dizostoz genlerinin aksine, organogenez sırasında eksprese olmaz. Kemik lezyonları çoğunlukla simetrikdir. Ciddi ve orantısız boy kısalığı sık görülür. Kondroosseöz dokuda eksprese olan genlerin mutasyonu sonucu gelişen displaziler “primer”, metabolik (hipofosfatemik rikets) ya da hormonal nedenlerle (hipotiroidi) ortaya çıkan displaziler “sekonder” olarak tanımlanır<sup>(9)</sup>.

### Klinik değerlendirme

Kolaylıkla ayırt edilebilen birkaç hastalık dışında, tanı için ayrıntılı öykü ve muayene, iskelet grafileri, genetik inceleme ve bazı laboratuvar incelemeleri ile multidisipliner yaklaşım gereklidir<sup>(2,10,11)</sup>.

### Öykü

İskelet displazileri otozomal resesif, otozomal dominant, X'e bağlı resesif, X'e bağlı dominant, kromozomal delesyon/duplikasyon, eşey hücre öncüllerinde mozaicism (germline mozaicism) ve uniparental dizomi şeklinde kalıtılabilir. Bu nedenle detaylı aile

**Tablo 2.** Ülkemiz kız çocuklarında üst-alt segment oranı için referans değerler <sup>(12)</sup>.

Yaş (yıl)	n	+2 SD	+1 SD	Ortalama	-1 SD	-2 SD
3	16	1.23	1.16	1.08	1.01	0.94
4	23	1.17	1.12	1.07	1.03	0.98
5	17	1.15	1.09	1.04	0.98	0.92
6	30	1.19	1.12	1.04	0.97	0.89
7	37	1.18	1.1	1.01	0.93	0.85
8	45	1.12	1.06	1.01	0.95	0.9
9	42	1.08	1.04	0.99	0.95	0.9
10	46	1.11	1.05	0.98	0.91	0.84
11	70	1.08	1.03	0.97	0.92	0.86
12	41	1.06	1.01	0.95	0.9	0.84
13	59	1.06	1	0.95	0.89	0.83
14	51	1.07	1.02	0.97	0.92	0.87
15	56	1.09	1.04	0.99	0.94	0.89
16	38	1.07	1.02	0.97	0.91	0.86
17	19	1.07	1.03	0.98	0.93	0.88

**Tablo 3.** Ülkemiz kız çocuklarında kulaç mesafesi-boy farkı için referans değerler <sup>(12)</sup>.

Yaş (yıl)	n	+2 SD	+1 SD	Ortalama	-1 SD	-2 SD
3	16	4.2	1.11	-1.99	-5.08	-8.18
4	17	2.44	-0.05	-2.53	-5.01	-7.49
5	25	5.94	2.2	-1.55	-5.3	-9.05
6	19	4.63	1.62	-1.39	-4.4	-7.42
7	32	5.67	2.39	-0.89	-4.17	-7.45
8	36	5.82	2.24	-1.33	-4.9	-8.47
9	45	6.71	3.4	0.1	-3.2	-6.51
10	43	5.46	2.6	-0.26	-3.12	-5.98
11	46	6.13	2.64	-0.85	-4.34	-7.82
12	70	6.65	3.72	0.78	-2.16	-5.09
13	41	6.53	3.4	0.26	-2.87	-6.01
14	56	7.28	3.9	0.51	-2.87	-6.26
15	54	8.49	4.4	0.31	-3.79	-7.88
16	58	6.12	2.6	-0.93	-4.46	-7.99
17	38	6.55	3.33	0.11	-3.12	-6.34

ağacı çıkarılmalı, ailede benzeri vaka varlığı, düşük ve perinatal ölüm sorgulanmalıdır. Aynı aileden olgular arasında klinik farklılıklar bulunabileceğinden hafif boy kısalığı, erken başlangıçlı osteoartrit, kemik deformiteleri özellikle sorgulanmalıdır. Akrabaların muayene edilmesi, fotoğraf ya da tıbbi kayıtlarının incelenmesi tanıya yardımcı olabilir <sup>(2,4,10)</sup>.

İskelet displazilerinin önemli bir bölümü prenatal dönemden itibaren klinik olarak belirgindir. Polihidramniyoz ya da fetüs hareketlerinde azalma öyküsü alınabilir. Geriye kalan displazilerde ise orantısız boy kısalığı ve ortopedik komplikasyonların ortaya çıkması daha ileri yaşlarda meydana gelmektedir <sup>(2)</sup>.

**Tablo 4.** Ülkemiz erkek çocuklarında üst-alt segment oranı için referans değerler <sup>(12)</sup>.

Yaş (yıl)	n	+2 SD	+1 SD	Ortalama	-1 SD	-2 SD
3	23	1.24	1.17	1.11	1.04	0.98
4	25	1.22	1.15	1.09	1.02	0.95
5	23	1.09	1.05	1	0.96	0.92
6	32	1.19	1.12	1.06	0.99	0.93
7	34	1.19	1.11	1.04	0.97	0.9
8	42	1.14	1.08	1.02	0.96	0.9
9	48	1.1	1.05	1.01	0.96	0.91
10	56	1.11	1.05	0.98	0.92	0.86
11	59	1.07	1.02	0.97	0.92	0.87
12	37	1.05	0.99	0.93	0.88	0.82
13	48	1.03	0.99	0.94	0.89	0.85
14	85	1.07	1	0.94	0.88	0.81
15	73	1.01	0.97	0.92	0.88	0.83
16	45	1.02	0.97	0.93	0.88	0.83
17	36	1.04	0.99	0.94	0.89	0.84
18	9	1.07	1	0.94	0.88	0.82

SD, standart sapma

## Fizik muayene

Gövde ve ekstremiteler uzunlukları arasında orantısızlık bulunması çoğu durumda aile ve klinisyenin dikkatini çekmekle birlikte, prematüre, obez ya da ödemli infantlarda fark edilmeyebilir. Kollar gövdeye bitişik tutulduğunda parmak uçları sütçocukluğu döneminde pelvis orta kısmına, sütçocukluğu döneminden sonra uyluk ortası hizasına ulaşabilmelidir. Aksi durumda üst ekstremitenin orantısız kısa olduğu düşünülür. Kısa boyun, küçük göğüs kafesi ve bombe batın ise orantısız kısa gövdeye işaret eder <sup>(10)</sup>.

