

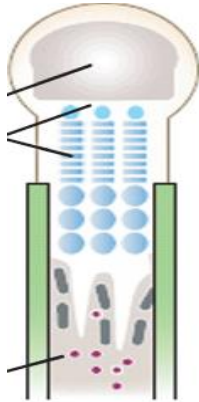
İskelet Displazileri

Prof Dr Rıza Madazlı
İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa Tıp
Fakültesi Kadın Doğum ABD

Genetik Hastalıklardır

- 436 genetik İ.D.
- 42 grup
- 364 gen belirlenmiş
- Otozomal dominant
- Otozomal resesif
- X-linked dominant, resesif

Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision.



- Yapısal protein
- Kollagen
- Osteoblast, Osteoklast Akt
- Büyüme, Morfogenetik Fak
 - ➔ Gen Mutasyonları /Delesyonlar
 - ➔ Iskelet Displazileri

Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders: 2015 Revision

Am J Med Genet Part A 167A:2869–2892.

Group/Name of Disorder	Inheritance	MIM No.	Locus or Gene	Protein
1. FGFR3 chondrodysplasia group				
Thanatophoric dysplasia type 1 (TD1)	AD	187600	FGFR3	FGFR3
Thanatophoric dysplasia type 2 (TD2)	AD	187601	FGFR3	FGFR3
Severe achondroplasia with developmental delay and acanthosis nigricans (SADDAN)	AD	187600	FGFR3	FGFR3
Achondroplasia	AD	100800	FGFR3	FGFR3
Hypochondroplasia	AD	146000	FGFR3	FGFR3
Camptodactyly, tall stature and hearing loss syndrome (CATSHL)	AD	610474	FGFR3	FGFR3
Hypochondroplasia-like dysplasia[s]	AD, SP			
See also group 33 for craniosynostoses syndromes linked to FGFR3 mutations, as well as LADD syndrome in group 41 for another FGFR3-related phenotype				
2. Type 2 collagen group				
Achondrogenesis type 2 (ACG2; Langer-Saldino)	AD	200610	COL2A1	Type 2 collagen
Platyspondylic dysplasia, Torrance type	AD	151210	COL2A1	Type 2 collagen
Hypochondrogenesis	AD	200610	COL2A1	Type 2 collagen
Spondyloepiphyseal dysplasia congenital (SEDC)	AD	183900	COL2A1	Type 2 collagen
Spondyloepimetaphyseal dysplasia (SEMD) Strudwick type	AD	184250	COL2A1	Type 2 collagen
Kniest dysplasia	AD	156550	COL2A1	Type 2 collagen
Spondyloperipheral dysplasia	AD	271700	COL2A1	Type 2 collagen
Mild SED with premature onset arthrosis	AD		COL2A1	Type 2 collagen
SED with metatarsal shortening (formerly Czech dysplasia)	AD	609162	COL2A1	Type 2 collagen
Stickler syndrome type 1	AD	108300	COL2A1	Type 2 collagen
3. Type 11 collagen group				
Stickler syndrome type 2	AD	604841	COL11A1	Type 11 collagen alpha-1 chain
Marshall syndrome	AD	154780	COL11A1	Type 11 collagen alpha-1 chain
Stickler syndrome type 3 (non-ocular)	AD	184840	COL11A2	Type 11 collagen alpha-2 chain
Fibrochondrogenesis	AR	228520	COL11A1	Type 11 collagen alpha-1 chain,
		614524	COL11A2	Type 11 collagen alpha-2 chain
Oto-spondylo-mega-epiphyseal dysplasia (OSMED), recessive type	AR	215150	COL11A2	Type 11 collagen alpha-2 chain
Oto-spondylo-mega-epiphyseal dysplasia (OSMED), dominant type (Weissenbacher-Zweymüller syndrome, Stickler syndrome type 3)	AD	277610	COL11A2	Type 11 collagen alpha-2 chain
See also Stickler syndrome type 1 in group 2				

• Aynı Mutasyon / Farklı Klinik Tablolar

• FGFR3 mutasyon

- Achondroplasia
- Hypochondroplasia
- Thanatophoric dysplasia

• COL1A1 ve A2 mutasyon

- Osteogenesis imperfecta
- Achondrogenesis
- Hypochondrogenesis

• Aynı Hastalık / Farklı Mutasyonlar

• Achondrogenesis

- COL2A1 de nova mutasyon <%1 rekürens
- TRIP11 homozigot mutasyon (otozomal resesif %25 rekürens)

• Gen Mutasyon / Farklı Sistem etkilenme

- SSS (Thanatophoric dysplasia -Kortikal Gelişim Bozuklukları), KVS vb

- Sıklık

- 2.4 - 4.5 / 10,000 doğum
- 21 / 30 000 doğum (CTF, Prof Dr Beyhan Tüysüz)

I. Aile Hikayesi

- Ailede var
- Kendi doğurmuş
➔ İndeks vaka adı konmuş / Neyi aradığımızı biliyoruz

