

**T.C.**  
**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI**

**EKTODERMAL GELİŞİM BOZUKLUĞU OLGULARINDA**  
**GENOTİP VE FENOTİP ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**DR. MERT COŞKUN**

**DANIŞMAN**  
**PROF. DR. KADRİ KARAER**

**DENİZLİ-2024**

**T.C.**  
**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI**

**EKTODERMAL GELİŞİM BOZUKLUĞU OLGULARINDA**  
**GENOTİP VE FENOTİP ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**DR. MERT COŞKUN**

**DANIŞMAN**  
**PROF. DR. KADRİ KARAER**

**Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 27.03.2023 tarihli ve 2023/5 numaralı toplantı kararı ile desteklenmiştir (Proje Kodu: TTU-2023-6288).**

**DENİZLİ-2024**

**ONAY**

## TEŞEKKÜR

Tezimi yazma sürecinde bana her türlü kolaylık ve desteği sağlayan, güler yüzlü ve anlayışlı yaklaşımını hep sürdüren, bundan sonra yürümeye devam edeceğim yolda kılavuz ışığım olacak değerli bilgiler öğreten tez danışmanım ve saygıdeğer hocam Prof. Dr. Kadri Karaer'e,

Üzerimde çok emekleri olan, bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, desteklerini ve güvenlerini benden hiçbir zaman esirgemeyen kıymetli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Taner Durak ve Prof. Dr. Gökhan Ozan Çetin'e,

Asistanlığım boyunca her zaman arkamda duran, hem mesleğim hem iş dışındaki yaşamımda geçerli altın niteliğindeki tavsiyeleriyle bana rehberlik eden, içtenliklerini daima hissettiğim çok değerli hocalarım Prof. Dr. Özden Altıok Clark, Dr. Öğr. Üyesi Aslı Toylu ve Doç. Dr. Mustafa Gökhan Ertosun'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bana sağlam temel taşları niteliğinde bilgiler kazandıran, neyi nasıl yapmam gerektiğini öğreten, yardımlarını asla esirgemeyen kıymetli hocalarım Prof. Dr. Ercan Mıhçı ve Prof. Dr. Banu Nur'a,

Birlikte çok değerli anılar biriktirdiğimiz, zor zamanlarımda hep yanımda olan, huzur ve güven dolu bir çalışma ortamını paylaştığımız tüm asistan arkadaşlarıma,

Yaşamım ve tüm eğitim hayatım boyunca bana destek olan, sevgiyi ve saygıyı öğreten, bugünlere gelmemde büyük katkıları olan canım aileme,

Çalışmamıza katılmaya gönüllü olan tüm hastalarımıza,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

ONAY .....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	x
TABLolar DİZİNİ .....	xi
ÖZET.....	xii
ABSTRACT .....	xiii
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 EKTODERMAL BOZUKLUKLARIN KLİNİK YANSIMALARI.....	3
2.1.1 Ektodermal Displaziler .....	3
2.1.1.1 Ektodermal Displazilerin Sınıflandırılması .....	3
2.1.1.2 Hipohidrotik Ektodermal Displazi.....	4
2.1.2 Sendromik Olmayan Ektodermal Gelişim Bozuklukları .....	5
2.2 EKTODERMAL GELİŞİM İLE İLİŞKİLİ SINYAL YOLAKLARI.....	5
2.2.1 Wnt Sinyal Yolağı .....	6
2.2.2 Ektodisplazinin Sinyal Yolağı .....	7
2.2.3 TP63 Sinyal Yolağı.....	8
2.3 EKTODERMAL GELİŞİM BOZUKLUKLARININ PATOGENEZİ .....	10
2.3.1 Wnt Yolağı İlişkili Ektodermal Gelişim Bozuklukları .....	10
2.3.2 Ektodisplazinin Yolağı İlişkili Ektodermal Gelişim Bozuklukları .....	11
2.3.3 TP63 Yolağı İlişkili Ektodermal Gelişim Bozuklukları .....	13
2.3.4 Sendromik Olmayan Diş Agenezisi İlişkili Genler.....	13

