

# Kraniosinostozun Klinik Genetiği ve Klasifikasyonu

## Clinical Genetics and Classification of Craniosynostosis

Özlem Naciye ŞAHİN<sup>1</sup>, Yasemin ALANAY<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Acıbadem Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### ÖZ

Kranial sütürlerin bir veya daha fazlasının erken kapanması kraniosinostoz olarak tanımlanmaktadır. Olguların %20'sinden tek gen mutasyonları veya kromozomal anomaliler sorumludur. Etiyolojiyi tanımlamak hastalığın genetik temelini anlamak ve hastalık sürecinin yönetimi açısından önemlidir. Kraniofasiyal anomalisi olan tüm çocukların yönetimi multidisipliner bir ekip tarafından yapılmalıdır. Kraniosinostoz kronik bir durum olup takip ve değerlendirme genetik danışman tarafından da yapılmalıdır. Moleküler tanı yöntemlerinin büyük bir hızla gelişmesi kraniofasiyal anomalisi olan olgulara genetik tanı alma şansını sağlamıştır. Moleküler araştırmaların daha da derinleşmesi bireylere ileride daha hedef tedaviler verilmesine, daha iyi sonuçlar alınmasına ve gelecekte daha iyi bir prognoza sahip olmalarına olanak sağlayacaktır. Derlemede kraniosinostozun klinik genetik özellikleri ve sınıflandırılması anlatılmaktadır.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Fontanel, Genetik, Kraniosinostoz

### ABSTRACT

Craniosynostosis is defined as the premature fusion of one or more sutures. Single gene mutations and chromosomal abnormalities are responsible for 20% of the affected cases. Identifying the etiology is important for understanding the genetic basis of the disease and its management. All children with a craniofacial abnormality should be managed by an interdisciplinary team. Craniosynostosis is a chronic condition where follow-up and evaluations should also be made by a genetic counselor. With the rapid development of molecular diagnostic tools, cases with craniofacial anomalies now have the chance for genetic diagnosis. In depth molecular research will provide targeted therapies, improved outcomes and a better prognosis for these individuals in the future. The clinical genetic aspects and classification of craniosynostosis are reviewed in this article.

**KEYWORDS:** Fontanelle, Genetics, Craniosynostosis

### ■ GİRİŞ

İnsan kafatası frontal, parietal, oksipital ve skuamoz kemiklerden oluşmaktadır. Bu kemikler sütün adı verilen fibröz yapılar ile birbirlerine tutunurlar. Sütürlerden bir veya birden fazlasının erken kapanması sonucunda değişik çalışmalarda 1/2100 ve 1/2500 sıklığında görüldüğü bildirilen, kraniosinostoz tablosu ortaya çıkmaktadır (2,44). Kraniosinostoz nonsendromik (izole) olabileceği gibi, sendromik olarak da gözlemlenebilir ve etkilenmiş olan sütün veya sütürlerin klinik

bulgularına göre sınıflandırılır. İzole kraniosinostozda tek bir sütün etkilenmiştir ve aile içinde tekrar etme olasılığı yoktur. Klinik genetik uzmanı veya genetik danışmanlık veren kişilerin izole ve sendromik olgular için tanısız yaklaşım yapması beklenmektedir (16). Ayrıntılı aile öyküsü, en az üç kuşağı kapsayan pedigr çizilmesi ve tam bir fizik muayene, tanısız yaklaşımın temel basamaklarını oluşturmaktadır. Sendromik olguların tanısı için uygun test seçimi çok önemlidir. Bu sayede aileler hastalığın oluş mekanizmasını daha iyi anlayabilir ve



**Yazışma adresi:** Özlem Naciye ŞAHİN

**E-posta:** ozlemnaciyeatansahin@yahoo.com

gelecek nesiller için genetik danışmanlık şansına sahip olmaktadır. Amerikan Yarı Damak-Kraniofasial Derneği olguların değerlendirme sürecinde genetik uzmanının mutlaka süreç sahibi olması gerektiğini vurgulamaktadır (27). Genel muayene, olguların takibi, konuşma/dil gelişimi, işitme ve ortopedik izlem için de son derece önemlidir. Beyin cerrahisi hekimi intrakranial basınç artışı gelişebilecek olguların izlemi açısından ekibin bir parçası olmalıdır (6).

Sinostozu ait klinik şüphe, rutin muayenede sinostozun olduğu sütür üzerinde kemik çıkıntının yavaşça palpe edilmesi ile ve sütürün her iki yanına yapılan hafif basıda, iki taraflı kemik yapının hareketsiz kalması ile oluşur. Bu olgularda öncelikle direkt grafi ile görüntüleme yapılır. Sütür merkezindeki translüsen görüntü kaybı tanı koydurur. Beyin tomografisi kranial kontürün de görüntülenmesi imkanı verirken, eşlik edebilecek olası korpus kallozum agenezisi ve ventriküloomegali gibi intrakranial malformasyonların da görülmesine olanak tanır. Özellikle üç boyutlu beyin tomografisi anomalilerin tanınmasında daha avantajlıdır (1). Venöz anomalilerin eşlik edebileceği olgularda bilgisayarlı tomografi (BT) venografi kullanımı oldukça değerlidir. Manyetik rezonans (MR) beyni göstermekte kullanışlı olmakla birlikte, kranial sütürlerin görüntülenmesinde değerli değildir.

## ■ KLİNİK GENETİK DEĞERLENDİRME

- 1- Tanı
- 2- Öykünün karakteristik özelliklerinin tanımlanması
- 3- Hastanın değerlendirme ve testlerin seçimi
- 4- Aileye genetik danışmanlık verilmesi

açısından önem arz etmektedir. Tek sütürün sinostozu söz konusu ise genelde sagittal sütür tutulumu söz konusudur. Koronal sütür, metopik sütür ve lambdoid sütür sıklık sırasına göre eşlik edebilir. Çevresel faktörler, özellikle intrauterin dönemde baş büyümesini kısıtlayan durumlar ve genetik nedenler (tek gen mutasyonları, kromozom anomalileri ve poligenik kalıtım) kraniosinostozu neden olmaktadır. Genetik nedenli olan kraniosinostoz, birden fazla sütür tutulumu ile seyretmesi ve ekstrakranial komplikasyonları da olması nedeni ile ayrı bir klinik önem taşımaktadır. Bu durumda, hücre büyümesi, migrasyonu, farklılaşması ve apoptozu gibi intrauterin gelişim basamaklarına ait kompleks bir etkilenme söz konusudur.