II. Mevcut gebelikte İskelet sorunu

- Öldürücü

- Terminasyon
- Adının Konulması

- Yaşamla Bağdaşır

- Doğum planlanması
- Doğum sonrası yönetim
- Tedavi seçenekleri

Prenatal Tanı

- %50-60 Antenatal belirti verir

- Ekip

- Perinatalog
- Genetik
- Radyolog
- Patolog

I. USG

- Belirleme % 85-95
- Kesin Tanı %40-55
- NT ↑
- 18-22 GH
- NonLetal Geç Bulgu (>28 GH)

II. 3D-4D USG

III. fMRI

IV. fCT

Genetik

- **Next-generation sequencing (NGS)**

- **Maternal kanda cffDNA**

- Achondroplasia
- Thanatophoric dysplasia
- Apert syndrome
- Bazı sendromlar
- Diğerleri

- **Whole Genome Sequencing**

- **Whole Exome Sequencing**

- **Hedeflenmiş Paneller**



Yaklaşım

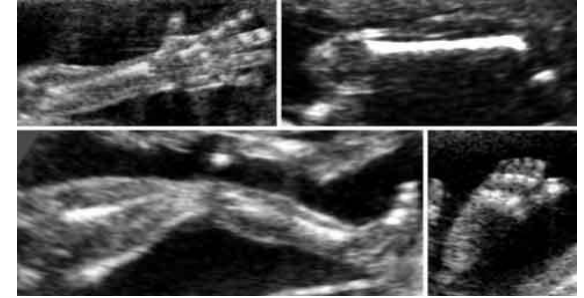
1. Uzun kemiklerin değerlendirilmesi
2. Eller ve ayaklar
3. Baş ve yüz
4. Göğüs kafesi



5. Omurga
6. Diğer kemikler
7. Polihidramnios, NIHF
8. Diğer sistem anomalileri

1. Ekstremiteler – Uzun Kemikler

- Uzun kemikler bakılmalı
 - 3 kemik / Üst ekstremité
 - 3 kemik / Alt ekstremité



Kısalık Tip	Ayırıcı Tanı
Rizomeli	Achondroplasia Chondrodysplasia punctata Diastrophic dysplasia Thanatophoric dysplasia Kısa femur
Mesomelia	Ellis-van Creveld syndrome Mesomelic dysplasia
Mikromelia	Achondrogenesis Atelosteogenesis Diastrophic dysplasia Fibrochondrogenesis Kniest dysplasia SRPD (I, III) Osteogenesis imperfecta (II)

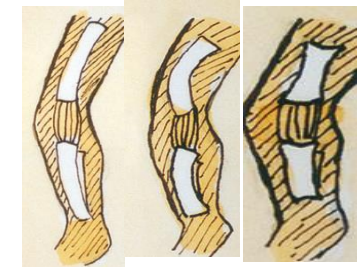
- Rizomeli / Proksimal
- Mesomeli / Orta
- Akromeli / Distal
- Mikromeli / Ekstremité



Rizo



Meso



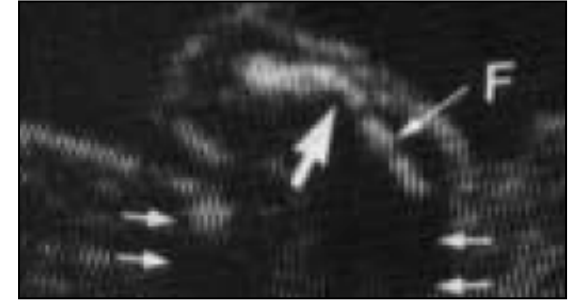
Mikro

Mineralizasyon (Ekojenite)



- Hipominerilizasyon
 - Achondrogenesis
 - Hypophosphatasia
 - Osteogenesis imperfecta
- Hiperminerilizasyon
 - Osteopetrosis

Kırıklar



- Osteogenesis İmperfecta

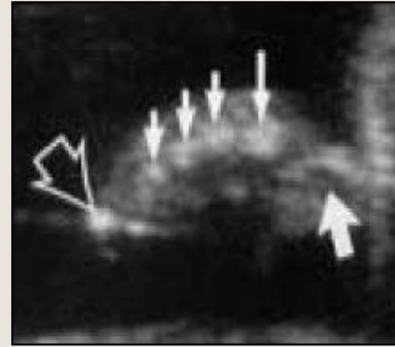
Eğim (Bowling)



- Thanatophoric dysplasia
- Campomelic dysplasia
- Osteogenesis imperfecta
- Achondrogenesis

2. Eller / Ayaklar

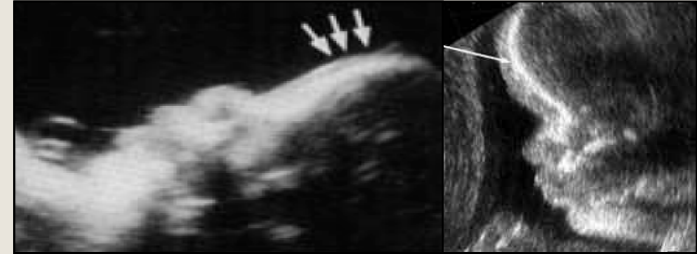
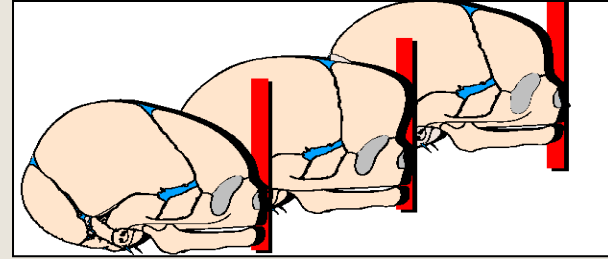
- **Polidaktili**
 - Asphyxiating thoracic dystrophy (Jeune syndrome)
 - Short-rib-polydactyly syndrome
 - Chondroectodermal dysplasia
- **Sindaktili**
 - Apert's syndrome
 - Jarcho-Levin syndrome
 - Robert's syndrome
- **Talipes**
 - Campomelic dysplasia
 - Diastrophic dysplasia
 - Osteogenesis imperfecta



