



Bir ailenin 16 üyesinde otozomal dominant kalıtım gösteren gelişimsel kalça çıkığı

Autosomal dominant inheritance of congenital dislocation of the hip in 16 members of a family

Gülay CEYLANER,¹ Serdar CEYLANER,¹ Fulya ÜSTÜNKAN,² Muharrem İNAN³

¹İntergen Genetik Merkezi, ²Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
³Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

Genetik faktörlerin kalça çıkığı, asetabüler displazi ve gelişimsel kalça displazisi (GKD) üzerine etkileri uzun zamandır bilinmektedir. Bu yazıda, oldukça nadir bir durum olan tek gen kalıtımı gösteren GKD'li bir aile sunuldu. Hamile bir kadının pedigrisi analizi sırasında 16 aile ferdiinde GKD öyküsü olduğu öğrenildi. Pedigrisi analizi düşük penetranslı otozomal dominant kalıtım göstermesine karşın, GKD'li olgu sayısının yüksek olduğu (aile bireylerinin neredeyse üçte biri) ve sadece bir kuşak atladığı görüldü. Olguların üçü kliniğimizde değerlendirildi ve bu hastalara GKD tanısı kondu. Diğer 13 hastaya daha önce başka kliniklerde tanı konmuştu. Kalça çıkığı genellikle çok geç tespit edilmekle beraber, dört olguda tanı doğum sırasında konmuştu. Aile bireyleri ayrıntılı bir klinik mektup ile bilgilendirildi ve aileye her doğumu takiben değerlendirme önerildi.

Anahtar sözcükler: Kalça çıkığı, doğuştan/tanı/genetik; pedigrisi; polimorfizm, genetik.

The effect of genetic factors on hip dislocation, acetabular dysplasia, and developmental dysplasia of the hip (DDH) has long been recognized. In this report, we presented a large family that showed single gene inheritance for DDH. Pedigree analysis of a pregnant woman revealed a history of DDH in 16 members of the family. Although the pedigree showed autosomal dominant inheritance with reduced penetrance, the prevalence of DDH was considerably high, almost accounting for one-third of the family members, and skipping only one generation. Of 16 cases, three patients were diagnosed at our center. The remaining 13 patients were diagnosed at other centers. Dislocation was diagnosed very late in most of the family members, while four cases were diagnosed at birth. All family members were informed by a detailed clinical letter and recommended evaluation for DDH at every birth.

Key words: Hip dislocation, congenital/diagnosis/genetics; pedigree; polymorphism, genetic.

Gelişimsel kalça displazisi (GKD) asetabüler displaziden, redükte edilemeyen çıkıklara kadar geniş bir yelpazede kalça eklem patolojilerini kapsar. Her 1000 doğumda 1.5 ile 5 arasında bildirilmesine karşın, bu oran tanıda kullanılan yöntemlere ve değerlendirme zamanına göre değişebilir.^[1] Gelişimsel kalça displazisinde genetik faktörlerin rolü hala araştırılmaktadır. Etkilenen çocukların %60'ından fazlasında belirli bir risk faktörü yokken, geri kalan olgularda en az bir risk faktörü vardır. Birinci derece akrabalarda

GKD olması bu risk faktörlerinden biridir.^[2] Etkilenmiş ailelerde, başta anneler olmak üzere, ebeveyn ve kardeşlerde doğuştan kalça hastalığı sıklığının yüksek olması, çokfaktörlü kalıtımı göstermesi açısından önemlidir.^[3] Bu yazıda, oldukça nadir bir durum olan tek gen kalıtımı gösteren GKD'li bir aile sunuldu.

Olgu sunumu

Anormal üçlü test sonuçları nedeniyle polikliniğimize başvuran hamile bir kadının pedigrisi analizi sı-

rasında 16 aile ferinde GKD öyküsü olduğu öğrenildi. Bu olguların üçü kliniğimizde değerlendirildi ve bu hastalara GKD tanısı kondu. Hastalarda herhangi bir sistem anormalliği yoktu. Diğer 13 hastaya daha önce başka kliniklerde tanı konmuştu; bu hastalar kliniğimizde muayene edilmedi. Kalça çıkığı genellikle bazı aile bireylerinde çok geç tespit edilmekle beraber, dört olguda tanı doğum sırasında konmuştu.