## ■ PRENATAL DEĞERLENDİRME

Kraniofasial anomalilerin prenatal tanısında fetal ultrason sıkça kullanılan bir yöntemdir. Çoklu anomalilerin eşlik ettiği kompleks olgularda fetal MR yüksek riskli gebelik izlem merkezlerinde kullanılmaktadır ve gebeliğin yönetim sürecinde ileri tanısal yöntem olarak değerini korumaktadır (35). Diğer olgularda rutin prenatal genetik tanı testleri kullanılması düşünülmelidir. Ondördüncü gestasyonel haftadan terme kadar olan dönemde uygulanan amniyosentez ve 12.haftada uygulanan koryon villüs örnekleme, uygulanabilecek invazif testler içinde yer alır. Bu uygulamalar, kromozom analizi, mikro-array, floresan in situ hibridizasyon (FISH) ve tek gen sekanslama amacı ile yapılır.

Tablo I'de görüldüğü üzere genetik öykü etiyolojik faktörlerin anlaşılması için son derece önemlidir. Örneğin, maternal hipertiroidi ve Graves hastalığı intrauterin dönemde başlayan kraniosinostozu neden olabilmektedir (26).

İlk klinik bulgu genelde hayatın ilk 1 yılı içinde farkedilen kafa şeklindeki anormalliktir. Kafa yapısı uzun ve dar (skafosefali, dolikosefali), ön tarafta üçgen görünüm (trigonosefali), geniş ve düz görünüm (brakisefali), çarpık görünümde (plagiosefali) olabilir. Eşlik eden ek anomaliler sendromik kraniosinostozu akla getirmelidir. Radyal olarak deviasyon gösteren baş parmak veya sadece büyük baş parmak Pfeiffer Sendromunu akla getirirken, belirgin sindaktili eşlik ediyorsa, Apert Sendromundan şüphe edilmelidir. Longitudinal olarak ayrık tırnak yapısı olan olgularda Kraniofrontonazal Sendrom akla gelmelidir. Yüz dismorfik bulgular açısından ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir; hiper- veya hipotelorizm, egzorbitizm, orta yüz hipoplazisi veya asimetrisi, kulağın şekil ve yerleşim anomalileri özellikle incelenmelidir. Egzorbitizm, malar bölgede düzleşme ve gaga görünümlü burun "Crousonoid" görünümüne sebep olur ve fibroblast büyüme faktörü reseptörü 2 (*FGFR2*) ile ilişkili olabilir. Hipertelorizmi olan olguda burun üstten görülmeli, Kraniofrontonazal Sendrom ayırıcı tanısı için nazal girinti varlığı aranmalıdır. Ptozis, düşük ense saç çizgisi, küçük kulaklar Seathre-Chotzen Sendromunu akla getirmelidir. Kafa her yönden değerlendirilmeli, sütürler ayrı ayrı palpe edilmelidir. Fontanelerin büyüklüğü, ölçümlerle ve gerginliği palpasyonla değerlendirilmeli ve baş çevresi kaydedilmelidir. Sefalik indeksin (kafada maksimum en/maksimum boy oranı) normalde 0,76 (kız)-0,83 (erkek) arasında olması beklenmektedir. Kraniosinostoz varlığı bu oransal hesaplama ile basitçe anlaşılabilir (36). Ağızda yarı damak dudak yapısı, ebeveynlerde dismorfik yüz görünümü taşıyıcılık açısından önemlidir.

## ■ KRANİOSİNOSTOZUN MOLEKÜLER ve GENETİK TEMELİ

Kraniosinostoz olgularını içeren 10 yıllık prospektif izleme dayalı bir çalışmada olguların %21'i genetik tanı almıştır; bu olguların %86'sı tek gen hastalığı ve %15'i kromozomal anomalilerden oluşmaktadır (13). En sık görülen Kraniosinostoz Sendromları (*FGFR2*) (%32) genindeki mutasyonlar nedeni ile ortaya çıkmaktadır. Daha az sıklıkta *FGFR3* (%25), *TWIST1* (%19) ve *EFNB1* (%7) mutasyonları izlenmektedir. Kraniosinostoz ile ilişkili olabilecek tek gen hastalıkları bazı olgularda tespit edilmiştir ve bu olgularda görülen mutasyonlar, *EFNA4* (non-sendromik koronal sinostoz), *ESCO2* (Roberts Sendromu), *GLI3* (Greig Sendromu), *JAG1* (Alagille Sendromu), *KRAS* (Noonan Sendromu), *RECQL4* (Baller Gerold Sendromu) ve *TGFBR1* veya *TGFBR2* (Loeys-Dietz Sendromu)'dur. *MSX2* gen mutasyonu kraniosinostoz için moleküler olarak ilk tanımlanan mutasyondur; sadece tek bir ailede gösterilmiştir ve bu gene ait duplikasyonlar hastalıkla ilişkili bulunmuştur (24,43). *FGFR1* (hafif klinik seyirli Pfeiffer Sendromu), *POR* (Antley-Bixler Sendromu) ve *RAB23* (Carpenter Sendromu) daha nadir mutasyonlar olarak izlenmektedir.

### Fibroblast büyüme faktörü reseptörü tip 2 (FGFR2)

Bu gen bir transmembran reseptör tirozin kinazı kodlar. Ekstraselüler ligand bağlayan bir bölüm (immünglobulin benzeri domainler, IgI, IgII, IgIII), tek geçişli transmembran bölgesi (TM) ve tirozin kinaz alt biriminden (TK1 ve TK2) oluşmaktadır. FGFR2'e ait heterozigot mutasyonlar Apert, Crouson ve Pfeiffer Sendromu olarak adlandırılan 3 çeşit kraniosinostoz sendromuna neden olmaktadır. Her üç sendromda da Crousonoid yüz görünümü vardır. Nadiren mutasyonlarla birlikte non-sendromik sinostoz veya Beare-Stevenson Sendromu (kutis girata ve mültisütür sinostoz birlikteliği)'da izlenebilir (13). *FGFR2* ve *FGFR3*'e ait klinik tablolar, fonksiyon kazandırıcı missense (kayıp) mutasyonlar nedeni ile ortaya çıkmaktadır. Bu kompleks etkileşimler sonucunda hücre çoğalması ve farklılaşması kranial sütür mezenkimi boyunca osteoblastların apoptozu ile sonuçlanır ve bu süreç kraniosinostozu yol açan en önemli nedendir (18).

