



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Romatoloji Bilim Dalı

Olgu Sunumu

12 Temmuz 2023 Çarşamba
Uzm. Dr. Kübra Uçak
Doç. Dr. Hafize Emine Sönmez



Olgu 1:

- 5 yaş, 10 aylık kız hasta
- **Şikayeti:** Yürüme bozukluğu, güçsüzlük
- **Hikaye:** Önceden bilinen hastalığı ya da şikayeti olmayan hasta 1 yaşında yürümeye başlamış, koşması hareketleri 2,5 yaşına kadar iyiyken yavaş yavaş 3 yaş civarında çapraz yürümeye başlamış. Yürüme şekli değişmiş. Merdivenleri de 2 yaşından itibaren destekle çıkabiliyormuş.
- 5 yaşından itibaren parmaklarında hafif eğrilik, hareket ettirmekle arada ağrı şikayeti varmış. Sağ el 3-4-5. parmaklarında şişlik başlamış.
- Herhangi bir ekleminde kızarıklık, ısı artışı olmamış.
- Sabah tutukluğu yok, sırt ağrısı, bel ağrısı yokmuş.
- Bu şikayetlerle dış merkez ortopedi ye başvurmuş, hastanemize yönlendirmiş.

Olgu 1

Özgeçmiş

- Takipli gebelikten 36 GH'da C/S ile 3150 gr doğum
- Doğum sonrası YDYBÜ yatış öyküsü yok
- 13 aylıkken yürümüş, 1,5 yaş civarında konuşmuş ve de okul başarısı da akranlarına göre geri değilmiş.
- Bilinen hastalık-alerji- düzenli ilaç kullanım öyküsü yok.
- Aşıları takvime uygun

Soygeçmiş

- Anne:30, sağ-sağlıklı,
- Baba:31 yaş, sağ-sağlıklı, A-B dayı çocukları
- 1.Çocuk: hastamız
- 2. Çocuk: 3 yaşında, sağ sağlıklı
- Teyzesinin kızı (kuzeni) yürüme bozukluğu ve benzer şikayetler varmış.

Fizik Muayene

Ateş: 36.7
Nabız: 117/dk (86-123/dk)
Solunum: 26/dk (21-33/dk)
Kan Basıncı: 100/60 mmHg (117/72mmHg)

Tartı: 18kg (59p)
Boy: 92 cm (<3p [-3,18 sds])
Yüzey alanı: 0,73 m2

- Genel durumu iyi görünümde, bilinç açık, GKS:15, KDZ<2 sn
- İR:++/++,göz hareketleri her yöne doğal,
- Deri: Döküntü yok,turgoru normal
- Orofarenks doğal, mukozit yok, LAP yok
- Kalp sesleri S1+,S2+, ek ses üfürüm yok.
- Her iki akciğer solunuma eşit katılıyor. Ral ronküs yok
- Batin rahat,defans ve rebound yok,
- Genitoüriner sistem:Haricen erkek , motor ve duyu muayenesi doğal.
- Nörolojik muayenede: Kas gücü 5/5,duyu defisiti yok. Dtr'ler, canlı alınıyor. Patolojik refleks yok.
- Eklem muayenesi: Sağ ve sol kalça eklem kısıtlılığı mevcut, sağ ve sol el 2.,3.,4. PIF VE DIF'lerde şişlik+, kızarıklık yok, ısı artışı yok, eklem kısıtlılık var. Alt ekstremite geniş tabanlı yürüyor
- Pes planusu var.

Laboratuvar

- WBC: 6720/ μ L
- Neu: 3630 / μ L
- Lym: 2640/ μ L
- Hb: 13,6 g/dL
- MCV: 78.5 fL
- Plt: 386000 / μ L

- Üre: 16.9 mg/dL
- Kreatinin: 0.33mg/dL
- **AST: 34,1U/L**
- ALT: 16.8 U/L
- **LDH:279U/L**
- CPK:124

- Ürik asit: 9.3mg/dL
- Sodyum: 136 mmol/L
- Kalsiyum:10.41 mg/dL
- Magnezyum: 2.21 mg/dL
- Fosfor: 3.8 mg/dL
- CRP:0,87 mg/L



Olgu 2:

- 13 yaş, 4 aylık kız hasta
- **Şikayeti:** Yürüme bozukluğu, güçsüzlük
- **Hikaye:** Önceden bilinen hastalığı ya da şikayeti olmayan hasta ilk kez 4 yaş civarında yürüme bozukluğu okulda öğretmenleri tarafından fark edilmiş. 10 aylıkken tutunarak, 12 aylıkken desteksiz yürümüş. Yavaş yavaş yürümede bozukluk gelişmiş. Zaman içinde parmak eklemlerinde şişme gelişmiş. Ağrı yok, kızarıklık yok, ısı artışı hiç olmamış.
- Zamanla yavaş yavaş önce parmaklarda sonra diz ve dirseklerde eklem şişlik ve sertleşme gelişmeye başlamış, şişlik, kızarıklık, ısı artışı olmamış.
- Sabah tutukluğu-, bel ağrısı-, sırt ağrısı-, döküntüsü hiç olmamış

