

İskelet sistemi gelişimi ve bozukluklarında genetik mekanizmalar

Prof. Dr. Hatice Ilgın Ruhi

normal iskelet gelişimi

- SMS → 10. gh (adult yapılanma)
- Enkondral kemikleşme, eklem gelişimi
- Fetal iskelet ossifikasyonu
8. gh

normal iskelet gelişimi

- Uzun kemik appendikular kısımları,
- Falankslar
- İlium
- Skapula
12-16. gh
- Metakarp ve metatarlar
20-24. gh
- Pubis, talus, kalkaneus

Sekonder ossifikasyon

İskelet displazilerinin erken tanısında önemli!

- 3. trimester
- Distal femur (33. gh)
- prox. tibia (35. gh)
- prox. Humerus (38. gh)

Uzun kemik ölçümleri

- Fetal ekstremiteler uzunlukları 11-13. gh
- Üniform ve simetrik büyüme
- Femur*, tibia, fibula, humerus, radius, ulna uzunluğu → standart eğriler
- BPD, AC, CD karşılaştırması

- Amelia
- Meromelia
- Mikromelia
- Fokomelia
- Bradidaktili
- Polidaktili
- Sindaktili
- Ektrodaktili
- Yarık el-ayak
- Konjenital radius yokluğu

Brakidaktili

- İzole
- İskelet displazilerinin bileşeni
- Sendrom bileşeni

Sendrom bileşeni

- UPD14
- PWS 15q11-13
- Smith-Magenis sendromu 17p11.2

izole brakidaktili

- 1903 'de Farabee
- Otozomal dominant

Tip B; *ROR2* (9q22) heterozigot trunkasyon mutasyonu (fonksiyon kazanımı mutasyonu)

Homozigot fonksiyon kaybı → Robinow sendromu

Sindaktili

- Parmakların ayrılma yetersizliği (52-55. günler)
- Kalıtım paterni → pedigri analizi
- Sınıflandırma
izole - sendrom bileşeni
basit - kompleks
komple - inkomple

Sindaktili

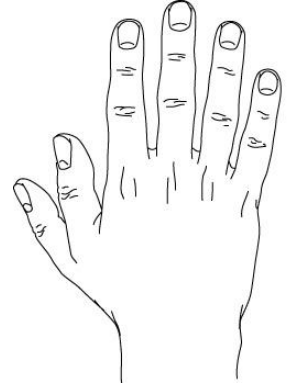
Polidaktili

- Ekstra parmak bulunması
- 1/500-1000

sınıflandırma

- İzole - sendrom bileşeni
- Preaksiyal polidaktili
 - Tip I, Tip II, Tip III, Tip IV
- Postaksiyal polidaktili
 - Tip A, Tip B

Preaksiyal polidaktili



- Tip I: Başparmak duplikasyonu
- Tip II: Trifalangeal başparmak
- Tip III: Ekstra preaksiyal parmak
- Tip IV: Geniş başparmak

“club foot” (talipes)

- Genellikle izole anomalidir (%77)
- Sendrom bileşeni
- 1/1000
- %60 bilateral, %40 unilateral

FGF Reseptörleri

- Hücre bölünme, göç ve farklılaşmasında
- Transmembran TK reseptörleri
- 3 domain içerir. (ekstrasellüler, transmembran ve intrasellüler TK)
- Mutasyonları 2 grup gelişimsel hastalığa yol açar:
 - Kraniosinostozis sendromları
 - İskelet displazileri

FGFR mutasyonlarının neden olduğu hastalıklar

Gen	Kromozom	Sendrom
Kraniosinostozis sendromları		
<i>FGFR1</i>	8p11	Pfeiffer
<i>FGFR2</i>	10q25	Apert Crouson Jackson-Weiss Pfeiffer
<i>FGFR3</i>	4p16	Crouson (+ akantozis nigrikans)
İskelet Displazileri		
<i>FGFR3</i>	4p16	Akondroplazi Hipokondroplazi Tanatoforik displazi

İskelet displazileri

- Klinik bulgular
- Radyografik özellikler
- Moleküler bilgiler
- Etkilenen bölgeye
- Kemiklerin görünümüne
- Hastalığın sonucuna
- patogenez



İskelet displazileri

- Etkilenen uzun kemik segmentine göre;
 - Rizomelik
 - Mezomelik
 - Akromelik
 - Mikromelik

Tanı II

- Ossifikasyon paterni
- Kırık ve eğriliklerin varlığı
- Vertebral gövdelerin şekli
- Ekstremitelerde kemiklerinde fokal kayıplar
- Kalvarial kontür değişikliği
- Küçük torasik boyut
- Ekstra parmak
- Fetal hareket azlığı

İzlem ve yaklaşım

- Letal iskelet displazileri (%5↓)
- Nonletal iskelet displazileri

Hastalık örnekleri

- Thanatophoric dysplasia
- Achondrogenesis
- Achondroplasia
- Leri-Weil Diskondrosteozis
- Osteogenesis imperfecta

Thanatophoric dysplasia

- Maroteaux, 1967'de ilk kez tanımlamış.
- Letal
- Kısa ekstremiteli konjenital kondrodizplazi
- 1/20000-40000 canlı doğum
- 24. gh tanı koyulabilir.