Apert Sendromu, bikoronal sinostoz, el ve ayakların bilateral simetrik sindaktili ile karakterizedir. Eşlik eden diğer bulgular, yanık damak (%44) ve öğrenme güçlüğüdür (%44) (23). Olguların %98'inde *FGFR2* geninde missens mutasyon, ve genelde de Ser252Trp(%66) veya Pro253Arg(%32) IgII ve IgIII alt birimleri arasındaki bölgede izlenmektedir (15). Bu bölgelerdeki değişiklikler FGF-ligandının bağlanma gücünü, özgünlüğünü artırmaktadır ve genotip-fenotip ilişkisini çarpıcı bir şekilde ortaya koymaktadır. Apert Sendromu daha çok babadan kaynaklanan *de novo* mutasyon nedeni ile ortaya çıkmaktadır. Mutant spermatogoniyal hücrelerin selektif avantajı nedeni ile paternal yaşa bağlı olarak gelişen bir klinik durumdur (39).

Pfeiffer Sendromu, geniş ve radyale doğru eğim gösteren büyük baş parmak ve bazen eşlik edebilen deri sindaktili ve 'Jackson Weiss' adı verilen fenotiple karşımıza çıkabilir. Kraniofasyal bulgular farklı klinik seyirde gözlenebilir. Mültisütür tutulumu yapan 'Kleeblattschadel' adı verilen mortalitesi yüksek, tedavisi zor bir alt tipi bulunmaktadır. *FGFR2* mutasyonu olan Pfeiffer Sendromu olguları ile Crouson Sendromu bulguları bazen iç içe geçmiş klinik özellikler gösterebilmektedir. Ağır klinik bulguları olan olguların çoğunda Trp290Cys, Tyr340Cys, Cys341Arg, veya Ser351Cys kodlayıcı bölgelerinde değişiklikler izlenmektedir (11).

Crouson Sendromu *FGFR2* ilişkili sendromların en hafif seyirliisidir. Tanı genellikle tipik yüz görünümü, el ve ayaklarda anomali yokluğu ile konur. Bikoronal sinostoz en sıklıkla görülmesine rağmen bazen geç başlangıçlı pansinostoz ile de prezante olabilir (9,29). Crouson Sendromu şüpheli olgularda intrakranial basınç artışı olasılığı unutulmamalıdır. Akantozis nigrikans ile Crouson sendromu birlikteliği *FGFR3* mutasyonuna bağlı olarak gelişmektedir.

Pfeiffer ve Crouson Sendromlarının her ikisinde de *FGFR2* de ortak olarak mutasyona uğramıştır. Mutasyonların %94'ü ekstraselüler immünglobulin benzeri alt birimi kodlayan ekzonIIIa ve IIIc bölümünde görülmektedir.

### Fibroblast büyüme faktörü reseptörü tip 3 (FGFR3)

*FGFR3*, benzeri olan *FGFR2* tarafından kodlanan proteine

benzer yapıda bir proteini kodlar. Ancak *FGFR3* mutasyonları genellikle kemik displazisi (hipokondroplazi-akondroplazi-tanatorik displazi) ile ilişkilidir. İki heterozigot mutasyon, Muenke ve Crouson Sendromu-akantozis nigrikans tablolarına neden olmaktadır.

Muenke Sendromu, Pro250Arg değişiminin gösterilmesi ile tanı konur ve kraniosinostozun en sık genetik nedendir. Tüm olguların %5'ini oluşturmaktadır (13). 1996 yılında mutasyon tanımlanana kadar olguların genel özellikleri hakkında kesin bir bilgi yoktu. Olgular genel olarak tek veya çift taraflı koronal sinostoz ile prezante olmakla birlikte mutasyon taşıyıcılarının %20 sinde hiçbir klinik bulguya da rastlanılmamaktadır. Yüz görünümü normalden dismorfik görünüme kadar geniş bir spektrumda izlenebilir hatta Seathre Chotzen Sendromu ile karışabilir. Brakidaktili gibi minör anomaliler diagnostik değildir ve şüphelenildiği takdirde genetik test istenilmelidir. Hastalığın önemli bulgularından bir tanesi işitme kusurudur ve %20 olguda işitme cihazı kullanımı gerekebilmektedir (14). Pro250Arg değişimi, Apert Pro253Arg değişimine eşdeğerdır ve burada da ligand bağımlı fonksiyon kazanımı söz konusudur (20).

Crouson sendromu-akantozis nigrikans birlikteliği, Ala391Glu değişimi ile karakterizedir. Çocukluk döneminde belirginleşen akantoz ilk başlarda belirgin değildir; fark edildiğinde Crouson Sendromu açısından değerlendirme yapılabilir. Genetik test pozitif sonuçlandıği takdirde hasta mutlaka hidrosefali açısından değerlendirilmelidir (30).

### Twist homolog 1 (TWIST1)

Seathre Chotzen Sendromu heterozigot *TWIST1*, mutasyonu-na bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (22). Bu gen bazik yapılı heliks-loop-helix ailesine (BHLH motifi) ait transkripsiyon faktörünü kodlar. Karakteristik görünüm her zaman fark edilebilir olmadığından tanı tecrübe gerektirir. Etkilenmiş bireylerde tek veya çift taraflı sinostoz izlenmektedir, ancak penetransın olmadığı olgular da vardır. Ekstremité bulguları değişikdir ve nadiren tanısıl öneme sahiptir. Genotip-fenotip korelasyonu izlenmemektedir. Büyük delesyonların olduğu durumda öğrenme güçlüğü eşlik edebilir ve C-terminal bölgedeki mutasyonlar daha çok non-spesifik sinostoz için risk taşır (17,37). Poliglinsinden zengin bölgedeki re-aranjmanlar (amino asit 82-92), mutasyon taraması esnasında görülebilir ve heterozigotluk söz konusu olduğunda zararsızdır (38). *TWIST1* mutasyonu gelişmekte olan mezoderimde nöral krest ile sefalik mezoderm arasındaki sınırın korunmasını sağlar (38).

