



# SOX9 geninde yeni bir mutasyon saptanan kampomelik displazi olgusu

A case of campomelic dysplasia in whom a new mutation was found in the SOX9 gene

Kadri Karaer<sup>1</sup>, Zafer Yüksel<sup>2</sup>, Esin Yalınbaş<sup>3</sup>, Gerd Scherer<sup>4</sup>

<sup>1</sup>İntergen Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi, Tıbbi Genetik, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Yale University School of Medicine, Child Study Center, New Haven, Connecticut, ABD

<sup>3</sup>Osmangazi Üniversitesi Tıp fakültesi, Çocuk Hastalıkları Yenidoğan Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

<sup>4</sup>Institute of Human Genetics, Freiburg University Hospital, Freiburg, Almanya

## Özet

Kampomelik displazi (KD, OMIM #114290), otozomal baskın kalıtım gösteren; alt ekstremite uzun kemiklerinde eğrilme ve kısalık, belirgin yüz görünümü, hipoplastik skapula, kosta eksikliği, dar göğüs ve pes ekinovarus ile belirgin nadir görülen bir hastalıktır. Kampomelik displazi, kromozom 17q24 bölgesindeki SOX9 geninde yer alan heterozigot mutasyonlarla oluşur. Dört günlük erkek olgumuzun ana bulguları arasında belirgin yüz bulguları, rizomelik ekstremite kısalığı, iki taraflı alt ekstremite uzun kemiklerinde açılı eğrilme ve pes ekinovarus yer almaktaydı. Düz grafilerinde kosta eksikliği ve skapula hipoplazisi dikkati çekmişti. Klinik olarak KD'nin tipik klinik bulgularına sahip olan olgumuzda, SOX9 geninde daha önce bildirilmemiş bir yanlış anlamlı mutasyon (c.473C>T [p.A158V]) gösterdik. Hastanın ailesi, nadir görülen bu hastalığın ileride oluşabilecek patolojileri hakkında bilgilendirildi ve genetik danışma aldı. (Türk Ped Arş 2014; 49: 154-6)

**Anahtar Kelimeler:** Genetik danışma, kampomelik displazi, SOX9 mutasyonu

## Abstract

Campomelic dysplasia (CD, OMIM #114290) is a rare autosomal dominant disease characterized with bending and shortness in the long bones of the lower extremities, typical facial features, hypoplastic scapula, costa defect, narrow thorax and pes equinovarus. Campomelic dysplasia occurs with heterozygous mutations in the SOX9 gene in the 17q24 chromosome. The main findings of our four-day old patient included typical facial features, risomelic extremity shortness, angular bending in the long bones of bilateral lower extremities and pes equinovarus. On direct graphies, costa defect and scapula hypoplasia were noted. We showed a missense mutation (c.473C>T [p.A158V]) in the SOX9 gene which had not been reported before in our patient who had the typical clinical findings of CD. The family of the patient was informed about potential future pathologies of this disease and received genetic counseling.

(Türk Ped Arş 2014; 49: 154-6)

