

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI

İSKELET SİSTEMİNİN GENETİK HASTALIKLARI İLE
İLİŞKİLİ GENLERDE PATOJEN/OLASI PATOJEN VE
KLİNİK ÖNEMİ BELİRSİZ VARYANT SAPTANAN
HASTALARIN RETROSPEKTİF ANALİZİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. EZGİ URTEKİN

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi GÜLSÜM KAYHAN
Prof. Dr. E. FERDA PERÇİN

ANKARA
Eylül 2023

TEŞEKKÜR

Öncelikle hem asistanlık dönemimde deneyimleri ve bilgi birikimleriyle bana kattıkları, hem de tez dönemimdeki emekleri için danışmanlığımı yapmış olan Dr. Öğr. Üyesi Gülsüm Kayhan'a ve emekli olan değerli hocam Prof. Dr. Ferda E. Perçin'e en içten teşekkürlerimi sunarım. Bu süreçte önemli katkıları ve geri bildirimleriyle bana yardımcı olan tez izlem kurumunda bulunan değerli hocalarım Prof. Dr. Aysun Bideci ve Prof. Dr. Zerrin Yılmaz Çelik'e çok teşekkür ederim.

Ayrıca uzmanlık eğitimimizi en iyi şekilde tamamlamamız için tüm bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşan, her ihtiyacımızda yanımızda olan değerli hocalarım Prof. Dr. Meral Yirmibeş Karaoğuz, Prof. Dr. Mehmet Ali Ergün ve Prof. Dr. Esra Tuğ'a teşekkürü bir borç bilirim. 4 yıllık asistanlık dönemimde çalışma fırsatı bulduğum Uzm. Dr. Abdullah, Uzm. Dr. Hakan, Uzm. Dr. Ayşe, Uzm. Dr. Elvin, Uzm. Dr. Özge, Dr. Lale, Dr. Burçe, Dr. Tilbe, Dr. Yusuf, Dr. Esra, Dr. Hilal, Dr. Ekin, Dr. Tarık, Dr. Fatih ve Dr. Demet'e hem kıymetli arkadaşlıkları hem de bilgi paylaşımları için teşekkür ederim. Son olarak her zaman yanımda olan annem, babam ve tüm aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfalar

Kısaltmalar	x
Genlerin Açık İsimleri	xx
Tablolar Dizini	xlili
Şekiller Dizini	xlvi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İskelet Sisteminin Elemanları ve Fonksiyonu	3
2.2. Kollajenler ve Görevleri	5
2.3. İskelet Sisteminin Gelişimi	6
2.4. İskelet Sisteminin Gelişimindeki Sinyal Yolakları	9
2.4.1. HH sinyal yolağı	9
2.4.2. PTHrP yolağı	10
2.4.3. NOTCH sinyal yolağı	11
2.4.4. WNT sinyal yolağı	12
2.4.5. FGF Sinyal Yolağı	14
2.4.6. TGFβ ve BMP sinyal yolakları	15
2.4.7. Transkripsiyon faktörleri	17

2.4.7.1. SOX9	17
2.4.7.2. RUNX2	18
2.4.7.3. OSX	19
2.5. İskelet Sisteminin Genetik Hastalıklarının Tanım ve Sıklığı	19
2.6. İskelet Sisteminin Genetik Hastalıklarının Sınıflandırılması	20
2.7. Çalışmaya Dahil Edilen Grupların Nozoloji’deki Alt Başlıkları	22
2.7.1. Grup 1: FGFR3 kondrodisplazi	24
2.7.2. Grup 2: Tip II kollajen	25
2.7.3. Grup 3: Tip XI kollajen	27
2.7.4. Grup 4: Sülfasyon bozuklukları	29
2.7.5. Grup 5: Multipl eklem çıkıkları ile karakterize displaziler	32
2.7.6. Grup 6: Filamin grubu ve ilişkili hastalıklar	32
2.7.7. Grup 7: Proteoglikan kor proteinleri hastalıkları grubu	35
2.7.8. Grup 8: TRPV4 grubu	36

2.7.9. Kemiklerin etkilenmiş bölgelerine (metafiz, diyafiz, epifiz, spondilo) göre sınıflandırılmış gruplar (grup 9, 11-14)	37
2.7.9.1. Grup 9: Multipl epifizyel displazi (MED) ve psödoakondroplazi	38
2.7.9.2. Grup 11: Metafizyel displaziler	39
2.7.9.3. Grup 12: Spondilometafizyel displaziler (SMD)	40
2.7.9.4. Grup 13: Spondilo-epi-(meta)-fizyel displaziler (SE(M)D)	41
2.7.9.5. Grup 14: Ağır spondilodisplastik displaziler	43
2.7.10. Grup 10: Silya veya siliyer sinyal yollarındaki anormalliklere bağlı iskelet hastalıkları	44
2.7.11. Ekstremitelerin etkilenmiş bölgesine göre (rizomelik, mezomelik, akromelik) göre sınıflandırılmış gruplar (grup 15, 16, 17)	49
2.7.11.1. Grup 15: Mezomelik ve rizomezomelik displaziler	49
2.7.11.2. Grup 16: Akromezomelik displaziler	51
2.7.11.3. Grup 17: Akromelik displaziler	52
2.7.12. Grup 18: Brakidaktili (izole)	53

2.7.13. Grup 20: Eğrilmiş kemik (bent bone) displazileri	55
2.7.14. Grup 21: Primordial ileri derecede boy kısalığı (dwarfism) ve ince kemik displazisi	56
2.7.15. Grup 23: Kondrodisplazi punktata (CDP)	58
2.7.16. Sklerozan kemik hastalıkları ile karakterize gruplar (Grup 24, 25)	59
2.7.16.1. Grup 24: Osteopetrozis ve ilişkili osteoklast hastalıkları	60
2.7.16.2. Grup 25: Osteosklerotik Hastalıklar	62
2.7.17. Grup 26: Osteogenezis imperfekta (OI) ve kırılğan kemik	64
2.7.18. Grup 27: Kemik mineralizasyon hastalıkları	66
2.7.19. Grup 28: Paratiroid hormon sinyal yolağının iskelet hastalıkları	68
2.7.20. Grup 29: Osteolizis grubu	69
2.7.21. Grup 30: İskelet bileşenlerinin gelişiminde organizasyon bozukluğu	70
2.7.22. Grup 33: Kleidokraniyal displazi ve ilişkili hastalıklar	71
2.7.23. Grup 34: Kraniyosinostozis görülebilen sendromlar	72

2.7.24. Grup 35: Kraniofasyal dizostozisler	74
2.7.25. Grup 36: Vertebral ve kostal dizostozisler	76
2.7.26. Grup 37: Patellar dizostozisler	78
2.7.27. Grup 38: Ekstremitte hipoplazisi-redüksiyon defektleri	78
2.7.28. Grup 39: Ek bulgularla birlikte olan ve olmayan split el/ayak malformasyonu	81
2.7.29. Grup 40: Polidaktili-sindaktili-trifalangizm	82
2.7.30. Grup 41: Eklem oluşumundaki defektler ve sinostozlar	85
2.8. Etiyolojinin Belirlenmesinde Kullanılan Tanısal Yöntemler	85
2.8.1. Klinik yöntemler	85
2.8.1.1. Tıbbi öykü ve aile öyküsü	86
2.8.1.2. Fizik muayene	87
2.8.2. Radyolojik yöntemler	92
2.8.3. Moleküler yöntemler	93
3. GEREÇ ve YÖNTEM	95
3.1. Hasta Seçimi	95

3.2. Çalışmaya Dahil Edilen Hasta Grubuna Tanı İçin	98
Uygulanmış Olan Moleküler Tetkikler ve Analiz Yöntemleri	
3.2.1. Moleküler genetik yöntemler ve verilerin analizi	98
3.2.1.1. Moleküler genetik tetkikler için kullanılacak	98
DNA'nın izolasyonu	
3.2.1.2. Sanger dizi analizi	99
3.2.1.3. NGS panel analizi	100
3.2.1.3.1. Kütüphane hazırlığı ve okuma	100
3.2.1.3.2. Biyoinformatik analiz	101
3.2.1.4. WES analizi	101
3.2.1.4.1. WES verilerinin oluşturulması	101
3.2.1.4.2. WES verilerinin analizi	102
3.2.1.5. WES ve panel analizi için kullanılan filtreleme	103
3.2.1.6. Önceliklendirilen varyantların patojenite	104
sınıflandırması	
3.3. Hastalara Ait Klinik Verilerin Elde Edilmesi ve	105
İşlenmesi	
3.4. Hasta Bulgularının Literatür ile Karşılaştırılması	107

3.5. Klinik Önemi Belirsiz Varyantların Yeniden Analizi	107
4. BULGULAR	108
4.1. Genel Hasta Bilgileri	108
4.2. Hastaların Klinik Bilgileri	111
4.3. Klinik Önemi Belirsiz Varyantların Yeniden Yorumlanması	160
5. TARTIŞMA	163
5.1. Genotip-Fenotip Korelasyonları	166
5.1.1. Grup 1: FGFR3 kondrodisplazi	166
5.1.2. Grup 2: Tip II kollajen hastalıkları	169
5.1.3. Grup 3: Tip XI kollajen	176
5.1.4. Grup 4: Sülfasyon bozuklukları	178
5.1.5. Grup 5: Multipl eklem çıkıkları ile karakterize displaziler	181
5.1.6. Grup 7: Proteoglikan kor proteinleri hastalıkları	183
5.1.7. Grup 9: Multipl epifizyel displazi (MED) ve psödoakondroplazi	185
5.1.8. Grup 11: Metafizyel displaziler	187

5.1.9. Grup 15: Mezmelik ve rizomezomelik displaziler	190
5.1.10. Grup 17: Akromelik displaziler	193
5.1.11. Grup 21: Primordial ileri derecede boy kısılığı (dwarfism) ve ince kemik displazisi	198
5.1.12. Grup 23: Kondrodisplazi punktata (CDP)	200
5.1.13. Grup 24: Osteopetrozis ve ilişkili osteoklast hastalıkları	201
5.1.14. Grup 26: Osteogenezis imperfekta (OI) ve kırılğan kemik	203
5.1.15. Grup 34: Kraniyosinostozis görülebilen sendromlar	207
5.1.16. Grup 38: Ekstremitte hipoplazisi-redüksiyon defektleri grubundaki hasta bilgileri	215
5.2. Çalışmanın Önemi ve Kısıtlılıkları	216
6. SONUÇLAR	217
7. KAYNAKLAR	219
8. ÖZET	256
9. SUMMARY	257
10. ÖZGEÇMİŞ	259

11. EKLER	260
11.1. EK-1: Hastalarda Kullanılan Moleküler Yöntemler ve Paneller için Analiz Edilen Genler (Tablo 80 ve Tablo 81)	260
11.2. EK-2: Olgu rapor formu	263
11.3. EK-3: Etik kurul onayı	264
11.4. EK-4: Muayene dosyası	267

KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Kısaltmalar	Açıklamalar
ACCES	Aplazia kutis konjentia ve ektrodaktili sendromu
ACG1A	Akondrojenesis tip 1A
ACG1B	Akondrojenesis tip 1B
ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics, Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Koleji
AD	Akromikrik displazi
AHO	Albright herediter osteodistrofi
AMP	Adenozin monofosfat
AO1	Atelosteogenezis tip 1
AO2	Atelosteogenezis tip 2
AO3	Atelosteogenezis tip 3
AP	Anteroposterior
ARO	Otozomal resesif osteopetrozis
AS	Alt segment
ASPED	Angel-shaped phalango-epiphyseal dysplasia

ATD	Asfiksiyan torasik displazi
BAM	Binary alignment map
BCL	Binary base call, Temel çağrılar
BED	Browser extensible data
BH	Büyüme hormonu
BT	Bilgisayarlı tomografi
BWA	Burrows–Wheeler aligner
CAGSSS	Katarakt, büyüme hormonu eksikliği, sensöryal nöropati, sensörinöral işitme kaybı ve iskelet displazisi
cAMP	3', 5'-adenosine monophosphate
CATSHL	Kamptodaktili, uzun boy ve işitme kaybı
CDP	Kondrodisplazi punktata
CES	Clinical exome sequencing, klinik ekzom dizileme
CHILD	İktiyoziform nevüs ve ekstremitte defektleri ile birlikte konjenital hemidisplazi
CNP	C-type natriuretic peptide
CODAS	Serebral, oküler, dental, auriküler ve iskelet anomalileri
COLF1	Fibrillar collagen C-terminal domain

CSL/ RBPJk	C promoter-binding factor 1, suppressor of hirless and lag1
D4ST1	Dermatan-4-sülfotransferaz-1
DAG	Diacylglycerol
DHH	Desert hedgehog
DLL	Delta-like
DNA	Deoxyribonucleic acid
DTD	Diastrofik displazi
DVL	Disheveled
DY	Düzeltilmiş yaş
ECM	Ekstrasellüler matriks
eIF6	Eukaryotic initiation factor 6
EKO	Ekokardiyogram
EMR	Erken membran rüptürü
ER	Endoplazmik retikulum
FACIT	Fibril-associated collagens with interrupted triple
FATCO	Fibular aplazi, tibial kampomeli ve oligosindaktili
FGF	Fibroblast growth factor
FGFR	Fibroblast growth factor receptor

FMD	Frontometafizyel displazi
FOP	Fibrodisplazi ossifikans progressiva
FRS2 α	FGFR substrate 2 α
FZD	Frizzled
GAG	Glukozaminoglikan
GATK	Genome analysis toolkit
GD	Geleofizik displazi
GDF	Growth differentiation factor
GLI	Glioma-associated oncogene homolog
GLI3R	GLI 3 repressor
GRB2	Growth factor receptor-bound protein 2
GSK3 β	Glycogen synthase kinase 3 β
GTP	Guanosine-5'-triphosphate
HES	Hairy enhancer of split
HEY	Hes related with YRPW motif
Hg19	Human genome 19
HH	Hedgehog
HPO	Human phenotype ontology

HPRD	Human Protein Reference Database
IAO	(Intermediate) otozomal osteopetrozis
IGV	Integrative genomics viewer
IHH	Indian hedgehog
IP3	1,4,5-inositol triphosphate
IUGR	Intrauterin büyüme geriliği
JAG	Jagged
JNK	Jun kinase
KMP	Kardiyomiyopati
KY	Kemik yaşı
LADD	Akrimal-auriküler-dental-dijital sendrom
LRP	Lipoprotein-related protein
LV	Sol ventrikü
LWD	Leri-Weill diskondrosteozis
MAML1	Mastermind-like 1
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
MED	Multipl epifizyel displazi
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme

MY	Mitral yetmezlik
NC1	Non-collagenous domain
NCBI	National center for biotechnology information
NGS	Next generation sequencing
NICD	Notch intracellular domain
NMD	Nonsense-mediated mRNA decay
NOF	Non ossifiye fibrom
NRP-B	Neuropilin
NT	Nukal translusensi
OAR	Otp/aristaless/rax
OC	Osteoma cutis
OCD	Osteokondritis dissekans
OD	Otozomal dominant
ODCD	Odontokondrodisplazi 1
OFD	Orofasyodijital sendrom
OI	Osteogenezis imperfekta
OMIM	Online Mendelian inheritance in man
OPD1	Otopalatodijital sendrom tip 1

OPD2	Otopalatodijital sendrom tip 2
OSMED	Otospondilomegaepifizyel displazi
PA	Pulmoner arter
PAP	Fosfoadenozin fosfat
PAPS	3'-fosfoadenozin 5'-fosfosülfat
PAPSS	PAPS sentaz
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PEDF	Pigment-epithelium derived factor
PFO	Patent foramen ovale
PHP-Ia, -Ib, -Ic	Psödohipoparatiroidizm Ia, Ib ve Ic
PI3K	Phosphoinositide 3-kinase
PKA	Protein kinaz A
PKC	Protein kinaz C
PLC	Fosfolipaz C β
PLC γ	Phospholipase γ
PMID	PubMed reference number
POH	Progresif osseöz heteroplazi
PPHP	Psödopsödohipoparatiroidizm

PS	Pulmoner stenoza
PTCH	Protein patched homolog
PTH	Parathyroid hormone
PTHrP	Parathyroid hormone-related protein
PY	Pulmoner yetmezlik
RDS	Respiratuvar distres sendromu
ROR	Receptor tyrosine kinase-like orphan receptors
R-SMADS	Receptor-regulated SMAD
SADDAN	Severe achondroplasia with developmental delay and acanthosis nigricans
SAM	Sequence alignment map
SAMS	Short stature, auditory canal atresia, mandibular hypoplasia, skeletal abnormalities
SED	Stanescu tip spondiloepifizyel displazi
SEDC	Spondiloepifizyel displazi konjenita
SEMD	Spondilo-epi-(meta)-fizyel displaziler
SEMD	Spondiloepimetafizyel displazi
SHFLD	Split el-ayak malformasyonu ve uzun kemik defektleri

SHH	Sonic hedgehog
SLC	Solute carrier family
SMD	Spondilometafizyel displaziler
SMO	Smoothened
SNİK	Sensörinöral işitme kaybı
SNP	Tek nükleotid değişiklikleri
SOPH	Short stature, optic nerve atrophy, and Pelger-Huet anomaly
SPENCD	Spondiloenkondrodisplazi
SRPS	Short-rib polydactyly syndrome
TAK1	TGF β activated kinase
TAR	Trombositopeni-radius yokluğu
TB5	TGF β -binding protein-like domain 5
TGF β	Transforming growth factor-beta
TKS	Tirozin kinaz substrat
TOD	Terminal osseöz displazi
TRIC-B	Trimeric intracellular cation-selective channel B
TSH	Tiroit stimulan hormon
TY	Triküspit yetmezliği

TY	Takvim yaşı
ÜS	Üst segment
USG	Ultrasonografi
UPD	Uniparental dizomi
VarAFT	Variant annotation and filter tool
VCF	Variant calling format
VUS	Variant of uncertain significance, klinik önemi belirsiz varyant
VWC	Von Willebrand factor type C domain
WES	Whole Exome Sequencing, tüm ekzom sekanslama
WMS	Weill-Marchesani sendromu
WNT	Wingless and int-1
XLD	X'e bağlı dominant
XLR	X'e bağlı recessive
YD	Yenidoğan

GENLERİN AÇIK İSİMLERİ

Bu çalışmada adı geçen genlerin açık isimleri aşağıda sunulmuştur.

Genler	Açık isimleri
<i>ACAN</i>	Aggrecan
<i>ACP5</i>	Acid phosphatase 5, tartrate resistant
<i>ACTB</i>	Actin beta
<i>ACTG1</i>	Actin gamma 1
<i>ACVR1</i>	Activin A receptor type 1
<i>ADAMTS10</i>	ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 10
<i>ADAMTS17</i>	ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 17
<i>ADAMTSL2</i>	ADAMTS like 2
<i>AFF3</i>	ALF transcription elongation factor 3
<i>AGPS</i>	Alkylglycerone phosphate synthase
<i>AIFM1</i>	Apoptosis inducing factor mitochondria associated 1
<i>ALG9</i>	ALG9 alpha-1,2-mannosyltransferase
<i>ALPL</i>	Alkaline phosphatase, liver
<i>ALX1</i>	Aristaless-like homeobox 1
<i>ALX3</i>	Aristaless-like homeobox 3
<i>ALX4</i>	Aristaless-like homeobox 4
<i>AMER1</i>	APC membrane recruitment protein 1

<i>ANAPC1</i>	Anaphase promoting complex subunit 1
<i>ANKH</i>	ANKH inorganic pyrophosphate transport regulator
<i>ANO5</i>	Anoctamin 5
<i>ARHGAP25</i>	Rho gtpase activating protein 25
<i>ARHGAP31</i>	Rho gtpase activating protein 31
<i>ARSE</i>	Arylsulfatase E
<i>ASAH1</i>	N-acylsphingosine amidohydrolase 1
<i>ASXL1</i>	ASXL transcriptional regulator 1
<i>ATP6V0A2</i>	Atpase H ⁺ transporting V0 subunit a2
<i>ATR</i>	ATR serine/threonine kinase
<i>B3GALT6</i>	Beta-1,3-galactosyltransferase 6
<i>B3GAT3</i>	Beta-1,3-glucuronyltransferase 3
<i>B4GALT7</i>	Beta-1,4-galactosyltransferase 7
<i>BANF1</i>	Barrier-to-autointegration factor 1
<i>BCL11B</i>	BAF chromatin remodeling complex subunit
<i>BGN</i>	Biglycan
<i>BHLHA9</i>	Basic helix-loop-helix family member a9
<i>BMP1</i>	Bone morphogenetic protein 1
<i>BMPER</i>	Bone morphogenetic protein-binding endothelial regulator protein
<i>BMPR1B</i>	Bone morphogenetic protein receptor type 1B
<i>BNIP1</i>	Bcl2/adenovirus e1b 19-kd protein-interacting protein 1
<i>CA2</i>	Carbonic anhydrase 2

<i>CANT1</i>	Calcium activated nucleotidase 1
<i>CASR</i>	Calcium sensing receptor
<i>CBFB</i>	Core-binding factor subunit beta
<i>CC2D2A</i>	Coiled-coil and C2 domain containing 2A
<i>CCDC134</i>	Coiled-coil domain containing 134
<i>CCDC8</i>	Coiled-coil domain containing 8
<i>CDC45</i>	Cell division cycle 45
<i>CDC6</i>	Cell division cycle 6
<i>CDC73</i>	Cell division cycle 73
<i>CDH3</i>	Cadherin 3
<i>CDKN1C</i>	Cyclin dependent kinase inhibitor 1C
<i>CDT1</i>	Chromatin licensing and DNA replication factor 1
<i>CENPE</i>	Centromere protein E
<i>CEP120</i>	Centrosomal protein 120
<i>CEP152</i>	Centrosomal protein 152
<i>CEP290</i>	Centrosomal protein 290
<i>CFAP410</i>	Cilia and flagella associated protein 410
<i>CHST11</i>	Carbohydrate sulfotransferase 11
<i>CHST14</i>	Carbohydrate sulfotransferase 14
<i>CHST3</i>	Carbohydrate sulfotransferase 3
<i>CILK1</i>	Ciliogenesis associated kinase 1
<i>CKAP2L</i>	Cytoskeleton associated protein 2 like
<i>CLCN5</i>	Chloride voltage-gated channel 5

<i>CLCN7</i>	Chloride voltage-gated channel 7
<i>COG1</i>	Component of oligomeric golgi complex 1
<i>COG4</i>	Component of oligomeric golgi complex 4
<i>COL10A1</i>	Collagen type X alpha 1 chain
<i>COL11A1</i>	Collagen type XI alpha 1 chain
<i>COL11A2</i>	Collagen type XI alpha 2 chain
<i>COL1A1</i>	Collagen type I alpha 1 chain
<i>COL1A2</i>	Collagen type I alpha 2 chain
<i>COL27A1</i>	Collagen type XXVII alpha 1 chain
<i>COL2A1</i>	Collagen type II alpha 1 chain
<i>COL9A1</i>	Collagen type IX alpha 1 chain
<i>COL9A2</i>	Collagen type IX alpha 2 chain
<i>COL9A3</i>	Collagen type IX alpha 3 chain
<i>COLEC10</i>	Collectin subfamily member 10
<i>COLEC11</i>	Collectin subfamily member 11
<i>COMP</i>	Cartilage oligomeric matrix protein
<i>COPB2</i>	Coatomer protein complex, subunit beta-2
<i>CREB3L1</i>	Camp responsive element binding protein 3 like 1
<i>CRIPT</i>	Cysteine-rich pdz domain-binding protein
<i>CRTAP</i>	Cartilage associated protein
<i>CSF1R</i>	Colony stimulating factor 1 receptor
<i>CSGALNACT1</i>	Chondroitin sulfate N-acetylgalactosaminyltransferase 1
<i>CSPP1</i>	Centrosome and spindle pole associated protein 1

<i>CTSK</i>	Cathepsin K
<i>CUL7</i>	Cullin 7
<i>CYP26B1</i>	Cytochrome P450 family 26 subfamily B member 1
<i>CYP27B1</i>	Cytochrome P450 family 27 subfamily B member 1
<i>CYP2R1</i>	Cytochrome P450 family 2 subfamily R member 1
<i>CYP3A4</i>	Cytochrome P450 family 3 subfamily A member 4
<i>DDR2</i>	Discoidin domain receptor tyrosine kinase 2
<i>DDRGK1</i>	DDRGK domain containing 1
<i>DDX58</i>	Dexd/H-box helicase 58
<i>DHCR24</i>	24-dehydrocholesterol reductase
<i>DHODH</i>	Dihydroorotate dehydrogenase
<i>DLL3</i>	Delta like canonical Notch ligand 3
<i>DLL4</i>	Delta like canonical Notch ligand 4
<i>DLX3</i>	Distal-less homeobox 3
<i>DLX5</i>	Distal-less homeobox 5
<i>DLX6</i>	Distal-less homeobox 6
<i>DMP1</i>	Dentin matrix acidic phosphoprotein 1
<i>DNA2</i>	DNA replication helicase/nuclease 2
<i>DNAJC21</i>	Dnaj/hsp40 homolog, subfamily c, member 21
<i>DOCK6</i>	Dedicator of cytokinesis 6
<i>DONSON</i>	Downstream neighbor of son
<i>DSE</i>	Dermatan sulfate epimerase
<i>DVL1</i>	Dishevelled 1

<i>DVL3</i>	Dishevelled 3
<i>DYM</i>	Dymeclin
<i>DYNC2H1</i>	Dynein cytoplasmic 2 heavy chain 1
<i>DYNC2LI1</i>	Dynein cytoplasmic 2 light intermediate chain 1
<i>EBP</i>	Emopamil-binding protein
<i>EDN1</i>	Endothelin 1
<i>EDNRA</i>	Endothelin receptor type A
<i>EFL1</i>	Elongation factor like gtpase 1
<i>EFNB1</i>	Ephrin B1
<i>EFTUD2</i>	Elongation factor Tu GTP binding domain containing 2
<i>EIF2AK3</i>	Eukaryotic translation initiation factor 2 alpha kinase 3
<i>EIF4A3</i>	Eukaryotic translation initiation factor 4A3
<i>ELMO2</i>	Engulfment and cell motility 2
<i>EN1</i>	Engrailed 1
<i>ENPP1</i>	Ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1
<i>EOGT</i>	EGF domain specific O-linked N-acetylglucosamine transferase
<i>EPS15L1</i>	Eps15-like protein 1
<i>ERF</i>	ETS2 repressor factor
<i>ESCO2</i>	Establishment of sister chromatid cohesion N-acetyltransferase 2
<i>EVC (EVC1)</i>	Evc ciliary complex subunit 1
<i>EVC2</i>	Evc ciliary complex subunit 2

<i>EXOC6B</i>	Exocyst complex component 6B
<i>EXT1</i>	Exostosin glycosyltransferase 1
<i>EXT2</i>	Exostosin glycosyltransferase 2
<i>EXTL3</i>	Exostosin like glycosyltransferase 3
<i>FAM111A</i>	Family with sequence similarity 111, member a
<i>FAM20C</i>	Family with sequence similarity 20, member c
<i>FAM58A</i>	Family with sequence similarity 58, member a
<i>FAR1</i>	Fatty acyl-coa reductase 1
<i>FBLN1</i>	Fibulin 1
<i>FBN1</i>	Fibrillin 1
<i>FERMT3</i>	FERM domain containing kindlin 3
<i>FGD1</i>	FYVE, rhogef and PH domain containing 1
<i>FGF16</i>	Fibroblast growth factor 16
<i>FGF23</i>	Fibroblast growth factor 23
<i>FGF9</i>	Fibroblast growth factor 9
<i>FGFR1</i>	Fibroblast growth factor receptor 1
<i>FGFR2</i>	Fibroblast growth factor receptor 2
<i>FGFR3</i>	Fibroblast growth factor receptor 3
<i>FIG4</i>	FIG4 phosphoinositide 5-phosphatase
<i>FKBP10</i>	Fk506-binding protein 10
<i>FLNA</i>	Filamin A
<i>FLNB</i>	Filamin B
<i>FMN1</i>	Formin 1

<i>FN1</i>	Fibronectin 1
<i>FUZ</i>	Fuzzy planar cell polarity protein
<i>FZD2</i>	Frizzled class receptor 2
<i>GALNT3</i>	Polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 3
<i>GCM2</i>	Glial cells missing transcription factor 2
<i>GDF3</i>	Growth differentiation factor 3
<i>GDF5</i>	Growth differentiation factor 5
<i>GDF6</i>	Growth differentiation factor 6
<i>GIN2</i>	GIN complex subunit 2
<i>GJA1</i>	Gap junction protein alpha 1
<i>GLI1</i>	GLI family zinc finger 1
<i>GLI2</i>	GLI family zinc finger 2
<i>GLI3</i>	GLI family zinc finger 3
<i>GMNN</i>	Geminin DNA replication inhibitor
<i>GNAI3</i>	G protein subunit alpha i3
<i>GNAS</i>	G protein subunit alpha S
<i>GNPAT</i>	Glyceronephosphate O-acyltransferase
<i>GNPNAT1</i>	Glucosamine-phosphate N-acetyltransferase 1
<i>GORAB</i>	Golgin, RAB6 interacting
<i>GPX4</i>	Glutathione peroxidase 4
<i>GREM1</i>	Gremlin 1, DAN family BMP antagonist
<i>GRK2</i>	G protein-coupled receptor kinase 2
<i>HAAO</i>	3-hydroxyanthranilate 3,4-dioxygenase

<i>HDAC8</i>	Histone deacetylase 8
<i>HES7</i>	Hes family bhlh transcription factor 7
<i>HHAT</i>	Hedgehog acyltransferase
<i>HNRNPK</i>	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K
<i>HOXA11</i>	Homeobox A11
<i>HOXD</i>	Homeobox D cluster
<i>HOXD13</i>	Homeobox D13
<i>HPGD</i>	15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase
<i>HRAS</i>	Hras proto-oncogene, gtpase
<i>HS2ST1</i>	Heparan sulfate 2-O-sulfotransferase 1
<i>HSPA9</i>	Heat shock protein family A (Hsp70) member 9
<i>HSPG2</i>	Heparan sulfate proteoglycan 2
<i>ID4</i>	Inhibitor of DNA binding 4
<i>IDH1</i>	Isocitrate dehydrogenase (NADP(+)) 1
<i>IDH2</i>	Isocitrate dehydrogenase (NADP(+)) 2
<i>IFIH1</i>	Interferon induced with helicase C domain 1
<i>IFITM5</i>	Interferon induced transmembrane protein 5
<i>IFT122</i>	Intraflagellar transport 122
<i>IFT140</i>	Intraflagellar transport 140
<i>IFT172</i>	Intraflagellar transport 172
<i>IFT43</i>	Intraflagellar transport 43
<i>IFT52</i>	Intraflagellar transport 52
<i>IFT80</i>	Intraflagellar transport 80

<i>IFT81</i>	Intraflagellar transport 81
<i>IKBKG</i>	Inhibitor of nuclear factor kappa B kinase regulatory subunit gamma
<i>IL11RA</i>	Interleukin 11 receptor subunit alpha
<i>IL6ST</i>	Interleukin 6 cytokine family signal transducer
<i>IMPAD1</i> (<i>BPNT2</i>)	Inositol monophosphatase domain-containing protein 1
<i>INPPL1</i>	Inositol polyphosphate phosphatase like 1
<i>INTU</i>	Inturned planar cell polarity protein
<i>KAT6B</i>	Lysine acetyltransferase 6B
<i>KCNJ2</i>	Potassium inwardly rectifying channel subfamily J member 2
<i>KDELRL2</i>	KDEL endoplasmic reticulum protein retention receptor 2
<i>KIF22</i>	Kinesin family member 22
<i>KIF7</i>	Kinesin family member 7
<i>KL</i>	Klotho
<i>KYNU</i>	Kynureninase
<i>LAF4 (AFF3)</i>	Lymphoid nuclear protein related to af4
<i>LAMA5</i>	Laminin subunit alpha 5
<i>LARS2</i>	Leucyl-trna synthetase 2, mitochondrial
<i>LBR</i>	Lamin B receptor
<i>LEMD3</i>	LEM domain-containing protein 3
<i>LEPRE1 (P3H1)</i>	Leucine proline-enriched proteoglycan 1

<i>LFNG</i>	LFNG O-fucosylpeptide 3-beta-N-acetylglucosaminyltransferase
<i>LIFR</i>	Leukemia inhibitory factor receptor
<i>LMBR1</i>	Limb development membrane protein 1
<i>LMNA</i>	Lamin A/C
<i>LMX1B</i>	LIM homeobox transcription factor 1 beta
<i>LONP1</i>	Lon peptidase 1, mitochondrial
<i>LRP4</i>	LDL receptor related protein 4
<i>LRP5</i>	LDL receptor related protein 5
<i>LRRK1</i>	Leucine rich repeat kinase 1
<i>LTBP1</i>	Latent transforming growth factor beta binding protein 1
<i>LTBP2</i>	Latent transforming growth factor beta binding protein 2
<i>LTBP3</i>	Latent transforming growth factor beta binding protein 3
<i>MAB21L2</i>	Mab-21 like 2
<i>MAFB</i>	MAF bzip transcription factor B
<i>MAP2K1</i>	Mitogen-activated protein kinase kinase 1
<i>MAP3K20</i>	Mitogen-activated protein kinase kinase kinase 20
<i>MAP3K7</i>	Mitogen-activated protein kinase kinase kinase 7
<i>MAPKAPK5</i>	MAPK activated protein kinase 5
<i>MASP1</i>	Mannan-binding lectin serine protease 1
<i>MATN3</i>	Matrilin 3
<i>MBTPS1</i>	Membrane bound transcription factor peptidase, site 1
<i>MBTPS2</i>	Membrane bound transcription factor peptidase, site 2

<i>MCM3</i>	Minichromosome maintenance complex component 3
<i>MCM5</i>	Minichromosome maintenance complex component 5
<i>MCM7</i>	Minichromosome maintenance complex component 7
<i>MECOM</i>	MDS1 and EVI1 complex locus
<i>MEF2</i>	Myocyte enhancer factor 2
<i>MEGF8</i>	Multiple EGF like domains 8
<i>MEOX1</i>	Mesenchyme homeobox 1
<i>MESD</i>	Mesoderm development LRP chaperone
<i>MESP2</i>	Mesoderm posterior bhlh transcription factor 2
<i>MET</i>	MET proto-oncogene, receptor tyrosine kinase
<i>MGP</i>	Matrix Gla protein
<i>MID1</i>	Midline 1
<i>MIR140</i>	Microrna 140
<i>MKS1</i>	MKS transition zone complex subunit 1
<i>MMP13</i>	Matrix metallopeptidase 13
<i>MMP14</i>	Matrix metallopeptidase 14
<i>MMP2</i>	Matrix metallopeptidase 2
<i>MMP9</i>	Matrix metallopeptidase 9
<i>MNX1</i>	Motor neuron and pancreas homeobox 1
<i>MSX2</i>	Msh homeobox 2
<i>MTAP</i>	Methylthioadenosine phosphorylase
<i>MTX2</i>	Metaxin 2
<i>MYH3</i>	Myosin heavy chain 3

<i>MYO18B</i>	Myosin XVIIIIB
<i>NADSYN1</i>	NAD synthetase 1
<i>NANS</i>	N-acetylneuraminate synthase
<i>NBAS</i>	NBAS subunit of NRZ tethering complex
<i>NEK1</i>	NIMA related kinase 1
<i>NEPRO</i>	Nucleolus and neural progenitor protein
<i>NF1</i>	Neurofibromin 1
<i>NIPBL</i>	NIPBL cohesin loading factor
<i>NKX3-2</i>	NK3 homeobox 2
<i>NMNAT1</i>	Nicotinamide nucleotide adenylyltransferase 1
<i>NOG</i>	Noggin
<i>NOTCH1</i>	Notch receptor 1
<i>NOTCH2</i>	Notch receptor 2
<i>NPR2</i>	Natriuretic peptide receptor 2
<i>NRAS</i>	NRAS proto-oncogene, gtpase
<i>NSDHL</i>	NAD(P) dependent steroid dehydrogenase-like
<i>NSMCE2</i>	NSE2 (MMS21) homolog, SMC5-SMC6 complex SUMO ligase
<i>NXN</i>	Nucleoredoxin
<i>OBSL1</i>	Obscurin like cytoskeletal adaptor 1
<i>OFD1</i>	OFD1 centriole and centriolar satellite protein
<i>ORC1</i>	Origin recognition complex subunit 1
<i>ORC4</i>	Origin recognition complex subunit 4

<i>ORC6</i>	Origin recognition complex subunit 6
<i>OSTM1</i>	Osteoclastogenesis associated transmembrane protein 1
<i>OSX (SP7)</i>	Osterix
<i>P3H1</i>	Prolyl 3-hydroxylase 1
<i>P4HB</i>	Prolyl 4-hydroxylase subunit beta
<i>PAM16</i>	Presequence translocase associated motor 16
<i>PAPSS2</i>	3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate synthase 2
<i>PAX3</i>	Paired box 3
<i>PCNT</i>	Pericentrin
<i>PCYT1A</i>	Phosphate cytidylyltransferase 1A, choline
<i>PDE4D</i>	Phosphodiesterase 4D
<i>PDGFRB</i>	Platelet derived growth factor receptor beta
<i>PEX5</i>	Peroxisomal biogenesis factor 5
<i>PEX7</i>	Peroxisomal biogenesis factor 7
<i>PGM3</i>	Phosphoglucomutase 3
<i>PHEX</i>	Phosphate regulating endopeptidase X-linked
<i>PISD</i>	Phosphatidylserine decarboxylase
<i>PITX1</i>	Paired like homeodomain 1
<i>PLCB3</i>	Phospholipase C beta 3
<i>PLCB4</i>	Phospholipase C beta 4
<i>PLEKHM1</i>	Pleckstrin homology and RUN domain containing M1
<i>PLOD1</i>	Procollagen-lysine,2-oxoglutarate 5-dioxygenase 1
<i>PLOD2</i>	Procollagen-lysine,2-oxoglutarate 5-dioxygenase 2

<i>PLS3</i>	Plastin 3
<i>POLE</i>	DNA polymerase epsilon, catalytic subunit
<i>POLR1A</i>	RNA polymerase I subunit A
<i>POLR1B</i>	RNA polymerase I subunit B
<i>POLR1C</i>	RNA polymerase I and III subunit C
<i>POLR1D</i>	RNA polymerase I and III subunit D
<i>POLR3A</i>	RNA polymerase III subunit A
<i>POLR3B</i>	RNA polymerase III subunit B
<i>POLR3GL</i>	RNA polymerase III subunit GL
<i>POP1</i>	POP1 homolog, ribonuclease P/MRP subunit
<i>POR</i>	Cytochrome p450 oxidoreductase
<i>PORCN</i>	Porcupine O-acyltransferase
<i>PIIB</i>	Peptidylprolyl isomerase B
<i>PRKACA</i>	Protein kinase camp-activated catalytic subunit alpha
<i>PRKACB</i>	Protein kinase camp-activated catalytic subunit beta
<i>PRKAR1A</i>	Protein kinase camp-dependent type I regulatory subunit alpha
<i>PRKG2</i>	Protein kinase cgmp-dependent 2
<i>PRRX1</i>	Paired related homeobox 1
<i>PTDSS1</i>	Phosphatidylserine synthase 1
<i>PTH1R</i>	Parathyroid hormone 1 receptor
<i>PTH1H</i>	Parathyroid hormone like hormone
<i>PTPN11</i>	Protein tyrosine phosphatase non-receptor type 11

<i>PYCR1</i>	Pyrroline-5-carboxylate reductase 1
<i>RAD21</i>	RAD21 cohesin complex component
<i>RBBP8</i>	Retinoblastoma-binding protein 8
<i>RBM8A</i>	RNA binding motif protein 8A
<i>RBPJ</i>	Recombination signal binding protein for immunoglobulin kappa J region
<i>RECQL4</i>	Recq like helicase 4
<i>RINT1</i>	RAD50 interactor 1
<i>RIPPLY2</i>	Ripply transcriptional repressor 2
<i>RMRP</i>	RNA component of mitochondrial RNA processing endoribonuclease
<i>RNU12</i>	RNA, U12 small nuclear
<i>RNU4ATAC</i>	RNA, u4atac small nuclear
<i>ROR2</i>	Receptor tyrosine kinase like orphan receptor 2
<i>RPGRIP1L</i>	RPGRIP1 like
<i>RPL13</i>	Ribosomal protein L13
<i>RSPO2</i>	R-spondin 2
<i>RSPRY1</i>	Ring finger and SPRY domain containing 1
<i>RUNX1</i>	RUNX family transcription factor 1
<i>RUNX2</i>	RUNX family transcription factor 2
<i>RUNX3</i>	RUNX family transcription factor 3
<i>SALL1</i>	Spalt like transcription factor 1
<i>SALL4</i>	Spalt like transcription factor 4

<i>SCUBE3</i>	Signal peptide, CUB domain and EGF like domain containing 3
<i>SD</i>	Standard deviation/standart sapma
<i>SDC2</i>	Syndecan 2
<i>SEC23A</i>	SEC23 homolog A, COPII coat complex component
<i>SEC24D</i>	SEC24 homolog D, COPII coat complex component
<i>SERPINF1</i>	Serpin family F member 1
<i>SERPINH1</i>	Serpin family H member 1
<i>SF3B2</i>	Splicing factor 3b subunit 2
<i>SF3B4</i>	Splicing factor 3b subunit 4
<i>SFRP4</i>	Secreted frizzled-related protein 4
<i>SGK3</i>	Serum/glucocorticoid regulated kinase family member 3
<i>SGMS2</i>	Sphingomyelin synthase 2
<i>SH3BP2</i>	SH3 domain binding protein 2
<i>SH3PXD2B</i>	SH3 and PX domains 2B
<i>SHH</i>	Sonic hedgehog signaling molecule
<i>SHOX</i>	Short stature homeobox
<i>SIK3</i>	SIK family kinase 3
<i>SIX1</i>	SIX homeobox 1
<i>SIX2</i>	SIX homeobox 2
<i>SKI</i>	SKI proto-oncogene
<i>SLC10A7</i>	Solute carrier family 10 member 7
<i>SLC25A24</i>	Solute carrier family 25 member 24

<i>SLC26A2</i>	Solute carrier family 26 member 2
<i>SLC29A3</i>	Solute carrier family 29 member 3
<i>SLC34A3</i>	Solute carrier family 34 member 3
<i>SLC35B2</i>	Solute carrier family 35 member B2
<i>SLC35D1</i>	Solute carrier family 35 member D1
<i>SLC39A13</i>	Solute carrier family 39 member 13
<i>SLC4A2</i>	Solute carrier family 4 member 2
<i>SLCO2A1</i>	Solute carrier organic anion transporter family member 2A1
<i>SLCO5A1</i>	Solute carrier organic anion transporter family member 5A1
<i>SMAD4</i>	SMAD family member 4
<i>SMAD6</i>	SMAD family member 6
<i>SMARCAL1</i>	SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily a like 1
<i>SMC1A</i>	Structural maintenance of chromosomes 1A
<i>SMC3</i>	Structural maintenance of chromosomes 3
<i>SMCHD1</i>	Structural maintenance of chromosomes flexible hinge domain containing 1
<i>SMO</i>	Smoothened, frizzled class receptor
<i>SNRPB</i>	Small nuclear ribonucleoprotein polypeptides B and B1
<i>SNX10</i>	Sorting nexin 10
<i>SOST</i>	Sclerostin
<i>SOX9</i>	SRY-box transcription factor 9
<i>SP7</i>	Sp7 transcription factor

<i>SPARC</i>	Secreted protein acidic and cysteine rich
<i>SPECC1L</i>	Sperm antigen with calponin homology and coiled-coil domains 1 like
<i>SQSTM1</i>	Sequestosome 1
<i>SRP54</i>	Signal recognition particle 54
<i>SULF1</i>	Sulfatase 1
<i>TAB2</i>	TGF-beta activated kinase 1 binding protein 2
<i>TBCE</i>	Tubulin folding cofactor E
<i>TBX15</i>	T-box transcription factor 15
<i>TBX3</i>	T-box transcription factor 3
<i>TBX4</i>	T-box transcription factor 4
<i>TBX5</i>	T-box transcription factor 5
<i>TBX6</i>	T-box transcription factor 6
<i>TBXAS1</i>	Thromboxane A synthase 1
<i>TCF12</i>	Transcription factor 12
<i>TCIRG1</i>	T cell immune regulator 1, atpase H ⁺ transporting V0 subunit a3
<i>TCOF1</i>	Treacle ribosome biogenesis factor 1
<i>TCTEX1D2</i>	Tctex1 domain-containing protein 2
<i>(DYNLT2B)</i>	
<i>TCTN3</i>	Tectonic family member 3
<i>TENT5A</i>	Terminal nucleotidyltransferase 5A
<i>TFAP2B</i>	Transcription factor AP-2 beta

<i>TGFB1</i>	Transforming growth factor beta 1
<i>THPO</i>	Thrombopoietin
<i>TMEM165</i>	Transmembrane protein 165
<i>TMEM216</i>	Transmembrane protein 216
<i>TMEM38B</i>	Transmembrane protein 38B
<i>TMEM53</i>	Transmembrane protein 53
<i>TMEM67</i>	Transmembrane protein 67
<i>TNFRSF11A</i>	Tumor necrosis factor receptor superfamily, member 11a
<i>TNFRSF11B</i>	Tumor necrosis factor receptor superfamily, member 11b
<i>TNFSF11</i>	Tumor necrosis factor ligand superfamily, member 11
<i>TONSL</i>	Tonsoku like, DNA repair protein
<i>TOP2B</i>	DNA topoisomerase II beta
<i>TP63</i>	Tumor protein p63
<i>TRPV4</i>	Transient receptor potential cation channel, subfamily v, member 4
<i>TRAF3IP1</i>	Tnf receptor-associated factor 3-interacting protein 1
<i>TRAF7</i>	TNF receptor associated factor 7
<i>TRAIP</i>	TRAF interacting protein
<i>TRAPPC2</i>	Trafficking protein particle complex subunit 2
<i>TREM2</i>	Triggering receptor expressed on myeloid cells 2
<i>TRIP11</i>	Thyroid hormone receptor interactor 11
<i>TRPV6</i>	Transient receptor potential cation channel subfamily V member 6

<i>TTC21B</i>	Tetratricopeptide repeat domain 21B
<i>TWIST1</i>	Twist family bhlh transcription factor 1
<i>TXNL4A</i>	Thioredoxin like 4A
<i>TYROBP</i>	Tyro protein tyrosine kinase-binding protein
<i>UBA2</i>	Ubiquitin like modifier activating enzyme 2
<i>UFSP2</i>	UFM1 specific peptidase 2
<i>VAC14</i>	VAC14 component of PIKFYVE complex
<i>VCP</i>	Valosin containing protein
<i>VDR</i>	Vitamin D receptor
<i>WDR19</i>	WD repeat domain 19
<i>WDR34</i>	Wd repeat-containing protein 34
<i>WDR35</i>	WD repeat domain 35
<i>WDR60</i>	Wd repeat-containing protein 60
<i>WNT1</i>	Wingless-type mmtv integration site family, member 1
<i>WNT10B</i>	Wingless-type mmtv integration site family, member 10b
<i>WNT3</i>	Wingless-type mmtv integration site family, member 3
<i>WNT6</i>	Wingless-type mmtv integration site family, member 6
<i>WNT7A</i>	Wingless-type mmtv integration site family, member 7a
<i>XRCC4</i>	X-ray repair cross complementing 4
<i>XYLT1</i>	Xylosyltransferase 1
<i>XYLT2</i>	Xylosyltransferase 2
<i>ZIC1</i>	Zic family member 1
<i>ZIC3</i>	Zic family member 3

<i>ZMPSTE24</i>	Zinc metalloproteinase STE24
<i>ZNF462</i>	Zinc finger protein 462
<i>ZSWIM6</i>	Zinc finger SWIM-type containing 6



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Grup 1: <i>FGFR3</i> kondrodisplazi	25
Tablo 2. Grup 2: Tip II kollajen	27
Tablo 3. Grup 3: Tip XI kollajen	28
Tablo 4. Grup 4: Sülfasyon bozuklukları grubu	31
Tablo 5. Grup 5: Multipl eklem çıkıkları ile karakterize displaziler	32
Tablo 6. Grup 6: Flamin grubu	34
Tablo 7. Grup 7: Proteoglikan kor proteinleri hastalıkları	35
Tablo 8. Grup 8: TRPV4 grubu	37
Tablo 9. Grup 9: Multipl epifizyel displazi (MED) ve psödoakondroplazi	38
Tablo 10. Grup 11: Metafizyel displaziler	39
Tablo 11. Grup 12: Spondilometafizyel displaziler (SMD)	40
Tablo 12. Grup 13: Spondilo-epi-(meta)-fizyel displaziler (SE(M)D)	41
Tablo 13. Grup 14: Ağır spondilodisplastik displaziler	43
Tablo 14. Grup 10: Silya veya siliyer sinyal yollarındaki anormalliklere bağlı iskelet hastalıkları	46
Tablo 15. Grup 15: Mezomelik ve rizomezomelik displaziler	50
Tablo 16. Grup 16: Akromezomelik displaziler	51
Tablo 17. Grup 17: Akromelik displaziler	52
Tablo 18. Grup 18: Brakidaktili (İzole)	55
Tablo 19. Grup 20: Eğrilmiş kemik (bent bone) displazileri	56

Tablo 20. Grup 21: Primordial ileri derecede boy kısalığı (dwarfism) ve ince kemik displazisi grubu	57
Tablo 21. Grup 23: Kondrodisplazi punktata (CDP)	59
Tablo 22. Grup 24: Osteopetrozis ve ilişkili osteoklast hastalıkları	61
Tablo 23. Grup 25: Osteosklerotik hastalıklar	62
Tablo 24. Grup 26: Osteogenezis imperfekta (OI) ve kırılğan kemik grubu	65
Tablo 25. Grup 27: Kemik mineralizasyon hastalıkları	67
Tablo 26. Grup 28: Paratiroid hormon sinyal yolağının iskelet hastalıkları	68
Tablo 27. Grup 29: Osteolizis grubu	69
Tablo 28. Grup 30: İskelet bileşenlerinin gelişiminde organizasyon bozukluğu	70
Tablo 29. Grup 33: Kleidokraniyal displazi ve ilişkili hastalıklar	71
Tablo 30. Grup 34: Kraniyosinostozis görülebilen sendromlar	73
Tablo 31. Grup 35: Kraniyofasyal dizostozisler	75
Tablo 32. Grup 36: Vertebral ve kostal dizostozisler	77
Tablo 33. Grup 37: Patellar dizostozisler	78
Tablo 34. Grup 38: Ekstremitte hipoplazisi-redüksiyon defektleri	79
Tablo 35. Grup 39: Ek Bulgularla Birlikte Olan ve Olmayan Split El/Ayak Malformasyonu	81
Tablo 36. Grup 40: Polidaktili-sindaktili-triphalangism	83
Tablo 37. Grup 41: Eklem oluşumundaki defektler ve sinostozlar	85

Tablo 38. Nozoloji'deki gruplardaki hasta sayıları	110
Tablo 39. Kullanılan moleküler yöntem ve saptanan varyantın özelliğine göre hasta sayıları	110
Tablo 40. Grup 1: FGFR3 kondrodisplazi grubundaki hasta bilgileri	112
Tablo 41. Grup 2: Tip II kollajen grubundaki hasta bilgileri	117
Tablo 42. Grup 3: Tip XI kollajen grubundaki hasta bilgileri	122
Tablo 43. Grup 4: Sülfasyon bozuklukları grubundaki hasta bilgileri	124
Tablo 44. Grup 5: Multipl eklem çıkıkları ile karakterize displaziler grubundaki hasta bilgileri	125
Tablo 45. Grup 7: Proteoglikan kor proteinleri hastalıkları grubundaki hasta bilgileri	127
Tablo 46. Grup 9: Multipl epifizyel displazi (MED) ve psödoakondroplazi grubundaki hasta bilgileri	129
Tablo 47. Grup 11: Metafizyel displaziler grubundaki hasta bilgileri	130
Tablo 48. Grup 15: Mezomelik ve rizomezomelik displaziler grubundaki hasta bilgileri	134
Tablo 49. Grup 17: Akromelik displaziler grubundaki hasta bilgileri	137
Tablo 50. Grup 21: Primordial ileri derecede boy kısalığı (dwarfism) ve ince kemik displazisi grubundaki hasta bilgileri	142
Tablo 51. Grup 23: Kondrodisplazi punktata (CDP) grubundaki hasta bilgileri	143
Tablo 52. Grup 24: Osteopetrozis ve ilişkili osteoklast hastalıkları grubundaki hasta bilgileri	144

Tablo 53. Grup 26: Osteogenezis imperfekta (OI) ve kırılğan kemik grubundaki hasta bilgileri	146
Tablo 54. Grup 34: Kraniosinostozis görülebilen sendromlar grubundaki hasta bilgileri	149
Tablo 55. Grup 38: Ekstremitte hipoplazisi-redüksiyon defektleri grubundaki hasta bilgileri	159
Tablo 56. VUS varyantların yeniden sınıflandırılması	163
Tablo 57. Akondroplazi tanısı alan hastaların bulguları	168
Tablo 58. c.1510G>A (p.Gly504Ser) varyantını taşıyan hastaların klinik bulguları	173
Tablo 59. <i>COL2A1</i> geninde varyant saptanan hastaların klinik bulguları	176
Tablo 60. <i>PAPSS2</i> geninde biallelik varyant saptanmış hastaların klinik bulguları	179
Tablo 61. <i>SLC10A7</i> geninde biallelik varyant saptanmış hastaların klinik bulguları	182
Tablo 62. <i>HSPG2</i> geninde varyant saptanmış hastaların klinik bulguları	184
Tablo 63. <i>COL9A1</i> geninde biallelik varyant saptanmış hastaların klinik bulguları	186
Tablo 64. <i>COL10A1</i> geninde monoallelik varyant saptanmış hastaların klinik bulguları	188
Tablo 65. <i>EFL1</i> geninde biallelik varyant saptanmış hastaların klinik bulguları	189

Tablo 66. <i>ROR2</i> geninde biallelik varyant saptanmış hastaların klinik bulguları	191
Tablo 67. GD, AD ve WMS klinik bulguları	194
Tablo 68. <i>GNAS</i> geninde varyant saptanmış hastaların klinik bulguları	197
Tablo 69. <i>CCDC8</i> geninde biallelik truncating varyant saptanmış hastaların klinik bulguları	199
Tablo 70. <i>MGP</i> geninde biallelik varyant saptanmış hastaların klinik bulguları	201
Tablo 71. <i>CLCN7</i> geninde biallelik varyant saptanmış hastaların klinik bulguları	202
Tablo 72. <i>SERPINF1</i> geninde biallelik varyant saptanmış hastaların klinik bulguları	205
Tablo 73. <i>TMEM38B</i> geninde biallelik varyant saptanmış hastaların klinik bulguları	206
Tablo 74. <i>FGFR2</i> ilişkili kraniyosinostozların klinik bulguları	209
Tablo 75. <i>FGFR3</i> geninde p.Pro250Arg varyantı saptanmış hastaların klinik bulguları	210
Tablo 76. <i>TWIST1</i> ilişkili Saethre-Chotzen sendromu hastalarının klinik bulguları	212
Tablo 77. Curry-Jones sendromlu hastaların klinik bulguları	214
Tablo 78. FATCO sendromlu hastaların klinik bulguları	216
Tablo 79. Olası patojen/patojen varyant saptanmış hasta grubu	260
Tablo 80. Klinik önemi belirsiz varyant saptanmış hasta grubu	262

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. HH, PTHrP ve NOTCH sinyal yolaklarının nihai etkileri	12
Şekil 2. WNT ve FGF sinyal yolaklarının nihai etkileri	15
Şekil 3. TGF β ve BMP sinyal yolaklarının nihai etkileri	17
Şekil 4. Patojen/olası patojen gruptaki hastalıkların kalıtım paternleri	165



1. GİRİŞ

İskelet sisteminin genetik hastalıkları, iskelet sisteminin gelişimi, büyümesi ve homeostaz süreçlerindeki bozukluklardan kaynaklanır. Bu hastalıklar, nadir olmaları ve çeşitlilik göstermeleri nedeniyle tanı ve tedavi açısından zorluklar içermektedir (1, 2). İskelet displazileri veya osteokondrodizplaziler, öncelikle kemik ve kıkırdığı etkileyen, ancak aynı zamanda kas, tendonlar ve ligamentler üzerinde önemli etkileri olabilen 450'den fazla genetik hastalığı içeren heterojen bir gruptur. Her biri tek başına nadir görülse de hep birlikte değerlendirildiğinde 1/5000 gibi görece sık bir insidansa sahiptir (2- 4).

Tanım olarak, iskelet displazileri, kıkırdak ve kemikte genel anormallikleri olan kalıtsal hastalıklardır. Dizostozisler ise tek kemikte veya bir kemik grubundaki anormallikler ile karakterize genetik bozukluklardır (3). Kemik displazisine neden olan mekanizmalar, yapısal proteinlerde, metabolik süreçlerde veya büyüme plağının düzenlenmesinde hatalara neden olmaktadır (2).

En güncel olanı 2023'te yayınlanmış bulunan (11. baskı) genetik iskelet hastalıklarının nozolojisi (Nosology of Genetic Skeletal Disorders), 771 farklı hastalığı klinik, radyolojik ve moleküler kriterlerine göre 41 grupta sınıflandırmıştır (5). Bu hastalıkların etiyolojisinden sorumlu 552 farklı gen tanımlanmıştır. Yeni nesil dizilemenin gelişmesi ile birlikte, eskiden klinik ve radyolojik bulguları ile tanımlanmış olan hastalıkların genetik etyolojileri de belirlenebilmektedir. Ayrıca, bilinmeyen bir iskelet displazisi olan kişilerde “önce genotip-sonra fenotip” yaklaşımı ile yeni hastalıklar ve yeni genler tanımlanmaktadır (5, 6). Bir gendeki

patojen varyantların farklı fenotiplere neden olabildiği (Örneğin, nozolojide belirtilen Grup 1, 2, 7, 8) veya bir fenotipe birden fazla gendeki patojen varyantların neden olabildiği bilinmektedir (Örneğin, nozolojide belirtilen Grup 10 ve 26) (2).

Moleküler tanı ve genotip fenotip değerlendirmesi, hastaların izlemi ve verilecek genetik danışma açısından oldukça önemlidir. Genetik danışmada etyolojiye bağlı olarak, hastalığın prognozu, tekrarlama riski ve sonraki gebelikler için prenatal tanı veya preimplantasyon genetik tanı seçenekleri hakkında bilgi verilebilir. Ayrıca genotip-fenotip korelasyonunun yapılması, bu hastalıklarda sinyal yollarının aydınlatılmasına katkı sağlamakta ve böylece bu yolları hedef alacak yeni tedavi seçeneklerinin önünü açmaktadır (7).

Varyantların kriterlendirmesi ve patojenite sınıflandırması literatürdeki yeni çalışmalar ışığında değişebilmektedir. Bu nedenle literatür bilgilerine (PMID: 29095811) göre de tüm ekzom dizileme (Whole Exome Sequencing; WES) gibi moleküler analiz verilerinin periyodik olarak yeniden analizi önerilmektedir (8). Özellikle klinik bulgular ile uyumlu olan genlerdeki klinik önemi belirsiz (variant of uncertain significance; VUS) varyantların yeniden değerlendirilmesi hastaların tanı alması açısından önemlidir. Literatürde bu şekilde yapılan analizler ile varyant kategorisi değişerek hastalık tanısı kesinleşen/ dışlanan olgular tanımlanmıştır (1, 8).

Bu çalışmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda, nozoloji'ye dahil edilen hastalıklar için Temmuz 2017-Ocak 2022 yılları arasında moleküler tanı almış hastaların, nozolojideki gruplara göre değerlendirilerek

genotip-fenotip korelasyonu yapılması planlanmıştır. Ayrıca, fenotipinde iskelet sistemi bulguları olan ve varyant sınıflandırması “klinik önemi belirsiz” olarak tespit edilmiş olan hastalar da çalışmaya dahil edilerek bu varyantlar patojenite sınıflandırması açısından güncel bilgiler ışığında “Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Koleji’nin (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)” 2015 kriterlerine göre yeniden değerlendirilecektir (9).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İskelet Sisteminin Elemanları ve Fonksiyonu

İskelet sistemi kemikler, kıkırdaklar, tendonlar ve ligamentlerden oluşmaktadır (10). Hareket esnasında mekanik destek sağlanmasında, lineer büyümede, kan ve mineral depolanmasında ve hayati organların korunmasında görev almaktadır (11). İnsan iskeleti vücuttaki kalsiyumun yaklaşık %99’unu içermektedir. Kemik rezorpsiyonu ve formasyonu süreçleri, kalsiyumun salınmasını veya tutulmasını kontrol ederek kalsiyum homeostazının korunmasını sağlar (12). Kemikler, insan hayatı boyunca yapısal ve biyolojik değişime ve yeniden şekillenmeye uğrar. Kemiğin bu şekillenme ve yeniden şekillenme cevabı; egzersiz gibi dış etkenlere bağlı olabilmekle birlikte, kemiğin biyokimyasal ortamındaki değişim ve endokrin uyarılar gibi iç etkenlere de bağlı olmaktadır (12, 13). Mikroanatomik perspektiften bakıldığında kemikler, bulundukları çevrenin ihtiyaçlarına göre yeniden şekillenmeye uğrama kapasitesine sahip, oldukça

özelleşmiş dokulardır. Bu süreçte görevli hücreler; kemik oluşumunda görevli temel hücre olan osteoblastlar ve yaşlı kemiğin yıkılmasında görevli olan osteoklastlardır. Makrofajlardan köken alan multinükleer hücreler olan osteoklastlar, osteoblastların kontrolü altında görev yapmaktadır (13).

İnsan vücudunda infant dönemde 270 kemik bulunur ve bu kemiklerden bazıları zamanla birleşerek erişkin insan vücudundaki 206-213 kemiği oluştururlar. Kemik sayısının değişebilmesinin nedeni bazı insanlarda farklı sayıda kosta, vertebra veya dijitalerin görülebilmesidir (13).

İnsan iskeleti ikiye ayrılır: aksiyel ve apendiküler iskelet. Aksiyel iskelet; kafatası, kulak kemikçikleri, hyoid kemik, vertebral kolon ve göğüs kafesinden oluşmaktadır ve beyin, spinal kord ve toraks içindeki hayati organları korumakla görevlidir. Apendiküler iskelet; üst ekstremité, alt ekstremité ve bu ekstremitelerin vücut ile birleşme yerlerini (pektoral ve pelvik kuşak) içerir. Apendiküler iskelet; vücut ağırlığının taşınması, iç organların korunması ve hareketten sorumludur (10).

Kemikler genel olarak 3 grupta sınıflandırılabilir: yassı kemikler, kısa kemikler ve uzun kemikler. Uzun kemiklerin boyutları uzun femurdan kısa falankslara kadar değişkenlik gösterebilir. Uzun kemikler tipik olarak tübüler yapıdadırlar ve uzunlukları genişliklerine kıyasla daha fazladır. Üç anatomik bölgeden oluşurlar: diyafiz, epifiz ve metafiz. Diyafiz, kemik iliğinin bulunduğu medullayı içerir. Epifizler uzun kemiklerin terminal uçlarıdır ve temel olarak eklem oluşumuna katılırlar. Metafizler çocukluk döneminde büyüme plağının (epifizyel plak) bulunduğu bölgedir. Puberteden sonrasına kadar kıkırdak yapıdadır ve büyümeden sorumludur. Erişkin dönemde kemikleşmesinden sonra ise yük

taşınmasını epifizden diyafize iletmek ile görevlidir. Ek olarak uzun kemikler kırmızı kemik iliğinin primer kaynaklarıdır (13).

2.2. Kollajenler ve Görevleri

Bu sınıfa dahil edilmiş olan gruplar içerisinde tip II kollajen grubu (grup 2) ve tip XI kollajen grubunun (grup 3) yanısıra diğer kollajen tipleri ile ilişkili genlerin bulunduğu gruplar yer almaktadır. Kollajenler, üç polipeptid zincirin bir araya gelmesi ile üçlü heliks yapının oluşturulduğu, monomerlerden oluşan bir protein ailesidir ve iskelet sistemi için oldukça önemlidir. Üçlü heliksteki her üç aminoasitten birisi glisindir (Gly-X-Y). X ve Y sıklıkla sırasıyla prolin ve hidroksprolindir. Kollajen tip II’de bu üçlü heliks yapısı birbiriyle aynı zincirlerden (homotrimerik) oluşurken kollajen tip I, IX ve XI’de birbirinden farklı zincirlerden (heterotrimerik) oluşmaktadır (11).

Kollajenlerin sınıflandırılması (14):

- Fibrillar tip kollajenler (Tip I, II, III, V ve XI), yoğun strese maruz kalan kemik, kıkırdak ve deri gibi bölgelerde en yaygın bulunan kollajenlerdir. Bu tip kollajenlerin bulundukları dokuya güç ve dayanıklılık kazandırmalarındaki etken yoğun çapraz bağlar içermeleridir.