2.3.5 Alopesi ve Hipotrikozis İlişkili Genler.....	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	17
4. BULGULAR .....	19
5. TARTIŞMA .....	33
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	46
7. KAYNAKLAR.....	47

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ACMG:</b>	American College of Medical Genetics and Genomics
<b>ADULT:</b>	Akro-Dermato-Ungual-Lakrimal-Diş
<b>APC:</b>	Adenomatöz polipozis koli
<b>APCDD1:</b>	APC downregulated 1
<b>AXIN:</b>	Aksis inhibisyon proteini
<b>BMP:</b>	Kemik morfojenik protein
<b>CDH3:</b>	Kaderin 3
<b>CDSN:</b>	Korneodesmoin
<b>CIP75:</b>	Connexin43-interacting protein of 75 kDa
<b>CK1<math>\alpha</math>:</b>	Kazein kinaz 1 alfa
<b>dbSNP:</b>	The Single Nucleotide Polymorphism Database
<b>DSG4:</b>	Desmoglein 4
<b>DVL:</b>	Dishevelled
<b>EAR 3:</b>	Epilepsy associated repeat 3
<b>EDA:</b>	Ektodisplazin A
<b>EDA2R:</b>	Ektodisplazin A2 reseptör
<b>EDAR:</b>	Ektodisplazin A1 reseptör
<b>EDARADD:</b>	EDAR ilişkili ölüm alanı
<b>EEC:</b>	Ektrodaktili-Ektodermal displazi-Orofasiyal yarık
<b>Fc-EDA:</b>	Rekombinant Ektodisplazin A1
<b>FGFR1:</b>	Fibroblast büyüme faktörü reseptörü 1
<b>FLG:</b>	Filaggrin
<b>FZD:</b>	Frizzled
<b>G6PC3:</b>	Glukoz 6 fosfataz katalitik altbirim 3
<b>GJA1:</b>	Gap junction protein alfa 1
<b>gnomAD:</b>	The Genome Aggregation Database
<b>GREM2:</b>	Gremlin 2
<b>GSK3<math>\beta</math>:</b>	Glikojen sentaz kinaz 3 beta
<b>HED:</b>	Hipohidrotik ektodermal displazi
<b>HS:</b>	Hipotrikozis simpleks

<b>IKK:</b>	İnhibitör kappa B kinaz
<b>IκB:</b>	İnhibitör kappa B
<b>KIF4A:</b>	Kinezin aile üyesi 4A
<b>KRT:</b>	Keratin
<b>LEF1:</b>	Lenfoid güçlendirici bağlama faktörü-1
<b>LIPH:</b>	Lipaz H
<b>LPAR6:</b>	Lizofosfatidik asit reseptörü 6
<b>LRP:</b>	Düşük dansiteli lipoprotein reseptörü ilişkili protein
<b>LSS:</b>	Lanosterol sentaz
<b>METTL7A:</b>	Metyltransferase-like 7A
<b>MLPA:</b>	Multipleks ligasyon bağımlı prob amplifikasyonu
<b>MSX1:</b>	Msh homeobox 1
<b>NEMO:</b>	İnhibitör kappa B kinaz gama
<b>NFκB:</b>	Nükleer faktör kappa B
<b>NGS:</b>	Yeni nesil dizileme
<b>NMD:</b>	Nonsense aracılı yıkım
<b>NSTA:</b>	Nonsendromik diş agenezisi
<b>OODD:</b>	Odontoonikodermal displazi
<b>PAX9:</b>	Eşleştirilmiş kutu geni 9
<b>PORCN:</b>	Porcupine
<b>RPL21:</b>	Ribozomal protein L21
<b>SNRPE:</b>	Küçük nükleer ribonükleoprotein polipeptit E
<b>SSPS:</b>	Schopf-Schulz-Passarge sendromu
<b>TAB2:</b>	TAK1 bağlayıcı protein 2
<b>TAK1:</b>	Transforme edici büyüme faktörü beta ile aktifleşen kinaz 1
<b>TCF:</b>	T hücre faktörü
<b>TMT1A:</b>	Tiyol metiltransferaz 1A
<b>TNFα:</b>	Tümör nekrozis faktör alfa
<b>TOPMED:</b>	The Trans-Omics for Precision Medicine
<b>TP63:</b>	Tümör protein p63
<b>TRAF:</b>	TNF reseptörü ilişkili faktör
<b>TSPEAR:</b>	Thrombospondin type laminin G domain and EAR repeats