### Ephrin-B1 (EFNB1)

Kraniofrontonazal Sendrom paradoksal olarak heterozigot kızlarda hemizigot erkeklere göre daha ağır etkilenmenin izlendiği, X'e bağlı kalıtım gösteren bir hastalıktır. Kızlarda ağır hipertelorizm, tek veya çift taraflı kraniosinostozis, kısa burun, uzun ayırık tırnaklara ve daha nadiren düşük omuz, asimetrik meme başları, kısa parmaklar ve korpus kallozum agenezisi izlenmektedir (8). *EFNB1* mutasyonu fonksiyon kaybına neden olur ve tüm gen delesyonu, intragenik nonsens, missense, çerçeve kayması ve splice bölge mutasyona neden olur ve paradoksal bir kalıtım şekline örnek teşkil eder (32). *Ephrin-B1* proteini kodlandığı zaman hücrenin hatırlanmasını sağlar,

bu molekülün eksprese edildiği hücreler bir araya gruplanır. Kızlarda random olarak X'in inaktivasyonu sonucunda hücre grupları ephrin-B1'i eksprese eder veya etmez ve bir araya gruplaşma nedeni ile dokularda anormal kenar sınır çizgileri oluşmasına neden olur (12). Bu olaya "hücrel interferans" adı verilir (41). Erkeklerde bu durum görülmemektedir, farklı ephrin ailesinin farklı alt gruplarında fonksiyonel kayıp ephrin-B1'in tam yetersizliğine neden olmaktadır.

## ■ DİĞER GENLER

Pro252Arg kodlayan heterozigot FGFR1 mutasyonu ile FGF1'e ait Apert(FGFR2) ve Muenke (FGFR3) mutasyonları ile eş değerdedir. Pfeiffer Sendromunun olağan dışı bir nedeni olan bu durum olguların %10'undan azını oluşturmaktadır. Ayaklarda sindaktli, özellikle 2-5 parmakların geniş bir şekilde etkilenmiş olması hastalığın tipik özelliğini oluşturmaktadır (5). Ancak genel olarak kraniosinostozu neden olan genetik hastalıklar temelde dominant geçişlidir. Genetik temeli olduğu bilinen kraniosinostoz sendromları Tablo II'de özetlenmiştir. Antley-Bixter Sendromu (seksüel gelişim bozukluğu ve radi-ohumoral sinostoz, sitokrom P450 oksidoredüktazı kodlayan POR mutasyonu) ve Carpenter Sendromu (polisindaktli; RAB23'ü kodlayan RAB23 mutasyonu, RAS onkogeni ailesi üyesi) resesif geçişli hastalıklardır (42). Bu mutasyonlar, henüz çok iyi anlaşılmamış olsa da steroid metabolizması ve kranial sütür gelişiminde Wnt sinyalizasyon yolunun etkilerini ortaya koymaktadır (25). Diğer kraniosinostoz ile ilişkili olan komplet penetrans göstermeyen 9p22 ve 11q23.3-qter (metopik sinostoz) delesyonlarıdır (30).

## ■ KROMOZOM ANOMALİLERİ

Çoğu tek olgularda bildirilmiş çeşitli kromozom anomalileri ile kraniosinostoz ilişkisi gösterilmiştir. En çarpıcı ilişki, TWIST1 geni üzerinde bulunan 7p21.1 delesyonunun gösterilmesi ile ortaya konulmuştur (34). Tam penetrans göstermeyen non-random ilişkilere ise 9P22 ve 11q23.3-qter (metopik sinostoz) örnek olarak verilebilir (19). Kraniosinostoz ile 22q11.21'a ait mikrodelesyon arasında zayıf bir ilişki vardır. Çalışmalarda submikroskopik kromozomal anomaliler ile sendromik kraniosinostoz birlikteliği için %6,7'den %28'e kadar değişen farklı sonuçlar bildirilmektedir (13,21). Oxford çalışmasında kromozomal anomalisi olan olgularda %85 oranında sagittal veya metopik sütür varlığı gösterilmiştir (13). Tek gen hastalıkları ile karşılaştırıldığında kromozomal anomalilerde daha hafif bir klinik seyir söz konusudur (19).

## ■ İZLEM ve HASTALARIN YÖNETİMİ

### Genetik Test Seçimi

Belli bir ön tanı oluşturulmuş olgularda spesifik genetik testler önerilmekle birlikte nonsendromik sinostoz olgularında genetik test istenmeli mi sorusu akla gelmektedir. Oxford çalışmasında mültisütür sinostozun nedeni olarak %11 olguda, bikoronal sinostozda %37,5, unikoronal sinostozda ise %17,5 oranında sebep olan mutasyon genetik çalışmalar ile gösterilmiştir (28,40). Bu çalışmada sagittal, metopik ve lambdoid sinostozu olan olgularda mutasyona rastlanılmamıştır. Olgu sayısı az

olmasına rağmen sagittal sinostozda moleküler yöntemler tanısal süreçte çok başarılı bulunmamıştır (19). Non sendromik olgularda 7 adet FGFR3, FGFR2'ye ait IIIa veya IIIc ekzonlarında 3 adet ve TWIST1 DE 1 adet mutasyon saptanmıştır. Bu bilgiler ışığında minimum olarak FGFR2 ve FGFR3 mutasyonlarının taranması, koronal veya mültisütür sinostozu olan olgularda minimum test olarak önerilmektedir. Koronal sinostozda izlenen genetik anomali çeşitliliği, frontal ve parietal kemikler arasında bulunan koronal sütürün embriyonik gelişiminin ne kadar farklı ve özellikli olduğunu düşündürmektedir (20).