- Fibril ilişkili kollajenler (FACIT- Fibril-Associated Collagens with Interrupted Triple helices; Tip IX, XII, XIV, XVI, XIX ve XX) fibrillar kollajenlerle ve agrekan, kıkırdak oligomerik protein (COMP), dekorin, fibulin ve

diğer sülfatlanmış proteoglikanlardan oluşan ekstrasellüler matriks molekülleri ile etkileşime girer.

- Mikrofilbrillar tip kollajenler (Tip VI kollajen), kemik hariç tüm bağ dokularda bağımsız bir mikrofibrillar ağ oluşturur.
- Kısa zincirli kollajenler (Tip VIII ve X), endokondral kemikleşme sırasında hipertrofik kondrositler tarafından en yaygın şekilde üretilen ekstrasellüler matriks molekülüdür. Tip VIII yapısal olarak tip X ile oldukça benzer olup korneal ve vasküler endotelyal hücrelerde üretilmektedir.
- Bazal membran kollajeni (Tip IV kollajen), bazal membranın en önemli yapısal elemanıdır.

Tip II, IX, X ve XI eklem kıkırdağında bulunan temel kollajenlerdir. Tip II kollajen ekstrasellüler matriksin ana kollajenidir. Büyüme plağı ve artiküler kıkırdağın temel yapı taşı olarak kıkırdağın gücünü sağlar. Tip IX kollajenin görevi ise tip II kollajenin üç boyutlu yapısını oluşturmasını sağlamaktır (11).

Kollajenlerin bu önemli görevleri nedeni ile onları kodlayan genlerdeki patojen varyantlar iskelet displazilerine yol açabilmektedir (11).

2.3. İskelet Sisteminin Gelişimi

Kemik formasyonu (osteogenezis) süreci embriyolojik gelişimin 6. ve 7. haftaları arasında başlar ve yirmili yaşların ortasına kadar devam eder (15).

İskelet sistemindeki kemiklerin oluşumundan sorumlu 2 süreç bulunmaktadır:

1. İntramembranöz kemikleşme

2. Endokondral kemikleşme

Bu gelişim süreçlerinin her ikisi de, bir iskelet elemanının oluşacağı vücut bölgelerinde, mezenkimal hücrelerin yoğunlaşması ile başlar (16).

Kranyumun, klavikulanın ve pubik kemiğin bazı kısımlarını oluşturacak olan yoğunlaşma, intramembranöz kemikleşmeye uğrar. Bu süreçte; mezenkimal hücreler, yoğunlaşmayı doğrudan gerçek kemik dokusuna dönüştürecek olan osteoblastlara farklılaşır (16). Osteoblastlar kümelenerek kemikleşme merkezi adı verilen yapıları oluşturur ve osteoid salgılamaya başlar. Osteoid, kalsiyum bağlayabilen mineralize olmamış bir kollajen-proteoglikan matrikstir. Kalsiyumun bağlanması ile birlikte sertleşmeye başlayan bu matriks yapısında osteoblastlar hapsolür ve osteositlere dönüşür. Bu süreci takiben, daha sonra kemik iliğini oluşturacak olan kan damarları bu yapıyı sarmaya başlar. Böylece süngerimsi (trabeküler) kemik dokusu oluşur. Yüzeydeki mezenkimal hücreler periostu oluşturur ve periostun iç tabakasındaki hücreler osteoblastlara farklılaşarak osteoid salgılamaya devam eder. Bunun sonucu olarak katmanlı bir kemik yapısı olan kortikal kemik oluşur (15).

Endokondral kemikleşme ile oluşan kemikler final boyun temel belirleyicileridir (16). Erken aşamada, yoğunlaşmadaki mezenkimal hücreler osteoblastlar yerine kondrositlere farklılaşır. Bu ara formdaki kondrositler hızla

çoğalır ve terminal hipertrofik farklılaşmaya uğrarlar (16). Bu kondrositler kemik için bir kıkırdak model oluşturur. Bu model, ileride oluşacak kemiğin şeklini almış hyalin kıkırdak ve onu saran perikondrium adı verilen bir membrandan oluşmaktadır. Merkezdeki kondrositler, kalsifikasyona uğrayacak bir ekstrasellüler matriks (ECM) oluşturur ve bu kalsifikasyon kondrositlerin beslenmesini engelleyerek apoptozise uğramalarına neden olur. Böylece merkezde, ileride medüller kaviteyi oluşturacak kan damarlarının yerleşebileceği bir boşluk oluşur. Kan damarları ile birlikte osteojenik hücreler taşınmaya başlar ve perikondrium periosta farklılaşır. Osteoblastlar, periostun diyafiz bölgesinde “periostal manşet” (“periosteal collar”) adı verilen bir kalınlaşmış kompakt kemik yapısı oluştururlar. Buradan primer kemikleşme merkezleri gelişir. Kemik uçlarında kemiğin boyunun uzamasını sağlayan kıkırdak doku, proliferasyona uğramaya devam eder. Bu proliferasyon alanları, doğumdan erken erişkinlik dönemine kadar kemiğin longitudinal uzamasını sağlayacak büyüme plağını (epifizyel plak) oluşturur. Buradan sekonder kemikleşme merkezleri gelişir (15).

Büyüme plağı 3 ayrı zondan oluşmaktadır (15).

1. Dinlenme (rezerv) zonu: Lipidler, glikojen ve proteoglikanlar için depolama bölgesidir.
2. Proliferatif zon: Longitudinal büyümeyi sağlayan çoğalan kondrositleri içerir.
3. Hipertrofik zon: Kondrosit maturasyonunun olduğu bölgedir. Bu bölgedeki kondrositler kalsifikasyon için uygun matriksi oluştururlar.

2.4. İskelet Sisteminin Gelişimindeki Sinyal Yolakları

Endokondral ve intramembranöz kemikleşme birçok sinyal yolağı tarafından düzenlenirler. Bu yolaklardaki bozukluklar geniş bir spektrumu olan iskelet displazilerine yol açmaktadır. Bu yolaklar aşağıda ayrı ayrı anlatılmış olmakla birlikte bir çok düzeyde kendi aralarında kompleks etkileşimleri bulunmaktadır (7).

İlişkili sinyal yolakları:

1. HH (Hedgehog)
2. PTHrP (Parathyroid hormone-related protein)
3. WNT (Wingless and int-1)
4. NOTCH
5. TGF β (Transforming growth factor-beta)
6. BMP (Bone morphogenic protein)
7. FGF (Fibroblast growth factor)
8. Transkripsiyon faktörleri: *SOX9* (SRY-related HMG-box 9), *RUNX2* (Runt-related transcription factor 2), *OSX* (Osterix)

2.4.1. HH sinyal yolağı

HH sinyali birçok dokunun büyümesi, modellenmesi ve morfogenezi gibi birçok gelişimsel süreçte yer alır. Memelilerde 3 tane HH ligandı bulunmaktadır(7):

1. SHH (Sonic Hedgehog)
2. IHH (Indian Hedgehog)

3. DHH (Desert Hedgehog)

HH ligandları transmembran reseptörleri olan PTCH (Protein patched homolog) 1 ve 2 ile etkileşerek SMO (Smoothened) proteininin aktivasyonunu sağlar. SMO proteini, intrasellüler aktivitesi bulunan bir transmembran proteindir. SMO proteini GLI (Glioma-associated oncogene homolog) transkripsiyon faktörlerini (GLI 1, 2 ve 3) aktive eder. Omurgalılarda SHH ve IHH, iskelet sistemi gelişimindeki temel ligandlardır. HH sinyallerinin, mezenkimal kök hücrelerden kondrogenezin ilk aşamalarında ve kondrosit proliferasyonunda pozitif düzenleyici etkileri bulunmaktadır. Osteoblast öncüllerinin özelleşmesinde ve osteoblastlarının olgunlaşmasında etkilidir (Şekil 1). GLI3R (GLI 3 repressor) aktivasyonu ise osteoblast öncüllerinin proliferasyonunu inhibe eder. HH sinyallerinin özellikle gelişmekte olan ekstremite oluşumunda rol almaları nedeniyle aktive edici varyantlarında polidaktili gibi ekstremite anomalileri izlenmektedir. Kraniyofasyal iskelet gelişiminde de rol almaktadırlar (7).

2.4.2. PTHrP yolağı

PTHrP kıkırdak ve kemikten eksprese olan bir parakrin faktördür. G-protein kenetli ve 7 transmembran bölgesi içeren bir reseptör olan PTHR1'e bağlanır. Ligand ile reseptörün bağlanması, kondrosit proliferasyonu ve farklılaşması üzerine zıt etkiler gösteren 2 sinyal yolağını aktive eder (7):

1. G s üzerinden adenilat siklaz aktive edilir ve cAMP (3', 5'-adenosine monophosphate)  retilir. Takiben PKA (protein kinaz A) aktive olur ve kondrositelerin proliferasyonu indüklenirken SOX9'un aktive edilmesi ile hipertrofik kondrositlere farklılaşma inhibe edilir. Ek olarak PKA, MEF2 (myocyte enhancer factor 2) ve RUNX2'nin (Runt-related transcription factor 2) ekspresyonunu inhibe eder. Bu iki transkripsiyon faktörü, sınıf II histon deasetilaz olan HDAC4 üzerinden kondrosit hipertrofisini arttırmakta görevlidirler ( ekil 1).

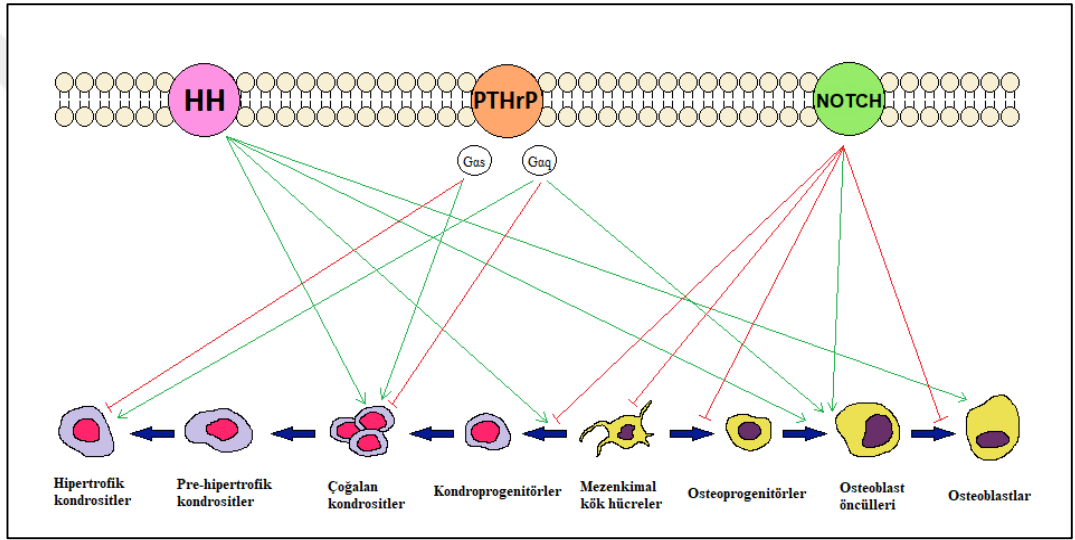
2. G q  zerinden PLC (fosfolipaz C ) aktive edilir ve DAG (diacylglycerol) ve IP3 (1,4,5-inositol triphosphate)  retimi artar. DAG PKC'yi (protein kinaz C) aktive ederken IP3 intrasellüler Ca⁺² artışını sağlar. PLC sinyalleri kondrosit proliferasyonunu inhibe ederken hipertrofik kondrositlere farklılaşmayı ve osteoblastlara farklılaşmayı indükler ( ekil 1).

2.4.3. NOTCH sinyal yolağı

Notch sinyal yolağı, 4 adet reseptör (NOTCH 1-4) ve en az 5 adet ligand (Jagged ailesinin iki  yesi: JAG1, JAG2 ve Delta-like ailesinin     yesi: DLL1, DLL3, DLL4)  zerinden kondrojenezi baskılamaktadır(7).

JAG/DLL ligandlarının NOTCH reseptörlerine bağlanması ile bir dizi proteolitik ayrılma sürecini başlayarak NICD'nin (Notch Intracellular Domain) sitoplazmaya salınımı gerçekleştirilir. Takiben NICD, CSL/ RBPJk (C promoter-binding factor 1, Suppressor of Hirless and Lag1) ve MAML1 (Mastermind-like 1) transkripsiyon faktörleri ile kompleks oluşturacağı nükleusa taşınır. Bu   l 

kompleks, HES 1, 4, 5, 6 ve 7 (Hairy Enhancer of Split) ve HEY 1, 2 ve L (Hes related with YRPW motif) transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunu aktive ederek *SOX9* gen ekspresyonunun baskılanmasını sağlar. Tüm bu olaylar sonucunda Notch sinyalleri, kondrojenezi ve osteoblast farklılaşmasının ilk ve son basamaklarını inhibe ederken osteoprogenitörlerin osteoblast öncüllerine farklılaşmasını arttırmaktadır (Şekil 1) (7).



Şekil 1. HH, PTHrP ve NOTCH sinyal yollarının nihai etkileri

2.4.4. WNT sinyal yolağı

WNT iskelet gelişiminin kompleks bir düzenleyicisidir. Şimdiye kadar tanımlanmış 3 farklı WNT yolağı bulunmaktadır (7):

1. Kanonik yolak: WNT/ β -katenin
2. Konanik olmayan yolak: WNT/ düzlemsel hücre polaritesi (PCP)

3. Kanonik olmayan yolak: WNT/ Ca⁺²

Her üç yolak WNT ligandlarının FZD (Frizzled) transmembran reseptörlerine bağlanması ile başlar. Yolağa bağlı olarak, spesifik ko-reseptörler olan LRP (lipoprotein-related protein) veya ROR (receptor tyrosine kinase-like orphan receptors) aktivasyonda görev alabilir(7).

Kanonik yolakta, WNT ligandları LRP5/6 ve FZD'den oluşan bir reseptör kompleksine bağlanır. Bu bağlanma β -kateninin işlev göreceği yer olan nükleusa translokasyonuna izin verir. β -katenin SOX9 ekspresyonunu inhibe ederek kondrojenin ilk basamağını inhibe ederken kondrositlerin hipertrofik farklılaşmasını ve osteoblastların farklılaşmasını ve olgunlaşmasını indüklemektedir. WNT'nin bulunmadığı durumlarda β -katenin, GSK3 β (glycogen synthase kinase 3 β), APC'den (axin and adenomatosis polyposis coli) oluşan bir komplekse bağlı olarak bulunur ve proteozom tarafından yıkılır. Kanonik olmayan yolaklarda ise, DVL (disheveled), JNK (Jun kinase) ve PLC proteinleri ile PKC aktive edilir ve kondrosit proliferasyonu indüklenir (Şekil 2) (7).

Bazı WNT proteinleri mezenkimal kök hücrelerden kondrojenin gerçekleşmesini inhibe ederek osteoblastogenez yönünde etki gösterir (Şekil 2). WNT osteoblast farklılaşmasında da primer rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda WNT aktivasyonunun artmış kemik kütlesi ile, WNT inhibisyonunun ise azalmış kemik kütlesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (7).

WNT sinyallerinin negatif regülasyonunda ekstrasellüler inhibitörler olan SOST (Sclerostin), GREM1 (Gremlin1), SFRP4 (Secreted frizzled-related protein 4) ve intrasellüler inhibitör olan AMER1 (APC Membrane Recruitment Protein 1)

görev alır. GPC6 (Glypican 6) ve RSPO2 (R-Spondin 2) ise WNT aktivatörleridir(7).

WNT ligandları 19 farklı glikoproteinden oluşmaktadır. Bunlardan birçoğu (*WNT1*, *WNT3*, *WNT5A*, *WNT6*, *WNT7A*, *WNT10B*) iskelet displazileri ile ilişkilendirilmiştir. WNT reseptörlerindeki (*FZD2*, *ROR2*, *LRP4/5*) patojenik varyantlar da iskelet displazileri ile ilişkilendirilmiştir. WNT inhibitörleri ve aktivatörleri de kemik homeostazı ve gelişiminde önemli rol oynamaktadır(7).

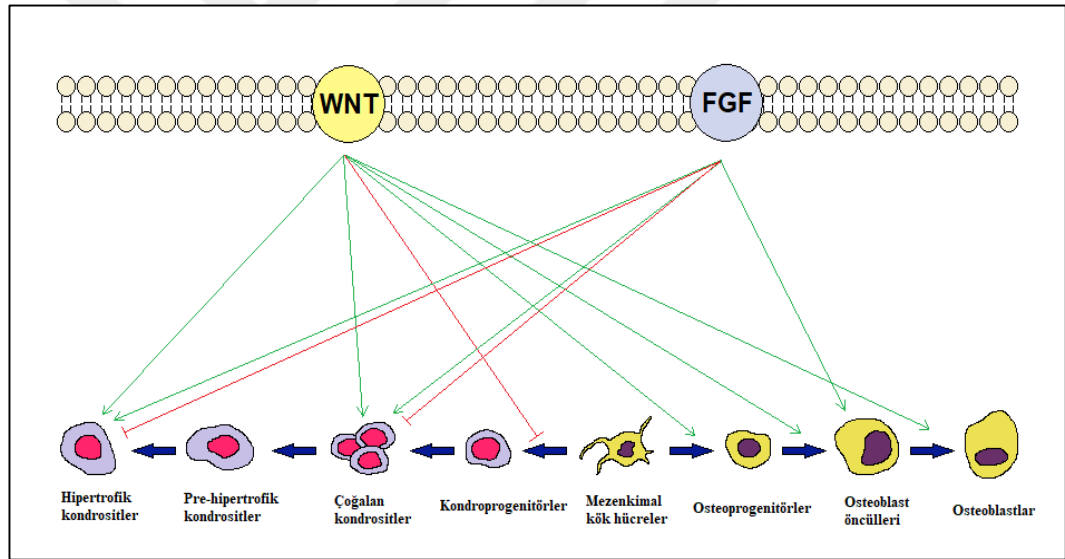
2.4.5. FGF sinyal yolağı

FGF'ler, 4 adet hücre yüzeyi tirozin kinaz reseptörüne (FGFR 1-4) bağlanabilen 18'den fazla proteinden oluşan geniş bir ailedir. Bu bağlanma reseptörün transfosforilasyonunu sağlar. Bu durum, adaptör proteini olan FRS2 α (FGFR substrate 2 α)'nın fosforilasyonunu ve diğer adaptör proteinleri STAT1 (signal transducer and activation of transcription1), PLC γ (phospholipase γ) ve GRB2 (Growth factor receptor-bound protein 2)'nin aktivasyonunu sağlar. Bu proteinler JAK-STAT, PKC, MAPK (mitogen-activated protein kinase) ve PI3K (phosphoinositide 3-kinase) gibi birçok sinyal yolağını aktive eder (7).

FGFler ve reseptörleri, kemik gelişiminin bütün aşamalarında zamana göre değişen etkilere sahiptir. Gelişimin ilk aşamalarında kondrosit proliferasyonunu ve farklılaşmasını artırırken gelişimin ilerleyen aşamalarında inhibe eder. Ayrıca intramembranöz kemikleşme ve osteoblastogenezin bütün aşamalarının

düzenlenmesinde önemli bir göreve sahiptir. Osteoblast proliferasyonunu ve farklılaşmasını artırır (Şekil 2) (7).

Kemik gelişimi sırasında FGF sinyalleri CNP (C-type natriuretic peptide) tarafından düzenlenebilmektedir. CNP, NRP-B (Neuropilin) reseptörüne bağlandığında FGFR3 tarafından aktive edilmiş olan MAPK sinyal yolağı inhibe edilir. CNP, çoğalmakta olan ve pre-hipertrofik kondrositlerde eksprese olarak kondrosit çoğalmasını ve farklılaşmasını artırır(7).



Şekil 2. WNT ve FGF sinyal yollarının nihai etkileri

2.4.6. TGF β ve BMP sinyal yolları

TGF- β süper ailesinin kırktan fazla üyesi bulunur ve TGF- β ve BMP sinyal yolları ile ilişkilidir (7) . Üyeleri arasında:

1. TGF β proteinleri (TGF- β 1, TGF- β 2 ve TGF- β 3)

2. BMPler
3. Aktivin
4. GDFler (growth differentiation factor) yer almaktadır (7).

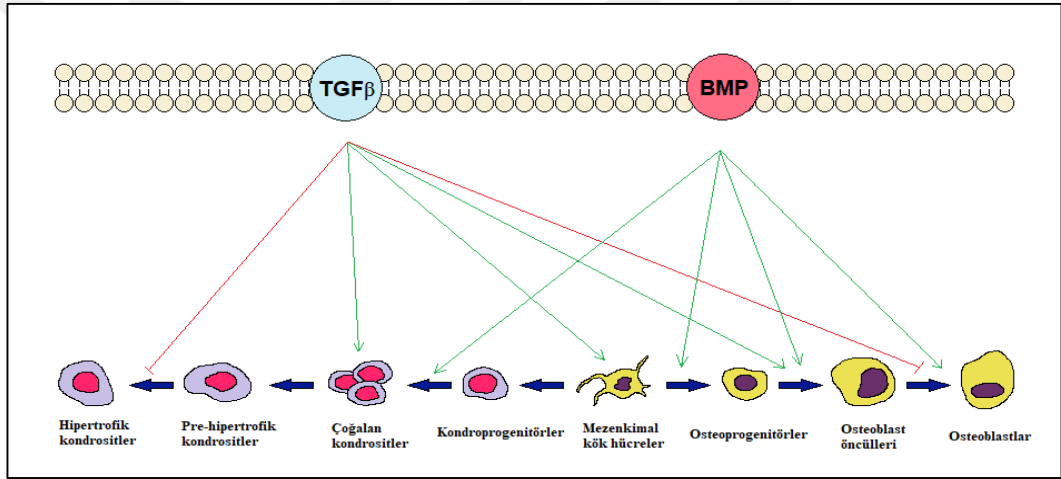
Her iki yolakta da ligandlar, iki tane tip I (TGFBRI, BMPRI veya ALK) ve iki tane tip II (TGFBRII veya BMPRII) reseptöre bağlanarak serin/treonin kinaz reseptör ligand kompleksini oluştururlar. Bu kompleksin oluşumu ile öncelikle tip II reseptörlerin otofosforilasyonu gerçekleşir ve takiben tip I reseptörler ile R-SMADS (receptor-regulated SMAD) fosforile olur. R-SMADs ile SMAD4 kompleks oluşturarak nükleusta birikir ve gen transkripsiyonunu düzenler. TGF β sinyal yolağında çoğunlukla SMAD 2 ve 3 proteinleri görev alırken, BMP yolağında SMAD 1, 5 ve 8 proteinleri görev almaktadır. SMAD aracılı kanonik yolağa alternatif olarak, TGF β ve BMP, p38 MAPK ailesi kaskadını aktive ederek de etki edebilir (7).

TGF β yolağı kondrogeniz ve osteoblastogenez indüklerken kondrosit ve osteoblast olgunlaşmasının son aşamasını inhibe eder (Şekil 3). SMAD aktivitesi intrasellüler inhibitörler olan SKI (superkiller) ve LEMD3 (LEM domain-containing protein 3) tarafından engellenebilir. BMP yolağı kondrosit proliferasyonunu ve osteoblastların farklılaşmasının tüm aşamalarını indükler (Şekil 3). GDF (growth differentiation factor) ligandları ve bir antagonist olan Noggin proteini de BMP reseptörüne bağlanabilmektedir (7).

TGF β ve BMP sinyal yollarının negatif düzenlenmesinde bazı mekanizmalar görev almaktadır: intrasellüler antagonistler SMAD 6 ve 7, iç nükleer membran proteinleri SKI ve LEMD3, ekstrasellüler ligand antagonistleri NOGGIN ve

BMPER (BMP binding endothelial regulator), intrasellüler ubikitin ligazlar ve transkripsiyonel baskılayıcılar (7).

TGF β ve BMP sinyal yolları birçok iskelet displazisi ile ilişkilendirilmiştir. TGF β sinyallerindeki artış kemik formasyonunda artış veya kraniosinostoz ile sonuçlanabilir. BMP sinyallerinin bozulması ise distal ve aksiyel iskelet defektlerine yol açmaktadır (7).



Şekil 3. TGF β ve BMP sinyal yollarının nihai etkileri

2.4.7. Transkripsiyon faktörleri

2.4.7.1. SOX9

SOX9, SRY ailesinin bir transkripsiyon faktörü olup cinsiyet belirlenmesinde ve kıkırdak gelişimi gibi süreçlerde görev almaktadır. Kondrojeniz için gerekli olan en erken nükleer faktördür. İlk olarak erken iskelet öncüllerinin mezenkimal yoğunlaşmasında eksprese olur. İlk mezenkimal

yoğunlaşma için elzem olmasa da takip eden kondrosit farklılaşması açısından olmazsa olmazdır. Öyle ki, yokluğunda kondrogenез durur. Büyüme plağında en çok çoğalmakta olan ve prehipertrofik kondrositlerde eksprese olurken hipertrofiye uğramakta olan kondrositlerdeki ekspresyonu daha azdır. β - katenin ile etkileşimi üzerinden ilk kondrosit farklılaşmasını baskılar. Bu durum kondrosit hipertrofisini arttıran WNT yolağının inhibisyonuna neden olur. Ayrıca, kondrosit olgunlaşması ve osteoblastogenez için önemli bir transkripsiyon faktörü olan *RUNX2*'nin aktivitesini doğrudan engelleyebilmektedir (7).

2.4.7.2. *RUNX2*

RUNX ailesi *RUNX1*, *RUNX2* ve *RUNX3*'ten oluşmaktadır. *RUNX2* hem intramembranöz hem de endokondral kemikleşme için önemlidir. Temel olarak kondrosit ve osteoblast farklılaşmasında ve bu süreçlerde ekstrasellüler matriks proteinlerinin ekspresyonunun düzenlenmesinde yer almaktadır. Endokondral kemik gelişimi esnasında, çoğalmakta olan kondrositlerde zayıf eksprese olurken prehipertrofik kondrositlerde ve perikondriumda yüksek seviyelerde eksprese olmaktadır. Hipertrofik kondrositlerde Tip X kollajen ve *MMP13* (matrix metalloproteinase 13) ekspresyonunu yönlendirerek ve BMP ilişkili SMADlarla etkileşerek kondrosit hipertrofisini düzenler. Kondrosit olgunlaşmasını da FGF18'in perikondriumdaki ekspresyonunu arttırarak düzenler. Endokondral ve intramembranöz kemiklerde *RUNX2*, osteoblast öncüllerinde, olgunlaşmamış ve erken olgun osteoblastlarda bulunmaktadır. Osteoblast öncüllerinin proliferasyonu,

osteoblastlara farklılaşması ve olgun osteoblastların düzgün çalışması için gereklidir (7).

2.4.7.3. *OSX*

Üç adet C2H2 tip çinko parmak içeren bir transkripsiyon faktörüdür. Osteoblast farklılaşmasını ve kemik formasyonunu kontrol eder. Osteoblast öncüllerinde *OSX* ekspresyonu, bu hücrelerin olgun ve fonksiyonel osteoblastlara ve daha sonra osteositlere farklılaşmasını sağlar. Aynı zamanda kondrosit farklılaşmasının negatif düzenleyicisi olarak da görev yapmaktadır. Ek olarak, hipertrofik kondrositlerde *MMP13* ekspresyonunu aktive ederek extrasellüler matriks kalsifikasyonunda önemli bir rol oynar (7).

2.5. **İskelet Sisteminin Genetik Hastalıklarının Tanım ve Sıklığı**

İskelet sisteminin genetik hastalıkları, iskelet sisteminin gelişimi, büyümesi ve homeostaz süreçlerindeki bozukluklardan kaynaklanır (1). İskelet displazileri (osteokondrodizplaziler) kemik gelişimini etkileyen, 450'den fazla hastalığı içeren oldukça heterojen bir gruptur. Öncelikle kemik ve kıkırdığı etkilemekle beraber kas, tendonlar ve ligamentler üzerinde önemli etkileri olabilmektedir (2, 3, 17). Prenatal ve postnatal dönemde ekspresyonu devam eden ve genellikle sinyal yolları, hücre yapısı ve hücre fonksiyonunu etkileyen gen defektlerinden kaynaklanır. İskelet displazilerinde, mutasyona uğramış genin ekprese olduğu tüm

vücut bölgeleri etkilenebilmekle birlikte bu ekspresyon belli bir bölgeye sınırlı olabilir (spinal, rizomelik, mezomelik). Genellikle simetrik tutulum görülür ve şiddetli boy kısalığı sıklıkla görülen bir bulgudur (11). Her biri tek başına nadir görülse de hep birlikte değerlendirildiğinde 1/5000 gibi görece sık bir insidansa sahiptir (2-4). Dizostozisler ise tek bir kemik veya bir kemik grubundaki anormallikler ile karakterize genetik hastalıklardır. Ancak zamanla radyografik, klinik ve moleküler kesişmeleri olduğu fark edilmiş ve bu hastalık tanımları arasındaki ayrım silikleşmiştir (3). Dizostozisler, erken embriyogenez sırasında geçici bir süre eksprese edilen bazı transkripsiyon faktörleri ve sinyal moleküllerindeki defektlere bağlı oluşur (11). İskelet sisteminin genetik hastalıkları içerisinde, osteokondrodizplazilere ek olarak metabolik kemik hastalıkları da bulunmaktadır. Metabolik kemik hastalıkları, kemik dokunun biyokimyasal dengesindeki özellikle kalsiyum, fosfor, magnezyum veya D vitamini düzeylerindeki bozukluklar sonucunda kusurlu bir iskelete ve kemik anormalliklerine yol açan geniş bir hastalık grubunu içerir (18).

2.6. İskelet Sisteminin Genetik Hastalıklarının Sınıflandırılması

Nozoloji, tıp biliminin hastalıkların sistematik sınıflandırması ile ilgilenen bir dalıdır (2). Genetik iskelet hastalıklarının isimlendirilmesi ve sınıflandırılması amacıyla ilk kez 1969 yılında radyoloji, ortopedi, pediatri ve genetik uzmanlarından oluşan uluslararası bir ekip toplanmıştır. Yeni hastalıkların hızla tanımlanması

nedeniyle bu isimlendirme düzenli aralıklarla güncellenmiştir (5, 6, 19-22). Bu sınıflandırmadaki amaç; klinik çeşitliliği ve genetik heterojenitesi nedeniyle tanı ve tedavide zorluklar teşkil eden bu geniş hastalık grubunun güncel listesinin sağlanmasıdır. Bu sınıflandırmadaki güncel bilgiler, bireysel vakaların tanı ve tedavisine yardımcı olmakla birlikte, yeni sendromların tanımlanmasında klinisyenler ve araştırmacılar arasında bir köprü oluşmasını sağlayabilecektir (2, 6).

İskelet displazilerinin sınıflandırılması zaman içerisinde gelişerek ilerlemiştir. İlk başlarda bu sınıflandırma klinik ve radyolojik bulgulara dayanarak yapılırken yeni nesil dizilemenin gelişmesi ile birlikte birçok hastalığın genetik etiyojisi belirlenmeye başlanmıştır (5, 17).

En güncel olanı 2023'te yayınlanmış bulunan (11. baskı) genetik iskelet hastalıklarının nozolojisi (Nosology of Genetic Skeletal Disorders), 771 farklı hastalık; klinik, radyolojik ve moleküler kriterlerine göre 41 grupta sınıflandırılmıştır. Bu hastalıklardan etiyojisinden sorumlu 552 farklı gen tanımlanmıştır (5).

Nozolojideki hastalıkların dahil edilme kriterleri 2019 revizyonunda şu şekilde belirtilmiştir (6):

a) Hastalığın; iskelet displazisi/dizostozisi, metabolik kemik hastalığı veya iskelet malformasyon/redüksiyon sendromları tanımlarından birine karşılık gelen anlamlı bir iskelet sistemi tutulumu olmalıdır.

b) Hastalık, PubMed, OMIM veya başka bir biyomedikal arşiv/veritabanında listelenerek hakemli yayın statüsüne ulaşmış olmalıdır.

c) Hastalığın, soyağacı ile veya akraba olmayan ailelerde aynı fenotipin ortaya çıkması ile veya moleküler analiz (mutasyon veya bağlantı analizi) ile kanıtlanmış bir genetik temeli olmalıdır.

d) Hastalığın nozolojik özerkliği olmalıdır; yani, halihazırda var olan bir durumun yalnızca bir varyasyonunu değil, bağımsız bir durumu temsil etmelidir.

FGFR3, *COL2A1*, *COMP*, *NPR2* ve *ACAN* genlerinde patojen varyantlar izole boy kısalığı veya erken dejeneratif eklem hastalığı gibi hafif fenotiplere neden olabilmektedir. Ancak bu fenotipler temel olarak anlamlı iskelet sistemi tutulumu olmadığından dahil edilme kriterlerini sağlamadığı için nozolojiye dahil edilmemiştir.

Nozolojide bulunan 41 grup birkaç farklı kritere göre sınıflandırılmıştır (2, 5):

1. Etiyolojiden sorumlu gen ve/veya yolak
2. Ortak radyolojik bulgular
3. Klinik tablonun benzerliği
4. Etkilenmiş iskelet sistemi bölgesi

2.7. Çalışmaya Dahil Edilen Grupların Nozoloji'deki Alt Başlıkları

Nozoloji 2023'te 771 farklı hastalık; klinik, radyolojik ve moleküler kriterlerine göre 41 grupta sınıflandırılmıştır. Bu gruplar;

1. Etkilenmiş gene ve/veya yolağa

2. Ekstremitelerin etkilenmiş bölgesine (rizomelik, mezomelik, akromelik vb.)
3. Uzun kemiklerin etkilenmiş bölgesine (epifiz, metafiz, diyafiz) ve vertebranın etkilenip etkilenmemesine göre (spondilo)
4. Ortak hastalık mekanizmasına (siliopatiler vb.)
5. Hastalıkların ortak fenotipik bulgularına (eklem çıkıkları, mineral bozuklukları, kraniosinostozlar vb.) göre oluşturulmuştur (5).

Bu çalışmada, bu gruplar içerisinde esas olarak kemiğin ve iskelet sisteminin tutulduğu; iskelet dizplazilerini ve dizostozisleri içeren gruplar (1-17, 20, 28, 33, 35-37, 41), primordial ileri derecede boy kısalığı (dwarfism) grubu (21), kıkırdak dokunun tutulumunu içeren grup (23), kemik mineralizasyonunun etkilendiği gruplar (24-27 ve 29), kraniosinostozis sendromları grubu (34) ve ekstremitte hipoplazisi / defektlerini içeren gruplar (18, 38-40) dahil edilmiştir. Bu grupların içerdiği hastalıkların listesi ve açıklamalar ilgili bölümün altındaki tablolarda belirtilmiştir. Bu tablolar oluşturulurken Nozoloji 2023'deki tablo esas alınmış olmakla birlikte OMIM ve GeneReviews'daki bilgiler ile birlikte bazı değişiklikler yapılmıştır (23). Nozoloji 2023'te hastalıkların isimlerinde ilişkili olduğu genler de bildirilmiştir (örn: spondiloepimetafizyel displazi (SEMD), *MATN3*-ilişkili). Aşağıdaki tablolarda ise Nozoloji'de verilen OMIM numaralarına uygun şekilde OMIM'deki adlandırmalarına yer verilmiş olup genler ayrı sütunda yazıldığı için isimlendirmede yazılmamıştır. Tablolarda fenotip OMIM numaralarına yer verilmiştir (5, 23).

2.7.1. Grup 1: *FGFR3* kondrodisplazi

Nozolojinin ilk grubu, hastalıkların ortak geni olan *FGFR3* ile ilişkili kondrodisplazilerden oluşmaktadır. *FGFR3* ilişkili klinikler oldukça fazla sayıda ve heterojendir. Bu nedenle grup 1'in yanı sıra, *FGFR3* geni ile ilişkili kraniyosinotizis sendromları 34. grupta, LADD sendromu da 40. grupta ve CATSHL sendromu 31. grupta sınıflandırılmıştır (5).

Bu grupta yer alan Tanatoforik displazi tip 1 ve 2, akondroplazi, hipokondroplazi ve SADDAN displazisi otozomal dominant kalıtım paterni göstermekte ve genin fonksiyon kazandıran (*gain of function*) varyantları ile oluşmaktadır (3, 24, 25).

FGFR3 geni fibroblast büyüme faktör reseptör 3 proteinini kodlar. Bu protein FGF (fibroblast büyüme faktörü) ligandlarına yüksek afinitesi olan bir tirozin kinaz reseptörüdür. Birçok dokuda görev almakla birlikte özellikle post-embriyonik kemik gelişimi sırasında kondrosit proliferasyonunu ve farklılaşmasını engeller. Böylece lineer kemik büyümesinin negatif düzenleyicisi olarak görev yapar (26). Bu nedenle *FGFR3* genindeki fonksiyon kazandıran varyantlar endokondral kemikleşmeyi bozarak ileri derecede boy kısalığı (dwarfism) kliniğine neden olurlar (4). Bu grup içinde sınıflandırılmış olan sendromlar Tablo 1'de gösterilmiştir (5).

Tablo 1. Grup 1: *FGFR3* kondrodisplazi

Hastalık ismi	OMIM numarası	Kalıtım paterni	İlişkili gen/genler
Tanatoforik displazi tip 1	187600	OD	<i>FGFR3</i>
Tanatoforik displazi tip 2	187601	OD	<i>FGFR3</i>
Gelişme geriliği ve akantozis nigrikans ile birlikte ağır akondroplazi (SADDAN)	616482	OD	<i>FGFR3</i>
Akondroplazi	100800	OD	<i>FGFR3</i>
Hipokondroplazi	146000	OD	<i>FGFR3</i>

OD:otozomal dominant

2.7.2. Grup 2: Tip II kollajen

Nozoloji'deki ikinci grup, ortak genleri olan *COL2A1* ile ilişkili hastalıklardan oluşmaktadır. Bu grupta yer alan akondrogenesis tip 2 ve hipokondrogenesis aynı fenotipik spektrumun içinde yer almaktadır (5).

“Stanescu tip spondiloepifizyel displazi (SED)” ve “hafif iskelet displazisi (SED)” ile birlikte erken başlangıçlı artroz da “spondiloepifizyel displazi konjenita (SEDC)” hastalığının içerisine dahil edilmiştir. Hafif SED olguları “multipl epifizyel displazi (MED)” ile benzerlikler gösterebilmektedir. MED, Nozoloji'de 9. grupta sınıflandırılmıştır (5).

“Belirgin metafizyal değişiklikler ile birlikte SEMD” hastalığı içerisine “Strudwick tip SEMD”, henüz genetik etyolojisi bilinmeyen “Algerian tip Spondilometafizyel displazi” ve “köşe fraktürü tipi spondilometafizyel displazi

(SMD)”nin bazı olguları dahil edilmiştir. “Köşe fraktür tipi SMD” olgularının yaklaşık %57’si *FN1* geni ile ilişkilendirilmiş olmakla birlikte, yaklaşık %13’ü *COL2A1* geni ile ilişkilendirilmiştir (27). *FN1* ilişkili SMD Nozoloji’de 12. grupta sınıflandırılmıştır.

Stickler sendromu genetik heterojenitesi olan bir sendromdur. *COL2A1* ilişkili olması nedeniyle tip 1 bu grupta sınıflandırılmış olmakla birlikte diğer tipleri ile ilişkili olan *COL11A1*, *COL11A2*, *COL9A1*, *COL9A2* ve *COL9A3* genleri farklı gruplarda sınıflandırılmıştır (5).

“Proksimal femoral epifizlerin displazisi”, klinik bulguları oldukça heterojen bir bozukluktur ve tüm vakalar *COL2A1* ilişkili değildir. Bu grup içerisine “*COL2A1* ilişkili olan femur başının avasküler nekrozu” ve “Legg-Calve-Perthes hastalığı” dahil edilmiştir (5).

COL2A1 geni prokollajen tip II’yi kodlar. Tip II kollajen, üç alfa-1(II) zincirinin homotrimerinden oluşur. N-terminal ve C-terminal uçlarında propeptid adı verilen aminoasit sekansları içeren prokollajen, olgun kollajenden daha büyüktür. Ekstrasellüler matrikse salınmasının ardından propeptidler ayrılır ve olgun tip II kollajen oluşturulur. Tip II kollajen, kıkırdak ekstrasellüler matriksinin çok önemli bir elemanıdır ve endokondral kemikleşme, kemik büyümesi ve normal eklem fonksiyonu için oldukça önemlidir. Buna ek olarak göz ve iç kulağın normal gelişimi için gereklidir (27). Bu grup içinde sınıflandırılmış olan sendromlar tablo 2’de gösterilmiştir (5).

Tablo 2. Grup 2: Tip II kollajen

Hastalık ismi	OMIM numarası	Kalıtım paterni	İlişkili gen/genler
Akondrojenesis tip 2 (Langer-Saldino)	200610	OD	<i>COL2A1</i>
Hipokondrojenesis	200610	OD	<i>COL2A1</i>
Platispondilik displazi, Torrance tipi	151210	OD	<i>COL2A1</i>
Spondiloepifizyel displazi konjenita (SEDC)	183900	OD, OR*	<i>COL2A1</i>
Spondiloepifizyel displazi, Stanescu tipi	616583	OD	<i>COL2A1</i>
Hafif kondrodizplazi ve osteoartrit	604864	OD	<i>COL2A1</i>
Spondilopimetifizyel displazi (SEMD), Strudwick tipi	184250	OD	<i>COL2A1</i>
Spondilometafizyel displazi, Algerian tipi	184253	OD	<i>bilinmiyor</i>
Spondilometafizyel displazi, köşe fraktürü tipi	184255	OD	<i>COL2A1</i>
Kniest displazi	156550	OD	<i>COL2A1</i>
Spondiloperiferal displazi	271700	OD	<i>COL2A1</i>
Metatars kısalığı ile birlikte SED (Çek (Czech) displazisi)	609162	OD	<i>COL2A1</i>
Stickler sendromu tip 1	108300	OD	<i>COL2A1</i>
Legg-Calve-Perthes hastalığı	150600	OD	<i>COL2A1</i>
Femur başının avasküler nekrozu	608805	OD	<i>COL2A1</i>

OD:otozomal dominant, OR:Otozomal resesif

*Nadiren resesif kalıtmı vakalar bildirilmiştir.

2.7.3. Grup 3: Tip XI kollajen

Nozolojideki üçüncü grup, *COL11A1* ve *COL11A2* genleri ile ilişkili hastalıkları içermektedir. *COL11A1* geni tip XI kollajenin alfa (α) 1 zincirini, *COL11A2* ise $\alpha 2$ zincirini kodlar. Kollajen tip XI, ekstrasellüler minör fibriller bir

kollajendir ve extrasellüler matriksin diğer elemanları ile etkileşimde bulunarak fibrilogeneze için önemli bir rol oynar. Hem $\alpha 1$ hem de $\alpha 2$ zinciri iç kulakta, hyalin kıkırdakta ve intervertebral disklerdeki nükleus pulposusta bulunur. Ancak $\alpha 1$ zincirinin aksine $\alpha 2$ zinciri, vitröz sıvıda ifadenlenmez (28).

Daha önce belirtildiği gibi genetik heterojenitesi olan Stickler sendromunun *COL11A1* geni ile ilişkili olan tip 2'si bu grupta yer almaktadır. Eskiden Stickler sendromu tip 3 (non-oküler tip) olarak adlandırılan ve *COL11A2* geni ile ilişkilendirilmiş otozomal dominant “otospondilomegaepifizyel displazi (OSMED) (Weissenbacher–Zweymüller sendromu)” bu grupta yer almaktadır. Bu sendromun yine *COL11A2* geni ile ilişkilendirilmiş otozomal resesif kalıtım gösteren tipi de bulunmaktadır (23).

Fibrokondrojeniz hastalığı hem *COL11A1* hem de *COL11A2* genleri ile ilişkilendirilmiştir. *COL11A2* ilişkili fenotipte hem otozomal dominant hem de otozomal resesif kalıtım bildirilmiş olup, *COL11A1* ilişkili fenotipte ise yalnızca otozomal resesif kalıtım paterni bildirilmiştir (23). Bu grup içinde sınıflandırılmış olan sendromlar Tablo 3’de gösterilmiştir (5).

Tablo 3. Grup 3: Tip XI kollajen

Hastalık ismi	OMIM numarası	Kalıtım paterni	İlişkili gen/genler
Stickler sendromu tip 2	604841	OD	<i>COL11A1</i>
Marshall sendromu	154780	OD	<i>COL11A1</i>
Otospondilomegaepifizyel displazi (OSMED) resesif tip	215150	OR	<i>COL11A2</i>

Otospondilomegalepifizyal displazi (OSMED) dominant tip (Weissenbacher–Zweymüller sendromu, Stickler sendromu tip 3 (oküler olmayan))	184840	OD	<i>COL11A2</i>
Fibrokondrojenesis 1	228520	OR	<i>COL11A1</i>
Fibrokondrojenesis 2	614524	OD,OR	<i>COL11A2</i>

OD:otozomal dominant, OR:Otozomal resesif

2.7.4. Grup 4: Sülfasyon bozuklukları

Sülfasyon, dinamik ve kompleks bir posttranslasyonel modifikasyon sürecidir. Bu süreç sülfotransferaz enzimleri ile kontrol edilir. Sülfasyon, hücre-hücre ve hücre-ECM etkileşimleri gibi ekstrasellüler sinyallerin düzenlenmesinde görevlidir (29).

Bu grupta yer alan genlerden *SLC26A2* bir sülfat transport proteinini kodlar. Bu protein, proteoglikanların yeterli sülfasyonunun devamlılığı için kondrositlerin içine sülfat transportunu sağlar. *SLC26A2* gelişmekte olan fetüsün kıkırdak dokusunun yanı sıra birçok farklı dokuda eksprese olmaktadır. Kondrositlerdeki ve fibroblastlardaki sülfat transportunun bozulması, proteoglikanların yeterince sülfatlanmaması ile sonuçlanır ve endokondral kemikleşmeyi bozar (30).

Sülfotransferaz enzimleri PAPS'ı (3'-fosfoadenozin 5'-fosfosülfat) yüksek enerjili sülfat donörü olarak kullanır. PAPS, adenosin trifosfat ve inorganik sülfattan sentezlenir. Bu sentez sırasında PAPSS'nin (PAPS sentaz) iki izoformu kullanılır: PAPSS1 ve PAPSS2. Bu grupta yer alan *PAPSS2* genindeki bozukluklar

PAPS biyosentezini etkileyerek sülfasyon sürecini bozar ve kemik gelişimini etkiler (31).

Bu grupta yer alan genlerden *IMPAD1* (*BPNT2*) inositol monofosfataz ailesinin üyesi olan bir protein kodlar. Bu protein golgi cisimciğinde yer almakta ve PAP'ın (fosfoadenozin fosfat) AMP'ye (adenozin monofosfat) hidrolizi ile sülfotransferaz reaksiyonunda görev almaktadır (32, 33).

CHST3 geni karbonhidrat sülfotransferaz 3 enzimini kodlar. Bu enzim PAPS'tan N-asetil galaktozaminin 6. pozisyonuna sülfat transferinde görevlidir. Kondrotin sülfat proteoglikanlarının yeterli sülfasyonu normal kıkırdak yapısı için oldukça önemlidir (34).

CHST14 geni D4ST1 (dermatan-4-sülfotransferaz-1) enzimini kodlar. Bu enzim dermatan sülfattaki N-asetil galaktozaminin C-4 hidroksil grubuna sülfat transferinde görevlidir (35, 36).

CHST11 geni bir kondroitin 4-sülfotransferaz enzimini kodlar. PAPS'tan kondroitine sülfat transferinde görevlidir (37).

DSE geni dermatan sülfat epimerazı kodlar. Endoplazmik retikulumda yer alan bu protein dermatan sülfat biyosentezinde D-glukronik asidin L-iduronik aside dönüşümünde görevlidir (38, 39).

SLC35B2 geni tarafından kodlanan SLC35B2 proteini mikzomal membranda yer alır ve PAPS'ın sitozolden Golgi lümenine transferinde görev alır (40).

HS2ST1 geni sülfatı heparan sülfatın iduronik asit kalıntısının 2. pozisyonuna aktaran sülfotransferaz enzim ailesinin bir üyesini kodlar (41).

Bu grup içinde sınıflandırılmış olan sendromlar Tablo 4'te gösterilmiştir (5).

Tablo 4. Grup 4: Sülfasyon bozuklukları grubu

Hastalık ismi	OMIM numarası	Kalıtım paterni	İlişkili gen/genler
Akondrojenesis tip 1B (ACG1B)	600972	OR	<i>SLC26A2</i>
Atelosteogenezis tip 2 (AO2)	256050	OR	<i>SLC26A2</i>
Diastrofik displazi (DTD)	222600	OR	<i>SLC26A2</i>
MED, resesif tipi (rMED; EDM4)	226900	OR	<i>SLC26A2</i>
Brakiyolmia, resesif tipi (SEMD, PAPSS2 tipi, Pakistan tipi SEMD)	612847	OR	<i>PAPSS2</i>
gPAPP tipi kondrodisplazi (Catel-Manzke benzeri sendrom dahil)	614078	OR	<i>IMPAD1</i>
Konjenital eklem çıkıkları ile birlikte kondrodisplazi, <i>CHST3</i> tipi (resesif Larsen sendromu)	143095	OR	<i>CHST3</i>
Ehlers-Danlos sendromu, muskulokontaktural tip 1	601776	OR	<i>CHST14</i>
Ehlers-Danlos sendromu, muskulokontaktural tip 2	615539	OR	<i>DSE</i>
Kondrodisplazi ve hipomyelinizan lökodistrofi	620269	OR	<i>SLC35B2</i>
Osteokondrodisplazi, brakidaktili ve üst üste gelmiş malforme parmaklar	618167	OR	<i>CHST11</i>
Renal agenezis olan veya olmayan nörofasyoskeletal sendrom	619194	OR	<i>HS2ST1</i>

OR: Otozomal resesif

2.7.5. Grup 5: Multipl eklem çıkıkları ile karakterize displaziler

Bu grup, eklem çıkıklarının ön planda görüldüğü sendromları içermektedir.

Bu grup içinde sınıflandırılmış olan sendromlar Tablo 5’te gösterilmiştir (5).

Tablo 5. Grup 5: Multipl eklem çıkıkları ile karakterize displaziler

Hastalık adı	OMIM numarası	Kalıtım paterni	İlişki gen/genler
Desbuquois displazi 1	251450	OR	<i>CANT1</i>
Desbuquois displazi 2	615777	OR	<i>XYLT1</i>
Spondiloepimetafizyel displazi ve eklem laksitesi 1, Beighton tipi	271640	OR	<i>B3GALT6</i>
Spondiloepimetafizyel displazi ve eklem laksitesi 2, Hall tipi	603546	OD	<i>KIF22</i>
Spondiloepimetafizyel displazi ve eklem laksitesi 3	618395	OR	<i>EXOC6B</i>
Hafif iskelet displazisi, eklem laksitesi ve ileri kemik yaşı	618870	OR	<i>CSGALNACT1</i>
Çoklu eklem çıkıkları, boy kısalığı, kraniyofasiyal dismorfizm, konjenital kalp kusurları olan veya olmayan	245600	OR	<i>B3GAT3</i>
Boy kısalığı, amelogenezis imperfekta ve skolyoz ile iskelet displazisi	618363	OR	<i>SLC10A7</i>
Ehlers-Danlos sendromu, spondilodisplastik tip 1	130070	OR	<i>B4GALT7</i>

OD:otozomal dominant, OR:Otozomal resesif

2.7.6. Grup 6: Filamin grubu ve ilişkili hastalıklar

Filaminler, hücre iskeletinin stabilitesini sağlayan aktin bağlayıcı proteinlerdir. Hücre adezyonu ve nöronal migrasyon gibi süreçleri düzenleyen

integrinler ile etkileşimdedirler (42). *FLNA* geni filamin A'yı ve *FLNB* geni filamin B'yi kodlar. Filamin B gelişim sürecinde endotelial hücrelerde ve kondrositlerde eksprese olur ve embriyonel iskelet gelişiminde önemli bir rol oynar (43).

MAP3K7 geni TAK1'i (TGF β activated kinase)'ı kodlar. *TAB2* geni de TAB2'yi (TAK1-ilişkili bağlayıcı protein 2) kodlar. TAK1, osteogenezisi düzenleyen birçok hücrel sinyal yolağı için önemli bir düzenleyici görevi görmektedir. Bu genler ile ilişkili Frontometafizyal displazi (FMD) hastaları, *FLNA* ilişkili FMD ile oldukça benzer fenotipik özellikler göstermektedir (44).

SH3PXD2B geni Tks4'ü kodlar. Tks4, Tks (tirozin kinaz substrat) ailesinin bir üyesidir. Bu protein podozom oluşumu için önemli bir iskele proteindir (scaffold protein) ve hücre adezyonu ve hücre göçü için önemli bir rol oynamaktadır (45, 46). Tks4'ün, kemik biyolojisinde ve kraniofasyal kemik şeklinin oluşumunda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (45).

Nozolojide, *TAB2* ilişkili Frontometafizyal displazi, *FLNA* ve *MAP3K7* genleri ile aynı grup içine alınmış olup, GeneReviews'te "frontometafizyal displazi 3" olarak isimlendirilmiştir (47). OMIM'de henüz bu hastalık için numara verilmemiş olup olası ilişkilendirme için onay beklemektedir (48).

MYH3 geni "spondilokarpotarsal sinostoz sendromu" içerisine dahil edilmiştir. Bu gen kontraktürler ve pterygia ile birlikte görülen "spondilokarpotarsal füzyon sendromu"na neden olmaktadır. Bu hastalık, "*FLNB* ilişkili spondilokarpotarsal sinostoz sendromu" ile örtüşen bulgulara sahiptir (49).

Bu grup içinde sınıflandırılmış olan sendromlar Tablo 6’da gösterilmiştir

(5).

Tablo 6. Grup 6: Flamin grubu

Hastalık ismi	OMIM numarası	Kalıtım paterni	İlişkili gen/genler
Frontometafizyel displazi 1	305620	XLR	<i>FLNA</i>
Melnick–Needles sendromu	309350	XLD	<i>FLNA</i>
Otopalatodijital sendrom tip 1 (OPD1)	311300	XLD	<i>FLNA</i>
Otopalatodijital sendrom tip 2 (OPD2)	304120	XLD	<i>FLNA</i>
Terminal osseöz displazi (TOD)	300244	XLD	<i>FLNA</i>
Frontometafizyel displazi 2	617137	OD	<i>MAP3K7</i>
Kardiyospondilokarpofasyal sendrom	157800	OD	<i>MAP3K7</i>
Atelosteogenezis Tip 1 (AO1)	108720	OD	<i>FLNB</i>
Boomerang displazisi	112310	OD	<i>FLNB</i>
Atelosteogenezis Tip 3 (AO3)	108721	OD	<i>FLNB</i>
Larsen sendromu, dominant	150250	OD	<i>FLNB</i>
Spondilokarpotarsal sinostoz sendromu	272460	OR	<i>FLNB</i>
Frank-Ter Haar sendromu	249420	OR	<i>SH3PXD2B</i>
Frontometafizyel displazi 3	<i>tanımlanmamış</i>	OD	<i>TAB2</i>
Kontraktürler, pterygia ve spondilokarpotarsal füzyon sendromu 1A	178110	OD	<i>MYH3</i>
Kontraktürler, pterygia ve spondilokarpotarsal füzyon sendromu 1B	618469	OR	<i>MYH3</i>

OD:otozomal dominant, OR:Otozomal resesif, XLD:X’e bağlı dominant, XLR:X’e bağlı resesif

2.7.7. Grup 7: Proteoglikan kor proteinleri hastalıkları grubu

HSPG2 geni perlekan proteinini kodlar. Perlekan, ekstrasellüler matriks elemanlarına ve hücre yüzey moleküllerine bağlanan büyük bir proteoglikandır. Bazal membranın majör elemanlarından biridir (50). Bununla birlikte, kıkırdak matrikste bulunmakta ve normal büyüme plağının gelişimiyle uzun kemik büyümesinde görev almaktadır (51).

ACAN geni agrekan proteinini kodlar. Agrekan, kıkırdak dokunun ECM'nin önemli bir elemanıdır ve basınca karşı dayanıklılığını sağlar. Yüksek agrekan konsantrasyonu normal doku fonksiyonu için gerekli olan ozmotik özellikleri sağlar (52).

BGN geni, lösin açısından zengin küçük bir proteoglikan olan biglycanı kodlar. Eklem kıkırdağının önemli bir yapısal bileşenidir. Tip VI kollajen ve büyük proteoglikan agregatları ile protein etkileşimlerinin oluşumu yoluyla kondrosit hücre dışı matrisinin yapısına katılır (53).

Bu grup içinde sınıflandırılmış olan sendromlar Tablo 7'de gösterilmiştir (5).

Tablo 7. Grup 7: Proteoglikan kor proteinleri hastalıkları

Hastalık ismi	OMIM numarası	Kalıtım paterni	İlişkili gen/genler
Dissegmental displazi, Silverman-Handmaker tipi	224410	OR	<i>HSPG2</i>

Dissegmental displazi, Rolland-Desbuquois tipi	224400	OR	<i>bilinmiyor</i>
Schwartz-Jampel sendromu (miyotonik kondrodistrofi)	255800	OR	<i>HSPG2</i>
SED, Kimberley tipi	608361	OD	<i>ACAN</i>
SEMD, Agrekan tipi	612813	OR	<i>ACAN</i>
Boy kısalığı ve ileri kemik yaşı (bazen erken başlangıçlı osteoartrit ve/veya osteokondritis dissekans ile birlikte)	165800	OD	<i>ACAN</i>
Spondiloeipimetafizyel displazi, biglycan tipi	300106	XLR	<i>BGN</i>

OR: Otozomal resesif, OD: Otozomal dominant, XLR: X'e bağlı resesif

2.7.8. Grup 8: *TRPV4* grubu

TRPV4 geni seçici olmayan Ca^{2+} geçiren katyon kanalını kodlar. Bu kanal çoğunlukla plasma membranında bulunmaktadır. *TRPV4* geni, kondrogenezis ve kemik homeostazı da dahil olmak üzere bir çok dokudaki fizyolojik süreçlerde görev almaktadır. Patogenez mekanizması henüz netleştirilmemiş olmakla birlikte bu gendeki fonksiyon kazandıran (gain of function) varyantlarının artmış bazal kalsiyum akışına neden olduğu düşünülmektedir. Kemik morfogenezik proteininin fazla inhibisyonu sonucu endokondral kemikleşmenin bozulması, henüz netleşmemiş olmakla birlikte, *TRPV4* ilişkili iskelet displazileri için öne sürülen bir mekanizmadır (54). Bu grup içinde sınıflandırılmış olan sendromlar Tablo 8'da gösterilmiştir (5).

Tablo 8. Grup 8: TRPV4 grubu

Hastalık ismi	OMIM numarası	Kahtım paterni	İlişkili gen/genler
Metatrofik displazi	156530	OD	TRPV4
Spondiloepimetafizyel displazi, Maroteaux tipi	184095	OD	TRPV4
Spondiloepimetafizyel displazi, Kozlowski tipi	184252	OD	TRPV4
Parastremmatik ileri derecede boy kısalığı (dwarfism)	168400	OD	TRPV4
Brakiyolmia, dominant tip	113500	OD	TRPV4
Ailesel dijital artropati-brakidaktili	606835	OD	TRPV4

OD:otozomal dominant

2.7.9. Kemiklerin etkilenmiş bölgelerine (metafiz, diyafiz, epifiz, spondilo) göre sınıflandırılmış gruplar (grup 9, 11-14)

İskelet displazilerinde, epifiz, metafiz ve diyafizlerin anormal gelişimi görülebilir. Epifizlerin çok küçük olması veya düzensiz kemikleşme durumları epifizyel displazilerde; metafizlerin geniş, düzensiz ve çanaklaşmış olması metafizyel displazilerde; diyafizlerde genişleme, kortikal kalınlaşma ve kemik iliği alanında genişleme diyafizyel displazilerde görülmektedir. Omurga tutulumunun olması halinde isimlendirmeye “spondilo” eki eklenir (spondiloepifizyel ve spondilometafizyel gibi) (11).

Nozoloji’de bu etkilenmiş bölgelerine göre sınıflandırılmış 5 grup bulunmaktadır (Grup 9, 11-14).

2.7.9.1. Grup 9: Multipl epifizyel displazi (MED) ve psödoakondroplazi

Otozomal resesif kalıtım gösteren MED 4 *SLC26A2* geni ile ilişkili olup Grup 4’te (sülfasyon bozuklukları grubu) sınıflandırılmıştır. Diğer tipleri 2. ve 3. gruplarda yer alan Stickler sendromu’nun otozomal resesif tipleri bu grup içinde yer almaktadır. *RNU4ATAC* geni ile ilişkili “mikrosefalik osteodisplastik primordial dwarfism tip 1” ve “Roifman sendromu” grup 21 (dwarfism ve ince kemik displazisi grubu)’de yer almaktadır (5).

Bu grup içinde sınıflandırılmış olan sendromlar Tablo 9’da gösterilmiştir (5).

Tablo 9. Grup 9: Multipl epifizyel displazi (MED) ve psödoakondroplazi

Hastalık adı	OMIM numarası	Kalıtım paterni	İlişki gen/genler
Psödoakondroplazi	177170	OD	<i>COMP</i>
Multipl epifizyel displazi (MED) 1	132400	OD	<i>COMP</i>
Multipl epifizyel displazi (MED) 2	600204	OD	<i>COL9A2</i>
Multipl epifizyel displazi (MED) 3 (miyopati ile birlikte olabilen)	600969	OD	<i>COL9A3</i>
Multipl epifizyel displazi (MED) 5	607078	OD	<i>MATN3</i>
Multipl epifizyel displazi (MED) 6	614135	OD	<i>COL9A1</i>
Stickler sendromu tip 4	614134	OR	<i>COL9A1</i>
Stickler sendromu tip 5	614284	OR	<i>COL9A2</i>
Stickler sendromu tip 6	620022	OR	<i>COL9A3</i>

Multipl epifizyel displazi 7	617719	OR	<i>CANT1</i>
Multipl epifizyel displazi, mikrosefali ve retinal distrofi (Lowry-Wood sendromu)	226960	OR	<i>RNU4ATAC</i>

OD:otozomal dominant, OR:Otozomal resesif

2.7.9.2. Grup 11: Metafizyel displaziler

Bu grup içinde sınıflandırılmış olan sendromlar Tablo 10’da gösterilmiştir (5).

Tablo 10. Grup 11: Metafizyel displaziler

Hastalık adı	OMIM numarası	Kahtım paterni	İlişki gen/genler
Metafizyel displazi, Schmid tipi	156500	OD	<i>COL10A1</i>
Kıkırdak saç hipoplazisi (Metafizyel displazi, McKusick tip)	250250	OR	<i>RMRP</i>
Hipotrikozis olmaksızın metafizyel displazi	250460	OR	<i>RMRP</i>
Anauxetic displazi 1	607095	OR	<i>RMRP</i>
Anauxetic displazi 2 (Metafizyel displazi, <i>POP1</i> tipi)	617396	OR	<i>POP1</i>
Anauxetic displazi 3	618853	OR	<i>NEPRO</i>
Metafizyel displazi, pankreatik yetmezlik, siklik nötropeni 1 (Shwachman-Bodian-Diamond sendromu)	260400	OR	<i>SBDS</i>
Metafizyel displazi, pankreatik yetmezlik, siklik nötropeni 2	617941	OR	<i>EFL1</i>

(Shwachman-Bodian-Diamond sendromu)			
Kemik iliği yetmezliği sendromu 3	617052	OR	<i>DNAJC21</i>
Ağır konjenital nötropeni 8 (Shwachman-Diamond benzeri sendrom)	618752	OD	<i>SRP54</i>
Metafizyel anadislazi, Tip 1 (SEMD, Missouri tipi)	602111	OD	<i>MMP13</i>
Metafizyel anadislazi, Tip 2	613073	OR	<i>MMP9</i>
Metafizyel displazi, Spahr tipi	250400	OR	<i>MMP13</i>
Metafizyel displazi ve maksiller hipoplazi	156510	OD	<i>RUNX2</i>

OD:otozomal dominant, OR:Otozomal resesif

2.7.9.3. Grup 12: Spondilometafizyel displaziler (SMD)

Bu grup içinde sınıflandırılmış olan sendromlar Tablo 11’de gösterilmiştir (5).