Büyüme geriliği olan bir çocukta iskelet displazisinden şüphe edildiğinde üst/alt oranı, oturma yüksekliği, kulaç mesafesi gibi antropometrik ölçümler yapılmalı ve yaşa uygun değerlerle karşılaştırılmalıdır. Oturma yüksekliği baş ve gövde uzunluğu hakkında bilgi verir. Alt segment uzunluğu simfizis pubis-taban arası mesafe ölçülerek saptanır. Üst segment uzunluğu, boydan alt segment uzunluğunun çıkarılması ile elde edilir <sup>(2)</sup>. Genel olarak, üst-alt segment oranı doğumda 1.7, 7-10 yaş döneminde 1.0, erişkinde 0.95 olarak saptanır <sup>(2)</sup>. Ülkemiz 3-18 yaş arası sağlıklı çocuklarında yapılan bir çalışma ile üst-alt segment oranları ve kulaç mesafesi-boy farkı için referans değerler belirlenmiştir (Tablo 2-5) <sup>(12)</sup>.

Ekstremiteler tutulumu söz konusu olduğunda hangi segmentin etkilendiği ortaya konmalıdır. Humerus



**Tablo 5. Ülkemiz erkek çocuklarında kulaç mesafesi-boy farkı için referans değerler<sup>(12)</sup>.**

Yaş (yıl)	n	+2 SD	+1 SD	Ortalama	-1 SD	-2 SD
3	23	5.47	2.2	-1.07	-4.34	-7.61
4	25	3.75	1.39	-0.97	-3.33	-5.69
5	23	5.54	2.51	-0.52	-3.55	-6.58
6	32	5.71	2.4	-0.92	-4.23	-7.55
7	34	5.64	2.52	-0.59	-3.7	-6.81
8	42	5.79	2.75	-0.28	-3.32	-6.35
9	48	5.52	2.73	-0.06	-2.85	-5.64
10	56	4.99	2	-0.98	-3.97	-6.95
11	59	5.97	2.6	-0.77	-4.14	-7.5
12	37	6.2	3.22	0.25	-2.73	-5.7
13	48	8.76	4.82	0.88	-3.06	-6.99
14	85	9.11	5.39	1.67	-2.05	-5.77
15	73	8.34	5.05	1.76	-1.53	-4.81
16	45	10.11	5.99	1.87	-2.25	-6.37
17	36	8.25	4.8	1.34	-2.11	-5.57
18	9	9.07	5.52	1.98	-1.57	-5.12

SD, standart sapma

ve femur kısalığında rizomeli, radius, ulna, tibia ve fibula kısalığında mezomeli, küçük el ve ayak durumunda ise akromeli tanımı kullanılır. El ve ayak uzunlukları ölçülüp referans değerlerle karşılaştırılabilir<sup>(13)</sup>.

Ek dismorfik özellikler araştırılmalıdır. İskelet displazinin en sık görülen şekli olan akondroplazide kafa yapısı gövdeye göre büyük, frontal kemik belirgin ve burun kökü basıktır. Çeşitli anomaliler ve ilişkili iskelet displazileri Tablo 6'da sunulmuştur.

**Tablo 6. İskelet displazileri ile ilişkili bazı anomaliler<sup>(2,4,10,23)</sup>.**

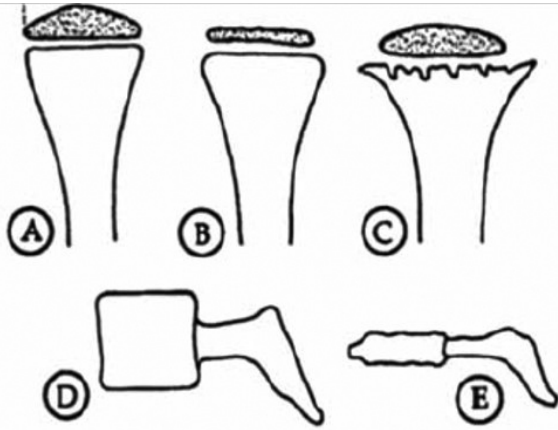
Anomali	Hastalık
Kardiak defektler	Ellis van Creveld sendromu, Asfiksik torasik displazi
Polidaktili	Kısa kosta, polidaktili sendromu
Geniş fontanel	Kleidokranial displazi, piknodizostoz
Yarı damak	Diyastrofik displazi
Kulak kistleri	Diyastrofik displazi
Ensefalosel	Dissegmental displazi
Hemivertebral	Dissegmental displazi
Mikrognati	Kampomelik displazi
Tırnak displazisi	Ellis van Creveld sendromu
Natal diş/koni şeklinde diş/oligodonti	Ellis van Creveld sendromu
Labioingival frenulum	Ellis van Creveld sendromu
Pretibial ciltte gamze (dimple)	Kampomelik displazi
Katarakt, retinal ayrılma	Stickler sendromu
İntestinal atrezi	Kısa kosta, polidaktili sendromu
Renal kistler	Kısa kosta, polidaktili sendromu
Kamptodaktili	Diyastrofik displazi
Kranyosinostoz	Tanatoforik displazi
Katarakt	Kondrodizplazi punktata
İktiyoz	Kondrodizplazi punktata
Abdüksiyonda duran başparmak	Diyastrofik displazi
Hipertelorizm	Robinow sendromu
Kuyruk benzeri yapı	Metatropik displazi
Doğuştan çarpık ayak (clubfoot)	Diyastrofik displazi

## Görüntüleme

Ayrıntılı öykü ve fizik muayene sonrasında tüm iskeletin radyografik olarak incelenmesi gerekir. Tüm iskelet grafisi (skeletal survey) tanımı içinde anteroposterior ve lateral kafatası, anteroposterior ve lateral torasik vertebra, kostaların görünebileceği teknikle göğüs kafesi, lateral lumbosakral ve servikal vertebra, anteroposterior pelvis, ekstremiteler ve ekstremitelerden ayrı çekilmek üzere anteroposterior ayak ve posteroanterior el grafileri bulunmaktadır<sup>(14)</sup>. Ayrıncı tanıda düşünülen hastalıklara göre Towne kafatası, fleksiyonda servikal vertebra ya da seçilmiş bölgelerin grafisi ayrıca çekilebilir. Yenidoğan ve infantlarda tüm vücudun anteroposterior ve lateral grafileri ile posteroanterior el, anteroposterior ayak ve iki yönlü kafatası grafisi yeterli olur<sup>(14,15)</sup>. Yüksek kaliteli modern görüntüleme sistemleri ve uygun çekim teknikleri ile hastaya uygulanan X ışını dozu güvenli sınırlar içinde kalmaktadır<sup>(14)</sup>. İskoçya'da bulunan bir referans hastanesinde, sekiz yıllık dönemde iskelet displazisi düşünülen ve tüm iskelet grafilerinin çekilebildiği hastaların %69'unda radyolojik bulgularla kesin tanı konabildiği bildirilmiştir<sup>(11)</sup>.