**VUS:** Klinik önemi bilinmeyen varyant

**WNT:** Wingless

**WNT10A:** Wnt aile üyesi 10A

**WNT10B:** Wnt aile üyesi 10B

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1</b>	Wnt sinyal iletimine genel bakış.....	7
<b>Şekil 2</b>	Ektodisplazın sinyal yolağı.....	9
<b>Şekil 3</b>	Çalışmamızdaki iki HED olgusunun görüntüleri.....	22
<b>Şekil 4</b>	Saptanan gen varyantlarının türlerine göre dağılımı.....	23
<b>Şekil 5</b>	Saptanan gen varyantlarının patojenite sınıflarına göre dağılımı .....	24
<b>Şekil 6</b>	Çalışmamızdaki iki NSTA olgusunun dış görüntüleri .....	29

## TABLÖLAR DİZİNİ

<b>Tablo 1</b>	HED olgularının klinik özellikleri.....	19
<b>Tablo 2</b>	HED olgularında saptanan varyantlara ait bilgiler .....	21
<b>Tablo 3</b>	İzole ektodermal gelişim bozukluğu olgularının klinik özellikleri .....	26
<b>Tablo 4</b>	İzole ektodermal gelişim bozukluğu olgularında saptanan varyantlar .....	27

## ÖZET

### **Ektodermal gelişim bozukluğu olgularında genotip ve fenotip özelliklerinin incelenmesi**

Dr. Mert COŞKUN

Ektodermal yapıların oluşumu ve farklılaşması sırasında meydana gelen bozukluklar, çeşitli klinik tablolar ile ilişkilendirilmektedir. Ektoderm kökenli iki veya daha fazla dokuda anormal gelişim bulguları görülen ektodermal displazilerin, 150'den fazla alt türü tanımlanmıştır. Diş, kıl folikülü ve ter bezlerinin tutulumu ile seyreden hipohidrotik ektodermal displazi (HED), bu grup içerisinde en sık bildirilen hastalıktır. Tek bir ektodermal yapının etkilendiği, sendromik olmayan klinik formlar da sıklıkla saptanmaktadır. Embriyonik gelişim sırasında epitel ve mezenşim tabakaları arasındaki sinyal iletimini düzenleyen proteinleri kodlayan genlere ait patojenik değişikliklerin, ektodermal gelişim bozukluklarına neden olduğu bilinmektedir.

Çalışmamızda 12'si HED, 13'ü izole ektodermal gelişim anomalisi tanılı toplamda 25 olguda, yeni nesil dizileme yöntemi kullanılarak DNA varyantlarının araştırılması amaçlanmıştır. HED olgularında, bu hastalığa yol açtığı bilinen *EDA*, *EDAR*, *EDARADD*, *EDA2R*, *NEMO*, *TRAF6* ve *WNT10A* genleri incelenirken, diğer olgularda ekzom dizileme yöntemi tercih edilmiştir. Saptanan varyantlara ait özellikler ile olguların klinik bulguları karşılıklı olarak değerlendirilerek genotip-fenotip korelasyonu analizleri yapılmıştır.

Olguların %76'sında ektodermal yapıların gelişimi ile ilişkilendirilen genlerde, klinik açıdan anlamlı DNA dizi değişiklikleri tespit edilmiştir. Bulunan varyantların yaklaşık %35'i novel olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızın sonucunda, ektodermal gelişim bozukluklarında görülen fenotipik bulguların altında yatan genotipik özellikler ile ilgili önemli veriler elde edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Ektodermal displazi, yeni nesil dizileme, varyant analizi