Tablo 11. Grup 12: Spondilometafizyel displaziler (SMD)

Hastalık adı	OMIM numarası	Kalıtım paterni	İlişki gen/genler
Spondiloenkondrodisplazi (SPENCD) ve immün disregülasyon	607944	OR	<i>ACP5</i>
Odontokondrodisplazi 1 (ODCD)	184260	OR	<i>TRIP11</i>
Spondilometafizyel displazi (SMD) , köşe fraktürü tipi	184255	OD	<i>FN1</i>
SMD ve kon-rod distrofisi	608940	OR	<i>PCYT1A</i>
SMD ve korneal distrofi	618961	OR	<i>PLCB3</i>
Nivelon-Nivelon-Mabille sendromu	600092	OR	<i>HHAT</i>

OD:otozomal dominant, OR:Otozomal resesif

2.7.9.4. Grup 13: Spondilo-epi-(meta)-fizyel displaziler (SE(M)D)

Bu grupta dahil edilmiş *BNIP1* geni için OMIM’de tanımlanmış bir hastalık bulunmamakla birlikte, literatürde bu genin iskelet displazisi ile ilişkilendirildiği bir çalışma bulunmaktadır (55). *PGM3* geni OMIM’de “immün yetmezlik 23” hastalığı ile ilişkilendirilmiş olup, literatürde immün yetmezliğin eşlik ettiği iskelet displazisi ile bildirilmiş hastalar bulunmaktadır (56).

Bu grup içinde sınıflandırılmış olan sendromlar Tablo 12’de gösterilmiştir (5).

Tablo 12. Grup 13: Spondilo-epi-(meta)-fizyel displaziler (SE(M)D)

Hastalık adı	OMIM numarası	Kalıtım paterni	İlişki gen/genler
Dyggve-Melchior-Clausen displazi	223800	OR	<i>DYM</i>
Smith-McCort displazi 1	607326	OR	<i>DYM</i>
Smith-McCort displazi 2	615222	OR	<i>RAB33B</i>
Schimke immüno-osseöz displazi	242900	OR	<i>SMARCA1</i>
Spondiloepifizyel displazi ve diabetes mellitus (Wolcott-Rallison sendromu)	226980	OR	<i>EIF2AK3</i>
Spondiloepimetafizyel displazi, Borochowitz-Cormier-Daire tipi	608728	OR	<i>MATN3</i>
Spondiloepimetafizyel displazi, Shohat tipi	602557	OR	<i>DDRGL1</i>
Spondiloepimetafizyel displazi ve lökodistrofi	300232	XLR	<i>AIFM1</i>
Spondiloepimetafizyel displazi ve immün yetmezlik	617425	OR	<i>EXTL3</i>
Spondiloepimetafizyel displazi,	610442	OR	<i>NANS</i>

Camera-Genevieve tipi			
Spondiloepimetafizyel displazi, Faden-Alkuraya tipi	616723	OR	<i>RSPRY1</i>
Konjenital glikozilasyon defekti, tip IIk	614727	OR	<i>TMEM165</i>
Spondiloepimetafizyel displazi, Liberfarb tipi	618889	OR	<i>PISD</i>
Spondiloepimetafizyel displazi, Di Rocco tipi	617974	OD	<i>UFSP2</i>
Kalça displazisi, Beukes tipi	142669	OD	<i>UFSP2</i>
Spondiloepimetafizyel displazi, kısa ekstremite-el tipi	271665	OR	<i>DDR2</i>
Spondiloepifizyel displazi tarda	313400	XLR	<i>TRAPPC2</i>
Ehlers-Danlos sendromu, spondilodisplastik tip	612350	OR	<i>SLC39A13</i>
Spondiloepimetafizyel displazi, Sponastrime tipi	271510	OR	<i>TONSL</i>
Platispondili ve amelogenenezis imperfekta	601216	OR	<i>LTBP3</i>
CODAS sendromu	600373	OR	<i>LONP1</i>
Even-Plus sendromu	616854	OR	<i>HSPA9</i>
CAGSSS sendromu	616007	OR	<i>IARS2</i>
Steel sendromu	615155	OR	<i>COL27A1</i>
<i>BNIP1</i> ilişkili SEMD	<i>bilinmiyor</i>	OR	<i>BNIP1</i>
SEMD ve immün yetmezlik	615816	OR	<i>PGM3</i>
Spondiloepimetafizyel displazi, Isidor-Toutain tipi	618728	OD	<i>RPL13</i>
Spondiloepifizyel displazi, Kondo-Fu tipi	618392	OR	<i>MBTPS1</i>
Boy kısalığı, optik sinir atrofisi ve Pelger-Huet anomalisi (SOPH sendromu)	614800	OR	<i>NBAS</i>
Boy kısalığı, iskelet displazisi ve karaciğer yetmezliği	618641	OR	<i>RINT1</i>

(İnfanıl karacığer yetmezliği 3)			
Spondiloepifizeal displazi, sensorinöral işitme kaybı, entelektüel gelişim bozukluğu ve Leber konjenital amorozi	619260	OR	<i>NMNAT1</i>
Pelger-Huet anomalisi olan veya olmayan rizomelik iskelet displazisi	618019	OR	<i>LBR</i>
Rizomelik displazi, Ain-Naz tipi	619598	OR	<i>GNPNAT1</i>

OD:otozomal dominant, OR:Otozomal resesif, XLR:X'e bağlı resesif

2.7.9.5. Grup 14: Ağır spondilodisplastik displaziler

Shwachman–Bodian–Diamond sendromunun geni olan *SBDS* geni, literatürde (57) “Sedaghatian tipi SMD benzeri ağır spondilometafizyel displazi” ile ilişkilendirilmiş olup nozolojide bu gruba dahil edilmiştir. Bu gen için OMIM’de henüz bu sendrom ile ilişkili başlık bulunmamaktadır.

Bu grup içinde sınıflandırılmış olan sendromlar Tablo 13’te gösterilmiştir (5).

Tablo 13. Grup 14: Ağır spondilodisplastik displaziler

Hastalık adı	OMIM numarası	Kalıtım paterni	İlişki gen/genler
Akondrojenesis Tip 1A (ACG1A)	200600	OR	<i>TRIP11</i>
Schneckenbecken displazi	269250	OR	<i>SLC35D1</i>
Spondilometafizyel displazi, Sedaghatian tipi	250220	OR	<i>GPX4</i>

Opsismodisplazi	258480	OR	<i>INPPL1</i>
Spondilometafizyel displazi, Megarbane-Dagher-Melike tipi	613320	OR	<i>PAM16</i>
Sedaghatian tipi SMD benzeri ağır spondilometafizyel displazi	<i>tanımlanmamış</i>	OR	<i>SBDS</i>
Gillessen-Kaesbach-Nishimura sendromu	263210	OR	<i>ALG9</i>
Konjenital glikozilasyon defekti tip 2	608776	OR	<i>ALG9</i>

OR: Otozomal resesif

2.7.10. Grup 10: Silya veya siliyer sinyal yollarındaki anormalliklere bağlı iskelet hastalıkları

Siliopatiler, silyanın yapısal veya fonksiyonel bozukluklarından veya silya biyogenezinin bozukluklarından kaynaklanan oldukça heterojen bir grup genetik hastalıktır. İskelet sistemi dahil olmak üzere göz, kulak, kalp, beyin, akciğerler, karaciğer, böbrekler ve genital organlar gibi birçok organ sistemi tutulumu izlenmektedir (58). Nozolojinin bu grubunda, majör iskelet sistemi bulguları görülen Ellis van Creveld sendromu, “kısa kosta polidaktili sendromu”nun (asfiksiyan torasik displazi, Jeune sendromu, kısa kosta-toraks displazisi) alt tipleri, aksiyel spondilometafizyel displazi, oral-fasyal-dijital sendrom, kraniyoektodermal displazi ve torakolaringopelvik displazi dahil edilmiştir (5).

Kısa kosta polidaktili sendromu tip 4 (Beemer-Langer sendromu) (SRPS tip 4) ile ilgili henüz ilişkilendirilmiş bir gen bulunmamaktadır. Literatürde, *IFT122* geninde biallelik varyantlar bildirilmiş hastalar bulunmaktadır (59). Bu nedenle

nozolojideki tabloda SRPS tip 4'ün OMIM numarası *IFT122* geni ilişkili olarak verilmiştir.

TRAF3IP1 geni nozolojide SRPS ve “asfiksiyan torasik displazi (ATD)” grubu ile ilişkili verilmiştir. Bu gen OMIM’de göz ve böbrek bulgularının ön planda olduğu bir siliopati sendromu olan Senior-Loken 9 ile ilişkilendirilmiştir (60). *FUZ* geni de benzer şekilde nozolojide SRPS başlığı altında dahil edilmiş olup OMIM’de “nöral tüp defektleri yatkınlığı” ile ilişkilendirilmiştir (61). Literatürde SRPS fenotipi bulunan hastalar ile yapılan bir çalışmada bu genlerde fonksiyon kaybına yol açtığı öngörülen varyantlar saptanmış ve bu genler iskelet siliopatileri ile ilişkilendirilmiştir (62). Benzer şekilde *GRK2* geninin OMIM’de ilişkilendirilmiş bir fenotipi bulunmamakla birlikte nozolojide ATD başlığı altında dahil edilmiştir. Literatürde ATD ile *GRK2* genini ilişkilendiren yayınlar bulunmaktadır (63).

GLI1 ve *SMO* genleri nozolojide kondroektodermal displazi ile ilişkilendirilmiştir. Bu genler OMIM’de bu hastalıkla henüz ilişkilendirilmemiş olmakla birlikte, literatürde destekleyici yayınlar bulunmaktadır (64, 65).

IFT140 geni OMIM’de SRPS 9 ile ilişkilendirilmiştir ancak literatürde kraniyoektodermal displazi ile ilişkili yayınlar bulunduğundan nozolojide de bu şekilde dahil edilmiştir (66).

Nozolojide Mohr sendromu (OFD 2)’nin OMIM numarası *NEK1* ilişkili aksiyel spondilometafizyel displazi olarak belirtilmiştir. OMIM’de bu sendrom için henüz ilişkilendirilmiş bir gen bulunmamakla birlikte literatürde ilişkilendirilmiş yayınlar bulunmaktadır (67).

Bu grupta yer alan genler ile ilişkili hastalıklar arasında fenotipik örtüşmeler olması nedeniyle nozolojide birçok gen birçok farklı sendrom altında yer almaktadır. Aşağıdaki tabloda (tablo 14) nozolojide dahil edilmiş genler OMIM’de ilişkilendirildikleri hastalıklar göz önünde bulundurularak listelenmiştir.

Bu grup içinde sınıflandırılmış olan sendromlar Tablo 14’te gösterilmiştir (5).

Tablo 14. Grup 10: Silya veya siliyer sinyal yollarındaki anormalliklere bağlı iskelet hastalıkları

Hastalık adı	OMIM numarası	Kalıtım paterni	İlişki gen/genler
Kondroektodermal displazi (Ellis-van Creveld)	225500	OR	<i>EVC (EVC1)</i> <i>EVC2</i>
Kısa kosta polidaktili sendromu 3 (SRPS Tip1-3) (Saldino–Noonan/Verma–Naumoff)	613091	OR	<i>DYNC2H1</i>
Kısa kosta polidaktili sendromu 6 (Tip 2) (Majewski)	263520	OR	<i>NEK1</i>
Kısa kosta polidaktili sendromu 12 (Tip 4) (Beemer-Langer)	269860	OR	<i>bilinmiyor</i>
Kısa kosta polidaktili sendromu 7 (Tip 5)	614091	OR	<i>WDR35</i>
Kısa kosta polidaktili sendromu 2	611263	OR	<i>IFT80</i>
Kısa kosta polidaktili sendromu 4	613819	OR	<i>TTC21B</i>
Kısa kosta polidaktili sendromu 5	614376	OR	<i>WDR19</i>

Kısa kosta polidaktili sendromu 8	615503	OR	<i>WDR60</i>
Kısa kosta polidaktili sendromu 9 (Mainzer-Saldino Sendromu)	266920	OR	<i>IFT140</i>
Kısa kosta polidaktili sendromu 10	615630	OR	<i>IFT172</i>
Kısa kosta polidaktili sendromu 11	615633	OR	<i>WDR34</i>
Kısa kosta polidaktili sendromu 13	616300	OR	<i>CEP120</i>
Kısa kosta polidaktili sendromu 14	616546	OR	<i>KIAA0586</i>
Kısa kosta polidaktili sendromu 15	617088	OR	<i>DYNC2LI1</i>
Kısa kosta polidaktili sendromu 16	617102	OR	<i>IFT52</i>
Kısa kosta polidaktili sendromu 17	617405	OR	<i>TCTEX1D2</i>
Kısa kosta polidaktili sendromu 18	617866	OR	<i>IFT43</i>
Kısa kosta polidaktili sendromu 19	617895	OR	<i>IFT81</i>
Kısa kosta polidaktili sendromu 20	617925	OR	<i>INTU</i>
Kısa kosta polidaktili sendromu 21	619479	OR	<i>KIAA0753</i>
Aksiyel spondilometafizyel displazi	602271	OR	<i>CFAP410</i>
Oral-fasyal-dijital sendrom tip 2 (Mohr sendromu)	252100	OR	<i>bilinmiyor</i>
Oral-fasyal-dijital sendrom tip 4 (Mohr–Majewski)	258860	OR	<i>TCTN3</i>
Kraniyoektodermal displazi 1 (Levin–Sensenbrenner)	218330	OR	<i>IFT122</i>

Kraniyoektodermal displazi 2	613610	OR	<i>WDR35</i>
Kraniyoektodermal displazi 3	614099	OR	<i>IFT43</i>
Kraniyoektodermal displazi 4	614378	OR	<i>WDR19</i>
<i>IFT140</i> ilişkili Kraniyoektodermal displazi	<i>tanımlanmamış</i>	OR	<i>IFT140</i>
Torakolaringopelvik displazi (Barnes)	187760	OD	<i>bilinmiyor</i>
SRPS ve Asfiksiyan torasik displazi	<i>tanımlanmamış</i>	OR	<i>TRAF3IP1</i> <i>FUZ</i> <i>GRK2</i>
Endokrin-serebro-osteo displazi	612651	OR	<i>CILK1</i>
<i>GLI1</i> ilişkili Kondroektodermal displazi	<i>tanımlanmamış</i>	OR	<i>GLI1</i>
<i>SMO</i> ilişkili Kondroektodermal displazi	<i>tanımlanmamış</i>	OR	<i>SMO</i>
Joubert sendromu 21	615636	OR	<i>CSPP1</i>
Kardiyoakrofasyal displazi 1	619142	OD	<i>PRKACA</i>
Kardiyoakrofasyal displazi 2	619143	OD, SMO	<i>PRKACB</i>
Meckel sendromu 1	249000	OR	<i>MKS1</i>
Meckel sendromu 2	603194	OR	<i>TMEM216</i>
Meckel sendromu 3	607361	OR	<i>TMEM67</i>
Meckel sendromu 4	611134	OR	<i>CEP290</i>
Meckel sendromu 5	611561	OR	<i>RPGRIPL</i>

Meckel sendromu 6	612284	OR	CC2D2A

OD:otozomal dominant, OR:Otozomal resesif, SMO:somatik mozaik

2.7.11. Ekstremitelerin etkilenmiş bölgesine göre (rizomelik, mezomelik, akromelik) göre sınıflandırılmış gruplar (grup 15, 16, 17)

Kısa ektremite görülen orantısız boy kısalıkları üç farklı grupta incelenebilir: rizomelik (humerus ve femur gibi proksimalde kısalık), mezomelik (radius, ulna, tibia ve fibula gibi orta segmentlerde kısalık) veya akromelik (eller ve ayaklar gibi distalde kısalık) (68). Nozolojinin 15., 16. ve 17. gruplarındaki hastalıklar ekstremitte kısalığının baskın olarak izlendiği bölgelere göre sınıflandırılmıştır.

2.7.11.1. Grup 15: Mezomelik ve rizomezomelik displaziler

Bu grup ekstremitelerin orta ve proksimal segmentlerindeki kısalığın ön planda olduğu sendromları içermektedir.

“Kantaputra tipi mezomelik displazi” için henüz OMIM’de ilişkilendirilmiş bir gen bulunmamakla birlikte, hastalık kromozom 2q24-q32 bölgesine haritalandırılmıştır. Literatürde, bu bölge içinde yer alan *HOXD* lokusundaki duplikasyonlar ile ilişkilendirilmiştir (69).

Literatürde (PMID:18616733), Nievergelt tipi ve Savarirayan tipi mezomelik displazi ile ortak bulguları olan, ancak her ikisinden de farklı olduğu düşünülen bir hastalık bildirilmiş olup, bu hastalık *LAF4* genini içeren 2q11.2 bölgesindeki mikrolelesyonlar ile ilişkilendirilmiştir (70).

Bu grup içinde sınıflandırılmış olan sendromlar Tablo 15’te gösterilmiştir (5).

Tablo 15. Grup 15: Mezomelik ve rizomezomelik displaziler

Hastalık adı	OMIM numarası	Kalıtım paterni	İlişki gen/genler
Diskondrosteozis (Leri-Weill)	127300	PsödoOD	<i>SHOX</i>
Langer mezomelik displazi	249700	PsödoOR	<i>SHOX</i>
Reinhardt–Pfeiffer mezomelik displazi	191400	OD	<i>bilinmiyor</i>
Omodisplazi tip 1	258315	OR	<i>GPC6</i>
Omodisplazi tip 2	164745	OD	<i>FZD2</i>
Robinow sendromu, otozomal resesif tip 1	268310	OR	<i>ROR2</i>
Robinow sendromu, otozomal resesif tip 2	618529	OR	<i>NXN</i>
Robinow sendromu, otozomal dominant tip 1	180700	OD	<i>WNT5A</i>
Robinow sendromu, otozomal dominant tip 2	616331	OD	<i>DVL1</i>
Robinow sendromu, otozomal dominant tip 3	616894	OD	<i>DVL3</i>
Mezomelik displazi, Kantaputra tipi	156232	OD	<i>bilinmiyor</i>
Mezomelik displazi, Nievergelt tipi	163400	OD	<i>bilinmiyor</i>

Mezomelik displazi, Kozlowski–Reardon tipi	249710	OR	<i>bilinmiyor</i>
Mezomelik displazi ve akral sinostoz Verloes–David–Pfeiffer tipi	600383	OD	<i>8q13 delesyon (SULF1 ve SLCO5A1)</i>
Mezomelik displazi, Savarirayan tipi	605274	OD	<i>6p22.3 delesyon (ID4)</i>
KINSSHIP sendromu	619297	OD	<i>AFF3</i>
Mikroftalmi/kolobom ve iskelet displazisi sendromu	615877	OD, OR	<i>MAB21L2</i>

OD:otozomal dominant, OR:Otozomal resesif

2.7.11.2. Grup 16: Akromezomelik displaziler

Grup 16, ekstremitelerin orta ve distal segmentlerindeki kısalığın ön planda olduğu sendromları içermektedir. Bu grup içinde sınıflandırılmış olan sendromlar Tablo 16’da gösterilmiştir (5).

Tablo 16. Grup 16: Akromezomelik displaziler

Hastalık adı	OMIM numarası	Kalıtım paterni	İlişki gen/genler
Akromezomelik displazi, Maroteaux tipi	602875	OR	<i>NPR2</i>
Akromezomelik displazi 2A (Grebe displazi)	200700	OR	<i>GDF5</i>
Akromezomelik displazi 2B (Du pan)	228900	OR	<i>GDF5</i>
Akromezomelik displazi 2C, Hunter-Thompson tipi	201250	OR	<i>GDF5</i>
Akromezomelik displazi 3	609441	OR	<i>BMPR1B</i>

Akromezomelik displazi 4	619636	OR	<i>PRKG2</i>
Spondilometafizyel displazi, Pagnamenta tipi	619638	OR	<i>PRKG2</i>
Akromezomelik displazi, Osebold–Remondini	112910	OD	<i>bilinmiyor</i>

OD:otozomal dominant, OR:Otozomal resesif

2.7.11.3. Grup 17: Akromelik displaziler

Grup 17, distal segmentin kısalığının ön planda olduğu (kısa eller ve ayaklar) sendromları içermektedir.

LTBP3 geni nozolojide “akromikrik displazi” altında da belirtilmiştir. OMIM’de bu sendrom ile ilişkilendirilmemiş olup, literatürde ilişkilendirmiş yayınlar bulunmaktadır (71).

Bu grup içinde sınıflandırılmış olan sendromlar Tablo 17’de gösterilmiştir (5).

Tablo 17. Grup 17: Akromelik displaziler

Hastalık adı	OMIM numarası	Kalıtım paterni	İlişki gen/genler
Akrokapitofemoral displazi	607778	OR	<i>IHH</i>
Geleofizik displazi 1	231050	OR	<i>ADAMTSL2</i>
Geleofizik displazi 2	614185	OD	<i>FBN1</i>
Geleofizik displazi 3	617809	OD	<i>LTBP3</i>
Akromikrik displazi	102370	OD	<i>FBN1</i>

<i>LTBP3</i> ilişkili Akromikrik displazi	<i>tanımlanmamış</i>	OD	<i>LTBP3</i>
SED, brakidaktili ve özgün konuşma (Fantasy Island displazi, Tattoo displazi)	611717	OD	<i>bilinmiyor</i>
Moore-Federman sendromu	127200	OD	<i>bilinmiyor</i>
Weill-Marchesani sendromu 1	277600	OR	<i>ADAMTS10</i>
Weill-Marchesani sendromu 2	608328	OD	<i>FBN1</i>
Weill-Marchesani sendromu 3	614819	OR	<i>LTBP2</i>
Weill-Marchesani sendromu 4	613195	OR	<i>ADAMTS17</i>
Myhre sendromu	139210	OD	<i>SMAD4</i>
Akrodizostozis 1	101800	OD	<i>PRKAR1A</i>
Akrodizostozis 2	614613	OD	<i>PDE4D</i>
ASPED	105835	OD	<i>bilinmiyor</i>
Leri pleonosteosis sendromu	151200	OD	<i>8q22.1 mikroduplikasyon (GDF6 ve SDC2)</i>
SED, Nishimura tipi	618618	OD	<i>MIR140</i>
Psödohipoparatiroidizm tip 1A	103580	OD	<i>GNAS</i>

OD:otozomal dominant, OR:Otozomal resesif

2.7.12. Grup 18: Brakidaktili (izole)

Brakidaktili, el ve ayak parmaklarının kısalığı anlamına gelmektedir. Bu kısalık falanksların, metakarpların veya her ikisinin de anormal gelişiminden kaynaklı olabilmektedir. Tip A, B, C, D ve E olmak üzere alt gruplara ayrılır. Brakidaktili tip A, orta falankslardaki kısalıktan kaynaklanır. Tip A1’de tüm orta falankslar, A2’de ikinci parmağın ve bazen de beşinci parmağın orta falanksları,

A3'te beşinci parmağın orta falanksı ve A4'te ikinci parmağın ve beşinci parmağın orta falanksları kısadır. Tip A3 ve A4'ün geni bilinmemektedir (72).

Tip B; 2.- 5. parmakların terminal kısımlarının yokluğu/hipoplazisi ile birlikte tırnakların tamamen yokluğu ile karakterizedir. Başparmaklar her zaman sağlamdır ancak sıklıkla distal falankslarda düzleşme, ayrılma veya duplikasyon görülür (72).

Tip C; 2, 3 ve 5. parmakların orta falanks kısalığı ile karakterizedir. Dördüncü parmak genellikle etkilenmez ve bu nedenle elin en uzun parmağı olarak görünür. Birinci metakarpta kısalık, 2. ve 3. parmaklarda hiperfalanji meydana gelebilir (72).

Tip D, başparmağın distal falanksının kısa ve geniş olması ile karakterizedir (72).

Tip E, metakarpların ve metatarsların kısalığı ile karakterizedir. Etkilenmiş parmak sayısı değişkenlik gösterebilir ve falankslar genellikle normaldir (72).

PAX3 geni için OMIM'de preaksiyel brakidaktili fenotipi tanımlanmamış olup nozolojide literatür referansı verilerek listelenmiştir (73).

Bu grup içinde sınıflandırılmış olan sendromlar Tablo 18'de gösterilmiştir (5).

Tablo 18. Grup 18: Brakidaktili (İzole)

Hastalık adı	OMIM numarası	Kalıtım paterni	İlişki gen/genler
Brakidaktili tip A1	112500	OD	<i>IHH</i>
Brakidaktili tip A2	112600	OD	<i>BMPR1B</i> <i>BMP2</i> <i>GDF5</i>
Brakidaktili tip B1	113000	OD	<i>ROR2</i>
Brakidaktili tip B2	611377	OD	<i>NOG</i>
Brakidaktili tip C	113100	OD	<i>GDF5</i>
Brakidaktili tip D	113200	OD	<i>HOXD13</i>
Brakidaktili tip E	113300	OD	<i>HOXD13</i>
Brakidaktili ve anonişi (Cooks sendromu)	106995	OD	<i>SOX9/KCNJ2</i> <i>regülatör bölge</i> <i>duplikasyonu</i>
Preaksiyel brakidaktili, <i>PAX3</i> tipi	<i>tanımlanmamış</i>	OD	<i>PAX3</i>

OD:otozomal dominant

2.7.13. Grup 20: Eğrilmiş kemik (bent bone) displazileri

Bu grup, kemiklerde eğrilik (bowing) bulgusunun ön planda olduğu sendromları içermektedir. Bu grup içinde sınıflandırılmış olan sendromlar Tablo 19’da gösterilmiştir (5).

Bu grupta bulunan *SOX9* ilişkili kampomelik displazide; kısa boy, uzun kemiklerde eğrilik gibi iskelet bulgularına ek olarak değişken derecelerde gonadal disgenezis görülebilen XY cinsiyet gelişim bozuklukları da izlenebilmektedir (23).

Tablo 19. Grup 20: Eğrilmiş Kemik (bent bone) displazileri

Hastalık adı	OMIM numarası	Kalıtım paterni	İlişki gen/genler
Kampomelik displazi	114290	OD	SOX9
Hafif kampomelik displazi ve Pierre-Robin sekansı	602196	OD	<i>bilinmiyor</i>
Stuve-Wiedemann sendromu 1 (Schwartz-Jampel sendromu tip 2)	601559	OR	<i>LIFR</i>
Stuve-Wiedemann sendromu 2	619751	OR	<i>IL6ST</i>
Kifomelik displazi, birçok formu	211350	OR	<i>bilinmiyor</i>
Bent bone displazi	614592	OD	<i>FGFR2</i>
Bent bone displazi 2	620076	OR	<i>LAMA5</i>

OD:otozomal dominant, OR:Otozomal resesif

2.7.14. Grup 21: Primordial ileri derecede boy kısalığı (dwarfism) ve ince kemik displazisi

MCM3, *MCM7* ve *GINS2* genlerinin OMIM’de ilişkilendirilmiş fenotipleri bulunmamakla birlikte, literatürde Meier-Gorlin sendromu ile ilişkilendirmiş yayınlar bulunması nedeniyle nozolojide bu şekilde dahil edilmiştir (74, 75).

Bu grup içinde sınıflandırılmış olan sendromlar Tablo 20’de gösterilmiştir (5).

Tablo 20. Grup 21: Primordial ileri derecede boy kısalığı (dwarfism) ve ince kemik displazisi grubu

Hastalık adı	OMIM numarası	Kalıtım paterni	İlişki gen/genler
3-M sendromu 1	273750	OR	<i>CUL7</i>
3-M sendromu 2	612921	OR	<i>OBSL1</i>
3-M sendromu 3	614205	OR	<i>CCDC8</i>
Sanjad–Sakati sendromu	241410	OR	<i>TBCE</i>
Kenny-Caffey sendromu tip 2	127000	OD	<i>FAM111A</i>
İnce kemik (Gracile bone) displazisi	602361	OD	<i>FAM111A</i>
Mikrosefalik osteodisplastik primordial ileri derecede boy kısalığı (dwarfism) tip 1	210710	OR	<i>RNU4ATAC</i>
Roifman sendromu	616651	OR	<i>RNU4ATAC</i>
Mikrosefalik osteodisplastik primordial ileri derecede boy kısalığı (dwarfism) tip 2, Majewski tipi	210720	OR	<i>PCNT</i>
Seckel sendromu 1	210600	OR	<i>ATR</i>
Seckel sendromu 2	606744	OR	<i>RBBP8</i>
Seckel sendromu 5	613823	OR	<i>CEP152</i>
Seckel sendromu 8	615807	OR	<i>DNA2</i>
Seckel sendromu 9	616777	OR	<i>TRAIP</i>
Seckel sendromu 10	617253	OR	<i>NSMCE2</i>
Primer mikrosefali 13	616051	OR	<i>CENPE</i>
Boy kısalığı, mikrosefali ve belirgin yüz özellikleri	615789	OR	<i>CRIP1</i>
Boy kısalığı, mikrosefali ve endokrin disfonksiyon	616541	OR	<i>XRCC4</i>
IMAGE sendromu	614732	OD	<i>CDKN1C</i>
IMAGE-I sendromu	618336	OR	<i>POLE</i>
FILS sendromu	615139	OR	<i>POLE</i>
Hallermann–Streiff sendromu	234100	SP, OR?	<i>bilinmiyor</i>

Saul-Wilson sendromu	618150	OD	COG4
Mikrosefali-mikromeli sendromu	251230	OR	DONSON
Mikrosefali, boy kısalığı ve ekstremiteler anomalileri	617604	OR	DONSON
Kardiyak anomalileri olan veya olmayan boy kısalığı, fasyal dismorfizm ve iskelet anomalileri	619184	OR	SCUBE3
Meier-Gorlin sendromu 1	224690	OR	ORC1
Meier-Gorlin sendromu 2	613800	OR	ORC4
Meier-Gorlin sendromu 3	613803	OR	ORC6
Meier-Gorlin sendromu 4	613804	OR	CDT1
Meier-Gorlin sendromu 5	613805	OR	CDC6
Meier-Gorlin sendromu 6	616835	OD	GMNN
Meier-Gorlin sendromu 7	617063	OR	CDC45
Meier-Gorlin sendromu 8	617564	OR	MCM5
MCM3 ilişkili Meier-Gorlin sendromu	tanımlanmamış	OR	MCM3
MCM7 ilişkili Meier-Gorlin sendromu	tanımlanmamış	OR	MCM7
GINS2 ilişkili Meier-Gorlin sendromu	tanımlanmamış	OD	GINS2

OD:otozomal dominant, OR:Otozomal resesif, SP:sporadik vakalar

2.7.15. Grup 23: Kondrodizplazi punktata (CDP)

Bu grup, kıkırdak tutulumunun ön planda olduğu sendromları içermektedir.

Bu grup içinde sınıflandırılmış olan sendromlar Tablo 21’de gösterilmiştir (5).

Tablo 21. Grup 23: Kondrodisplazi punktata (CDP)

Hastalık adı	OMIM numarası	Kalıtım paterni	İlişki gen/genler
Kondrodisplazi punktata, Conradi–Hünemann tipi	302960	XLD	<i>EBP</i>
Kondrodisplazi punktata, brakitelefalanjik tip	302950	XLR	<i>ARSE</i>
CHILD sendromu	308050	XLD	<i>NSDHL</i>
Keutel sendromu	245150	OR	<i>MGP</i>
Greenberg displazisi	215140	OR	<i>LBR</i>
Rizomelik kondrodisplazi punktata tip 1	215100	OR	<i>PEX7</i>
Rizomelik kondrodisplazi punktata tip 2	222765	OR	<i>GNPAT</i>
Rizomelik kondrodisplazi punktata tip 3	600121	OR	<i>AGPS</i>
Peroksizomal yağ açıl-CoA redüktaz bozukluğu 1 (Rizomelik kondrodisplazi punktata tip 4)	616154	OR	<i>FAR1</i>
Rizomelik kondrodisplazi punktata tip 5	616716	OR	<i>PEX5</i>
Kondrodisplazi punktata, tibial-metakarpal tip	118651	OD	<i>bilinmiyor</i>
Astley–Kendall displazisi	<i>tanımlanmamış</i>	OR?	<i>bilinmiyor</i>

OD:otozomal dominant, OR:Otozomal resesif, XLD:X'e bağlı dominant, XLR:X'e bağlı resesif

2.7.16. Sklerozan kemik hastalıkları ile karakterize gruplar (Grup 24, 25)

Sağlıklı bir iskeletin devamlılığı için kemik dokusunun düzenli olarak osteoklastlar tarafından rezopsiyona uğrayıp osteoblastlar tarafından yenilenmesi gerekmektedir. Bu rezorpsiyonun bozulması halinde artmış kemik dansitesi veya artmış kemik boyutu ile karakterize geniş bir grup hastalık olan sklerozan kemik

displazileri olmaktadır. Osteoskleroz trabeküler kemik kalınlaşmasını ifade ederken hiperostosis kortikal kemik genişlemesini ifade etmektedir (76). Nozolojideki 24 ve 25. grup ile ilişkili hastalıklar aşağıda belirtilmiştir.

2.7.16.1. Grup 24: Osteopetrozis ve ilişkili osteoklast hastalıkları

Osteopetrozis, kemik rezorpsiyonundaki bozukluk nedeniyle kemik dansitesinde genel bir artış ile giden, klinik ve genetik olarak heterojen bir grup nadir iskelet hastalığıdır (77).

Nozolojide, “osteopetrozis otozomal resesif 1, 4 ve 8” ağır neonatal veya infantil form; “osteopetrozis otozomal resesif 5” sinir sistemi etkilenimi ile birlikte infantil form; “osteopetrozis otozomal resesif 7” immünglobulin eksikliği ile birlikte infantil form; “osteopetrozis otozomal resesif 2 ve 6” orta düzey; “osteopetrozis otozomal resesif 3” renal tübüler asidoz ile birlikte; “osteopetrozis otozomal dominant 2” genç başlangıçlı form başlıkları ile sınıflandırılmıştır (5).

Disosteoskleroz hastalığı için OMIM’de tanımlanmış gen bulunmamakla birlikte, literatürde *SLC29A3*, *TNFRSF11A*, *TCIRG1* genleri ile ilişkilendirmiş yayınlar bulunmaktadır (78-81).

SLC4A2 geninin OMIM’de ilişkilendirilmiş bir fenotipi bulunmamakla birlikte, literatürde osteopetrozis ile ilişkilendirmiş yayınlar bulunmakta ve nozolojide bu şekilde yer verilmektedir (82).

Bu grup içinde sınıflandırılmış olan sendromlar Tablo 23'te gösterilmiştir (5).

Tablo 22. Grup 24: Osteopetrozis ve ilişkili osteoklast hastalıkları

Hastalık adı	OMIM numarası	Kalıtım paterni	İlişki gen/genler
Osteopetrozis, otozomal resesif 1	259700	OR	<i>TCIRG1</i>
Osteopetrozis, otozomal resesif 2	259710	OR	<i>TNFSF11</i>
Osteopetrozis, otozomal resesif 3	259730	OR	<i>CA2</i>
Osteopetrozis, otozomal resesif 4	611490	OR	<i>CLCN7</i>
Osteopetrozis, otozomal resesif 5	259720	OR	<i>OSTM1</i>
Osteopetrozis, otozomal resesif 6	611497	OR	<i>PLEKHM1</i>
Osteopetrozis, otozomal resesif 7	612301	OR	<i>TNFRSF11A</i>
Osteopetrozis, otozomal resesif 8	615085	OR	<i>SNX10</i>
Osteopetrozis ve infantil nöroaksonal distrofi	600329	<i>bilinmiyor</i>	<i>bilinmiyor</i>
Osteopetrozis otozomal dominant 2	166600	OD	<i>CLCN7</i>
Ektodermal displazi ve immün yetmezlik 1	300291	XLR	<i>IKBKG</i>
Lökosit adezyon defekti tip 3	612840	OR	<i>FERMT3</i>
Osteosklerotik metafizyel displazi	615198	OR	<i>LRRK1</i>
Piknodizostozis	265800	OR	<i>CTSK</i>
Disosteoskleroz	224300	OR	<i>bilinmiyor</i>
<i>SLC4A2</i> ilişkili orta derece osteopetrozis	<i>tanımlanmamış</i>	OR	<i>SLC4A2</i>
Beyin anomalileri, nörodejenerasyon ve disosteoskleroz	618476	OR	<i>CSF1R</i>

OD:otozomal dominant, OR:Otozomal resesif, XLR:X'e bağlı resesif

2.7.16.2. Grup 25: Osteosklerotik hastalıklar

Kozlowski-Tsuruta sendromu henüz OMIM’de tanımlanmamış olup Nozoloji’de literatürden referans verilerek dahil edilmiştir (83).

SP7 geni OMIM’de yalnızca OI tip 12 ile ilişkilendirilmiş olup, literatürde kraniyodiyafizel displazi ilişkilendirildiği yayınlar bulunmakta ve nozolojide bu açıdan da yer verilmektedir (84).

Bu grup içinde sınıflandırılmış olan sendromlar Tablo 23’te gösterilmiştir (5).

Tablo 23. Grup 25: Osteosklerotik hastalıklar

Hastalık adı	OMIM numarası	Kalıtım paterni	İlişki gen/genler
Buschke-Ollendorff sendromu (Osteopoikilozis ve meloreostozis)	166700	OD	<i>LEMD3</i>
Meloreostozis	155950	SP	<i>MAP2K1</i>
Osteopathia striata ve kranial skleroz	300373	XLD	<i>AMER1</i>
Kraniometafizel displazi	123000	OD	<i>ANKH</i>
Kraniometafizel displazi, otozomal resesif	218400	OR	<i>GJA1</i>
Camurati-Engelmann hastalığı	131300	OD	<i>TGFB1</i>
Ailesel hiperfosfatemik tümöral kalsinozis 1	211900	OR	<i>GALNT3</i>
Ailesel hiperfosfatemik tümöral kalsinozis 2	617993	OR	<i>FGF23</i>
Ailesel hiperfosfatemik tümöral kalsinozis 3	617994	OR	<i>KL</i>
Serebellar hipoplazi ve endosteal skleroz	614381	OR	<i>POLR3B</i>
Ghosal hematodiyafizel sendrom	231095	OR	<i>TBXAS1</i>
Primer hipertrofik osteoartropati otozomal resesif 1 (Kranio-osteartropati)	259100	OR	<i>HPGD</i>

Primer hipertrofik osteoartropati otozomal resesif 2 (Pachydermoperiostosis, otozomal resesif)	614441	OR	<i>SLCO2A1</i>
Primer hipertrofik osteoartropati, otozomal dominant (Pachydermoperiostosis, otozomal dominant)	167100	OD	<i>SLCO2A1</i>
Okulodontodijital displazi	164200	OD	<i>GJA1</i>
Okulodontodijital displazi, otozomal resesif	257850	OR	<i>GJA1</i>
Osteoskleroz (Endosteal hiperostozis)	144750	OD	<i>LRP5</i>
Osteopetrozis otozomal dominant 1	607634	OD	<i>LRP5</i>
Sklerostozis 1	269500	OR	<i>SOST</i>
Sklerostozis 2	614305	OD, OR	<i>LRP4</i>
Endosteal hiperostozis, van Buchem tipi	239100	OR	<i>SOST geni downstreaminde 52kb delesyon</i>
Trichodontoosöz sendrom	190320	OD	<i>DLX3</i>
Diyafizel medüller stenoz ve malign fibröz histiositom	112250	OD	<i>MTAP</i>
Kraniyodiyafizel displazi, otozomal dominant	122860	OD	<i>SOST</i>
<i>SP7</i> ilişkili Kraniyodiyafizel displazi	<i>tanımlanmamış</i>	OR	<i>SP7</i>
Kraniyometadiyafizel displazi, Wormian kemik tipi	269300	OR	<i>bilinmiyor</i>
Lenz-Majewski hiperostotik displazi	151050	OD	<i>PTDSS1</i>
Metafizel displazi, Braun–Tinschert tipi	605946	OD	<i>bilinmiyor</i>
Pyle hastalığı	265900	OR	<i>SFRP4</i>
Dezmosterolozis	602398	OR	<i>DHCR24</i>
Caffey hastalığı	114000	OD	<i>COL1A1</i>
Raine sendromu	259775	OR	<i>FAM20C</i>
Lethal kısa ektremiteli iskelet displazisi, Al-Gazali tipi	601356	OR?	<i>bilinmiyor</i>
Kozlowski-Tsuruta sendromu	<i>tanımlanmamış</i>	OR?	<i>bilinmiyor</i>

Kraniyotübüler displazi	619727	OR	<i>TMEM53</i>
Hipertrikotik osteokondrodizplazi (Cantu sendromu)	239850	OD	<i>ABCC9</i>
Kemiğin Paget hastalığı 3	167250	OD	<i>SQSTM1</i>
Erken başlangıçlı Paget hastalığı ve frontotemporal demans ile birlikte inklüzyon cisimciği miyopatisi 1	167320	OD	<i>VCP</i>
Boy kısalığı, oligodonti, dismorfik yüz ve motor gecikme	619234	OR	<i>POLR3GL</i>
Trikotiodistrofi ve aksiyel osteoskleroz	tanımlanmamış	OR	<i>bilinmiyor</i>

SP: somatik mozaik/sporadik vakalar, OD:otozomal dominant, OR:Otozomal resesif, XLD:X'e bağlı dominant

2.7.17. Grup 26: Osteogenezis imperfekta (OI) ve kırılğan kemik

Nozoloji'de “osteogenezis imperfekta (OI) 1” mavi sklera ile birlikte deforme olmayan form; “OI 2, 7- 9” perinatal ölümcül form; “OI 3, 5-11, 13-22” ilerleyici deforme olan tip; “OI 4, 5, 7, 9, 11, 12, 15” orta düzey formu;” OI 5” interosseöz membranların kalsifikasyonu ve/veya hipertrofik kallus görülen form; “OI 19” X'e bağlı osteoporoz, “OI 15” otozomal dominant osteoporoz başlıkları altında sınıflandırılmıştır (5).

Bu grup içinde sınıflandırılmış olan sendromlar Tablo 24'te gösterilmiştir (5).

Tablo 24. Grup 26: Osteogenesis imperfekta (OI) ve kırılan kemik grubu

Hastalık adı	OMIM numarası	Kalıtım paterni	İlişki gen/genler
Osteogenesis imperfekta tip 1	166200	OD	<i>COL1A1</i>
Osteogenesis imperfekta tip 2	166210	OD	<i>COL1A1</i> <i>COL1A2</i>
Osteogenesis imperfekta tip 3	259420	OD	<i>COL1A1</i> <i>COL1A2</i>
Osteogenesis imperfekta tip 4	166220	OD	<i>COL1A1</i> <i>COL1A2</i>
Osteogenesis imperfekta tip 5	610967	OD	<i>IFITM5</i>
Osteogenesis imperfekta tip 6	613982	OR	<i>SERPINF1</i>
Osteogenesis imperfekta tip 7	610682	OR	<i>CRTAP</i>
Osteogenesis imperfekta tip 8	610915	OR	<i>P3H1</i>
Osteogenesis imperfekta tip 9	259440	OR	<i>PPIB</i>
Osteogenesis imperfekta tip 10	613848	OR	<i>SERPINH1</i>
Osteogenesis imperfekta tip 11	610968	OR	<i>FKBP10</i>
Osteogenesis imperfekta tip 12	613849	OR	<i>SP7</i>
Osteogenesis imperfekta tip 13	614856	OR	<i>BMP1</i>
Osteogenesis imperfekta tip 14	615066	OR	<i>TMEM38B</i>
Osteogenesis imperfekta tip 15	615220	OR	<i>WNT1</i>
Osteogenesis imperfekta tip 16	616229	OR	<i>CREB3L1</i>
Osteogenesis imperfekta tip 17	616507	OR	<i>SPARC</i>
Osteogenesis imperfekta tip 18	617952	OR	<i>TENT5A</i>
Osteogenesis imperfekta tip 19	301014	XLR	<i>MBTPS2</i>
Osteogenesis imperfekta tip 20	618644	OR	<i>MESD</i>
Osteogenesis imperfekta tip 21	619131	OR	<i>KDEL2</i>
Osteogenesis imperfekta tip 22	619795	OR	<i>CCDC134</i>
Osteoporoz, X'e bağlı tipi	300910	XLD	<i>PLS3</i>
Osteoporoz	166710	OD	<i>LRP5</i>

Kemik mineral dansite değişkenliği 1	601884	OD	<i>LRP5</i>
<i>ARHGAP25</i> ilişkili osteoporoz	<i>tanımlanmamış</i>	OD	<i>ARHGAP25</i>
Bruck sendromu 1	259450	OR	<i>FKBP10</i>
Bruck sendromu 2	609220	OR	<i>PLOD2</i>
Osteoporoz- psödoglioma sendromu	259770	OR	<i>LRP5</i>
Kemik kırılğanlığı ile birlikte kalvariya halkasal lezyonlar	126550	OD	<i>SGMS2</i>
Cole-Carpenter sendromu 1	112240	OD	<i>P4HB</i>
Cole-Carpenter sendromu 2	616294	OR	<i>SEC24D</i>
Spondilo-oküler sendrom	605822	OR	<i>XYLT2</i>
Gnathodiyafizyel displazi	166260	OD	<i>ANO5</i>
Geroderma osteodisplastikum	231070	OR	<i>GORAB</i>
Kutis laksa, otozomal resesif, tip 2A	219200	OR	<i>ATP6V0A2</i>
Kutis laksa, otozomal resesif, tip 2B	612940	OR	<i>PYCR1</i>
Kırışık deri (Wrinkly skin) sendromu	278250	OR	<i>ATP6V0A2</i>
Wiedemann-Rautenstrauch sendromu	264090	OR	<i>POLR3A</i>
Singleton-Merten sendromu 1	182250	OD	<i>IFIH1</i>
Singleton-Merten sendromu 2	616298	OD	<i>DDX58</i>
Çocukluk veya genç başlangıçlı osteoporoz ve gelişme geriliği	619884	OD	<i>COPB2</i>

OD:otozomal dominant, OR:Otozomal resesif, XLR:X'e bağlı resesif, XLD:X'e bağlı dominant

2.7.18. Grup 27: Kemik mineralizasyon hastalıkları

OMIM'de girişi bulunmayan kutanöz-iskelet hipofosfatemi sendromu, nozolojide *HRAS* ve *NRAS* genleri ile ilişkili somatik mozaik kalıtmı olarak

listelenmiştir. Literatürde bu sendrom ile söz konusu genlerin ilişkilendirildiğine dair yayınlar bulunmaktadır (85, 86)

SGK3 geninin OMIM’de ilişkilendirilmiş bir fenotipi bulunmamakla birlikte, literatürde hipofosfatemik rikets ile ilişkilendirildiği yayınlar bulunmakta ve nozolojide bu şekilde yer verilmektedir (87).

Bu grup içinde sınıflandırılmış olan sendromlar Tablo 25’te gösterilmiştir (5).

Tablo 25. Grup 27: Kemik mineralizasyon hastalıkları

Hastalık adı	OMIM numarası	Kalıtım paterni	İlişki gen/genler
İnfantil hipofosfatazya	241500	OR	ALPL
Hipofosfatazya, erişkin form (Odontohipofosfatazya)	146300	OD, OR	ALPL
Hipofosfatemik rikets	300554	XLR	CLCN5
Hipofosfatemik rikets, X’e bağlı dominant	307800	XLD	PHEX
Hipofosfatemik rikets, otozomal dominant	193100	OD	FGF23
Hipofosfatemik rikets, otozomal resesif	241520	OR	DMP1
Hipofosfatemik rikets, otozomal resesif 2	613312	OR	ENPP1
SGK3 ilişkili Hipofosfatemik rikets	tanımlanmamış	OD	SGK3
Hipofosfatemik rikets, hiperkalsiüri	241530	OR	SLC34A3
Vitamin D bağımlı rikets tip 1A	264700	OR	CYP27B1
Vitamin D bağımlı rikets tip 1B	600081	OR	CYP2R1
Vitamin D bağımlı rikets tip 2A	277440	OR	VDR

Vitamin D bağımlı rikets tip 3	619073	OD	<i>CYP3A4</i>
Ailesel hiperparatiroidi tip 1	145000	OD	<i>CDC73</i>
Ailesel hiperparatiroidi tip 2 (ve çene tümörü)	145001	OD	<i>CDC73</i>
Ailesel hiperparatiroidi tip 3	610071	OD	<i>bilinmiyor</i>
Ailesel hiperparatiroidi tip 4	617343	OD	<i>GCM2</i>
Neonatal hiperparatiroidi	239200	OD, OR	<i>CASR</i>
Geçici neonatal hiperparatiroidi	618188	OR	<i>TRPV6</i>
Hipokalsiürik hiperkalsemi tip 1	145980	OD	<i>CASR</i>
Kondrokalsinozis tip 2	118600	OD	<i>ANKH</i>
Kutanöz skeletal hipofosfatemi sendromu	<i>tanımlanmamış</i>	SMo	<i>HRAS</i> <i>NRAS</i>
Jüvenil Paget hastalığı	239000	OR	<i>TNFRSF11B</i>

OD:otozomal dominant, OR:Otozomal resesif, XLR:X'e bağlı resesif, XLD:X'e bağlı dominant, SMo:somatik mozaik

2.7.19. Grup 28: Paratiroid hormon sinyal yolağının iskelet hastalıkları

Bu grup içinde sınıflandırılmış olan sendromlar Tablo 26'da gösterilmiştir (5).

Tablo 26. Grup 28: Paratiroid hormon sinyal yolağının iskelet hastalıkları

Hastalık adı	OMIM numarası	Kalıtım paterni	İlişki gen/genler
Metafizyel displazi, Jansen tipi	156400	OD	<i>PTH1R</i>
Spondilometafizyel displazi, Krakow tipi	618162	OR	<i>SIK3</i>
Kondrodisplazi, Blomstrand tipi	215045	OR	<i>PTH1R</i>
Eiken sendromu	600002	OR	<i>PTH1R</i>

Brakidaktili tip E2	613382	OD	<i>PTHLH</i>
<i>PTHLH</i> ilişkili osteolizis	<i>tanımlanmamış</i>	OD	<i>PTHLH</i>

OD:otozomal dominant, OR:Otozomal resesif

2.7.20. Grup 29: Osteolizis grubu

Osteolizis, iskeletin primer gelişiminin ve büyümenin ilk fazlarının normal olmasını takiben kemik dokusunda kalıcı regresif bozuklukları tanımlamaktadır. İlerleyici kemik rezorpsiyonu ve bazı durumlarda iskelet ögelerinin kaybı eşlik edebilmektedir (11).

Bu grup içinde sınıflandırılmış olan sendromlar Tablo 27’de gösterilmiştir (5).

Tablo 27. Grup 29: Osteolizis grubu

Hastalık adı	OMIM numarası	Kalıtım paterni	İlişki gen/genler
Ailesel ekspansil osteolizis	174810	OD	<i>TNFRSF11A</i>
Erken başlangıçlı Paget hastalığı 2	602080	OD	<i>TNFRSF11A</i>
Mandibuloakral displazi	248370	OR	<i>LMNA</i>
Mandibuloakral displazi progeroid sendrom	619127	OR	<i>MTX2</i>
Mandibuloakral displazi ve tip B lipodistrofi	608612	OR	<i>ZMPSTE24</i>
Progeria, Hutchinson-Gilford tipi	176670	OD	<i>LMNA</i>
Multisentrik osteolizis, nodülozis ve artropati	259600	OR	<i>MMP2</i>
Winchester sendromu	277950	OR	<i>MMP14</i>
Hajdu-Cheney sendromu	102500	OD	<i>NOTCH2</i>

Multisentrik karpal-tarsal osteolizis	166300	OD	<i>MAFB</i>
Erken yaşlanma sendromu, Penttinen tipi	601812	OD	<i>PDGFRB</i>
Nestor-Guillermo progeria sendromu	614008	OR	<i>BANF1</i>
Farber lipogranülopatisi	228000	OR	<i>ASAH1</i>

OD:otozomal dominant, OR:Otozomal resesif

2.7.21. Grup 30: İskelet bileşenlerinin gelişiminde organizasyon bozukluğu

Bu grup içinde sınıflandırılmış olan sendromlar Tablo 28’de gösterilmiştir (5).

Tablo 28. Grup 30: İskelet bileşenlerinin gelişiminde organizasyon bozukluğu

Hastalık adı	OMIM numarası	Kalıtım paterni	İlişki gen/genler
Multipl ekzostoza tip 1	133700	OD	<i>EXT1</i>
Multipl ekzostoza tip 2	133701	OD	<i>EXT2</i>
Cherubism	118400	OD	<i>SH3BP2</i>
McCune–Albright sendromu	174800	SMo	<i>GNAS</i>
Progresif osseöz hiperplazi	166350	OD	<i>GNAS</i>
Metakondromatozis	156250	OD	<i>PTPN11</i>
Osteoglofonik displazi	166250	OD	<i>FGFR1</i>
Fibrodisplazi ossifikans progressiva (FOP)	135100	OD	<i>ACVR1</i>
Nörofibromatozis tip 1	162200	OD	<i>NF1</i>
Ramon sendromu	266270	OR	<i>bilinmiyor</i>
Displazi epifizyalis hemimelika (Trevor sendromu)	127800	SP	<i>bilinmiyor</i>
Polikistik lipomembranöz osteodisplazi ve sklerozan lökoensefalopati 1	221770	OR	<i>TYROBP</i>

Polikistik lipomembranöz osteodisplazi ve sklerozan lökoensefalopati 2	618193	OR	<i>TREM2</i>
Multipl enkondromatozis (Ollier)	166000	SMo	<i>IDH1</i> <i>IDH2</i>
Multipl enkondromatozis ve hemanjiyom (Maffucci)	614569	SMo	<i>IDH1</i> <i>IDH2</i>
Metafizyel kondromatozis ve D-2-hidroksiglutarik asidüri	614875	SP	<i>IDH1</i>
Genokondromatozis	137360	OD	<i>bilinmiyor</i>
Gorham-Stout hastalığı	123880	SP	<i>bilinmiyor</i>
Osteofibröz displazi	607278	OD	<i>MET</i>
Primer intraosseöz vasküler malformasyon	606893	OR	<i>ELMO2</i>

OD:otozomal dominant, OR:Otozomal resesif, SP:izole vakalar, Smo:somatik mozaik

2.7.22. Grup 33: Kleidokraniyal displazi ve ilişkili hastalıklar

VAC14 geni OMIM’de Striatonigral dejenerasyon hastalığı ile ilişkilendirilmiş olup, nozolojide Yunis-Varon sendromu altında dahil edilmiştir. Literatürde bir yayında Yunis-Varon sendromu ile ilişkilendirilmiştir (88).

Bu grup içinde sınıflandırılmış olan sendromlar Tablo 29’da gösterilmiştir (5).

Tablo 29. Grup 33: Kleidokraniyal displazi ve ilişkili hastalıklar

Hastalık adı	OMIM numarası	Kalıtım paterni	İlişki gen/genler
Kleidokraniyal displazi	119600	OD	<i>RUNX2</i>
Kleidokraniyal displazi 2	620099	OD	<i>CBFB</i>

CDAGS sendromu (kraniosinostoz, gecikmiş fontanel kapanması, parietal foramen, imperfore anüs, genital anomaliler, deri döküntüsü)	603116	OR	<i>RNU12</i>
Yunis-Varon sendromu	216340	OR	<i>FIG4</i>
Parietal foramina 1	168500	OD	<i>MSX2</i>
Parietal foramina 2	609597	OD	<i>ALX4</i>
Kleidokraniyal displazi ve parietal foramina	168550	OD	<i>MSX2</i>

OD:otozomal dominant, OR:Otozomal resesif

2.7.23. Grup 34: Kraniosinostozis görülebilen sendromlar

Kraniosinostozis, kranial sütürlerin erken kapanmasına bağlı olarak oluşan bir kraniofasyal anomalidir. Beyin gelişiminde bozukluk ve anormal kafatası şekli ile sonuçlanır. Çoğunlukla izole olmakla birlikte başka malformasyonların eşlik ettiği kompleks bir sendromun parçası da olabilmektedir (89).

SIX1 geni OMIM’de kraniosinostozis ile henüz ilişkilendirilmemiş olmakla birlikte literatürde ilişkilendirilmiş yayınlar bulunmakta ve nozolojide bu şekilde listelenmektedir (90).

RUNX2 geni OMIM’de sendromik olmayan orta hat kraniosinostozisi ile henüz ilişkilendirilmemiş olmakla birlikte literatürde ilişkilendirilmiş yayınlar bulunmakta ve nozolojide bu şekilde listelenmektedir (91).

Bu grup içinde sınıflandırılmış olan sendromlar Tablo 30’da gösterilmiştir (5).

Tablo 30. Grup 34: Kraniyosinostozis görülebilen sendromlar

Hastalık adı	OMIM numarası	Kalıtım paterni	İlişki gen/genler
Pfeiffer sendromu	101600	OD	<i>FGFR1</i> <i>FGFR2</i>
Jackson-Weiss sendromu	123150	OD	<i>FGFR1</i> <i>FGFR2</i>
Apert sendromu	101200	OD	<i>FGFR2</i>
Beare-Stevenson cutis gyrata sendromu	123790	OD	<i>FGFR2</i>
Crouzon sendromu	123500	OD	<i>FGFR2</i>
Crouzon sendromu ve akantozis nigrikans	612247	OD	<i>FGFR3</i>
Muenke sendromu	602849	OD	<i>FGFR3</i>
Antley-Bixler sendromu	201750	OR	<i>POR</i>
Saethre-Chotzen sendromu	101400	OD	<i>TWIST1</i> <i>FGFR2</i>
Shprintzen-Goldberg sendromu	182212	OD	<i>SKI</i>
Baller-Gerold sendromu	218600	OR	<i>RECQL4</i>
Carpenter sendromu 1	201000	OR	<i>RAB23</i>
Carpenter sendromu 2	614976	OR	<i>MEGF8</i>
Kraniyosinostozis 2	604757	OD	<i>MSX2</i>
Kraniyosinostozis 3	615314	OD	<i>TCF12</i>
Kraniyosinostozis 4	600775	OD	<i>ERF</i>
Kraniyosinostozis 6	616602	OD	<i>ZIC1</i>
Kraniyosinostozis 7, yatkınlık	617439	OD	<i>SMAD6</i>
<i>SIX1</i> ilişkili Kraniyosinostozis	<i>tanımlanmamış</i>	OD	<i>SIX1</i>
<i>RUNX2</i> ilişkili sendromik olmayan orta hat kraniyosinostozisi	<i>tanımlanmamış</i>	OD	<i>RUNX2</i>
Bozulmuş entelektüel gelişim ve kraniyosinostoz ile birlikte yapısal beyin anomalileri	618736	OD	<i>ZIC1</i>

Kraniyosinostozis ve dental anomaliler	614188	OR	<i>IL11RA</i>
Hiper-IgE tekrarlayan enfeksiyon sendromu 4B	618523	OR	<i>IL6ST</i>
Kutis laksa otozomal resesif tip IIE	619451	OR	<i>LTBP1</i>
Bohring-Opitz sendromu	605039	OD	<i>ASXL1</i>
Radyohumeral füzyonlar ve diğer iskelet ve kraniyofasiyal anomalilerle birlikte kraniyosinostozis	614416	OR	<i>CYP26B1</i>
Kardiyak, fasyal ve dijital anomaliler ile birlikte gelişme geriliği	618164	OD	<i>TRAF7</i>
Fontaine progeroid sendromu	612289	OD	<i>SLC25A24</i>
Curry-Jones sendromu	601707	SMo	<i>SMO</i>
3MC sendromu 1	257920	OR	<i>MASP1</i>
3MC sendromu 2	265050	OR	<i>COLEC11</i>
3MC sendromu 3	248340	OR	<i>COLEC10</i>
Weiss-Kruszka sendromu	618619	OD	<i>ZNF462</i>
Au-Kline sendromu	616580	OD	<i>HNRNPK</i>
Char sendromu	169100	OD	<i>TFAP2B</i>
Dismorfik yüz, konuşma geriliği ve T hücre anormallikleri ile birlikte entelektüel gelişimsel bozukluk	618092	OD	<i>BCL11B</i>

OD:otozomal dominant, OR:Otozomal resesif, SMo:somatik mozaik

2.7.24. Grup 35: Kraniyofasyal dizostozisler

Bu grup içinde sınıflandırılmış olan sendromlar Tablo 31’de gösterilmiştir

(5).

Tablo 31. Grup 35: Kraniyofasial dizostozisler

Hastalık adı	OMIM numarası	Kalıtım paterni	İlişki gen/genler
Treacher Collins sendromu 1 (Mandibulofasial dizostozis)	154500	OD	<i>TCOF1</i>
Treacher Collins sendromu 2	613717	OD, OR	<i>POLR1D</i>
Treacher Collins sendromu 3	248390	OR	<i>POLR1C</i>
Treacher Collins sendromu 4	618939	OD	<i>POLR1B</i>
Mandibulofasial dizostozis, Guion-Almeida tipi	610536	OD	<i>EFTUD2</i>
Mandibulofasial dizostozis ve alopesi	616367	OD	<i>EDNRA</i>
Miller sendromu (postaksiyel akrofasyal dizostozis)	263750	OR	<i>DHODH</i>
Akrofasyal dizostozis, Nager tipi	154400	OD	<i>SF3B4</i>
Akrofasyal dizostozis, Rodriguez tipi	201170	OR	<i>bilinmiyor</i>
Akrofasyal dizostozis, Cincinnati tipi	616462	OD	<i>POLR1A</i>
Frontonazal displazi 1	136760	OR	<i>ALX3</i>
Frontonazal displazi 2	613451	OR	<i>ALX4</i>
Frontonazal displazi 3	613456	OR	<i>ALX1</i>
<i>SIX2</i> ilişkili Frontonazal displazi	<i>tanımlanmamış</i>	OD	<i>SIX2</i>
Kraniyofrontonazal displazi	304110	XLD	<i>EFNB1</i>
Akromelik frontonazal dizostozis	603671	OD	<i>ZSWIM6</i>
Hemifasial mikrozomi (Goldenhar sendromu)	164210	OD	<i>SF3B2</i>
Richieri-Costa-Pereira sendromu	268305	OR	<i>EIF4A3</i>
Aurikulo-Kondiler sendrom 1	602483	OD	<i>GNAI3</i>
Aurikulo-Kondiler sendrom 2	614669	OD, OR	<i>PLCB4</i>
Aurikulo-Kondiler sendrom 3	615706	OR	<i>EDN1</i>
Oral-fasial-dijital sendrom tip 1	311200	XLD	<i>OFD1</i>
Weyers akrofasyal dizostozis	193530	OD	<i>EVC (EVC1)</i>

			<i>EVC2</i>
Burn-McKeown sendromu	608572	OR	<i>TXNL4A</i>
Agnati-otosefali kompleksi	202650	OD, OR	<i>PRRX1</i>
Sweeney-Cox sendromu	617746	OD	<i>TWIST1</i>
Teebi hipertelorizm sendromu	145420	OD	<i>SPECC1L</i>
Kraniyolentikülosutural displazi	607812	OD, OR	<i>SEC23A</i>
Aarskog-Scott sendromu	305400	XLR	<i>FGD1</i>
Baraitser-Winter sendromu 1	243310	OD	<i>ACTB</i>
Baraitser-Winter sendromu 2	614583	OD	<i>ACTG1</i>
Opitz GBBB sendromu	300000	XLR	<i>MID1</i>
Bosma arini mikroftalmi sendromu	603457	OD	<i>SMCHD1</i>
Akrofrontofasyonazal dizostozis	201180	OR	<i>bilinmiyor</i>

OD:otozomal dominant, OR:Otozomal resesif, XLR:X'e bağlı resesif, XLD:X'e bağlı dominant

2.7.25. Grup 36: Vertebral ve kostal dizostozisler

Vertebral, kardiyak, renal ve ekstremitte defektleri sendromu 3, OMIM'e 2020 yılında eklenmiş olup bu nedenle nozolojide yer almamaktadır (92).

Bu grup içinde sınıflandırılmış olan sendromlar Tablo 32'de gösterilmiştir (5).

Tablo 32. Grup 36: Vertebral ve kostal dizostozisler

Hastalık adı	OMIM numarası	Kahtım paterni	İlişki gen/genler
Currarino sendromu	176450	OD	<i>MNX1</i>
Spondilokostal dizostozis 1	277300	OR	<i>DLL3</i>
Spondilokostal dizostozis 2	608681	OR	<i>MESP2</i>
Spondilokostal dizostozis 3	609813	OR	<i>LFNG</i>
Spondilokostal dizostozis 4	613686	OR	<i>HES7</i>
Spondilokostal dizostozis 5	122600	OD, OR	<i>TBX6</i>
Spondilokostal dizostozis 6	616566	OR	<i>RIPPLY2</i>
Vertebral, kardiyak, renal ve ekstremitte defektleri sendromu 1	617660	OR	<i>HAAO</i>
Vertebral, kardiyak, renal ve ekstremitte defektleri sendromu 2	617661	OR	<i>KYNU</i>
Vertebral, kardiyak, renal ve ekstremitte defektleri sendromu 3	618845	OR	<i>NADSYN1</i>
Klippel-Feil sendromu 1	118100	OD	<i>GDF6</i>
Klippel-Feil sendromu 2	214300	OR	<i>MEOX1</i>
Klippel-Feil sendromu 3	613702	OD	<i>GDF3</i>
Klippel-Feil sendromu 4	616549	OR	<i>MYO18B</i>
Serebro-kosto-mandibular sendrom	117650	OD	<i>SNRPB</i>
Diaphanospondylodysostosis	608022	OR	<i>BMPER</i>
Spondilo-megaepifizyel-metafizyel displazi	613330	OR	<i>NKX3-2</i>
Wildervanck sendromu	314600	SP	<i>bilinmiyor</i>
Konjenital glikozilasyon defekti tip IIg	611209	OR	<i>COG1</i>
VATER/VACTERL asosiasyonu	192350	SP	<i>bilinmiyor</i>
VACTERL-H asosiasyonu	314390	XLR	<i>ZIC3</i>
Kagami-Ogata sendromu	608149	SP	<i>UPD14</i>

OD:otozomal dominant, OR:Otozomal resesif, SP:sporadik vakalar, UPD:uniparental dizomi

2.7.26. Grup 37: Patellar dizostozisler

Bu grup içinde sınıflandırılmış olan sendromlar Tablo 33'te gösterilmiştir (5).