3. Kafa

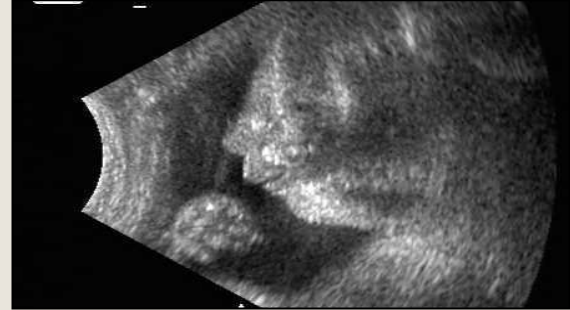
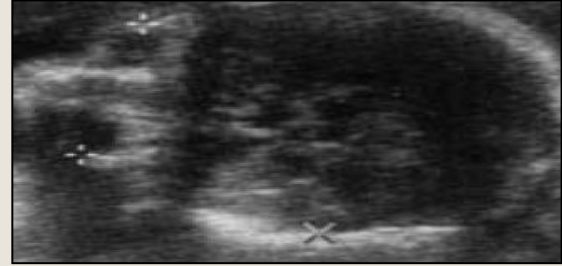
Baş Şekli

- Frontal bossing
 - Thanatophoric dysplasia
 - Osteogenesis imperfecta
- Cloverleaf skull
 - Homozygous achondroplasia
 - Thanatophoric dysplasia
- Craniosynostosis
 - Carpenter's syndrome
 - Hypophosphatasia
 - Acrocephalosyndactyly
 - Crouzon – Aperts



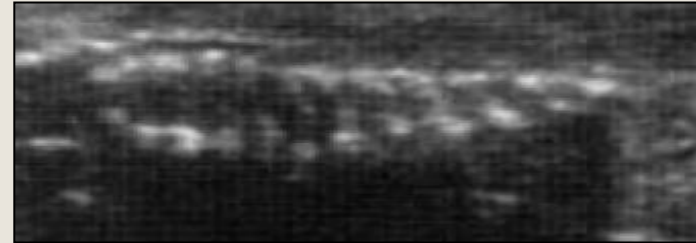
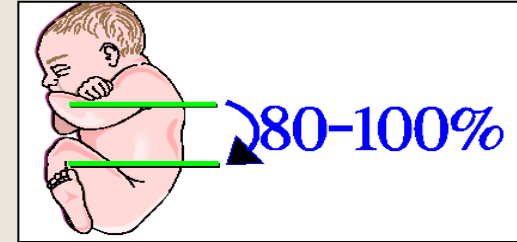
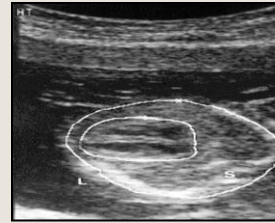
Yüz

- Göz
 - Hipo ve hipertelorizim (Üçler Kuralı)
- Mikro-retrognati
- Yarık dudak, damak
- Kulaklar



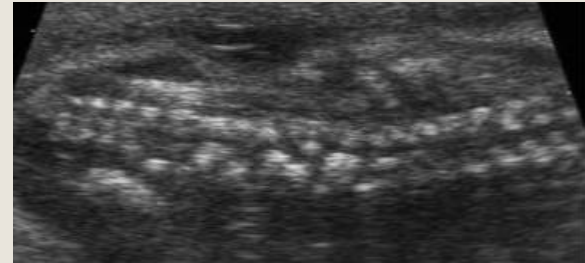
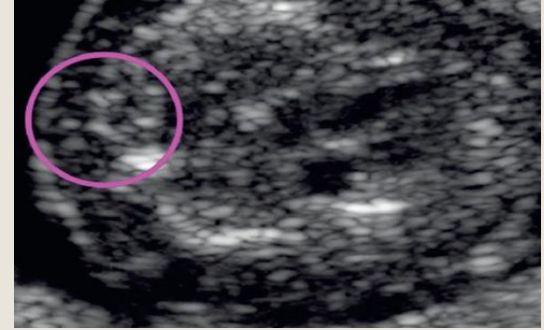
4. Göğüs

- GÇ / AÇ ➔ % 80-100
- Lethal İskelet Displazi / < % 60
- Dar thoraks
 - Achondrogenesis
 - Hypophosphatasia
 - Campomelic dysplasia
 - Chondroectodermal dysplasia
 - Osteogenesis imperfecta
 - Short-rib polidaktili
 - Asphyxiating thoracic dysplasia