Pedigri analizi düşük penetranslı otozomal dominant kalıtım göstermesine karşın (Şekil 1), GKD'li olgu sayısının yüksek olduğu (aile bireylerinin neredeyse üçte biri) ve sadece bir kuşak atladığı görüldü.

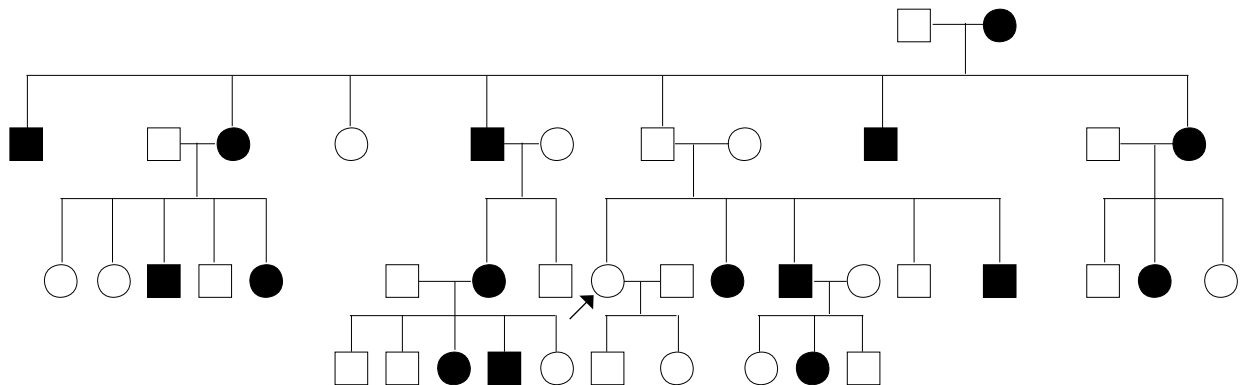
Ankara dışında bir köyde yaşamakta olan aile bireyleri ayrıntılı bir klinik mektup ile bilgilendirildi ve aileye her doğumu takiben değerlendirme önerildi. Aile bireylerine gönderilen ayrıntılı klinik yazıda, iki önemli konu üzerinde duruldu. Bunlardan ilki bu ailenin sunumu sayesinde kalça çıkığı olan olgularda olası genetik faktörlerin vurgulanması ile gelecek kuşaklarda erken tanı ve tedavi için önlem alınabileceği; ikincisi ise, bu ailenin, literatürdeki otozomal dominant geçişi destekleyen GKD'li en geniş aile olduğu ve aile bireyleri kabul ettiği takdirde, ilgili genetik bozukluğun bağlantı analizi ile ortaya konabileceği idi.

Tartışma

Belirli bir sendroma ait olmayan otozomal dominant kalımlı kalça çıkığı, tüm diğer otozomal dominant kalıtılan hastalıklarda olduğu gibi, tüm kuşaklara geçiş gösterebilir ve her kuşakta ortaya çıkabilir. Hastalık çocuklara %50 oranında, cinsiyet farkı olmaksızın aktarılır. Yapılan çalışmalarda GKD'li hastalarda pozitif aile öyküsü oranı %12-33 arasında bulunmuştur.^[4] Yüksek riskli ailelerin belirlenmesi, olguların erken tanı ve tedavisini sağlayacağı için önemlidir.

Genlerin ve kalımsal mekanizmaların nasıl işlediği tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenle, sunulan ailede olduğu gibi, yüksek sayıda hasta barındıran büyük aileler, gen lokalizasyonlarının belirlenmesi için gereken genetik bağlantı çalışmalarının yapılması için önemlidir. Carter ve Wilkinson^[5] GKD'den sorumlu iki genetik sistem olduğunu varsaymışlardır. Bunlardan birincisi poligeniktir ve asetabulum displazisi ile ilişkilidir; ikincisi ise muhtemelen dominanttır ve kaça eklemının çevresindeki kapsülü kontrol etmektedir. Bu varsayım ile uyumlu olarak Wynne-Davies,^[6] doğuştan kalça çıkığında iki etyolojik grup bildirmiştir. Birinci grupta asetabüler displazi vardır ve kalıtım çok sayıda gen sistemine bağlıdır. Bu displazi, geç tanı konan olguların büyük bir kısmından sorumludur. İkinci grupta ise eklem gevşekliliği vardır ve yenidoğan olgularının büyük bir kısmından bu durum sorumludur. Bu hastalarda genetik yatkınlık olmasına karşın, bilinmeyen dış etkenlerin de rolü olduğu düşünülmektedir.