Tablo 33. Grup 37: Patellar dizostozisler

Hastalık adı	OMIM numarası	Kalıtım paterni	İlişki gen/genler
İskiopatellar displazi (küçük patella sendromu)	147891	OD	<i>TBX4</i>
Nail-patella sendromu	161200	OD	<i>LMX1B</i>
Genitopatellar sendrom	606170	OD	<i>KAT6B</i>

OD:otozomal dominant, OR:Otozomal resesif

2.7.27. Grup 38: Ekstremitte hipoplazisi-redüksiyon defektleri

Fankoni anemisi'nin genetik olarak heterojenite gösteren bir çok alt grubu bulunmaktadır.

Nozolojide tüm alt grupları listelenmemiş olup okurlar, alt gruplara ulaşabilecekleri OMIM ve ilgili derlemelere yönlendirilmiştir (93). Tablo 34'te de nozolojide belirtildiği şekilde listelenmiştir.

Bu grup içinde sınıflandırılmış olan sendromlar Tablo 34'te gösterilmiştir (5).

Tablo 34. Grup 38: Ekstremitte hipoplazisi-redüksiyon defektleri

Hastalık adı	OMIM numarası	Kalıtım paterni	İlişki gen/genler
Ulnar-mammary sendromu	181450	OD	<i>TBX3</i>
Cornelia de Lange sendromu 1	122470	OD	<i>NIPBL</i>
Cornelia de Lange sendromu 2	300590	XLD	<i>SMC1A</i>
Cornelia de Lange sendromu 3	610759	OD	<i>SMC3</i>
Cornelia de Lange sendromu 4	614701	OD	<i>RAD21</i>
Cornelia de Lange sendromu 5	300882	XLD	<i>HDAC8</i>
Fankoni anemisi	227650	OR	<i>Pek çok</i>
Trombositopeni-radius yokluğu (TAR)	274000	OR	<i>RBM8A</i>
Trombositemi ve distal ekstremitte defektleri	187950	OD	<i>THPO</i>
Holt-Oram sendromu	142900	OD	<i>TBX5</i>
Holt-Oram/Ulnar Mammary karışık fenotip	<i>tanımlanmamış</i>	OD	<i>TBX3, TBX5 ilişkili CNV</i>
Duane-radial ray sendromu	607323	OD	<i>SALL4</i>
Cousin sendromu	260660	OR	<i>TBX15</i>
Roberts-SC fokomeli sendromu	268300	OR	<i>ESCO2</i>
Tibial hemimeli	275220	OR	<i>bilinmiyor</i>
Tibial hemimeli, polidaktili ve trifalangeal baş parmak	188740	OD	<i>LMBR1</i> (<i>SHH regülatör elemanı</i>)
Acheiropody	200500	OR	<i>LMBR1</i>
Tetra-ameli sendromu 1	273395	OR	<i>WNT3</i>
Tetra-ameli sendromu 2	618021	OR	<i>RSPO2</i>
Al-Awadi Raas-Rothschild sendromu	276820	OR	<i>WNT7A</i>
Fuhrmann sendromu	228930	OR	<i>WNT7A</i>
RAPADILINO sendromu	266280	OR	<i>RECQL4</i>
Rothmund-Thomson sendromu 1	618625	OR	<i>ANAPC1</i>

Rothmund-Thomson sendromu 2	268400	OR	<i>RECQL4</i>
<i>DNA2</i> ilişkili Rothmund-Thomson sendromu	<i>tanımlanmamış</i>	OR	<i>DNA2</i>
Adams-Oliver sendromu 1	100300	OD	<i>ARHGAP31</i>
Adams-Oliver sendromu 2	614219	OR	<i>DOCK6</i>
Adams-Oliver sendromu 3	614814	OD	<i>RBPJ</i>
Adams-Oliver sendromu 4	615297	OR	<i>EOGT</i>
Adams-Oliver sendromu 5	616028	OD	<i>NOTCH1</i>
Adams-Oliver sendromu 6	616589	OD	<i>DLL4</i>
Poland sendromu	173800	OD, SP	<i>bilinmiyor</i>
Femoral-fasyal sendrom	134780	SP	<i>bilinmiyor</i>
FATCO sendromu	246570	SP, OD?	<i>bilinmiyor</i>
Femur-fibula-ulna sendromu	228200	SP	<i>bilinmiyor</i>
Hanhart sendromu (hipoglossi-hipodaktili)	103300	SP,OD	<i>bilinmiyor</i>
Skapulo-iliak displazi	169550	OD	<i>bilinmiyor</i>
Uzun kemik defektleri ve/veya mirrorimage polidaktili olan veya olmayan clubfoot deformitesi	119800	OD	<i>PITX1</i>
Sirenomeli	<i>tanımlanmamış</i>	SP	<i>bilinmiyor</i>
Posterior ameli, pelvik ve pulmoner hipoplazi sendromu	601360	OR	<i>TBX4</i>
ENDOVE sendromu, ekstremité-beyin tipi	619218	OR	<i>EN1</i>
ENDOVE sendromu yalnızca ekstremité tipi	619217	OR	<i>EN1 upstream (MAENLI)</i>
B hücre immün yetmezlik, distal ekstremité anomalileri ve ürogenital malformasyonlar	609296	OD	<i>TOP2B</i>

SP: sporadik vakalar, OD:otozomal dominant, OR:Otozomal resesif, XLD:X'e bağlı dominant, CNV:kopya sayısı değişikliği

2.7.28. Grup 39: Ek bulgularla birlikte olan ve olmayan split el/ayak malformasyonu

Split el malformasyonu, ellerde 2, 3 ve 4. ışınlardaki (ray) longitudinal gelişim bozukluğundan kaynaklanan nadir görülen konjenital bir bozukluktur (94).

Gollop–Wolfgang kompleksinin OMIM’de ilişkilendirilmiş geni olmamakla birlikte nozolojide *BHLHA9* genini içeren duplikasyon/triplikasyonlar ile ilişkili olarak listelenmiştir. Literatürde bununla ilgili yayınlar bulunmaktadır (95).

EPS15L1 geni OMIM’de henüz bir fenotiple ilişkilendirilmemiş olmakla birlikte, literatürde split el/ayak malformasyonu ile ilişkilendirmiş yayınlar bulunmakta ve nozolojide bu şekilde yer verilmektedir (96).

Bu grup içinde sınıflandırılmış olan sendromlar tablo 35’te gösterilmiştir (5).

Tablo 35. Grup 39: Ek Bulgularla Birlikte Olan ve Olmayan Split El/Ayak Malformasyonu

Hastalık adı	OMIM numarası	Kalıtım paterni	İlişki gen/genler
Ankiloblefaron, ektodermal displazi ve yarık damak	106260	OD	<i>TP63</i>
Ektrodaktili, ektodermal displazi ve yarık damak sendromu tip 3	604292	OD	<i>TP63</i>
Ektodermal displazi, ektrodaktili ve maküler distrofi	225280	OR	<i>CDH3</i>
Limb-mammary sendromu	603543	OD	<i>TP63</i>

Split el/ayak malformasyonu ve sensörinöral işitme kaybı 1	220600	OR	<i>DLX5</i>
Split el/ayak malformasyonu 1	183600	OD	<i>7q21.3 bölgesi (DLX5,DLX6, DSS1)</i>
Split el/ayak malformasyonu 3	246560	OD	<i>10q24 duplikasyonu</i>
Split el/ayak malformasyonu 4	605289	OD	<i>TP63</i>
Split el/ayak malformasyonu 6	225300	OR	<i>WNT10B</i>
<i>EPS15L1</i> ilişkili Split el/ayak malformasyonu	<i>tanımlanmamış</i>	OD	<i>EPS15L1</i>
Split ayak malformasyonu ve mezoaksiyel polidaktili	616890	OR	<i>MAP3K20</i>
Hartsfield sendromu	615465	OD	<i>FGFR1</i>
Split el-ayak malformasyonu ve uzun kemik defektleri (SHFLD)	612576	OD	<i>17p13.3 duplikasyonu (BHLHA9)</i>
Gollop–Wolfgang kompleksi	228250	OR	<i>bilinmiyor</i>
Aplazia kutis konjentia ve ektrodaktili sendromu (ACCES)	619959	OD	<i>UBA2</i>
Fokal dermal hipoplazi	305600	XLD	<i>PORCN</i>

OD:otozomal dominant, OR:Otozomal resesif, XLD:X’e bağlı dominant

2.7.29. Grup 40: Polidaktili-sindaktili-trifalangizm

Akropektorovertebral displazi ile ilişkili OMIM’de bildirilmiş bir gen bulunmamaktadır. Nozolojide, lokustaki yapısal varyantların *WNT6*’nın ektopik aktivasyonuna neden olması ile ilişkili olabileceği not düşülmüştür (5)

Cenani-Lenz benzeri sindaktili OMIM’de tanımlanmamış olup literatürde bir olguda *GREM1* ve *FMN1* genlerini içeren bölgede heterozigot duplikasyon bildirilmiştir (97). Yine aynı yayında oligosindaktili, radyo-ulnar sinostozis, işitme kaybı ve renal defektleri olan bir hastada *FMN1* genini içeren homozigot delesyon saptanmıştır (97).

Bu grup içinde sınıflandırılmış olan sendromlar Tablo 36’da gösterilmiştir (5).

Tablo 36. Grup 40: Polidaktili-sindaktili-triphalangism

Hastalık adı	OMIM numarası	Kalıtım paterni	İlişki gen/genler
Preaksiyel polidaktili 1	174400	OR	<i>GLI1</i>
Postaksiyel polidaktili tip A8	618123	OR	<i>GLI1</i>
Postaksiyel polidaktili tip A10	618498	OR	<i>KIAA0825</i>
Preaksiyel polidaktili 2/ trifalangeal baş parmak	174500	OD	<i>LMBR1</i> (<i>SHH</i> regülatör elemanı)
Preaksiyel polidaktili 3	174600	OD	<i>bilinmiyor</i>
Preaksiyel polidaktili 4	174700	OD	<i>GLI3</i>
Greig sefalopolisindaktili sendromu	175700	OD	<i>GLI3</i>
Pallister-Hall sendromu	146510	OD	<i>GLI3</i>
Sinpolidaktili, metakarpal ve metatarsal sinostozis ile ilişkili	608180	OD	<i>FBLN1</i>
Sinpolidaktili	186000	OD	<i>HOXD13</i>
Townes-Brocks sendromu	107480	OD	<i>SALL1</i>
LADD sendromu 1 (lakrimal-auriküler-dental-dijital sendrom)	149730	OD	<i>FGFR2</i>

LADD sendromu 2	620192	OD	<i>FGFR3</i>
LADD sendromu 3	620193	OD	<i>FGF10</i>
Akrokallozal sendrom	200990	OR	<i>KIF7</i>
Akropektorovertebral displazi	102510	OD	<i>bilinmiyor</i>
Laurin-Sandrow sendromu	135750	OD	<i>LMBR1</i> (<i>SHH regülatör elemanı</i>)
Cenani-Lenz sindaktili sendromu	212780	OR	<i>LRP4</i>
Cenani-Lenz benzeri sindaktili	<i>tanımlanmamış</i>	SP, OD?	<i>bilinmiyor</i>
Oligosindaktili, radyo-ulnar sinostozis, işitme kaybı ve renal defektler	<i>tanımlanmamış</i>	SP, OR?	<i>bilinmiyor</i>
Sindaktili, Malik-Perçin tipi	609432	OR	<i>BHLHA9</i>
STAR sendromu	300707	XLD	<i>FAM58A</i>
Kraniyosinostozis olan veya olmayan sindaktili tip 1	185900	OD	<i>2q35</i> <i>duplikasyonu</i> (<i>IHH</i>)
Sindaktili tip 3	186100	OD	<i>GJA1</i>
Sindaktili tip 4	186200	OD	<i>LMBR1</i> (<i>SHH regülatör elemanı</i>)
Sindaktili tip 5	186300	OD	<i>HOXD13</i>
Brakidaktili-sindaktili sendromu	610713	OD	<i>HOXD13</i>
Filippi sendromu	272440	OR	<i>CKAP2L</i>
Pallister-Hall benzeri sendrom	241800	OR	<i>SMO</i>
Culler-Jones sendrom	615849	OD	<i>GLI2</i>
Metakarpal 4-5 füzyonu	309630	XLR	<i>FGF16</i>
Nörokardiyofasyodijital sendrom	619869	OR	<i>MAPKAPK5</i>

SP: sporadik vakalar, OD: otozomal dominant, OR: Otozomal resesif

2.7.30. Grup 41: Eklem oluşumundaki defektler ve sinostozlar

Bu grup içinde sınıflandırılmış olan sendromlar Tablo 37’de gösterilmiştir (5).

Tablo 37. Grup 41: Eklem oluşumundaki defektler ve sinostozlar

Hastalık adı	OMIM numarası	Kalıtım paterni	İlişki gen/genler
Multipl sinostoz sendromu 1	186500	OD	<i>NOG</i>
Tarsal-karpal birleşme sendromu	186570	OD	<i>NOG</i>
Multipl sinostoz sendromu 2	610017	OD	<i>GDF5</i>
Multipl sinostoz sendromu 3	612961	OD	<i>FGF9</i>
Multipl sinostoz sendromu 4	617898	OD	<i>GDF6</i>
Radyo-ulnar sinostoz ve amegakariyositik trombositopeni 1	605432	OD	<i>HOXA11</i>
Radyo-ulnar sinostoz ve amegakariyositik trombositopeni 2	616738	OD	<i>MECOM</i>
Liebenberg sendromu	186550	OD	<i>PITX1</i> (genomik yeniden düzenlenmeye bağlı)
SAMS sendromu	602471	OR	<i>GSC</i>
Radyo-ulnar sinostoz ve mikrosefali	603438	<i>bilinmiyor</i>	<i>bilinmiyor</i>

OD:otozomal dominant, OR:Otozomal resesif

2.8. Etyolojinin Belirlenmesinde Kullanılan Tanısal Yöntemler

2.8.1. Klinik yöntemler

Boy kısalığı için değerlendirilen bir hastada ilk yapılması gereken, normalin varyantları (ailesel ve yapısal boy kısalığı) ile patolojik durumların ayırt

edilmesidir. Normalin varyantları, boy kısalıklarının yaklaşık %75'ini oluşturmaktadır. Patolojik boy kısalıklarının yaklaşık %1'i iskelet displazileri nedeniyle oluşmaktadır. Diğer nedenler arasında kronik hastalıklar, sendromlar, kromozom hastalıkları, büyüme hormonu eksikliği veya reseptör cevapsızlığı gibi durumlar yer almaktadır (11).

2.8.1.1. Tıbbi öykü ve aile öyküsü

İskelet displazilerinin tanısında ilk adım ayrıntılı bir tıbbi öykü ve aile öyküsü alınmasıdır. Bunu takiben klinik muayene, radyografik görüntülemeler, gerekli durumlarda biyokimyasal testler ve moleküler analizler tanıya götüren adımlar olacaktır (17, 98, 99).

Tıbbi öykü, hastalığın başlangıç zamanını ve ilerlemesini anlamakta oldukça önemlidir. Hastada büyüme geriliği varsa, prenatal başlangıçlı mı yoksa postnatal başlangıçlı mı olduğunun sorgulanması gerekir. Örneğin, akondroplazi doğumda rahatça tanınabilirken psödoakondroplazi gibi diğer durumlarda, doğum boyu normal olup büyüme geriliği 2 yaşlarında başlayabilmektedir. Hastanın doğumdaki boyu, kilosu ve baş çevresi sorgulanmalıdır (17, 98).

Bazı iskelet displazileri prenatal ultrasonografide bulgu verebileceğinden, fetüsün ölçümleri ile gestasyonel yaş arasında uyumsuzluk öyküsünün sorgulanması faydalı olacaktır (98).

Annenin gebelik döneminde ilaç kullanımı, enfeksiyon öyküsü, gebelik komplikasyonları sorgulanmalıdır. Bununla birlikte doğum tipi (normal spontan

vajinal doğum veya sezaryen doğum), hastanın doğum pozisyonu, zor doğum öyküsü ve yenidoğan yoğunbakım ünitesinde yatış öyküsü gibi bilgiler elde edilmelidir (99).

Başlangıç yaşına yönelik sorgulamalara ek olarak, büyüme geriliğine eşlik edebilecek diğer bulgular sorgulanmalıdır. Örneğin, eklem ağrıları, eklem laksitesi veya kontraktürler, enfeksiyonlara yatkınlık, kırık veya başka ortopedik cerrahi öyküsü ve büyüme hızı gibi bilgiler tanıya yönlendirmede önemli olacaktır (98). Hastanın başını tutmaya, desteksiz oturmaya ve desteksiz yürümeye başlama zamanları gibi motor gelişim basamakları sorgulanmalıdır çünkü bazı hastalarda gecikme olabilmektedir. Bu durum, makrosefali gibi vücut kısımları arasındaki orantısızlık, eklem laksitesi ve instabilitesi veya kemik deformiteleri gibi nedenlerden kaynaklanabilir (17, 98).

Aile öyküsünde ilk basamak en az 3 kuşağı içerecek aile ağacının çizilmesidir. Kalıtım paterni açısından bilgi vermesi için akrabalık öyküsü sorgulanmalı ve ailede proband ile benzer klinik bulguları olan diğer bireyler belirtilmelidir. Özellikle ebeveynler boy kısalığı açısından sorgulanmalı ve muayene sırasında yeniden ölçümleri alınmalıdır (17, 98).

2.8.1.2. Fizik muayene

Fizik muayenede ilk adım öncelikle boy, kilo ve baş çevresi olmak üzere büyüme parametrelerinin ölçülmesidir. Bir çocukta boy kısalığı veya büyüme geriliği olduğunu söylemek için;

- a) Yaşıya göre boyun, normalin üç persentil altında olması
- b) Büyüme hızının yaşına göre düşük olması
- c) Öngörülen boyun hedef boy sınırının altında olması
- d) Kemik yaşının boya ve yaşa göre uyumsuz ileri olması

koşullarından en az birinin olması gerekir (11). Bir sonraki en önemli basamak, boy kısalığının orantılı mı orantısız mı olduğunun belirlenmesi olacaktır (99). Orantısız boy kısalığı; gövdede veya ekstremitelerde kısalık olarak görülebilir ve radyolojik ve/veya klinik olarak saptanabilir. Radyolojik orantısızlık ile klinik orantısızlık her zaman korelasyon içinde olmayabilir. Örneğin, eğrilmiş bir uzun kemik, dışarıdan bakıldığında radyografik uzunluğuna göre çok daha kısa gözükecektir (11). Klinik değerlendirme için oturma yüksekliği, üst segment/ alt segment (ÜS/AS) oranı ve kulaç boyu ölçülmelidir (98, 100). Kısa ekstremiteli şiddetli kısalıkta; kulaç mesafesi azalmış, üst/alt segment oranı artmıştır. Kısa gövdeli şiddetli kısalıkta ise kulaç mesafesi normal iken üst/alt segment oranı azalmıştır. Vertebra büyümesini etkileyen bazı durumlarda da kulaç mesafesi boydan daha uzun olabileceğinden kulaç mesafesi boydan uzun çıkan çocuklar skolyoz açısından değerlendirilmelidir (11). Orantısız boy kısalığının belirlenmesinde tek parametre kullanılması yanıltıcı olabileceğinden ÜS/AS oranı ile kulaç boyu-boy farkı birlikte değerlendirilmelidir (100). Orantısızlığın değerlendirilmesinde ÜS/AS ve kulaç boyu-boy farkı parametrelerinin dışında oturma yüksekliğinin boya oranı (oturma yüksekliği/ boy) da kullanılmaktadır (101, 102).

Doğru bir boy ölçümü için topukların, kalçanın ve oksiputun vertikal düzleme değdiğinden emin olunmalıdır. Hasta başını eğmemeli, düz bir şekilde öne

bakmalıdır. Böylece göz küresinin alt kenarı ile eksternal akustik meatus aynı hizada olacaktır (Frankfurt düzlemi). Son olarak hasta mastoid çıkıntılardan (process) yukarı doğru hafifçe gerilir ve omuzlarını serbest bırakması söylenir (100).

ÜS/AS oranının hesaplanması için öncelikle alt segment ölçümü yapılır. Hasta ayakları arasında 4 cm olacak şekilde ayakta durur. Symphysis pubisin pozisyonu palpasyon ile belirlenir. Symphysis pubisin üst sınırından yere kadar olan kısmın ölçümü alt segmenti verir. Üst segment, hastanın boyundan alt segmentin çıkartılması ile hesaplanır (100).

Kulaç boyu ölçümü için, hasta ayakta dik bir şekilde duvara yaslanır. Kolları gövdesine 90 derece açı yapacak şekilde horizontal olarak açılır. İki orta parmağın uçları arasındaki mesafe ölçülür (100).

Oturma yüksekliği, kafanın en uç kısmından hastanın oturduğu düzleme kadar olan mesafenin ölçümüdür. Hasta dik oturmalı ve düz bir şekilde öne bakmalıdır (Frankfurt düzlemi). Oksiput, omuzlar, sırt ve kalça vertikal düzleme değmelidir. Bu ölçüm bir mezura ile de yapılabilmeyle birlikte stadiometre kullanılması daha doğru sonuçlar verecektir (103).

Bu ölçümler sonucunda karar verilen orantısız boy kısalığı, kısa gövde veya kısa ekstremite olmak üzere iki gruba ayrılır (98). Kısa ekstremite de üç farklı grupta incelenebilir: rizomeli (humerus ve femur gibi proksimalde kısalık), mezomeli (radius, ulna, tibia ve fibula gibi orta segmentlerde kısalık) veya akromeli (eller ve ayaklar gibi distalde kısalık). Mikromeli tüm ekstremitenin kısalığı ve brakidaktili parmakların kısalığı anlamına gelmektedir (98). Bu ayrımların yapılabilmesi için

ön kolun, alt bacağı, ellerin, ayakların ve parmakların ölçümüne de ihtiyaç duyulabilir (17, 68).

Genel fizik muayenede dismorfik yüz bulguları ipucu verebilir. Bu inceleme yapılırken fontaneler, burun köprüsü, orta yüz, filtrum, mandibula, damak ve kulaklar dahil edilmelidir. Örneğin; makrosefali, frontal belirginlik, orta yüz hipoplazisi, kısa ve yukarı kalkık burun akondroplazi için; yarı damak ve mikrognati Tip II kollajenopatiler için; orta yüz hipoplazisi, basık burun köprüsü ve gri iris rengi akrodizostozis için; dentinogenezis imperfekta odontokondrodisplazi için önemli karakteristik bulgulardır (98).

Sıklıkla kısa boyun ve dar toraks olan hastalarda meme başı ayrıklığı görülebilmektedir. Rizomelik ve mezomelik kısalık olan hastalarda anormal kemik boyuna bağlı olarak muayenede deri katlantıları izlenebilir. Kavisli uzun kemikler, muayenede radyolojik incelemelere kıyasla daha kısa izlenecektir (3).

Ek olarak; laboratuvar bulguları, saç, tırnak, görme, işitme ve iç organ anomalileri de değerlendirilmelidir. Osteogenezis imperfekta, osteopetrozis ve hipofosfatazya gibi durumlarda kemik mineralizasyon anormallikleri izlenebilmektedir (98).

Bazı iskelet displazileri prenatal dönemde bulgu verebilir. Fetal ultrasonografide (104);

- Büyüme geriliği
- Uzun kemiklerde kısalık veya eğrilik
- Vertebral defektler
- Kosta anomalileri

- Kırıklar
- Anormal kalvaryum ossifikasyonu
- El ve ayaklarda anomaliler (brakidaktili, trident el, kontraktürler,

pes ekinovarus vb.)

- Dar toraks, çan şeklinde toraks
- Skapula hipoplazisi/aplazisi
- Dismorfik yüz bulguları (orta yüz hipoplazisi, basık burun köprüsü,

mikrognati vb.)

gibi bulgular izlendiğinde bu durum akla gelmelidir. İskelet displazilerinin çoğu, esas olarak uzun kemiklerin büyüme ve gelişmesinde yer alan süreç olan endokondral ossifikasyon anormalliklerinin sonucudur. Bu süreç en çok son trimesterde aktiftir. Bazı iskelet bulguları ikinci trimester sonu veya üçüncü trimesterin başında belirgin olacağından, rutin erken dönem ultrasonografide atlanabilir (17, 104).

İskelet tutulumuna ek olarak; işitme problemleri, görme problemleri, nörolojik etkilenim, solunum sistemi tutulumu, kardiyak anomaliler, renal fonksiyonlarda bozulma, genital anomaliler, endokrin sistem ve immün sistem anomalileri eşlik edebilmektedir (3, 98).

2.8.2. Radyolojik yöntemler

Dikkatli bir klinik değerlendirmeyi takiben hastalarda radyografik değerlendirme yapılmalıdır. Bu değerlendirme için ilk adım kemik survey olmalıdır. İdeal bir kemik survey:

- Anteroposterior (AP) ve lateral kafatası
- Anteroposterior ve lateral vertebralar
- Toraks (AP)
- Pelvis (AP)
- Üst ekstremiteler (AP)
- Alt ekstremiteler (AP)
- Sol el (AP) (kemik yaşı tayini için) görüntülemelerini içermelidir

(105).

Radyografik değerlendirmede aksiyal iskelet ve apendiküler iskelet etkilenmiş olabilir. Aksiyel iskelette en sık tutulum kafatası ve vertebral kolonda izlenir. Apendiküler iskelet değerlendirilirken kemik kısalığının tipine (rizomelik, mezomelik, akromelik, mikromelik) ve kemik anormalliklerinin yerleşimine (epifiz, metafiz, diyafiz) dikkat edilmelidir (105). Epifizyal ossifikasyonun yaşa göre gecikmiş veya düzensiz olup olmadığını belirlemek için genel bir değerlendirme ile başlamalı, ardından epifizyal displaziler göz önünde bulundurulmalıdır. Metafizler genişlemiş veya düzensiz ise, metafizyel kondrodizplazi tanısı akılda tutulmalıdır. Genişleme ve/veya kortikal kalınlaşma veya kemik iliği boşluğunun genişlemesi gibi diyafiz anormallikleri mevcutsa, diyafizyel displaziler düşünülmelidir. Yukarıda belirtilen anormalliklerin

kombinasyonu, hastalığı kategorize etmeye yardımcı olur, Örn. epimetafizyel değişiklik. Vertebra gövdeleri etkilenirse, bu kombinasyona spondilo bileşeni de eklenecektir (3, 98). Bunlara ek olarak kemik dansitesine dikkat edilmelidir. Kemiklerin anormal şekil ve yapıda olup olmadığı incelenmelidir (105).

Klinik olarak boy kısalığı saptanmış hastalarda en sık yapılan radyografik değerlendirmelerden biri kemik yaşı tayinidir. Sol el ve bilek radyografileri çekilerek Greulich ve Pyle tarafından belirlenmiş standartlar kullanılarak yorumlanır (17, 106).

Bilgisayarlı tomografi (BT), Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve ultrasonografi (USG) teknikleri spesifik bir iskelet displazisi için özellikli bir bulgunun araştırılması için kullanılabilir. Özellikle USG prenatal değerlendirmede de kullanılır (17).

2.8.3. Moleküler yöntemler

Yeni nesil dizilemenin gelişmesiyle birlikte özellikle WES yöntemi kullanılarak hastalığa neden olan birçok gen keşfedilmiştir. Bu durum nozolojinin genişlemesini ve sağlamlaşmasını sağlamıştır. İskelet displazileri için moleküler tanı oldukça önemlidir çünkü kompleks fenotipe sahip birçok hastalık bulunmakta ve aynı hastalık içinde bile değişken fenotipler görülebilmektedir (98). Moleküler tanıdan alınacak varyant düzeyindeki ve gen-yolak düzeyindeki bilgi, daha kişiselleştirilmiş bir klinik yaklaşım sağlayacaktır. Ek olarak bu tanı, iskelet

displazileri için devam eden klinik çalışmalar olması halinde hastaların dahil olmasına imkan verecektir. Genetik olarak oldukça heterojen olan iskelet displazileri, otozomal dominant, otozomal resesif ve X'e bağılı kalıtım paternleri gösterebilir veya *de novo* olarak oluşabilir. Kalıtım paterninin belirlenmesi ailelere tekrarlama riski ile ilgili danışma verilmesi ve aile planlaması için oldukça önemlidir (107).

Eski yıllarda iskelet displazisi düşünülen bir hasta için hekimin ayırıcı tanısındaki hastalıklar açısından hedef varyant veya tek gene yönelik dizileme analizleri sırayla yapılmaktaydı. Bu yöntem, zaman ve maliyet açısından dezavantajlı olmakla birlikte yeni tanımlanmış genlerin gözden kaçmasına da neden olabilmekteydi. Yeni nesil dizileme teknolojilerinden sonra birçok genin aynı anda değerlendirilebileceği panel/hedefli ekzom analizleri veya WES yöntemleri tanısallık yaklaşımı için kullanılmaya başlanmıştır (107).

Moleküler yöntemler kullanılarak saptanan varyantların patojenite değerlendirmesi ACMG 2015 kriterine göre yapılmaktadır. Bu kriterlendirmede; patojen, olası patojen, klinik önemi bilinmeyen, benign ve olası benign olarak 5 grup bulunmaktadır (9). Bunlar arasında; klinik önemi belli olmayan grup her zaman akıllarda soru işareti yaratmaktadır. Varyantların kriterlendirmesi ve patojenite sınıflandırması literatürdeki yeni çalışmalar ışığında değişebilmektedir. İskelet displazileri için moleküler tanının önemi göz önünde bulundurulduğunda, özellikle klinik bulgularla uyumlu olan genlerdeki klinik önemi belirsiz varyantların yeniden değerlendirilmesi hastaların tanı alması açısından önemli

olmaktadır. Literatürde (PMID: 29095811) de WES verilerinin periyodik olarak yeniden analizi önerilmektedir (8).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmadaki hastalar, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalının arşivinde bulunan, Nozoloji 2023'te yer alan iskelet displazisi gruplarına uyan ve Temmuz 2017- Ocak 2022 tarihleri arasında Sanger dizi analizi, yeni nesil dizileme (Next Generation Sequencing; NGS) yöntemi ile multigen panel analizi veya tüm ekzom dizi analizi (Whole Exome Sequencing; WES) analizlerinden biri yapılmış olan hastalar arasından seçilmiştir.

1. Nozoloji 2023'te yer alan hastalıklar fazlasıyla heterojen olan 41 grupta ele alınmıştır. İskelet displazilerinin yanısıra iskelet tutulumu olabilen birçok farklı hastalık bu gruplara dahil edilmiştir. Bu çalışmada esas olarak kemiğin ve iskelet sisteminin tutulduğu; iskelet diziplazilerini ve dizostozisleri içeren gruplar (grup 1-17, 20, 28, 33, 35-37, 41), primordial ileri derecede boy kısalığı (dwarfism) grubu (grup 21), kıkırdak dokunun tutulumunu içeren grup (grup 23), kemik mineralizasyonunun etkilendiği gruplar (grup 24-27 ve 29), iskelet bileşenlerinin gelişiminde organizasyon bozukluğu grubu (grup 30), kraniyosinostozis görülebilen sendromlar grubu (grup 34) ve ekstremitte hipoplazisi / defektlerini içeren gruplardaki (grup 18, 38-40) genlerde ACMG 2015 kriterlerine göre patojen/

olası patojen varyantı saptanmış hastalar taranmış ve belirlenmiştir (9). Bu hastalar içerisinde, nozolojide bulunan hastalıklar ile uyumlu olan hastalar dahil edilmiştir. *FGFR3*, *COL2A1*, *COMP*, *NPR2* ve *ACAN* genleri ile ilişkili izole boy kısalıkları veya erken dejeneratif eklem hastalığı gibi hafif fenotipler nozolojiye dahil edilmediğinden çalışmaya da dahil edilmemiştir. İskelet sistemi tutulumunun eşlik edebileceği ancak esas olarak farklı sistemlerin tutulumunu içeren diğer gruplar (grup 22, 31, 32, 19) dışlanmıştır. Otuzuncu grup içinde dahil edilmiş olan Nörofibromatozis tip 1'li hastalar, ağırlıklı olarak dermatolojik ve nörolojik bulgular ile başvurmuş olup, dosya bilgilerinde iskelet sistemi bulgularına yönelik yeterli kanıt olmaması sebebiyle dahil edilmemiştir. Ayrıca nozolojinin 2019 revizyonunda yer verilmemiş olup 2023 revizyonuna eklenen, iskelet sistemi bulguları baskın olmayan sendromlar da dahil edilmemiştir.

2. Nozoloji 2023'te yer alan yukarıda belirtilmiş olan gruplardaki genlerde ACMG 2015 kriterlerine göre klinik önemi belirsiz varyant saptanmış hastalar taranmış ve belirlenmiştir. Bu hastalar için dışlama kriterleri:

- Nozolojide bulunmayan başka bir gende klinik bulgular ile ilişkili patojen varyantı saptanmış hastalar
- Otozomal resesif klinikler için heterozigot varyant saptanmış olan hastalar
- Boy standart sapması (SD) > -2 olan hastalar
- Nozoloji'de yer aldığı grupta beklenen iskelet sistemi tutulumu olmayan hastalar

Bu hastalar için işleme kriterleri:

- Başka bir gende patojen varyantı saptanmamış hastalar
- İskelet displazileri için, boy standart sapması (SD) < -2 olan hastalar
- Boy kısalığına ek olarak, hastada saptanmış olan gen için, nozolojide yer alan sendromda bulgu olarak bildirilmiş ise; mikrosefali/ makrosefali, orantısız boy kısalığı (üst segment/ alt segment oranı ve kulaç boyu-boy farkı), brakidaktili/sindaktili, oligo/polidaktili, kraniosinostoz, kemik deformiteleri (radyolojik ve/veya muayene ile belirlenmiş), skolyoz/ kifoz/ lordoz, vertebra anomalileri, osteopeni/ osteoporoz, ileri veya gecikmiş kemik yaşı ve pektus deformitelerinden en az bir tanesi bulunan hastalar
- Boy kısalığı bulunmayan sendromlar için, hastada varyant saptanmış olan gen ile ilişkili nozolojide yer alan sendrom için bildirilmiş iskelet bulgularından en az iki tanesi olan hastalar

3. Patojen varyantı saptanmamış olup nozolojiye dahil edilmiş geni bilinmeyen bir hastalık için klinik tanı almış olan hastalar

Yukarıda belirtilen işleme ve dışlama kriterlerine uygun olarak yapılan tarama sonucunda patojen/ olası patojen varyant saptanmış 29 hasta ve klinik önemi belirsiz varyant saptanmış 7 hasta olmak üzere toplam 36 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2. Çalışmaya Dahil Edilen Hasta Grubuna Tanı İçin Uygulanmış Olan Moleküler Tetkikler ve Analiz Yöntemleri

Çalışmanın ana içeriği hastaların klinik ve moleküler verilerinin arşiv taraması ile toplanması, sendrom bulgularına göre analiz edilmesi, literatürdeki hastalar ile karşılaştırılması ve klinik önemi belirsiz varyantların yeniden analiz edilmesi şeklindedir. Hastaların tanı alma sürecinde kullanılmış olan yöntemler aşağıda özetlenmiştir.

3.2.1. Moleküler genetik yöntemler ve verilerin analizi

Bu çalışma, Sanger dizi analizi, NGS multigen panel analizi ve WES analizi olmak üzere üç farklı moleküler genetik yöntemden biri ile tanı almış hastaları içermektedir. Her üç yöntem için de ilk aşama, hastalardan alınan periferik venöz kandan DNA izolasyonunun yapılmasıdır. Her yöntem için ıslak laboratuvar çalışmaları (wet-lab) farklılık göstermekle birlikte saptanan varyantların kriterlendirme yöntemi aynıdır. Her hasta için yapılan moleküler analizler EK-1’de belirtilmiştir.

3.2.1.1. Moleküler genetik tetkikler için kullanılacak DNA’nın izolasyonu

Sanger dizi analizi, NGS panel analizi veya WES analizi için kullanılan DNA'nın izolasyonu için tuzla çöktürme yöntemi, MagNA Pure LC 2.0 cihazında MagNA Pure LC DNA isolation kit 1 veya Qiagen EZ1 Advanced XL cihazında EZ1 DNA Blood 200µL kit yöntemlerinden biri kullanılmıştır. DNA izolasyon yöntemi hastaların Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'na başvuru tarihlerine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. İzole edilen DNA'lar, hastalarda kullanılacak moleküler yöntem için laboratuvar çalışması başlayınca kadar -80 °C'de muhafaza edilmiştir.

3.2.1.2. Sanger dizi analizi

Bu çalışmaya dahil edilen akondroplazi hastaları arasından, klinik bulguları kuvvetle akondroplazi düşündüren hastalar için literatürde de önerildiği üzere akondroplazi hastalarının %98'inde saptanan ve iyi bilinen bir patojen olan *FGFR3*: NM_000142.5: c.1138G>A ve c.1138G>C (p.Gly380Arg) varyantlarına yönelik Sanger dizi analizi yapılmıştır (108). Buna ek olarak WES ve NGS panel analizi yapılan hastalardaki doğrulama gerektiren varyantların doğrulanması, benzer klinik bulguları olan aile bireylerinin tanısı ve ailede segregasyonun belirlenmesi amacıyla da Sanger dizi analizi yöntemi kullanılmıştır.

Kullanılacak primerlerin tasarlanması için "Primer-BLAST" aracı kullanılmıştır (109). Biorad T100 termalcycler cihazı kullanılarak PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) ile elde edilen DNA çoğaltılmıştır. The Applied Biosystems

3500 Series Genetic Analyzer cihazı kullanılarak Sanger dizileme yapılmıştır. Elde edilen dizinin analizi için Chromas DNA sekans görüntüleme programı kullanılmıştır.

3.2.1.3. NGS panel analizi

Çalışmaya dahil edilmiş olan hastalar ilk başvurularında klinik bulgularına göre değerlendirilerek, bazı hastalarda hedefe yönelik panel analizi planlanmıştır.

Bu paneller:

1. Klinik ekzom dizileme (CES)
2. Büyüme paneli
3. Osteogenezis imperfekta paneli
4. Osteopetrozis paneli

CES çalışılan hastalarda, mevcut klinik bulguları ile ilişkili panel kapsamındaki OMIM ve HPO (Human phenotype ontology) genleri analiz edilmiştir. Her hastada çalışılan panel isimleri ve CES dışındaki paneller için analiz edilen genler EK-1’te belirtilmiştir.

3.2.1.3.1. Kütüphane hazırlığı ve okuma

4490 geni kapsayan Sophia CES_v2 yeni nesil dizleme kiti ile yakalama tabanlı bir hedef zenginleştirme kiti kullanılmıştır. 150 x 2 okuma uzunluğuna sahip

bir Illumina NextSeq 500 sisteminde eşleştirilmiş uç dizilimi gerçekleştirilmiştir. Baz arama ve görüntü analizi, Illumina'nın Gerçek Zamanlı Analiz yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. BCL (temel çağrılar) ikili dosyası, Illumina paketi bcl2fastq kullanılarak FASTQ'ya dönüştürülmüştür (110).

3.2.1.3.2. Biyoinformatik analiz

Tüm biyoinformatik analizler; hizalama, SNP'leri (tek nükleotid değişiklikleri) ve küçük indelleri (Pepper®) çağırma, kopya numarası varyasyonlarını çağırma (Muskat®) ve işlevsel açıklama (Moka®) için algoritmalar içeren Sophia DDM™ platformunda gerçekleştirilmiştir. Ham okumalar, insan referans genomu GRCh37/hg19'a göre yapılmıştır. Varyant filtreleme ve yorumlama Sophia DDM™ üzerinde yapılmıştır. BAM (Binary Alignment Map) dosyası analizi için Integrative Genomics Viewer (IGV) kullanılmıştır.

3.2.1.4. WES analizi

3.2.1.4.1. WES verilerinin oluşturulması

WES analizi yapılmış olan hastaların laboratuvar çalışmaları analiz tarihlerine göre; Ion torrent S5 XL (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) platformu, MGISEQ-2000 (BGI Inc., Shenzhen, China) platformu veya NovaSeq 6000 (Illumina) dizileme platformlarından biri kullanılarak yapılmıştır. Bu platformlardan elde edilen Fastq dosyaları, WES analizinin gerçekleştirileceği

“Variant Calling Format (VCF)” dosyası haline dönüştürülebilmek için çeşitli işlemlerden geçmiştir:

Öncelikle ham data Burrows–Wheeler Aligner (BWA) (111) kullanılarak referans genoma (Hg19 - Human genome 19) göre haritalanmıştır (112) (alignment). Bunun üzerine elde edilen SAM (Sequence Alignment Map) dosyası PICARD TOOLS ile koordinatlarına göre sıralanmıştır (113) ve duplike okumalar işaretlenmiştir. BAM dosyası oluşturulması için GATK (Genome Analysis Toolkit) kullanılarak indel’ler (insersiyon/delesyon) yeniden lokalize edilmiştir (114). Hedef BED (Browser Extensible Data) dosyası kullanılarak GATK HaplotypeCaller (v3.7) ile SNP ve indel varyant çağırma dosyaları oluşturulmuştur (114). VCF dosyaları, SNP ve indel dosyalarının filtrelenip birleştirilerek tek bir dosya haline getirilmesi ile oluşturulmuştur.

3.2.1.4.2. WES verilerinin analizi

Hastaların WES analizleri için Microsoft Excell 2016 (64 bit sürüm), Variant Annotation and Filter Tool (VarAft) v2.17.1 (115) veya Genomize-SEQ programlarının birinden faydalanılmıştır. Microsoft Excell 2016’da analiz edilen hastaların vcf dosyalarının anotasyonu WANNONAR (<http://wannovar.wglab.org/>) kullanılarak hg19’a göre yapıp text message (txt) formatında elde edilmiştir. VarAFT veya Genomize-SEQ programları ile analiz edilmiş hastalara ait VCF dosyaları, bu programların anotasyon aracı kullanılarak anote edilmiştir.

3.2.1.5. WES ve panel analizi için kullanılan filtreleme

WES ve NGS panel analizi gibi çok sayıda genin değerlendirildiği analiz yöntemleri için tanıda anlamlı olabilecek varyantların saptanması amacıyla bazı filtrelemeler uygulanmıştır. Bu filtrelemelerin yapıldığı programlar yukarıda belirtildiği şekilde farklılık göstermekle birlikte uygulanan filtreler ortakdır:

1. GnomAD veri tabanında (116) mevcut olan sağlıklı toplum verilerine göre heterozigotlarda $<0,5\%$; homozigotlarda $<1\%$ olan varyantlar değerlendirmeye alınmıştır.
2. Belirlenen varyantın kendi hasta popülasyonumuzdaki mevcut sıklık bilgilerine göre $<3\%$ olan varyantlar değerlendirmeye alınmıştır.
3. ClinVar veritabanında patojen/ olası patojen olarak bildirilmiş varyantlar herhangi başka bir filtre uygulanmadan değerlendirmeye alınmıştır. Bunun dışındaki filtrelemelerde ClinVar'da tamamen benign/ olası benign olarak değerlendirilmiş varyantlar elenmiştir (117).
4. Analiz sırasındaki güncel morbid OMIM ve HPO (Human Phenotype Ontology) genlerinden hastanın kliniği ile uyumlu olabilecek genlerdeki varyantlar değerlendirmeye alınmış ve klinik bulgular ile ilişkisi olmayanlar elenmiştir (23, 118).
5. RefSeq veri tabanında (119) mevcut olan transkriptler temel alınarak gendeki yerleşim yerine göre ekzonlarda ve kırılma bölgelerinde (ekzon-intron sınırı) yerleşen varyantlar analize alınmıştır.

Belirtilen filtrelemeye uygun şekilde ClinVar patojeni olan varyantlar, homozigot varyantlar ve heterozigot varyantlar ayrı ayrı değerlendirilmiş ve patojenite sınıflaması yapılmıştır.

3.2.1.6. Önceliklendirilen varyantların patojenite sınıflandırması

Filtrelerden geride kalan varyantların sınıflandırması ACMG'nin 2015 senesinde yayımladığı NGS varyantlarını sınıflandırma kılavuzuna göre “patojen”, “olası patojen”, “klinik önemi belirsiz”, “olası benign” veya “benign” olmak üzere beş farklı kategoride yapılmıştır. Sınıflandırılan varyantlardan “patojen”, “olası patojen” veya “klinik önemi belirsiz” kategorisinde değerlendirilen varyantlar raporlanmıştır (9). Varyantların bu kriterlere göre değerlendirilebilmesi için “VarSome” ve “Franklin Genoox” varyant yorumlama araçlarındaki verilerden faydalanılmıştır (120, 121). Yanlış anlamlı varyantların patojenite tahmininde, “VarSome” ve “Franklin Genoox” varyant yorumlama araçlarının farklı in silico tahmin araçlarını kullanarak elde ettiği toplu skorlar kullanılmıştır. Genlere ait alternatif transkriptlere “RefSeq” ve “Ensembl” veri tabanlarından, alternatif protein izoformlarına “UniProt” veri tabanından erişilmiştir. Proteinlerin domain bilgilerine ulaşmak için “UniProt” ve “Human Protein Reference Database (HPRD)” veri tabanları kullanılmıştır (119, 122-124). Varyantların okuma değerlendirmeleri BAM dosyasından “Integrative Genomics Viewer (IGV) v2.8.0” yazılımı kullanılarak yapılmıştır (110). Varyantların yazımı için “Human Genome

Variation Society” tarafından hazırlanan sekans varyantlarını tanımlama kılavuzu kullanılmıştır (125). Analizler sonunda yapılan yorumlamalar ile patojen, olası patojen veya klinik önemi belirsiz olarak yorumlanan varyantlar hastaların mevcut klinik bulguları ve aile hikayesine göre değerlendirilmeye tabi tutulmuş ve genotip-fenotip ilişkisi belirlenmiştir. Hastanın klinik bulgularını açıklayabileceği düşünülen varyantlara, bazı ailelerde segregasyonunun belirlenmesi amacı ile Sanger dizi analizi ile aile çalışması yapılmış ve patojenite sınıflandırması aile çalışması sonrasında yeniden değerlendirilmiştir. Aile isteksizliği, aileye ulaşılamaması ve ebeveyn genotipinin patojenite sınıflandırmasını değiştirmeyeceği durumlarda segregasyon analizi yapılmamıştır.

3.3. Hastalara Ait Klinik Verilerin Elde Edilmesi ve İşlenmesi

Hastalara ait klinik bilgiler, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı’nın arşivinde bulunan muayene dosyaları taranarak elde edilmiştir. Belirtilen kriterlere göre seçilmiş olan hastaların dosyaları, EK-2 yer alan olgu rapor formundaki bilgileri içerecek şekilde taranmıştır. Çalışmaya dahil edilmiş tüm hastalar Microsoft Excell 2016 kullanılarak listelenmiştir. Bu listeleme nozolojideki sendromların listelenme sırası esas alınarak yapılmış olup bu sıraya göre her hastaya (H1, H2 vb.) uygun kod belirlenmiştir. Hastaların kimlik bilgileri kullanılmamıştır. Klinik verilerin analizi şu yöntem ile yapılmıştır;

- Hastalar öncelikle patojen/ olası patojen varyant saptanmış hastalar ve klinik önemi belirsiz varyant saptanmış hastalar olmak üzere iki temel gruba ayrılmıştır.

- Her gruptaki hastalar yukarıda belirtilmiş olduğu şekilde nozolojideki sıraya uygun şekilde kendi içerisinde sıralanmıştır. Olası patojen/patojen varyant saptanmış hastalar H29’da bitmekte ve klinik önemi belirsiz hasta grubu H30’dan itibaren başlamaktadır.

- Hastaların cinsiyetleri ve tanı anındaki yaşları,
- Ebeveynler arası akrabalık ve benzer aile öyküsü,
- Hastanın anamnez ve muayene bulguları,
- Hastanın görüntüleme ve laboratuvar bulguları,
- Tanıda kullanılan moleküler yöntem,
- Hastada saptanan varyant,
- Hastada saptanan varyantın zigositesi,
- Hastada saptanan varyantın ACMG 2015 kriterlerine göre patojenite sınıflandırması (9),

- Hastanın tanısı/ olası tanısı ve OMIM numarası,
- Ebeveyn ve diğer aile bireylerinin genotipleri,

Microsoft Excell tablosuna sütunlar halinde işlenmiştir.

Hastaların ilk başvuruları sırasında 18 yaşından küçük hastalar için ailelerden ve 18 yaşından büyük hastalar için kendisinden, hastalara ait verilerin kimlik bilgileri saklı tutularak eğitim/araştırma amacıyla kullanılabileceğine dair yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nca 30.05.2022 tarih ve 403 sayılı kararınca onaylanmıştır (EK-3).

3.4. Hasta Bulgularının Literatür ile Karşılaştırılması

Yukarıda belirtildiği şekilde taranmış ve excell dosyasında listelenmiş olan hasta bulguları öncelikle OMIM ve GeneReviews veritabanları kullanılarak sendromda beklenen ve beklenmeyen bulgular olarak ayrılmıştır (23). Buna ek olarak Google Akademik ve PubMed yardımı ile hastalarımızda varyant saptanmış olan genler ile ilgili tanı anındaki ve tanı alma tarihinden sonraki yayınlara ulaşarak bu yayınlardaki hastaların bulguları ile karşılaştırılmıştır (126, 127).

3.5. Klinik Önemi Belirsiz Varyantların Yeniden Analizi

Hastaların dosyalarında bulunan moleküler analiz raporlarında yukarıda belirtilen gruplarda yer alan genlerdeki klinik önemi belirsiz varyantlar saptanmıştır. Çalışmaya 2017-2022 yılları arasında analiz edilmiş hastalar dahil edilmiş olduğundan, bu varyantların klinik önemi güncel literatür bilgileri ile yeniden değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme için “Franklin Genoox” ve “Varsome” varyant yorumlama araçlarındaki verilerden faydalanılmıştır (120, 121). İlk tanı anındaki kriterlendirmede olduğu gibi ACMG 2015 kriterleri kullanılmış olup (9), önceki bölümlerde anlatıldığı şekilde yapılmıştır. ClinVar, Google Akademik ve PubMed veritabanları üzerinden hastalarımızda saptanan

varyantların aynısının son yıllarda başka hastalarda bildirilip bildirilmediği kontrol edilmiştir (117, 126, 127).

4. BULGULAR

4.1. Genel Hasta Bilgileri

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalında Temmuz 2017-Ocak 2022 yılları arasından moleküler analiz yapılmış ve çalışmaya dahil edilmiş olan 36 hastadan 29 tanesinde klinik bulguları ile ilişkili patojen/ olası patojen varyantlar ve 7 tanesinde ise klinik bulguları ile uyumlu olabileceği düşünülen klinik önemi belirsiz varyantlar saptanmıştır. Patojen/ olası patojen gruptaki 29 hastanın moleküler tanı aldığı yaşlar 1 ay ile 69 yaş arasında değişmekle birlikte, 25 hasta 18 yaş ve altında, 4 hasta 18 yaş üzerindedir. Hastalardan 18 tanesi kadın, 11 tanesi erkektir. Klinik önemi belirsiz gruptaki 7 hastanın moleküler analizlerinin yapıldığı yaşlar 9 yaş ile 16 yaş arasında değişmekle birlikte tüm hastalar 18 yaşın altındadır. Hastalardan 4 tanesi kadın ve 3 tanesi erkektir. Toplam 36 hastanın 16'sinin ebeveynleri arasında bilinen bir akrabalık varken 20 tanesinin ebeveynleri arasında bilinen bir akrabalık bulunmamaktadır.

Nozoloji'de yer alan ve çalışmaya dahil edilmiş olan 37 grup içinden 16 farklı grupta hastalar saptanmıştır. Bu gruplardaki hasta sayıları tablo 38'de belirtilmiştir.

Patojen/ olası patojen varyant saptanan gruptaki hastalarda 20 farklı gende 24 farklı varyant, klinik önemi belirsiz varyant saptanan gruptaki hastalarda 5 farklı gende 5 farklı varyant saptanmıştır. Kullanılan moleküler yöntemle göre hasta sayıları ve bilinen/yeni varyant sayıları tablo 39’da belirtilmiştir.

Hastalar nozolojideki gruplarına göre tablolara ayrılmış olup hastalara ait klinik bilgiler tablo 40-55’te özetlenmiştir.



Tablo 38. Nozoloji'deki gruplardaki hasta sayıları

	1. Grup	2. Grup	3. Grup	4. Grup	5. Grup	7. Grup	9. Grup	11. Grup	15. Grup	17. Grup	21. Grup	23. Grup	24. Grup	26. Grup	34. Grup	38. Grup
Patojen /olası patojen	3 hasta	4 hasta		1 hasta	1 hasta	1 hasta	1 hasta	3 hasta	1 hasta	2 hasta	1 hasta	1 hasta	1 hasta	3 hasta	5 hasta	1 hasta
Klinik önemi belirsiz	1 hasta	1 hasta	1 hasta						2 hasta	2 hasta						

Tablo 39. Kullanılan moleküler yöntem ve saptanan varyantın özelliğine göre hasta sayıları

	Yöntem			Varyant	
Patojen/olası patojen					
	WES ¹	CES/Panel	Sanger dizi analizi	Bilinen ²	Yeni
	13 hasta	12 hasta	5 hasta	15 varyant	9 varyant
Klinik önemi belirsiz					
	1 hasta	6 hasta		1 varyant	4 varyant

¹WES analizi yapılmış olan hastalardan bir tanesi geni bilinmeyen FATCO sendromu için klinik tanı almıştır.

²Klinik önemi belirsiz varyantlardan bir tanesi hastanın tanı alma tarihinden sonra literatürde bildirilmiştir

4.2. Hastaların Klinik Bilgileri

Hastalara ait klinik bulguların özeti aşağıdaki tablolarda belirtilmiştir (tablo 40-55) Hastalar nozolojideki gruplarına göre tablolara yerleştirilmiştir. Klinik önemi belirsiz varyant saptanan hastaların kesin moleküler tanısı olmadığından olası tanılarına uygun olarak sıralanmıştır. Hastaların klinik bilgileri EK-4'te yer alan örnek muayene dosyasından elde edilmiş olup tablolarda yalnızca anamnez ve fizik muayenede saptanan pozitif bulgulara yer verilmiştir. Dosyalardan erişilebilen bütün görüntüleme yöntemleri tabloya eklenmiş olup yalnızca pozitif bulgular yazılmıştır. İskelet displazilerine eşlik edebilen görme, işitme, el ve 3.parmak ölçümleri gibi bulguların normal olması halinde tabloda belirtilmemiştir. Hastaların antropometrik ölçümlerinde 3 persentil altında olanlarda standart sapmaları (SD) yazılmıştır.