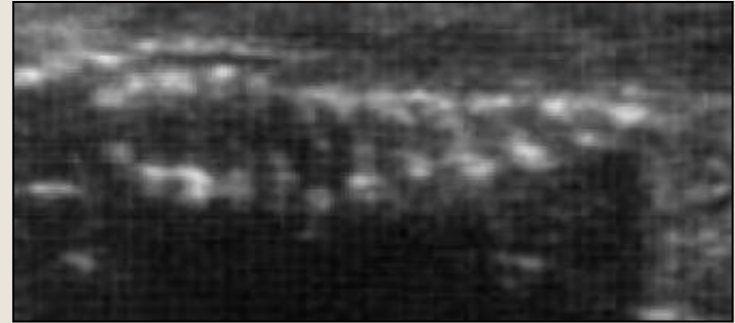
5. Omurga

- Platyspondyly – Omurganın düzleşmesi
 - Thanatophoric dysplasia
 - Achondroplasia
- Hipominerelizasyon – Achondrogenesis
- Hemivertebral –
- Kyphosis
- Scoliosis



6. Diğer Kemikler

- Scapula
 - Campomelic dysplasia
- Klavikula
 - Kısa / Cleidocranial dysplasia
- Kaburga
 - Kısa / SRPS
 - Sayı / 11 çift- Campomelic dysplasia, Cleidocranial dysplasia, Trisomy 18
- İliac kemikler



7. Diğer Anomaliler

- **Polihidramnios**
 - Thanatophoric dysplasia
 - Achondroplasia
 - Chondrodysplasia punctata
 - Short-rib-polydactyly syndrome
 - Achondrogenesis
- **NIHF**
- **Diğer Sistemler – Kalp, Böbrek, SSS**
- **Fetal Hareketler**

Lethal Displaziler

- Göğüs Çevresi / Abdomen Çevresi oranı ≤ 0.6
- Femur Uzunluğu / Abdomen Çevresi oranı ≤ 0.16
- Erken başlangıç
- Ağır mikromeli, bowing, kırıklar
- Polihidramnios

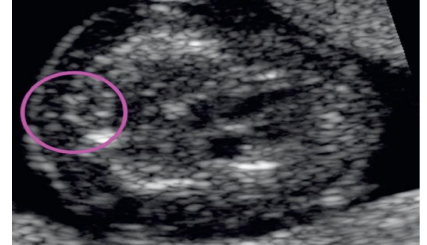
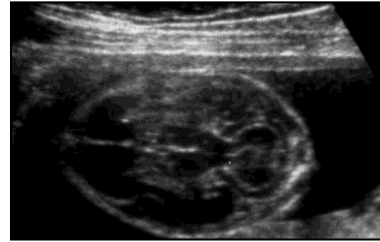
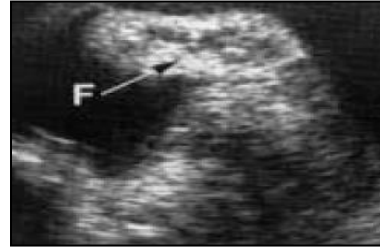
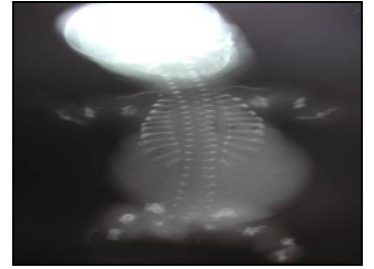
Postnatal

- Ekip
 - Perinatolog
 - Genetisyen
 - Patalog
- Fizik muayene
- Radyografi
- Histolji / Otopsi
- Kromozom / Spesifik sitogenetik çalışmalar
- DNA saklanması
- Cilt biyopsi – kollegen çalışmaları
- Biyokimyasal - Enzimatik çalışmalar

- **ÖRNEKLER**

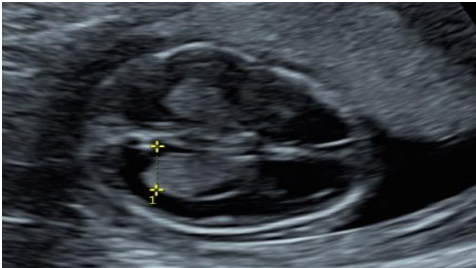
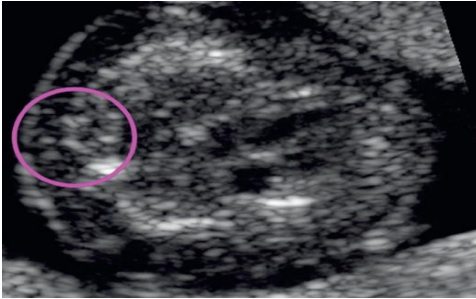
Achondrogenesis

	Tip 1	Tip2
Uzun Kemik	<%30	Değişken
Kırık	Nadir	?
El ve Ayak	Kısa	
Toraks	Dar, kısa, kaburga kırık	?, Kaburga kırık yok
Skull	Makrocrania	
Omurga	Ossf.yok	Ossf.yok
Mineralizasyon	Kafa, omurga hipominera.	Kafa normal, Omurga hipo
Gen Mutasyon	DTDST OR	COL2A1 OD
Diğer	Hidrops, Polihidramn	