### Genetik Danışma ve Risk Değerlendirmesi

Moleküler veya sitogenetik ön değerlendirme yapılmamış ve aile öyküsü olmayan aileler için sagittal ve metopik sinostoz

**Tablo I:** Kraniofasial Anomalilerde Klinik Genetik Öykü (Genetic Evaluation for Craniofacial Conditions (Howard M, Saal MD) isimli Yayından Alınmıştır (16))

#### Mevcut klinik tabloya ait öykü

- Gestasyon haftası
- Doğum şekli varsa komplikasyonlar
- Doğum ölçümleri: ağırlık, boy ve baş çevresi
- Diğer konjenital anomaliler ve önemli hastalıklar
- Neonatal komplikasyonlar
- Erken beslenme ve büyüme

#### Gebelik Öyküsü

- Maternal hastalıklar
- Maternal ilaç kullanımı
- Alkol, sigara ve madde kullanımı
- Prenatal genetik test (tarama testleri, ultrason, fetal kromozom veya genetik test)

#### Geçmiş Tıbbi Kayıtlar

- Önemli hastalıklar
- Ameliyatlar
- Hospitalizasyon
- Cerrahi
- Beslenme, nutrisyonel durum ve büyüme
- Diğer yandallarca yapılan değerlendirmeler

#### Sistemlerin Kapsamlı Değerlendirmesi

- 10 sistemin ayrıntılı sorgulanması
- Genel sağlık değerlendirmesi

#### Gelişim Öyküsü

- Erken gelişimsel basamakların değerlendirilmesi
- Özel eğitim ihtiyacı(konuşma, fiziksel destek ihtiyacı)
- Okul performansı
- Gelişimsel ve nöropsikiatrik değerlendirme

#### Aile Öyküsü

- Dört jenerasyon pedigri
- Doğumsal defektler
- Gebelik kayıpları
- Ailede bebek, çocuk, erişkin dönemde kaybedilen olgular
- Infertilite
- Akrabalık



**Tablo II:** Sık görülen Kraniosinostoz Sendromları Genetic Evaluation for Craniofacial Conditions (Howard M, Saal MD) adlı yayından alınmıştır (16).

Sendrom	Kalıtım	Gen	Kromozom	Klinik Özellikler
Antley-Bixler Sendromu	OR	<i>POR</i>	7q11.23	Koronal ve lambdoid sinostoz, genital anomaliler ve gelişimsel gerilik
Apert Sendromu	OD	<i>FGFR2</i>	10q26.13	Kraniosinostoz, ellerde sindaktili ve ayak ve orta yüz, gelişim geriliği
Baller-Gerold Sendromu	OR	<i>RECQR</i>	8q24.3	Kraniosinostoz, Radyal aplazi
Carpenter Sendromu	OR	<i>RAB23</i>	6p22.1-p11.2	Akrocefali, kraniosinostoz, brakidaktili, sindaktili, preaksiyal polidaktili, gelişim geriliği
Kraniofrontonazal Displazi	XD	<i>EFNB1</i>	Xq13.1	Kız: Kraniofrontonazal displazi, kraniofasyal asimetri, künt burun yapısı. Erkek: Hipertelorizm
Kraniosinostoz FGFR3 mutasyonu (Muenke Sendromu)	OD	<i>FGFR3</i>	4P16.3	Koronal sinostoz
Crouzon Sendromu	OD	<i>FGFR2</i>	10q26.13	Koronal sinostoz, maksiller hipoplazi, mandibuler prognatizm, egzoftalmus, akantozis nigrikans
Crouson Sendromu ve akantozis nigrikans	OD	<i>FGFR3</i>	4p16.3	Koronal sinostoz, maksiller hipoplazi, mandibüler prognatizm, egzoftalmus, akantozis nigrikans
Fetal metotreksat Sendromu	Çevresel teratojen	NA	NA	Kraniosinostoz, yarı dudak, serebral palsi, ekstremitte anomalileri sindaktili, beyin anomalileri, gelişim geriliği
Fetal Valproat Sendromu	Çevresel teratojen	NA	NA	Metopik sütür sinostozu, spina bifida, mikrocefali, serebral palsi, gelişim geriliği
Hipertiroidizm	Çevresel teratojen	NA	NA	Kraniosinostoz, yenidoğan döneminde (Graves'e bağlı annenin hipertiroidizmi) veya edinsel hipertiroidi
Hipofosfatazya, (perinatal ve infantil)	OR	<i>ALPL</i>	1p36.12	Kemik mineralizasyon kusuru, koronal sinostoz, sagittal sinostoz, metopik sinostoz, ekstremitelerde deformite, dar toraks, respiratuar distres
Jackson-Weis Sendromu	OD	<i>FGFR2</i>	10q26.13	Kraniosinostoz, düz orta yüz yapısı, hipertelorizm, egzoftalmus, geniş ve eğri baş parmak
Loeys-Dietz Sendromu	OD	<i>TGFBR1</i> <i>TGFBR2</i>	9q22.23 3p24.1	Aort kökü dilatasyonu, skolyoz, eklemlerde hiper mobilitte, pektus deformitesi, dar yüksek damak, SMCP, bifid uvula kraniosinostoz, mitral valv prolapsusu.
Pfeiffer Sendromu	OD	<i>FGFR1</i> <i>FGFR2</i>	8p11.23 1026	Tip 1: Kraniosinostoz (koronal), geniş baş parmak, büyük parmaklar, maksiller hipoplazi. Tip 2: Cloverleaf kafatası, geniş baş parmak ve büyük parmaklar. Tip 3: Kraniosinostoz (koronal), dirseklerde ankiloz, trakeobronkiyal anomaliler
Seathre-Chatzen Sendromu	OD	<i>TWIST</i>	7p21.1	Kraniosinostoz
Shprintzen-Goldberg Sendromu	OD	<i>SKI</i>	1p36.33-p36.32	Kraniosinostoz, marfanoid vücut yapısı, aort kökü dilatasyonu, skolyoz, pektus deformitesi, gelişim geriliği

için %2, unikoronal sinostoz için %5, bikoronal ve mültisütür sinostoz için %10 oranında yeni doğacak çocukta tekrar olasılığı söz konusudur. Bu olasılıklar geçmiş epidemiyolojik çalışmalara dayandırılmaktadır (3,33). Tek gen mutasyonu olan olgular için *de novo* mutasyonlardaki rekürrens riski için aileler bilgilendirilmelidir. FGF reseptör mutasyonları için, ebeveynlerde mutasyon yoksa tekrar olasılığı %1'in altındadır. Bunun nedeni bu mutasyonların çoğunun erişkindeki pozitif seleksiyonun çok güçlü olduğu bilinen ve çok azının etkilendiği spermatogoniyadan köken almasıdır (15,39). Mozaik *FGFR2* gen mutasyonu olan bir olgu tanımlanmıştır (4). Bu spektrumun diğer tarafında %19'u mozaik olan *EFNB1* mutasyonu olan olgular vardır ve bu hastaların anne babaları mutlaka araştırılmalıdır. Sporadik *CFNS* kadınların çocukları için %10 tekrar riski bildirilmektedir. *De novo TWIST1* mutasyonu için mozaiklik teorik olarak mümkün olsa da olgu sayısı düşük olması nedeni ile hiç bildirilen olgu olmamıştır, ancak çocuklarda %2 tekrar riski bulunmaktadır.