İskelet anormallikleri yaş ile birlikte belirginleşebile-





Şekil 1. İskelet grafisi bulgularına göre sınıflama (3). A+D, normal; B+D epifizyal displazi; C+D, metafizyal displazi; B+E, spondilopifizyal displazi; C+E, spondilometafizyal displazi; B+C+E, spondilopimetafizyal displazi

ceğinden radyolojik incelemelerin zaman içinde tekrar edilmesi gerekebilir. Örneğin, bir yaşıdan küçük bebeklerde Kniest displazisi ve konjenital spondilopifizyal displazinin radyolojik bulguları benzer olup, ayırıcı tanı ileri yaşlarda yapılabilir. Eğer bir erişkin hasta değerlendiriliyorsa büyüme plaklarının kapanmamış olduğu çocukluk dönemine ait grafilerine ulaşılabilmesi büyük önem taşır<sup>(2,4,15-17)</sup>.

Grafilerde omurga, ekstremiteler, pelvis ve kafatasının ayrı ayrı değerlendirilip, anormal bulguların tanımlanması (epifizyal, metafizyal, vertebral) gerekir

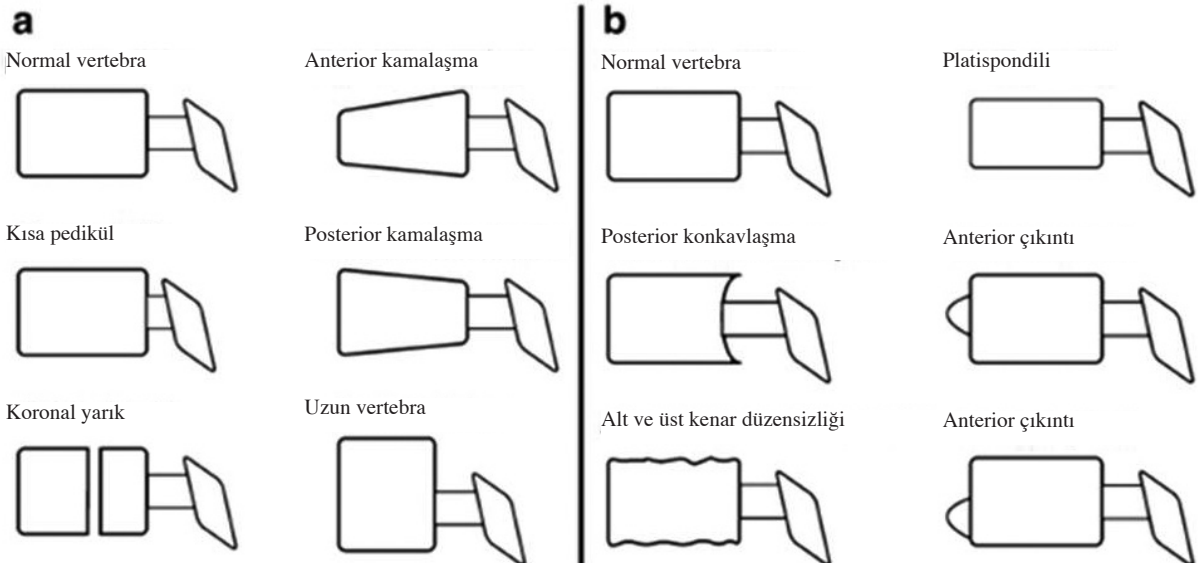
(Şekil 1-3). Servikal vertebralarda, kranyoservikal stenoz, atlantoaksiyal instabilite gibi tıbbi müdahale gereksinimi doğuran patolojilerin varlığı aranmalıdır<sup>(15,18)</sup>. Kemik dansitesi değişiklikleri, yaşa göre kemikleşmede gecikme varlığı araştırılmalıdır<sup>(2,4,15)</sup>.

Bazı özgün radyolojik bulgular tanıya yardımcı olabilmektedir. Küçük, kare şeklinde iliak kanatlar ve asetabular çatinın düzleşmesi akondroplazi; hipoplastik skapula ile birlikte ossifiye olmamış torasik pediküller kamptomelik displazi; epifiz bölgelerinde noktasal kalsifikasyonlar kondrodisplazi punktata için tanısaldır<sup>(2,19)</sup>.

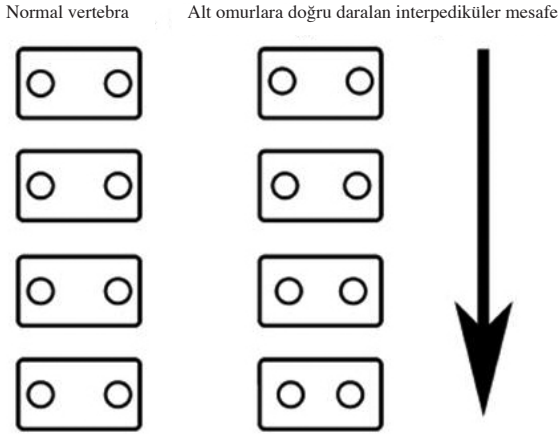
### Prenatal görüntüleme

Fetal dönemde ossifikasyon ilk olarak klavikula ve mandibula ile 8. gestasyonel haftada başlar. Uzunlarda bulunan kemikler, skapula ve pelvisten oluşan apendiküler iskelet kemikleri 12. haftadan itibaren ossifiye olur. Epifizler ise radyografi ya da ultrasonografi ile yaklaşık olarak 20. haftadan itibaren saptanabilir<sup>(20)</sup>. İki ve üç boyutlu ultrasonografi ile fetüste normalden farklı kemik yapılar saptanabilir ve bulguların bir araya getirilmesi ile ayırıcı tanı yapılabilir.