Olgu 2

Özgeçmiş

- Takipli gebelikten 41 GH'da C/S ile 3300 gr doğum
- Doğum sonrası YDYBÜ yatış öyküsü yok, asfiksi yok
- 1 yaşında destekli yürüme ve konuşma olmuş.2 yaşında desteksiz yürüme olmuş. 3 yaşında başlayan 4 yaşlarda belirginleşen yürüme bozukluğu olmuş.
- Bilinen hastalık-alerji- düzenli ilaç kullanım öyküsü yok.
- Aşıları takvime uygun

Soygeçmiş

- Anne: 36, sağ-sağlıklı
- Baba: 38 yaş, sağ-sağlıklı
- A-B 3. akraba
- 1.Çocuk: 15 yaşında, sağ sağlıklı
- 2.Çocuk: Hastamız
- Teyzesinin kızı(kuzeni) yürüme bozukluğu varmış, 4-5 yaşlarında başlamış. Eli dirsek, diz eklemlerinde şekil bozukluğu varmış

Fizik Muayene

Ateş: 36.7
Nabız: 117/dk (86-123/dk)
Solunum: 26/dk (21-33/dk)
Kan Basıncı: 100/60 mmHg (117/72mmHg)

Tartı: 31kg (99p)
Boy: 142 cm (5p)
Yüzey alanı: 0,8 m2

- Genel durumu iyi görünümde, bilinç açık, GKS:15, KDZ<2 sn
- IR:++/++,göz hareketleri her yöne doğal,
- Deri: Döküntü yok, turgoru normal
- Orofarenks doğal, mukozit yok, LAP yok
- Kalp sesleri S1+,S2+, ek ses üfürüm yok.
- Her iki akciğer solunuma eşit katılıyor. Ral ronküs yok
- Batın rahat,defans ve rebound yok,
- Genitoüriner sistem:Haricen kız
- Nörolojik muayenede: Kas gücü 5/5, duyu defisiti yok. Dtr'ler alınıyor. Patolojik refleks alınmadı.
- Eklem muayenesi: Dirsekler şiş, fleksiyon ve ekstansiyon kısıtlı. El bileği PIF, DIF, MKF şiş, fleksiyon, ekstansiyon kısıtlı. Ayak bilekleri şiş, FABER, FADER kısıtlı. Her iki elde, dizde artroz ile uyumlu görünüm+

Laboratuvar

- WBC: 6840/ μ L
- Neu: 4040 / μ L
- Lym: 2180/ μ L
- Hb: 12,6 g/dL
- MCV: 81,2 fL
- Plt: 422000 / μ L

- Üre: 16.9 mg/dL
- Kreatinin: 0.33mg/dL
- AST: 19,9U/L
- ALT: 16.8 U/L

- Ürik asit: 4.3 mg/dL
- Sodyum: 136 mmol/L
- Potasyum: 4,95mmol/L
- Kalsiyum:10.41 mg/dL
- Magnezyum: 2.21 mg/dL
- Fosfor: 3.8 mg/dL
- CRP:0,87 mg/L







Ön tanı ?
Ek tetkik?

Olgu1:

- Metabolik tarama:
- Lizozomal enzim taraması: normal
- Kan aminoasitleri: normal
- İdrar organik asitleri: normal
- Tandem ms: normal
- Çok uzun zincirli yağ asitleri: normal
- Kongenital glikolizasyon defekti tetkikleri : normal
- WES,tüm ekzom dizilimi gönderildi.

Olgu2:

- Metabolik tarama:
- Lizozomal enzim tarama: normal
- Kan aminoasitleri: normal
- İdrar organik asitleri: normal
- Tandem ms: normal
- Çok uzun zincirli yağ asitleri: normal
- Kongenital glikolizasyon defekti tetkikleri : normal
- WES,tüm ekzom dizilimi gönderildi.