USG

- Ağır mikromeli
- Kırık yok
- Dar kısa thoraks Kafa büyük, ossifikasyon normal
- Vertebra ossifikasyon yok



MAKROSKOPİ

- Basık burun, kafa şiş
- Ekstremiteler çok kısa-MİKROMELİ
- Boyun kısa, abdomen şiş, toraks kısmen küçük

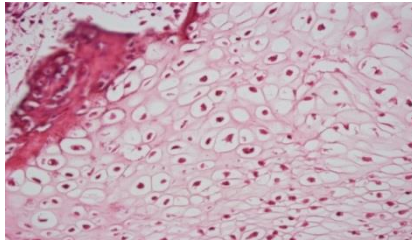
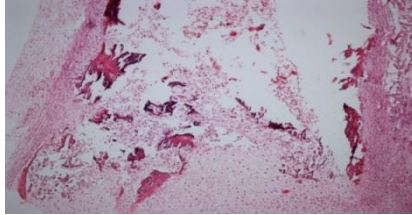
RADYOLOJİ

- Toraks küçük, fıçı şeklinde kostalar kısa- fraktür yok
- İliak kemikler karakteristik balta şeklinde, iskium ve pubiste kalsifikasyon yok
- Uzun kemikler kısa, yay şeklinde, metafizler-çanak şeklinde geniş
- Vertebralar ossifiye değil



MİKROSKOPİ

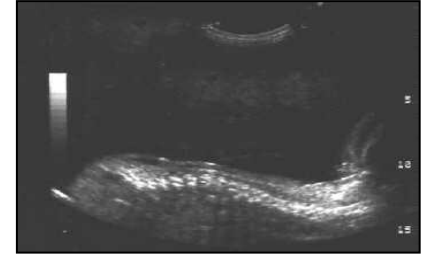
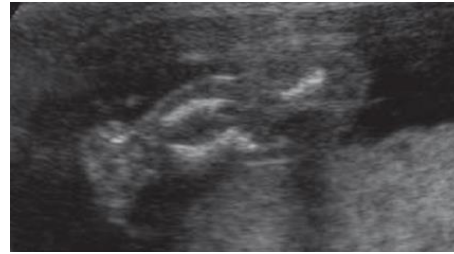
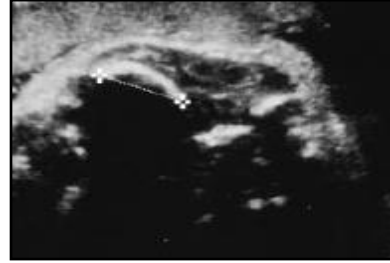
- Büyüme plağı disorganize
- Transformasyon zonu- hipertrofik-kondrositler primer ve sekonder trabeküllere uzanır
- Kemik trabekülleri kalın- düzensiz
- Epifizyal kondrositler-dilate lakünler-balon hücreler



- **TANI:**
Achondrogenesis
TİP II

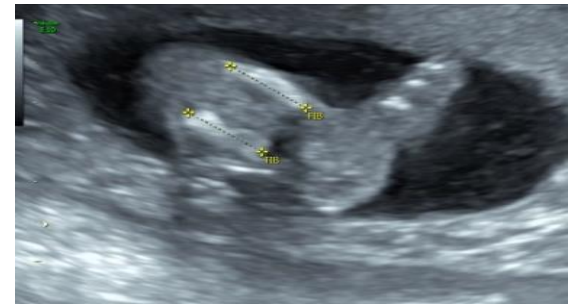
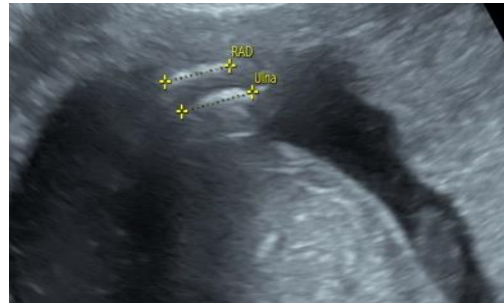
Thanatophoric Displasia

Uzun Kemik	%30-80 / Rizomelik / Mikromelik Eğimli “ telephone receiver”
Kırık	Yok
El ve Ayak	Kısa
Toraks	Kısa rib, Dar değil
Skull	Cloverleaf skull, frontal bossing
Omurga	Platyspondly
Mineralizasyon	Omurga azalmış
Gen Mutasyon	FGFR3 OD
Diğer	Polihidramnios



USG

- Ağır mikromeli
- Femur eğik
- Kırık yok
- Dar kısa thoraks
- Frontal bossing



MAKROSKOPİ

- Mikromeli
- Mikrognati, düşük kulak, basık burun,
- toraks dar,
- karın şiş,



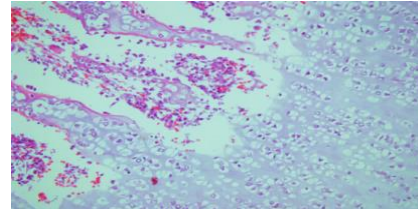
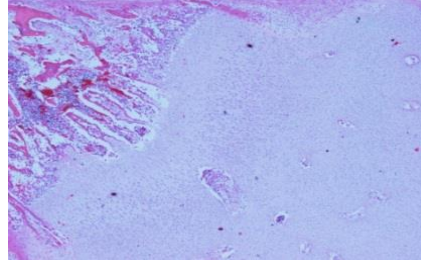
RADYOLOJİ

- Ossifikasyon bütün kemiklerde var
- Vertebral korpuslar düz-platispondili
- Toraks dar, Kostalar kısa
- İliak kanatlar kısa, pubik ve iskiak kemikler kısa geniş,
- uzun tubuler kemikler kısa-metafizler geniş, medial lateral çıkıntıları var-telefon ahizesi görünüm?