### Prenatal Tanı

Moleküler anomali saptanan olgulara, genetik anormalliği olan olgulardan farksız olarak prenatal veya pre-implantasyon tanı yöntemleri uygulanır. Aslen ultrasonda prenatal olarak kraniosinostoz taramak anlamlı mıdır, bu da ayrı bir tartışılması gereken konudur. Kranial sütürler diğer embriyonel yapılara göre geç olarak yaklaşık 16. haftada teşekkül etmektedir. Rutin ultrasonun yapıldığı 20. haftada henüz kraniosinostozun anlaşılması için nadir olgular dışında, yetersiz bir zaman geçmiştir (26). Bu dönemde ultrason yapılan olgularda kraniosinostozu olan bazı olgular bildirilmiş olsa da sendromik olguların bile tanı şansı olamamaktadır (10). Büyük kardeşste varolan sinostozun 2.kardeşte kraniosinostoz tekrarı için tarama yapılması söz konusu olduğunda özellikle Apert Sendromu özellikle sindaktininin fark edilmesi ile hızlı tanı alabilir. Geriye kalan çoğu olguda kraniosinostozun ekarte edildiği olgularda geç ultrason yapılması ve orantısız bozukluğu ileri dönemde de gözlemlemek için gereklidir.

### Tedavi ve Bakım Süreci

Mültisütür sinostozu olan yenidoğanların ve bebeklerin izleminde havayolunun güvencede olması, beslenmenin temin edilmesi, gözlerin korunması ve intrakranial basınç yükselmesi hızlı ve erken tedavi gereksinimi olan klinik süreçlerdir. Solunum yetmezliği olan hastalarda pediatrik solunum uzmanı, kulak burun boğaz uzmanları tarafından uyku sürecinin değerlendirilmesi hastanın pozitif basınçlı havayolu desteği, nazal stent, tonsillektomi/adenoidektomi, koanal dilatasyon, orta yüz gelişimi ve trakeostomi ihtiyacının değerlendirilmesi açısından önem taşır. Keratit göz kapağı kapanma defekti olan olgularda acil değerlendirilmesi gereken bir durumdur. Kraniosinostoz ilişkili intrakranial basınç artışının değişik tedavi gerektiren birkaç önemli sebebi vardır. Hidrosefalide şant takılması önerilen tedavi yöntemidir. Kranioserebral orantısızlıkta kafatasının genişletilmesi, tonsiller herniasyonda foramen magnum dekompresyonu, mültisütür sinostozda anormal venöz dönüş varlığı kafatasının arka bölümünün müdahalelerinde ciddi hasara neden olabilir.

Kraniosinostoz tedavisinde elektif tedavinin 3 önemli amacı vardır. Burada kafatası deformitesinin düzeltilmesi ilerleyici bozulmanın önüne geçer ve ileride gelişebilecek intrakranial basınç artışının önüne geçme imkanı sağlar. Oxford'da primer cerrahi müdahalelerin %60'ı 6.ay ile 2 yaş arası olmaktadır. İkincil sensoriyal güçlükleri olan olgular özel ilgi gerektiren hastalar. Örneğin, Seathre Chotzen Sendromundaki pitoz kaynaklı işitme güçlüğü, unikoronal sinostoz ve kraniofrontonazal Sendrom seyirindeki strabismus, *FGFR2* mutasyonu olan olgulardaki ileti tipi işitme kaybı, Muenke sendromundaki sensorinöral tipteki işitme kaybı, *FGFR2* mutasyonu olan olgulardaki dental maloklüzyon özel ilgi gerektirir. Bu süreçlerdeki sindaktili ve Apert sendromunda görülen yarı damak gibi ilgili malformasyonlar ayrıca cerrahi müdahale gerektirebilir.

İzole ankraniyofasyal anomaliler klinik genetik uzmanı veya klinik genetik deneyimi olan ekip tarafından değerlendirilmeli, sendromik olgular için tanısal yaklaşım, özellikle diğer kuşaklara genetik danışmanlık verebilmek açısından da önem taşımaktadır (7,31). Büyük *TWIST1* delesyonu olan olgular öğrenme güçlüğü yönünden risk grubundadır (32). Çocukluk döneminde kraniosinostoz olguları intrakranial basınç artışı bulguları yönünden; özellikle baş ağrısı, davranış değişiklikleri, okul performansında düşüklük rutin takip altında olmalıdırlar. Spesifik bir mutasyonun tanımlandığı durumlar prognostik önem arz eder.

### ■ SONUÇ

Kraniosinostozun nedenlerini açıklamak adına yapılacak genetik araştırmalar, hastalığın yönetimi, aileye prognoz ve risklerin değerlendirilmesi ile ilgili bilgilendirme yapmak açısından önemlidir. Sık görülen Kraniosinostoz Sendromlarının moleküler temeli iyi tanımlanmış olsa da olguların %10-15'inde ileri tanısal araştırmalar devam etmeli gibi gözükmektedir. DNA sekanslama ve tüm gen kopya sayılarındaki değişimlerin belirlenmesi hastalığa predispozisyon yaratabilecek diğer loküslerin bulunması için önemlidir. Hastalığın patogenezinde rol alabilecek olan, mozaiklik ve imprinting gibi diğer mekanizmalar ile ilgili çalışmalar devam etmelidir. Yakın gelecekte halen cerrahi en temel tedavi gibi gözükmeyle birlikte, kranial sütür gelişiminde aktive olan sinyalizasyon yollarının yapılacak yeni çalışmalar ile daha iyi anlaşılması, alternatif tedavi yöntemlerine imkan sağlayacaktır.