Olgu1

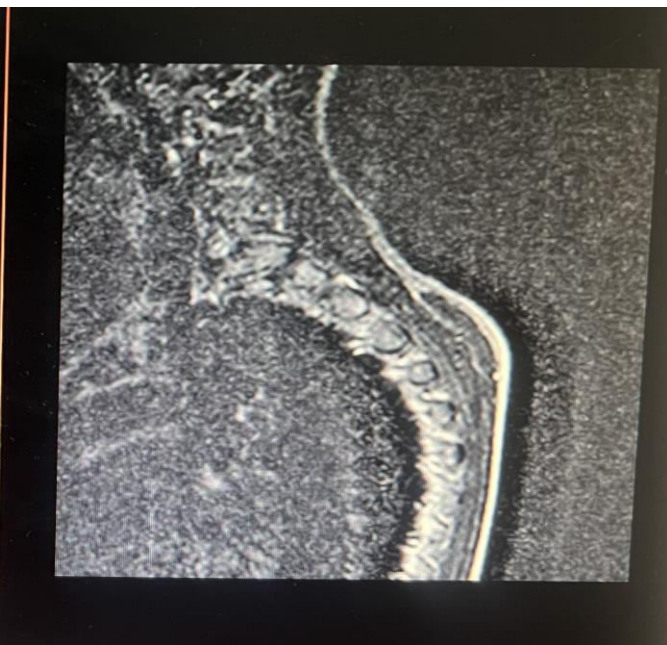
Radyolojik görüntülemeler ve ek tetkikler :

- Kranial Mr: normal
- Tüm spinal Mr: Vertebra korpuslarında yükseklik kaybı mevcut
- Sinir ileti hızları ve iğne EMG normal
- EKO: normal
- EKG: normal



Olgu2 Radyolojik görüntülemeler:

- Kranial Mr : normal
- Tüm spinal Mr: Tüm düzeylerde vertebra korpuslarında yükseklik azalmış. Servikal lordoz, torasik kifoz, lomber lordoz mevcuttu. Metabolik hastalık açısından değerlendirme önerildi.
- Sinir ileti hızları ve iğne EMG: normal
- EKO: normal
- EKG: normal





ClinVar

ClinVar

WISP3 P.Cys70



Search

Create alert Advanced

Home

Home

About

Access

Help

Submit

Statistics

FTP

Clinical significance

Conflicting interpretations (3)

Benign (2)

Likely benign (4)

Uncertain significance (34)

Likely pathogenic (2)

Pathogenic (25)

Types of conflicts

P/LP vs LB/B (0)

P/LP vs VUS (1)

VUS vs LB/B (2)

Molecular consequence

Frameshift (12)

Missense (46)

Nonsense (4)

Splice site (2)

ncRNA (63)

Near gene (0)

UTR (0)

Variation type

Deletion (7)

Search results

Display options Sort by Location Download

Items: 67

The following term was not found in ClinVar: P.Cys70.

	Variation Location	Gene(s)	Protein change	Condition(s)	Clinical significance (Last reviewed)	Review status
1.	☐ NM_198239.2(CCN6):c.1A>G (p.Met1Val) GRCh37: Chr6:112375561 GRCh38: Chr6:112054358	CCN6	M1V	not provided	Pathogenic (Aug 31, 2022)	criteria provided, single submitter
2.	☐ NM_198239.2(CCN6):c.19T>C (p.Ser7Pro) GRCh37: Chr6:112375579 GRCh38: Chr6:112054376	CCN6	S7P	not provided	Uncertain significance (Aug 27, 2021)	criteria provided, single submitter
3.	☐ NM_198239.2(CCN6):c.41T>C (p.Leu14Pro) GRCh37: Chr6:112375601 GRCh38: Chr6:112054398	CCN6	L14P	not provided	Uncertain significance (Feb 28, 2022)	criteria provided, single submitter
66.	☐ NM_198239.2(CCN6):c.1000T>A (p.Ser334Thr) GRCh37: Chr6:112390758 GRCh38: Chr6:112069555	CCN6	S334T	not provided	Uncertain significance (Sep 24, 2021)	criteria provided, single submitter
67.	☐ NM_198239.2(CCN6):c.1000T>C (p.Ser334Pro) GRCh37: Chr6:112390758 GRCh38: Chr6:112069555	CCN6	S334P	Progressive pseudorheumatoid dysplasia	Pathogenic (Oct 7, 2020)	no assertion criteria provided

Display options Sort by Location Download

Items: 67

Her iki hastamızda 11/05/2023 WES, tüm ekzon dizilimi: CCN6 geninde c.210c<a, p Cys70 homozigot mutasyon saptandı.

Progresif psöдорomatoid displazi

(Eş anlamlılar: “Çocukluk çağı progresif psöдорomatoid artropatisi”, “Progresif artropati ile spondiloepifizyal displazi Tarda” veya “İlerleyici psöдорomatoid kondrodizplazi”)

- Progresif psöдорomatoid displazi(PPD), inflamasyon yokluğunda ilerleyici eklem sertliği ve genişlemesi, eklem kıkırdığının tutulumu ile karakterize bir iskelet displazisidir.
- Başlangıç yaşı tipik olarak üç ila altı yaş arasındadır.
- İnterfalangeal eklemlerin tutulumuyla başlar. Zamanla, büyük eklemlerin ve omurganın tutulumu önemli eklem kontraktürlerine, yürüme bozukluğuna, skolyoz ve/veya kifoza neden olan anormal duruş bozukluklarına ve morbiditeye neden olur.
- Önemli artropatiye rağmen, ağrı çok beklenmez.
- Başlangıçta boy normaldir; bununla birlikte, kısa boy(<3p) ergenlik döneminde iskelet değişiklikleri ilerledikçe belirginleşir.