**Key words:** Genetic counseling, campomelic dysplasia, SOX9 mutation

## Giriş

Kampomelik displazi (KD, OMIM #114290), otozomal baskın kalıtım gösteren, ilk olarak 1947 yılında Caffey (1) tarafından belirgin bulguları ekstremiteelerde görülen açılı eğrilme, bu kemiklerin üzerinde deride gamzeler ve ayrıca uzun kemiklerin kısalığının eşlik ettiği bir olguda tanımlanmıştır. Ancak kampomelik cücelik olarak gruplandırılması Maroteaux ve ark. (2) tarafından 1971'de yapılmıştır. Bildirilen olgu sayısı arttıkça ilk tanımlanan bulgulara ek olarak; basık ve düz yüz, hipertelorizm, kısa palpebral fissürler, yarık damak, küçük çene ve kısa boyun gibi yüz bulguları, hipoplastik skapula, kosta eksikliği, dar göğüs ve pes ekinovarusun da bu hastalıkla ilişkili olduğu anlaşılmıştır (3). Kampomelik displazide XY cinsiyet dönüşümlerinin, XY karyotipine sahip olguların 3/4'ünde görülmesi de önemli bulgular arasındadır (4). Kampomelik displazi, kırkırdak doku gelişimi ve cinsiyetin belirlenmesinin çeşitli basamaklarında görev alan transkripsiyon faktörünü kodlayan kromozom 17q24 bölgesindeki SOX9 geninde yer alan heterozigot mutasyonlarla oluşur (5). Kampomelik displazili olgularda yenidoğan dönemi ölüm oranlarının en önemli nedeni ise dar göğüs, hipoplastik akciğerler ve dar solunum yolu gibi nedenler ile oluşan solunum yetersizliğidir (3).

**Yazışma Adresi / Address for Correspondence:** Kadri Karaer, İntergen Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi, Tıbbi Genetik, Ankara, Türkiye.  
E-posta / E-mail: kadrikaraer@yahoo.com

**Geliş Tarihi / Received:** 08.04.2013 **Kabul Tarihi / Accepted:** 11.02.2014

©Telif Hakkı 2014 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine [www.turkpediatriarsivi.com](http://www.turkpediatriarsivi.com) web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2014 by Turkish Pediatric Association - Available online at [www.turkpediatriarsivi.com](http://www.turkpediatriarsivi.com)

DOI:10.5152/tpa.2014.1187

Bu olgu, KD'nin nadir görülen bir hastalık olması ve SOX9 geninde saptanan değişikliğin daha önce bildirilmemiş olması nedeni ile sunuldu.

### Olgu

Hasta bilgileri aydınlatılmış onam formu alınarak sunulmaktadır. Eşi ile arasında akrabalık olmayan 34 yaşında, sağlıklı anneden dördüncü gebelikten dördüncü bebek olarak doğan olgumuzun erken yenidoğan döneminde solunum sıkıntısı ile entübe edildiği öğrenildi. Fizik muayenesinde tartı 2 500 g (25 p), boy 41 cm (<3 p), baş çevresi 37 cm (>90 p) olarak ölçüldü. Dismorfolojik olarak boy kısalığı, makrosefali, seyrek ve yay şeklinde kaşlar, periorbital dolgunluk, hipertelorizm, basık burun kökü, geriye düşük kulaklar, uzun filtrum, küçük çene, kısa boyun saptandı. Ayrıca dar göğüs, rizomelik ekstremitte kısalığı, iki taraflı tibiya üzerinde ciltte gamzelenme, iki taraflı ellerde beşinci parmaklarda klinodaktili, ayaklarda; iki taraflı sandal açıklığı, hipoplazik ayak turnakları ve pes ekinovarus vardı (Resim 1a, b).

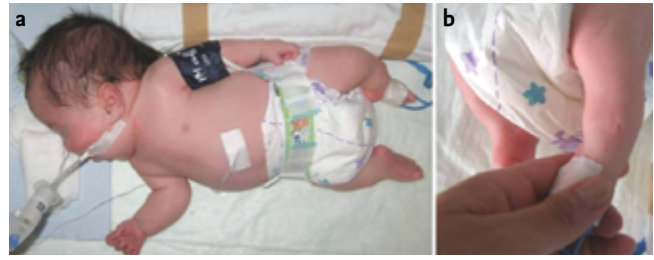
Olgunun laboratuvar tetkikleri incelendiğinde idrar tetkiki, hemogram ve biyokimyasal değerleri normal sınırlar içindeydi. Düz grafilerde silendirik kısa göğüs kafesi (çan şeklinde), skolyoz, skapulaların hipoplazisi, kostaların normalden daha kısa ve aşağıya doğru eğimli ve 11 çift olduğu, kalça grafisinde ise koksiks hipoplazisi, iki taraflı femoral ve tibiyal açılanma görüldü (Resim 2). Transfontanel ultrasonografide yan ventriküllerin normalden daha geniş olduğu, orta hatta *cavum septum pellucidum et vergae* ile uyumlu doğuştan anomali dikkati çekti.