Doğuştan kalça çıkığında otozomal dominant kalıtım ilk kez Boernfors ve ark.^[7] tarafından ortaya konmuştur. Horton ve ark.^[8] altı kuşaktan 16 erkek ve 16 kadının etkilendiği bir aileyi incelemişlerdir. Erkekten erkeğe geçişin örnekleriyle karşılaşan yazarlar, etkilenen 27 aile ferinde kalça çıkığını eklem gevşekliliği ile ilişkili bulmuşlar, beş olguda sadece eklem gevşekliliği saptamışlar; altı zorunlu heterozigot olguda hiçbir anormallik saptamamışlardır. Mabuchi ve ark.^[9] asetabüler displazinin otozomal dominant olarak kalıtım gösterdiği ve kalça osteoartritine yol açtığı büyük bir Japon ailesi bildirmişlerdir. Dört kuşaktan sekiz bireyde, ergenlik çağında kalça ağrısı olarak ortaya çıkan ve 60 yaşından önce ciddi osteoartrite yol açan asetabular displazi saptanmıştır.



Şekil 1. Pedigri otozomal dominant geçişi göstermektedir.

Sunduğumuz aile otozomal dominant kalıtlı sendromik olmayan kalça çıkığının nadir bir örneğidir. Penetransın çok yüksek olduğu ve sadece bir kuşak atladığı görülmüştür. Aile bireylerinin neredeyse üçte birinde olası bir genetik geçiş söz konusu idi. Kalça çıkığı çoğu aile bireyinde çok geç tespit edilmekle birlikte, dört olguda doğum sırasında ortaya çıkarılmıştı.

Aile bireylerine gönderilen ayrıntılı klinik yazıda, iki önemli konu üzerinde duruldu. Bunlardan ilki, bu ailenin sunumunun koruyucu hekimlik açısından büyük önem taşıdığı ve ailedeki kalça çıkığı olan olgularda olası genetik faktörlerin vurgulanması ile gelecek kuşaklarda erken tanı ve tedavi için önlem alınabileceği; ikincisi ise bu ailenin, literatürdeki otozomal dominant geçişi destekleyen GKD'li en geniş aile olduğu ve, aile bireyleri kabul ettiği takdirde, ilgili genetik bozukluğun linkage analiz ile ortaya konabileceği idi.

Kaynaklar

1. Bialik V, Bialik GM, Blazer S, Sujov P, Wiener F, Berant M. Developmental dysplasia of the hip: a new approach to incidence. *Pediatrics* 1999;103:93-9.
2. Screening for the detection of congenital dislocation of the hip. *Arch Dis Child* 1986;61:921-6.
3. Czeizel A, Szentpetery J, Tusnady G, Vizkelety T. Two family studies on congenital dislocation of the hip after early orthopaedic screening in Hungary. *J Med Genet* 1975;12:125-30.
4. Dezateux C, Godward S. Evaluating the national screening programme for congenital dislocation of the hip. *J Med Screen* 1995;2:200-6.
5. Carter C, Wilkinson J. Persistent joint laxity and congenital dislocation of the hip. *J Bone Joint Surg [Br]* 1964;46:40-5.
6. Wynne-Davies R. A family study of neonatal and late-diagnosis congenital dislocation of the hip. *J Med Genet* 1970;7:315-33.
7. Boernfors S, Palsson K, Skude G. Hereditary aspects of hip dysplasia in German shepherd dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1964;145:15-20.
8. Horton WA, Schimke RN, Kennedy J, DeSmet A. Autosomal dominant inheritance of congenital dislocation of the hip. *Am J Hum Genet* 1979;31:74A. [Abstract]
9. Mabuchi A, Nakamura S, Takatori Y, Ikegawa S. Familial osteoarthritis of the hip joint associated with acetabular dysplasia maps to chromosome 13q. *Am J Hum Genet* 2006;79:163-8.