Tablo 40. Grup 1: *FGFR3* kondrodizplazi grubundaki hasta bilgileri

Hasta kodu	Tanı aldığı yaş/ cinsiyet	Ebeveynler arası akrabalık ve aile öyküsü	Doğum haftası/ muayene yaşı Antropometrik ölçümler (Doğumda/ Muayene)	Anamnez ve muayene bulguları	Görüntüleme ve laboratuvar bulguları	Moleküler yöntem Varyant Zigosite Patojenite	Tanı/ Olası tanı ve OMIM numarası	Ebeveyn genotipi (hastadaki varyant için)
H1	2 yaş/K	Akrabalık: Yok Babada akondroplazi	35h doğum / 1yaş 9 ay Boy: 40 cm (<3p) / 71,5 cm (-3,75SD) Kilo: 2,1 kg (10-50p)/ 9,3 kg (-2,19SD) Baş çevresi: ?/ 49,5 cm (65p)	ÖYKÜ - Motor gelişim geriliği - RDS - Uyku apnesi - Diş çıkartmada gecikme (13 ay) MUAYENE - Orantısız boy kısalığı - Kısa ekstremiteler (rizomelik ön planda) - El:7 cm (<3p) - 3. Parmak:3 cm (<3p) - Ellerde ve ayaklarda brakidaktili - Geniş alın - Frontal belirginleşme - Hipertelorizm - Yukarı eğimli palpebral aralıklar - Geniş ve basık burun kökü - Orta yüz hipoplazisi - Trident el - Uzun kemikler üzerinde cilt katlantıları	EKO (3 yaş 4 ay): N El bilek grafisi (1 yaş 7 ay): Trident el anomalisi, radius ve ulna distal metafizleri çanaklaşmış ve düzensiz KY: Takvim yaşıyla uyumlu Bilateral alt ekstremit ve pelvis grafisi (1 yaş 7 ay): Her iki iliak kanat kare, pelvis boşluğu şampanya kadehi şeklinde, sakrosiyatik çentiklerde sivrilik, alt ekstremit uzun kemiklerinde rizomelik ön planda olmak üzere üniversal kısalık, içe bakan eğrilik, distal metafizlerde derin çanaklaşma ve ondülasyon, epifizometafizer yüzeyde ball-and-socket deformitesi	Sanger dizi analizi <i>FGFR3</i> : NM_000142.4: c.1138G > A (p.Gly380Arg) Heterozigot Patojen	Akondroplazi (#100800)	Baba: heterozigot Anne: bilinmiyor

Tablo 40. Grup 1: FGFR3 kondrodisplazi grubundaki hasta bilgileri (devamı)

H2	1,5 yaş/E	Akrabalık: Yok Babada boy kısıtlılığı (Akondroplazi?)	36h doğum/1 yaş 4 ay Boy: 43 cm (-3,18SD)/ 67 cm (-4,12SD) Kilo: 2,5 kg (10- 50p)/ 8 kg (- 2,64SD) Baş çevresi: ?/ 53.5 cm(>99p)	ÖYKÜ - İntrauterin dönemde kısa ekstremiteler, makrosefali ve polihidramniyoz - YD döneminde bronşit - Motor ve dil gelişiminde gerilik - Aksiyel hipotoni MUAYENE - Orantısız boy kısıtlılığı - Kısa ekstremiteler (rizomelik ön planda) - Ellerde ve ayaklarda brakidaktili - Geniş alın - Geniş ön fontanel - Glabellar hemanjiyom - Frontal belirginleşme - Hipertelorizm - Geniş ve basık burun kökü - Anteverte nostril - Orta yüz hipoplazisi - Trident el - Uzun kemiklerde cilt katlantıları	EKO (8 ay): PFO, LV myokardı tırtıklı görünümde Diğer genetik analizler: Kromozom analizi: N	Sanger dizi analizi FGFR3: NM_000142.4: c.1138G > A (p.Gly380Arg) Heterozigot Patojen	Akondroplazi (#100800)	Anne: bilinmiyor Baba: bilinmiyor

Tablo 40. Grup 1: FGFR3 kondrodisplazi grubundaki hasta bilgileri (devamı)

H3	12 yaş/ K	Akrabalık: Yok	Term doğum/ 12 yaş Boy: ?/ 93 cm (-9,35SD) Kilo: 2,5 kg (10-50p)/ 20 kg (-4,41SD) Baş çevresi: ?/ 51 cm (-2,12SD)	ÖYKÜ - İntrauterin dönemde kısa boy - 12 yaşında solunum sıkıntısı - Uyku apnesi - Aksiyel hipotoni - Motor ve dil gelişiminde gerilik - Diş çıkartmada gecikme MUAYENE - Orantısız boy kısalığı - Kısa ekstremiteler (rizomelik ön planda) - El: 11,2 cm (<<3p) - 3. parmak: 5 cm (<<3p) - Ellerde ve ayaklarda brakidaktili - Belirgin kifoskolyoz - Fasyal asimetri - Orta yüz hipoplazisi - Frontal belirginleşme	Kranial BT (6 ay): Eksternal hidrosefali (benign hidrosefali) Abdomen USG (4 yaş 5 ay): N Kemik survey (12 yaş): Sol humerusta ve bilateral radiusta yaylanma, sol ulna distal uç kısa görünümde, her iki femur boynu kısa, sol tibiada yaylanma, torakalde sola bakan skolyoz, her iki femur distal metafizer genişleme, her iki kalça eklem aralığı medialde genişlemiş Tüm spinal MR (12 yaş): C1 düzeyinde ve lomber düzeyde spinal kanal dar, lomber lordoz artmış, sakrokoksigeal bölgede	Sanger dizi analizi <i>FGFR3:</i> NM_000142.4: c.1138G > A (p.Gly380Arg) Heterozigot Patojen	Akondroplazi (#100800)	Anne: bilinmiyor Baba: bilinmiyor

				- Geniş ve basık burun kökü - Anteverte nostril - Belirgin kulaklar - Yukarı dönük kulak lobu - Uzun çene - Karışık dişler - Trident el - Dirseklerde ve sol dizde ekstansiyon kısıtlılığı - Ayakta üst üste binmiş parmaklar	açılanma, L4-5 ve L5-S1 düzeyinde diffüz anüler taşma			
H30	15 yaş/ E	Akrabalık: Yok	37 hf/ 14,5 yaş Boy: ?/ 151 cm (-2,16 SD) Kilo: 1 kg? (<<3p)/ 35,9 kg (-2,7 SD) Baş çevresi: ?/ 53 cm (-2,13 SD)	ÖYKÜ - IUGR - Büyüme geriliği - Bilateral inmemiş testis nedeniyle orşiopeksi - Motor ve mental gelişme geriliği - Otizm - Diş çıkartmada gecikme (18 ay) - Fontanelde geç kapanma MUAYENE - Boy kısalığı - Brakisefali	İşitme testi (16 yaş) : Sol kulakta hafif derecede SNİK, sağ kulakta ileri derecede miks tip işitme kaybı Kemik yaşı (14 yaş 3 ay): 18 yaş ile uyumlu Portal sistem doppler USG (14 yaş 3 ay): N Skrotal renkli doppler USG (14 yaş 3 ay): Solda epididimde 21x11 mm boyutlarda kist	CES <i>FGFR3:</i> NM_000142.5: c.1748A>T (p.Lys583Met) Heterozigot Klinik önemi belirsiz		Anne: bilinmiyor Baba: bilinmiyor

				- El: 15,4 cm (<3p) - 3. Parmak: 6 cm (<3p) - Brakidaktili - Bilateral 5.parmakta klinodaktili - Kamptodaktili - Bilateral ayak baş parmakları geniş - Sol ayak 3. parmak mediale eğimli - Skolyoz - Geniş alın - Düz yüz - Fasyal asimetri? - Derin yerleşimli gözler - Geniş burun ucu - Kısa filtrum - İnce dudaklar - Sol ayak 4. tırnakta hipoplazi	Skolyoz grafisi (14,5 yaş): Servikotorakal bölgede açıklığı sağa bakan skolyoz, torakolomber düzeyde ise açıklığı sola bakan hafif açılanma Temporal BT (16 yaş): Kraniyum asimetrik görünümde (plagiosefali), kolesteatom? Kromozom analizi:N Array CGH:N			

RDS: Respiratuvar Distres Sendromu, YD:yenidoğan, PFO:patent foramen ovale, LV: sol ventrikül, SD:standart sapma,KY:kemik yaşı, IUGR:intrauterin büyüme geriliği, N:normal, SD:standart sapma

Tablo 41. Grup 2: Tip II kollajen grubundaki hasta bilgileri

Hasta kodu	Tanı aldığı yaş/ cinsiyet	Ebeveynler arası akrabalık ve aile öyküsü	Doğum haftası/ muayene yaşı Antropometrik ölçümler (Doğumda/ Muayene)	Anamnez ve muayene bulguları	Görüntüleme ve laboratuvar bulguları	Moleküler yöntem Varyant Zigosite Patojenite	Tanı/ Olası tanı ve OMIM numarası	Ebeveyn genotipi (hastadaki varyant için)
H4	18 yaş/ E	Akrabalık: Yok Babada benzer klinik bulgular	Term doğum/17 yaş 7 ay Boy: ? / 137 cm (-6,17SD) Kilo: ?/ 41 kg (-4,31SD) Baş çevresi: ??	ÖYKÜ - İntrauterin dönemde makrosefali? ve YD döneminde kısa boy - Gelişimsel kalça displazisi - Normal motor ve dil gelişimi MUAYENE - Orantısız boy kısalığı - Kısa gövde ve artmış kulaç boyu - 4-5 metatars kısalığı - Skolyoz - Pektus karinatum - Kısa boyun - Orta yüz hipoplazisi - Geniş burun tabanı - Kalın dudaklar	Torakolomber grafi (16 yaş 5 ay): lomber lordoz artışı, vertebra korpus anterior-süperior köşelerde yükseklik kaybı, vertebra end platolarında kortikal düzensizlikler, bilateral femur başı deforme görünümde, bilateral femur boynu ve iliak kemik arasında psödoartroz Skolyoz grafisi (17 yaş 9 ay): torakalde açıklığı sola bakan minimal skolyoz Kranial BT (16 yaş 8 ay):N Uzun kemik grafisi (17 yaş 7 ay): her iki kalça eklemide femur başı deforme görünümde, psödoartroz	WES COL2A1: NM_001844.5: c.1510G>A (p.Gly504Ser) Heterozigot Patojen	COL2A1 ilişkili spondiloeipfizyel displazi (*120140)	Anne: bilinmiyor Baba: heterozigot

					Kromozom analizi: N Array CGH: 18p11.31p11.23 bölgesinde klinik önemi belirsiz duplikasyon			
H5	4 yaş 9 ay /K	Akrabalık: 3.derece	37 hf doğum/ 2 yaş 6 ay Boy: 45cm (10p)/ 82 cm (-2,73SD) Kilo: 2,7 kg (10-50p)/ 12,4 kg (25p) Baş çevresi: ?/50cm (85p)	ÖYKÜ - İntrauterin dönemde kısa boy ve kısa ekstremiteler - Normal motor ve dil gelişimi MUAYENE - Rölatif makrosefali - Orantısız boy kısalığı - Kısa ekstremiteler (rizomelik ön planda) - Pes planus - Artmış lordoz - Geniş alın - Frontal belirginleşme - Yele boyun - Kısa boyun	İşitme testi (4 yaş): N Kemik survey (4 yaş 7 ay): Her iki kalça ekleminde femur başı fragmente görünüm, boyun kesiminde metafizde düzensizlik ve genişleme Kemik yaşı (6 yaş): 4,5-5 yaş Kemik survey (6 yaş 8 ay): sol femur başı mediale, femur boynu ve torakanter major süperiora yer değiştirmiş (metafiz displazi schmid tip?, meyer deformitesi?), sağ femur başı küçük ve fragmente görünümde Kromozom analizi: N Array CGH: <i>RBFOX1</i> 5. ekzon delesyonu (nörogelişimsel hastalıklar için risk faktörü)	WES <i>COL2A1</i> : NM_001844.5: c.2059G>A (p.Gly687Ser) Heterozigot Olası patojen	<i>COL2A1</i> ilişkili iskelet displazisi (*120140)	Anne: N Baba: N

H6	16 yaş / E	Akrabalık: 4. derece	Term doğum/13 yaş 10 ay Boy: ?/ 131 cm (-4,18 SD) Kilo: ?/ 28,2 kg (-3,36 SD) Baş çevresi: ?/52,5 cm (-2,17 SD)	ÖYKÜ - Kemik yaşı geri - Normal motor ve dil gelişimi MUAYENE - Boy kısalığı - Belirgin skolyoz - Kalın kaşlar - Sinofris - Bilateral geniş ayak baş parmakları - Bilateral sandal gap	Vertebra grafisi (14 yaş 4 ay): Torakolomber bölgede açıklığı sağa bakan skolyoz Kemik dansitometrisi (14 yaş 4 ay): Z skoru - 4.0 Kemik dansitometrisi (15 yaş): Z skoru -2.2 Kemik yaşı (16 yaş): 14 yaş ile uyumlu Kemik survey (17 yaş): C5-6-7 vertebra korpus anteriorlarında yükseklik kaybı ve bozulmuş servikal aks, torakal düzeyde dar disk aralığı ve açıklığı sağa bakan skolyoz, her iki femur başlarında yükseklik kaybı ve kısa femur boynu, sağ femur distal metafiz medialinde milimetrik NOF Kromozom analizi: N Array CGH: N	WES COL2A1: NM_001844.5: c.2095G>A (p.Gly699Ser) Heterozigot Olası patojen	COL2A1 ilişkili iskelet displazisi (*120140)	Anne: N Baba: N
H7	4 yaş/ K	Akrabalık: Yok	39 hf doğum/4 yaş Boy: 41 cm (<3p)/ 84 cm (-4,43SD) Kilo: 2,2 kg (<3p)/ 11,8 kg (-2,6SD)	ÖYKÜ - Normal motor ve dil gelişimi - Hipotiroidi - Denver testi (4 yaş 11 ay):yaşı ile uyumlu, artikülasyon bozukluğu	Tiroid USG (4 yaş):N EKO (4 yaş 1 ay):N Kemik survey (4 yaş 1 ay):N	CES COL2A1: NM_001844.5: c.1510G>A (p.Gly504Ser)	COL2A1 ilişkili spondiloepifizyel displazi (*120140)	Anne: bilinmiyor Baba: bilinmiyor

			Baş çevresi: ?/ 51cm (70p)	<u>MUAYENE</u> - Rölatif makrosefali - Boy kısılgı - Artmış lordoz - Pektus ekskavatum - Hafif pes planus - üçgen yüz - Seyrek sa�lar - �n sa� çizgisi geriden yerleşimli - Frontal belirginleşme - Horizontal kaşlar - Kısa boyun - Yele boyun - El parmaklarında hafif laksite	Spinal MR (4 yaş 7 ay):N Kranial MR (4 yaş 7 ay): serebellum sol yarıda beyaz cevherde 5 mm boyutlu nodüler patolojik sinyal değişikliği Abdomen USG (5 yaş 5 ay):N Kromozom analizi: N	Heterozigot Patojen		
H31	14 yaş/ K	Akrabalık: Yok	?/ 13 yaş 10 ay Boy: ?/ 139,1 cm (- 3.53 SD) Kilo: ?/ 43,3 kg (6p)	<u>ÖYKÜ</u> - Normal motor ve dil gelişimi - SGA doğum - Eklem ağrıları - Büyüme hormonu tedavisine yanıtızlık - Kemik yaşı ileri	Pelvis grafisi (14 yaş): Her iki asetabulum düzensiz, her iki femur başı yüksekliliği azalmış olup yer yer düzensiz ve fragmente görünümde, her iki femur boynu kısa, bilateral koksa vara görünümü Skolyoz grafisi (14 yaş): Alt torakal-lomber bölgede açıklıklı sağa bakan skolyoz	CES COL2A1: NM_001844.5: c.1699G>A (p.Gly567Ser)	COL2A1 ilişkili iskelet displazisi (*120140)	Anne: bilinmiyor Baba: bilinmiyor

			Baş çevresi: ?/ 56,5 cm (84p) <u>MUAYENE</u> - Rölatif makrosefali - Orantısız boy kısalığı - Kısa gövde ve artmış kulaç boyu - Skolyoz - Ayak 5. parmakta klinodaktili - Dar alın - Hipertelorizm - Yukarı eğimli palpebral aralıklar - Belirgin crus heliks - Üst dudak ince - Kısa boyun - Hipertrikoz	Kemik yaşı (14 yaş): 15 yaş ile uyumlu Bilateral kalça MRG (14,5 yaş): Her iki epifizde belirgin inceltme , her iki femur başlarında yassılaşma ve heterojen sinyal intensitesi olup görünüm bilateral Perthes sekeli ile uyumludur. Her iki femur başında ılımlı kemik iliği ödemi, her iki asetabulum normalden geniş ve sığ Bilateral kalça BT (14,5 yaş): Her iki asetabulum sığ, her iki femur başı yassılaşmış, her iki femur başında subkondral kistik değişiklikler, her iki femur asetabular eklemden bilateral subluksasyonlar Kromozom analizi:N	Heterozigot Klinik önemi belirsiz		

YD: yenidoğan, NOF: Non ossifiye fibrom, BT: bilgisayarlı tomografi, N: normal, MRG: manyetik rezonans görüntüleme

Tablo 42. Grup 3: Tip XI kollajen grubundaki hasta bilgileri

Hasta kodu	Tam aldığı yaş/ cinsiyet	Ebeveynler arası akrabalık ve aile öyküsü	Doğum haftası/ muayene yaşı Antropometrik ölçümler (Doğumda/ Muayene)	Anamnez ve muayene bulguları	Görüntüleme ve laboratuvar bulguları	Moleküler yöntem Varyant Zigosite Patojenite	Tanı/ Olası tanı ve OMIM numarası	Ebeveyn genotipi (hastadaki varyant için)
H32	15,5 yaş/ E	Akrabalık: 3. derece Abisinde benzer klinik bulgular	?/ 14 yaş Boy: ?/ 144 cm (-2,67 SD) Kilo: 2,6 kg / 36 kg (-2,28 SD) Baş çevresi: ?/ 54 cm (10p)	ÖYKÜ - Eklem kısıtlılığı - Bacak kaslarında atrofi - Atopik dermatit - Hafif derecede motor gelişim geriliği MUAYENE - Boy kısalığı - Üst ekstremitelerde sınırdan rizomelik kısalık - Eklem kontraktürleri - Torakal kifoz ve lomber lordoz artışı - Bilateral ayak baş parmaklarında lateral deviasyon	Bilateral temporomandibular eklem MRG (13 yaş): Her iki tarafta mandibular kondil superior kesimde korteks düzensiz, kondiller fossa hipoplazik ve düzensiz görünümde, her iki tarafta ağız açık pozisyonda hareket kısıtlılığı ile uyumlu görünüm, mandibular kondiller lateral kesimlerinde osteofitik sivrileşmeler Üst abdomen USG (13 yaş): N Kemik dansitometrisi (13,5 yaş): Z skoru -1,4 Kemik yaşı (14 yaş): 12,5 yaş ile uyumlu Kemik survey (13 ve 16 yaş): Bilateral tibia üst uçta Erlenmeyer flask deformitesi, kotlar normalden kalın, C5-C6 düzeyi posteriorda daralma, klavikülalar kısa ve kalın, her iki femur boynu kısalmış, femur başı büyük olup epifizde yükseklik kaybı, kalça eklem aralığında genişleme, coxa magna deformitesi, sol femur diafiz proksimal kesiminde lateral kortekste hafif düzensizlik, ellerde kısa	WES COL11A1: NM_001854.4: c.206G>C (p.Gly69Ala) Heterozigot Klinik önemi belirsiz	COL11A1 ilişkili iskelet displazisi (* 120280)	Anne: bilinmiyor Baba: bilinmiyor

				- Hafif malar hipoplazi - Bilateral ptosis - Bilateral belirgin ve düşük kulaklar - Kalın dudaklar - Kuru cilt ve yaygın lezyonlar - Sol ayak 2 ve 5. Parmakta tırnak hipoplazisi	tübüler kemiklerin diafizer bölgelerinde hafif genişleme, L3-S1 düzeyleri arasında vertebra end platolarında schmorl nodülü ve hafif yükseklik kaybı Sağ diz MRG (15 yaş): Medial kondilde subkondral milimetrik kist ve lateral kondilde subkondral kemikte patolojik sinyal değişikliği ve kondral düzensizlik izlenmiştir (evre II OCD) Lomber MRG (15 yaş): Diskopati Kromozom analizi: N			

OCD: osteokondritis dissekans, MRG:manyetik rezonans görüntüleme, USG:ultrasonografi

Tablo 43. Grup 4: Sülfasyon bozuklukları grubundaki hasta bilgileri

Hasta kodu	Tanı aldığı yaş/ cinsiyet	Ebeveynler arası akrabalık ve aile öyküsü	Doğum haftası/ muayene yaşı Antropometrik ölçümler (Doğumda/ Muayene)	Anamnez ve muayene bulguları	Görüntüleme ve laboratuvar bulguları	Moleküler yöntem Varyant Zigosite Patojenite	Tanı/ Olası tanı ve OMIM numarası	Ebeveyn genotipi (hastadaki varyant için)
H8	4 yıl 11 ay/ K	Akrabalık: 4 ve 5. dereceden	35 hf doğum/ 4 yaş 4 ay	<u>ÖYKÜ</u> - Normal motor ve dil gelişimi - ileri kemik yaşı	Kemik yaşı (4 yaş 9 ay):6 yaş ile uyumlu Kemik survey (6 yaş):torakal-lomber düzeyde vertebra korpus	CES PAPSS2:	Hafif epifizyel ve metafizyel değişikliklerle birlikte olan	Anne: bilinmiyor Baba: bilinmiyor

			Boy: 40 cm (<3p)/ 90,5 cm (-3.27 SD) Kilo: 2,2 kg (25-50p) / 13,6 kg (4.85p) Baş çevresi:? 47,5 cm (-1.93 SD)	MUAYENE - Boy kısalığı - Pektus karinatum - Kısa boyun - Sağ elde 5.metakarp kısalığı - Sinofris - Yukarı eğimli palpebral aralık - Kolumella ala nasi altında yerleşimli - Hafif ala nasi hipoplazisi - İnce dudaklar - Cilt laksitesi	yüzeylerinde düzensizlikler, sağ elde 5'te daha belirgin olmak üzere 2-5.metakarpalarda kısalık, her iki elde 2-4.distal falanks epifizlerinde sklerotik görünüm Laboratuvar bulguları: Androstenedion (5 yaş 3 ay): Normal Total testosteron (5 yaş 3 ay):Normal Kromozom analizi: N	NM_00101588 0.1 :c.520+2T>A Homozigot Olası patojen	brakiolmi 4 (#612847)	

SD:standart sapma

Tablo 44. Grup 5: Multipl eklem çıkıkları ile karakterize displaziler grubundaki hasta bilgileri

Hasta kodu	Tanı aldığı yaş/ cinsiyet	Ebeveynler arası akrabalık ve aile öyküsü	Doğum haftası/ muayene yaşı Antropometrik ölçümler (Doğumda/ Muayene)	Anamnez ve muayene bulguları	Görüntüleme ve laboratuvar bulguları	Moleküler yöntem Varyant Zigosite Patojenite	Tanı/ Olası tanı ve OMIM numarası	Ebeveyn genotipi (hastadaki varyant için)
H9	33 yaş/ E	Akrabalık: 3. derece	Term doğum/ 31 yaş	ÖYKÜ - YD döneminde kısa boy - Çocukluktan beri skolyoz	Skrotal USG (30 yaş): N	WES SLC10A7:	Boy kısalığı, amelogenesis imperfekta ve skolyozla birlikte olan	Anne: bilinmiyor

			Boy:?/ 140 cm (-5,87 SD) Kilo:?/ 45 kg (-3,72 SD) Baş çevresi:? 51 cm (-4,47 SD) Küçük ve sarı kalıcı dişler, amelogenesis imperfekta? Osteoporoz Normal entelektüel seviye Azospermi Aşırı terleme Ağız kuruluğu Restriktif akciğer hastalığı Hipermetrop <u>MUAYENE</u> Brakisefali Orantısız boy kısalığı Kısa ekstremiteler Metakarp kısalığı Pektus ekskavatum Kifoskolyoz Boyunda artmış lordoz Dar toraks Yüzde asimetri Mandibula ve maksillasında sol tarafta bilateral gelişim yetersizliğine bağlı asimetri (diş hekimi değerlendirmesi) Kaşlar yay şeklinde	Kemik dansitometrisi (31 yaş): osteoporoz ile uyumlu Kalça MRG (36 yaş): sol femurda intertorakanterik düzeyde nondeplese fraktür ve eşlik eden ödem Tüm abdomen USG (37 yaş): N Kromozom analizi:N Array CGH:N	NM_001029998. 6: c.335G>A (p.Gly112Asp) Homozigot Olası patojen	iskelet displazisi (#618363)	Baba: bilinmiyor

				- Ptozis - Burun köprüsü yüksek - Burun tabanı geniş - Yüksek damak - Ağız açıklığı dar - Retrognati - Arkaya düşük kulaklar - Boyun hareketlerinde kısıtlılık - Ayak dorsifleksiyonunda kısıtlılık - Ayak başparmakları geniş - Sandal gap					

MY:mitral yetmezlik, TY: triküspit yetmezliği, PY: Pulmoner yetmezlik, BT:bilgisayarlı tomografi, MRG:manyetik rezonans görüntüleme, USG:ultrasonografi

Tablo 45. Grup 7: Proteoglikan kor proteinleri hastalıkları grubundaki hasta bilgileri

Hasta kodu	Tam aldığı yaş/ cinsiyet	Ebeveynler arası akrabalık ve aile öyküsü	Doğum haftası/ muayene yaşı Antropometrik ölçümler (Doğumda/ Muayene)	Anamnez ve muayene bulguları	Görüntüleme ve laboratuvar bulguları	Moleküler yöntem Varyant Zigosite Patojenite	Tanı/ Olası tanı ve OMIM numarası	Ebeveyn genotipi (hastadaki varyant için)
H10	13 yaş/ K	Akrabalık: 3.derece	Term doğum/ 12 yaş 3 ay Boy: ?/ 136,5 cm (-2,87 SD) Kilo: ?/26 kg (-3,37 SD) Baş çevresi: ?/50 cm (-2,99 SD)	<u>ÖYKÜ</u> - Normal motor ve dil gelişimi <u>MUAYENE</u> - Boy kısalığı - Üst ekstremitelerde mikromeli - Çene ekleminde kısıtlılık - Psödokamptodaktili - Pes planus - Dar alın - Ön saç çizgisi düşük - Blefarofimozis - Kaş yatakları kalın ve gür - Üzgün yüz görünümü	Skolyoz grafisi (12 yaş 3 ay): N KY (12 yaş 4 ay): yaşıyla uyumlu Array CGH: N	WES <i>HSPG2</i> : NM_005529.7: c.4948T>G (p.Cys1650Gly) Homozigot Olası patojen	Schwartz-Jampel sendromu tip 1 (#255800)	Anne: bilinmiyor Baba: bilinmiyor

				- Düz yüz - Geriye ve aşağı düşük kulaklar - Fazla katlanmış heliks - Büzülmüş dudaklar - Prognatizm - Diş anomalileri - Yele boyun - Boyunda kasılmalar				

KY:kemik yaşı, SD:standart sapma

Tablo 46. Grup 9: Multipl epifizyel displazi (MED) ve psödoakondroplazi grubundaki hasta bilgileri

Hasta kodu	Tanı aldığı yaş/ cinsiyet	Ebeveynler arası akrabalık ve aile öyküsü	Doğum haftası/ muayene yaşı Antropometrik ölçümler (Doğumda/ Muayene)	Anamnez ve muayene bulguları	Görüntüleme ve laboratuvar bulguları	Moleküler yöntem Varyant Zigosite Patojenite	Tanı/ Olası tanı ve OMIM numarası	Ebeveyn genotipi (hastadaki varyant için)
H11	10 yaş/ K	Akrabalık: 3.derece	Term doğum/7 yaş 9 ay	ÖYKÜ - Motor gelişimi normal - İşitme kaybı ve buna bağlı olarak dil gelişiminde gerilik - Strabismus, retina dekolmanı	Abdomen USG (8 yaş 4 ay):N Kemik survey (8 yaş 4 ay): Lomber düzeyde interpedinküler	WES COL9A1: NM_001851.4:	Stickler Sendromu Tip 4 (#614134)	Anne: heterozigot Baba:

			Boy:45 cm (<3p)/ 119 cm (11P) Kilo:3,8 kg (85-90p)? Baş çevresi:?/ 49 cm (3,14 P)	- Sınırdaki mental kapasite - Sık enfeksiyon - İçe basarak yürüme - Adenoid hipertrofisi MUAYENE - Kaş yatakları kalın - Uzun kirpikler - Strabismus - Sol gözde epikantus - Sandal gap	mesafede sakrale doğru daralma(Hipokondroplazi?) Uzun kemik grafisi(4 yaş): Femur alt uç epifizi normalden geniş KY(9 yaş 3 ay):8 yaş 6 ay ile uyumlu Kromozom analizi:N Array CGH:N GJB2 dizi analizi:N	c.1852C>T (p.Arg618Ter) Homozigot Patojen		bilinmiyor

KY:kemik yaşı, USG:ultrasonografi

Tablo 47. Grup 11: Metafizyel displaziler grubundaki hasta bilgileri

Hasta kodu	Tanı aldığı yaşı/ cinsiyet	Ebeveynler arası akrabalık ve aile öyküsü	Doğum haftası/ muayene yaşı Antropometrik ölçümler (Doğumda/ Muayene)	Anamnez ve muayene bulguları	Görüntüleme ve laboratuvar bulguları	Moleküler yöntem Varyant Zigosite Patojenite	Tanı/ Olası tanı ve OMIM numarası	Ebeveyn genotipi (hastadaki varyant için)
H12	8 yaş/K	Akrabalık: Yok	Term/7 yaş 7 ay Boy: ?/110 cm (-2,83 SD) Kilo: ?/25,9 kg (60p) Baş çevresi: ?/ 52,5 cm (70p)	<u>ÖYKÜ</u> - Paytak yürüyüş <u>MUAYENE</u> - Orantısız boy kısalığı - Kısa ekstremiteler - Kubitus valgus - Tibiada yaylanma - Ayaklarda medial deviasyon - Alın geniş - Anteverte nostril - Orta yüz hipoplazisi	Kemik survey (7 yaş 6 ay): S1 düzeyinde posterior arkus füzyon defekti, her iki femur boynunda koksa vara, femur proksimal ve distal uçlarında metafizer genişlik ve düzensizlik, femur ve tibiada yaylanma, Schmid tip metafizyel displazi ile uyumlu bulgular Alt ekstremitte uzunluk grafisi (6 yaş 4 ay): sağ femur 242 mm, sol femur 241 mm, sağ tibia 221 mm, sol tibia 219 mm, her iki femur boynunda koksa vara KY (8 yaş 2 ay): 8 yaş ile uyumlu Kromozom analizi: N	CES <i>COL10A1:</i> NM_000493.4 c.1766T>C (p.Phe589Ser) Heterozigot Olası patojen	Schmid Tip Metafizyel Kondrodizplazi (#156500)	Anne: N Baba: N

Tablo 47. Grup 11: Metafizyel displaziler grubundaki hasta bilgileri (devamı)

H13	6 yaş 11 ay/E	Akrabalık: 3.derece H14 ile hala-dayı çocukları	39 hf doğum/3 yaş 4 ay Boy: 51 cm (75p)/ 88 cm (- 2,77SD) Kilo: 3,2 kg(25p)/ 9,5 kg (-4,29SD) Baş çevresi: ?/ 46,2 cm (- 2,83SD)	ÖYKÜ - Motor ve dil gelişiminde gerilik - Denver testi (2 yaş 15 gün): gelişimi yaşıtlarından geri - Sık enfeksiyon - Kronik ishal - DEHB - Strabismus, astigmatizm, hipermetropi, retinitis pigmentoza - Trombositopeni - Anemi MUAYENE - Boy kısalığı - Skolyoz - Yuvarlak yüz - Kaş yatakları geniş ve seyrek	İşitme testi (6 yaş):N Pelvis grafisi (2 yaş 1 ay):kemik yapılar osteopenik, femur proksimal metafizlerinde kontur düzensizliği (metafizyel displazi?) Kranial BT (3 yaş 4 ay):N Kemik survey (5 yaş 10 ay):kalvaryumda yer yer digital impression görünümü, vertebra korpus end-platolarında multipl schmorl nodülleri, torakal düzeyde açıklığı sola bakan skolyoz, kostalar normalden kısa, kalın ve sağ alt seviyedekilerin anteroir uçlarında çanaklaşma, koksiks izlenmedi, her iki femur boynu kısa ve kalın görünümde, femur başlarında düzleşme, her iki humerus ve tibia proksimal metafizde, femur distal metafizde ve asetabulumlarda düzensizlikler ve yer yer skleroz, kardiyotorasik oran artmış, Shwachman-Diamond sendromunu destekleyen iskelet bulguları Abdomen USG (6 yaş 7 ay):N Kemik dansitometrisi (7 yaş 8 ay): Z skoru -1.7	WES EFL1: NM_024580: c.277T>C (p.Ser93Pro) Homozigot Olası patojen	Shwachman- Diamond Sendromu 2 (#617941)	Anne: heterozigot Baba: heterozigot

				- Gözleri derin yerleşimli - Uzun kirpikler - Bulböz burun ucu - Kalın dudaklar - Sandal gap - Derin tendon refleksleri hiperaktif - Hipotoni	Kranial MRG (3 yaş 2 ay ve 7 yaş): solda supraventriküler beyaz cevherde frontal lobda milimetrik nonspesifik sinyal değişikliği Kromozom analizi:N Array CGH:N Laboratuvar bulguları: Lipaz(8 yaş): normal Vitamin A (9 yaş): düşük Vitamin E (9 yaş): yüksek ALT en yüksek değer 85 U/L AST en yüksek değer 90U/L aPTT 2 yaşında uzamış değerler, son ölçüm (8 yaş):N			
H14	2,5 yaş/E	Akrabalık: 5.derece H13 ile hala-dayı çocukları	35hf 5 gün doğum/2 yaş 5 ay Boy: 47 cm(50p)/ 88 cm (14p) Kilo: 3 kg(50- 90p)/ 12 kg (14p)	ÖYKÜ - Motor ve dil gelişiminde gerilik - Hipotoni - Sağ kulakta işitme kaybı - Sık enfeksiyon - Kronik ishal - Nötropeni	EKO (10 ay): N Kranial MRG (3 yaş 10 ay):sol korona radiatada geçirilmiş iskemik süreç ile uyumlu gliotik sinyal değişikliği, her iki lateral ventrikülde hafif belirgin görünüm, pineal lojda basit kist Kemik survey (2 yaş 5 ay): vertebra korpuslarında schmorl nodülleri, femur başı metafizinde düzensizlikler	Sanger dizi analizi <i>EFL1:</i> NM_024580: c.277T>C (p.Ser93Pro) Homozigot	Shwachman- Diamond Sendromu 2 (#617941)	Anne: bilinmiyor Baba: bilinmiyor

			Baş çevresi:? 47 cm (3,75p) - Hipermetrop, ROP, sol gözde strabismus - Sol tarafta inmemiş testis <u>MUAYENE</u> - 3.parmak: 4 cm (3p) - Hipertelorizm - Derin yerleşimli gözler - Kolumella ala nasilerin altında - Kulaklar prominent -Üst dudak ince - Filtrum uzun - Dişlerinde yaygın çürükler - Çenede transvers çizgi - Sol testis inguinal kanalda	Laboratuvar bulguları: Vitamin A (4 yaş): düşük Vitamin E (4 yaş): yüksek ALT en yüksek değer 69 U/L (çoğunlukla normal) AST en yüksek değer 85 U/L (çoğunlukla normal) Elastaz (gaita): normal aPTT uzamış	Olası patojen		

BT:bilgisayarlı tomografi, MRG:manyetik rezonans görüntüleme, SD:standart sapma, KY:kemik yaşı

Tablo 48. Grup 15: Mezomelik ve rizomezomelik displaziler grubundaki hasta bilgileri

Hasta kodu	Tanı aldığı yaş/ cinsiyet	Ebeveynler arası akrabalık ve aile öyküsü	Doğum haftası/ muayene yaşı Antropometrik ölçümler (Doğumda/ Muayene)	Anamnez ve muayene bulguları	Görüntüleme ve laboratuvar bulguları	Moleküler yöntem Varyant Zigosite Patojenite	Tanı/ Olası tanı ve OMIM numarası	Ebeveyn genotipi (hastadaki varyant için)
H15	6 yaş 3 ay/ K	Akrabalık: 5. derece	Term doğum/ 5 yaş 4 ay Boy: ?/ 98 cm (-2,85 SD) Kilo: 2,7 kg (10p)/ 13 kg (-2,82 SD) Baş çevresi: ?/ 48 (-1,93 SD)	ÖYKÜ - Antenatal dönemde bacak boylarında orantısızlık - YD döneminde kısa boy - Sol el 2-3. parmaklarda sindaktili operasyonu - YD döneminde resüstasyon ve yoğun bakım - Motor ve dil gelişiminde gerilik - Geniş ön fontanel MUAYENE - Orantısız boy kısalığı - Ektremite kısalığı (mezomelik ön planda) - El: 8,5 cm (<<3p)	Kemik survey (10 günlük): torakal düzeyde multipl vertebra anomalileri ve sağ tarafta kot anomalileri (kelebek vertebra, herni vertebra, füzyon anomalileri), her iki ön kolda mezomeli, ulna ve radiuslar hipoplazik, sol el 2. parmak komşuluğunda ekstra parmak gelişimi, sağ ayakta 2. metatars hipoplazik, 4-5. Metatarslar arasında ekstraparatars, sol ayakta 3.metatars ve 2-3. parmaklar hipoplazik Ayak grafisi (2 yaş 3 ay): Her iki ayak 2. ve 3. parmak arası bağlantılı, sağ ayakta 2. Ve 3. metatars arasında ilave metatars, sol ayakta 4. metakarp proksimal kesimi dismorfik, solda 3. metakarp kısa Kemik survey (5 yaş 4 ay): Torakal 12-11-9-8-7-5 vertebralarda multipl segmentasyon anomalileri, sağ 8-9 kot posterior yayları füzyone, solda 7. kot	WES ROR2: NM_004560.4 c.355C>T (p.Arg119Ter) Homozigot Patojen	Otozomal Resesif Robinow Sendromu (#602337)	Anne: bilinmiyor Baba: bilinmiyor

				- 3.parmak: 2,6 cm (<<3p) - Ellerde ve ayaklarda brakidaktili-sindaktili - Sol el 2. parmak geniş - Sol el 2. tırnak hipoplazik - Sol el 3-4. parmaklarda kontraktür - El ve ayak baş parmakları geniş - Pektus ekskavatum - Kısa boyun - Kaba yüz görüntüsü - Düz yüz profili - Frontal belirginleşme - Hipertelorizm - Geniş palpebral aralıklar - Basık ve geniş burun köprüsü - Kısa burun - Gingiva hiperplazisi - Çadır şeklinde üst dudak - Arkaya ve aşağıya yerleşimli kulaklar	posterior yayı normalden kalın, her iki tarafta koksa valga, solda 3-4. metatarsal kemikler deforme ve füzyone, sağda 2. metatarsal kemik proksimalinde aksesuar kemik, solda distal 2. falanks izlenmedi Abdomen USG (5,5 yaş): N Array CGH:N			

Tablo 48. Grup 15: Mezomelik ve rizomezomelik displaziler grubundaki hasta bilgileri (devamı)

H33	15 yaş/ K	Akrabalık: Yok H34 ile kardeş Ablasında boy kısalığı Annesinde boy kısalığı	39 hf/ 14 yaş 8 ay Boy: 50 cm (50p)/ 149 cm (-2,08 SD) Kilo: 3,3, kg (50p)/ ? Baş çevresi: ?/ 56,2 cm (73p)	ÖYKÜ - Normal motor ve dil gelişimi - 11-13 yaşları arasında BH tedavisi - Vitiligo MUAYENE - Orantısız boy kısalığı - Ektremite kısalığı (rizomelik ve mezomelik) - Rölatif makrosefali - Sinofris - Mikrognati	Kemik survey (14 yaş 8 ay): N Kemik yaşı (14 yaş 5 ay): 15 yaş ile uyumlu Kromozom analizi: N Array CGH: N	CES SHOX: NM_000451.3 c.847del (p.Ala283Argfs Ter124?) Heterozigot Klinik önemi belirsiz	SHOX ilişkili boy kısalığı (*312865)	Anne: bilinmiyor Baba: bilinmiyor
H34	9 yaş/ K	Akrabalık: Yok H33 ile kardeş Ablasında boy kısalığı	42 hf/ 4,5 yaş Boy: 51 cm (75p)/ 95 cm (-2,79 SD) Kilo: 3,5 kg (50-75p)/ 15 kg (10p)	ÖYKÜ - Normal motor ve dil gelişimi MUAYENE - Orantısız boy kısalığı - Ektremite kısalığı (rizomelik ve mezomelik) - Pes planus	Üst abdomen USG (4 yaş 4 ay): N EKO (6 yaş 8 ay): N Pelvis USG (7 yaş 10 ay): N Kemik survey (9 yaş): Lomber düzeyde altta daha belirgin olmak üzere vertebra korpus posterior yüksekliğinde azalma,	CES SHOX: NM_000451.3 c.847del (p.Ala283Argfs Ter124?)	SHOX ilişkili boy kısalığı (*312865)	Anne: bilinmiyor Baba: bilinmiyor

		Annesinde boy kısalığı	Baş çevresi: ?/ 49 cm (14p)	- Ayak baş parmağı geniş - Sinofris - Çenede transvers çizgi	servikal düzeyde vertebra korpuslarında anteriorda sivrileşme Kemik yaşı (9 yaş 7 ay): 8 yaş ile uyumlu Kromozom analizi: N Array CGH: N	Heterozigot Klinik önemi belirsiz		

BH:büyüme hormonu, SD:standart sapma,USG:ultrasonografi, EKO:ekokardiyogram

Tablo 49. Grup 17: Akromelik displaziler grubundaki hasta bilgileri

Hasta kodu	Tam aldığı yaş/ cinsiyet	Ebeveynler arası akrabalık ve aile öyküsü	Doğum haftası/ muayene yaşı Antropometrik ölçümler (Doğumda/ Muayene)	Anamnez ve muayene bulguları	Görüntüleme ve laboratuvar bulguları	Moleküler yöntem Varyant Zigosite Patojenite	Tanı/ Olası tanı ve OMIM numarası	Ebeveyn genotipi (hastadaki varyant için)
H16	9 yaş 7 ay/ K	Akrabalık: Yok Abisinde benzer bulgular	Term doğum/9 yaş 4 ay Boy: 48 cm (50p)/119,5 (- 2,44 SD)	<u>ÖYKÜ</u> - Normal motor ve dil gelişimi - Kemik yaşı geri <u>MUAYENE</u> - Orantısız boy kısalığı - Ekstremitte kısalığı (mikromelik)	Kranial BT (7 yaş 7 ay): Solda temporookspital sütürde şüpheli düzensizlik Kemik yaşı (9 yaş 4 ay): 7,5 yaş ile uyumlu	CES FBN1: NM_000138.4 c.5285G>A p.(Gly1762Asp) Heterozigot	<i>FBN1</i> -ilişkili İskelet Displazileri (*134797)	Anne: N Baba: Heterozigot Etkilenmiş abi:

			Kilo:2,8 kg (10-50p)/29,5 (44p) Baş çevresi:?/ 51.6 cm (26p)	- El: 13 cm (<<3P) - 3.parmak: 6 cm (3-25 P) - Kısa eller - 5. Metakarp kısalığı - Bilateral el 5. parmaklarda klinodaktili - Geniş alın - Kaş yatakları kalın ve seyrek - Bilateral epikantus - Anteverte nostril - Üst dudak ince	Kemik survey (9 yaş 5 ay): N? (ek görüntüleme önerilmiş) EKO(9 yaş 10 ay): N	Olası patojen		Heterozigot
H17	9 yaş 3 ay/ K	Akrabalık: Yok	Term doğum/ 9 yaş 1 ay Boy: ?/ 118,8 cm (-2,4 SD) Kilo: 2,7 kg (10-50p)/ 27,2 kg (33p) Baş çevresi:?/ 53 cm (65p)	ÖYKÜ - YD döneminde başlayan boy kısalığı - Büyüme hızı yavaş - Pes planus nedeniyle ortez kullanımı - Normal motor ve dil gelişimi MUAYENE - Orantısız boy kısalığı - Ekstremiteler kısalığı (akromelik ön planda) - El: 11,2 cm (<<3p) - 3. parmak: 4,8 cm (<3p)	Kemik yaşı (7 yaş 4 ay): 8 yaş ile uyumlu El bilek grafisi (7 yaş 4 ay): Distal epifizler kapalı, sol elde 3,4,5 . metakarpalarında kısalık, orta falangeal kemiklerinde yaşa göre kısalık ve diafizlerde genişlik Kemik survey (9 yaş 1 ay): Her iki elde 3-4-5 . metakarpalarda, distal falankslarda ve ayakta sağda 3-4, solda 4. metatarsal kemiklerde kısalık ve kraniumda digital impresyon bulgusu	CES GNAS: NM_000516.5: c.125G>T (p.Arg42Leu) Heterozigot Olası patojen	Psödopsödo Hipoparatiroidizm (# 612463)	Anne: bilinmiyor Baba: bilinmiyor

				- El parmakları kısa ve kalın - Ellerde 3,4 ve 5. metakarp kısalığı - Ayaklarda 4 ve 5. parmaklarda kısalık - Pes planus ve geniş ayaklar - Kısa boyun - Artmış lomber lordoz - Bitemporal darlık - Yuvarlak yüz - Sinofris - İnce dudaklar - Küçük ağız - Trunkal yağlanma	Kemik dansitometrisi (10 yaş): Z skoru -0.2 Kromozom analizi:N			
H35	9 yaş/ K	Akrabalık: Yok H36 ile kardeş Annesinde benzer klinik bulgular	Term doğum/ 5 yaş Boy: ?/ 105 cm (12p) Kilo: 2,8 kg (10-50p)/ 28 kg (98p)	ÖYKÜ - Hafif derecede motor ve dil gelişim geriliği MUAYENE - Obezite (BMI: 99p) - Orantısız boy kısalığı - Ekstremiteler kısalığı (akromelik ön planda) - El: 10,5 cm (<3p)	Kemik survey (5 yaş): El kemik yapılarında künt görünüm ve el tübüler kemik diafizleri genişlemiş, ayak 1.metatarsları künt görünümde, hipokondroplazi? Kemik yaşı (5 yaş 10 ay): 6 yaş 10 ay ile uyumlu EEG (6 yaş 7 ay): Aktif fokal epileptik bozukluk	CES GNAS: NM_080425.3: c.2968-3C>G Heterozigot	Psödo Hipoparatiroidizm (# 103580/ # 612462)	Anne: Heterozigot Baba: N

			Baş çevresi:? 50,5 cm (38p)	- 3. parmak: 4,5 cm (3p) - Brakidaktili - 4 ve 5. metakarp kısalığı - Sağ ayak 4 ve 5. metatars kısalığı - Artmış lomber lordoz - Yuvarlak yüz - Dolgun yanaklar - Epikantus - Küçük ağız - Yukarı dönük kulak lobülleri	Beyin MRG (6 yaş 9 ay): Serebellar tonsiller foramen magnumdan 5 mm inferiora uzanım göstermekte Tiroid USG (9 yaş 8 ay): N Abdomen USG (9 yaş 10 ay): N Kemik yaşı (10 yaş 2 ay): 13,5 yaş ile uyumlu Kromozom analizi:N Array CGH: Xp22.31 klinik önemi belirsiz duplikasyon	Klinik önemi belirsiz		
H36	13 yaş/ E	Akrabalık: Yok H35 ile kardeş Annesinde benzer klinik bulgular	Term doğum/ 9 yaş Boy: ?/ 129,4 cm (9p) Kilo: 2,8 kg (10-50p)/ 32 kg (50p)	ÖYKÜ - Hafif derecede motor gelişim geriliği - Dil gelişim geriliği - DEHB MUAYENE - Orantısız boy kısalığı - Ekstremiteler kısalığı (akromelik ön planda) - El: 12,5 cm (<3p)	Kemik yaşı (10 yaş): 13,5-14 yaş ile uyumlu El bilek grafisi (10 yaş): Eller kısa künt görünümde, tübüler kemiklerde diafiz genişleme, 4. ve 5. metakarp kısalığı Beyin MRG (11,5 yaş): Solda supraventriküler beyaz cevherde	CES GNAS: NM_080425.3: c.2968-3C>G Heterozigot Klinik önemi belirsiz	Psödo Hipoparatiroidizm (# 103580/ # 612462)	Anne: Heterozigot Baba: N

			Baş çevresi:? 51 cm (4p)	- 3. parmak: 5 cm (<3p) - Brakidaktili - 4 ve 5. metakarp kısalığı - Sol ayak 4 ve 5. metatars kısalığı - Yuvarlak yüz - Sinofriz - Epikantus - Anteverte nostril - Diastema - Yukarı dönük kulak lobülleri - Cup şeklinde kulaklar	milimetrik boyutlu, nonspesifik patolojik sinyal değişiklikleri EEG (11,5 yaş): N Kromozom analizi: N Array CGH: Xp22.31 klinik önemi belirsiz duplikasyon			

DEHB:dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, BT:bilgisayarlı tomografi, MRG:manyetik rezonans görüntüleme, SD:standart sapma, EEG:elektroensefalografi

Tablo 50. Grup 21: Primordial ileri derecede boy kısalığı (dwarfism) ve ince kemik displazisi grubundaki hasta bilgileri

Hasta kodu	Tanı aldığı yaşı/ cinsiyet	Ebeveynler arası akrabalık ve aile öyküsü	Doğum haftası/ muayene yaşı Antropometrik ölçümler (Doğumda/ Muayene)	Anamnez ve muayene bulguları	Görüntüleme ve laboratuvar bulguları	Moleküler yöntem Varyant Zigosite Patojenite	Tanı/ Olası tanı ve OMIM numarası	Ebeveyn genotipi (hastadaki varyant için)
H18	14 yaş 3 ay/ K	Akrabalık: Uzak akraba	Term doğum/ 14 yaş Boy: 42 cm (<3p)/ 135cm (-4,25 SD) Kilo: 1,7 kg (<3p)/ 39,5 kg (-2,37 SD) Baş çevresi:? 53.5 cm (10p)	ÖYKÜ - Primer amenore - Strabismus ameliyatı - Normal sınırlarda zeka - Normal motor ve dil gelişimi MUAYENE - Boy kısalığı - Bilateral 5. metakarp kısalığı? - Bilateral ayak 4-5. parmaklarında kısalık - Geniş ayaklar - El: 15,5 cm (3p) - 3. Parmak: 6,5 cm (3p) - Geniş alın - Bilateral epikantus - Hafif orta yüz hipoplazisi	Kemik yaşı (14 yaş): 15 yaş ile uyumlu Kranial BT (15 yaş): Nazal septum sağa deviye Kromozom analizi::N Array CGH:N	CES CCDC8: NM_032040.5 c.84_85delTA (p.Lys29AlafsTer118) Homozigot Olası patojen	3-M Sendromu Tip 3 (#614205)	Anne: bilinmiyor Baba: bilinmiyor

BT:bilgisayarlı tomograf, SD:standart sapma

Tablo 51. Grup 23: Kondrodisplazi punktata (CDP) grubundaki hasta bilgileri

Hasta kodu	Tanı aldığı yaş/ cinsiyet	Ebeveynler arası akrabalık ve aile öyküsü	Doğum haftası/ muayene yaşı Antropometrik ölçümler (Doğumda/ Muayene)	Anamnez ve muayene bulguları	Görüntüleme ve laboratuvar bulguları	Moleküler yöntem Varyant Zigosite Patojenite	Tanı/ Olası tanı ve OMIM numarası	Ebeveyn genotipi (hastadaki varyant için)
H19	41 yaş/ K	Akrabalık: 3. derece 3 kız kardeşinde benzer bulgular	?/ 41 yaş Boy: ?/ 160 cm (30p) Kilo: ?/ 68 kg Baş çevresi: ?/?	ÖYKÜ - Çocukluktan beri pinnada kartilajenöz ossifikasyon - 30'lu yaşlardan itibaren progresif artan yaygın eritamatöz lezyonlar - Tiroid papiller karsinom (opere) - Uterus miyomları (opere) - Hipertansiyon (başlangıç yaşı:30) - İnfertilite - Sol kulakta işitme kaybı - Parmak eklemlerinde ostoartrit - Astım - Sık otitis media enfeksiyonu - Larenkste stenoz	Renal renkli doppler USG (33 yaş): N Kranial BT (37 yaş): N Toraks BT (38 yaş): Kemik yapılarında yer yer milimetrik sklerotik odaklar (kompakt kemik adacığı?), diafragmatik hiatus düzeyinde tip I herni, her iki akciğerde paraseptal-sentriasiner amfizem, Sağ akciğerde bül formasyonu, her iki akciğerde parankimal bant formasyonu ve eşlik eden subsegmenter atelektaziler ve peribronşial kalınlaşmalar, sol akciğerde fibrotik değişiklik, her iki akciğerde birkaç adet kalsifik-nonkalsifik pulmoner nodül Boyun BT (38 yaş): Epiglottis ve arytenoid kıkırdakta kalsifikasyonlar, bu düzeyde hava sütununda minimal daralma	NGS yöntemi ile tek gen analizi MGP: NM_000900.5: c.43del (p.Val15Ter) Homozigot Olası patojen	Keutel Sendromu (#245150)	Anne: bilinmiyor Baba: bilinmiyor

				- Normal zeka <u>MUAYENE</u> - Sol gözde ptozis - Bilateral pinnada kartilajenöz ossifikasyon - Büyük kulaklar - Sol ala nasi hipoplazik - El sırtında, lomber bölgede ve gövde ön yüzde eritamatöz lezyonlar	Pelvik MRG (39 yaş): Myoma uteri?, her iki adnekte folikül kistleri EKO (41 yaş):N İşitme testi (42 yaş): Bilateral hafif derecede SNİK Paranasal sinüs BT (42 yaş): Bilateral nazal alar kartilajlarda ve her iki auriküler kartilajda kalsifikasyonlar, sağ orta konka lameller tipte, sol orta konka büllöz tipte pnömatize görünümde, bilateral pterygoid proçesler pnömatize görünümde			

BT:bilgisayarlı tomografi, MRG:manyetik rezonans görüntüleme

Tablo 52. Grup 24: Osteopetrozis ve ilişkili osteoklast hastalıkları grubundaki hasta bilgileri

Hasta kodu	Tanı aldığı yaş/ cinsiyet	Ebeveynler arası akrabalık ve aile öyküsü	Doğum haftası/ muayene yaşı Antropometrik ölçümler (Doğumda/ Muayene)	Anamnez ve muayene bulguları	Görüntüleme ve laboratuvar bulguları	Moleküler yöntem Varyant Zigosite Patojenite	Tanı/ Olası tanı ve OMIM numarası	Ebeveyn genotipi (hastadaki varyant için)
H20	1,5 ay/ K	Akrabalık: 5. derece	30 hf 2 gün/ TY:19 gün- DY:32 hf* Boy: 34 cm(3p)/ 37 cm (3-10p) Kilo: 1,2 kg (10-50p)/ 1,5 kg (10-50p) Baş çevresi: 27 cm (50-90p)/ 28.5 cm (50p)	<u>ÖYKÜ</u> - 3 ay 12 günlükken ex - Trombositopeni - Nötropeni - Retikülositoz - Oligohidramniz - Bradikardi ve apne atakları - Prematürite (EMR) - Osteopetrozis - Splenomegali <u>MUAYENE</u> - Sağ ayakta pes ekinovarus - Hipotoni - Cilt laksitesi	Transfontanel USG (10 gün): N Abdomen USG (10 gün): Dalak kraniokaudal boyutu 72 mm olup artmıştır, her iki hemitoraksta plevral efüzyon, solda atelektazi EEG (1 ay 1 hafta): Santral bölgelerde ve sağ oksipitalden köken alan hafif derecede aktif fokal epileptik bozukluk Kemik survey (1,5 ay): Kemik yapılar dens görünümde, osteopetrosis ile uyumlu, sağ tibia orta diafizer kesimde milimetrik hipodens lusen alan (girişime sekonder), vertebral kolonda kelebek vertebra görünümü Orbita-kranial BT (1 ay 20 gün): Kraniyum ve yüz kemikleri normalden dens görünümde, optik kanal çapları yaşa göre normal sınırların altında	NGS panel analizi <i>CLCN7:</i> NM_001287.6 c.1576C>T (p.Arg526Trp) Homozigot Olası patojen	Otozomal Resesif Osteopetrozis 4 (#611490)	Anne: bilinmiyor Baba: bilinmiyor

				- Sırtta hipertrikozis - Hipertelorizm - Retrognati	VEP (1 ay 20 gün): Bilateral anormal VEP yanıtı EKO (3 ay 10 gün): PAH, TY Kromozom analizi::N Array CGH:N			

TY: takvim yaşı, DY: düzeltilmiş yaş, EMR: erken membran rüptürü, USG:ultrasonografi, EEG: elektroensefalografi *Persantilleri düzeltilmiş yaşa göre yazılmıştır,

Tablo 53. Grup 26: Osteogenesis imperfekta (OI) ve kırılğan kemik grubundaki hasta bilgileri

Hasta kodu	Tanı aldığı yaş/ cinsiyet	Ebeveynler arası akrabalık ve aile öyküsü	Doğum haftası/ muayene yaşı Antropometrik ölçümler (Doğumda/ Muayene)	Anamnez ve muayene bulguları	Görüntüleme ve laboratuvar bulguları	Moleküler yöntem Varyant Zigosite Patojenite	Tanı/ Olası tanı ve OMIM numarası	Ebeveyn genotipi (hastadaki varyant için)
H21	69 yaş/ K	Akrabalık: Yok Torununda osteogenezi s imperfekta tanısı	?/ 69 yaş Boy: ?/ 150 cm (<3p) Kilo: ?/ ?	ÖYKÜ - Minör travma sonrası ve travma olmaksızın tekrarlayan femur kırıkları (başlangıç yaşı: 62) MUAYENE - Mavi-gri skleralar	Pelvis BT (66 yaş): Kemik pelviste yaygın kronik sklerotik dejeneratif değişiklikler, S1-2 düzeyinde ventrale doğru kayma ve spondilolistezis, S1-2 düzeyinde her iki lateral platoda solda daha bariz olmak üzere transvers oblik natürde, yer yer nonkominike ve hafif avülsiyone yetmezlik fraktürleri, sol sakroiliak eklem inferiorda dejenerasyona bağlı vakum fenomeni, sol femurda trokanter majör proksimal diafizer alanda uzanımlı cerrahi vida ve cerrahi tespit fiksatorüne bağlı dansite değişimi ve klips artefaktları	NGS panel analizi COL1A2: NM_000089.4: c.2521G>A (p.Gly841Ser)	COL1A2 ilişkili hafif tip Osteogenesis İmperefekta (* 120160)	Anne: bilinmiyor Baba: bilinmiyor

		Kuzenlerin de patolojik kırık öyküsü	Baş çevresi: ?/ ?	- Gaga burun - Sararmış ve kırık dişler	Kemik dansitometrisi (69 yaş): Ap spine bmd değerleri (t skoru) osteopeni ile uyumlu ve yaşa göre (z skoru) normal, sağ proximal femur boynu bmd değerleri (t skoru) ve yaşa göre (z skoru) osteoporoz ile uyumlu. Toraks BT (69 yaş): Vertebra korpus köşelerinde osteofitik dejeneratif sivrileşmeler, sağda 6.-12., solda 6. ve 7. kot posterior yaylarında sekel kontur düzensizlikleri, kalp boyutları artmış, aortada, supraaortik dal orijinlerinde ve koroner arterlerde aterosklerotik çeper kalsifikasyonları, her iki akciğerde bronş duvarlarında kalınlaşma ve peribronşial hafif retiküler dansite artımları, her iki akciğerde subsegmenter atelektazi-parankimal bant formasyonları, sol akciğer düzgün sınırlı parankimal nodül, her iki akciğerde 5 mm'den küçük birkaç adet parankimal-subplevral nodül, karaciğer segment 4, 5 ve 2'de, hemanjiom ile uyumlu lezyonlar .	Heterozigot		
H22	11 yaş 9 ay/ E	Akrabalık: 3. derece	?/ 11 yaş Boy: ?/ ? Kilo: ?/ ? Baş çevresi: ?/ ?	<u>ÖYKÜ</u> - Tekrarlayan uzun kemik kırıkları (başlangıç yaşı: 1 yaş) <u>MUAYENE</u> - Eklemlerde esneklik	EKO (11 yaş 3 ay): N Kemik dansitometrisi (11 yaş 7 ay): Z skoru -1,4 Lomber BT (11 yaş 9 ay): N Lomber MRG (11 yaş 9 ay): N	NGS panel analizi SERPINF1: NM_002615.7: c.271_279dup (p.Ala91_Ser93 dup)	Osteogenezis İmparfekta Tip VI (# 613982)	Anne: bilinmiyor Baba: bilinmiyor

					Kemik survey (13 yaş): Kemik yapılar osteopenik, vertebra korpus yüksekliklerinde azalma, sol femur boynunda coxa vara, sol femur distal metafizinde skleroz artışı, her iki humerus, sağ skapula ve her iki femurda fraktürler Laboratuvar bulguları: ALP: N Procollagen-1-C-peptide (12 yaş 9 ay): N	Homozigot		
						Olası patojen		
H23	3 yaş 11 ay/ E	Akrabalık: 3. derece	38 hf/ 2,5 yaş Boy: 48 cm (18p)/ 83 cm (-2,47SD) Kilo: 2,4 kg (-2,13SD)/ 13,6 kg (45p) Baş çevresi: ?/ 48,4 cm (18p)	ÖYKÜ - Antenatal dönemde fark edilen femurda eğrilik - Minör travma ile femur kırığı ve tekrarlayan kırıklar (başlangıç yaşı: 3 yaş) - Yürüme bozukluğu - Denver testi (2 yaş 3 ay): gelişimi yaştlarından geri - Hipotiroidi - Tekrarlayan anal abseler - Faktör 7 eksikliği - Apne - İşitme kaybı	Abdomen USG (1 yaş 11 ay): N Kemik survey (2 yaş): Her iki femurda yaylanma Kranial MR (2 yaş 2 ay): 3. ve lateral ventriküller hafif belirgin olup lateral ventriküller sol ağırlıklı asimetric, periventriküler beyaz cevherde ve sentrum semiovale düzeyinde T2A ve FLAIR serilerde hiperintens diffüz ve yer yer dağınık milimetrik patolojik sinyal değişikliği alanları (periventriküler lökomalazi?, olası metabolik hastalık?) Alt ekstremitte grafisi (3 yaş 2 ay): Her iki femurda yaylanma ve proksimal metafizer düzeyde genişleme, sol femur 1/3 distal diafizer kesimde deplase fraktür hattına ait görünüm ile birlikte sol alt ekstremitede geniş alçı materyali	WES <i>TMEM38B:</i> NM_018112.3: c.240_247dup (p.Ile83Thrfs Ter21) Homozigot Patojen	Osteogenezis İmperfekta Tip XIV (# 615066)	Anne: heterozigot Baba: heterozigot

				<u>MUAYENE</u> - Boy kısalığı - Hipertelorizm - Gri-mavi sklera - Aşağı eğimli palpebral aralık - Geniş burun köprüsü - Yukarı dönük kulak lobülleri - Çadır şeklinde üst dudak - Umblikal herni	Bilateral femur BT (3 yaş 2 ay): Sol femur orta diafizer kesimde deplase fraktür hattı, fraktür proksimalindeki kemik kortekste medial kesimde hafif kalınlaşma ve düzensizlik, fraktür çevresinde hematoma alanı ve ödem, sol femur distal metafizer kesimde transvers seyirli radyolüsen bant EKO (4 yaş): N İşitme testi (4 yaş): Bilateral orta dereceli SNİK, bilateral işitme cihazı endikasyonu Polisomnografi (5 yaş): Santral apne, uyku ile ilişkili hareket bozuklukları Kromozom analizi:N Array CGH:N			

BT:bilgisayarlı tomografi, MRG:manyetik rezonans görüntüleme, SD:standart sapma, EKO:ekokardiyogram

Tablo 54. Grup 34: Kraniyosinostozis görülebilen sendromlar grubundaki hasta bilgileri

Hasta kodu	Tanı aldığı yaş/ cinsiyet	Ebeveynler arası akrabalık ve aile öyküsü	Doğum haftası/ muayene yaşı Antropometrik ölçümler (Doğumda/ Muayene)	Anamnez ve muayene bulguları	Görüntüleme ve laboratuvar bulguları	Moleküler yöntem Varyant Zigosite Patojenite	Tanı/ Olası tanı ve OMIM numarası	Ebeveyn genotipi (hastadaki varyant için)
H24	11 ay/ K	Akrabalık: Yok	38 hf/ 1 ay 9 gün Boy: 52 cm (90p)/ 57,5 cm (92p) Kilo: 3,6 kg (50-90p)/ 5,1 kg (88p) Baş çevresi: ?/ 40 cm (97p)	<u>ÖYKÜ</u> - Antenatal dönemde fark edilen kraniyosinostozis - YD işitme taramasını geçememiş - Kraniyosinostozis nedeniyle ameliyat <u>MUAYENE</u> - Kraniyum şekil anomalisi (yonca yaprağı kranyum?) - Kısa boyun - Frontal belirginleşme - Sığ orbitalar - Proptozis	Fetal kranial MR: Oksipitofrontal çap artışı, (primer koronal sütte patoloji?/ kraniyosinostozis?) Fetal EKO: N Transfontanel USG (1 günlük): Korpus kallozumda ince görünüm Abdomen USG (1 günlük): N Toraks BT (3 ay): Bilateral akciğer üst ve alt lob posterior kesimlerde periferik buzlu cam dansiteleri izlenmiştir. Pulmoner ödem veya pnömonik infiltrasyon düşünülmüştür. Kranial MR (10 ay): Kalvaryum düzensiz ve asimetrik görünümde, kraniyum ön-arka çapı artmış,	CES FGFR2: NM_000141.4: c.1021A>C (p.Thr341Pro) Heterozigot Patojen	Crouzon Sendromu (#123500)	Anne: Bilinmiyor Baba: Bilinmiyor

				- Hipertelorizm - Aşağı eğimli palpebral aralıklar - Anteverte nostril - Üst dudak ince - Açık ağız görünümü - Çadır şeklinde üst dudak - Yüksek damak - Bilateral kulak lobları hipoplazik - El ve ayak baş parmakları geniş - Ensede hemanjiyom - Meme başları içeri çökük	falks hipoplazik, korpus kallozum incelmış görünümde, verteks düzeyinde her iki parietookspital bölgede sıvı-sıvı seviyelenmesi gösteren yaklaşık 15 mm kalınlıkta ölçülen ve içerisinde hemorajik sinyallerin izlendiği subdural koleksiyon alanı, sağ oksipital lobda milimetrik boyutu hemosiderin depozisyonu, sağ frontal lobda presantral girus düzeyinde subkortikal beyaz cevherde milimetrik boyutlu T2A'da hiperintens fokal kistik alan, suprasellar sisternin sella içerisine belirgin indente görünümde, her iki optik sinir kılıfı etrafında hafif sıvı artışı Kranial BT (1 yaş 4 ay): 02/12/2021 tarihli beyin BT incelemesi ile karşılaştırmalı olarak değerlendirildiğinde; intrakranial-ekstraaksiyal yerleşimli hava dansiteleri güncel incelemede saptanmamıştır. Her iki frontal lob orta-alt polde hava dansitesi lojunu dolduran BOS dansitesinde alanlar, eşlik eden dural kalınlaşma ve kalsifikasyon alanları, verteks anteriorundan başlayarak frontotemporal lob boyunca inferiora doğru uzanım gösteren, iç yapısında hava dansitesi bulunan sıvı dansitesinde alan Kromozom analizi::N Array CGH::N			

Tablo 54. Grup 34: Kraniosinostozis görülebilen sendromlar grubundaki hasta bilgileri (devamı)

H25	24 yaş/ K	Akrabalık: 3. derece Annede ve diğer kardeşlerde benzer dismorfik bulgular	?/ 22 yaş Boy: ?/ 134 cm (-4,96SD) Kilo: 3,3 kg/ 27 kg (-7,65SD) Baş çevresi: ?/ 48,3 cm (-6,32SD)	ÖYKÜ - Gelişim basamaklarında gerillik - 3 yaşında kraniosinostozis ameliyatı - Nörotrofik keratit, entropion, sol gözde görme kaybı - Primer amenore MUAYENE - Boy kısalığı - Kaşektik görünüm - El: 14,5 cm (<3p) - 3. Parmak: 6,2 cm (<3p) - Brakidaktili - Skolyoz - Pes kavus - Kısa ve geniş ayak baş parmakları - Dizlerde ekstansiyonda kısıtlılık	Alt abdomen MR (22 yaş): Uterus aplazisi Kemik survey (24 yaş): Kraniosinostoz nedeniyle opere olduğu bilinen hastada temporoparietal kraniektomi defekti ve koronal suture operasyona ikincil açılma, brakisefali, kranium grafilerinde sellada derinleşme ve kalvaryumda digital impresyonlara ait rölatif lusen alanlar, servikal lordoz düzleşmiş, torakolomber bölgede hafif rotoskolyoz, her iki diz ekleminde X-bine deformitesi, her iki ayak bileğinde medial ve lateral malleollerin rölatif olarak distal sonlanımı Toraks BT (25 yaş): N Kromozom analizi: N Array CGH: <i>RBFOX1</i> 5. ekzon delesyonu (nörogelişimsel hastalıklar için risk faktörü) ve Xq28 bölgesinde klinik önemi belirsiz delesyon	WES FGFR2: NM_000141.4: c.983A>G (p.Tyr328Cys) Heterozigot Patojen	Crouzon Sendromu (#123500)	Anne: Bilinmiyor Baba: Bilinmiyor Kardeşler : Bilinmiyor

				- Ayaklarda dorsifleksiyonda kısıtlılık - Orta yüz hipoplazisi - Frontal bölgede saçları seyrek - Düz alın - Belirgin supraorbital ridge - Hipertelorizm - Proptozis - Burun köprüsü belirgin - Kolumella ala nasilerin altında yerleşimli - Gaga burun - Arkaya düşük kulaklar - Filtrum kısa - Yüksek damak - Sararmış ve düzensiz dişler				
H26	8 yaş/ E	Akrabalık: Yok Annede benzer	40 hf/ 7 yaş 4 ay Boy: ?/ 126 cm (69p)	ÖYKÜ - Kraniyosinostoz nedeniyle ameliyat - Küçük fontanel	Kranial BT (1 ay 13 gün): Koronal sütte her iki tarafta parsiyel olarak kapanma, brakisefali Lamdoid sütünler arasında Wormian kemik	CES FGFR3: NM_000142.5:	Muenke Sendromu (# 602849)	Anne: Bilinmiyor Baba:

		dismorfik bulgular	Kilo: 3 kg (10p)/ 24,3 kg (59p) Baş çevresi: ?/ 51 cm (20p)	- Epilepsi - Hafif derecede gelişme geriliği MUAYENE - Brakisefali - Yüzde hafif asimetri - Aşağı eğimli palpebral aralıklar - Geniş palpebral aralıklar - Sol gözde ptozis - Uzun kirpikler - Kolumella ala nasilerin altında - Bilateral ayak 2-3.parmakta sindaktili - Bilateral sandal gap	EEG (1,5 yaş): Sol sentrotemporalde daha belirgin bilateral sentrotemporal bölgede senkron olarak çıkan keskin ve keskin yavaş dalga paroksizmi Kranial MR (3 yaş 7 ay): Kalvaryum brakisefali görünümde (bikoronar sinostozis?), bilateral frontal loblar rölatif olarak küçük KY (7 yaş 4 ay): 7-7,5 yaş ile uyumlu Kromozom analizi:N Array CGH:N	c.749C>G (p.Pro250Arg)	Heterozigot	Patojen	Bilinmiyor

Tablo 54. Grup 34: Kraniosinostozis görülebilen sendromlar grubundaki hasta bilgileri (devamı)

H27	1,5 yaş/ E	Akrabalık: Yok Dizigotik ikiz eşinde ve babasında benzer dismorfik bulgular	35 hf 2 gün/ 11 ay Boy: ?/ 59 cm (-5SD) Kilo: 2,4 kg (10-50p)/ 5 kg (-5SD) Baş çevresi: ?/ 34 cm (-8.6 SD)	ÖYKÜ - 1,5 yaşında ex - Antenatal dönemde mikrosefali, IUGR ve NT artışı - Gelişim basamaklarında gerilik - Hiponatremi MUAYENE - Boy kısalığı - Mikrosefali - Akrobrakisefali - Metopik ridge belirgin - El: 6,7 cm (<<3p) - 3. Parmak: 2 cm (<<3p) - Brakidaktili - Sağ el 2-3.parmaklarda parsiyel kutanöz sindaktili - Yüksek ve düz alın - Periorbital bölgede ödem	Kemik survey (3 ay): Kranium anterior kesimde superiora doğru uzanım, sol asetabulumda artmış indeks açısı Kranial BT (10 ay): Sagittal sütür, metopik sütür ve koronal sütürlerde sinostoz, lamboid sutürler açık, kranium oksisefalik görünümde ve AP çapı azalmış, mezensefalon, pons, her iki talamus medial kesiminde her iki serebral pedinkülde belirsiz sınırlı hipodens görünüm (miyelinolizis?), kavum septum pellicidum at vergae varyasyonu, subependimal beyaz cevherde hafif dansite azalmaları Kranial ve diffüzyon MR (11 ay): Ozmotik demyelinizasyon sendromu (santral pontin- ekstrapontin myelinolizis), triventriküler hidrocefali, kraniumda oksisefalik görünüm-kraniosinostoz Tüm abdomen ve renal renkli doppler USG (11 ay): her iki böbrekte 3-4 mm boyutlarında taş ile uyumlu ekojeniteler EKO (1 yaş): Hipertrofik KMP, hafif PS PA dilatasyonu, MY(min) Kromozom analizi: N Array CGH: 7q35'de klinik önemi belirsiz delesyon	WES TWIST1: NM_000474.4: c.464A>C (p.Tyr155Ser) Heterozigot Olası patojen	Saethre- Chotzen Sendromu (# 101400) Baba: Heterozigot Etkilenmiş ikizi: Heterozigot	Anne: N

				- Hipertelorizm - Proptozis - Sol kulak basit ve cup şeklinde - El ve ayaklarda ödem - Bilateral ellerde tek transvers çizgi - Üst üste binmiş ayak parmakları - Hipotoni - Hipospadias - Sakral gamze				
H28	1 yaş 8 ay/ K	Akrabalık: Yok	37 hf/ 1 yaş 4 ay Boy: ?/ 77,5 cm (25p) Kilo: 3,2 kg (50-90p)/ 11,8 kg (87p) Baş çevresi: ?/ 50,3 cm (99p)	ÖYKÜ - Antenatal dönemde fark edilen korpus kallozum agenezisi - Konjenital glokom - Bilateral ileri derece SNİK - YD döneminde fototerapi - Gelişim basamaklarında gerilik - Küçük ve erken kapanmış fontanel	Kemik survey (1,5 ay): Normal Beyin BT (1,5 ay): Korpus kallozum agenizisi?, lökomalazik değişiklik? İşitme testi (6 ay): Sağ kulakta ileri, sol kulakta çok ileri derecede SNİK 3 boyutlu beyin BT (7 ay): Kafa ön-arka çapı hafif daralmış, frontal kemikte anteriorda belirginleşme diğer kranial sütürler açık, maksiller kemik hipoplazik, her iki frontalde subaraknoik mesafe belirgin görünümde, sol frontalde subaraknoid mesafede subdural koleksiyon, her iki lateral	Sanger dizi analizi SMO: NM_005631.5: c.1234C>T (p.Leu412Phe) Heterozigot/ somatik (cilt biyopsisi)	Somatik Mozaik Curry-Jones Sendromu (# 601707)	Anne: bilinmiyor Baba: bilinmiyor

				- Kronik kabızlık <u>MUAYENE</u> - Makrosefali - Kraniyumda şekil bozukluğu (kraniyosinotiz?) - Sol elde duplike baş parmak - Preaksiyel polidaktili - Ayaklarda bilateral preaksiyel polidaktili - Sol ayak baş parmağı geniş - Bilateral pes ekinovarus - Oksipital bölgede alopesik alan - Fasyal asimetri - Frontal belirginleşme - Geniş alın - Alından buruna kadar uzanan kıllanma - Her iki göz komşuluğunda ektopik kıllanma	ventrikül frontal hornu belirgin, her iki lateral ventrikül posterior hornu birbirine paralel seyir kolposefalik görünümde, kavum septum pellucidum varyasyonu, korpus kallosum net olarak değerlendirilememiştir. EEG (1 yaş 3 ay): Aktif fokal epileptik bozukluk EKO (2 yaş): Normal Tüm abdomen USG (2 yaş): Normal Kromozom analizi:N Array CGH:N	Patojen		

				- Sol gözde mikroftalmi - Hipertelorizm - Geniş ve basık burun köprüsü - Bilateral düşük kulak - Sol elde kutanöz sindaktili - Umblikal herni - Omuzda ve ayak bileklerinde anormal kıllanma - Hırşutizm - Retiküler hipopigmente ve hiperpigmente alanlar				

NT: Nükal translusensi, KMP: kardiyomiyopati, PS:Pulmoner stenoza, PA:Pulmoner arter, MY: Mitral yetmezlik, SNİK:sensörinöral işitme kaybı, EKO:ekokardiyogram, EEG: elektroensefalografi

Tablo 55. Grup 38: Ekstremitte hipoplazisi-redüksiyon defektleri grubundaki hasta bilgileri

Hasta kodu	Tam aldığı yaş/ cinsiyet	Ebeveynler arası akrabalık ve aile öyküsü	Doğum haftası/ muayene yaşı Antropometrik ölçümler (Doğumda/ Muayene)	Anamnez ve muayene bulguları	Görüntüleme ve laboratuvar bulguları	Moleküler yöntem Varyant Zigosite Patojenite	Tanı/ Olası tanı ve OMIM numarası	Ebeveyn genotipi (hastadaki varyant için)
H29	11 ay/ K	Akrabalık: 3. derece	39 hf/ 3 gün Boy: 44 cm (-2,69 SD) Kilo: 3,1 kg (10-50p) Baş çevresi: 35 cm (50-90p)	<u>ÖYKÜ</u> - Doğumda fark edilen ekstremitte anomalileri <u>MUAYENE</u> - Bilateral kısa ve kavisli tibia - Bilateral tibia üzerinde gamze - Fibula aplazisi - Sol elde oligosindaktili - Bilateral ayaklarda oligodaktili - Minimal sakral gamze	Kemik survey (2 ay): Her iki tibia normalden kısa, bilateral fibula aplazisi, sağ ayakta 4, sol ayakta 3 adet metatars ve falanks, sol elde 4 adet metakarp, Abdomen USG (2 ay): N Pelvik USG (2 ay): N Spinal USG (2 ay): N Tiroid USG (3 ay): N EKO (1 yaş): N Kromozom analizi :N Array CGH :N	WES Klinik tanı - -	FATCO Sendromu (246570)	-

EKO:ekokardiyogram, USG:ultrasonografi, SD:standart sapma

4.3. Klinik Önemi Belirsiz Varyantların Yeniden Yorumlanması

Bu çalışmaya dahil edilen VUS varyant saptanmış 7 hastanın klinik bulgularının saptanan gen ile ilişkili fenotip ile uyumlu olduğu düşünülmüştür. Literatürde de belirtildiği üzere, hastaların verilerinin güncel literatür bilgileri ile yeniden değerlendirilmesi tanıya katkı sağlayabilmektedir (8). Bu nedenle çalışma kapsamında bu gruptaki hastaların varyantları, hem tanı aldıkları tarihlerdeki hem de daha güncel literatürdeki hastalarda araştırılmıştır. Bu çalışmada Franklin, ClinVar, PubMed ve Google Akademik veritabanlarından yararlanılmıştır (117, 121, 126, 127). Patojenite sınıflandırmasının yeniden değerlendirilmesinde ACMG 2015 kriterleri kullanılmıştır (9). Bununla birlikte, bu çalışmadaki aynı gendeki patojen varyantlar ile VUS varyantlar bulundukları domain, aminoasit değişiklikleri ve protein üzerine olası etkileri karşılaştırılarak kriterlendirme dışı patojenite yorumu da yapılmıştır. Domain değerlendirmesi için HPRD (Human Protein Reference Database) ve UniProt veritabanlarından yararlanılmıştır (123, 124). Ek olarak, splice bölgesindeki varyantlar için SpliceAI ve missense varyantlar için REVEL ve MetaLR gibi birden çok in silico tahmin aracının puanlamasını birleştiren metodlar kullanılarak varyantların patojenitesi değerlendirilmiştir.