Doğumdan sonra saptanan kısa ve açılı ekstremiteli olan olgumuzda ilk olarak osteogenezis imperfekta ayırıcı tanıda düşünüldü. Yüz bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde ise spondilopifizyal displazi konjenita ve Stickler sendromu da akla geldi. Düz grafi ile hastamızda saptanan 11 çift kosta ve skapula hipoplazisi bulguları KD için özgül olduğundan diğer hastalıklar dışlandı. Kampomelik displazi için yapılan genetik testler sonucunda yüksek çözünürlü bantlama (HÇB; 650 bant ve üzeri) ile analiz sonucu karyotipi 46, XX; SOX9 genine yönelik yapılan moleküler analizde ise c.473C>T (p.A158V) mutasyonu heterozigot olarak saptandı. Anne ve babadan yapılan analizde mutasyona rastlanmaması mutasyonun *de novo* olduğunu ortaya koydu. Mevcut klinik ve radyolojik bulgularla iskelet displazilerinden biri olan KD ön tanısı konan hastanın, moleküler analiz sonucunda tanısı kesinleşti.

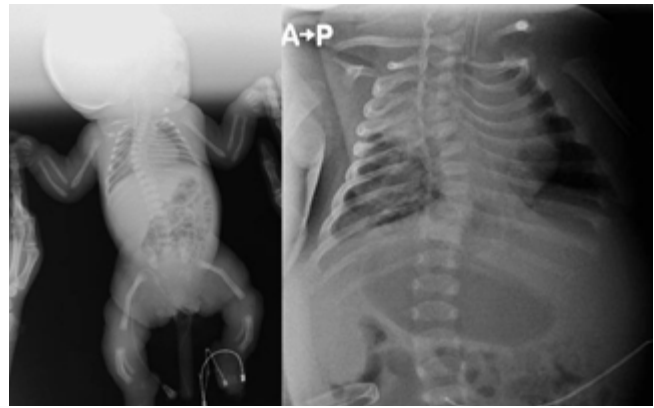
Hastanın dar göğüs kafesi nedeniyle yaşadığı düşünülen solunum sıkıntısı vardı. Bu nedenle mekanik ventilatörde izlenen hastanın nazogastrik ile enteral beslenmesi düzenlendi ve yenidoğan yoğun bakım biriminde izlendi.

### Tartışma

Kampomelik displazi, otozomal baskın kalıtım gösteren, ölümcül iskelet displazilerinden biridir. Hastalığın sıklığı 2



**Resim 1.** a. Düşük kulaklar ve ense saç çizgisi, kısa boyun, dar göğüs, rizomelik ekstremitte kısalığı ve pes ekinovarus dikkati çekmekte. b) İki taraflı tibiya üzerinde ciltte gamzelenme izlenmektedir



**Resim 2.** Düz grafilerde silendirik kısa göğüs kafesi (çan şeklinde), skolyoz, skapulalarının hipoplazisi, kostaların normalden daha kısa ve aşağıya doğru eğimli ve 11 çift olduğu, koksiks hipoplazisi, femoral ve tibiyal açılanma dikkati çekmektedir

000 000 yenidoğanda birdir (6). Hastalığın önemli bulguları olan yüz (basık ve düz yüz, hipertelorizm, kısa palpebral fissürler, yarık damak, küçük çene ve kısa boyun), ekstremitte (ekstremitelerde görülen açılı eğrilme, bu kemiklerin üzerinde deride gamzeler ve ayrıca uzun kemiklerin kısalığı) ve radyoloji (hipoplastik skapula, kosta eksikliği, dar göğüs) bulguları bizim hastamızda da vardı (7).