İskelet displazisi konusunda tecrübeli bir merkezde, yalnızca detaylı ultrasonografik inceleme ile genel iskelet displazilerin %67.9'unda prenatal tanının



Şekil 2. İskelet displazilerinde saptanabilecek vertebra anormallikleri (17).



Şekil 3. Vertebral pediküller arası mesafede azalmanın şematik görünümü (17).

postnatal dönemde kesin olarak doğrulanabildiği, en sık görülen iki hastalık olan tanatoforik displazi ve osteogenezis imperfekta'da prenatal teşhis doğruluğunun %90'a yakın olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada, ölümcül olan iskelet displazilerini öngörmeye yalnız negatiflik %1, yalnız pozitiflik ise %10 oranında gözlenmiştir (21).

2009 yılında yayınlanan bir uzlaşıda bu dönemde yapılması gereken işlemler için aşağıdaki şekilde önerilerde bulunulmuştur (20).

1. İkinci üçayda (trimester) femur ya da humerus ölçümünün 5 persentil ya da -2 standart sapma skorundan düşük olması hâlinde ileri değerlendirilmenin yapılabileceği ve genetik danışmanlık alınabilecek bir merkeze başvurulmalı.
2. Bu olgularda ölçülen uzun kemik parametreleri -3 standart sapma skorundan düşük ve baş çevresi 75 persentilden büyükse iskelet displazisi lehine yorumlanmalı.
3. Göğüs çevresinin karın çevresine oranı  $<0,6$  ya da femur uzunluğunun karın çevresine oranının  $<0,16$  olduğunda perinatal dönemde ölümcül olabilecek bir iskelet displazisi düşünülmeli.

Dismorfik yüz bulgularının varlığı üç boyutlu ultrasonografi ile araştırılabilir. Ultrasonografi ile tanı konulmadığı durumlarda üç boyutlu bilgisayarlı tomografiden yararlanılabileceği bildirilmiştir (22). Ciddi skolyoz, diastometamyeli ya da vertebra anor-

maliklerinden şüphe edildiğinde fetal manyetik rezonans görüntüleme kullanılabilir (20).

### Biyokimyasal inceleme

Çok geniş bir grup olan iskelet displazilerinde hastalıkların tipine göre farklı biyokimyasal göstergeler bulunmaktadır. Kemik döngüsünün arttığı hastalıklarda alkalen fosfataz, osteokalsin gibi kemik yapım-yıkım belirteçleri yüksek saptanır. Lizozomal depo hastalıklarında idrar mukopolisakkarit düzeyi veya lizozomal enzim aktivitesi ölçümü tanıya yardımcı olur (23). Vücutta bulunan sterol türü maddelerin çeşit ve düzeylerinin belirlenmesi (sterol profile) ile Kondrodisplazi punktata grubu hastalıkların tanısı konabilir (1). Metafizyal displazi bulgularına eşlik eden anemi, nötropeni ya da trombositopeni Shwachman-Bodian-Diamond sendromu açısından ipucu olabilir.

### Histopatolojik inceleme

Özellikle büyüme plağından alınan örneklerin histopatolojik olarak incelenmesi sonucunda hastalığa özel bulgulara ulaşılabilmekle birlikte (örneğin, fibrokondrojenesi), özgün olmayan histolojik veriler de elde edilebilir. Klinik özellikleri birbirinden ayrı olan diyastrofik displazi, akondrojenesi tip IB ve atelosteogenezis tip II'nin benzer histolojik özellikleri bulunmaktadır (15,24).

Doku örneklerinde rutin boyalarla yapılan incelemelere ek olarak elektron mikroskopisinden de yararlanılabilir (15). Doku incelemesi sıklıkla postmortem yapılsa da elektif bir cerrahi işlem sırasında iliak kanat biyopsisi alınabilir (2).

### Genetik

Günümüzde iskelet displazisi grubunda bulunan hastalıkların çoğunluğunun genetik temeli bilinmektedir. Moleküler tanı yöntemleri ile klinik ve radyolojik olarak konan tanı doğrulanabilir, resesif hastalık durumunda ebeveynlerin taşıyıcılığı değerlendirilebilir ve prenatal kesin tanı olanağı doğar. Ancak iskelet displazilerinin ender görülmesi nedeniyle genetik analizleri yaygın olarak yapılamamaktadır.

Eşlik eden malformasyonları olan ve/veya nörolojik problemler bulunan olgularda karyotiplendirme yapılmalıdır. Kamptomelik displazide görülebilen karmaşık kromozomal değişiklikleri tespit etmek için özel sitogenetik analizler gerekebilir <sup>(1)</sup>.

DNA dizi analizi yöntemlerindeki gelişmeler ile hasta sayısının az olduğu, akrabalık bulunmayan durumlarda da hastalık ilişkili genler tespit edilebilmektedir. Spondiloepimetafizyal displazinin iki tipinin (anauxetic dysplasia ve Leptodaktilik tip) genetik nedeni tüm ekzom dizi analizi (whole exome sequencing) yöntemi kullanılarak saptanabilmiştir <sup>(25,26)</sup>.

## **İskelet displazilerinde endokrin sistem ile ilişkili sorunlara yaklaşım**

### **Boy kısalığı**

İskelet displazisi hastalıklarında en sık başvuru yakınması boy kısalığıdır. Buna yönelik tedavi seçenekleri hakkında en çok veri, en sık görülen kemik displazisi olan akondroplazi üzerinedir (1/10000-30000) <sup>(19)</sup>.