Hastalarda fenotiple uyumlu saptanan VUS varyantlar yeniden analiz edilerek değerlendirilmiştir:

H30'da saptanan *FGFR3*: NM_000142.5: c.1748A>T (p.Lys583Met) varyantı ClinVar, PubMed ve Google Akademik veritabanlarında bildirilmemiştir (117, 126, 127). REVEL tahmin aracına göre 0.56 puan alarak belirsiz olarak ve

MetaLR'ye göre 0.76 puan alarak patojen olarak sınıflandırılmıştır (121). Bu bilgiler göz önünde bulundurularak bu varyant ACMG 2015 kriterlerine göre yine klinik önemi belirsiz olarak değerlendirilmiştir (9).

H31'de saptanan *COL2A1*:NM_001844.5:c.1699G>A (p.Gly567Ser) varyantı 2022 yılında ClinVar'da bir merkez tarafından olası patojen olarak bildirilmiştir (ClinVar ID: 1524221) (117). Ayrıca, 2022 yılında yayınlanmış bir makalede spondiloepifizyel displazi konjenita fenotipi olan bir hastada gösterilmiştir (128). Aynı grupta yer alan diğer 4 hastada saptanmış 3 farklı varyant da glisin yerine serin aminoasidinin gelmesine neden olmaktadır. Ayrıca REVEL ve MetaLR tahmin aracına göre 0.99 puan alarak güçlü patojenik olarak sınıflandırılmıştır (121). Bu bilgiler göz önünde bulundurularak bu varyant ACMG 2015 kriterlerine göre olası patojen olarak değerlendirilmiştir (9).

H32'de saptanan *COL11A1*:NM_001854.4:c.206G>C (p.Gly69Ala) varyantı ClinVar, PubMed ve Google Akademik veritabanlarında bildirilmemiştir (117, 126, 127). Bu çalışmada Grup 3 'te yer alan başka hasta bulunmamaktadır. Ayrıca REVEL tahmin aracına göre 0.14 ve MetaLR'ye göre 0.35 puan alarak orta derece benign olarak sınıflandırılmıştır (121). Bu bilgiler göz önünde bulundurularak bu varyant ACMG 2015 kriterlerine göre yine klinik önemi belirsiz olarak değerlendirilmiştir (9).

H33 ve H34'te saptanan *SHOX*:NM_000451.3:c.847del (p.Alu283ArgfsTer124?) varyantı ClinVar, PubMed ve Google Akademik veritabanlarında bildirilmemiştir (117, 126, 127). Bu çalışmada bu gende patojen

varyantı saptanan hasta bulunmamaktadır. Bu varyant, proteinin OAR domaininde yer almaktadır. İnsan ve diğer türlerdeki bazı proteinlerde yer alan bu domainin transaktivasyon aktivitesi için önemli olabileceği düşünülmekle birlikte henüz fonksiyonu net olarak bilinmemektedir (129, 130). Bu bilgiler göz önünde bulundurularak bu varyant ACMG 2015 kriterlerine göre yine klinik önemi belirsiz olarak değerlendirilmiştir (9).

H35 ve H36’da saptanan GNAS:NM_080425.3: c.2968-3C>G varyantı ClinVar, PubMed ve Google Akademik veritabanlarında bildirilmemiştir (117, 126, 127). *Splice* bölgesinde yer alması nedeniyle *splicing*’i (uçbirleştirme) bozma ihtimali bulunan bu varyant, SpliceAI tahmin aracına göre 0.77 puan alarak patojen olarak sınıflandırılmıştır (121). Bu çalışmada yer alan GNAS genindeki olası patojen varyantın missense (yanlış anlamlı) olması nedeniyle *splicing* varyantı ile aminoasit değişimi üzerinden karşılaştırma yapılamamıştır. Bu bilgiler göz önünde bulundurularak bu varyant ACMG 2015 kriterlerine göre yine klinik önemi belirsiz olarak değerlendirilmiş olmakla birlikte, klinik uyum göz önünde bulundurulduğunda olası patojene yakın olabileceği düşünülmektedir (9).

Tablo 56. VUS varyantların yeniden sınıflandırılması

Hasta no	Varyant	Yeni sınıflandırması
H30	<i>FGFR3</i> : NM_000142.5:c.1754A>T (p.Lys585Met)	Klinik önemi belirsiz
H31	<i>COL2A1</i> :NM_001844.5:c.1699G>A (p.Gly567Ser)	Olası patojen
H32	<i>COL11A1</i> :NM_001854.4:c.206G>C (p.Gly69Ala)	Klinik önemi belirsiz
H33	<i>SHOX</i> :NM_000451.3.2c.847del (p.Ala283ArgfsTer124?)	Klinik önemi belirsiz
H34	<i>SHOX</i> :NM_000451.3.2c.847del (p.Ala283ArgfsTer124?)	Klinik önemi belirsiz
H35	<i>GNAS</i> :NM_080425.3: c.2968-3C>G	Klinik önemi belirsiz
H36	<i>GNAS</i> :NM_080425.3: c.2968-3C>G	Klinik önemi belirsiz

5. TARTIŞMA

Bu retrospektif arşiv çalışmasında, Temmuz 2017- Ocak 2022 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda Sanger dizi analizi, NGS panel analizi veya WES analizi yapılmış hastalar içerisinde genetik iskelet hastalıklarının nozolojisindeki genlerde patojen/ olası patojen veya klinik bulgular ile ilişkili olabilecek VUS varyant saptanmış hastaların klinik bulguları ve varyantları arasında genotip-fenotip korelasyonu yapılmıştır. Hastalardan 29'u patojen/ olası patojen varyant saptanarak moleküler tanı almış, 7'sinde ise klinik bulgularla ilişkili VUS varyant saptanmıştır. Hastalar tanılarına/ olası tanılarına göre nozolojideki gruplara ayrıldıklarında en fazla hasta grup 34 - kraniyosinosis görülebilen sendromlar (5 patojen) ve grup 2 - tip II kollajen (4 patojen ve 1 VUS) gruplarında saptanmıştır. Nozoloji'de yer alan ve çalışmaya

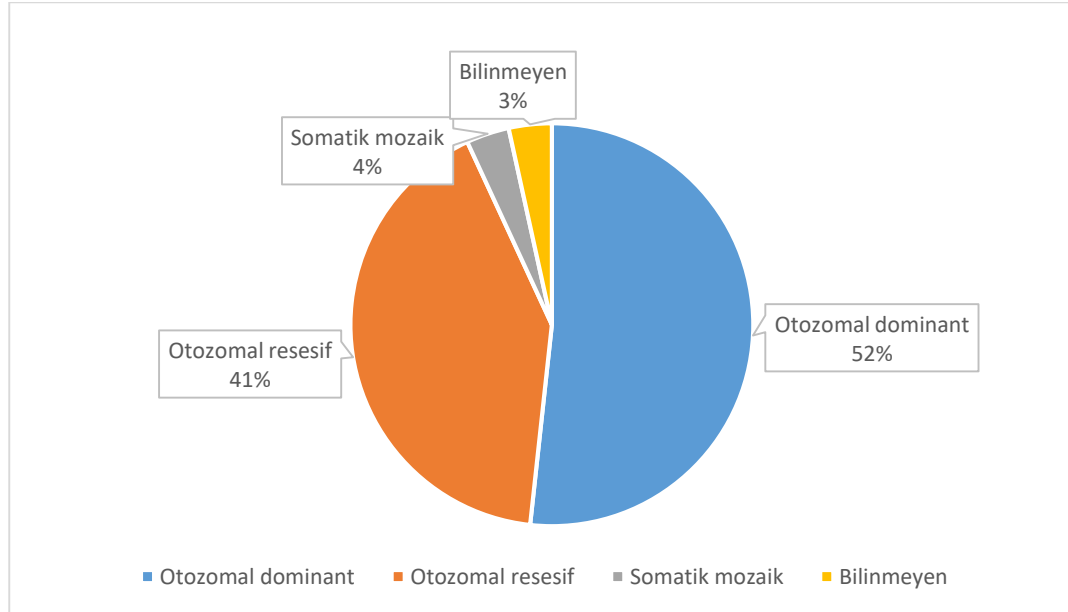
dahil edilmiş 37 grup içinden 16 farklı grupta hastalar tespit edilmiştir (5). Bu gruplardaki hasta sayıları Tablo 38’de belirtilmiştir.

Patojen/ olası patojen gruptaki 29 hastada saptanan sendromlar arasında 15 tanesi otozomal dominant kalıtım ve 12 tanesi otozomal resesif kalıtım paterni göstermektedir. 1 sendrom somatik mozaik olarak saptanmış olup, 1 sendromun kalıtım paterni henüz bilinmemektedir (Şekil 1). Otozomal resesif kalıtlı sendrom tanısı almış 12 hastanın tamamının ebeveynleri arasında bilinen bir akrabalık bulunmaktadır. Otozomal dominant kalıtlı sendrom tanısı almış 15 hastanın ise yalnızca 3 tanesinin ebeveynleri arasında bilinen bir akrabalık bulunmaktadır. Bu durum, akrabalık öyküsünün klinik ön tanı aşamasında yol gösterici olduğunu desteklemektedir.

Otozomal dominant kalıtım gösteren grupta 4 hastanın benzer fenotipi olan babasında da aynı varyant saptanmıştır. Ayrıca bu 4 hastadan 2 tanesinin benzer fenotipi olan kardeşlerinde de aynı varyant saptanmıştır. Bu gruptaki 2 hastanın ebeveynlerinde ve 1 hastanın annesinde ve kardeşlerinde benzer fenotip tanımlanmış olup ailelerin kan vermeyi kabul etmemeleri nedeniyle varyantlar doğrulanamamıştır. Bu gruptaki 3 hastanın ebeveyn analizleri normal saptanmış olup, varyantlar de novo olarak değerlendirilmiştir.

Patojen/olası patojen grupta yer alan hastaların boy ölçümleri değerlendirildiğinde, 6 hastanın muayene esnasındaki ölçümlerinin 3 persentilin üzerinde olduğu saptanmıştır. Bu hastaların tanıları, boy kısalığı beklenmeyen veya karakteristik bulgusu boy kısalığı olmayan Stickler sendromu, Keutel sendromu,

osteopetrozis, Shwachman-Diamond sendromu ve kraniyosinositoz sendromlarıdır. Shwachman-Diamond Sendromu'nda boy kısalığı beklenmekle birlikte, H14'ün boyu 14p olarak saptanmış olup; öngörülen boy-hedef boy, uzama hızı, kemik yaşı gibi boy kısalığının diğer kriterleri ile ilgili bilgi bulunmamaktadır. Stickler sendromu tip 4'te boy kısalığı beklenmekle birlikte diğer tiplerinde normal boy görülebilmektedir. Temel özelliği kraniyofasyal bulgular olan kraniyosinositoz sendromları tanısı almış 5 hastadan 2 tanesinin boy ölçümü -3 SD'nin altındadır. Geri kalan 25 hastadan 1 tanesinin boy ölçümleri bulunmamaktadır. Bu hasta osteogenezis imperfekta grubunda yer almaktadır ve ön planda tekrarlayan kemik kırıkları öyküsü ile tanı almıştır. Boy kısalığının temel bulgu olduğu iskelet displazileri gruplarında tanı alan 18 hastadan 12 tanesinin boy ölçümleri -3 SD'nin altındadır. 9 hastanın boyları -2 ile -3 SD arasında saptanmıştır.



Şekil 4. Patojen/olası patojen varyant saptanan hastalıkların kalıtım paternlerine göre dağılımı

5.1. Genotip-Fenotip Korelasyonları

5.1.1. Grup 1: *FGFR3* kondrodisplazi

FGFR3 geni birçok dokuda ifadenlenmekte, olup, özellikle kondrosit proliferasyonunu ve farklılaşmasını engelleyerek post-embriyonik kemik büyümesinde önemli rol oynamaktadır (26). Nozolojide ilk grupta *FGFR3* genindeki fonksiyon kazanımı (*gain of function*) varyantları ile oluşan otozomal dominant kalıtmımlı akondroplazi, hipokondroplazi, tanatoforik displazi tip 1 ve 2 ve SADDAN hastalıklarına yer verilmiştir (5). Bu hastalıklarda, kemik büyümesinin negatif düzenleyicisi olan *FGFR3* proteininde aktivite artışı görülmektedir. Farklı patojen varyantlar protein aktivitesini farklı derecelerde arttırmakta ve durum *FGFR3* ilişkili iskelet displazilerindeki fenotipik ciddiyetin değişkenliğine neden olmaktadır (131). Bu çalışmada bu grupta *FGFR3* geninde klinik önemi belirsiz varyant saptanmış bir hasta (H31) ve akondroplazi için patojen varyant saptanmış 3 hasta (H1, H2, H3) bulunmaktadır.

Akondroplazi, insanlarda ileri derecede boy kısalığının en sık görülen formudur. 1/ 15-25.000 sıklıkta görülmektedir. Vakaların yaklaşık %80'i sporadik olarak izlenir. Tam penetrans görülen otozomal dominant kalıtmımlı bir hastalıktır (108). Bu çalışmadaki hastalardan H1'in babasında akondroplazi için moleküler tanı bulunmaktadır. H2'nin ebeveyn genotipi bilinmemekle birlikte öyküsünde babada boy kısalığı/ akondroplazi şüphesi bulunmaktadır. H3'ün ebeveyn genotipleri bilinmemekle birlikte akondroplazi fenotipi bulunmamaktadır. Akondroplazi hastalarının %99'undan fazlası p.Gly380Arg aminoasit değişimine

neden olan c.1138 G>A veya c.1138 G>C varyantlarından birini taşımaktadır (108). Bu çalışmadaki hastaların üçünde de c.1138G>A varyantı saptanmıştır.

Akondroplazi klinik olarak tanınabilir bir hastalık olması nedeniyle klinik ön tanıya uygun olarak *FGFR3* geni c.1138G bölgesine yönelik Sanger dizi analizi yapılarak tanı konulmuştur. Hastalardaki bulgular Tablo 57’de özetlenmiştir. Hastaların birçok bulgusu akondroplazi için iyi bilinen ve sık bildirilmiş bulgular olmakla birlikte ilk dişlerin çıkmasında gecikme bilinen bir bulgu değildir. Literatürde sık olmamakla birlikte dental anomaliler ve kalıcı dişlerin çıkmasında gecikme bildirilmiş olup ilk dişlerin çıkmasında gecikme ile hasta bildirilmemiştir (132, 133, 134). Bu çalışmada da olduğu gibi literatürde de hastaların tamamına yakınında (%98) aynı aminoasit değişimi görülmesi nedeniyle genotip-fenotip korelasyonu yapılamamaktadır. Bu hastalıkta hastalar arasında ciddi bir fenotipik değişkenlik görülmemektedir (108).

Tipik bulguları olan akondroplazi hastalarında tanı için moleküler doğrulama zorunlu olmasa da, hastaların yeni tedavi yaklaşımlarından faydalanabilmeleri için moleküler tanı önemlidir. Henüz moleküler etyolojiyi hedef alan bir tedavisi bulunmamakla birlikte (135), endokondral kemikleşmeyi stimüle eden bir CNP (C-type natriuretic peptide) analogu olan Vosoritide, 5 yaşından büyük akondroplazi tanılı çocuklarda büyüme plağı kapanana kadar boy uzamasında artış için FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylanmıştır (108).

Tablo 57. Akondroplazi tanısı alan hastaların bulguları

Bulgular	H1	H2	H3
Rizomelik kısalık	+	+	+
Brakidaktili	+	+	+
Trident el	+	+	+
Frontal belirginleşme ve orta yüz hipoplazisi	+	+	+
Motor gelişim geriliği	+	+	+
Rölatif makrosefali/makrosefali	+	+	+
Uyku apnesi/ solunum sıkıntısı	+	-	+/+
Dil gelişimde gerilik	-	+	+
Hipotoni	-	+	+
Kifoskolyoz	-	-	+
Diş çıkartmada gecikme	+	-	+
Ekstansiyon kısıtlılığı	<i>bilinmiyor</i>	-	+
Uzun kemiklerde yaylanma	+	<i>bilinmiyor</i>	+
Metafizyer değişiklikler	+	<i>bilinmiyor</i>	+
Hidrocefali	-	-	+

Boy kısalığı, brakisefali, plagiosefali, skolyoz, brakidaktili, kamptodaktili ve işitme kaybı bulguları olan H30'da saptanan *FGFR3* (NM_000142.5): c.1748A>T (p.Lys583Met) varyantı daha önce literatürde bildirilmemiştir (126, 127). İntrasellüler bölgede yer alan bu varyant iki tirozin kinaz domaininin (TK1 ve TK2) arasında bulunmaktadır (136). Hastadaki bulgular *FGFR3* ilişkili hastalık spektrumu ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Hipokondroplazi hastalarının yaklaşık %70-80'inde p.Asn540Lys varyantı saptanmaktadır. Bununla birlikte literatürde daha nadir farklı varyantlar da bildirilmiştir (137). Hastanın boy kısalığının orantısız olmaması hipokondroplazi tanısından uzaklaştırmaktadır. Hastadaki braki-plagiosefali ve işitme kaybı bulguları Muenke sendromunu

düşündürmektedir ancak Muenke sendromu şimdiye kadar yalnızca p.Pro250Arg varyantı ile ilişkilendirilmiştir (138). Bununla birlikte *FGFR3* ilişkili hastalıkların bulguları kendi aralarında örtüşebilmektedir. Hastada saptanan bu varyant için ebeveyn analizi yapılamamıştır ve klinik önemi bilinmemektedir. Hastada iskelet sistemi bulgularına ek olarak bilateral inmemiş testis ve nöromotor gelişim geriliği mevcuttur. Yapılan CES analizinde boy kısalığı görülebilen 3-M sendromu 1 ile ilişkili *CUL7* geninde ve Cornelia de Lange sendromu 1 ile ilişkili *NIPBL* geninde klinik önemi belirsiz varyantlar saptanmıştır (23). Hastada klinik bulguları ile ilişkili patojen/olası patojen varyant saptanmamış olduğundan kesin tanı koyulamamıştır. Hastanın bulguları saptanan klinik önemi belirsiz varyantla ilişkili olabileceği gibi CES analizinde saptanamayan başka bir genetik etyoloji ihtimali de dışlanamamıştır.

5.1.2. Grup 2: Tip II kollajen hastalıkları

Tip II kollajen, kıkırdak hücre dışı matriksinin temel bir bileşenidir ve endokondral kemik oluşumu, büyümesi ve normal eklem işlevinde büyük öneme sahiptir. Gözün ve iç kulağın normal gelişimi ve işlevi için de gereklidir. Tip II kollajen bozuklukları; iskelet displazisi, oküler bulgular (örn. katarakt, miyopi, lens subluksasyonu, vitreus anormallikleri, retina dekolmanı), işitme bozukluğu ve orofasiyal özellikler ile karakterize edilen çeşitli klinik fenotipleri kapsar. *COL2A1*

geni, perinatal dönemde ölümcül olanlardan erişkinlik döneminde hafif bulgular ile seyredebilen oldukça geniş bir hastalık spektrumuna neden olmaktadır (139).

Tip II kollajen hastalıkları önemli ölçüde fenotipik benzerlikler görülebilmekte ve net bir genotip fenotip korelasyonu bulunmamaktadır. Bununla birlikte, bazı genel kurallardan bahsedilebilir (139, 140):

1) Gly-X-Y tekrar motifindeki glisinin yerine üçlü heliks oluşumunu bozacak şekilde daha büyük bir aminoasitin geldiği missense varyantlar:

Dominant negatif etki yapması beklenen bu varyantlar genellikle akondrogezi tip 2, hipokondrogezi, Torrance tipi platispondilik displazi, SEDC ve Strudwick tipi SMED gibi hastalıklara neden olmaktadır.

2) Ekzon atlanmasına neden olan *splicing* varyantları Kniest displazide daha sık görülmekte ve bu varyantlar daha yüksek oftalmolojik komplikasyon ve işitme kaybı riskine neden olmaktadır (140, 141).

3) Arjinin→sistein amino asit değişimleri çoğunlukla ölümcül olmayan fenotiplerle ilişkilidir (142).

4) Stickler sendromu tip 1'de, haployetersizliğe yol açan anlamsız (*nonsense*) ve çerçeve kayması (*frameshift*) varyantları baskındır (143).

Bu çalışmada *COL2A1* (NM_001844.5) geninde patojen/ olası patojen varyant saptanmış 4 hasta ve klinik önemi belirsiz varyant saptanmış 1 hasta bulunmaktadır. Klinik önemi belirsiz olarak saptanan varyant, bu çalışma kapsamında yapılan yeniden analizde olası patojen olarak sınıflandırılmıştır. Bu beş hastadan ikisinde (H4 ve H7) daha önce bildirilmiş c.1510G>A (p.Gly504Ser)

varyantı, birinde (H5) daha önce bildirilmiş c.2059G>A (p.Gly687Ser) varyantı, birinde (H6) daha önce bildirilmemiş c.2095G>A (p.Gly699Ser) varyantı ve birinde (H31) de analiz tarihinden sonra literatürde bildirilmiş c.1699G>A (p.Gly567Ser) varyantı saptanmıştır. Hastaların tamamında nötral ve apolar bir amino asit olan glisin nötral ve polar olan serine dönüşümüne neden olan missense varyantlar saptanmıştır. Literatürde de SEDC veya ili ekli fenotipleri olan 93 hastalık bir kohort çalışmasında da 68/93 (%73) hastada triple helikal domainde yer alan glisin amino asit değişimleri saptanmış ve bu hastaların 28'inde glisin yerine serin amino asidi gelmiştir (140).

COL2A1 proteini 3 domain içermektedir: VWC (von Willebrand factor type C domain), kollajen triple heliks ve COLFI (Fibrillar collagen C-terminal domain) (144, 145). Bu çalışmadaki hastalarda saptanan varyantların hepsi triple heliks bölgesinde yer almaktadır (146). Triple helikal domainde yer alan glisin amino asit değişimi, literatürde SEDC için sık bir varyant tipi olarak bildirilmiştir (147, 148).

NM_001844.5 transkriptine göre 54 ekzondan oluşan COL2A1 geninin 23. ekzonunda yer alan c.1510G>A (p.Gly504Ser) varyantı literatürde birçok yayında özellikle SEDC için olmakla birlikte, COL2A1 ili ekli spondiloepifizyel displazi fenotipi olan hastalarda bildirilmiştir (144, 149-153). Triple helikal domainde yer alan glisin değişimi, literatürde SEDC için sık bir varyant tipi olarak bildirilmiş olup, Gly504Ser varyantı SEDC'nin hafif formu ile ilişkilendirilmiştir (147, 151). H4' n klinik bulguları ile literatürde aynı varyant saptanmış hastalar karşılaştırıldığında, tanılarının SEDC ile uyumlu olabileceği d   n lm  t r. H4' n

bulguları literatürdeki hastalarla büyük oranda benzerlik göstermektedir. Bununla birlikte, SEDC’de birçok hastada bildirilmiş olan kısa gövde ile giden orantısız boy kısalığı H7’de saptanmamıştır. Literatürde bu varyantı taşıyan bir ailede 8 bireyde de H7’de olduğu gibi orantılı boy kısalığı bildirilmiştir (150). SEDC hastalığında sık görülen platispondili ve femur başı deformiteleri de H7’nin kemik survey incelemesinde belirtilmemiştir. Bu nedenle H7’nin tanısı için alt sınıflama yapılamamış olup, *COL2A1*-ilişkili spondiloepifizyel displazi olarak tanımlanmıştır. Gly504Ser varyantı literatürde boy kısalığı dışında bulgu saptanmamış 11 aylık bir kız hastada da bildirilmiştir (154). Gly504Ser varyantı saptanmış hastaların klinik bulguları tablo 58’de özetlenmiştir.

Tablo 58. c.1510G>A (p.Gly504Ser) varyantını taşıyan hastaların klinik bulguları

	H4 (bu çalışma)	H7 (bu çalışma)	1 hasta (Nishimura et al. 2005)	1 hasta (Nishimura et al. 2005)	Xia et al. 2007*	1 hasta (LH et al. 2012)	1 hasta (Kawano et al. 2015)	1 hasta (Kan Wu et al. 2021)	1 hasta (Kan Wu et al. 2021)	1 hasta (Kan Wu et al. 2021)	1 hasta (Kan Wu et al. 2021)
Yaş/ Cinsiyet	18/ E	4/ K	24/ E	60/ E	11ay-53 yaş*	11 ay/ K	2/ K	21/ K	51/ K	28/ K	3/ E
Boy (cm)	137 (-6,36 SD)	84 (-4,43 SD)	137.2	151	Orantılı boy kısaldığı*	65,8 (-3,14 SD)	72.6 (-5 SD)	125	133	143	75 (-5,49 SD)
Rölatif makrosefali	N/A	+	N/A	N/A	N/A	N/A	+	N/A	N/A	N/A	N/A
Entelektüel yetersizlik	-	-	N/A	N/A	N/A	N/A	-	-	-	-	-
Kısa gövde	+	-	+	N/A	-	N/A	-	+	+	+	+
Kısa boyun	+	+	N/A	N/A	+	N/A		+	+	+	+
Skolyoz	+	-	+	+	+	-		+	-	-	-
Lordoz artışı	+	+	N/A	N/A	N/A	-		N/A	N/A	N/A	N/A
Kifo			+	+	N/A	-		+	+	+	-
Pektus deformitesi	+	+	N/A	N/A	N/A	N/A		N/A	N/A	N/A	N/A
Orta yüz hipoplazisi/displ azisi	+	-	N/A	N/A	N/A	N/A	-	+	+	+	+
Platispondili	+	-	N/A	N/A	+	-	+	-	-	-	-
Asetabulum anomalisi	-	-	N/A	N/A	+	-	+	+	+	+	-
Femur başı deformitesi	+	-	N/A	N/A	+	-	+	+	+	+	-
Retina dekolmanı	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
Miyopi	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-
İşitme kaybı	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-
Tanı	SEDC	SED	SEDC	SEDT	SEDC	SED	SEDC	SEDC	SEDC	SEDC	SEDC

*Aynı aileden 8 etkilenmiş bireyin ortak bulguları tanımlanmıştır. N/A: bilinmiyor

NM_001844.5 transkriptine göre 54 ekzondan oluşan *COL2A1* geninin 32. ekzonunda yer alan ve H5'te saptanmış olan c.2059G>A (p.Gly687Ser) varyantı literatürde SEDC fenotipi olan bir hastada bildirilmiştir (141). Otuzüçüncü ekzonun ilk bazında yer alan ve H6'da saptanmış olan c.2095G>A (p.Gly699Ser) varyantı daha önce literatürde bildirilmemiş bir varyanttır. Bu varyant, çalışmada saptanan diğer patojen varyantların da yer aldığı, protein işlevi için önemli bir domain olan triple helikal domaindeki glisinin değişimine neden olmaktadır. Ayrıca 699. pozisyonda yer alan glisinin, sistein ve arjinine dönüşümüne neden olan varyantlar ClinVar'da patojen olarak bildirilmiştir (ClinVar IDs: 1335100, 1326877) (117). Yirmialtıncı ekzonda yer alan c.1699G>A (p.Gly567Ser) varyantı literatürde SEDC fenotipi olan bir hastada tanımlanmıştır (128). Strudwick tip SEMD, SEDC ile benzer klinik ve radyografik bulgularla gidebilmekle birlikte metafizyel displazinin izlenmesi ile farklılık göstermektedir (139). Triple helikal domaindeki glisin amino asit değişimleri SEDC'de olduğu gibi Strudwick tip SEMD tanılı hastalarda da bildirilmiştir (140). H5'te kemik survey incelemesinde metafizyel displazi bulguları izlenmiş olup, Strudwick tip SEMD tanısını düşündürmektedir. Bu çalışmada *COL2A1* geninde varyant saptanmış hastaların klinik karşılaştırması Tablo 59'ta özetlenmiştir.

Tablo 59. COL2A1 geninde varyant saptanan hastaların klinik bulguları

	H4	H5	H6	H7	H31
Varyant (NM_001844.5)	c.1510G>A (p.Gly504Ser)	c.2059G>A (p.Gly687Ser)	c.2095G>A (p.Gly699Ser)	c.1510G>A (p.Gly504Ser)	c.1699G>A (p.Gly567Ser)
Yaş/ Cinsiyet	18/ E	2,5 / K	14/ E	4/ K	14/ K
Boy (cm)	137 (-6,36 SD)	82 (-2,73SD)	131 (-4,18 SD)	84 (-4,43 SD)	139,1 (-3.53 SD)
Rölatif makrosefali	N/A	+	-	+	+
Entelektüel yetersizlik	-	-	-	-	-
Kısa gövde	+	-	-	-	+
Kısa ekstremiteler	-	+	-	-	-
Kısa boyun	+	+	-	+	+
Skolyoz	+	-	+	-	+
Lordoz artışı	+	+	-	+	-
Pektus deformitesi	+	-	-	+	-
Orta yüz hipoplazisi	+	-	-	-	-
Platispondili	+	-	+	-	N/A
Asetabulum anomalisi	-	-	-	-	+
Femur başı deformitesi	+	+	+	-	+
Metafizyel displazi		+	-		-
Retina dekolmanı	-	-	N/A	-	N/A
Miyopi	-	-	N/A	-	N/A
İşitme kaybı	-	-	-	-	-
Eklemler ağrıları	N/A	N/A	N/A	N/A	+

N/A: bilinmiyor

5.1.3. Grup 3: Tip XI kollajen

Ekstrasellüler minör fibriller bir kollajen olan tip XI, ekstrasellüler matriksin diğer elemanları ile etkileşimde bulunarak fibrilogeneze için önemli bir rol oynar (28). Bu çalışmada nozolojiin 3. grubunda yer alan *COL11A1* geninde klinik önemi

belirsiz varyant saptanmış bir hasta (H32) bulunmaktadır. *COL11A1*, otozomal dominant kalıtmı Marshall sendromu, Stickler sendromu tip 2, işitme kaybı ve otozomal resesif kalıtmı fibrokondrojenesis 1 ile ilişkilendirilmiştir (156).

Hastada saptanan NM_001854.4: c.206G>C (p.Gly69Ala) varyantı genel toplumda (GnomAD) bulunmamaktadır (116). Literatürde veya ClinVar’da daha önce bildirilmemiştir (117). Bu varyant bilinen ve önemli bir fonksiyonel domainde yer almamaktadır. In silico tahmin araçlarına göre benign olarak sınıflandırılan olan bu varyant ACMG 2015 kriterlerine göre klinik önemi belirsiz olarak değerlendirilmiştir (9).

H32’de boy kısalığı, hafif orta yüz hipoplazisi, femur epifizinde yükseklik kaybı ve hafif platispondili bulguları olması, *COL11A1* ilişkili Marshall sendromu ile uyumlu olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, Stickler sendromu ile allelik olan bu sendromun önemli bulgularından olan ektodermal displazi, yüksek derece miyop ve katarakt gibi göz anomalileri, işitme kaybı ve yarı damak gibi bulgular bu hastada bulunmamaktadır. WES analizi yapılan hastada ayrıca otozomal resesif artrogripozis ile ilişkili *NEK9* geninde homozigot klinik önemi belirsiz varyant saptanmış olup, hastada ek olarak bulunan eklem kontraktürlerinin bu varyant ile ilişkili olma ihtimali de bulunmaktadır. Abisinde benzer klinik öykü olduğu bilinmekle birlikte ailenin başvurmaması nedeniyle muayene edilememiş ve moleküler analiz planlanamamıştır.

5.1.4. Grup 4: Sülfasyon bozuklukları

Bu çalışmada, nozolojinin 4. grubunda yer alan *PAPSS2* geninde homozigot olası patojen varyant saptanmış bir hasta (H8) bulunmaktadır. *PAPSS2* geni, Hafif epifizyel ve metafizyel değişikliklerle birlikte olan brakiolmi tip 4 ile ilişkilendirilmiştir (157).

Hastada saptanan NM_001015880.1:c.520+2T>A varyantı 4. intronun splice donor bölgesinde yer almaktadır. Daha önce mutasyon veritabanlarında (ClinVar) bildirilmemiş bu varyant, genel toplumda (GnomAD) da bulunmamaktadır (116, 117). Literatürde bir yayında orantısız boy kısalığı ve platispondili bulguları olan 2 hastada homozigot ve 1 hastada birleşik heterozigot olarak bildirilmiştir (158). *PAPSS2* ilişkili brakiolmi hastalığı, fonksiyon kaybı mekanizması ile oluşmaktadır. H8’de saptanan ve prematür stop kodon oluşumuna neden olan bu varyantın nonsense aracılı yıkıma (NMD/nonsense-mediated mRNA decay) yol açtığı ön görülmüş olup fonksiyon çalışması yapılmamıştır (158).

Literatürdeki farklı varyantlar saptanmış diğer hastaların bulguları ile karşılaştırıldığında, H8’de daha hafif bulgular olduğu izlenmiştir. Aynı varyantı taşıyan diğer Türk hastalarla karşılaştırıldığında, diğer hastaların tümünde bildirilmiş olan kısa gövde, skolyoz metafizyel anomaliler, platispondili ve ek vertebra anomalileri bizim hastamızda izlenmemiştir. Literatürdeki diğer hastaların iskelet bulgularının H8’e kıyasla daha ağır olduğu gözlenmiştir. *PAPSS2* geninde biallelik varyant saptanmış hastaların klinik bulguları Tablo 60’de özetlenmiştir.

Tablo 60. PAPSS2 geninde biallelik varyant saptanmış hastaların klinik bulguları

	H8 (bu çalışma)	1 hasta (Iida et al. 2013)	1 hasta (Iida et al. 2013)	1 hasta (Iida et al. 2013)	1 hasta (Iida et al. 2013)	13 hasta* (Iida et al. 2013)	6 hasta* (Miyake et al. 2012)	1 hasta (Handa et al. 2016)	18 hasta* (Bownass et al. 2019)
Varyant (NM_001015880)	c.520+2T>A	c.227T>A/ c.520+2T>A	c.227T>A/ c.520+2T>A	c.520+2T>A	c.520+2T>A	çeşitli	çeşitli	c.1078del (p.His360fs)	çeşitli
Yaş/ cinsiyet	4,5/ K	14/ K	14/ E	9/ K	5/ K			E/ 10	
Boy (cm)	90,5 (-3,27 SD)	130 (-5,12 SD)	137 (-3,6 SD)	107 (-4,32 SD)	92 (-3,73 SD)			124.2 (-2,26)	
Nörogelişimsel gerilik	-	-	-	-	-	0/13	0/6	N/A	1/18**
Kısa gövde	-	+	+	+	+	12/13	6/6	+	18/18 ^a
Kısa boyun	+	+	+	+	+	6/13	6/6	N/A	N/A
Metakarp kısalığı	+	+	-	+	+	10/13	6/6	N/A	5/13
Pektus deformitesi	+	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1/18
Platispondili	-	+	+	+	+	13/13	N/A	+	14/17
Düzensiz vertebra end-plate	+	+	+	+	+	13/13	6/6	+	14/17
Diğer vertebra anomalileri	-	+	+	+	+	13/13	6/6	+	14/17
Skolyoz	-	+	+	+	+	13/13	1/6	N/A	4/14
Kifoz/lordoz	-	-	-	-	+	2/13	3/6	N/A	7/17
İleri kemik yaşı	+	-	-	+	-	5/13	4/4	N/A	4/12
Metafizyel anomaliler	-	+	+	+	+	9/13	4/6	N/A	10/16
Kısa femur boynu	+	+	+	+	+	13/13	6/6	N/A	8/16
Androjen fazlalığı bulguları	-	+	-	-	-	3/13	0/6	+	2/10
Epifizlerde sklerotik görünüm	+	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

*Bulguların kaç hastada olduğu yazılmıştır. ** öğrenme güçlüğü ^a 8 hastada önce kısa ekstremitelerle ilerleyen dönemde kısa gövde izlenmiştir. N/A: bilinmiyor

5.1.5. Grup 5: Multipl eklem çıkıkları ile karakterize displaziler

Bu çalışmada nozolojinin 5. grubunda yer alan genlerden *SLC10A7* geninde homozigot olası patojen varyant saptanmış bir hasta (H9) yer almaktadır. *SLC10A7* geni, otozomal resesif kalıtım gösteren boy kısalığı, amelogenezis imperfekta ve skolyozla birlikte olan iskelet displazisi hastalığı ile ilişkilendirilmiştir (162).

SLC (solute carrier family) 10'un bir üyesi olan SLC10A7 proteini, glikoproteinlerin ve proteoglikanların post-golgi transportunda rol oynayarak ekstrasellüler matriksin düzgün fonksiyon göstermesini ve mineralizasyonunu sağlamaktadır. Protein glikozilasyonu ve proteoglikanların ve glikoproteinlerin hücre dışı matrise taşınması üzerindeki etkisi ile diş ve iskelet sisteminin mineralizasyonunda görev almaktadır (163). Ayrıca, intrasellüler kalsiyum sinyallerinin negatif regülatörü olarak görev yaparak hücresel kalsiyum homeostazında rol oynadığı düşünülmektedir (164). H9'da saptanan transmembran domain 4'te yer alan NM_001029998.6:c.335G>A (p.Gly112Asp) varyantı literatürde daha önce bir yayında iki kardeşte bir splicing varyantı ile birleşik heterozigot olarak bildirilmiştir (163). Başka bir çalışmada p.Gly112Asp varyantı ile aynı ekzonda (4. ekzon) yer alan p.Gly130Arg varyantı bildirilmiştir (165). *SLC10A7* geninde biallelik varyant saptanmış hastaların klinik bulguları Tablo 61'de özetlenmiştir. Bütün hastalara bakıldığında, amelogenezis imperfekta bulgusu hastaların tamamında, kifoskolyoz bulgusu tamamına yakınında saptanmıştır. Aynı varyant saptanan hastalardan farklı olarak H9'da entelektüel yetersizlik ve işitme kaybı bulunmamaktadır. Pektus deformitesi ve dar toraks diğer hastalarda bulunmazken H9'da bulunmaktadır. Fenotipik farklılıklar diğer iki

hastanın bu varyantı farklı bir varyant ile birleşik heterozigot olarak taşıyor olmasından kaynaklanabilir. Hastada iskelet sistemi bulgularına ek olarak azospermi bulgusu tanımlanmış olup literatürde bu gen ile ilişkili olarak bildirilmemiştir. Hastanın periferik karyotip analizi normal saptanmıştır. Literatürde azospermisi olan bir hastada *SLC10A7* geni, saptanan translokasyonun kırık bölgesinde yer alan genlerden biri olmakla birlikte azospermi ile ilişkisiyle ilgili net bilgi bulunmamaktadır (166).

Tablo 61. *SLC10A7* geninde biallelik varyant saptanmış hastaların klinik bulguları

	H9 (bu çalışma)	1 hasta (Ashikov et al. 2018)	1 hasta (Ashikov et al. 2018)	1 hasta (Ashikov et al. 2018)	1 hasta (Ashikov et al. 2018)	6 hasta* (Dubail et al. 2018)	1 hasta (Laugel- Haushalter et al. 2019)
Varyant (NM_001029998)	c.335G>A (p.Gly112 Asp)	c.722- 16A>G/ c.335G>A (p.Gly112 Asp)	c.722- 16A>G/ c.335G>A (p.Gly112 Asp)	?**	?**	çeşitli	c.908C>T (p.Pro303 Leu)
Yaş/ cinsiyet	31/ E	31/ E	33/ K	24/ E	8/ E		7/ K
Boy (cm)	140 (-5,87 SD)	? (-7 SD)	? (-5.3 SD)	? (-3 SD)	? (-4 SD)	Kısa boy 6/6	106 (-3SD)
Entelektüel yetersizlik	-	+	+	+	+	N/A	-
İşitme kaybı	-	+	+	-	+	1/6	N/A
Ekstremiteler kısalığı	+	N/A	N/A	N/A	N/A	4/6	N/A
Metakarp kısalığı	+	+	N/A	N/A	N/A	2/6	+
Pektus deformitesi	+	-	-	+	-	-	N/A
Dar toraks	+	-	-	-	-	1/6	N/A
İntrauterin büyüme geriliği	+	N/A	N/A	N/A	N/A	6/6	+
Amelogenesis imperfekta	+? ^a	+	+	+	+	6/6	+
Skolyoz/kifosko- lyoz	+	+	+	+	-	6/6	+
Vertebra anomalileri	N/A	N/A	N/A	+	+	4/6	+
Osteoporoz	+	-	+	-	-	N/A	N/A

Multipl eklem çıkıkları/ eklemlerde hipermobilité	-	-	-	+	-	6/6	-
İleri kemik yaşı	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	6/6	+
Mandibular hipoplazi	+	-	+	-	-	N/A	N/A
Mikrognati/ retrognati	+	-	+	-	+	6/6	+
Genu valgum	-	+	+	-	-	2/6	+
Epizfizyel/meta fizyel anomaliler	N/A	N/A	N/A	N/A	-	3/6	-

*Bulguların kaç hastada olduğu yazılmıştır. ** herhangi bir varyant saptanmamış olup *SLC10A7* mRNA'nın tamamen yokluğu gösterilmiştir. ^a diş restorasyonu nedeniyle kesin tanı konulamamıştır. N/A: bilinmiyor

5.1.6 Grup 7: Proteoglikan kor proteinleri hastalıkları

Bu grupta perlecan proteinini kodlayan *HSPG2* geninde homozigot olası patojen varyantı saptanan bir hasta (H10) bulunmaktadır. *HSPG2* geni Silverman-Handmaker tipi Dissegmental displazi ve Schwartz-Jampel sendromu ile ilişkilendirilmiştir (168). H10'da homozigot olarak saptanan *HSPG2*: NM_005529.7:c.4948T>G (p.Cys1650Gly) varyantı ClinVar'da veya literatürde daha önce bildirilmemiştir (117, 126, 127). Perlecan proteini 5 domainden (I-V) oluşmaktadır. Domain III, 1172 amino asit uzunluğunda olup laminin zincirlerinin kısa kollarındaki sisteinden zengin tekrar bölgelerine benzerlik göstermektedir (169). Hastada saptanan varyant, domain III içinde bulunan *laminin-EGF like 11* domaininde yer almaktadır (123). Literatürde bir çalışmada *laminin-EGF like* domainde 29 amino asitin delesyon ile 39. ekzonun atlanmasına neden olduğu ileri sürülen bir splicing varyantı (c.4958+3A>T) bildirilmiş ve bu varyant ClinVar'da

olası patojen olarak yorumlanmıştır (170). Başka bir çalışmada *laminin-EGF like* domainde yer alan ve H10'da olduğu gibi sistein amino asit değişimine neden olan p.Cys1532Tyr varyantı Schwartz-Jampel sendromu olan bir hastada bildirilmiştir (171). Yine aynı yayında domain III'te yer alan farklı amino asit değişimleri olan hastalar tanımlanmıştır (171). Tablo 62'te Stum et al. 2006, yayınındaki *HSPG2* geninde varyant saptanmış hastaların klinik bulguları özetlenmiştir (171). Tablo, varyant tipine (*missense, truncating, splicing*) ve missense varyantlar için domainlerine göre ayrılmıştır. Hastaların tamamına yakınında belirleyici yüz bulguları olan blefarofimozis ve büzülmüş dudaklar izlenmiştir. Yine bütün hastalarda kaslarda katılık bulgusu izlenmiştir. Missense ve truncating varyantlar kıyaslandığında belirgin bir fenotipik farklılık izlenmemiştir. İskelet sistemi bulguları içerisinde en sık görülen skolyoz bulgusu H10'da bulunmamaktadır. Bunun dışındaki iskelet sistemi bulgularının değerlendirilebileceği kemik survey incelemesi hastada yapılamamış olduğundan değerlendirilememiştir. Hastada üst ekstremitelerde muayene sırasındaki ölçümlerde mikromeli saptanmış olup eğriliğe bağlı olup olmadığı değerlendirilememiştir.

Tablo 62. *HSPG2* geninde varyant saptanmış hastaların klinik bulguları

	H10 (Bu çalışma)	7 hasta** (Stum et al. 2006)	2 hasta** (Stum et al. 2006)	26 hasta** (Stum et al. 2006)
Varyant*	missense	missense	missense	<i>truncating/splicing</i>
Domain	Domain III	Domain III	Domain IV	<i>çeşitli</i>
Boy kısalığı	+	4/7	2/2	25/26
Nöromotor gelişim geiliği	-	N/A	N/A	N/A
Kaslarda katılık	+	7/7	2/2	26/26
Blefarofimozis	+	7/7	2/2	25/26
Büzülmüş dudaklar	+	7/7	2/2	26/26
Gecikmiş kemik yaşı	-	N/A	N/A	N/A

Skolyoz	-	5/7	2/2	12/26
Cone-shaped chest	N/A	2/7	1/2	9/26
Uzun kemiklerde eğrilik	N/A	0/7	0/2	6/26
Eklem hareket kısıtlılığı	+	0/7	0/2	1/26
Mikromeli	+	N/A	N/A	N/A
Genu valgum	-	0/7	0/2	5/26
Pes planus	+	0/7	0/2	2/26
Epifizyel/metafizyel displazi	N/A	3/4	N/A	10/13
Platispondili	N/A	1/4	N/A	4/13

*bazı hastalarda missense varyantlar truncating bir varyant ile birleşik heterozigot olarak bulunmaktadır. **Bulguların kaç

hastada olduğu yazılmıştır. N/A: bilinmiyor

5.1.7. Grup 9: Multipl epifizyel displazi (MED) ve psödoakondroplazi

Bu grupta Stickler Sendromu tip 4 ile ilişkili *COL9A1* geninde homozigot patojen varyant saptanmış bir hasta (H11) bulunmaktadır. Stickler Sendromu %80-90 oranında *COL2A1* ve %10-20 oranında *COL11A1* genlerindeki monoallelilik varyantlar ile oluşmakta olup, *COL9A1* geni ilişkili Stickler Sendromu ile ilgili literatür bilgisi oldukça azdır (172). *COL9A1* geni, eklem kıkırdağında bulunan temel kollajenlerden biri olan tip IX kollajenin 3 alfa zincirinden birini ($\alpha 1$) kodlamaktadır (173). $\alpha 1$ zincirindeki eksikliğin, kollajen tip IX' un üç zincirinin hepsinin fonksiyonel olarak devre dışı kalmasına neden olduğu gösterilmiştir (174). H11'de homozigot olarak saptanan *COL9A1*: NM_001851.4:c.1852C>T (p.Arg618Ter) varyantı, 618. pozisyonadaki arjinin amino asidinin yerine stop kodonu gelmesi ile proteinin yaklaşık %33'ünün (618/922) kaybına neden olmaktadır ve NMD ile sonuçlanması öngörülmektedir. Bu varyant daha önce ClinVar'da 1 merkez tarafından patojen olarak bildirilmiş olup (ClinVar ID:

1378976), literatürde tanımlanmamıştır. Literatürdeki hastalarda şimdiye kadar toplam 3 yayında 2 farklı varyant bildirilmiştir. *COL9A1* geninde biallelik varyant saptanmış hastaların klinik bulguları tablo 63'te özetlenmiştir. *COL9A1* ilişkili Stickler sendromunda boy kısalığı, işitme kaybı, göz anomalileri, platispondili ve epifizyel dizplazi bulguları görülmektedir (175). Literatürdeki diğer hastalarla kıyaslandığında H11'in boyu normal sınırlar içerisinde kalmıştır. Bütün hastalarda işitme kaybı ile birlikte retinal ve/veya vitröz bulgular izlenmiştir. H11'de saptanan lomber düzeyde interpedinküler mesafede sakrale doğru daralma bulgusu literatürdeki diğer hastalarda bildirilmemiştir.

Tablo 63. *COL9A1* geninde biallelik varyant saptanmış hastaların klinik bulguları

	H11 (bu çalışma)	4 hasta (Van Camp et al. 2006)	2 hasta (Nikopoulos et al. 2011)	1 hasta (Nikopoulos et al. 2011)	1 hasta (Nixon et al. 2019)
Varyant (NM_001851.6)	c.1852C>T (p.Arg618Ter)	c.883C>T (p.Arg295Ter)	c.1519C>T, (p.Arg507Ter)	c.883C>T (p.Arg295Ter)	c.1519C>T, (p.Arg507Ter)
Boy kısalığı	119 cm (11p)	<3p	<3p 6p	3-10p	N/A
İşitme kaybı	+	4/4	2/2	+	+
Retinal hastalık	+	2/4	2/2	+	-
Vitröz anormallikler	N/A	4/4	2/2	-	+
Entelektüel yetersizlik	+ ^a	N/A	N/A	N/A	-
Maksiller hipoplazi	-	2/4	-	+	-
Metakarp kısalığı	-	-	-	+	-
Skolyoz	-	-	1/2	-	-
Eklem ağrısı	-	1/4	-	-	-
Eklemlerde hipermobilité	-	1/4	-	-	-
İnterpedinküler mesafede daralma	+	-	-	-	-
Epifizyel anormallikler	+	2/4	-	+	-
Kısa/geniş femur boynu	-	1/4	2/2	+	-

^a Sınırdan mental kapasite, N/A: bilinmiyor

5.1.8. Grup 11: Metafizyel displaziler

Bu grupta Schmid tip metafizyel kondrodisplazi ile ilişkili *COL10A1* geninde heterozigot olası patojen varyant saptanmış bir hasta (H12) bulunmaktadır. Ayrıca Shwachman-Diamond sendromu 2 ile ilişkili *EFL1* geninde homozigot olası patojen varyant saptanmış, aralarında akrabalık olan iki hasta (H13, H14) bulunmaktadır. Bu hastalıkların aynı grupta yer almasının nedeni her ikisinde de metafizyel displazi bulguları görülebilmesidir.

Tip X kollajen, 3 adet $\alpha 1$ zincirinden oluşan homotrimer non-fibriller bir kollajendir. *COL10A1* genindeki patojen varyantlar C terminalde bulunan 161 amino asitlik bir bölgeyi (520-680) içeren NC1 (non-collagenous) domaininde yoğunlaşmıştır. Bu domain, kollajen trimerin normal oluşumu için gerekli motifleri içerir (179, 180). H12’de saptanan *COL10A1*: NM_000493.4:c.1766T>C (p.Phe589Ser) varyantı NC1 domaininde yer almakta olup daha önce ClinVar’da veya literatürde bildirilmemiştir. Bununla birlikte literatürde bir yayında, aynı pozisyondaki fenilalanin amino asidinin farklı bir amino aside dönüşümüne neden olan c.1765T>A (p.Phe589Ile) varyantı Schmid tip metafizyel kondrodisplazi hastalarında patojen olarak bildirilmiştir (180). *COL10A1* geninde monoallelilik varyant saptanmış hastaların klinik bulguları tablo 64’te özetlenmiştir (181). Tabloda, literatürdeki hastalar varyantların türüne ve bulundukları domaine göre gruplandırılmıştır (181). Tanımlanmış hastalar karşılaştırıldığında varyantların büyük çoğunluğunun NC1 domaininde yoğunlaştığı görülmüştür. Aynı domaindeki missense ve truncating varyantlar arasında belirgin fenotipik farklılık izlenmemiştir. Tüm hastalara bakıldığında en sık bulgular boy kısalığı,

metafizyel/epifizyel displazi, uzun kemiklerde eğrilik ve koksa vara olarak saptanmıştır. Bu çalışmadaki hastanın bulguları literatürdeki hastalarla uyumlu olarak gözlenmiş olup NC1 domainindeki missense varyant saptanan hastalarla karşılaştırıldığında ek olarak vertebra posterior arkus füzyon defekti saptanmıştır.

Tablo 64. COL10A1 geninde monoallelilik varyant saptanmış hastaların klinik bulguları

	H12 (bu çalışma)	22 hasta*	21 hasta*	5 hasta*
Varyant türü	c.1766T>C (p.Phe589Ser)	missense	truncating	missense
Domain	NC1	NC1	NC1	NC1 dışı
Boy kısalığı	110 cm (-2,83 SD)	13/17	17/21	4/5
Kısa ekstremiteler	+	4/22	6/21	1/5
Paytak yürüyüş	+	8/17	9/21	1/5
Genu varum	-	8/22	8/21	-
Genu valgum	-	-	2/21	1/5
Metafizyel/epifizyel displazi	+	18/22	19/21	3/4
Uzun kemiklerde eğrilik	+	10/22	14/20	2/5
Koksa vara	+	13/22	14/20	2/5
Vertebral anomaliler	+	-	1/20	1/5
Lomber lordoz artışı	-	-	4/20	-

* Hasegawa et al, 2015; Bateman et al, 2004; Kong et al, 2019; McIntos et al, 1994; Alfares et al, 2018; Matsui et al, 2000; Bonaventure et al, 1995; Sawai et al, 1998; Wallis et al, 1994; Chan et al, 1995; Ma'kitie et al, 2005; Pokharel et al, 1995; Stratakis et al, 1996; Chen et al, 2020; Ikegawa et al, 1997; Noor ul Ain et al, 2017; Zhang et al, 2019; Park et al, 2015; Woelfle et al, 2011; Warman et al, 1993; Wu et al, 2021; M.Dharmavaram et al, 1994; Baric et al, 2000; Goyal et al, 2019; Hu et al, 2015; Zhu et al, 2011; Higuchi et al, 2016; Cammarata-Scalisi et al, 2019;

EFL1 geni Elongation factor-like GTPase 1 proteinini kodlamaktadır. *EFL1* proteini, SBDS (Shwachman-Bodian-Diamond syndrome protein) ile birlikte pre-60S ribozomal alt birimlerinden eIF6 (eukaryotic initiation factor 6) salınımında görev yapar. Bu durum 60S ribozomal alt birimlerinin geç sitoplazmik matürasyonu için oldukça önemlidir (183).

Aralarında akrabalık bulunan H13 ve H14'te homozigot olarak saptanan *EFL1*: NM_024580: c.277T>C (p.Ser93Pro) varyantı *EFL1* proteininin amino terminalinde bulunan GTP-binding domaininde (domain I) yer almaktadır (184). Bu varyant daha önce ClinVar'da veya literatürde bildirilmemiştir. Literatürde aynı domainde yer alan c.379A>G (p.Thr127Ala) missense varyantı bir hastada homozigot olarak bildirilmiştir (184). *EFL1* geninde biallelik varyant saptanmış hastaların klinik bulguları tablo 65'da özetlenmiştir. Aynı varyantı taşıyan H13 ve H14'ün bulguları karşılaştırıldığında H14'te belirgin boy kısalığı olmadığı ve iskelet sistemi bulgularının daha hafif olduğu görülmektedir. Bu durum aynı aile içinde de fenotipik heterojenite olabileceğini göstermektedir. Hastalarda en sık görülen bulgular boy kısalığı, nöromotor gerilik, metafizyel displazi ve kronik ishal bulgularıdır.

Tablo 65. *EFL1* geninde biallelik varyant saptanmış hastaların klinik bulguları

	H13 (bu çalışma)	H14 (bu çalışma)	1 hasta (Tan et al. 2018)	6 hasta (Stepensky et al. 2017)	3 hasta (Tan et al. 2019)
Varyant türü	c.277T>C (p.Ser93Pro)	c.277T>C (p.Ser93Pro)	c.379A>G (p.Thr127Ala)	(p.Arg1095Gln) (p.Met882Lys)	(p.Phe505Ser) (p.Arg754Ter) (p.Arg970His) (p.Cys883Gly)
Domain	GTP-binding	GTP-binding	GTP-binding	IV-V	II-IV
Boy kısalığı	88 cm (-2,77SD)	88 cm (14p)	-3,7 SD	-2,6 ile -4,8 SD	-2,6 ile -6 SD
Nöromotor gerilik	+	+	+	6/6	2/3*
Miyop	-	-	N/A	2/6	1/3
Diğer göz bulguları	+	+	N/A	-	-
İşitme kaybı	-	+	N/A	N/A	1/3
Kısa ekstremiteler	-	-	N/A	4/6	1/3
Brakidaktili	-	+	N/A	4/6	-
Metafizyel displazi	+	+	+	6/6	2/3
Kısa ve kalın femur boyunu	+	-	-	-	-
Asetabular düzensizlikler	+	-	+	-	-
Skolyoz	+	-	+	N/A	N/A
Kosta anomalileri	+	-	-	4/6	1/3
Vertebra anomalileri	-	-	+	N/A	1/3

Schmorl nodülleri	+	+	-	N/A	-
Sık enfeksiyon	+	+	+	1/6	1/3
Kronik ishal	+	+	-	5/6	3/3
Anemi	+	-	-	4/5	-
Trombositopeni	+	-	+	4/5	2/3
Nötropeni	-	+	-	4/5	3/3

*öğrenme güçlüğü, N/A: bilinmiyor

5.1.9. Grup 15: Mezomelik ve rizomezomelik displaziler

Bu grupta, otozomal resesif Robinow sendromu ile ilişkili *ROR2* geninde homozigot patojen varyantı saptanmış bir hasta (H15) ve *SHOX* geninde heterozigot klinik önemi belirsiz varyant saptanmış iki kardeş (H33, H34) bulunmaktadır.

ROR2 geni tirozin kinaz reseptörü benzeri *orphan* reseptör 2'yi kodlar. Bu protein, hücre yüzey reseptörlerinin alt ailesi olan ROR ailesine ait tip 1 transmembran protein ve reseptör tirozin kinazdır. Bu proteinin, kondrositlerin erken oluşumunda, kıkırdak ve büyüme plağı gelişiminde gerekli olabileceği düşünülmektedir. (187). H15'te homozigot olarak saptanan *ROR2*: NM_004560.4: c.355C>T (p.Arg119Ter) varyantı 119. pozisyonadaki arjinin amino asidinin yerine stop kodonu gelmesi ile proteinin yaklaşık %87'sinin (119/944) kaybına neden olmaktadır ve NMD ile sonuçlanması öngörülmektedir. Bu varyant daha önce ClinVar'da 3 merkez tarafından patojen olarak bildirilmiştir. Literatürde bir hastada başka bir missense varyant ile birleşik heterozigot olarak tanımlanmıştır (188). Başka bir hastada homozigot olarak bildirilmiştir (189). Bu varyant ekstrasellüler bölgede yer alan Ig-like domainde yer almaktadır (189). Literatürde şimdiye kadar

bildirilmiş varyantlar değerlendirildiğinde missense ve truncating varyant sayısı birbirine yakındır (23/20). Her domainde her varyant tipi bildirilmiş olup, varyantlar sıklıkla tirozin kinaz ve sisteinden zengin (cysteine rich) domainlerde yoğunlaşmıştır (189). *ROR2* geninde biallelik varyant saptanmış hastaların klinik bulguları tablo 66’de özetlenmiştir. Hastaların bulgularında büyük oranda farklılık olmadığı dikkat çekmiştir. Tüm hastalarda mezomelik boy kısalığı, brakidaktili, tipik yüz bulguları saptanmıştır.