Kampomelik displazinin her iki cinsiyette görülme sıklığı eşittir. Ancak genotipi erkek olan olguların %75'inde dış genitalde kız fenotipi veya ambigüus genitalya görülmektedir. Gonadal ve genetik olarak erkek olan olgularda gözlenen cinsiyet dönüşüm bozukluğunun, son yıllarda hastalığın nedeninin, SRY-bağımlı gende oluşan mutasyon olduğu gösterilmiştir (8). Olgumuzun dış genital yapısı ve karyotipi kız olarak tanımlanmış, genital anomali saptanmamıştır.

Hastalıktan sorumlu SOX9 geni 17. kromozomun uzun kolu (17q24) tanımlanmıştır. SOX9 geni, kondrosit farklılaşmasında, SF1 (steroidojenik faktör 1) geni ile birlikte anti-Müllerian hormon transkripsiyonunun düzenlenmesinde ve dişi üreme sisteminin oluşumunu engelleyerek erkek genital sistem gelişiminde rol almaktadır (9). SOX9 geninde meydana gelen değişiklikler iskelet sistemi bozulmaları, otozomal baskın cinsiyet dönüşümü, Pierre Robin sekansı ve Co-

oks sendromu ile ilişkilendirilmiştir (10). Biz, bu çalışma ile KD'nin tipik klinik bulgularına sahip olan bir hastada, SOX9 geninin Yüksek Mobilite Grup (HMG) bölgesinde yeni bir yanlış anlamlı mutasyon gösterdik. Normal 46,XX karyotip ve kız fenotip bulgularına sahip olan proband, *de novo* oluşan c.473C> T (p.A158V) mutasyonu için heterozigot olarak belirlendi. Literatür araştırmasında bu bölgede daha öne Preiss ve ark. (11) tarafından KD'li bir hastada A158T değişikliği olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada yapılan *in vitro* işlevsel ekspresyon çalışmaları, mutant proteinin deoksiribonükleik asit bağlanma ve transkript aktivitesini düşürdüğünü göstermiştir (11). Bundan dolayı bizim saptadığımız aynı bölgedeki değişikliğin benzer şekilde etki ederek hastalığa neden olduğu ön görülmüştür.

Kampomelik displazili olguların çoğu ölü doğarlar ya da doğumu takiben birkaç hafta içinde solunum sıkıntısına bağlı ölümlerle kaybedilirler. Dar göğüs kafesi, dar larinks ve trakeomalasi ölümlerle sonlanabilen solunum güçlüğüne nedenleridir (12). Kalp, böbrek ve merkezi sinir sistemi anomalileri de önemli ölüm nedenleri arasındadır. Ancak solunum güçlüğüne neden olacak sorunları ve diğer ilave ciddi anomalileri olmayan olgular yaşamlarını sürdürebilmektedir. İleri yaşlara kadar yaşayan olgularda omurgaya ait sorunlar ortaya çıkmaktadır. Dolayısıyla ciddi solunum sorunları gelişmeyen çocuklarda, yaşamın ilk yıllarında alt ekstremitelerdeki eğrilik ve kısalığın giderilmesine yönelik ortopedik girişimlerin yapılması ve daha sonra da yakın izleme devam edilerek omurgada gelişebilecek sorunların saptanarak tedavisine yönelik girişimlerin yapılması gerekir (12). Olgumuzda erken dönemde ortopedik girişimler uygulanarak alt ekstremitte eğriliğinin düzeltilmesi planlanmaktadır.

Sonuç olarak, aileye anne ve babanın periferik kanlarından yapılan SOX9 geni analizinde herhangi bir mutasyon saptanmadığı, *de novo* oluşan bu değişikliğin, anne ya da babada olabileceği olası germ hücre mutasyonlarına bağlı daha sonraki gebeliklerinde tekrarlama olasılığının yayınlanan ve yayınlanmayan olgulara bakıldığında %5 kadar olduğu bilgisi verilmiştir.