MİKROSKOPİ

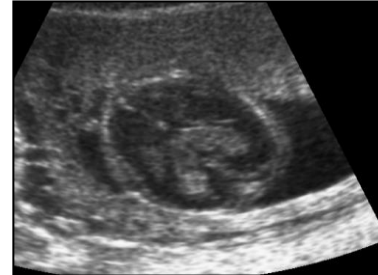
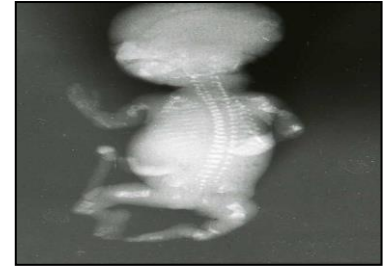
- Resting kıkırdak
- Belirgin enkondral ossifikasyon, kondrositlerde minimal hipertrofi, proliferasyon-zayıf kartilaginöz kolumnlarda azalma
- İrregüler kemik formasyonu-kısa-geniş-düzensiz kemik trabekülleri



- **TANI:**
Thanatophoric
Displasia

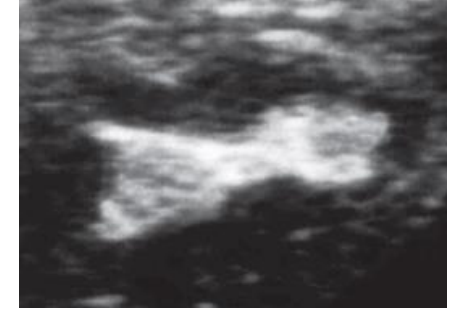
Osteogenesis Imperfecta

	Tip 1 (Hafif)	Tip2 (Letal)	Tip 3 (Ağır)
Uzun Kemik	Normal	%30-80	%80-100, Progresif
Kırık	Nadir	Multiple	Multiple
El ve Ayak	Kısa	Kısa	Kısa
Toraks	?	Dar,kısa	Dar,kısa
Skull		Hipomi nerilaz	Hipomi nerilaz
Omurga		Platyspod	
Minerali zasyon	Kafa 3.trm	Kafa hipo	Kafa hipo
Gen Mutasyon	COL1A1 COL1A2 OD	COL1A1 COL1A2 OD, OR	COL1A1 COL1A2 OD,OR
Diğer	Mavi sklera	Mavi sklera	Mavi sklera



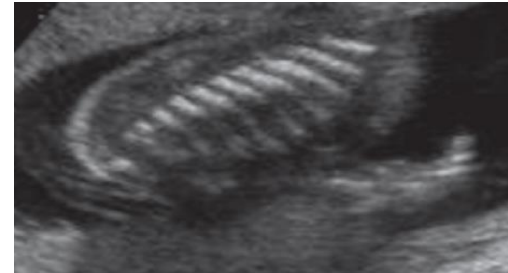
Hypophosphatasia

Uzun Kemik	<%30
Kırık	Nadir
El ve Ayak	Kısa
Toraks	Dar, kısa rib
Skull	Hipomineralizasyon
Omurga	Hipomineralizasyon
Mineralizasyon	Kafa, omurga, yamalı
Gen Mutasyon	ALPL OR
Diğer	Polihidramnios



Short Rib Polidaktili Sendromu

Uzun Kemik	<%30
Kırık	Yok
El ve Ayak	Polidaktili
Toraks	Dar, kısa rib
Skull	Normal
Omurga	Normal
Mineralizasyon	Normal
Gen Mutasyon	DYNC2H1 OR
Diğer	Kardiak, GU anomali



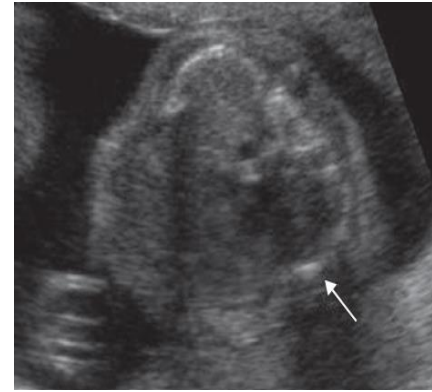
Atelosteogenesis

Uzun Kemik	<%30
Kırık	Belirgin değil
El ve Ayak	Kısa deformite
Toraks	Dar, kısa rib
Skull	Düz, Fasial cleft
Omurga	Normal
Mineralizasyon	Azalmış
Gen Mutasyon	FLNB OD
Diğer	



Asphyxiating Thoracic Dystrophy (Jeune)