Tablo 66. *ROR2* geninde biallelik varyant saptanmış hastaların klinik bulguları

	H15 (bu çalışma)	1 hasta (Tufan et al. 2005)	1 hasta (Tufan et al. 2005)	22 hasta (Lima et al. 2022)	3 hasta (Tamhankar et al. 2014)	3 hasta (Kirat et al. 2020)
Varyant	c.355C>T (p.Arg119Ter)	c.355C>T (p.Arg119Ter) /c.550C>T (p.Arg184Cys)	c.1937_1943 delACAAAGCT (p.Tyr646fs)	çeşitli	missense	truncating
Boy kısalığı	98 cm (-2,85 SD)	160 cm (< 3p)	155 cm (< 3p)	22/22	3/3	3/3
Mezomeli	+	+	+	22/22	3/3	3/3
Brakidaktili	+	+	+	22/22	3/3	1/3
Sindaktili	+	-	-	6/21	-	-
Kamptodaktili	+	-	-	4/21	-	-
Tırnak displazisi	+	+	+	8/21	-	3/3
Pektus ekskavatum	+	N/A	N/A	10/21	-	-
Kısa boyun	+	+	-	14/22	-	-
Vertebra anomalileri	+	+	+	19/22	3/3	2/3
Kosta füzyonu	+	+	-	19/22	1/3	2/3
Koksa valga	+	-	-	-	-	-
Skolyoz	-	+	-	15/22	1/3	1/3
Frontal belirginlik	+	+	+	22/22	3/3	-
Hipertelorizm	+	+	+	22/22	3/3	3/3
Kısa burun	+	+	+	22/22	3/3	2/3
Çadır şeklinde üst dudak	+	+	+	16/22	2/3	2/3
Gingiva hiperplazisi	+	-	-	17/22	3/3	1/3
Diş anomalileri	N/A	-	-	3/10	-	-
Genital anomaliler	N/A	+	+	14/22	3/3	1/1

N/A: bilinmiyor

SHOX genindeki patojen varyantların çoğunluğunu tüm geni veya regülatör bölgelerini içeren delesyonlar oluşturmaktadır. Bununla birlikte %10-20 oranında tek nükleotid varyantlar da saptanmaktadır (192). İki kız kardeş olan H33 ve H34'te heterozigot olarak saptanan *SHOX*: NM_000451.3: c.847del (p.Ala283ArgfsTer124?) varyantı son ekzonda bulunan 847. pozisyonundaki baz çiftinin delesyonu ile okuma çerçevesinin kaymasına neden olmaktadır. Bu durumun son 11 aminaisidin değişimi ile birlikte proteinin 113 aminoasit daha uzamasına neden olması beklenmektedir. Proteinin C-terminal ucunda bulunan OAR domaininde yer almakla birlikte bu domain patojen varyantların yoğunlaştığı bir bölge değildir (123). Bu varyant ClinVar'da veya literatürde daha önce bildirilmemiştir (117, 126, 1279). H33 ve H34'te rizomezomelik boy kısalığı olması nedeniyle klinik önemi belirsiz bu varyant çalışmaya dahil edilmiştir. Klasik Leri-Weill diskondrositoz (LWD) klinik triadında bulunan boy kısalığı, mezomeli ve Madelung deformitesi bulgularından Madelung deformitesi bu hastalarda saptanmamıştır. *SHOX* eksikliği hastalıkları, mezomeli ve Madelung deformitesi olmaksızın boy kısalığı görülebilen hafif fenotipten LWD'ye kadar değişebilen bir spektrumda olmaktadır (192). Literatürdeki hasta serilerinde Madelung deformitesi %74 (PMID: 11739418) ve %53 (PMID: 16227037) oranlarında saptanmış olup erkek hastalarda daha az sıklıkta görülmekle birlikte saptanmamış kız hastalar da bulunmaktadır (193, 194). Rizomezomelik boy kısalığına ek olarak H34'ün kemik survey incelemesinde vertebra korpuslarında yükseklik kaybı ve sivrileşme bulguları saptanmıştır. *SHOX* eksikliği olan hastalarda skolyoz görülebilmekle birlikte vertebra anomalileri literatürde daha öncede bildirilmemiştir. Bu bilgiler göz

önünde bulundurulduğunda H33 ve H34'ün bulguları LWD ile uyumlu olarak değerlendirilebileceği gibi, varyantın klinik önemi belirsiz olması nedeniyle CES analizinde saptanamamış olan farklı bir genetik etyoloji ihtimali dışlanamamıştır.

5.1.10. Grup 17: Akromelik displaziler

Bu grupta *FBN1* geninde heterozigot olası patojen varyant saptanmış bir hasta (H16) bulunmaktadır. Ayrıca *GNAS* geninde heterozigot olası patojen varyant saptanmış bir hasta (H17) ve heterozigot klinik önemi belirsiz varyant saptanmış iki kardeş (H35, H36) bulunmaktadır.

FBN1 geni ile ilişkili geleofizik displazi (GD), akromikrik displazi (AD) ve Weill-Marchesani sendromu (WMS) nozolojide akromelik displaziler grubunda dahil edilmiştir (5). H16'da heterozigot olarak saptanan c.5285G>A p.(Gly1762Asp) missense varyantı daha önce ClinVar'da veya literatürde bildirilmemiştir (117, 126, 127). Aynı pozisyondaki glisin amino asidinin yerini farklı bir amino asidin aldığı c.5285G>T (p.Gly1762Val) varyantı literatürde bildirilmemiş olmakla birlikte ClinVar'da 1 merkez tarafından olası patojen olarak bildirilmiştir (ClinVar ID: 392910) (117). Yine aynı pozisyondaki glisin amino asidinin yerini serinin aldığı c.5284G>A (p.Gly1762Ser) varyantı literatürde birçok hastada tanımlanmış olup, çoğunlukla GD ile ilişkilendirilmiştir (195, 196). Bununla birlikte klinik bulguları GD veya AD'ye tam uymayan hastalar da bildirilmiştir (197). Literatürde GD, AD ve WMS hastalıkları ile ilişkili patojen

varyantların FBN1 proteininin TB5 (TGFB-binding protein-like domain 5) domaininde yer aldığı bildirilmiştir (195, 198, 199). Gly1762 amino asidi TB5 domaininde yer almaktadır (195). H16’da saptanan c.5285G>A p.(Gly1762Asp) varyantı gibi TB5 domainindeki missense varyantlar her üç hastalık için de bildirilmiş olup genotip-fenotip ayrımı bu şekilde yapılamamıştır. Bu hastalıklar ortak bulgular göstermekle birlikte literatürde *FBN1* ilişkili WMS olan hastaların büyük çoğunluğunda lens anomalileri bildirilmiştir (198, 200-202). H16’nın göz muayenesi normal saptanmıştır. Ayrıca *FBN1* ilişkili GD hastalarında *de novo* patojen varyantlar bildirilmiş olup (199) H16’nın babasında ve aynı bulguları olan kardeşinde de aynı varyant saptanmıştır. Hastanın babasıyla ilgili yeterli klinik bilgi bulunmamaktadır. Tablo 67’de H16’nın bulguları ile GD, AD ve WMS bulguları OMIM’deki klinik özet tablosundan faydalanılarak karşılaştırılmıştır (23). Bu karşılaştırma göz önünde bulundurulduğunda hastanın bulgularının FBN1 ilişkili farklı hastalıklar arası bir spektrumda bulunduğu düşünülmüştür. Hastanın kemik survey incelemesi normal saptanmış olmakla birlikte görüntülemelerin yetersiz olması nedeniyle tekrarı önerilmiş olup yeniden değerlendirilememiştir.

Tablo 67. GD, AD ve WMS klinik bulguları

	H16	AD	GD	WMS
Boy kısalığı	+	+	+	+
Yuvarlak yüz	-	+		
Dolgun yanaklar	+		+	
Uzun filtrum	+	+	+	
“Mutlu” yüz	-		+	
Maksiller hipoplazi	-			+
Uzun kirpikler	+	+		
Hipertelorizm	-		+	
Göz anomalileri	-			+
Bulböz burun	+	+		
Antevertre nostril	+	+		

Kısa burun	-		+	
Basık burun köprüsü	-			+
Küçük ağız	-	+		
Kalın dudaklar	-	+		
İnce üst dudak	+		+	
Diş anomalileri	-			+
Kalp anomalileri	-		+	+
Solunum yetmezliği	-		+	
Geniş kostalar	N/A			+
Hepatomegali	-		+	
Gecikmiş kemik yaşı	+	+	+	
Eklemler sertliği	+		+	+
Vertebra anomalileri	N/A	+	+	+
Koni şeklinde epifizler	N/A	+	+	
Uzun kemiklerde kısalık	+	+	+	
Kısa eller	+	+	+	
Geniş eller				+
Brakidaktili	+	+		+
Kısa ayaklar	-	+	+	
Kalın cilt	-	+	+	+
Boğuk ses	-	+		

N/A: bilinmiyor

GNAS inaktivasyonu hastalıkları arasında psödohipoparatiroidizm la, Ib ve Ic (PHP-Ia, -Ib, -Ic), psödopsödohipoparatiroidizm (PPHP), progresif osseöz heteroplazi (POH) ve osteoma cutis (OC) yer almaktadır. İnaktive *GNAS* allelinin hangi ebeveynden kalıtıldığına göre fenotip değişmektedir (203). Bu çalışmada H17’de heterozigot olası patojen *GNAS*: NM_000516.5: c.125G>T (p.Arg42Leu) varyantı saptanmıştır. Bu varyant daha önce literatürde PHP Ia fenotipi olan bir hastada bildirilmiştir (204). Ayrıca 42. pozisyonundaki arjinin amino asidinin yerine farklı amino asitlerin geldiği c.124C>T (p.Arg42Cys), c.125G>A (p.Arg42His) ve c.124C>A (p.Arg42Ser) varyantları patojen olarak bildirilmiştir (204-210). Bu varyant 1. ekzonda bulunmaktadır. Birinci ekzon patojen varyantların en sık

görüldüğü ekzondur. Yalnızca Gs α proteinini kodlayan tek ekzon olduğu göz önünde bulundurulduğunda, PHP-PPHP patolojisinde Gs α protein eksikliğinin primer rolü olduğu düşünülmektedir (211). Ebeveyn analizi yapılamaması nedeniyle fenotip sınıflandırması hastanın klinik bulguları göz önünde bulundurularak yapılmıştır. Hastada AHO (Albright hereditör osteodistrofi) fenotipi bulunmaktadır. Dokuz yaşında bakılan parathormon (PTH) değeri normal sınırlarda iken 11 yaşındaki ölçümde yüksek saptanmıştır. Bununla birlikte kalsiyum ve fosfor değerleri normal sınırlardadır. Hastada tiroit stimulan hormon (TSH) direnci bulunmamaktadır. Hastada henüz hormon direncinin net olarak izlenmemesi nedeniyle PPHP ile uyumlu olduğu düşünülmüş olmakla birlikte ilerleyen yaşlarda hormon direnci gelişebileceğinden PHP tanısı da dışlanmamıştır.

H35 ve H36'da saptanan klinik önemi belirsiz *GNAS*: NM_000516.5: c.1039-3C>G varyantı ClinVar'da veya literatürde daha önce bildirilmemiştir. Birbiriyle kardeş olan hastaların annesinde de boy kısalığı ve 4. metakarp kısalığı bulguları olup aynı varyant saptanmıştır. Maternal kalıtım nedeniyle hastalarda PHP fenotipi beklenmektedir. Hastalarda AHO fenotipi bulunmaktadır. Hastaların PTH değerleri yüksek saptanmış olup kalsiyum ve fosfor düzeyleri normaldir. PHP'de endokrin bulgular zamanla gelişebilmektedir. Ortalama tanı yaşı 7 yaş olmakla birlikte hafif bulguları olan hastalarda 30'lu yaşlara kadar endokrin bulgular görülmeyebilir (203). Hastaların yaşları 9 ve 13 olduğu için henüz hormon direnci bulgularının başlamamış olabileceği düşünülmüştür. Ancak varyantın klinik önemi belirsiz olduğundan PHP kesin tanı değildir ve hastaların klinik bulguları ile ilişkili CES analizinde saptanamayan başka bir genetik etyoloji dışlanamamıştır.

Elli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada *GNAS* geninde varyantı saptanan 49 hastanın klinik bulguları ile bu çalışmadaki hastaların karşılaştırması tablo 68’da özetlenmiştir (211). Kırk dokuz hastadan PTH direnci olmayan 5 hastanın ikisinde *de novo* varyant saptandığı, diğer 3 hastanın ebeveyn analizi bilinmediği belirtilmiştir. Bu çalışmada iki hastadaki varyantların kalıtımı paternal olduğu halde hormon direnci bildirilmiş ve PHP Ia olarak sınıflandırılmıştır (211).

Tablo 68. *GNAS* geninde varyant saptanmış hastaların klinik bulguları

	H17 (bu çalışma)	H35 (bu çalışma)	H36 (bu çalışma)	49 hasta (Elli et al. 2013)
Yaş	9 yaş	9 yaş	13 yaş	0-20 yaş
Ebeveyn kalıtımı	N/A	maternal	maternal	maternal (15) paternal (2) <i>de novo</i> (9)
Boy kısalığı	+	+	+	20/49
4-5 metakarp kısalığı	+	+	+	41/49
Obezite	-**	+	-	27/49
Yuvarlak yüz	+	+	+	35/49
Entelektüel yetersizlik	-	+***	+***	23/49
Ektopik ossifikasyon	-	-	N/A	23/49
PTH direnci	+/- ^a	+/- ^a	+/- ^a	44/49
TSH direnci	-	-	-	39/49

* orantısız boy kısalığı **abdominal yağlanma mevcut, *** hafif nöromotor gelişim geriliği, ^a PTH yüksek, kalsiyum ve fosfor normal
N/A: bilinmiyor

5.1.11. Grup 21: Primordial ileri derecede boy kısalığı (dwarfism) ve ince kemik displazisi

Bu grupta *CCDC8* geninde homozigot olası patojen varyant saptanmış ve 3-M sendromu 3 ile ilişkilendirilmiş bir hasta (H18) bulunmaktadır. 3-M sendromu

en sık *CUL7* ve ikinci sıklıkla *OBSL1* genindeki biallelik patojen varyantlarla oluşmaktadır. Bununla birlikte hastaların %5'inden daha azında *CCDC8* geninde biallelik patojen varyantlar bildirilmiştir (212). *CCDC8* geninin *CUL7* ve *OBSL1* ile aynı yolda görev alarak büyümeyi kontrol ettiği öne sürülmüştür (213). Bu gende bildirilen patojen varyantların hepsi prematür terminasyon kodonuna neden olmakla birlikte genin tek ekzonu olması nedeniyle NMD'ye gitmediği ön görülmektedir. Bu gendeki truncating varyantların kısalmış protein oluşumuna ve bunu takiben protein fonksiyonunun kaybına neden olduğu öne sürülmüştür (213). H18'de saptanan *CCDC8*: NM_032040.5: c.84_85delTA (p.Lys29AlafsTer118) varyantı okuma çerçevesinde kaymaya neden olarak 147. pozisyonda prematür terminasyon kodonu oluşmasına neden olmakta ve proteinin yaklaşık %72'sinin (147/539) kaybıyla sonuçlanmaktadır. Literatürdeki diğer varyantlar gibi fonksiyon kaybına neden olması beklenen bu varyant daha önce ClinVar'da veya literatürde bildirilmemiştir (117, 216, 217). *CCDC8* geninde biallelik truncating varyant saptanmış hastaların klinik bulguları tablo 69'te özetlenmiştir. Literatürde az sayıda hasta bulunmaktadır. Hastaların tamamında boy kısalığı bildirilmiş olup çoğunlukla -3 SD'nin altındadır. Hastaların tamamına yakınında düşük doğum ağırlığı bildirilmiştir. Bu bulgularla H18 literatürdeki hastalarla uyumludur. Tipik yüz bulguları H18'de daha hafif olarak izlenmiştir. Hastanın kemik survey incelemesi olmadığından ince kemik ve vertebra anomalileri açısından değerlendirilememiştir. H18'de ek olarak primer amenore bulgusu bulunmaktadır. Hastanın periferik kandan kromozom analizi normal saptanmıştır. 3-M sendromunun diğer tiplerinde erkek hastalarda hipogonadizm görülebilmektedir. Tip 3 için az sayıda hasta

bildirilmiş olup, hipogonadizm ya da primer amenore belirtilmemiştir. Literatürde bir hastanın 11 yaşında Tanner evre 2 meme gelişimi ile pubertesinin başladığı ve gonadal yetmezliğin olmadığı bildirilmiştir (214). Ancak tip 3'te bildirilen kız hastaların büyük çoğunluğu ergenlik öncesi yaş grubunda olduğundan *CCDC8* mutasyonları ile primer amenore ilişkisi net olarak bilinmemektedir. H18'e CES analizi yapılmış olup primer amenore ile ilişkili olabilecek patojen/olası patojen varyant saptanmamıştır. CES analizinde saptanamayan farklı bir genetik etyoloji ihtimali dışlanamamaktadır.

Tablo 69. *CCDC8* geninde biallelik truncating varyant saptanmış hastaların klinik bulguları

	H18 (bu çalışma)	6 hasta (Hanson et al. 2011)	3 hasta (Al-Dosari et al. 2012)	2 hasta (Liao et al. 2017)
Boy (SD)	135cm (-4,25 SD)	-3 ile -6,7 SD	-4 ile -6,1 SD	-2,2 ve -2,7 SD
Düşük doğum ağırlığı	+	6/6	2/2	1/2
Üçgen yüz	+*	4/6	3/3	1/2
Frontal belirginlik	-	5/6	N/A	2/2
Geniş alın	+	N/A	3/3	-
Bulböz burun ucu	-	2/6	3/3	2/2
Anteverte nostril	-	3/6	3/3	2/2
Orta yüz hipoplazisi	+*	3/6	3/3	1/2
Kalın dudaklar	+	2/6	3/3	2/2
Belirgin kulaklar	-	3/6	-	-
Kısa boyun	-	3/6	N/A	N/A
Uzun vertebra gövdesi	N/A	2/6	3/3	-
İnce uzun kemikler	N/A	2/6	3/3	1/2
Kare omuzlar (square shoulders)	+	3/6	N/A	N/A

Kısa toraks	N/A	6/6	N/A	N/A
Hiperlordoz	-	2/6	3/3	1/2
Pektus ekskavatum	-	-	N/A	2/2
Eklem hipermobilitesi	-	1/6	1/3	2/2
5.parmakta klinodaktili	-	1/6	-	1/2
Belirgin topuklar	++	6/6	-	2/2
Geniş ayaklar	+	N/A	N/A	N/A
Ayakta brakidaktili	+	N/A	N/A	N/A
Metakarp kısalığı	++	N/A	N/A	N/A
Gelişimsel kalça displazisi	-	2/6	N/A	N/A
Dar pelvis	N/A	N/A	3/3	N/A

*hafif bulgular N/A: bilinmiyor

5.1.12. Grup 23: Kondrodisplazi punktata (CDP)

Bu grupta Keutel sendromu ile ilişkili *MGP* geninde homozigot olası patojen varyant saptanmış bir hasta bulunmaktadır. *MGP* geninin kodladığı matrix gla protein (*MGP*), doku kalsifikasyonunu inhibe eden bir ekstrasellüler matriks proteinidir (216). H19’da homozigot olarak saptanan *MGP*: NM_000900.5: c.43del (p.Val15Ter) varyantı 43. pozisyondaki baz çiftinin delesyonu sonucu prematür terminasyon kodonu oluşumuna neden olmakta ve NMD ile sonuçlanması beklenmektedir. H19 ve üç kız kardeşi daha önce literatürde bildirilmiştir (217-219). *MGP* geninde biallelik varyant saptanmış hastaların klinik bulguları tablo 70’de özetlenmiştir (216).

Tablo 70. MGP geninde biallelik varyant saptanmış hastaların klinik bulguları

	4 hasta (H19 ve 3 kardeşi) Munroe et al. (1999) Khosroshahi et al. (2014)	15 hasta*
Varyant	c.43del (p.Val15Ter)	truncating diğer
Boy kısalığı	1/4	5/12
Kıkırdak kalsifikasyonu	4/4	13/13
Brakitel falanji	4/4	12/13
Yüz bulguları**	4/4	11/13
Periferik pulmoner stenoz	4/4	10/13
Cilt lezyonları	4/4	3/15?
Entelektüel yetersizlik	-	2/9
İşitme kaybı	4/4	7/10
Solunum problemleri	4/4	7/10
Nöbetler	-	5/8
Hipertansiyon	4/4	N/A

* Munroe et al. 1999, Tüysüz et al. 2015, Hur et al. 2005, Bosemani et al. 2014, Acar et al. 2010, Weaver et al. 2014, Cranenburg et al. 2011, Bayramoğlu and Saritemur. 2016, Perrone et al. 2018

** Uzun yüz, derin filtrum, orta yüz hipoplazisi, hipoplastik ala nasi, büyük kulaklar bulgularından bir veya birkaçı

N/A: bilinmiyor

5.1.13. Grup 24: Osteopetrozis ve ilişkili osteoklast hastalıkları

Bu grupta *CLCN7* geninde homozigot olası patojen varyant saptanmış bir hasta (H20) bulunmaktadır. *CLCN7* ilişkili osteopetrozis osteoklast disfonksiyonu sonucu oluşur. *Ruffled* membran yalnızca osteoklastlarda bulunan ve asit salgılayan bir yapıdır. *CLCN7* geni bu membranda bulunan ClC-7 klor kanalını kodlar. *CLCN7* ilişkili osteopetrozis 3 fenotipten oluşan bir spektrumu içermektedir: infantil ölümcül otozomal resesif osteopetrozis (ARO), otozomal resesif veya dominant kalıtımı olabilen orta dereceli (intermediate) osteopetrozis (IAO) ve otozomal dominant osteopetrozis tip II (220). H20'in bulgularının doğuştan olması,

infantil dönemde ölümcül olması ve varyantın homozigot saptanması nedeniyle ARO ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

H20’de saptanan CLCN7: NM_001287.6: c.1576C>T (p.Arg526Trp) varyantı daha önce literatürde ARO fenotipi olan 4 hastada bildirilmiştir (221-223). Bu varyant mutant proteinin endoplazmik retikulumda retansiyonuna neden olarak asit salgılanmasını bozmaktadır (224). *CLCN7* geninde biallelik varyant saptanmış hastaların klinik bulguları tablo 71’de özetlenmiştir.

Tablo 71. *CLCN7* geninde biallelik varyant saptanmış hastaların klinik bulguları

	H20 (bu çalışma)	1 hasta Odaman Al et al. (2021)	14 hasta Pangrazio et al. (2009)	8 hasta Frattini et al. (2003)
Varyant	c.1576C>T (p.Arg526Trp)	c.1576C>T (p.Arg526Trp)	missense/truncating	missense/truncating
Başlangıç yaşı	yenidoğan	yenidoğan	İlk 1 yıl içinde	İlk 2 yıl içinde
Doğum kilosu/ boyu (persantil)	(10-50p)/ (3p)	(10-50p)/ (50-90p)	N/A	N/A
Erken yaşta ölüm	3 ay 12 günlükken ex	10 aylıkken ex	11/14	4/8
Jeneralize osteoskleroz	+	+	3/3	8/8
Kemik kırıkları	-	-	4/13	3/7
Kelebek vertebra	+	-	N/A	N/A
Hipokalsemi	+	+	N/A	N/A
Anemi	+	+	12/13	8/8
Trombositopeni	+	+	N/A	8/8
Görme bozukluğu	+	+	11/12	7/7
Merkezi sinir sistemi tutulumu	+	+	13/14	6/8
İşitme kaybı	N/A	+	3/12	N/A
Hepatosplenomegali	+	+	1/1	8/8

*EEG bozukluğu, **splenomegali” N/A: bilinmiyor

5.1.14. Grup 26: Osteogenezis imperfekta (OI) ve kırılğan kemik

Osteogenezis imperfekta (OI), birçok farklı gendeki patojen varyantlara bağlı olarak oluşabilen oldukça heterojen bir grup hastalıktır. Sıklıkla tip I kollajeni kodlayan *COL1A1* ve *COL1A2* genlerinden kaynaklanmakla birlikte kollajen sentezi yollarında veya osteoblast farklılaşması ve kemik mineralizasyonunda görev alan farklı genlerle de ilişkilendirilmiştir (225). Bu çalışmada *COL1A2* geninde heterozigot olası patojen, *SERPINF1* geninde homozigot olası patojen ve *TMEM38B* geninde homozigot patojen varyant saptanmış birer hasta (H21, H22, H23) bulunmaktadır.

COL1A1 ve *COL1A2* ilişkili OI genotip-fenotip korelasyonuna bakıldığında fonksiyon kaybettirici varyantlar sıklıkla hafif fenotiple ilişkilendirilmiştir (226). Bununla birlikte glisin amino asit değişimlerinin de yaklaşık %9’unda hafif fenotip izlenebilmektedir. $\alpha 1(I)$ zincirindeki üçlü heliks domainindeki glisin değişimleri $\alpha 2(I)$ zincirine kıyasla ölümcül form ile daha sık ilişkilendirilmiştir (227). $\alpha 2(I)$ zincirinde glisin yerine en sık gelen amino asit değişimleri serin (%44), aspartik asit ve valindir. Serin değişimi yüklü amino asitlere kıyasla ölümcül olmayan form ile daha çok ilişkilendirilmiştir (227).

H21’de saptanan *COL1A2*: NM_000089.4: c.2521G>A (p.Gly841Ser) varyantı daha önce literatürde OI hastalarında bildirilmiştir (228). Bu yayında bu varyant ağır ilerleyici OI fenotipi olan iki kardeşte homozigot olarak bildirilmiştir. Bu hastalarda ektremite ve vertebra anomalileri, boy kısalığı, mavi sklera ve erken yaşta başlayan kırıklar tanımlanmıştır. Anne, baba ve heterozigot olan diğer iki

kardeşte ise hafif boy kısalığı, hafif mavi sklera, osteopeni ve eklem ağrıları gibi hafif fenotip izlenmiştir. Yalnızca babada travma sonrası kırık öyküsü bulunmaktadır (228). H21’de 62 yaşında başlayan kemik kırıkları, mavi-gri sklera, boy kısalığı (150 cm) ve osteopeni bulguları hafif tip OI ile uyumlu bulunmuştur. Hastada muayenede sararmış ve kırık dişler izlenmiş olmakla birlikte dentinogenesis imperfekta tanısı net değildir. Muayenede tibial yaylanma izlenmemiş olup hastanın kemik survey görüntülemesi bulunmamaktadır. Hastanın bulguları literatürde tanımlanan hafif tip OI ile uyumlu bulunmuştur (226).

SERPINF1 genindeki biallelik fonksiyon kaybı varyantları OI tip VI ile ilişkilendirilmiştir. *SERPINF1* geni PEDF (pigment-epithelium derived factor) proteinini kodlar. Bu protein kollajen ve glikozaminoglikanlar gibi ekstrasellüler matriks proteinlerine bağlanır ve anjiyogenez, adipogenez ve kemik oluşumu gibi biyolojik süreçlerde görev alır. Ayrıca kemik matriksin mineralizasyonunda da görevli olduğu düşünülmektedir (229). H22’de homozigot olarak saptanan saptanan *SERPINF1*: NM_002615.7: c.271_279dup (p.Ala91_Ser93dup) varyantı daha önce literatürde birçok hastada bildirilmiştir (229-233). Bu varyantın osteoblastlarda tip I kollajen birikimini ve mineralizasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Mutant PEDF proteininin osteoblast farklılaşmasını veya fonksiyonunu engellediği düşünülmektedir (229). *SERPINF1* geninde biallelik varyant saptanmış hastaların klinik bulguları tablo 72’te özetlenmiştir (234).

Tablo 72. *SERPINF1* geninde biallelik varyant saptanmış hastaların klinik bulguları

	H22 (bu çalışma)	1 hasta Tucker et al. (2012)	4 hasta Caparrós- Martin et al. (2013)	4 hasta Becker et al. (2011)	9 hasta Rauch et al. (2012)/Glorieux et al. (2002)
Varyant	c.271_279dup (p.Ala91_Ser93 dup)	c.271_279dup (p.Ala91_Ser93dup)	truncating	truncating	c.271_279dup (p.Ala91_Ser93dup) ve diğer truncating
Kırık başlangıç yaşı	12 ay	11 ay	4-6 ay	4-6 ay	4-18 ay
Dentinogenezis imperfekta	N/A	N/A	1/4	-	-
Mavi/gri sklera	N/A	N/A	3/4	4/4	-
Normal zeka	+	+	4/4	4/4	N/A
İşitme kaybı	N/A	-	-	-	N/A
Eklemlerde hipermobilite	+	N/A	3/4	-	2/8
Wormian kemikler	-	N/A	3/4	N/A	0/7
Vertebral kırıklar	-*	-	2/2	4/4	7/7
Ekstremitte kırıkları	+	+	1/1	4/4	6/6
Uzun kemiklerde yaylanma	-	N/A	4/4	4/4	5/5
Osteopeni	+	N/A	N/A	N/A	N/A
<i>Popcorn</i> kalsifikasyon	-**	N/A	2/3	N/A	N/A

*korpus yüksekliklerinde azalma, ** sol femur distal metafizinde skleroz artışı, -:yok, N/A:bilinmiyor

TMEM38B genindeki biallelik patojen varyantlar OI tip XIV ile ilişkilendirilmiştir. *TMEM38B* geni endoplazmik retikulum (ER) membranında bulunan monovalent bir katyon kanalı olan TRIC-B (trimeric intracellular cation-selective channel B) proteinini kodlamaktadır (235). Bu proteinin yokluğu osteoblast ve fibroblast hücrelerinde ER’de kalsiyum akışını değiştirerek kollajen sentezi ve sekresyonunu engellemektedir. Daha ileri çalışmalarda *TMEM38B*/TRIC-B proteininin osteoblast farklılaşmasında, hücre-hücre adezyon süreçlerinde, hücre proliferasyonunda, hücre döngüsünde ve mitokondriyal işlevlerde görev aldığı gösterilmiştir (236). H23’te homozigot olarak saptanan 2.

ekzonda yer alan *TMEM38B*: NM_018112.3: c.240_247dup (p.Ile83ThrfsTer21) varyantı okuma çerçevesinde kaymaya neden olarak proteinde erken sonlanmaya neden olmakta ve NMD'ye neden olması ön görülmektedir. Bu varyant daha önce literatürde bildirilmemiştir. *TMEM38B* geninde biallelik varyant saptanmış hastaların klinik bulguları tablo 73'te özetlenmiştir. OI'da deformitelere bağlı motor gelişim geriliği dışında nöromotor gelişimin normal olması beklenir. H23'ün Denver testinde yaşitlarına göre gelişiminin geri olduğu saptanmıştır. Literatürde 2 hastada konuşma ve dil gelişiminde gerilik bildirilmiştir (237). Yapılan WES analizinde gelişim geriliği ile ilgili farklı genlerde klinik önemi belirsiz varyantlar saptanmıştır. Hastadaki gelişim geriliği *TMEM38B* veya diğer genlerdeki varyantlar ile ilişkili olabileceği gibi WES analizi ile saptanamayan farklı bir genetik etiyoloji dışlanamamıştır. Ek olarak, H23'te tekrarlayan enfeksiyon yatkınlığı, uyku apnesi, hipotiroidi ve umbilikal herni bulguları mevcuttur. Enfeksiyon yatkınlığı ile ilişkili *IL6ST* geninde klinik önemi belirsiz bir varyant saptanmıştır. Bu bulguların da WES analizi ile saptanamayan farklı bir genetik etiyoloji ile ilişkili olma ihtimali dışlanamamaktadır.

Tablo 73. *TMEM38B* geninde biallelik varyant saptanmış hastaların klinik bulguları

	H23 (bu çalışma)	3 hasta Shaheen et al. (2012)	3 hasta F Lv et al. (2016)	8 hasta Webb et al. (2017)	1 hasta Rubinato et al. (2014)
Varyant (NM_018112)	c.240_247dup (p.Ile83ThrfsTer21)	Ekzon 4 delesyonu	c.507G>A (p.Trp169Ter)	c.507G>A (p.Trp169Ter) ekzon 1-2 delesyonu c.63dup (p.Asp22Ter)	35 kb delesyon (ekzon 1- 2)
Kırık başlangıç yaşı	3 yaş	prenatal-6 yaş	8 gün-1.6 yaş	2,5 ay- 2 yaş	doğumda
Antenatal dönemde ekstremitte deformitesi	+	N/A	N/A	2/8	N/A
Boy kısalığı	83 cm (-2,47SD)	N/A	3/3	2/8	-
Dentinogenezis imperfekta	N/A	-	-	N/A	-

Mavi/gri sklera	+	-	1/3	4/8	-
Nöromotor gelişim geriliği	+	N/A	-	4/8*	-
İşitme kaybı	+	-	-	2/8	+
Eklemlerde hipermobilité	N/A	N/A	-	N/A	-
Wormian kemikler	-	N/A	-	1/8	N/A
Ekstremitelerde multipl kırıklar	+	3/3	3/3	+	+
Uzun kemiklerde yaylanma	+	1/1	1/3	2/2	-
Osteopeni/osteoporoz	+	3/3	3/3	8/8	+

N/A: bilinmiyor, 2 hastada yalnızca motor gerilik

5.1.15. Grup 34: Kraniosinostozis görülebilen sendromlar

Bu grupta *FGFR2* geninde patojen varyantı olan 2 hasta, *FGFR3* geninde patojen varyantı saptanmış 1 hasta, *TWIST1* olası patojen varyantı saptanmış 1 hasta ve *SMO* geninde patojen varyantı saptanmış 1 hasta (H24, H25, H26, H27, H28) bulunmaktadır.

Tüm FGF reseptörleri benzer bir genel protein yapısına sahiptir: bir amino-terminal sinyal dizisi, üç ekstrasellüler Ig (immünoglobulin) domaini (IgI-III), tek bir zar kapsayan bölge ve bir hücre içi bölünmüş tirozin kinaz domainini içermektedir (241).

H24'te saptanan *FGFR2*: NM_000141.4: c.1021A>C (p.Thr341Pro) varyantı literatürde daha önce çoğunlukla Crouzon sendromu ve bazı yayınlarda Pfeiffer sendromu olan hastalarda bildirilmiştir (242-247). Bu varyant reseptörün ekstrasellüler bölgesinde bulunan IgIII domaininde (256-358 amino asitler) yer almaktadır (244, 246). IgIII loop'unu kodlayan ekzon 8 ve ekzon 10 Crouzon sendromu ile ilişkili patojen varyantların sık görüldüğü hot-spot bölgeleridir (243).

IgIII *loop*'unun korunmuş kalıntılarından birini etkileyen, 8. ekzonda yer alan bu varyantın çekirdek *loop* domaininin stabilitesini etkileyebileceği düşünülmektedir (244).

H25'te saptanan *FGFR2*: NM_000141.4: c.983A>G (p.Tyr328Cys) varyantı literatürde daha önce Crouzon sendromu olan hastalarda bildirilmiştir (241, 242). p.Thr341Pro varyantında olduğu gibi 8. ekzonda yer alan bu varyant da IgIII domaininde yer almaktadır.

FGFR ilişkili kraniyosinostoz sendromları birbiriyle benzer fenotipik özellikler gösteren bir grup hastalığı içermektedir. H24 ve H25'in klinik bulguları ile varyantların ilişkilendirilmiş olduğu Crouzon ve Pfeiffer sendromlarının klinik özelliklerinin karşılaştırması tablo 74'te özetlenmiştir (248, 249). H25'te bulunan büyüme geriliği, eklemlerde hareket kısıtlılığı, uterus aplazisi, genu valgum deformitesi ve skolyoz bulguları kraniyosinostoz sendromlarında sıklıkla bildirilmiş bulgular değildir. Literatürde boy kısalığı olan hastalar bildirilmiştir (250). FGFR ilişkili kraniyosinostoz spektrumunda eklem kontraktürleri ve genu valgum deformitesi görülebilmektedir (248). Vertebra füzyonuna sekonder olarak skolyoz görülebilmekte olup H25'te vertebra füzyonu bulunmamaktadır. Hastanın Array CGH analizinde nörogelişimsel hastalıklar için risk faktörü olabilecek *RBFOX1* geninde ekzonik delesyon saptanmış olup, gelişim geriliği bulgularının bu delesyon ile ilişkili olma ihtimali de bulunmaktadır. Yapılan WES analizinde uterus aplazisini açıklayan patojen başka bir varyant saptanmamış olup farklı bir genetik etyoloji ihtimali dışlanamamıştır.

Tablo 74. *FGFR2* ilişkili kraniyosinostozların klinik bulguları

	H24 (bu çalışma) c.1021A>C (p.Thr341Pro)	H25 (bu çalışma) c.983A>G (p.Tyr328Cys)	Crouzon sendromu	Pfeiffer sendromu
Varyant	Bikoronel?	Koronal sütür Brakisefali	+	+
Multisütür kraniyosinostoz	+	-	-	±
Yonca yaprağı kranyum	-	+	+	+
Orta yüz hipoplazisi	+	+	+	+
Proptozis	+	+	+	+
Hipertelorizm	+	+	+	+
Sığ orbitalar	+	+	+	+
Yüksek damak	+	+	+	-
Yarık damak	-	-	-	+
Gaga burun	?	+	+	-
İletim tipi işitme kayı	+?*	-	+	+
Sensörinöral işitme kaybı	+?*	-	+	-
Solunum yolu obstrüksiyonu	-	-	±	±
Geniş ayak baş parmakları	+	+	-	+
Brakidaktili	-	+	-	+
Sindaktili	-	-	-	+
Vertebral füzyon	N/A	-	+	-
Kardiyak bulgular	-	N/A	+	+
Entelektüel etkilenim	?**	+***	-	+
Hidrosefali ve Chiari I	-	N/A	+	+
İnce korpus kallozum	+	N/A	-	-
Nörotrofik keratit, entropion	-	+	+?****	+?****

*işitme kaybının tipi bilinmemektedir. **yaşı değerlendirme için küçük.***gelişim geriliği. ****FGFR2 ilişkili kraniyosinostozlarda görülebilmektedir. N/A:bilinmiyor

H26'da saptanan *FGFR3*: NM_000142.5: c.749C>G (p.Pro250Arg) literatürde Muenke sendromu ile ilişkilendirilmiş bilinen tek varyanttır (138). Bu varyant IgII ve IgIII domainleri arasındaki bağlantı bölgesinde yer almakta ve ligand afinitesini artırıp spesifitesini değiştirerek FGF bağlanmasını arttırmaktadır

(138). Muenke sendromunda yüksek oranda fenotipik değişkenlik izlenmektedir. *FGFR3* geninde p.Pro250Arg varyantı saptanmış hastaların klinik bulguları tablo 75’da özetlenmiştir (251). Hastanın bulguları büyük ölçüde literatürdeki hastalarla uyumlu saptanmıştır. Hastaların %50’sinden fazla görülen koronal sinostoz, kranyum şekil bozukluğu ameliyatı öyküsü ve gelişme geriliği bulguları hastada da bulunmakla birlikte işitme kaybı ve orta yüz hipoplazisi bulunmamaktadır. Ek olarak hastada lambdoid sütürler arasında Wormian kemik ve ayakta 2-3 kutanöz sindaktili bulguları izlenmiştir.

Tablo 75. *FGFR3* geninde p.Pro250Arg varyantı saptanmış hastaların klinik bulguları

	H26 (bu çalışma)	106 hasta (Kruszka et al. 2016)
Kraniyosinostoz	+	87/103 (%84.5)
Koronal sinostoz	+	78/103 (%75.7)
Kranyum şekil bozukluğu	+	79/86 (%91.9)
Kraniyosinostoz ameliyatı öyküsü	+	42/52 (%80.8)
Hipertelorizm	-	39/82 (%47.6)
Ptozis	+	11/83 (%13.3)
Proptozis	-	5/81 (%6.2)
Orta yüz hipoplazisi	-	37/56 (%66.1)
Yüksek damak	-	43/93 (%46.2)
Frontal belirginlik	-	23/52 (%44.2)
İşitme kaybı	-	63/89 (%70.8)
Gelişme geriliği	+	63/95 (%66.3)
Epilepsi	+	20/99 (%20.2)
Göz bulguları	N/A	38/66 (%57.6)
Brakidaktili	-	11/48 (%22.9)
Klinodaktili	-	10/47 (%21.3)
Geniş baş parmak	-	14/46 (%30.4)
Geniş ayak parmakları	-	39/81 (%48.1)
Karpal füzyon	-	2/27 (%7.4)
Kalkaneal veya tarsal füzyon	-	5/28 (%17.9)
Wormian kemik	+	N/A
Ayakta 2-3 kutanöz sindaktili	+	N/A

N/A: bilinmiyor

TWIST1, birbirleriyle etkileşerek kalvaryum sütürlerinin açıklığını düzenleyen bir grup genden biridir ve Twist-related protein 1'i kodlamaktadır. Bu protein, basic helix-loop-helix (bHLH) transkripsiyon düzenleyicileri ailesinin bir üyesidir. Bu gendeki bütün patojen varyantların fonksiyonel haployetersizliğe neden olması beklenmektedir (252). *TWIST1* proteinin 109-163. amino asit kalıntıları arasında korunmuş bHLH domaini yer almaktadır. Bu domain içinde 4 ayrı fonksiyonel domain bulunmaktadır: basic/DNA bağlayıcı, heliks 1, loop ve heliks 2 (253, 254). Bu bölgedeki iki amfipatik heliks, DNA bağlanması için gerekli olan dimerizasyonu sağlamaktadır. Helikal domainleri etkileyen missense varyantlar heterodimer oluşumunun bozulmasına neden olmaktadır (252).

H27'de saptanan *TWIST1*: NM_000474.4: c.464A>C (p.Tyr155Ser) varyantı 155. pozisyondaki tirozin amino asidi yerine serin amino asidi gelmesine neden olmaktadır. Bu varyant daha önce literatürde bildirilmemiştir. bHLH domaininin 153-163 amino asitleri arasında yer alan heliks 2 domaininde bulunmaktadır (253). Daha önce literatürde Saethre-Chotzen sendromu olan hastalarda bu domainde yer alan truncating ve missense varyantlar bildirilmiştir (255, 256). *TWIST1* ilişkili Saethre-Chotzen sendromu hastalarının klinik bulguları tablo 76'de özetlenmiştir. Hastanın bulguları literatürdeki hastalar ile uyumlu bulunmuştur. Bu bulgulara ek olarak hastada hiponatremiye bağlı ozmotik demyelinizasyon saptanmıştır ve hasta 1,5 yaşında ex olmuştur. Ölüm nedeni bilinmemektedir. Hastaya yapılan WES analizinde hiponatremi ile ilişkili patojen varyant saptanmamıştır. Hastanın babasında benzer dismorfik görünüm ve dizigotik ikiz eşinde fallot tetralojisi ve benzer dismorfik görünüm bulunmakta olup

aynı varyant ikisinde de saptanmıştır. Kranyum şekil anomalisi ve dismorfik bulgular H27’de ikizi ve babasına kıyasla daha ağır izlenmiştir. Bu durum aile için fenotipik değişkenliği göstermektedir. Hastada ek olarak hipertrofik kardiyomiyopati, hafif PS (pulmoner stenoz), PA (pulmoner arter) dilatasyonu, minimal MY (mitral yetmezlik) bulgusu mevcuttur. Literatürde Saethre-Chotzen sendromunda hipertrofik kardiyomiyopati bildirilmemiş olup konjenital kalp anomalileri görülebilmektedir (252). Kendisindeki ve kardeşindeki kalp anomalileri *TWIST1*’deki varyanta bağlı olabileceği gibi farklı bir genetik etyoloji ihtimali dışlanamamaktadır.

Tablo 76. *TWIST1* ilişkili Saethre-Chotzen sendromu hastalarının klinik bulguları

	H27 (bu çalışma)	39 hasta (Paznekas et al. 1998)	71 hasta (Kress et al. 2006)
Brakisefali	+	23/39 (%59)	33/71 (%46)
Plagiosefali	-	9/39 (%23)	26/71 (%37)
Oksisefali (akrosefali)	+	8/39 (%21)	12/71 (%17)
Koronal sütür sinostoza	+	21/39 (%54)	50/52 (%96)
Multiple sütür sinostoza	+	N/A	27/51(%53)
Mikrosefali	+	N/A	23/59 (%39)
Intrakranial hipertansiyon	N/A	N/A	24/68 (%35)
Hidrocefali	+	N/A	-
Nöbet	-	+	4/66 (%6)
Entelektüel yetersizlik	?*	4/39 (%10)	3/58 (%5)
Hipertelorizm	+	4/39 (%10)	38/71 (%53)
Ptozis	N/A	23/39 (%59)	32/71 (%45)
Proptozis	+	N/A	N/A
Kulak anomalileri	+	7/39 (%18)	35/69 (%51)
Tekrarlayan otit	-	N/A	42/67 (%63)
Orta yüz hipoplazisi	-	+	16/65 (%25)
Yüksek damak	N/A	+	20/59 (%34)
Kutanöz sindaktili	+	13/39 (%33)	36/69 (%52)
Brakidaktili	+	8/39 (%21)	N/A

Geniş veya bifid ayak baş parmak	+	21/39 (%54)	38/69 (%55)
Vertebral füzyon	-	+	11/47 (%23)
Skolyoz	-	N/A	6/54 (%11)
Boy kısalığı	+	7/39 (%18)	N/A
İşitme kaybı	N/A	4/39 (%10)	+

*hastanın yaşı değerlendirme için küçüktür. Nöromotor gerilik izlenmiştir. **hasta sayısı bilinmiyor.***tekrarlayan enfeksiyona bağlı iletim tipi işitme kaybı. N/A:bilinmiyor

SMO geni Smoothened proteinini kodlar. Bu protein, HH sinyalinin iletilmesinde önemli bir rol oynayan kıvrımlı (frizzled) bir G-protein-bağlı reseptördür (257). HH ligandlarının PTCH reseptörlerine bağlanması ile *SMO* proteinin aktivasyonu sağlanmaktadır (7). *SMO* geninde somatik mozaik olarak saptanan NM_005631.5: c.1234C>T (p.Leu412Phe) varyantı Curry-Jones sendromuna neden olmaktadır. Bu somatik varyant daha önce medulloblastom, ameloblastom ve bazal hücreli karsinom gibi kanserlerde de bildirilmiştir. Bu varyantın *SMO* proteinini HH sinyali yokluğunda da aktive ettiği gösterilmiştir (257).

H28'in hiperpigmente lezyonlarından alınan cilt biyopsisinden bu bölgeye yönelik Sanger dizi analizi yapılmış olup bu varyant heterozigot olarak saptanmış, aynı bölgeye yönelik kan örneğinden yapılan Sanger analizi normal bulunmuştur. Literatürdeki Curry-Jones sendromlu hastaların klinik bulguları tablo 77'de özetlenmiştir (257). Hastanın birçok bulgusu literatürdeki diğer hastalar ile uyumlu bulunmuştur. Ek olarak bulunan bilateral ileri derecede sensörinöral işitme kaybı literatürdeki diğer hastalarda bildirilmemiştir.

Tablo 77. Curry-Jones sendromlu hastaların klinik bulguları

	H28	13 hasta*
Fasyal asimetri	+	6/13
Kraniyosinostoz	+?***	8/13
Geniş ön fontanel	-	1/13
Korpus kallozum agenezisi	+	8/13
Mikrosefali	-	2/13
Makrosefali	+	2/13
Plagiosefali	?***	2/13
Dilate ve/veya asimetrik ventriküller/kolposefali	+	6/13
Nöbet/EEG bozukluğu	+	2/13
Entelektüel yetersizlik/nöromotor gerilik	+	7/13
Chiari I malformasyonu	-	1/13
Glokom	+	1/13
Mikroftalmi	+	4/13
Kolobom	-	5/13
Ambliyopi	-	1/13
Görme kaybı	-	2/13
İşitme kaybı	+	-
Dental anomaliler	-	1/13
Koanal stenoz	-	1/13
Tümör gelişimi	-	7/13
Ellerde preaksiyel polidaktili	-	3/13
Ellerde sindaktili	+	10/13
Ellerde geniş/duplike baş parmak	+	9/13
Ayaklarda preaksiyel polidaktili	+	3/13
Ayaklarda sindaktili	-	6/13
Ayaklarda geniş/duplike baş parmak	+	9/13
Retiküler hipopigmente ve/ veya hiperpigmente lezyonlar	+	8/13
Diğer cilt lezyonları	+	5/13
Göz komşuluğunda ektopik kıllanma	+	5/13
Diğer bölgelerde anormal kıllanma	+	4/13
Kronik kabızlık	+	3/13
İntestinal obstrüksiyon	-	3/13
Gastrointestinal kanama	-	1/13
Konjenital kısa bağırsak	-	1/13
Malrotasyon	-	4/13

* Temple et al. (1995), Mingarelli et al. (1999), Thomas et al. (2006), Grange et al. (2008), Twigg et al. (2016) ** Kafa ön-arka çapı hafif daralmış, frontal kemikte anteriorda belirginleşme , ***anormal kalvaryum şekli

5.1.16. Grup 38: Ekstremitte hipoplazisi-redüksiyon defektleri grubundaki hasta bilgileri

Bu grupta FATCO sendromu için klinik tanı almış bir hasta bulunmaktadır. FATCO sendromu fibular aplazi, tibial kampomeli ve oligosindaktili ile karakterize prevalansı <1:1000000 olan nadir bir sendromdur (258). Bu sendromun genetik etiyolojisi ve kalıtım paterni henüz bilinmemektedir (259). Hastalarda, tibiada kısalık ve eğrilik ile birlikte tibia üzerinde gamze izlenir. En az bir ayakta oligosindaktili olması beklenir. Üst ekstremitte tutulumu da çoğunlukla eşlik eder. Literatürdeki vakalarda psikomotor gelişim normal olarak bildirilmiştir. H29'un bilateral fibula aplazisi, kısa tibialar, kampomeli, tibia üzerinde gamze, bilateral ayaklarda oligodaktili ve sol elde oligosindaktili bulguları klinik olarak FATCO sendromunu düşündürmüş olup ekstremitte hipoplazisi-redüksiyon defektleri açısından ayırıcı tanıya girebilecek sendromların dışlanması için WES analizi yapılmış olup patojen/olası patojen varyant saptanmamıştır. Hasta 3 günlükken muayene edildiği için gelişim basamakları değerlendirilememiştir. Ayırıcı tanıda en sık fibula aplazisi, oligosindaktili bulguları görülebilen Al-Awad/Raas-Rothschild ve Fuhrmann sendromları ile ilişkili *WNT7A* geni bulunmaktadır (260). Literatürdeki hastalarda çoğunlukla iskelet bulguları izole olarak bulunmakla birlikte 2 hastada VSD (260, 261), bir hastada yarık damak-dudak ve bir hastada trigonosefali gibi ek bulgular bildirilmiştir (262, 263). H29'un EKO bulguları normal saptanmıştır. FATCO sendromlu hastaların klinik bulguları tablo 78'da özetlenmiştir (258). Hastalardaki unilateral veya bilateral etkilenim olması, üst

ekstremitte tutulumunun olmaması gibi fenotipik farklılıklar değişken, ifadelenme olarak değerlendirilebilir (260, 164, 265).

Tablo 78. FATCO sendromlu hastaların klinik bulguları

	H29	14 hasta*
Üst ekstremitte		
Oligosindaktili	+ (unilateral)	7/14 (1 bilateral)
Oligodaktili	-	3/14 (unilateral)
Polidaktili	-	1/14
Ameli	-	1/14
Normal	-	5/14
Alt ekstremitte		
Fibular aplazi-hipoplazi	+ (bilateral)	14/14 (8 bilateral)
Tibial kampomeli	+ (bilateral)	14/14 (7 bilateral)
Oligosindaktili	-	8/14 (3 bilateral)
Oligodaktili	+ (bilateral)	7/14 (3 bilateral)

*Ekbote et al. 2012, Kitaoka et al. 2009, Hecht et al. 1981, Capece et al. 1994, Courtens et al. 2005, Vyskocil et al. 2011, Goyal et al. 2014, Bieganski et al. 2012, Huber et al. 2003, Karaman et al. 2010, Sezer et al. 2014

5.2. Çalışmanın Önemi ve Kısıtlılıkları

Bu çalışmada iskelet sisteminin genetik hastalıkları için genetik tanı almış hastaların klinik bulguları sunularak genotip-fenotip korelasyonuna katkı sağlanması amaçlanmıştır. Ayrıca klinik bulgular ile uyumlu olan genlerdeki klinik önemi belirsiz nadir varyantların yeniden sınıflandırması yapılarak patojenite sınıflandırmasının yeniden değerlendirilmesinin önemi vurgulanmıştır. Hastalarda saptanan yeni varyantların tanımlanması ve bilinen varyantlar için farklı veya benzer klinik bulguların sunulması, yeni hastaların tanı alması için önemlidir.

Çalışmadaki hastaların bir kısmında iskelet sistemi görüntülemelerinin veya muayene bulgularının yeterli olmaması, ilişkili hastalıklardaki tüm bulguların tanımlanmasında kısıtlılıklara neden olmuştur. Ek olarak, klinik önemi belirsiz varyant saptanan hasta grubunda CES analizinde kapsanmayan genlerde veya

CES/WES analizlerinde saptanamayan mekanizmalarla oluşan farklı bir genetik etyoloji ihtimalinin dışlanamaması çalışmanın kısıtlılıklarındandır.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada iskelet sisteminin genetik hastalıkları ile ilişkili genlerde patojen/olası patojen ve klinik önemi belirsiz varyant saptanmış 36 hastanın klinik bulguları ile moleküler genetik sonuçları birlikte değerlendirilmiş ve aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

- İskelet sisteminin genetik hastalıkları nozolojisinin 2023 revizyonu esas alınarak hastalar bu gruplara göre ayrılmış ve 16 farklı grupta hastalar saptanmıştır (5). Bu durum iskelet sistemi hastalıklarının geniş ve heterojen bir grup olduğunu göstermektedir.
- Patojen/ olası patojen varyant saptanan 29 hastada 20 farklı gende 24 farklı varyant saptanmış olup bunlardan 9 tanesi (H6, H10-14, H16, H18, H23, H27) literatürde daha önce bildirilmemiş yeni varyantlardır. Yeni varyantlarla hastaların bulgularının literatüre kazandırılması başka hastaların tanı almasına yardımcı olacaktır.
- Patojen/ olası patojen varyant saptanan hastaların yarısında otozomal dominant kalıtmımlı bir hastalık saptanmıştır. Bu gruptaki hastalardan 4 tanesinde hastalığın etkilenmiş ebeveynden kalıtıldığı gösterilmiştir.

- Otozomal resesif kalıtmımlı bir hastalık saptanan hastaların tamamının ebeveynleri arasında akrabalık bulunmaktadır.

- Klinik önemi belirsiz olarak sınıflandırılmış 5 farklı varyantın yeniden değerlendirmesinde 1 varyantın (H31) güncel literatürdeki hastalarda bildirildiği saptanmış ve olası patojen olarak yeniden sınıflandırılmıştır. Bulgular ile uyumlu klinik önemi belirsiz varyantların yeniden değerlendirilmesi hastaların kesin tanı almaları için önemlidir.

- Hastalarda saptanan genlerin kodladığı proteinlerin önemli domainleri değerlendirilmış ve farklı domainlerdeki klinik bulgular karşılaştırılmıştır.

- Bazı hastaların bulguları literatürdeki hastalarla uyumlu olarak saptanmışken bazı hastalarda daha hafif bulgular veya ek bulgular tanımlanmıştır. Bu durum fenotipik değişkenliği göstermekte olup yeni tanı alacak hastalar için yol gösteri olacaktır.

- Hastaların tanı alma yaşlarının 1 ay ile 69 yaş arasında olması bu hastalık grubunun farklı aşamalarda ve farklı ağırlıklarda bulgu verebileceğini göstermektedir.

- Farklı gruptaki iskelet sistemi genetik hastalıklarının bir arada incelendiği ve literatür verileriyle karşılaştırıldığı bu çalışmanın, özellikle genotip fenotip korelasyonu açısından literatüre önemli bir katkı sunacağı düşünölmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Cui Y, Zhao H, Liu Z, Liu C, Luan J, Zhou X, et al. A systematic review of genetic skeletal disorders reported in Chinese biomedical journals between 1978 and 2012. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7(1):55.
2. Jurcă MC, Jurcă SI, Mirodot F, Bercea B, Severin EM, Bembea M, et al. Changes in skeletal dysplasia nosology. *Rom J Morphol Embryol.* 2021;62(3):689–96.
3. Krakow D. Skeletal dysplasias. *Clin Perinatol.* 2015;42(2):301–19, viii.
4. Handa A, Nishimura G, Zhan MX, Bennett DL, El-Khoury GY. A primer on skeletal dysplasias. *Jpn J Radiol.* 2022;40(3):245–61.
5. Unger S, Ferreira CR, Mortier GR, Ali H, Bertola DR, Calder A, et al. Nosology of genetic skeletal disorders: 2023 revision. *Am J Med Genet A.* 2023;191(5):1164–209.
6. Mortier GR, Cohn DH, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Mundlos S, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. *Am J Med Genet A.* 2019;179(12):2393–419.
7. Guasto A, Cormier-Daire V. Signaling pathways in bone development and their related skeletal dysplasia. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9).
8. Nambot S, Thevenon J, Kuentz P, Duffourd Y, Tisserant E, Bruel A-L, et al. Clinical whole-exome sequencing for the diagnosis of rare disorders with

congenital anomalies and/or intellectual disability: substantial interest of prospective annual reanalysis. *Genet Med.* 2018;20(6):645–54.

9. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405–24.

10. Tate P, Seeley RR, Stephens TD. Seeley's principles of anatomy and physiology, 2nd ed. McGraw Hill Higher Education; 2008;149-91.

11. Şimşek Kiper PÖ, Alanay Y. İskelet displazilerinde genel değerlendirme. *Türk Ortop ve Travmatoloji Birl Dern.* 2016;15(4).

12. Jerome C, Hoch B. Skeletal System. In: *Comparative Anatomy and Histology.* Elsevier; 2012. p. 53–70.

13. Cowan PT, Kahai. P. Anatomy, Bones. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL); 2022.

14. Gelse K. Collagens—structure, function, and biosynthesis. *Adv Drug Deliv Rev.* 2003;55(12):1531–46.

15. Breeland G, Sinkler MA, Menezes RG. Embryology, Bone Ossification. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL); 2023.

16. Geister KA, Camper SA. Advances in skeletal dysplasia genetics. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2015;16(1):199–227.

17. Bacino CA. Skeletal dysplasias: Approach to evaluation [Internet]. UpToDate. 2022 [cited 2022 Jul 23]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/skeletal-dysplasias-approach-to-evaluation>
18. Mankin HJ, Mankin CJ. Metabolic bone disease: a review and update. Instr Course Lect. 2008;57:575–93.
19. Hall CM. International nosology and classification of constitutional disorders of bone (2001). Am J Med Genet. 2002;113(1):65–77.
20. Superti-Furga A, Unger S. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2006 revision. Am J Med Genet A. 2007;143A(1):1–18.
21. Warman ML, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Lachman R, LeMerrer M, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. Am J Med Genet A. 2011;155A(5):943–68.
22. Bonafe L, Cormier-Daire V, Hall C, Lachman R, Mortier G, Mundlos S, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. Am J Med Genet A. 2015;167A(12):2869–92.
23. Elektronik veri tabanı: <https://www.omim.org> (Temmuz 2022).
24. French T, Savarirayan R. Thanatophoric Dysplasia. GeneReviews®[Internet]: University of Washington, Seattle; 2023.
25. Toydemir RM, Brassington AE, Bayrak-Toydemir P, Krakowiak PA, Jorde LB, Whitby FG, et al. A novel mutation in FGFR3 causes camptodactyly, tall

- stature, and hearing loss (CATSHL) syndrome. *Am J Hum Genet.* 2006;79(5):935–41.
26. Narayana J, Horton WA. FGFR3 biology and skeletal disease. *Connect Tissue Res.* 2015;56(6):427–33.
27. Gregersen PA, Savarirayan R. Type II Collagen Disorders Overview GeneReviews®[Internet]. University of Washington, Seattle; 2019.
28. Micale L, Morlino S, Schirizzi A, Agolini E, Nardella G, Fusco C, et al. Exon-trapping assay improves clinical interpretation of COL11A1 and COL11A2 intronic variants in stickler syndrome type 2 and otospondylomegaepiphyseal dysplasia. *Genes (Basel).* 2020;11(12):1513.
29. Soares da Costa D, Reis RL, Pashkuleva I. Sulfation of glycosaminoglycans and its implications in human health and disorders. *Annu Rev Biomed Eng.* 2017;19:1–26.
30. Unger S, Superti-Furga A. Achondrogenesis Type 1B. GeneReviews® [Internet]. University of Washington, Seattle; 2023.
31. Fan L, He Y, Han J, Ybuan P, Guo X, Wang W. The osteoarthritis-associated gene PAPSS2 promotes differentiation and matrix formation in ATDC5 chondrogenic cells. *Exp Ther Med.* 2018;16(6):5190–200.

32. Nizon M, Alanay Y, Tuysuz B, Kiper POS, Geneviève D, Sillence D, et al. IMPAD1 mutations in two Catel-Manzke like patients. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(9):2183–7.
33. IMPAD1 inositol monophosphatase domain containing 1 [*Gallus gallus* (chicken)] - Gene - NCBI [Internet]. Nih.gov. [cited 2022 Jul]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/421132>
34. Superti-Furga A, Unger S. CHST3-Related Skeletal Dysplasia. *GeneReviews®* [Internet]. University of Washington, Seattle; 2019.
35. Mikami T, Mizumoto S, Kago N, Kitagawa H, Sugahara K. Specificities of three distinct human chondroitin/dermatan N-acetylgalactosamine 4-O-sulfotransferases demonstrated using partially desulfated dermatan sulfate as an acceptor: implication of differential roles in dermatan sulfate biosynthesis: Implication of differential roles in dermatan sulfate biosynthesis. *J Biol Chem*. 2003;278(38):36115–27.
36. CHST14 carbohydrate sulfotransferase 14 [*Homo sapiens* (human)] - Gene - NCBI [Internet]. Nih.gov. [cited 2022 Jul]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/113189>
37. Yamauchi S, Mita S, Matsubara T, Fukuta M, Habuchi H, Kimata K, et al. Molecular cloning and expression of chondroitin 4-sulfotransferase. *J Biol Chem*. 2000;275(12):8975–81.

38. Müller T, Mizumoto S, Suresh I, Komatsu Y, Vodopiutz J, Dunder M, et al. Loss of dermatan sulfate epimerase (DSE) function results in musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome. *Hum Mol Genet.* 2013;22(18):3761–72.
39. DSE dermatan sulfate epimerase [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. Nih.gov. [cited 2022 Jul]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/29940>
40. Kamiyama S, Suda T, Ueda R, Suzuki M, Okubo R, Kikuchi N, et al. Molecular cloning and identification of 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate transporter. *J Biol Chem.* 2003;278(28):25958–63.
41. HS2ST1 heparan sulfate 2-O-sulfotransferase 1 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. Nih.gov. [cited 2022 Jul]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/9653>
42. Chen MH, Walsh CA. FLNA Deficiency. *GeneReviews®* [Internet]. University of Washington, Seattle; 2021.
43. Robertson S. FLNB Disorders. *GeneReviews®* [Internet]. University of Washington, Seattle; 2020.
44. Wade EM, Daniel PB, Jenkins ZA, McInerney-Leo A, Leo P, Morgan T, et al. Mutations in MAP3K7 that alter the activity of the TAK1 signaling complex cause frontometaphyseal dysplasia. *Am J Hum Genet.* 2016;99(2):392–406.

45. SH3PXD2B SH3 and PX domains 2B [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. Nih.gov. [cited 2022 Jul]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/285590>
46. Vas V, Kovács T, Körmendi S, Bródy A, Kudlik G, Szeder B, et al. Significance of the Tks4 scaffold protein in bone tissue homeostasis. *Sci Rep*. 2019;9(1):5781.
47. Robertson S. X-linked otopalatodigital spectrum disorders. GeneReviews® [Internet]. University of Washington, Seattle; 2019.
48. Entry - *605101 - TAK1-BINDING PROTEIN 2; TAB2 - OMIM [Internet]. Omim.org. [cited 2022 Jul]. Available from: <https://www.omim.org/entry/605101?search=tab2&highlight=tab2>
49. Entry - #178110 - CONTRACTURES, PTERYGIA, AND SPONDYLOCARPOTARSAL FUSION SYNDROME 1A; CPSFS1A - OMIM [Internet]. Omim.org. [cited 2022 Jul]. Available from: <https://www.omim.org/entry/178110>
50. HSPG2 heparan sulfate proteoglycan 2 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. Nih.gov. [cited 2022 Jul]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3339>
51. Hassell J, Yamada Y, Arikawa-Hirasawa E. Role of perlecan in skeletal development and diseases. *Glycoconj J*. 2002;19(4–5):263–7.