### ■ KAYNAKLAR

1. Agochukwu NB, Solomon BD, Doherty ES, Muenke M: Palatal and oral manifestations of Muenke syndrome (FGFR3 related craniosynostosis). *J Craniofac Surg* 23:664-668, 2012
2. American Cleft Palate-Craniofacial Association. Standards for Cleft Palate and Craniofacial Teams. 2016. Available at [http://www.acpa-cpf.org/team\\_care/standards](http://www.acpa-cpf.org/team_care/standards).
3. Boyadjiev SA: International craniosynostosis consortium. genetic analysis of non-syndromic craniosynostosis. *Orthod Craniofacial Res* 10: 129-137, 2007
4. Carter CO, Till K, Fraser V, Coffey A: A family study of craniosynostosis, with probable recognition of a distinct syndrome. *J Med Genet* 19: 280-285, 1982

5. Compagni A, Logan M, Klein R, Adams RH: Control of skeletal patterning by ephrinB1-EphB interactions. *Dev Cell* 5:217-230, 2003
6. Connolly JP, Gruss J, Seto ML, Whelan MF, Ellenbogen R, Weiss A, Buchman SR, Cunningham ML: Progressive postnatal craniosynostosis and increased intracranial pressure. *Plast Reconstr Surg* 113:1313-1323, 2004
7. David AL, Turnbull C, Scott R, Freeman J, Bilardo CM, van Maarle M, Chitty LS: Diagnosis of Apert Syndrome in the second-trimester using 2D and 3D ultrasound. *Prenat Diagn* 27:629-632, 1997
8. Elanko N, Sibbring JS, Metcalfe KA, Clayton-Smith J, Donnai D, Temple IK, Wall SA, Wilkie AO: A survey of TWIST for mutations in craniosynostosis reveals a variable length polyglycine tract in asymptomatic individuals. *Hum Mutat* 18: 535-541, 2001
9. Goriely A, Hansen RMS, Taylor IB, Olesen IA, Jacobsen GK, McGowan SJ, Pfeifer SP, McVean GA, Rajpert-De Meyts E, Wilkie AO: Activating mutations in FGFR3 and HRAS reveal a shared genetic origin for congenital disorders and testicular tumors. *Nat Genet* 41:1247-1252, 2008
10. Goriely A, Lord H, Lim J, Johnson D, Lester T, Firth HV, Wilkie AO: Germline and somatic mosaicism for FGFR2 mutation in the mother of a child with Crouzon Syndrome: Implications for genetic testing in 'paternal age-effect' syndromes. *Am J Med Genet* 75:211-215, 1998
11. Goriely A, Mc Vean GAT, van Pelt AMM, O'Rourke AW, Wall SA, de Rooij DG, Wilkie AO: Gain-of-function amino acid substitutions drive positive selection of FGFR mutations in human spermatogonia. *Proc Natl Acad Sci USA* 102:6051-6056, 2005
12. Grutzer E, Gorlin RJ: Craniofrontonasal displasia: Phenotypic expression in females and males and genetic considerations. *Oral Surg Oral Med Pathol* 65:436-444, 1988
13. Haas LL: Roentgenological skull measurements and their diagnostic applications. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 67:197-209, 1952
14. Hoefkens MF, Vermeij-Keers C, Vaandrager JM: Crouzon syndrome: Phenotypic signs and symptoms of the postnatally expressed subtype. *J Craniofac Surg* 15:233-240, 2004
15. Holmes G, Rothschild G, Roy UB, Deng CX, Mansukhani A, Basilico C: Early onset of craniosynostosis in an Apert Mouse model reveals critical fetures of this pathology. *Dev Biol* 328: 273-284, 2009
16. Howard M, Saal MD: Genetic evaluation for craniofacial conditions. *Facial Plast Surg Clin North Am* 24:405-425, 2016
17. Ibrahim OA, Zhang F, Eliseenkova AV, Linhardt RJ, Mohammadi M: Proline to arginine mutations in FGF receptors 1 and 3 result in Pfeiffer and Muenke craniosynostosis syndromes through enhancement of FGF binding affinity. *Hum Mol Genet* 13:69-78, 2004
18. Jabs EW, Müller U, Li X, Ma L, Luo W, Haworth IS, Klisak I, Sparkes R, Warman ML, Mulliken JB, Snead ML, Maxson R: A mutation in the homeodomain of the human MSX2 gene in a family affected with the autosomal dominant craniosynostosis. *Cell* 75:443-450, 1993
19. Jehee FS, Johnson D, Alonso LG, Cavalcanti DP, de Sá Moreira E, Alberto FL, Kok F, Kim C, Wall SA, Jabs EW, Boyadjiev SA, Wilkie AO, Passos-Bueno MR: Molecular screening for microdeletions at 9p22-p24 and 11q23-q24 in a large cohort of patients with trigonocephaly. *Clin Genet* 67:503-510, 2005
20. Jehee FS, Krepischi-Santos ACV, Rocha KM, Cavalcanti DP, Kim CA, Bertola DR, Alonso LG, D'Angelo CS, Mazzeu JF, Froyen G, Lugtenberg D, Vianna-Morgante AM, Rosenberg C, Passos-Bueno MR: High frequency of submicroscopic chromosomal imbalances in patients with syndromic craniosynostosis detected by a combined approach of microsatellite segregation analysis, multiplex ligation-dependant probe amplification and array based comparative genome hybridisation. *J Med Genet* 45:447-450, 2008
21. Jenkins D, Seelow D, Jehee FS, Perlyn CA, Alonso LG, Bueno DF, Donnai D, Josifova D, Mathijssen IM, Morton JE, Orstavik KH, Sweeney E, Wall SA, Marsh JL, Nurnberg P, Passos-Bueno MR, Wilkie AO: RAB23 mutations in Carpenter syndrome imply an unexpected role for hedgehog signaling in cranial-suture development and obesity. *Am J Hum Genet* 78: 999-1010, 2006
22. Johnson D, Horsley SW, Moloney DM, Oldridge M, Twigg SR, Walsh S, Barrow M, Njølstad PR, Kunz J, Ashworth GJ, Wall SA, Kearney L, Wilkie AO: A comprehensive screen for TWIST mutations in patients with craniosynostosis identifies a new microdeletion syndrome of chromosome band 7p21.1. *Am J Hum Genet* 63:1282-1293, 1998
23. Kariminejad A, Kariminejad R, Tzschach A, Ullmann R, Ahmed A, Asghari-Roodsari A, Salehpour S, Afrozozan F, Ropers HH, Kariminejad MH: Craniosynostosis in a patient with 2q37.3 deletion 5q34 duplication: Association of extra copy of MSX2 with craniosynostosis. *Am J Med Genet A* 149:1544-1549, 2009
24. Kirmi O, Lo SJ, Johnson D, Anslow P: Craniosynostosis: A radiological and surgical perspective. *Semin Ultrasound CT MR* 30:492-512, 2009
25. Kress W, Schropp C, Lieb G, Petersen B, Büsse-Ratzka M, Kunz J, Reinhart E, Schäfer WD, Sold J, Hoppe F, Pahnke J, Trusen A, Sörensen N, Krauss J: Seathre Chotzen syndorme caused by TWIST 1 gene mutations: Functional differentiation from Muenke coronal synostosis syndrome. *Eur J Hum Genet* 63:1282-1293, 1998
26. Lajeunie E, Crimmins DW, Arnaud E, Renier D: Genetic considerations in nonsyndromic midline craniosynostoses: A study of twins and their families. *J Neurosurg (Pediatrics)* 103: 353-356, 2005
27. Lajeunie E, Le Merrer M, Marchac D, Renier D: Syndromal and nonsyndromal primary trigonocephaly: Analysis of a series 237 patients. *Am J Med Genet* 75: 211-215, 1998
28. Lajeunie E, Le Merrer M, Bonaiti Pellie C, Marchac D, Renier D: Genetic study of nonsyndromic coronal craniosynostosis. *Am J Med Genet* 55: 500-504, 1995
29. Lajeunie E, Heuertz S, El Ghouzzi V, Martinovic J, Renier D, Le Merrer M, Bonaventure J: Mutations screening in patients with syndromic craniosynostosis indicates that a limited number of recurrent FGFR2 mutations account for severe forms of Pfeiffer syndrome. *Eur J Hum Genet* 14:289-298, 2006