Uzun Kemik	%30-80 / Mikromelik
Kırık	Yok
El ve Ayak	Polidaktili
Toraks	Dar, Uzun, Kısa rib
Skull	Yarık dudak
Omurga	Normal
Mineralizasyon	Normal
Gen Mutasyon	DYNC2H1 OR
Diğer	Uriner sist anomali



Greenberg Dysplasia

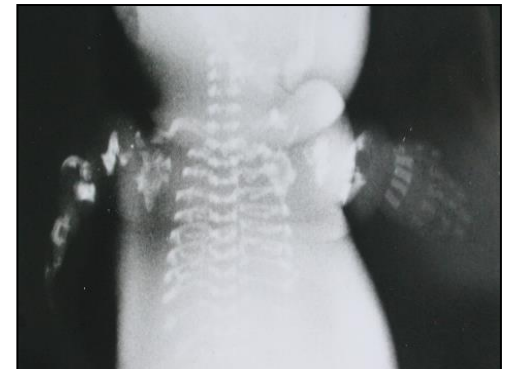
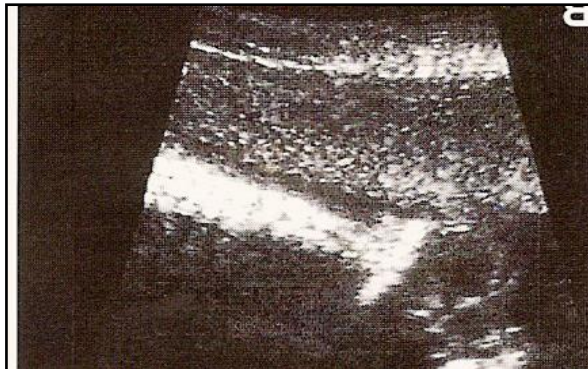
SHORT COMMUNICATION

Prenat Diagn 2001; **21**: 65–67.

Detailed ultrasonographic findings in Greenberg dysplasia

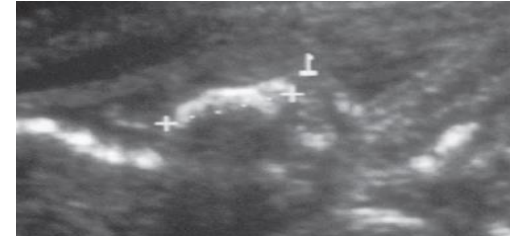
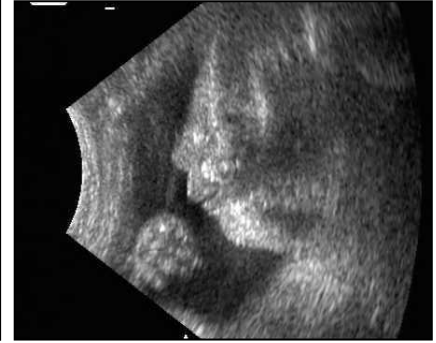
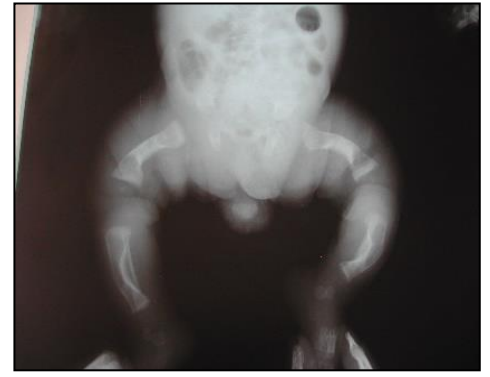
Riza Madazli*, Figen Aksoy, Vildan Ocak and Turgay Atasü

- Mikromelia
- Dar thoraks
- Güveyeniği görünümü



Campomelic Displasia

Uzun Kemik	%30-80 /Rizomelik / Mikromelik Eğimli (bowed) uzun kemikler
Kırık	Yok
El ve Ayak	Talipes
Toraks	Hipoplastik skapula
Skull	Mikrognati
Omurga	Normal
Mineralizasyon	Normal
Gen Mutasyon	SOX9 OD
Diğer	Diğer sistem anomali Polihidramnios



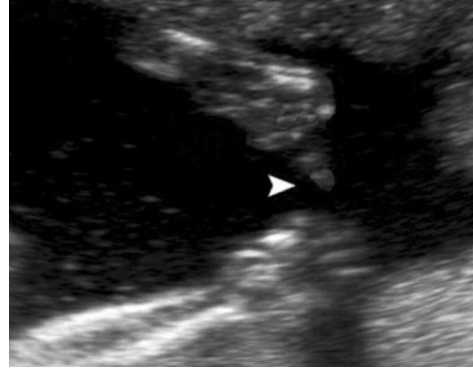
Achondroplasia

	Heterozigot	Homozigot
Uzun Kemik	Rizomelik (>24 gh)	Ağır Rizo- mikromeli
Kırık	Yok	Yok
El ve Ayak	Parmaklar eşit uzunluk	Kısa
Toraks	Normal	Dar
Skull	Frontal bossing, burun kökü basık	Frontal bossing, burun kökü basık
Omurga	Normal	Normal
Minerali zasyon	Normal	Normal
Gen Mutasyon	FGFR3 OD	FGFR3 OD
Diğer	Polihidramn	Polihidramn