Prevelans

- PPD prevalansının Birleşik Krallıkta milyonda bir olduğu tahmin edilmektedir.

Spondylo-epiphysial dysplasia tarda with progressive arthropathy. A "new" disorder of autosomal recessive inheritance

R Wynne-Davies, C Hall, B M Ansell

PMID: 6807993 DOI: 10.1302/0301-620X.64B4.6807993

- PPD, akrabalık oranının yüksek olduğu topluluklarda daha sık görülmektedir. En büyük seri Hindistan'dan yayınlanmıştır.

Progressive Pseudorheumatoid Dysplasia

Gandham SriLakshmi Bhavani¹, Hitesh Shah², Anju Shukla¹, Ashwin Dalal³, Katta Mohan Girisha¹, Margaret P Adam, Ghayda M Mirzaa, Roberta A Pagon, Stephanie E Wallace, Lora JH Bean, Karen W Gripp, Anne Amemiya, editors.

In: GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. 2015 Nov 25 [updated 2020 Dec 23].

Affiliations + expand

PMID: 26610319 Bookshelf ID: NBK327267

- PPD, Kuveyt, Lübnan, İran, Ürdün, Suudi Arabistan, Suriye, Filistin ve Fas' ta yüksek akrabalık oranına sahip popülasyonlar arasında da gözlenmiştir*

Tanı:

PPD için kabul edilen klinik tanı kriterleri yayınlanmamıştır.

Aşağıdaki klinik, laboratuvar ve radyolojik özelliklere sahip bireylerde PPD'den şüphelenilmelidir:

- Doğumda sağlıklı olması,
- Artropatinin erken çocukluk döneminde başlaması, genellikle üç ila altı yaş arasında başlar
- Ellerin interfalangeal eklemleri genişlemesi
- Tüm eklemlerde ilerleyici eklem kısıtlılığı gelişmesi,
- Yürüme anormallikleri mevcut oluşu,
- Genu valgum/genu varum anormallikleri mevcut oluşu,
- Progresif kalça hastalığı (genellikle geç evrede coxa vara) gelişmesi,
- Eklem ağrısı olması,
- Kas gücünde azalma ve kolay yorulmanın eşlik etmesi,
- Torakolomber kifoskolyoz ile geç çocukluk ve ergenlik döneminde kısa gövdeye yol açması,
- Yetişkin boyu 3percantil'in altında olması,
- Enflamasyon bulgularının olmayışı, bize PPD'yi düşündürmelidir.

Lab özellikler:

- Normal eritrosit sedimentasyon hızı
- Normal C-reaktif protein seviyesi

Moleküler genetik testler:

- Fenotipe bağlı olarak gen hedefli testlerin (tek gen testi, yada çoklu gen paneli) veya;
- Kapsamlı genomik testlerin (ekzom dizileme, genomik dizileme)' nin bir kombinasyonunu içerebilir.
- Genotip-fenotip korelasyonu gözlenmemiştir.
- Farklı ailelerde belirtilen başlangıç yaşı, ciddiyet ve ilerlemedeki hafif varyasyon, patojenik varyantların türü veya konumları ile açıklanmamıştır.
- Aile içi varyasyon gözlenmiştir.

- PPD otozomal resesif bir şekilde kalıtılır. Etkilenen bir aile üyesinde her iki CCN6 patojenik varyantı tespit edilmişse, risk altındaki akrabalar için taşıyıcı testi ve artan risk altındaki gebelikler için doğum öncesi test mümkündür.