### **1. Akondroplazi (Grup 1)**

Rizomeli, görece büyük kafa yapısı, tipik yüz özellikleri, elde üçüncü ve dördüncü parmaklar arası boşluğun geniş olması (trident el), pediküller arası mesafenin omurganın alt kısımlarına doğru azalması, iliak kemikler ve asetabulumun düz olması ve uzun kemiklerde kısalık ile karakterize olan akondroplazide ortalama erişkin erkek boyu 132 cm, kadın boyu ise 125 cm olarak bildirilmektedir <sup>(19,27)</sup>. Akondroplazide büyüme hormonu tedavisi hakkında tek bir randomize kontrollü çalışma bulunmaktadır. Otuz beş prepubertal olguda, arada bir yıl tedavisiz izlemin de bulunduğu beş yıllık sürenin sonunda yüksek doz (0.067 mg/kg/g) büyüme hormonu tedavisi ile vücut oranlarında kötüleşme olmadan ortalama (%95 güvenlik aralığı) 1.6 (1.2-2.1) SDS boy kazanımı olduğu bildirilmiştir <sup>(28)</sup>. Diğer çalışmalarda ise kifoz ve lordozda artış ve vücut oranlarında kötüleşme olduğu gözlenmiştir <sup>(29)</sup>. Günümüzde, akondroplazide büyüme hormonu tedavisinin uzun dönemde yararını gösteren ve final boy verisi sunan çalışma bulunma-

maktadır <sup>(30)</sup>.

Akondroplazide boy kısalığından çok vücut orantısızlığını gidermeye yönelik bir tedavi seçeneği alt ekstremitelere uzatma cerrahisidir. Femur ve tibia'nın kırılıp iyileşme sırasında birbirinden uzaklaştırılması ile sağlanan uzama ile ilgili çalışmalarda ortalama 5.7 ila 20.5 cm boy kazanımı bildirilmiştir <sup>(31)</sup>. Öte yandan, yineleyen ameliyat gereksinimi, kırık, kas kontraktürü, damar-sinir hasarı şeklinde komplikasyonlar nedeniyle bu tür işlemlerin yapılması tartışmalıdır <sup>(30,31)</sup>.

C-tipi natriüretik peptid ve natriüretik peptid reseptörü B analoglarının akondroplazide etiyolojiden sorumlu olan FGFR3 yolağını inhibe ederek kemik büyümesine olumlu katkı yapabileceği düşünülmektedir <sup>(30)</sup>.

Fenotipi akondroplazi ile benzer özellikte olan, ancak farklı genetik nedeni (COMP gen mutasyonu), normal kafa ve yüz yapısı ile omur ve epimetafizyal anormallikleri bulunan psödoakondroplazide (Grup 10) büyüme hormonu kullanımı ile boy artışının yetersiz olduğu ve çeşitli komplikasyonlar geliştiği bildirilmiştir <sup>(32,33)</sup>.

### **2. Hipokondroplazi (Grup 1)**

Akondroplazi etiyolojisinden sorumlu genin (FGFR3) farklı bir mutasyonu sonucu meydana gelen hipokondroplazide belirti ve bulgular akondroplazi ile benzer özellikte olmakla birlikte, daha hafiftir ve genellikle sütçocukluğu döneminden sonra ortaya çıkmaktadır. Hipokondroplazide kafa yapısı normal ya da hafif büyük, lumbar lordoz hafif artmış, dirsek ekstansiyonu ve önkol supinasyonu kısıtlı, pediküller arası mesafe orta düzeyde azalmış ve uzun kemiklerde kısalık söz konusudur <sup>(34)</sup>. Erişkin boyun erkeklerde 145-164 cm, kadınlarda 133-151 cm arasında değiştiği hipokondroplazide büyüme hormonu tedavisi konusunda yapılan kısa süreli çalışmalarda büyüme hızının artırılabilirdiği yönünde veriler saptanmıştır <sup>(32)</sup>. Genetik analiz ile tanısı kesinleştirilen, ortalama 2.5 yaşında büyüme hormonu tedavisi başlanan, tedavi dozu serum IGF1 değerine göre ayarlanan, kümülatif dozun ortalama 0.45 mg/kg/hafta olduğu,

belirli dönemlerde tedavilerine ara verilen (discontinuous) altı olguda ortalama altı yıllık dönemin sonunda üst/alt oranında iyileşme olduğu, kemik yaşının takvim yaşı ile uyumlu ilerlediği ve yaklaşık 2 SDS boy kazanımı olduğu bildirilmiştir <sup>(35)</sup>.

### 3. Kondroektodermal displazi (Ellis van Creveld sendromu, Grup 9)

Çoğunlukla diş ve tırnak tutulumu ile seyreden ektodermal displazi, labiogingival frenulum, polidaktili, kardiyak defektler, uzun kemiklerin distal kısımlarında progresif kısıalma, kısa ve geniş orta falankslar, hipoplastik distal falankslar, sütçocukluğu döneminde anormal olan pelvis kemiklerinin ilerleyen yaş ile normale dönmesi ile karakterize olan Ellis van Creveld sendromunda ortalama erişkin boy 109-160 cm arasındadır <sup>(32,36,37)</sup>. Büyüme hormonu tedavisi verilen 8 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada yalnızca büyüme hormonu eksikliği saptanan dört olguda kısmi fayda (tedavi sırasında boy SDS değişimi  $-0,2\pm 1,5$  arasında) gözlemlendiği bildirilmiştir <sup>(37)</sup>.

### 4. Diskondrosteozis (Leri Weill sendromu, Grup 17)

Madelung deformitesi (ulna distal ucunda yerine oturulabilen dorsal sublüksasyon), mezomelik boy kısalığı, karpal kemiklerin apeksinde lunatum olmak üzere üçgenimsi bir şekilde dizilmesi ile karakterize olan Leri-Weill sendromunda altta yatan genetik neden %60-100 oranında SHOX heterozigot mutasyonudur <sup>(32,38,39)</sup>. Leri Weill sendromu kliniği ve SHOX mutasyonu bulunan 16 olguya büyüme hormonu tedavisi verildiğinde ortalama 4.5 yılda  $1,5\pm 0,8$  SDS boy kazanımı olduğu, dört olgunun ortalama altı yıl tedavi aldıktan sonra erişkin boya ulaştığı ve boy kazanımının  $1\pm 0,5$  SDS olduğu bildirilmiştir <sup>(39)</sup>.

### Hiperlisemi

Kalıcı neonatal diyabeti olan hastaların bir kısmından Wolcott Rallison sendromu (Grup 13) sorumludur. Bu hastalığın diğer bir karakteristik özelliği olan uzun kemik, omurga ve pelvis tutulumlu spondilopei (meta) fizyal displazi kliniği tipik olarak

diyabet ortaya çıkışından sonra, bir yaşından itibaren büyüme geriliği ve iskelet değişiklikleri ile ortaya çıkar. Bu hastalarda neonatal diyabet ortaya çıktığı sırada da yetersiz mineralizasyon ya da hafif kemik anormallikleri olduğu saptanmıştır. Eşlik eden diğer bulgular arasında karaciğer disfonksiyonu, ekzokrin pankreas yetmezliği, yineleyen enfeksiyonlar ve farklı derecelerde mental gelişim geriliği bulunmaktadır <sup>(40)</sup>.