## ABSTRACT

### **Examination of genotypic and phenotypic characteristics in patients with developmental disorders of ectoderm**

Dr. Mert COŞKUN

Disorders that occur during the formation and differentiation of ectodermal structures are associated with various clinical pictures. More than 150 subtypes of ectodermal dysplasia have been described, which is characterized by abnormal developmental findings in two or more tissues of ectodermal origin. Hypohidrotic ectodermal dysplasia (HED), which affects teeth, hair follicles and sweat glands, is the most frequently reported disease in this group. Non-syndromic clinical forms affecting a single ectodermal structure are also frequently detected. Pathogenic changes in the genes encoding proteins that regulate signal transmission between the epithelial and mesenchymal layers during embryonic development are known to cause developmental disorders of ectoderm.

In our study, we aimed to investigate DNA variants in a total of 25 cases, 12 of which were diagnosed with HED and 13 with isolated ectodermal anomaly, using the next generation sequencing method. In HED cases *EDA*, *EDAR*, *EDARADD*, *EDA2R*, *NEMO*, *TRAF6* and *WNT10A* genes which are known to cause this disease were examined, while in other cases, exome sequencing method was preferred. Genotype-phenotype correlation analyses were performed by evaluating the characteristics of the detected variants and clinical findings of the cases.

In 76% of the cases, clinically relevant DNA sequence variants were detected in genes associated with the development of ectodermal structures. Approximately 35% of the variants found were evaluated as novel. As the result of our study, important data were obtained regarding the genotypic characteristics underlying the phenotypic findings seen in developmental disorders of ectoderm.

Keywords: Ectodermal dysplasia, next generation sequencing, variant analysis

## 1. GİRİŞ

Ektoderm tabakası kökenli dokuların gelişim bozuklukları, toplumda çok sayıda bireyi etkileyen, ciddi morbidite ve mortaliteye yol açabilen önemli bir hastalık grubudur. Klinik bulgular açısından yüksek oranda çeşitlilik gözlenen ektodermal bozukluklar, tek başına veya bir sendromun parçası olarak meydana gelebilmektedir. Deri ekleri ve dişler başta olmak üzere birden fazla ektodermal yapının gelişim kusuru ile karakterize olan ektodermal displaziler, literatürde sıklıkla rapor edilmiştir. Bununla beraber, yalnızca tek bir ektodermal yapının tutulumu ile oluşan klinik tablolar toplumda daha yaygın olarak gözlenmektedir.

Ektoderm kökenli dokuların oluşumunu ve farklılaşmasını kontrol eden molekülleri etkileyen değişiklikler, bu hastalıkların patogenezinden sorumlu tutulmaktadır. Özellikle Wingless, Ektodisplazin, TP63 gibi yüzey epiteli ile mezenşim arasındaki etkileşimi düzenleyen sinyal yollarıyla ilişkilendirilen genlere ait patojenik DNA varyantları, birçok ektodermal displazi olgusunda bildirilmiştir.

Günümüze kadar ektodermal gelişim bozuklukları ile ilişkili çok sayıda gen bölgesi tanımlanmış olsa da genotip-fenotip ilişkileri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Ülkemizde bu konuyla ilgili mevcut araştırmaların sayısı oldukça kısıtlıdır ve toplumumuzda ektodermal gelişim bozuklukları ile ilişkili varyant dağılımları hakkında yeterli veri bulunmamaktadır.

Çalışmamızda anamnez ve fizik muayene bulguları ektodermal gelişim bozuklukları ile uyumlu olan olgularda, klinik ile ilişkili olabilecek DNA varyantlarının incelenmesi amaçlanmıştır. Varyant analizleri için, çok sayıda gen bölgesinin eş zamanlı olarak araştırılmasına imkân veren yeni nesil dizileme (NGS) yöntemi kullanılmıştır. Elde edilen varyant bilgileri ile olguların klinik bulguları karşılaştırılarak genotip-fenotip korelasyonu açısından değerlendirmeler yapılmıştır. Çalışmada elde edilen veriler ile literatüre önemli katkılar sağlanabileceği düşünülmektedir.