Progressive Pseudorheumatoid Dysplasia

Bhavani GS ¹ , Shah H ², Shukla A ¹, Dalal A ³, Girisha KM ¹

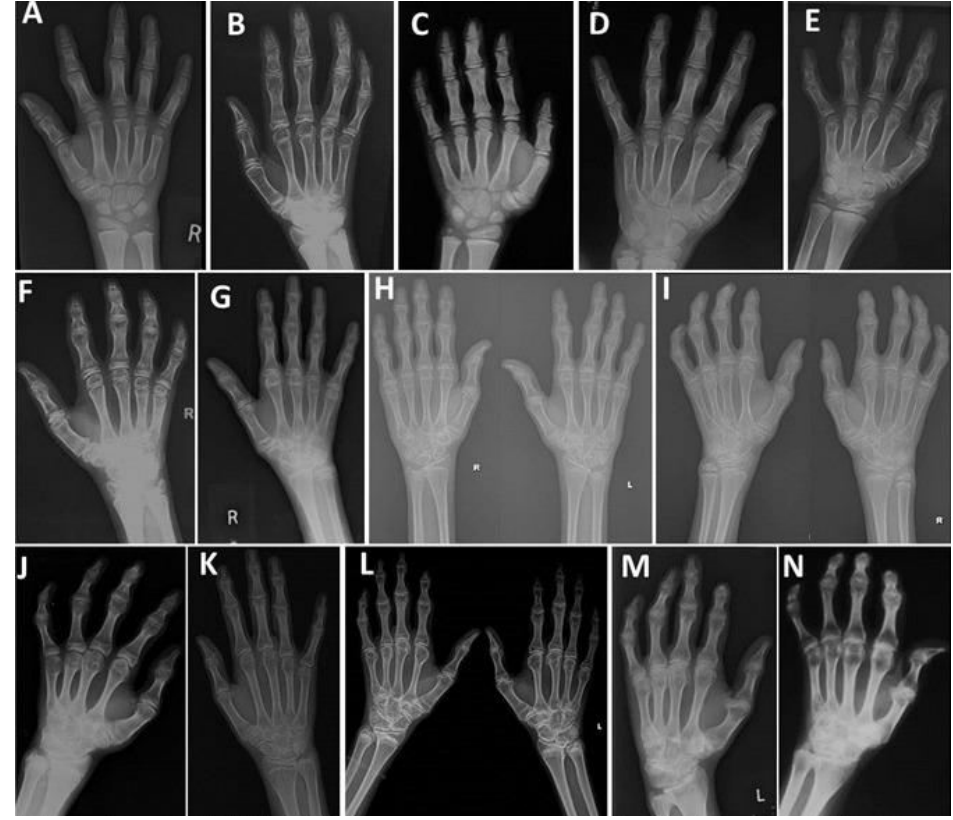
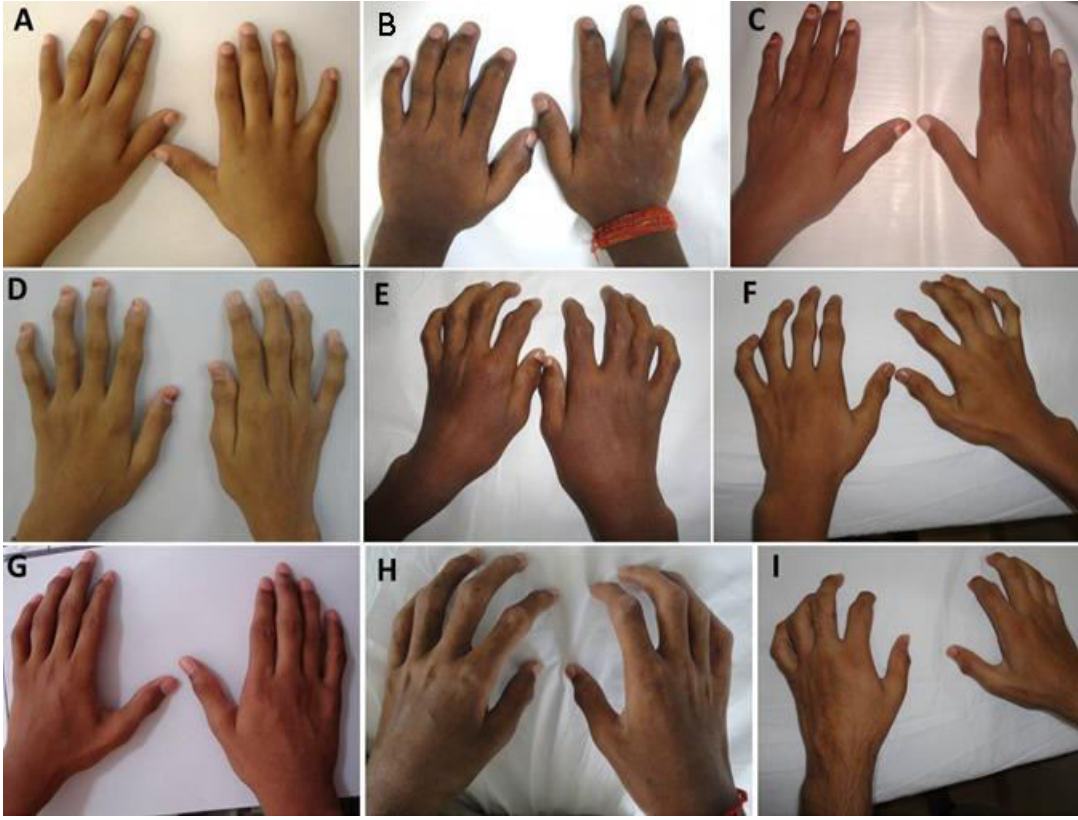
Author information ▶

Book from University of Washington, Seattle, Seattle (WA), 23 Dec 2020

PMID: 26610319

Radyolojik özellikler:

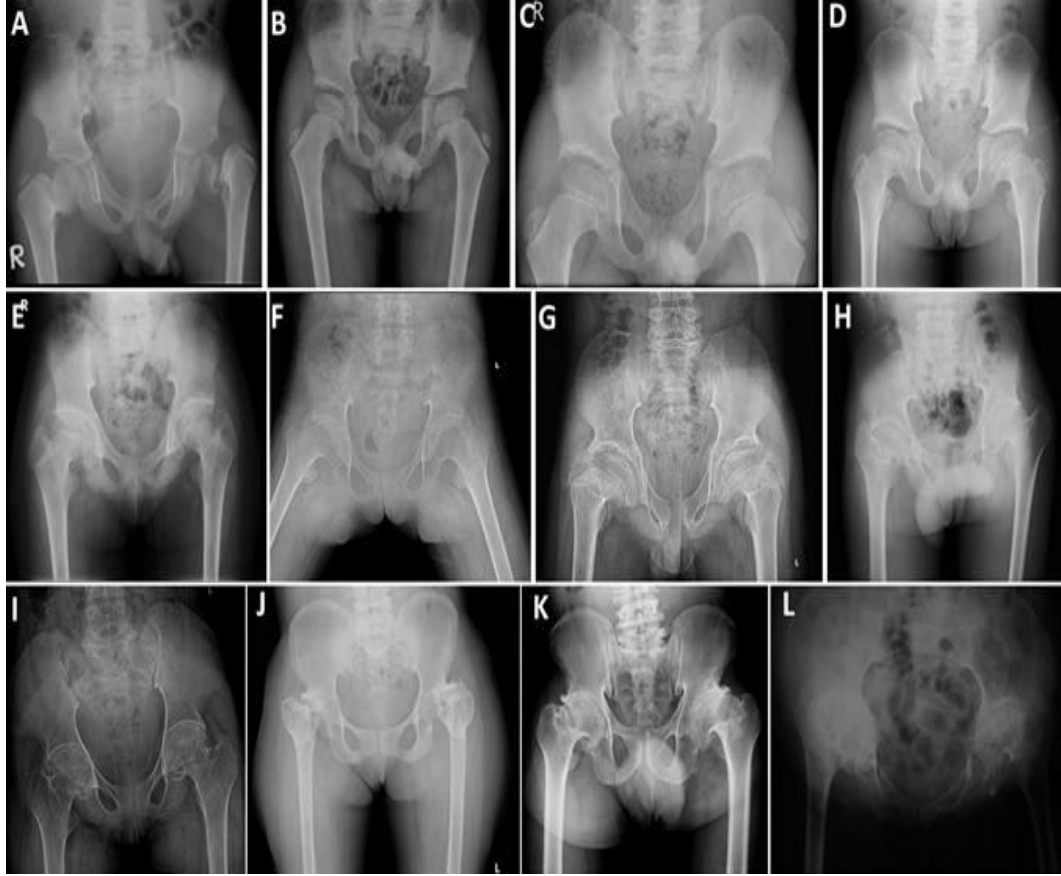
- Spondiloepizyal displazi, jeneralize artropati, ellerde belirgin eklem deformitesi ve geç evrede diffüz osteoporoz görülebilir.
- Ellerde: Özellikle proximal interfalangeal eklemlerde genişlemiş epifizler, genişlemiş metafizler ve eklem boşluklarının kaybını ve darlığını gösterir. Kamptodaktili yetişkinlikte her zaman mevcuttur.