30. Mansour SL, Twigg SRW, Freeland RM, Wall SA, Li C, Wilkie AOM: Hearing loss in Mouse model of Muenke syndrome. *Hum Mol Genet* 18: 43-50, 2009
31. Mathijssen IMJ, van Splunder J, Vermeij-Keers C, Pieterman H, de Jong TH, Mooney MP, Vaandrager JM: Tracing craniosynostosis to its developmental stage through bone center displacement. *J Craniofac Genet Dev Biol* 19:57-63, 1999
32. Merrill AE, Bochukova EG, Brugger SM, Ishii M, Pilz DT, Wall SA, Lyons KM, Wilkie AO, Maxson RE Jr: Cell mixing at a neural crest-mesoderm boundary and deficient ephrin-Eph signaling in the pathogenesis of craniosynostosis. *Hum Mol Genet* 15: 1319, 2006
33. Morriss-Kay GM, Wilkie AOM: Growth of the normal skull vault and its alteration in craniosynostosis. Insights from human genetics and experimental studies. *J Anat* 207: 637-653, 2005
34. Rossi M, Jones RL, Norbury G, Bloch-Zupan A, Winter RM: The appearance of the feet in Pfeiffer syndrome caused by FGFR1 P252R mutation. *Clin Dysmorphol* 12: 269-274, 2003
35. Saleem SN: Fetal MRI: An approach to practice: A review. *J Adv Res* 5:507-523, 2014
36. Sanchez-Lara PA, Carmicheal S, Graham JM Jr, Lammer EJ, Shaw GM, Ma C, Rasmussen SA; National Birth Defects Prevention Study: Fetal constraint as potential risk factor for craniosynostosis. *Am J Med Genet* 152:394-400, 2010
37. Schweitzer DN, Graham JM Jr, Lachman RS, Jabs EW, Okajima K, Przylepa KA, Shanske A, Chen K: Subtle radiographic findings of achondroplasia in patients with crouzon syndrome with acantosis nigricans due to an Ala391Glu substitution in FGFR3. *Am J Med Genet* 98:75-91, 2001
38. Seto ML, Hing AV, Chang J, Hu M, Kapp-Simon KA, Patel PK, Burton BK, Kane AA, Smyth MD, Hopper R, Ellenbogen RG, Stevenson K, Speltz ML, Cunningham ML: Isolated sagittal and coronal craniosynostosis associated with TWIST box mutations. *Am J Med Genet* 143A(7):678-686, 2007
39. Slanley SF, Oldrige M, Hurst JA, Morriss-Kay GM, Hall CM, Poole MD, Wilkie AO: Differential effects of FGFR2 mutations on syndactyly and cleft palate in Apert Syndrome. *Am J Hum Genet* 58:923-932, 1996
40. Thomas GPL, Wilkie AOM, Richards PG, Wall SA: FGFR3 P250R mutation increases the risk of reoperation in apparent nonsyndromic coronal craniosynostosis. *J Craniofac Surg* 16: 347-352, 2005
41. Twigg SRF, Matsumoto K, Kidd AMJ, Goriely A, Taylor IB, Fisher RB, Hoogeboom AJ, Mathijssen IM, Lourenco MT, Morton JE, Sweeney E, Wilson LC, Brunner HG, Mulliken JB, Wall SA, Wilkie AO: The origin of EFNB1 mutations in craniofrontonasal syndrome: Frequent somatic mosaicism and explanation of the paucity of carrier males. *Am J Hum Genet* 78: 999-1010, 2006
42. Wieacker P, Wieland I: Clinical and genetic aspects of craniofrontonasal syndrome: Towards resolving a genetic paradox. *Mol Genet Metab* 86(1-2):110-116, 2005
43. Wilkie AOM, Byren JC, Hurst JA, Jayamohan J, Johnson D, Knight SJ, Lester T, Richards PG, Twigg SR, Wall SA: Prevalence and complications of single gene and chromosomal disorders in craniosynostosis. *Pediatrics* 126:e391-e400, 2010
44. Zimmerman D: Fetal and neonatal hyperthyroidism. *Thyroid* 9: 727-733, 1999