Ektodermal gelişim bozukluklarının altında yatan genetik etiyolojilerin belirlenmesi ile olguların tanılarının kesinleştirilmesi ve klinik takiplerinin daha düzenli olarak yürütülmesi mümkün olacaktır. Klinik bulguları açıklayan varyant saptanan olguların ailelerindeki allel dağılımları incelenerek, risk altındaki diğer

bireylerin tespit edilmesi ve prekonsepsiyonel/prenatal genetik danışma hizmeti sunulması sağlanabilecektir. Ayrıca, saptanan varyantların fonksiyonel etkilerinin belirlenmesi ile, patogenez ve tedavi araştırmaları açısından da önemli verilere ulaşılabileceği düşünölmüştür.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 EKTODERMAL BOZUKLUKLARIN KLİNİK YANSIMALARI

Embriyonik ektoderm tabakası, insan vücudunda çok sayıda doku ve organın gelişiminden sorumludur. Santral ve periferik sinir sistemi, adrenal medulla, ön hipofiz, ekzokrin bezler, faringeal arkuslar, iç kulak, kornea, lens, epidermis ve deri ekleri bu tabakadan farklılaşan hücreler tarafından oluşturulmaktadır (1).

Ektoderm kökenli yapıların gelişim ve farklılaşma anomalileri, tek bir doku türünü etkileyebildiği gibi birçok yapının birlikte tutulduğu tablolarla da karşımıza çıkabilmektedir. Yaygın tutulum gösteren klinik formlar içerisinde en geniş grubu ektodermal displaziler oluşturmaktadır. Down sendromu ve DNA onarım bozuklukları gibi multisistemik hastalıklarda da ektodermal bulgular görülebilmekle birlikte, etiyolojik açıdan bakıldığında bunlar primer ektodermal gelişim bozukluğu olarak değerlendirilmemektedir (2).

#### 2.1.1 Ektodermal Displaziler

Ektodermal gelişim bozuklukları içerisinde kıl, diş, tırnak ve salgı bezi dokuları başta olmak üzere birden fazla ektodermal yapının oluşumunun ve farklılaşmasının etkilendiği kalıtsal hastalıklar “ektodermal displazi” olarak adlandırılmaktadır (2).

##### 2.1.1.1 Ektodermal Displazilerin Sınıflandırılması

Ektodermal displazilerin klinik temelli sınıflandırılmasıyla ilgili kabul gören önerilerden birisi, 1970’li yıllarda Dr. Newton Freire-Maia tarafından ortaya konulmuştur. Freire-Maia sınıflandırma sistemine göre kıl, diş, tırnak ve ter bezi yapılarından en az ikisinin etkilendiği, “klasik” bulgularla seyreden hastalıklar A grubu başlığı altında kümelendirilmiştir. Bu grupta tutulumu görülen dokulardan birisiyle birlikte ektoderm kökenli en az bir farklı yapının (iç kulak, meme bezi vb.) etkilendiği hastalıklar ise B grubu olarak sınıflandırılmıştır (3,4). Fenotipik bulgulara dayalı değerlendirmeler esas alınarak otozomal dominant, otozomal resesif ve X kromozomuna bağlı kalıtım paternleri gösteren 150’den fazla ektodermal displazi türü tanımlanmıştır (4).



### ***2.1.1.2 Hipohidrotik Ektodermal Displazi***

Hipohidrotik ektodermal displazi (HED), A grubu ektodermal displaziler içerisinde en iyi çalışılmış ve en sık saptanan klinik formdur. Hastalığın prevalansı tam olarak bilinmemekle birlikte yaklaşık olarak 17.000 canlı doğumda bir görüldüğü tahmin edilmektedir. Diş, kıl ve ter bezi dokularının gelişim bozukluğu ile karakterize edilen HED'nin klasik bulguları hipotrikozis (saçlarda ve vücut kıllarında seyreklik), hipohidrozis (terleme fonksiyonunda azalma) ve hipodonti (konjenital diş eksikliği) olarak tanımlanmıştır (5).