Mandibula ve klavikulanın progresif hipoplazisi, akroosteoliz, progeria benzeri görünüm, alopesi, cilt atrofisi, hiperpigmentasyon ve lipodistrofi ile karakterize mandibuloakral displazili (Grup 28) hastaların bir kısmında diyabet, glukoz intoleransı, insülin direnci görülebilmektedir <sup>(41,42)</sup>.

### Prematür pubarş/hiperandrojenemi

Prematür pubarş ile başvuran ve ileri kemik yaşı, ölçülemeyecek kadar düşük DHEAS düzeyi ve bileşik heterozigot PAPSS2 mutasyonu saptanan bir kız olguda boy kısalığı, hafif lumbar skolyoz, platispondili ve epifiz ya da metafiz anormallliği olmaksızın uzun kemiklerde kısalık olduğu saptanmıştır <sup>(43)</sup>. PAPSS2 mutasyonunun saptanabildiği diğer hastalıklar olan brakiolmi ve spondilopeimetafizyal displazi grubunda (Grup 4) ise hiperandrojenizm bildirilmemiştir <sup>(43,44)</sup>.

### Hipokalsemi

PTH reseptörü tip 1'in fonksiyon kaybına yol açan mutasyonlar sonucu meydana gelen, artmış kemik dansitesi, uzun kemiklerde kısalık, uzun kemik uçlarında genişleme, kalın ve eğri klavikula, kemikleşmenin normalden hızlı olması ile karakterize Blomstrand displazisine (Grup 22) etiyoloji ile uyumlu olarak hipokalsemi eşlik etmektedir <sup>(45)</sup>.

Boy kısalığı, obezite, yuvarlak yüz ve metakarp ve distal falanks kısalığının klasik tablosunu oluşturduğu Albright herediter osteodistrofisi (Grup 37) hipokalsemi ile seyredebilir. Diğer el kemiklerinin etkilenebilmesi daha az orandadır. Ayaklarda da el tutulumu ile benzer bulgular saptanır. Klinik tabloya farklı

derecelerde hipotiroidi, hipogonadizm ve büyüme hormonu eksikliği eşlik edebilir <sup>(46,47)</sup>.

Belirgin alın, mikrognati, geniş fontanel, küçük yüz, mikrooftalmi, akromeli, uzun kemiklerin medüller boşluklarında daralma ve gövde çaplarında azalma ile kranium grafisinde diploik mesafenin gözlenmesi ile karakterize olan Kenny Caffey sendromunda (Grup 19) sütçocukluğu döneminde geçici hipoparatiroidi meydana çıkmaktadır <sup>(48)</sup>.

### Hiperkalsemi

PTH reseptörü tip 1'in aktive edici mutasyonları sonucu ortaya çıkan Jansen tipi metafizyal displazi (Grup 11), aynı reseptörün fonksiyon görmemesi sonucu ortaya çıkan Blomstrand displazisinin aksine ölümcül değildir. Doğumda boy normal sınırlardadır ve mikrognati dışında dismorfik bulgu saptanmaz. Öte yandan, kısa süre içinde hiperkalsemi, hipofosfatemi, raşitik teşbih, progresif boy kısalığı ve uzun kemiklerde kısalık şeklinde metafizyal displazi bulguları gelişmeye başlar <sup>(49)</sup>.

### Cinsiyet farklılaşma bozukluğu

Kısa ve eğri femur ve tibia, pretibial cilt gamzesi, pes ekinovarus (club foot), görece büyük kafa yapısı, mikrognati, yarık damak, laringotrakeomalazi ve solunum yetmezliği ile karakterize olan kamptomelik displazide (Grup 18) 46, XY bireylerin %75'inin dış genital yapısı belirsiz ya da dişi görünümündedir. Radyolojik olarak klinik bulgulara ek olarak hipoplastik skapula ve omurlar, pelvik kemik anormallikleri, küçük ve çan şeklinde göğüs kafesi, 12. kosta çiftinin bulunmaması ve metakarp ve falanksalarda kısalık saptanır. Hastalığa ismini veren ekstremitte eğrili her olguda mevcut olmayabilir, bu durum akampomelik kamptomelik displazi olarak adlandırılır <sup>(50,51)</sup>.

Her iki cinste de belirsiz dış genital yapıya neden olan hastalıklardan biri olan sitokrom p450 oksidoredüktaz eksikliğine (kombine 17 ve 21 hidroksilaz eksikliği) kranyosinostoz, koanal stenoz, radioulnar sinostoz, neonatal dönemde kemik kırıkları ve uzun kemiklerde konjenital eğrilik ile karakterize Antley

Bixler sendromu (Grup 33) eşlik edebilir <sup>(52)</sup>.

### Adrenal yetmezlik

İntrauterin büyüme geriliği, küçük epifizler ve irregüler-geniş metafizler şeklinde metafizyal displazi, konjenital adrenal hipoplazi ve mikropenis ve/veya inmemiş testis şeklinde genital anomalilerin birlikte bulunduğu IMAGE sendromunda (Grup 19) genellikle yaşamın ilk ayı içinde adrenal yetmezlik kliniği ortaya çıkar <sup>(53,54)</sup>. Antley Bixler sendromunda hafif düzeyden yaşamı tehdit edecek boyuta varan yelpazede kortizol eksikliği görülebilir <sup>(52)</sup>.