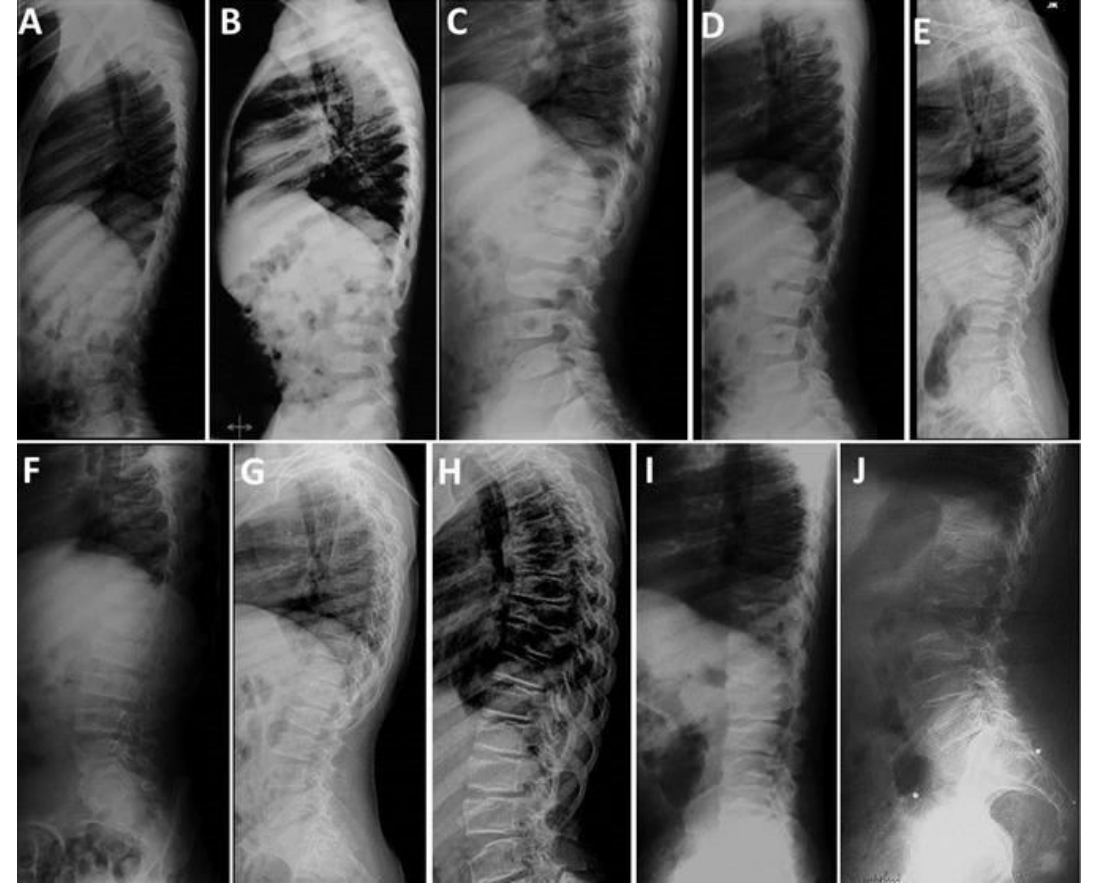
A. 5 yaş B. 7 yaş C. 11 yaş D. 12 yaş E. 13 yaş F. 15 yaş G. 16 yaş H 17 yaş I. 18 yaş

Büyük epifizleri ve metakarpalların ve falanksların genişlemiş metafizlerini gösteren ellerin radyografileri. Eklem alanları da azalmış.

- 
- 
- Pelvis: Kalçalarda genişlemiş ve düzleşmiş femoral epifizleri ve kısa, geniş femur boyunları gözlenebilir.
 - Genişlemiş iliak düzensiz asetebular çatılar gözlenebilir.



Kalça eklem boşluklarını, büyük femur epifizlerini, kısa ve geniş femur boyunlarını ve düzensiz asetabular çatıları gösteren pelvik radyografiler. İliak tepeler de ergenlikte düzensizdir.



Üst ve alt eklem kırkırdaklarının erozyonu nedeniyle ilerleyici platyspondili (Omurgaların basık ve yassı olması durumu)

- 
- 
- Omurga: Vertebral uç plakaların kemikleşmesinde ilerleyici düzensizlikler ve platispondili, intervertebral disk boşluklarının kaybı ve daralması görülebilir.
 - Preadolesanda vertebral cisimlerin ön gagalaşması görülür.
 - Omuzlar ve dizler: Osteofitik oluşumlar ve periartiküler kalsifikasyonlar görülebilir.

Progresif Psödoramtoïd Displazi: Seçilmiş Özelliklerin sıklığı

Özellik	Özelliğı olan kişilerin yüzdesi	Yorum
İnterfalangeal eklem tutlumu	%100	Ağrısız şişmiş eklemlerin görünümünü
Büyük eklem tutulumu	%100	Tipik olarak dizler, kalçalar,bilekler ve dirsekler
Omurga tutulumu	%93	Tipik olarak platispondili
Kısa boy	%50	Hepsinin kısa boyu yoktur

Tanı:

- PPD tanısı, moleküler genetik testlerde CCN6'da (eski adıyla WISP3) biallelik patojenik varyantların karakteristik radyografik özelliklere ve/veya tanımlanmasına sahip bir probandta oluşturulur.
- Bugüne kadar, PPD'den etkikelenen üyeleri olan yaklaşık 6 aile , CCN2012-bialelik patojenik varyantlarda tanımlanmıştır.