52. Roughley P, Martens D, Rantakokko J, Alini M, Mwale F, Antoniou J. The involvement of aggrecan polymorphism in degeneration of human intervertebral disc and articular cartilage. *Eur Cell Mater.* 2006;11:1–7; discussion 7.
53. Iacob S, Cs-Szabo G. Biglycan regulates the expression of EGF receptors through EGF signaling pathways in human articular chondrocytes. *Connect Tissue Res.* 2010;51(5):347–58.
54. McCray BA, Schindler A, Hoover-Fong JE, Sumner CJ. Autosomal Dominant TRPV4 Disorders. *GeneReviews®* [Internet]. University of Washington, Seattle; 2020.
55. Holling T, Bhavani GS, von Elsner L, Shah H, Kausthubham N, Bhattacharyya SS, et al. A homozygous hypomorphic BNIP1 variant causes an increase in autophagosomes and reduced autophagic flux and results in a spondylo-epiphyseal dysplasia. *Hum Mutat.* 2022;43(5):625–42.
56. Stray-Pedersen A, Backe PH, Sorte HS, Mørkrid L, Chokshi NY, Erichsen HC, et al. PGM3 mutations cause a congenital disorder of glycosylation with severe immunodeficiency and skeletal dysplasia. *Am J Hum Genet.* 2014;95(1):96–107.
57. Nishimura G, Nakashima E, Hirose Y, Cole T, Cox P, Cohn DH, et al. The Shwachman-Bodian-Diamond syndrome gene mutations cause a neonatal form of spondylometaphysial dysplasia (SMD) resembling SMD Sedaghatian type. *J Med Genet.* 2007;44(4):e73.
58. Focşa IO, Budişteanu M, Bălgrădean M. Clinical and genetic heterogeneity of primary ciliopathies (Review). *Int J Mol Med.* 2021;48(3).

59. Silveira KC, Moreno CA, Cavalcanti DP. Beemer-Langer syndrome is a ciliopathy due to biallelic mutations in IFT122. *Am J Med Genet A*. 2017;173(5):1186–9.
60. Entry - #616629 - SENIOR-LOKEN SYNDROME 9; SLSN9 - OMIM [Internet]. Omim.org. [cited 2022 Jul]. Available from: <https://www.omim.org/entry/616629>
61. Entry - #182940 - NEURAL TUBE DEFECTS, SUSCEPTIBILITY TO; NTD - OMIM [Internet]. Omim.org. [cited 2022 Jul]. Available from: <https://www.omim.org/entry/182940>
62. Zhang W, Taylor SP, Ennis HA, Forlenza KN, Duran I, Li B, et al. Expanding the genetic architecture and phenotypic spectrum in the skeletal ciliopathies. *Hum Mutat*. 2018;39(1):152–66.
63. Bosakova M, Abraham SP, Nita A, Hrubá E, Buchtová M, Taylor SP, et al. Mutations in GRK2 cause Jeune syndrome by impairing Hedgehog and canonical Wnt signaling. *EMBO Mol Med*. 2020;12(11):e11739.
64. Palencia-Campos A, Ullah A, Nevado J, Yildirim R, Unal E, Ciorraga M, et al. GLI1 inactivation is associated with developmental phenotypes overlapping with Ellis-van Creveld syndrome. *Hum Mol Genet*. 2017;26(23):4556–71.
65. Aubert-Mucca M, Huber C, Baujat G, Michot C, Zarhrate M, Bras M, et al. Ellis-Van Creveld syndrome: Clinical and molecular analysis of 50 individuals. *J Med Genet*. 2023;60(4):337–45.

66. Bayat A, Kerr B, Douzgou S, DDD Study. The evolving craniofacial phenotype of a patient with Sensenbrenner syndrome caused by IFT140 compound heterozygous mutations. *Clin Dysmorphol*. 2017;26(4):247–51.
67. Monroe GR, Kappen IF, Stokman MF, Terhal PA, van den Boogaard M-JH, Savelberg SM, et al. Compound heterozygous NEK1 variants in two siblings with oral-facial-digital syndrome type II (Mohr syndrome). *Eur J Hum Genet*. 2016;24(12):1752–60.
68. Hertel NT, Müller J. Anthropometry in Skeletal Dysplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1994;7(2).
69. Kantaputra PN, Klopocki E, Hennig BP, Praphanphoj V, Le Caignec C, Isidor B, et al. Mesomelic dysplasia Kantaputra type is associated with duplications of the HOXD locus on chromosome 2q. *Eur J Hum Genet*. 2010;18(12):1310–4.
70. Steichen-Gersdorf E, Gassner I, Superti-Furga A, Ullmann R, Stricker S, Klopocki E, et al. Triangular tibia with fibular aplasia associated with a microdeletion on 2q11.2 encompassing LAF4. *Clin Genet*. 2008;74(6):560–5.
71. McInerney-Leo AM, Le Goff C, Leo PJ, Kenna TJ, Keith P, Harris JE, et al. Mutations in LTBP3 cause acromicric dysplasia and geleophysic dysplasia. *J Med Genet*. 2016;53(7):457–64.
72. Temtamy SA, Aglan MS. Brachydactyly. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2008;3(1):15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-3-15>

73. Lupiáñez DG, Kraft K, Heinrich V, Krawitz P, Brancati F, Klopocki E, et al. Disruptions of topological chromatin domains cause pathogenic rewiring of gene-enhancer interactions. *Cell*. 2015;161(5):1012–25.
74. Knapp KM, Jenkins DE, Sullivan R, Harms FL, von Elsner L, Ockeloen CW, et al. MCM complex members MCM3 and MCM7 are associated with a phenotypic spectrum from Meier-Gorlin syndrome to lipodystrophy and adrenal insufficiency. *Eur J Hum Genet*. 2021;29(7):1110–20.
75. Nabais Sá MJ, Miller KA, McQuaid M, Koelling N, Wilkie AOM, Wurtele H, et al. Biallelic GINS2 variant p.(Arg114Leu) causes Meier-Gorlin syndrome with craniosynostosis. *J Med Genet*. 2022;59(8):776–80.
76. De Ridder R, Boudin E, Mortier G, Van Hul W. Human genetics of sclerosing bone disorders. *Curr Osteoporos Rep*. 2018;16(3):256–68.
77. Palagano E, Menale C, Sobacchi C, Villa A. Genetics of osteopetrosis. *Curr Osteoporos Rep*. 2018;16(1):13–25.
78. Uludağ Alkaya D, Akpınar E, Bilguvar K, Tüysüz B. Resolution of sclerotic lesions of dysosteosclerosis due to biallelic SLC29A3 variant in a Turkish girl. *Am J Med Genet A*. 2021;185(7):2271–7.
79. Turan S, Mumm S, Alavanda C, Kaygusuz BS, Gulpinar Tosun B, Arman A, et al. Dysosteosclerosis: Clinical and radiological evolution reflecting genetic heterogeneity. *JBMR Plus*. 2022;6(8):e10663.

80. Turan S. Osteopetrosis: Gene-based nosology and significance Dysosteosclerosis. *Bone*. 2023;167(116615):116615.
81. Howaldt A, Nampoothiri S, Quell L-M, Ozden A, Fischer-Zirnsak B, Collet C, et al. Sclerosing bone dysplasias with hallmarks of dysosteosclerosis in four patients carrying mutations in SLC29A3 and TCIRG1. *Bone*. 2019;120:495–503.
82. Xue J-Y, Grigelioniene G, Wang Z, Nishimura G, Iida A, Matsumoto N, et al. SLC4A2 deficiency causes a new type of osteopetrosis. *J Bone Miner Res*. 2022;37(2):226–35.
83. Suri M, Garrett C, Winter RM, Hall CM, Griffiths M. Dysplastic cortical hyperostosis (Kozlowski-Tsuruta syndrome): report of a second case. *Clin Dysmorphol*. 2002;11(4):267–70.
84. Hendrickx G, Boudin E, Steenackers E, Collet C, Mortier GR, Geneviève D, et al. A recessive form of craniodiaphyseal dysplasia caused by a homozygous missense variant in SP7/Osterix. *Bone*. 2023;167(116633):116633.
85. Park PG, Park E, Hyun H-S, Kang HG, Ha I-S, Cho T-J, et al. Cutaneous skeletal hypophosphatemia syndrome in association with a mosaic HRAS mutation. *Ann Clin Lab Sci*. 2018;48(5):665–9.
86. Lim YH, Ovejero D, Derrick KM, Yale Center for Mendelian Genomics, Collins MT, Choate KA. Cutaneous skeletal hypophosphatemia syndrome (CSHS) is a multilineage somatic mosaic RASopathy. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(2):420–7.

87. Cebeci AN, Zou M, BinEssa HA, Alzahrani AS, Al-Rijjal RA, Al-Enezi AF, et al. Mutation of SGK3, a novel regulator of renal phosphate transport, causes autosomal dominant hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(6):1840–50.
88. Lines MA, Ito Y, Kernohan KD, Mears W, Hurteau-Miller J, Venkateswaran S, et al. Yunis-Varón syndrome caused by biallelic VAC14 mutations. *Eur J Hum Genet.* 2017;25(9):1049–54.
89. Kajdic N, Spazzapan P, Velnar T. Craniosynostosis - Recognition, clinical characteristics, and treatment. *Bosn J Basic Med Sci.* 2018;18(2):110–6.
90. Calpena E, Wurmser M, McGowan SJ, Atique R, Bertola DR, Cunningham ML, et al. Unexpected role of SIX1 variants in craniosynostosis: expanding the phenotype of SIX1-related disorders. *J Med Genet.* 2022;59(2):165–9.
91. Cuellar A, Bala K, Di Pietro L, Barba M, Yagnik G, Liu JL, et al. Gain-of-function variants and overexpression of RUNX2 in patients with nonsyndromic midline craniosynostosis. *Bone.* 2020;137(115395):115395.
92. Entry - #618845 - VERTEBRAL, CARDIAC, RENAL, AND LIMB DEFECTS SYNDROME 3; VCRL3 - OMIM [Internet]. Omim.org. [cited 2022 Jul]. Available from: <https://www.omim.org/entry/618845?search=vertebral%20cardiac&highlight=%28vertebra%7Cvertebral%29%20cardiac>
93. Mehta PA, Ebens C. Fanconi Anemia. *GeneReviews®* [Internet]. University of Washington, Seattle; 2021.

94. Kumar SKU, Baalan KP. Ectrodactyly-lobster claw deformity. *Pan Afr Med J*. 2021;40:80.
95. Nagata E, Kano H, Kato F, Yamaguchi R, Nakashima S, Takayama S, et al. Japanese founder duplications/triplications involving BHLHA9 are associated with split-hand/foot malformation with or without long bone deficiency and Gollop-Wolfgang complex. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9(1):125.
96. Umair M, Ullah A, Abbas S, Ahmad F, Basit S, Ahmad W. First direct evidence of involvement of a homozygous loss-of-function variant in the EPS15L1 gene underlying split-hand/split-foot malformation. *Clin Genet*. 2018;93(3):699–702.
97. Dimitrov BI, Voet T, De Smet L, Vermeesch JR, Devriendt K, Fryns J-P, et al. Genomic rearrangements of the GREM1-FMN1 locus cause oligosyndactyly, radio-ulnar synostosis, hearing loss, renal defects syndrome and Cenani--Lenz-like non-syndromic oligosyndactyly. *J Med Genet*. 2010;47(8):569–74.
98. Cho SY, Jin D-K. Guidelines for genetic skeletal dysplasias for pediatricians. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2015;20(4):187–91.
99. Oostdijk W, Grote FK, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Wit JM. Diagnostic approach in children with short stature. *Horm Res*. 2009;72(4):206–17.
100. 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: Reference values for body proportions. *Acta Paediatr*. 2005;94(4):407–13.

101. Hawkes CP, Mostoufi-Moab S, McCormack SE, Grimberg A, Zemel BS. Sitting height to standing height ratio reference charts for children in the United States. *J Pediatr*. 2020;226:221-227.e15.
102. Fredriks AM, van Buuren S, van Heel WJM, Dijkman-Neerincx RHM, Verloove-Vanhorick SP, Wit JM. Nationwide age references for sitting height, leg length, and sitting height/height ratio, and their diagnostic value for disproportionate growth disorders. *Arch Dis Child*. 2005;90(8):807–12.
103. Gripp KW, Slavotinek AM, Hall JG, Allanson JE. *Handbook of physical measurements*. New York, NY: Oxford University Press; 2013.
104. Garjian KV, Pretorius DH, Budorick NE, Cantrell CJ, Johnson DD, Nelson TR. Fetal skeletal dysplasia: three-dimensional US--initial experience. *Radiology*. 2000;214(3):717–23.
105. Panda A, Gamanagatti S, Jana M, Gupta AK. Skeletal dysplasias: A radiographic approach and review of common non-lethal skeletal dysplasias. *World J Radiol*. 2014;6(10):808–25.
106. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of The Hand and wrist. *Am J Med Sci*. 1959;238(3):393.
107. Scocchia A, Kangas-Kontio T, Irving M, Hero M, Saarinen I, Pelttari L, et al. Diagnostic utility of next-generation sequencing-based panel testing in 543 patients with suspected skeletal dysplasia. *Research Square*. 2021.

108. Legare JM. Achondroplasia. GeneReviews® [Internet]. University of Washington, Seattle; 2023.
109. Elektronik veri tabanı: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast>. (Ağustos 2022).
110. Robinson JT, Thorvaldsdóttir H, Winckler W, Guttman M, Lander ES, Getz G, et al. Integrative genomics viewer. Nat Biotechnol. 2011;29(1):24–6.
111. Li H, Durbin R. Fast and accurate short read alignment with Burrows-Wheeler transform. bioinformatics. 2009;25(14):1754–60.
112. Elektronik veri tabanı: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/grc/human>. (Ağustos 2022).
113. Institute B. Picard tools. Broad Institute, GitHub repository; 2016.
114. McKenna A, Hanna M BE, Sivachenko A, Cibulskis K, Kernytsky A. The Genome Analysis Toolkit: a MapReduce framework for analyzing nextgeneration DNA sequencing data. Genome research. 2010;20(9):1297–303.
115. Desvignes J-P, Bartoli M, Delague V, Krahm M, Miltgen M, Bérout C, et al. VarAFT: a variant annotation and filtration system for human next generation sequencing data. Nucleic Acids Res. 2018;46(W1):W545–53.
116. Elektronik veri tabanı: <https://gnomad.broadinstitute.org>. (Ağustos 2022).
117. Elektronik veri tabanı: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>. (Ağustos 2022).

118. Elektronik veri tabanı: <https://hpo.jax.org>. (Ağustos 2022).
119. Elektronik veri tabanı: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq>. (Ağustos 2022).
120. Elektronik veri tabanı: <https://varsome.com>. (Ağustos 2022).
121. Elektronik veri tabanı: <https://franklin.genoox.com>. (Ağustos 2022).
122. Elektronik veri tabanı: <https://www.ensembl.org>. (Ağustos 2022).
123. Elektronik veri tabanı: <https://www.uniprot.org>. (Ağustos 2022).
124. Elektronik veri tabanı: <https://www.hprd.org> (Ağustos 2022).
125. den Dunnen JT, Dagleish R, Maglott DR, Hart RK, Greenblatt MS, McGowan-Jordan J, et al. HGVS recommendations for the description of sequence variants: 2016 update. *Hum Mutat.* 2016;37(6):564–9.
126. Elektronik veri tabanı: <https://scholar.google.com>. (Ağustos 2022).
127. Elektronik veri tabanı: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>. (Ağustos 2022).
128. Akahira-Azuma M, Enomoto Y, Nakamura N, Yokoi T, Minatogawa M, Harada N, et al. Novel COL2A1 variants in Japanese patients with spondyloepiphyseal dysplasia congenita. *Hum Genome Var.* 2022;9(1):16.
129. Sawada R, Kamei H, Hakuno F, Takahashi S-I, Shimizu T. In vivo loss of function study reveals the short stature homeobox-containing (shox) gene plays indispensable roles in early embryonic growth and bone formation in zebrafish: Knockdown Of Shox in Zebrafish Embryo. *Dev Dyn.* 2015;244(2):146–56.

130. InterPro [Internet]. Ebi.ac.uk. [cited 2023 May]. Available from: <https://www.ebi.ac.uk/interpro/entry/InterPro/IPR003654/>
131. French T, Savarirayan R. Thanatophoric Dysplasia. GeneReviews®[Internet]. University of Washington, Seattle; 2023.
132. Keloth MI, Akbar A, Chatra L, Shanbhag VKL, Shenai P. Coincidental finding of twin dentigerous cyst in an achondroplasia patient. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(7):ZL03–4.
133. Stafne EC. Dental roentgenologic aspects of systemic disease. *J Am Dent Assoc.* 1950;40(3):265–83.
134. Chawla K, Lamba AK, Faraz F, Tandon S. Achondroplasia and periodontal disease. *J Indian Soc Periodontol.* 2012;16(1):138–40.
135. Savarirayan R, Tofts L, Irving M, Wilcox WR, Bacino CA, Hoover-Fong J, et al. Safe and persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia: 2-year results from an open-label, phase 3 extension study. *Genet Med.* 2021;23(12):2443–7.
136. Liu R, Wei W, Hou H, Cong P, Zhou Y, Yu X. Case report: Targeted therapy with anlotinib for a rare case of spinal cord glioblastoma with FGFR3 mutation. *Onco Targets Ther.* 2022;15:771–6.
137. Bober MB, Bellus GA, Nikkel SM, Tiller GE. Hypochondroplasia. GeneReviews® [Internet]. University of Washington, Seattle; 2020.

138. Kruszka P, Rolle M, Kahle KT, Muenke M. Muenke Syndrome. GeneReviews® [Internet]. University of Washington, Seattle; 2023.
139. Gregersen PA, Savarirayan R. Type II Collagen Disorders Overview. GeneReviews® [Internet]. University of Washington, Seattle; 2019.
140. Terhal PA, Nievelstein RJAJ, Verver EJJ, Topsakal V, van Dommelen P, Hoornaert K, et al. A study of the clinical and radiological features in a cohort of 93 patients with a COL2A1 mutation causing spondyloepiphyseal dysplasia congenita or a related phenotype. *Am J Med Genet A*. 2015;167A(3):461–75.
141. Barat-Houari M, Dumont B, Fabre A, Them FT, Alembik Y, Alessandri J-L, et al. The expanding spectrum of COL2A1 gene variants IN 136 patients with a skeletal dysplasia phenotype. *Eur J Hum Genet*. 2016;24(7):992–1000.
142. Hoornaert KP, Dewinter C, Vereecke I, Beemer FA, Courtens W, Fryer A, et al. The phenotypic spectrum in patients with arginine to cysteine mutations in the COL2A1 gene. *J Med Genet*. 2006;43(5):406–13.
143. Richards AJ, Laidlaw M, Whittaker J, Treacy B, Rai H, Bearcroft P, et al. High efficiency of mutation detection in type 1 stickler syndrome using a two-stage approach: vitreoretinal assessment coupled with exon sequencing for screening COL2A1. *Hum Mutat*. 2006;27(7):696–704.
144. Markova T, Kenis V, Melchenko E, Osipova D, Nagornova T, Orlova A, et al. Clinical and genetic characteristics of COL2A1-associated skeletal dysplasias in 60 Russian patients: Part I. *Genes (Basel)*. 2022;13(1):137.

145. COL2A1 collagen type II alpha 1 chain [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. Nih.gov. [cited 2023 May]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1280>
146. UniProt [Internet]. Uniprot.org. [cited 2023 May]. Available from: <https://www.uniprot.org/uniprotkb/P02458/entry>
147. Nishimura G, Haga N, Kitoh H, Tanaka Y, Sonoda T, Kitamura M, et al. The phenotypic spectrum of COL2A1 mutations. *Hum Mutat.* 2005;26(1):36–43.
148. Kawano O, Nakamura A, Morikawa S, Uetake K, Ishizu K, Tajima T. Spondyloepiphyseal dysplasia congenita caused by double heterozygous mutations in COL2A1: DOUBLE MUTATIONS INCOL2A1. *Am J Med Genet A.* 2015;167(7):1578–81.
149. Xu Y, Li L, Wang C, Yue H, Zhang H, Gu J, et al. Clinical and molecular characterization and discovery of novel genetic mutations of Chinese patients with COL2A1-related dysplasia. *Int J Biol Sci.* 2020;16(5):859–68.
150. Xia X, Cui Y, Huang Y, Pan L, Wu Y, Zhang P, et al. A first familial G504S mutation of COL2A1 gene results in distinctive spondyloepiphyseal dysplasia congenita. *Clin Chim Acta.* 2007;382(1–2):148–50.
151. Kawano O, Nakamura A, Morikawa S, Uetake K, Ishizu K, Tajima T. Spondyloepiphyseal dysplasia congenita caused by double heterozygous mutations in COL2A1: DOUBLE MUTATIONS INCOL2A1. *Am J Med Genet A.* 2015;167(7):1578–81.

152. Zhang B, Zhang Y, Wu N, Li J, Liu H, Wang J. Integrated analysis of COL2A1 variant data and classification of type II collagenopathies. *Clin Genet*. 2020;97(3):383–95.
153. Chen J, Ma X, Zhou Y, Li G, Guo Q. Recurrent c.G1636A (p.G546S) mutation of COL2A1 in a Chinese family with skeletal dysplasia and different metaphyseal changes: a case report. *BMC Pediatr*. 2017;17(1):175.
154. Cao LH, Wang L, Ji CY, Wang LB, Ma HW, Luo Y. Novel and recurrent COL2A1 mutations in Chinese patients with spondyloepiphyseal dysplasia. *Genet Mol Res*. 2012;11(4):4130–7.
155. Wu K, Li Z, Zhu Y, Wang X, Chen G, Hou Z, et al. Discovery of sensorineural hearing loss and ossicle deformity in a Chinese Li nationality family with spondyloepiphyseal dysplasia congenita caused by p.G504S mutation of COL2A1. *BMC Med Genomics*. 2021;14(1):170.
156. Entry - *120280 - COLLAGEN, TYPE XI, ALPHA-1; COL11A1 - OMIM [Internet]. Omim.org. [cited 2023 May]. Available from: <https://www.omim.org/entry/120280?search=col11a1&highlight=col11a1>
157. Entry - *603005 - 3-PRIME-PHOSPHOADENOSINE 5-PRIME-PHOSPHOSULFATE SYNTHASE 2; PAPSS2 - OMIM [Internet]. Omim.org. [cited 2023 May]. Available from: <https://www.omim.org/entry/603005?search=PAPSS2&highlight=papss2>
158. Iida A, Simsek-Kiper PÖ, Mizumoto S, Hoshino T, Elcioglu N, Horemuzova E, et al. Clinical and radiographic features of the autosomal recessive

form of brachyolmia caused by PAPSS2 mutations. *Hum Mutat.* 2013;34(10):1381–6.

159. 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(8):533–8.

160. Handa A, Tham E, Wang Z, Horemuzova E, Grigelioniene G. Autosomal recessive brachyolmia: early radiological findings. *Skeletal Radiol.* 2016;45(11):1557–60.

161. Bownass L, Abbs S, Armstrong R, Baujat G, Behzadi G, Berentsen RD, et al. PAPSS2-related brachyolmia: Clinical and radiological phenotype in 18 new cases. *Am J Med Genet A.* 2019;179(9):1884–94.

162. Entry - *611459 - SOLUTE CARRIER FAMILY 10 (SODIUM/BILE ACID COTRANSPORTER FAMILY), MEMBER 7; SLC10A7 - OMIM [Internet]. Omim.org. [cited 2023 May]. Available from: <https://www.omim.org/entry/611459?search=slc10a7&highlight=slc10a7>

163. Ashikov A, Abu Bakar N, Wen X-Y, Niemeijer M, Rodrigues Pinto Osorio G, Brand-Arzamendi K, et al. Integrating glycomics and genomics uncovers SLC10A7 as essential factor for bone mineralization by regulating post-Golgi protein transport and glycosylation. *Hum Mol Genet.* 2018;27(17):3029–45.

164. Karakus E, Wannowius M, Müller SF, Leiting S, Leidolf R, Noppes S, et al. The orphan solute carrier SLC10A7 is a novel negative regulator of intracellular calcium signaling. *Sci Rep.* 2020;10(1):7248.

165. Dubail J, Huber C, Chantepie S, Sonntag S, Tüysüz B, Mihci E, et al. SLC10A7 mutations cause a skeletal dysplasia with amelogenesis imperfecta mediated by GAG biosynthesis defects. *Nat Commun.* 2018;9(1):3087.
166. Tzschach A, Ramel C, Kron A, Seipel B, Wüster C, Cordes U, et al. Hypergonadotropic hypogonadism in a patient with inv ins (2;4). *Int J Androl.* 2009;32(3):226–30.
167. Laugel-Haushalter V, Bär S, Schaefer E, Stoetzel C, Geoffroy V, Alembik Y, et al. A new SLC10A7 homozygous missense mutation responsible for a milder phenotype of skeletal dysplasia with amelogenesis imperfecta. *Front Genet.* 2019;10:504.
168. Entry - *142461 - HEPARAN SULFATE PROTEOGLYCAN OF BASEMENT MEMBRANE; HSPG2 - OMIM [Internet]. Omim.org. [cited 2023 May]. Available from: <https://www.omim.org/entry/142461?search=hspg2&highlight=hspg2>
169. Kallunki P, Tryggvason K. Human basement membrane heparan sulfate proteoglycan core protein: a 467-kD protein containing multiple domains resembling elements of the low density lipoprotein receptor, laminin, neural cell adhesion molecules, and epidermal growth factor. *J Cell Biol.* 1992;116(2):559–71.
170. Bournazos AM, Riley LG, Bommireddipalli S, Ades L, Akesson LS, Al-Shinnag M, et al. Standardized practices for RNA diagnostics using clinically accessible specimens reclassifies 75% of putative splicing variants. *Genet Med.* 2022;24(1):130–45.

171. Stum M, Davoine C-S, Vicart S, Guillot-Noël L, Topaloglu H, Carod-Artal FJ, et al. Spectrum of HSPG2 (Perlecan) mutations in patients with Schwartz-Jampel syndrome. *Hum Mutat.* 2006;27(11):1082–91.
172. Robin NH, Moran RT, Ala-Kokko L. Stickler Syndrome. *GeneReviews®* [Internet]. University of Washington, Seattle; 2021.
173. COL9A1 collagen type IX alpha 1 chain [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. Nih.gov. [cited 2023 May]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1297>
174. Hagg R, Hedbom E, Möllers U, Aszódi A, Fässler R, Bruckner P. Absence of the alpha1(IX) chain leads to a functional knock-out of the entire collagen IX protein in mice. *J Biol Chem.* 1997;272(33):20650–4.
175. Entry - #614134 - STICKLER SYNDROME, TYPE IV; STL4 - OMIM [Internet]. Omim.org. [cited 2023 May]. Available from: <https://www.omim.org/entry/614134>
176. Van Camp G, Snoeckx RL, Hilgert N, van den Ende J, Fukuoka H, Wagatsuma M, et al. A new autosomal recessive form of Stickler syndrome is caused by a mutation in the COL9A1 gene. *Am J Hum Genet.* 2006;79(3):449–57.
177. Nikopoulos K, Schrauwen I, Simon M, Collin RWJ, Veckeneer M, Keymolen K, et al. Autosomal recessive Stickler syndrome in two families is caused by mutations in the COL9A1 gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(7):4774–9.

178. Nixon TRW, Alexander P, Richards A, McNinch A, Bearcroft PWP, Cobben J, et al. Homozygous Type IX collagen variants (COL9A1, COL9A2, and COL9A3) causing recessive Stickler syndrome-Expanding the phenotype. *Am J Med Genet A*. 2019;179(8):1498–506.
179. Richmond CM, Savarirayan R. Schmid Metaphyseal Chondrodysplasia. *GeneReviews®* [Internet]. University of Washington, Seattle; 2019.
180. Kong L, Shi L, Wang W, Zuo R, Wang M, Kang Q. Identification of two novel COL10A1 heterozygous mutations in two Chinese pedigrees with Schmid-type metaphyseal chondrodysplasia. *BMC Med Genet*. 2019;20(1):200.
181. Wu H, Wang S, Li G, Yao Y, Wang N, Sun X, et al. Characterization of a novel COL10A1 variant associated with Schmid-type metaphyseal chondrodysplasia and a literature review. *Mol Genet Genomic Med*. 2021;9(5):e1668.
182. Bateman JF, Freddi S, McNeil R, Thompson E, Hermanns P, Savarirayan R, et al. Identification of four novel COL10A1 missense mutations in schmid metaphyseal chondrodysplasia: further evidence that collagen X NC1 mutations impair trimer assembly. *Hum Mutat*. 2004;23(4):396.
183. Finch AJ, Hilcenko C, Basse N, Drynan LF, Goyenechea B, Menne TF, et al. Uncoupling of GTP hydrolysis from eIF6 release on the ribosome causes Shwachman-Diamond syndrome. *Genes Dev*. 2011;25(9):917–29.
184. Tan QK-G, Cope H, Spillmann RC, Stong N, Jiang Y-H, McDonald MT, et al. Further evidence for the involvement of EFL1 in a Shwachman-Diamond-like

syndrome and expansion of the phenotypic features. *Cold Spring Harb Mol Case Stud.* 2018;4(5):a003046.

185. Stepensky P, Chacón-Flores M, Kim KH, Abuzaitoun O, Bautista-Santos A, Simanovsky N, et al. Mutations in EFL1, an SBDS partner, are associated with infantile pancytopenia, exocrine pancreatic insufficiency and skeletal anomalies in a Shwachman-Diamond like syndrome. *J Med Genet.* 2017;54(8):558–66.

186. Tan S, Kermasson L, Hoslin A, Jaako P, Faille A, Acevedo-Arozena A, et al. EFL1 mutations impair eIF6 release to cause Shwachman-Diamond syndrome. *Blood.* 2019;134(3):277–90.

187. ROR2 receptor tyrosine kinase like orphan receptor 2 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. Nih.gov. [cited 2023 May]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4920>

188. Tufan F, Cefle K, Türkmen S, Türkmen A, Zorba U, Dursun M, et al. Clinical and molecular characterization of two adults with autosomal recessive Robinow syndrome. *Am J Med Genet A.* 2005;136(2):185–9.

189. Lima AR, Ferreira BM, Zhang C, Jolly A, Du H, White JJ, et al. Phenotypic and mutational spectrum of ROR2-related Robinow syndrome. *Hum Mutat.* 2022;43(7):900–18.

190. Tamhankar PM, Vasudevan L, Kondurkar S, Yashaswini K, Agarwalla SK, Nair M, et al. Identification of novel ROR2 gene mutations in Indian children with Robinow syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2014;6(2):79–83.

191. Kirat E, Mutlu Albayrak H, Sahinoglu B, Gurler AI, Karaer K. Autosomal recessive Robinow syndrome with novel ROR2 variants: distinct cases exhibiting the clinical variability: Distinct cases exhibiting the clinical variability. *Clin Dysmorphol*. 2020;29(3):137–40.
192. Binder G, Rappold GA. SHOX Deficiency Disorders. *GeneReviews®* [Internet]. University of Washington, Seattle; 2018.
193. Ross JL, Scott C Jr, Marttila P, Kowal K, Nass A, Papenhausen P, et al. Phenotypes associated with SHOX deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(12):5674–80.
194. Ross JL, Kowal K, Quigley CA, Blum WF, Cutler GB Jr, Crowe B, et al. The phenotype of short stature homeobox gene (SHOX) deficiency in childhood: contrasting children with Leri-Weill dyschondrosteosis and Turner syndrome. *J Pediatr*. 2005;147(4):499–507.
195. Le Goff C, Mahaut C, Wang LW, Allali S, Abhyankar A, Jensen S, et al. Mutations in the TGF β binding-protein-like domain 5 of FBN1 are responsible for acromicric and geleophysic dysplasias. *Am J Hum Genet*. 2011;89(1):7–14.
196. Hasegawa K, Numakura C, Tanaka H, Furujo M, Kubo T, Higuchi Y, et al. Three cases of Japanese acromicric/geleophysic dysplasia with FBN1 mutations: a comparison of clinical and radiological features. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;30(1):117–21.
197. Cheng SW, Luk H-M, Chu YWY, Tung Y-L, Kwan EY-W, Lo IF-M, et al. A report of three families with FBN1-related acromelic dysplasias and review of

literature for genotype-phenotype correlation in geleophysic dysplasia. *Eur J Med Genet.* 2018;61(4):219–24.

198. Wang Y, Zhang H, Ye J, Han L, Gu X. Three novel mutations of the FBN1 gene in Chinese children with acromelic dysplasia. *J Hum Genet.* 2014;59(10):563–7.

199. Marzin P, Cormier-Daire V. Geleophysic Dysplasia. *GeneReviews®* [Internet]. University of Washington, Seattle; 2018.

200. Cecchi A, Ogawa N, Martinez HR, Carlson A, Fan Y, Penny DJ, et al. Missense mutations in FBN1 exons 41 and 42 cause Weill-Marchesani syndrome with thoracic aortic disease and Marfan syndrome. *Am J Med Genet A.* 2013;161A(9):2305–10.

201. Faivre L, Gorlin RJ, Wirtz MK, Godfrey M, Dagoneau N, Samples JR, et al. In frame fibrillin-1 gene deletion in autosomal dominant Weill-Marchesani syndrome. *J Med Genet.* 2003;40(1):34–6.

202. Newell K, Smith W, Ghoshhajra B, Isselbacher E, Lin A, Lindsay ME. Cervical artery dissection expands the cardiovascular phenotype in FBN1-related Weill-Marchesani syndrome. *Am J Med Genet A.* 2017;173(9):2551–6.

203. Haldeman-Englert CR, Hurst ACE, Levine MA. Disorders of GNAS Inactivation. *GeneReviews®* [Internet]. University of Washington, Seattle; 2017.

204. Balavoine A-S, Ladsous M, Velayoudom F-L, Vlaeminck V, Cardot-Bauters C, d’Herbomez M, et al. Hypothyroidism in patients with

pseudohypoparathyroidism type Ia: clinical evidence of resistance to TSH and TRH. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(4):431–7.

205. Snanoudj S, Molin A, Colson C, Coudray N, Paulien S, Mittre H, et al. Maternal transmission ratio distortion of GNAS loss-of-function mutations. *J Bone Miner Res*. 2020;35(5):913–9.

206. Sano S, Nakamura A, Matsubara K, Nagasaki K, Fukami M, Kagami M, et al. (epi)genotype-phenotype analysis in 69 Japanese patients with pseudohypoparathyroidism type I. *J Endocr Soc*. 2018;2(1):9–23.

207. Salemi P, Skalamera Olson JM, Dickson LE, Germain-Lee EL. Ossifications in Albright hereditary osteodystrophy: Role of genotype, inheritance, sex, age, hormonal status, and BMI. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(1):158–68.

208. Richard N, Molin A, Coudray N, Rault-Guillaume P, Jüppner H, Kottler M-L. Paternal GNAS mutations lead to severe intrauterine growth retardation (IUGR) and provide evidence for a role of XL α s in fetal development. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(9):E1549-56.

209. Mendes de Oliveira E, Keogh JM, Talbot F, Henning E, Ahmed R, Perdikari A, et al. Obesity-associated GNAS mutations and the melanocortin pathway. *N Engl J Med*. 2021;385(17):1581–92.

210. Fernández-Rebollo E, Lecumberri B, Gaztambide S, Martinez-Indart L, Perez de Nanclares G, Castaño L, et al. Endocrine profile and phenotype-

(epi)genotype correlation in Spanish patients with pseudohypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(5):E996-1006.

211. Elli FM, deSanctis L, Ceoloni B, Barbieri AM, Bordogna P, Beck-Peccoz P, et al. Pseudohypoparathyroidism type Ia and pseudo-pseudohypoparathyroidism: the growing spectrum of GNAS inactivating mutations. *Hum Mutat.* 2013;34(3):411–6.

212. Irving M, Holder-Espinasse M. Three M Syndrome. GeneReviews® [Internet]. University of Washington, Seattle; 2019.

213. Hanson D, Murray PG, O’Sullivan J, Urquhart J, Daly S, Bhaskar SS, et al. Exome sequencing identifies CCDC8 mutations in 3-M syndrome, suggesting that CCDC8 contributes in a pathway with CUL7 and OBSL1 to control human growth. *Am J Hum Genet.* 2011;89(1):148–53.

214. Liao L, Gan H-W, Hwa V, Dattani M, Dauber A. Two siblings with a mutation in CCDC8 presenting with mild short stature: A case of 3-M syndrome. *Horm Res Paediatr.* 2017;88(5):364–70.

215. Al-Dosari MS, Al-Shammari M, Shaheen R, Faqeih E, Alghofely MA, Boukai A, et al. 3M syndrome: an easily recognizable yet underdiagnosed cause of proportionate short stature. *J Pediatr.* 2012;161(1):139-45.e1.

216. Cancela ML, Laizé V, Conceição N, Kempf H, Murshed M. Keutel syndrome, a review of 50 years of literature. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:642136.

217. Munroe PB, Olgunturk RO, Fryns JP, Van Maldergem L, Ziereisen F, Yuksel B, et al. Mutations in the gene encoding the human matrix Gla protein cause Keutel syndrome. *Nat Genet.* 1999;21(1):142–4.
218. Khosroshahi HE, Uluoğlu O, Olguntürk R, Başaklar C. Keutel syndrome: a report of four cases. *Eur J Pediatr.* 1989;149(3):188–91.
219. Khosroshahi HE, Sahin SC, Akyuz Y, Ede H. Long term follow-up of four patients with Keutel syndrome. *Am J Med Genet A.* 2014;164A(11):2849–56.
220. Sobacchi C, Villa A, Schulz A, Kornak U. CLCN7-Related Osteopetrosis. *GeneReviews®* [Internet]. University of Washington, Seattle; 2022.
221. Pangrazio A, Pusch M, Caldana E, Frattini A, Lanino E, Tamhankar PM, et al. Molecular and clinical heterogeneity in CLCN7-dependent osteopetrosis: report of 20 novel mutations. *Hum Mutat.* 2010;31(1):E1071-80.
222. Odaman Al I, Oymak Y, Hazan F, Gursoy S, Ozturk T, Bag O, et al. A neonatal case of infantile malignant osteopetrosis presenting with thrombocytopenia and hypotonicity: A novel mutation in chloride voltage-gated channel 7 gene. *SiSli Etfal Hastan Tip Bul / Med Bull Sisli Hosp.* 2022;56(1):161–5.
223. Frattini A, Pangrazio A, Susani L, Sobacchi C, Mirolo M, Abinun M, et al. Chloride channel CLCN7 mutations are responsible for severe recessive, dominant, and intermediate osteopetrosis. *J Bone Miner Res.* 2003;18(10):1740–7.

224. Leisle L, Ludwig CF, Wagner FA, Jentsch TJ, Stauber T. ClC-7 is a slowly voltage-gated 2Cl⁻/1H⁺-exchanger and requires Ostm1 for transport activity: Slowly voltage-gated 2Cl/H-exchange by ClC-7/Ostm1. *EMBO J*. 2011;30(11):2140–52.
225. Marom R, Rabenhorst BM, Morello R. Osteogenesis imperfecta: an update on clinical features and therapies. *Eur J Endocrinol*. 2020;183(4):R95–106.
226. Steiner RD, Basel D. COL1A1/2 Osteogenesis Imperfecta. GeneReviews® [Internet]. University of Washington, Seattle; 2021.
227. Marini JC, Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, San Antonio JD, Milgrom S, et al. Consortium for osteogenesis imperfecta mutations in the helical domain of type I collagen: regions rich in lethal mutations align with collagen binding sites for integrins and proteoglycans. *Hum Mutat*. 2007;28(3):209–21.
228. De Paepe A, Nuytinck L, Raes M, Fryns JP. Homozygosity by descent for a COL1A2 mutation in two sibs with severe osteogenesis imperfecta and mild clinical expression in the heterozygotes. *Hum Genet*. 1997;99(4):478–83.
229. Al-Jallad H, Palomo T, Roughley P, Glorieux FH, McKee MD, Moffatt P, et al. The effect of SERPINF1 in-frame mutations in osteogenesis imperfecta type VI. *Bone*. 2015;76:115–20.
230. Li S, Cao Y, Wang H, Li L, Ren X, Mi H, et al. Genotypic and phenotypic analysis in Chinese cohort with autosomal recessive osteogenesis imperfecta. *Front Genet*. 2020;11:984.

231. Rauch F, Lalic L, Glorieux FH, Moffatt P, Roughley P. Targeted sequencing of a pediatric metabolic bone gene panel using a desktop semiconductor next-generation sequencer. *Calcif Tissue Int.* 2014;95(4):323–31.
232. Tucker T, Nelson T, Sirrs S, Roughley P, Glorieux FH, Moffatt P, et al. A co-occurrence of osteogenesis imperfecta type VI and cystinosis. *Am J Med Genet A.* 2012;158A(6):1422–6.
233. Caparros-Martin JA, Aglan MS, Temtamy S, Otaify GA, Valencia M, Nevado J, et al. Molecular spectrum and differential diagnosis in patients referred with sporadic or autosomal recessive osteogenesis imperfecta. *Mol Genet Genomic Med.* 2017;5(1):28–39.
234. Minillo RM, Sobreira N, de Faria Soares M de F, Jurgens J, Ling H, Hetrick KN, et al. Novel deletion of SERPINF1 causes autosomal recessive osteogenesis imperfecta type VI in two Brazilian families. *Mol Syndromol.* 2014;5(6):268–75.
235. Cabral WA, Ishikawa M, Garten M, Makareeva EN, Sargent BM, Weis M, et al. Absence of the ER cation channel TMEM38B/TRIC-B disrupts intracellular calcium homeostasis and dysregulates collagen synthesis in recessive osteogenesis imperfecta. *PLoS Genet.* 2016;12(7):e1006156.
236. Jovanovic M, Mitra A, Besio R, Contento BM, Wong KW, Derkyi A, et al. Absence of TRIC-B from type XIV Osteogenesis Imperfecta osteoblasts alters cell adhesion and mitochondrial function - A multi-omics study. *Matrix Biol.* 2023;121:127–48.

237. Webb EA, Balasubramanian M, Fratzl-Zelman N, Cabral WA, Titheradge H, Alsaedi A, et al. Phenotypic spectrum in osteogenesis imperfecta due to mutations in TMEM38B: Unraveling a complex cellular defect. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(6):2019–28.
238. Shaheen R, Alazami AM, Alshammari MJ, Faqeih E, Alhashmi N, Mousa N, et al. Study of autosomal recessive osteogenesis imperfecta in Arabia reveals a novel locus defined by TMEM38B mutation. *J Med Genet.* 2012;49(10):630–5.
239. Lv F, Xu X-J, Wang J-Y, Liu Y, Asan, Wang J-W, et al. Two novel mutations in TMEM38B result in rare autosomal recessive osteogenesis imperfecta. *J Hum Genet.* 2016;61(6):539–45.
240. Rubinato E, Morgan A, D'Eustacchio A, Pecile V, Gortani G, Gasparini P, et al. A novel deletion mutation involving TMEM38B in a patient with autosomal recessive osteogenesis imperfecta. *Gene.* 2014;545(2):290–2.
241. Hibberd CE, Bowdin S, Arudchelvan Y, Forrest CR, Brakora KA, Marcucio RS, et al. FGFR-associated craniosynostosis syndromes and gastrointestinal defects. *Am J Med Genet A.* 2016;170(12):3215–21.
242. Fernandes MBL, Maximino LP, Perosa GB, Abramides DVM, Passos-Bueno MR, Yacubian-Fernandes A. Apert and Crouzon syndromes-Cognitive development, brain abnormalities, and molecular aspects. *Am J Med Genet A.* 2016;170(6):1532–7.
243. Lajeunie E, Heuertz S, El Ghouzzi V, Martinovic J, Renier D, Le Merrer M, et al. Mutation screening in patients with syndromic craniosynostoses indicates that

a limited number of recurrent FGFR2 mutations accounts for severe forms of Pfeiffer syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2006;14(3):289–98.

244. Kress W, Collmann H, Büsse M, Halliger-Keller B, Mueller CR. Clustering of FGFR2 gene mutations in patients with Pfeiffer and Crouzon syndromes (FGFR2-associated craniosynostoses). *Cytogenet Cell Genet.* 2000;91(1–4):134–7.

245. Nagase T, Nagase M, Hirose S, Ohmori K. Mutations in fibroblast growth factor receptor 2 gene and craniosynostotic syndromes in Japanese children. *J Craniofac Surg.* 1998;9(2):162–70.

246. Robertson SC, Meyer AN, Hart KC, Galvin BD, Webster MK, Donoghue DJ. Activating mutations in the extracellular domain of the fibroblast growth factor receptor 2 function by disruption of the disulfide bond in the third immunoglobulin-like domain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(8):4567–72.

247. Rutland P, Pulleyn LJ, Reardon W, Baraitser M, Hayward R, Jones B, et al. Identical mutations in the FGFR2 gene cause both Pfeiffer and Crouzon syndrome phenotypes. *Nat Genet.* 1995;9(2):173–6.

248. Wenger T, Miller D, Evans K. FGFR Craniosynostosis Syndromes Overview. GeneReviews® [Internet]. University of Washington, Seattle; 2020.

249. Sawh-Martinez R, Steinbacher DM. Syndromic craniosynostosis. *Clin Plast Surg.* 2019;46(2):141–55.

250. Li Z-L, Chen X, Zhuang W-J, Zhao W, Liu Y-N, Zhang F-X, et al. FGFR2 mutation in a Chinese family with unusual Crouzon syndrome. *Int J Ophthalmol*. 2016;9(10):1403–8.
251. Kruszka P, Addissie YA, Yarnell CMP, Hadley DW, Guillen Sacoto MJ, Platte P, et al. Muenke syndrome: An international multicenter natural history study. *Am J Med Genet A*. 2016;170A(4):918–29.
252. Gallagher ER, Ratisoontorn C, Cunningham ML. Saethre-Chotzen Syndrome. *GeneReviews®* [Internet]. University of Washington, Seattle; 2019.
253. Qin Q, Xu Y, He T, Qin C, Xu J. Normal and disease-related biological functions of Twist1 and underlying molecular mechanisms. *Cell Res*. 2012;22(1):90–106.
254. Gripp KW, Zackai EH, Stolle CA. Mutations in the human TWIST gene. *Hum Mutat*. 2000;15(5):479.
255. Kress W, Schropp C, Lieb G, Petersen B, Büsse-Ratzka M, Kunz J, et al. Saethre-Chotzen syndrome caused by TWIST 1 gene mutations: functional differentiation from Muenke coronal synostosis syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2006;14(1):39–48.
256. El Ghouzzi V, Lajeunie E, Le Merrer M, Cormier-Daire V, Renier D, Munnich A, et al. Mutations within or upstream of the basic helix-loop-helix domain of the TWIST gene are specific to Saethre-Chotzen syndrome. *Eur J Hum Genet*. 1999;7(1):27–33.

257. Twigg SRF, Hufnagel RB, Miller KA, Zhou Y, McGowan SJ, Taylor J, et al. A recurrent mosaic mutation in SMO, encoding the hedgehog signal transducer smoothed, is the major cause of curry-Jones syndrome. *Am J Hum Genet.* 2016;98(6):1256–65.
258. Hazan F, Katipoğlu N, Kaya Kılıç F, Hekimoğlu Ü, Olukman Ö, Çalkavur Ş, et al. FATCO syndrome: a new case and review of the literature. *Pamukkale Med J.* 2016;9(3):236–9.
259. Nogueira R, Sá J, Varela C, Amorim G, Valente F, Tavares P. Four FATCO syndrome cases: clinical, autopsy and placental features with literature review update. *Journal of Medical Biomedical and Applied Sciences.* 2016;4(12):20–5.
260. Bieganski T, Jamsheer A, Sowinska A, Baranska D, Niedzielski K, Kozlowski K, et al. Three new patients with FATCO: fibular agenesis with ectrodactyly. *Am J Med Genet A.* 2012;158A(7):1542–50.
261. Yucel Celik O, Gultekin Calik M, Keles A, Tos T, Yucel A, Sahin D. Prenatal differential diagnosis of fibular agenesis, tibial campomelia and oligosyndactyly. *Clin Dysmorphol.* 2021;30(3):147–9.
262. Kitaoka T, Namba N, Kim JY, Kubota T, Miura K, Miyoshi Y, et al. A Japanese male patient with “fibular aplasia, tibial campomelia and oligodactyly”: an additional case report. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2009;18(3):81–6.
263. Perçin EF, Perçin S. A new combination: short stature, congenital unilateral absence of the fibula, oligodactyly and trigonocephaly. *Clin Dysmorphol.* 1999;8(1):67–8.

264. Marinho M, Nunes S, Lourenço C, Melo M, Godinho C, Nogueira R. Prenatal diagnosis of fibular aplasia-tibial campomelia-oligosyndactyly syndrome: Two case reports and review of the literature. J Clin Ultrasound. 2021;49(6):625–9.

265. Ekbote AV, Danda S. A case report of fibular aplasia, tibial campomelia, and oligosyndactyly (FATCO) syndrome associated with Klinefelter syndrome and review of the literature. Foot Ankle Spec. 2012;5(1):37–40.

8. ÖZET

“İskelet Sisteminin Genetik Hastalıkları İle İlişkili Genlerde Patojen/Olası Patojen ve Klinik Önemi Belirsiz Varyant Saptanan Hastaların Retrospektif Analizi”

İskelet sisteminin genetik hastalıkları, iskelet sisteminin gelişimi, büyümesi ve homeostaz süreçlerindeki bozukluklardan kaynaklanan 700’den fazla fazla genetik hastalığı içeren heterojen bir gruptur. İlki 1969 yılında yayınlanmış olan Genetik İskelet Hastalıklarının Nozolojisi’nin en güncel 11. baskısı 2023 yılında yayınlanmış olup hastalıklar klinik, radyolojik ve moleküler kriterlerine göre 41 grupta sınıflandırılmış ve etiyolojisinden sorumlu 552 farklı gen tanımlanmıştır. Yeni nesil dizilemenin gelişmesi ile birlikte, eskiden klinik ve radyolojik bulguları ile tanımlanmış olan hastalıkların genetik etyolojileri de belirlenebildiğinden bu hastalıklarla ilişkili genlerin sayısı hızla artmaktadır. Moleküler tanı ve genotip

fenotip değerlendirmesi, hastaların izlemi ve verilecek genetik danışma açısından oldukça önemlidir. Bu çalışmada nozolojideki genlerde patojen/ olası patojen ve klinik önemi belirsiz varyant saptanmış hastaların klinik bulguları literatürdeki diğer hastalar ile karşılaştırılarak genotip-fenotip ilişkisi kurulması amaçlanmıştır. Patojen/ olası patojen olarak değerlendirilmiş varyantlar içerisinde 9 yeni varyant saptanmıştır. Literatürdeki hastalarla aynı bulguları olan hastalar olduğu gibi daha hafif bulguları veya ek bulguları olan hastalar da tanımlanarak fenotipik değişkenlikler gösterilmiştir. Genetik iskelet hastalıkları için moleküler tanı almış hastaların bulgularının sunulması, bu hastalıkların bulgularının daha iyi tanımlanmasına, yeni varyantların literatüre kazandırılmasına, domain ve varyant tipi gibi genotip özellikleri ile hasta bulguları arasında ilişki kurulabilmesine katkı sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Genetik iskelet hastalıklarının nozolojisi, moleküler tanı, iskelet displazileri, retrospektif arşiv çalışması

9. SUMMARY

“Retrospective Analysis of Patients With Pathogenic/Likely Pathogenic Variants and Variants of Uncertain Significance in Genes Associated with Genetic Skeletal Disorders”

Genetic skeletal disorders are a heterogeneous group that includes more than 700 genetic disorders that result from disturbances in the development, growth

and homeostasis processes of the skeletal system. The most recent 11th edition of Nosology of Genetic Skeletal Disorders, the first of which was published in 1969, was published in 2023, and the diseases were classified into 41 groups according to their clinical, radiological and molecular criteria, and 552 different genes responsible for their etiology were identified. With the development of next-generation sequencing, genetic etiologies of diseases that were previously defined by their clinical and radiological findings can also be determined. Because of that, the number of genes associated with these diseases is increasing rapidly. Molecular diagnosis and genotype-phenotype evaluation are very important in terms of patient follow-up and genetic counseling. This study aimed to establish a genotype-phenotype correlation by comparing the clinical findings of patients with pathogenic/likely pathogenic variants and variants of uncertain significance in the genes in the nosology with those of other patients in the literature. Among the variants evaluated as pathogenic/likely pathogenic, 9 novel variants were identified. Phenotypic variability has been demonstrated by defining patients with the same findings as those in the literature, as well as patients with milder findings or additional findings. Publication of the findings of patients with a molecular diagnosis for genetic skeletal disorders will contribute to better describing the findings of these diseases, bringing new variants to the literature, and establishing a relationship between genotype characteristics such as domain and variant type and patient's findings.

Key words: Nosology of Genetic Skeletal Disorders, molecular diagnosis, skeletal dysplasias, retrospective archive study

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Ezgi

Soyadı: Urtekin

Doğum Yeri ve Tarihi:

Eğitimi:

2019-2023 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD'de Araş. Gör. Dr.

2013-2019 Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

Tıbbi Genetik Derneği

Bilimsel Etkinlikler:

Yayımlanan makaleler:

1) Urtekin E, Kayhan G, Kazancıoğlu E, Yirmibeş Karaoğuz M. A Partial Trisomy 9 Case with Dicentric Chromosome Due To The Adjacent-2 Segregation Of Maternal Reciprocal Translocation. Journal Of Istanbul Faculty Of Medicine. 2022; 2, 279 – 284.

Ulusal bilimsel toplantılarda bildiri kitaplarında basılan sözlü sunumlar:

- 1) E Urtekin, Ö Gündoğdu Öğütlü, G Kayhan, F Perçin. FATCO sendromlu iki olgu. 15. Ulusal Tıbbi Genetik Kongresi, 2022, Muğla.

11. EKLER

11.1. EK-1: Hastalarda Kullanılan Moleküler Yöntemler ve Paneller için Analiz Edilen Genler (Tablo 79 ve Tablo 80)

Tablo 79. Olası patojen/patojen varyant saptanmış hasta grubu

HASTA KODU	MOLEKÜLER YÖNTEM	ANALİZ EDİLEN GENLER *Bu genlerin kodlanan tüm ekzon ve ekzon-intron kavşakları (20 baza kadar) dizilenerek analiz edilmiştir.
H1	Sanger dizi analizi	<i>FGFR3</i> geni hotspot mutasyonu
H2	Sanger dizi analizi	<i>FGFR3</i> geni hotspot mutasyonu
H3	Sanger dizi analizi	<i>FGFR3</i> geni hotspot mutasyonu
H4	WES	Mevcut klinik bulguları ile ilişkili OMIM ve HPO (Human phenotype ontology) genleri
H5	WES	Mevcut klinik bulguları ile ilişkili OMIM ve HPO (Human phenotype ontology) genleri
H6	WES	Mevcut klinik bulguları ile ilişkili OMIM ve HPO (Human phenotype ontology) genleri
H7	CES (4490 gen içermektedir.)	Mevcut klinik bulguları ile ilişkili panel kapsamındaki OMIM ve HPO (Human phenotype ontology) genleri

H8	CES (4490 gen içermektedir.)v	Mevcut klinik bulguları ile ilişkili panel kapsamındaki OMIM ve HPO (Human phenotype ontology) genleri
H9	WES	Mevcut klinik bulguları ile ilişkili OMIM ve HPO (Human phenotype ontology) genleri
H10	WES	Mevcut klinik bulguları ile ilişkili OMIM ve HPO (Human phenotype ontology) genleri
H11	WES	Mevcut klinik bulguları ile ilişkili OMIM ve HPO (Human phenotype ontology) genleri
H12	CES (4490 gen içermektedir.)	Mevcut klinik bulguları ile ilişkili panel kapsamındaki OMIM ve HPO (Human phenotype ontology) genleri
H13	WES	Mevcut klinik bulguları ile ilişkili OMIM ve HPO (Human phenotype ontology) genleri
H14	Sanger dizi analizi	<i>EFL1</i> geni bilinen nokta mutasyonu
H15	WES	Mevcut klinik bulguları ile ilişkili OMIM ve HPO (Human phenotype ontology) genleri
H16	CES (4490 gen içermektedir.)	Mevcut klinik bulguları ile ilişkili panel kapsamındaki OMIM ve HPO (Human phenotype ontology) genleri
H17	CES (4490 gen içermektedir.)	Mevcut klinik bulguları ile ilişkili panel kapsamındaki OMIM ve HPO (Human phenotype ontology) genleri
H18	CES (4490 gen içermektedir.)	Mevcut klinik bulguları ile ilişkili panel kapsamındaki OMIM ve HPO (Human phenotype ontology) genleri
H19	NGS yöntemi ile tek gen analizi	<i>MGP</i> geni
H20	Osteopetrozis paneli	<i>AMER1 ANKH CA2 CLCN7 CSF1R DHCR24 FERMT3 LRP5 MITF OSTM1 SNX10 TCIRG1 TNFRSF11A TNFSF11</i> genleri
H21	Osteogenezis imperfekta paneli	<i>COL1A1, COL2A2, IFITM5, LEPRE1, CRTP, PPIB, SERPINH1, FKB10, PLOD2, TMEM38B, PLS3, BMP1, SERPINF1, SP7</i>
H22	Osteogenezis imperfekta paneli	<i>COL1A1, COL2A2, IFITM5, LEPRE1, CRTP, PPIB, SERPINH1, FKB10, PLOD2, TMEM38B, PLS3, BMP1, SERPINF1, SP7</i>
H23	WES	Mevcut klinik bulguları ile ilişkili OMIM ve HPO (Human phenotype ontology) genleri

H24	CES (4490 gen içermektedir.)	Mevcut klinik bulguları ile ilişkili panel kapsamındaki OMIM ve HPO (Human phenotype ontology) genleri
H25	WES	Mevcut klinik bulguları ile ilişkili OMIM ve HPO (Human phenotype ontology) genleri
H26	CES (4490 gen içermektedir.)	Mevcut klinik bulguları ile ilişkili panel kapsamındaki OMIM ve HPO (Human phenotype ontology) genleri
H27	WES	Mevcut klinik bulguları ile ilişkili OMIM ve HPO (Human phenotype ontology) genleri
H28	Sanger dizi analizi	<i>SMO</i> geni bilinen nokta mutasyonu
H29	WES	Mevcut klinik bulguları ile ilişkili OMIM ve HPO (Human phenotype ontology) genleri

Tablo 80. Klinik önemi belirsiz varyant saptanmış hasta grubu

H30	CES (4490 gen içermektedir.)	Mevcut klinik bulguları ile ilişkili panel kapsamındaki OMIM ve HPO (Human phenotype ontology) genleri
H31	CES (4490 gen içermektedir.)	Mevcut klinik bulguları ile ilişkili panel kapsamındaki OMIM ve HPO (Human phenotype ontology) genleri
H32	WES	Mevcut klinik bulguları ile ilişkili OMIM ve HPO (Human phenotype ontology) genleri
H33	CES (4490 gen içermektedir.)	Mevcut klinik bulguları ile ilişkili panel kapsamındaki OMIM ve HPO (Human phenotype ontology) genleri
H34	CES (4490 gen içermektedir.)	Mevcut klinik bulguları ile ilişkili panel kapsamındaki OMIM ve HPO (Human phenotype ontology) genleri
H35	CES (4490 gen içermektedir.)	Mevcut klinik bulguları ile ilişkili panel kapsamındaki OMIM ve HPO (Human phenotype ontology) genleri
H36	CES (4490 gen içermektedir.)	Mevcut klinik bulguları ile ilişkili panel kapsamındaki OMIM ve HPO (Human phenotype ontology) genleri

11.2. EK-2: Olgu rapor formu

Hastanın tanı aldığındaki yaşı ve cinsiyeti
Ebeveynler arası akrabalık
Aile öyküsü
Doğumdaki antropometrik ölçümler
Muayenedeki antropometrik ölçümler
Anamnez bulguları
Muayene bulguları
Görüntüleme bulguları
Laboratuvar bulguları
Moleküler yöntem
Saptanan varyant
Zigosite
Varyantın patojenitesi
Tanı/ Olası tanı ve OMIM numarası
Ebeveyn genotipi

11.3. EK-3:Etik kurul onayı

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU							
ETİK KURUL İLETİŞİM BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi (GÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu					
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık (GÜTF) Binası 06500 Beşevler/Ankara					
	TELEFON	0312 202 69 58					
	FAKS	0312 202 46 73					
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr					
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İskelet Sisteminin Genetik Hastalıkları ile İlişkili Genlerde Patojen/Olası Patojen ve Klinik Önemi Belirsiz Varyant Saptanan Hastaların Retrospektif Analizi					
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. E. Ferda PERÇİN					
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı / GÜTF					
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)						
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif çalışmalar veya arşiv taramaları-Uzmanlık tezi					
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐		
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	17.05.2022	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐			
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐			
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı				Açıklama		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐					
	BIYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	☐					
	DİĞER	☐					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 403		Toplantı tarihi: 30.05.2022				
	İskelet Sisteminin Genetik Hastalıkları ile İlişkili Genlerde Patojen/Olası Patojen ve Klinik Önemi Belirsiz Varyant Saptanan Hastaların Retrospektif Analizi başlıklı başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri ile incelenerek uygun bulunduğu GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.						
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI		Prof. Dr Ebru ARHAN					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırmayla İlişkisi	Katılım	İmza	

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU				
ETİK KURUL İLETİŞİM BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi (GÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu		
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık (GÜTF) Binası 06500 Beşevler/Ankara		
	TELEFON	0312 202 69 58		
	FAKS	0312 202 46 73		
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr		
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İskelet Sisteminin Genetik Hastalıkları ile İlişkili Genlerde Patojen/Olası Patojen ve Klinik Önemi Belirsiz Varyant Saptanan Hastaların Retrospektif Analizi		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Gülsüm KAYHAN		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı / GÜTF		
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)			
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif çalışmalar veya arşiv taramaları-Uzmanlık tezi		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili
	ARAŞTIRMA-PROTOKOLÜ	17.05.2022	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	Belge Adı	Açıklama		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 344			
	Toplantı tarihi: 24.04.2023			
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacının/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri incelenmiş ve 30.05.2022 tarihli toplantıda 403 sayılı ile uygun bulunmuştur. Proje yürütücüsünün 12.04.2023 tarih ile kuruluza sunmuş olduğu bildiriminde; 1-Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.E.Ferda Perçin'in 14.03.2023 tarihinde emekli olması nedeniyle tez danışmanlığını yürüttüğü <u>Araş.Gör.Dr.Ezgi Urtekin'in Akademik Kurul Kararı ile yeni tez danışmanının Dr.Öğr.Üyesi Gülsüm Kayhan olarak değiştirildiğini beyan eden araştırmacı bildirimi,</u> Etik Kurulumuzda incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.				

11.4. EK-4: Muayene dosyası

Hasta bilgileri

Cinsiyeti:

Doğum tarihi:

Şikayeti:

İşitme testi:

Göz muayenesi:

Özgeçmiş:

Prenatal

Yard. üreme tekniği:

Enfeksiyon:

İlaç Kullanımı:

Alkol/Sigara:

Radyasyon/Diğer:

Geb. Komp.: HT:

Gestasyonel DM:

Preeklampsi/Eklampsi:

Düşük tehditi/Kanama:

Diğer komplikasyon:

Natal

Doğum Biçimi:

Prezentasyon:

Doğum yaşı:

Doğum tartısı:

Doğum boyu:

D.baş çevresi:

Postnatal

Morarma:

Sarılık:

Cilt lezyonu:

Ödem:

Anomali

Damak/dudak/uvula:

Kranium:

İskelet:

İç organ:

Genital:

Kuvöz bakım:

Hiper/Hipotoni:

Emme yutma ağız
refleksi:

Konvülziyon:

İdrar/Ter kokusu:

YD taramaları:

Büyüme Gelişme

Emme:

İştah:

İshal-kabızlık:

Başını tutma:

Desteksiz oturma:
Yürüme:
Konuşma:
Diş:
Fontanel:
İdrar-dışkı kontrolü:
Ergenlik:
Okul başarısı:
Sosyal ilişkiler:
Agresif davranış:
Uyku düzeni:
Stereotipi:
Anosmia:
Kronik hastalık ve
ameliyat:
Kullandığı ilaç:
Allerji:
Aşılar:
Soygeçmiş
Anne:
Baba:
Akrabalık:
Kardeşler:
Yeni çocuk istemi:

FM

Yaş:

Tartı:

Boy:

Baş ç.:

El:

3.parmak:

Oturma yüksekliği:

Kulaç boyu:

Dismorfik bulgular

•