### KAYNAKLAR

1. Hurst JA, Firth HV, Smithson S. Skeletal dysplasias. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005;10:233-41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2004.12.001>
2. Krakow D, Rimoin DL. The skeletal dysplasias. *Genet Med* 2010;12:327-41. <http://dx.doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181daae9b>
3. Alanay Y, Lachman RS. A review of the principles of radiological assessment of skeletal dysplasias. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2011;3:163-78. <http://dx.doi.org/10.4274/jcrpe.463>
4. Tüysüz B, Çoğulu Ö. İskelet displazileri. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2005;1:93-100.
5. Stevenson DA, Carey JC, Byrne JL, Srisukhumbowornchai S, Feldkamp ML. Analysis of skeletal dysplasias in the Utah population. *Am J Med Genet A* 2012;158A:1046-54. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.35327>
6. Barbosa-Buck CO, Orioli IM, da Graça Dutra M, Lopez-Camelo J, Castilla EE, Cavalcanti DP. Clinical epidemiology of skeletal dysplasias in South America. *Am J Med Genet A* 2012;158A:1038-45. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.35246>
7. Warman ML, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Lachman R, LeMerrer M, et al. Nomenclature and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. *Am J Med Genet A* 2011;155A:943-68. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.33909>
8. Gat-Yablonski G, Yackobovitch-Gavan M, Phillip M. Nutrition and bone growth in pediatrics. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2009;38:565-86. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2009.07.001>
9. Spranger JW, Brill PW, Poznanski AK. Introduction. In: Spranger JW, Brill PW, Poznanski AK, eds. Bone dysplasias: an atlas of genetic disorders of skeletal development. 2nd ed. New York, USA: Oxford University Press, 2002: IX-XIV.
10. Horton WA, Hecht JT. The skeletal dysplasias-General considerations. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed. Philadelphia, USA: WB Saunders, 2007: 2869-2873.
11. Veeramani AK, Higgins P, Butler S, Donaldson M, Dougan E, Duncan R, et al. Diagnostic use of skeletal survey in suspected skeletal dysplasia. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2009;1:270-4. <http://dx.doi.org/10.4274/jcrpe.v1i6.270>
12. Turan S, Bereket A, Omar A, Berber M, Ozen A, Bekiroglu N. Upper segment/lower segment ratio and armspan-height difference in healthy Turkish children. *Acta Paediatr* 2005;94:407-13. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2005.tb01909.x>
13. Jones KL. Normal standards. In: Jones KL, ed. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. 6th ed.



- Philadelphia, USA: Elsevier Saunders, 2006: 835-863.
14. ACR-SPR practice guideline for skeletal surveys in children. Accessed on February 10, 2015, at: [http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/PGTS/guidelines/Skeletal\\_Surveys.pdf](http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/PGTS/guidelines/Skeletal_Surveys.pdf)
  15. Savarirayan R, Rimoin DL. Skeletal dysplasias. *Adv Pediatr* 2004;51:209-29.
  16. Alanay Y, Lachman RS. A review of the principles of radiological assessment of skeletal dysplasias. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2011;3:163-78. <http://dx.doi.org/10.4274/jcrpe.463>
  17. Parnell SE, Phillips GS. Neonatal skeletal dysplasias. *Pediatr Radiol* 2012;42(Suppl 1):S150-7. <http://dx.doi.org/10.1007/s00247-011-2176-2>
  18. Mackenzie WG, Shah SA, Takemitsu M. The cervical spine in skeletal dysplasia. In: Benzel EC, ed. *The Cervical Spine*. 5th ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2012: 408-8.
  19. Baujat G, Legeai-Mallet L, Finidori G, Cormier-Daire V, Le Merrer M. Achondroplasia. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22:3-18. <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2007.12.008>
  20. Krakow D, Lachman RS, Rimoin DL. Guidelines for the prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasias. *Genet Med* 2009;11:127-33. <http://dx.doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181971ccb>
  21. Schramm T, Gloning KP, Minderer S, Daumer-Haas C, Hörtnagel K, Nerlich A, et al. Prenatal sonographic diagnosis of skeletal dysplasias. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:160-70. <http://dx.doi.org/10.1002/uog.6359>
  22. Ulla M, Aiello H, Cobos MP, Orioli I, García-Mónaco R, Etchegaray A, et al. Prenatal diagnosis of skeletal dysplasias: contribution of three-dimensional computed tomography. *Fetal Diagn Ther* 2011;29:238-47. <http://dx.doi.org/10.1159/000322212>
  23. Turan S. İskelet displazileri. In: Kurtoglu S, ed. *Yenidoğan Dönemi Endokrin Hastalıkları*. 1st ed. İstanbul, Turkey: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti, 2011:613-26.
  24. Rimoin DL, Cohn D, Krakow D, Wilcox W, Lachman RS, Alanay Y. The skeletal dysplasias: clinical-molecular correlations. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1117:302-9. <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1402.072>
  25. Glazov EA, Zankl A, Donskoi M, Kenna TJ, Thomas GP, Clark GR, et al. Whole-exome re-sequencing in a family quartet identifies POPI mutations as the cause of a novel skeletal dysplasia. *PLoS Genet* 2011;7:e1002027. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pgen.1002027>
  26. Min BJ, Kim N, Chung T, Kim OH, Nishimura G, Chung CY, et al. Whole-exome sequencing identifies mutations of KIF22 in spondyloepimetaphyseal dysplasia with joint laxity, leptodactylic type. *Am J Hum Genet* 2011;89:760-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.10.015>
  27. Spranger JW, Brill PW, Poznanski AK. Achondroplasia. In: Spranger JW, Brill PW, Poznanski AK, eds. *Bone dysplasias: an atlas of genetic disorders of skeletal development*. 2nd ed. New York, USA: Oxford University Press, 2002: 83-9.
  28. Hertel NT, Eklöf O, Ivarsson S, Aronson S, Westphal O, Sipilä I, et al. Growth hormone treatment in 35 prepubertal children with achondroplasia: a five-year dose-response trial. *Acta Paediatr* 2005;94:1402-10. <http://dx.doi.org/10.1080/08035250510039982>
  29. Cappa M, Ubertini G, Colabianchi D, Fiori R, Cambiaso P. Non-conventional use of growth hormone therapy. *Acta Paediatr Suppl* 2006;95:9-13. <http://dx.doi.org/10.1080/08035320600649432>
  30. Horton WA, Hall JG, Hecht JT. Achondroplasia. *Lancet* 2007;370:162-72. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61090-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61090-3)
  31. Schiedel F, Rödl R. Lower limb lengthening in patients with disproportionate short stature with achondroplasia: a systematic review of the last 20 years. *Disabil Rehabil* 2012;34:982-7. <http://dx.doi.org/10.3109/09638288.2011.631677>
  32. Mazzanti L, Tamburrino F, Bergamaschi R, Scarano E, Montanari F, Torella M, et al. Developmental syndromes: growth hormone deficiency and treatment. *Endocr Dev* 2009;14:114-34. <http://dx.doi.org/10.1159/000207481>
  33. Spranger JW, Brill PW, Poznanski AK. Pseudoachondroplasia. In: Spranger JW, Brill PW, Poznanski AK, eds. *Bone dysplasias: an atlas of genetic disorders of skeletal development*. 2nd ed. New York, USA: Oxford University Press, 2002: 147-151.
  34. Spranger JW, Brill PW, Poznanski AK. Hypochondroplasia. In: Spranger JW, Brill PW, Poznanski AK, eds. *Bone dysplasias: an atlas of genetic disorders of skeletal development*. 2nd ed. New York, USA: Oxford University Press, 2002: 591-593.
  35. Rothenbuhler A, Linglart A, Piquard C, Bougnères P. A pilot study of discontinuous, insulin-like growth factor 1-dosing growth hormone treatment in young children with FGFR3 N540K-mutated hypochondroplasia. *J Pediatr* 2012;160:849-53. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.10.023>
  36. Spranger JW, Brill PW, Poznanski AK. Ellis-van Creveld syndrome. In: Spranger JW, Brill PW, Poznanski AK, eds. *Bone dysplasias: an atlas of genetic disorders of skeletal development*. 2nd ed. New York, USA: Oxford University Press, 2002: 130-5.
  37. Versteegh FG, Buma SA, Costin G, de Jong WC, Hennekam RC, EvC Working Party. Growth hormone analysis and treatment in Ellis-van Creveld syndrome. *Am J Med Genet A* 2007;143A:2113-21. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.31891>
  38. Spranger JW, Brill PW, Poznanski AK. Dyschondrosteosis. In: Spranger JW, Brill PW, Poznanski AK, eds. *Bone dysplasias: an atlas of genetic disorders of skeletal development*. 2nd ed. New York, USA: Oxford University Press, 2002: 336-8.
  39. Salmon-Musial AS, Rosilio M, David M, Huber C, Pichot E, Cormier-Daire V, Nicolino M. Clinical and radiological characteristics of 22 children with SHOX anomalies and familial short stature suggestive of Léri-Weill Dyschondrosteosis. *Horm Res Paediatr* 2011;76:178-85. <http://dx.doi.org/10.1159/000329359>
  40. Julier C, Nicolino M. Wolcott-Rallison syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2010; 5: 29. Doi: 10.1186/1750-1172-5-29. <http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-5-29>
  41. Garg A. Clinical review: Lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3313-25. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-1159>
  42. Spranger JW, Brill PW, Poznanski AK. Mandibuloacral dysplasia. In: Spranger JW, Brill PW, Poznanski AK, eds. *Bone dysplasias: an atlas of genetic disorders of skeletal development*. 2nd ed. New York, USA: Oxford University Press, 2002: 591-3.
  43. Noordam C, Dhir V, McNelis JC, Schlereth F, Hanley NA, Krone N, et al. Inactivating PAPSS2 mutations in a patient with premature pubarche. *N Engl J Med* 2009;360:2310-8. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0810489>
  44. Miyake N, Elcioglu NH, Iida A, Isguven P, Dai J, Murakami N, et al. PAPSS2 mutations cause autosomal recessive brachyolmia. *J Med Genet* 2012;49:533-8. <http://dx.doi.org/10.1136/jmedgenet-2012-101039>
  45. Spranger JW, Brill PW, Poznanski AK. Blomstrand chondrodysplasia. In: Spranger JW, Brill PW, Poznanski AK, eds. *Bone dysplasias: an atlas of genetic disorders of skeletal development*. 2nd ed. New York, USA: Oxford University Press, 2002: 28-9.
  46. Spranger JW, Brill PW, Poznanski AK. Albright hereditary osteodystrophy. In: Spranger JW, Brill PW, Poznanski AK, eds. *Bone dysplasias: an atlas of genetic disorders of skeletal development*. 2nd ed. New York, USA: Oxford University Press, 2002: 373-7.
  47. Mantovani G. Clinical review: Pseudohypoparathyroidism: diagnosis and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3020-30. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-1048>
  48. Spranger JW, Brill PW, Poznanski AK. Kenny-Caffey syndrome. In: Spranger JW, Brill PW, Poznanski AK, eds.