**Hasta Onamı:** Yazılı hasta onamı bu olguya katılan hastanın ailesinden alınmıştır.

**Hakem değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - K.K.; Tasarım - K.K., Z.Y.; Denetleme - K.K.; Kaynaklar - K.K., Z.Y.; Malzemeler - K.K., E.Y.; Veri toplanması ve/veya işlenmesi - K.K., E.Y.; Analiz ve/veya yorum - K.K., G.S.; Literatür taraması - K.K., Z.Y.; Yazıyı yazan - K.K., Z.Y.; Eleştirel inceleme - K.K., Z.Y., E.Y.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Informed Consent:** Written informed consent was obtained from patients' parents who participated in this case.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept - K.K.; Design - K.K., Z.Y.; Supervision - K.K.; Funding - K.K., Z.Y.; Materials - K.K., E.Y.; Data Collection and/or Processing - K.K., E.Y.; Analysis and/or Interpretation - K.K., G.S.; Literature Review - K.K., Z.Y.; Writer - K.K., Z.Y.; Critical Review - K.K., Z.Y., E.Y.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

## Kaynaklar

- Caffey JP. Prenatal bowing and thickening of tubular bones, with multiple cutaneous dimples in arms and legs: a congenital syndrome of mechanical origin. *Am J Dis Child* 1947; 74: 543-62. [CrossRef]
- Maroteaux P, Spranger J, Opitz W, et al. Le syndrome campomelique. *Presse Med* 1971; 22: 1157-62.
- Houston CS, Opitz JM, Spranger JW, et al. The campomelic syndrome: review, report of 17 cases, and follow-up on the currently 17-year-old boy first reported by Maroteaux et al. in 1971. *Am J Med Genet* 1983; 15: 3-28. [CrossRef]
- Mansour S, Hall CM, Pembrey ME, Young ID. A clinical and genetic study of campomelic dysplasia. *J Med Genet* 1995; 32: 415-20. [CrossRef]
- Foster JW, Dominguez-Steglich MA, Guioli S, et al. Campomelic dysplasia and autosomal sex reversal caused by mutations in an SRY-related gene. *Nature* 1994; 372: 525-30. [CrossRef]
- Orioli M, Castilla EE, Barbosa-Neto JG. The birth prevalence rates for skeletal dysplasias. *J Med Genet* 1986; 23: 328-32. [CrossRef]
- Gugliantini P, Maragliano G, Piscione M, Licata G. Constitutional osteochondrodysplasias identifiable at birth. A short review on the state of the art in radiodiagnosis in the late 20th century. *Radiol Med* 1999; 97: 116-20.
- Meyer J, Sudbeck P, Held M, et al. Mutational analysis of the SOX9 gene in campomelic dysplasia and autosomal sex reversal: lack of genotype/phenotype correlations. *Hum Molec Genet* 1997; 6: 91-8. [CrossRef]
- De Santa Barbara P, Bonneaud N, Boizet B, et al. Direct interaction of SRY-related protein SOX9 and steroidogenic factor 1 regulates transcription of the human anti-Müllerian hormone gene. *Mol Cell Biol* 1998; 18: 6653-65.
- Benko S, Fantes JA, Amiel J, et al. Highly conserved non-coding elements on either side of SOX9 associated with Pierre Robin sequence. *Nature Genet* 2009; 41: 359-64. [CrossRef]
- Preiss S, Argentaro A, Clayton A, et al. Compound effects of point mutations causing campomelic dysplasia/autosomal sex reversal upon SOX9 structure, nuclear transport, DNA binding, and transcriptional activation. *J Biol Chem* 2001; 276: 27864-72. [CrossRef]
- Thomas S, Winter RB, Lonstein JE. The treatment of progressive kyphoscoliosis in campomelic dysplasia. *Spine* 1997; 22: 1330-7. [CrossRef]