TD

- Enkondral kemik formasyonunda bozulma
- Orantısız büyüme
- Sınıflandırma

Tip I

Tip II

Bulgular

- Ağır gelişme geriliği
- Fetal hareketlerde azlık
- Hipotoni

Kraniyofasiyal bulgular

- Frontal bossing
- Makrosefali
- Dar foramen magnum
- Hidrosefali
- Kranium kemik ossifikasyonu normal
- Basık nazal köprü

Toraks ve omurga

- Küçük ve dar göğüs (uzunluk normal)
- Abdominal belirginlik
- Vertebral cisimlerde düzleşme
- İntervertebral aralıklarda kısıalma

Ekstremiteler ve diđer

- Ağır rizomeli
- Eđri ekstremiteler
- Kısa, güdük, geniş aralıklı parmaklar
- Polihidramniyoz
- Fazla yumuşak doku

Prognoz-izlem

- Doğum sonrası kısa sürede ölüm
- Yaşayanlarda ağır gelişimsel gerilik
- Erken tanı!

Kalıtım

- OD
- Taze mutasyon
- FGFR3
 - Tip I (ekstrasellüler domain)
 - Tip II (tirozin kinaz domain -Lys650Glu-)

Tekrarlama riski?

Achondrogenesis

- Donnath ve Vogl, 1925'de ilk kez tanımlamış.
- Fraccaro, 1952'de adlandırmış.
- Letal osteokondrodizplazi
- 1/40000 doğumda bir görülür.
- En erken 13-14. gh
- İki grubu vardır.
 - Tip I (A ve B) → %20
 - Tip II → %80

Patoloji

- Enkondral kemik büyümesi yetersizdir.
- Epifizyal büyüme plağında kondrosit proliferasyonu minimaldir.

Tip IA

- Büyüme geriliği
- Kraniyum büyük
- Kalvarial ossifikasyon azlığı
- Frontal bossing
- Basık nazal köprü
- Mikrognati

Tip IA

- Kısa göğüs
- İnce, kısa kaburgalar (çoklu kırıklı)
- Vertebral ossifikasyon azalmıştır
- Mikromeli
- Nukal kalınlık
- polihidramniyoz

Tip IB

- Kaburga fraktürleri yoktur.

Tip II

- Letal hipokondrogenezis
- Normal kalvarial ossifikasyon
- Vertebral ossifikasyon azalmış yada yoktur
- Eşlik eden anomaliler (kistik higroma, polihidramniyoz, hidrops, yarık yumuşak damak)
- Kaburga fraktürleri bulunmaz.

Kalıtım

- Tip IA: OR, geni?
- Tip IB: OR, diastofik displasia (DTDST) mutasyonu
- Tip II: *COL2A1* heterozigot mutasyonu

Tekrarlama riski

Achondroplasia

- Parrot, 1878'de tanımlamıştır.
- En yaygın letal olmayan osteokondrodizplazidir
- 1/15000-30000
- Enkondral ossifikasyon azalır.

Kalıtım

- Otozomal dominant
- FGFR3 transmembran domain
- Fonksiyon kazanma mutasyonu
- %100 penetrans
- %80-90 taze mutasyon (paternal yaş)
- %98-99 → Gly380Arg (1138G>A, 1138G>C)

Tekrarlama riski

Homozigot form

- TD'ye benzer.
- Letal
- Yonca yaprağı kafatası
- İlerleyici mikromeli
- Daha erken haftalarda tanı

Yaygın sonografik özellikler

- 24. gh'ına kadar normaldir (21-27)
- Femur/BPD ↓
- Megalosefali, frontal bossing,
- küçük foramen magnum
- Hidrosefali
- Basık burun kökü

Bulgular

- Toraks göreceli olarak küçük,
- omurga genişliği azalmış
- Rizomelik kısalık (ilerleyici)
- "Trident hand" bulgusu
- Zeka normal
- Yaşam süresi normal

Tedavi - izlem

- Spinal kord kompresyonu (doğum şekli)
- Hidrosefali
- Uyku apnesi
- Kronik otitis media
- Dental problemler

Leri-Weil Diskondrosteozis

- Olguların %70'inde *SHOX* "haploinsufficiency"
- Pseudotozomal kalıtım
- *SHOX*, X PAR1 bölgesinde yerleşik
- Turner sendromundaki etkisi!

Osteogenesis imperfecta

- Klinik varyasyon
(prenatal letal form →kemik
frajilitesinde artış)
- 1/15000
- Tip I kollajen sentez defekti
- Tip I-IV
- Tip II letal (13.5-15. gh)

Kalıtım

- OD, deęişken ifade
- İki gen; *COL1A1* geni; pro α 1(I) ve *COL1A2* geni; pro α 2(I)
- Tekrarlama riski

Tip I kollagen

- Tip I prokollagen molekülü;
İki $\text{pro}\alpha 1(\text{I})$ ve bir $\text{pro}\alpha 2(\text{I})$
üçlü helikal yapı
ardışık Gly-X-Y tekrarları

Moleküler genetik - fenotip

- 2000'den fazla mutasyon
- Tip I kollagen yapımının azalması
- Tip I kollagen yapısının değişmesi
 - *COL1A1* geni $\frac{3}{4}$ anormal yapı
 - *COL1A2* geni %50 anormal yapı

Tip I

- Üretim defekti
- Mavi sklera,
- kırılğan kemikler,
- Kemik deformitesi yok

Tip II

- Perinatal letal
- Ağır iskelet anormallikleri
- $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ glisin kodonunda missens mutasyonlar
- Karboksi terminal uçta mutasyon daha fazla

Tip III

- Progresif deformite
- Fraktürler
- Büyüme etkilenir
- Mavi sklera
- Protein boyunca lokalize mutasyonlar
- $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ glisin kodonunda missens mutasyonlar

Tip IV

- Normal sklera
- Hafif/orta kemik deformitesi
- Kısa yapı kırıklar
- Protein boyunca lokalize mutasyonlar
- $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ glisin kodonunda missens mutasyonlar

Yeni formlar (%5)

- Tip V, VI, VII
- Sorumlu genler; çeşitli
- Genetik heterojenite
- Tip IV'e benzer.