- Bone dysplasias: an atlas of genetic disorders of skeletal development. 2nd ed. New York, USA: Oxford University Press, 2002: 425-7.
49. **Minagawa M, Arakawa K, Takeuchi S, Minamitani K, Yasuda T, Niimi H.** Jansen-type metaphyseal chondrodysplasia: analysis of PTH/PTH-related protein receptor messenger RNA by the reverse transcriptase-polymerase chain method. *Endocr J* 1997;44:493-9. <http://dx.doi.org/10.1507/endocrj.44.493>
50. **Unger S, Scherer G, Superti-Furga A.** Campomelic dysplasia. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, eds. GeneReviews™ [Internet]. Seattle, USA: University of Washington, 1993-. (Accessed February 4, 2015, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1760/>)
51. **Spranger JW, Brill PW, Poznanski AK.** Campomelic dysplasia. In: Spranger JW, Brill PW, Poznanski AK, eds. Bone dysplasias: an atlas of genetic disorders of skeletal development. 2nd ed. New York, USA: Oxford University Press, 2002: 41-6.
52. **Cragun D, Hopkin RJ.** Cytochrome P450 Oxidoreductase Deficiency. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, eds. GeneReviews™ [Internet]. Seattle, USA: University of Washington, 1993-. (Accessed February 4, 2015, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1419>)
53. **Vilain E, Le Merrer M, Lecointre C, Desangles F, Kay MA, Maroteaux P, McCabe ER.** IMAGE, a new clinical association of intrauterine growth retardation, metaphyseal dysplasia, adrenal hypoplasia congenita, and genital anomalies. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4335-40. <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.84.12.6186>
54. **Arboleda VA, Lee H, Parnaik R, Fleming A, Banerjee A, Ferraz-de-Souza B, et al.** Mutations in the PCNA-binding domain of CDKN1C cause IMAGE syndrome. *Nat Genet* 2012;44:788-92. <http://dx.doi.org/10.1038/ng.2275>