Ayırıcı tanı:

- Progresif psöдорomatoid displazinin (PPD) ayırıcı tanısında juvenil idiyopatik artrit, epifiz ve spondilar tutulumu olan tüm iskelet displazileri dikkate alınmalıdır.
- Juvenil idiyopatik artrit (JIA), en sık PPD ile karıştırılan bozukluktur. Ana ayırt edici özellikler şunlardır:

	PPD	JIA
Eklem iltihabı bulguları	Hassaslık ve ısı artışı beklenmez. Eklem şişliği olabilir. Eklem hareket kısıtlılığı olabilir.	Hassaslık, ısı artışı beklenir. Eklem şişliği vardır. Eklem hareket kısıtlılığı olabilir.
Akut faz belirteçleri	Eritrosit sedimentasyon hızının ve C-reaktif protein seviyelerinin yükselmesi beklenmez.	Eritrosit sedimentasyon hızının ve C-reaktif protein seviyelerinin yükselmesi beklenir. Bununla birlikte, bazı durumlarda JIA'daki bu akut reaktanların yükselmesi minimum olabilir.
Ultrasonografi	Eklem içi sıvı artışı, inflamatuvar değişiklikler beklenmez	Eklem içi sıvı artışı sinovyal hipertrofi beklenir.
Radyolojik görüntülemeler	JIA'da radyografilerde ortak yıkım görülür. PPD'de radyografiler epifiz genişlemesi ve platyspondily ile birlikte displazi gösterir.	
Ek sistem bulguları	Ek sistem bulguları beklenmez	Ek sistem bulgusu olabilir.

Tedavi:

- Tedavi destekleyicidir. PPD için spesifik bir tedavi mevcut değildir.
- Sekonder osteoartrite bağlı ağrı, steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlara yanıt verebilir. İleri osteoartrite bağlı şiddetli eklem ağrısı eklem artroplastisi ile tedavi edilir.
- Büyük eklem sertliği fizik tedavi, aktivite modifikasyonu ve yürüme yardımcıları ile yönetilir.
- Küçük eklem artropatisi, uyarlanabilir cihazlar, aktivite modifikasyonu ve/veya mesleki eğitim önerebilecek bir meslek terapisti tarafından yönetilir.
- Skolyoz ve hafif kifoz destek ile tedavi edilebilir. Ortopedi cerrahına göre alt ekstremitelerin açısal deformiteleri için cerrahi tedavi.
- Gözetim: Kemik deformitesi, sekonder eklem hastalığı, spinal deformiteler ve ağrı gibi ortopedik komplikasyonların izlenmesi.
- İskelet displazisinde yıllık değerlendirme gerekmektedir.
- Kaçınılması gereken ajanlar/koşullar: İmmobilizasyondur.
- Gebelik yönetimi: Pelvisin deformiteleri sezaryen ile doğum gerektirebilir.



- Her eklem deformitesi, eklem kısıtlılığı artrit değildir.
- İnflamasyon bulguları olarak ısı artışı, kızarıklık, ağrı, akut faz yüksekliği yoksa,
- Ailede benzer şekilde eklem deformitesi varsa,
- Boy kısalığı varsa,
- İskelet displazileri ve bunlardan Jia ile en fazla karışan Progresif psöдорomatoid displazi akla gelmelidir.

• Kaynaklar:

- 1) Progressive Pseudorheumatoid Dysplasia Bhavani GS ¹,
Shah H ², Shukla A ¹, Dalal A ³, Girisha KM ¹Book from University of Washington, Seattle, Seattle (WA), 23 Dec 2020
- 2) Bhavani GS, Shah H, Dalal AB, Shukla A, Danda S, Aggarwal S, Phadke SR, Gupta N, Kabra M, Gowrishankar K, Gupta A, Bhat M, Puri RD, Bijarnia-Mahay S, Nampoothiri S, Mohanasundaram KM, Rajeswari S, Kulkarni AM, Kulkarni ML, Ranganath P, Ramadevi AR, Hariharan SV, Girisha KM. Novel and recurrent mutations in WISP3 and an atypical phenotype. Am J Med Genet A. 2015;167A:2481–4. [
- 3) Dalal A, Bhavani G SL, Togarrati PP, Bierhals T, Nandineni MR, Danda S, Danda D, Shah H, Vijayan S, Gowrishankar K, Phadke SR, Bidchol AM, Rao AP, Nampoothiri S, Kutsche K, Girisha KM. Analysis of the WISP3 gene in Indian families with progressive pseudorheumatoid dysplasia. Am J Med Genet A. 2012;158A:2820–8.
- 4) Delague V, Chouery E, Corbani S, Ghanem I, Amar S, Fischer J, Levy-Lahad E, Urtizberea JA, Mégarbané A. Molecular study of WISP3 in nine families originating from the Middle-East and presenting with progressive pseudorheumatoid dysplasia: identification of two novel mutations, and description of a founder effect. Am J Med Genet A. 2005;138A:118–26.
- 5) Zhou HD, Bu YH, Peng YQ, Xie H, Wang M, Yuan LQ, Jiang Y, Li D, Wei QY, He YL, Xiao T, Ni JD, Liao EY. Cellular and molecular responses in progressive pseudorheumatoid dysplasia articular cartilage associated with compound heterozygous WISP3 gene mutation. J Mol Med (Berl). 2007;85:985–96.

Teşekkürler...