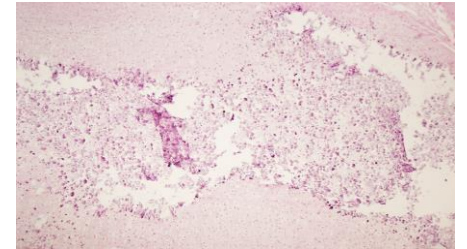
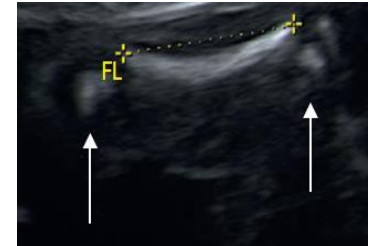
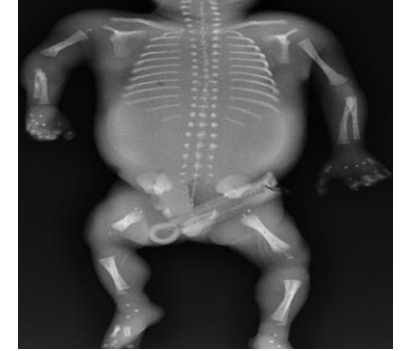
Diastrophic Dysplasia

Uzun Kemik	%30-80 / Rizomelik
Kırık	Yok
El ve Ayak	Talipes, deformiteler
Toraks	Normal
Skull	Mikrognati, YD
Omurga	Kifo-skolyoz
Mineralizasyon	Azalmış
Gen Mutasyon	DTDS1 OR
Diğer	Uriner sist anomali



Chondrodysplasia Punctata

Uzun Kemik	%30-80 / Rizomelik Epifizel ossifikasyon
Kırık	Yok
El ve Ayak	Normal
Toraks	Normal
Skull	Mikrognati, mikrosefali
Omurga	Kifo-skolyoz, perivertebral ossifikasyon
Mineralizasyon	Normal
Gen Mutasyon	PEX7 OR
Diğer	Mental retardasyon



CHOPS Sendromu

Kognitif, Kalp, Obezite, Pulmoner, İskelet

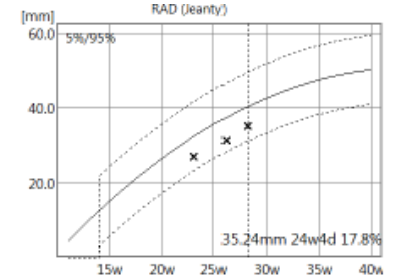
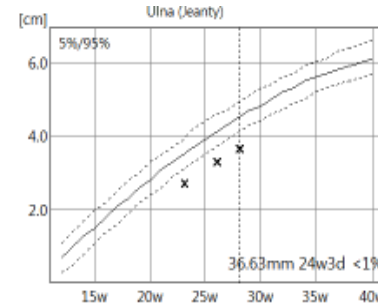
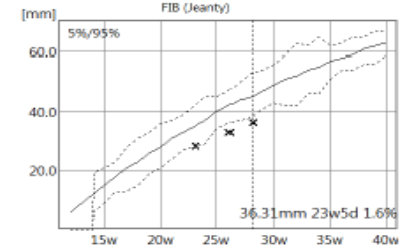
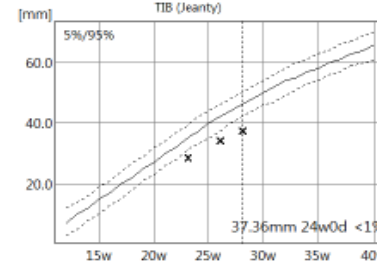
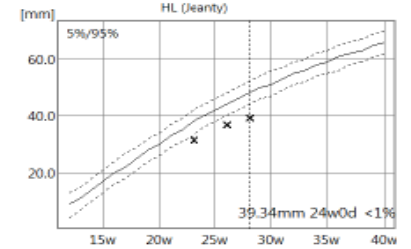
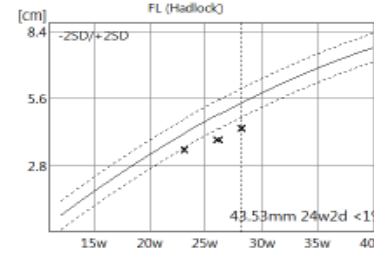
- >18 gh bütün uzun kemikler kısa
- Karyotip, mikroarray normal
- Whole Exome Sequencing (WES)
(Tüm Ekzom Dizileneme)

Sonuç (HGVS) , Açıklama ve Değerlendirme (ACMG 2015)

POZİTİF SONUÇ

Patojenik bir varyant saptanmıştır(AFF4, c.772C>T p.(Arg258Trp).

AFF4 geninde heterozigot patojenik bir varyant saptanmıştır. Bu sonuç, otozomal dominant CHOPS sendromunun (kognitif bozukluk, kaba laşiyes, kalp defekti, obezite, pulmoner tutulum, kısa boy ve iskelet displazisi) genetik tanısı ile uyumludur. Hastaya genetik danışmanlık verilmesi önerilir.





Teşekkürler