HED olgularında saçlar genellikle ince, açık renkli ve kırılğan yapıdadır. Bükülmüş kıl shaftı (pili torti) ve kıl gövdesi üzerinde gri-beyaz nodüller (trikoreksis nodosa), mikroskopik saç analizinde saptanabilen bulgular arasındadır (6). Kirpik ve kaşların yokluğu, jeneralize hipotrikozis olgularda sıklıkla görülmekle birlikte, aksiller ve pubik kıllanma normal olabilir (5,7).

HED'de terleme fonksiyonundaki azalma nedeniyle, erken çocukluk döneminde hiperpireksi (41°C üzerinde ateş) ve febril konvülsiyon gibi ciddi klinik durumlar gelişebilmektedir (8). Sıcak intoleransı ve özellikle yaz aylarında ateşlenme nedeniyle hastaneye yatış öyküsü sıklıkla bildirilmektedir. Olgular sık duş almak, kıyafetlerini nemli tutmak, soğuk içecekler tüketmek ve taşınabilir vantilatör kullanmak gibi çeşitli yöntemler uygulayarak vücut sıcaklıklarını kontrol altında tutmayı başarabilmektedir (7,8). Ter bezlerinin dağılımı ve fonksiyonu, iyot-nişasta testi ve konfokal mikroskop ile görüntüleme gibi noninvaziv yöntemlerle değerlendirilebilmektedir (9,10). Cilt biyopsisi yapılan olgularda, ortokeratotik hipertrofi ve retiküler dermiste atrofik/immatür ter bezleri saptanan temel histopatolojik bulgulardır (7).

HED olgularında eksik kalıcı diş sayısı ortalama 22 olarak bildirilmiştir ve çıkan diş türlerinin sıklıkla üst orta kesiciler, kaninler ve birinci molarlar olduğu tespit edilmiştir, bununla birlikte anodonti ile seyreden klinik formlar da tanımlanmıştır (11,12). Diş boyutunun normalden küçük olması (mikrodonti), konik taç yapısı, uzamış pulpa odası (taurodontizm) ve piramidal kök yapısı olgularda görülebilen yapısal diş anomalileri arasındadır (5,7,11).

HED tanılı olgularda görülebilen diğer klinik bulgular arasında ince cilt yapısı, periorbital kırışıklık, pigmentasyon anomalileri, dismorfik yüz özellikleri (belirgin alın, semer burun, orta yüz hipoplazisi, belirgin dudaklar, öne çıkık çene), tırnak

distrofisi, göz kuruluğu, meme bezi hipoplazisi, kronik rinit, tekrarlayan otit ve astım benzeri semptomlar yer almaktadır. Nöromotor gelişim basamaklarının genellikle normal olduğu bildirilmiştir (5,7,13). HED olgularının zihinsel fonksiyonlarının değerlendirildiği bir çalışmada, dikkat eksikliği açısından risk artışı görülebileceği belirtilmiştir. Ancak bilişsel yetenekler, uyumsal beceriler ve eğitimsel başarı alanlarında kontrol grubu ile anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (14).

HED tanılı olguların klinik takibinde multidisipliner bir yaklaşım modeli benimsenmektedir. Sıcak havadan korunma, etkili hidrasyonun sağlanması, dental protez/implant uygulamaları, diş çürüklerini önlemek için florür tedavisi, nemlendirici özellikte cilt bakım ürünleri ve gözyaşı damlası kullanımı önerilen başlıca tedavi yöntemleri arasındadır (5,15,16).

### **2.1.2 Sendromik Olmayan Ektodermal Gelişim Bozuklukları**

Ektodermal gelişim bozuklukları, her zaman birden fazla ektoderm kökenli yapının etkilendiği ektodermal displazi şeklinde ortaya çıkmamaktadır. Nonsendromik diş agenezisi (NSTA), konjenital alopesi/hipotrikozis ve izole tırnak distrofisi gibi yalnızca bir ektodermal yapının etkilendiği tutulumlara sıklıkla rastlanmaktadır.

Diş agenezisi insanlarda en sık saptanan konjenital kraniyofasiyal anomalidir. Normal popülasyonda eksikliği en sık gözlenen dişler, %25'e varan oranlarla üçüncü molar dişler olup, bunları alt ikinci premolarlar ve üst lateral kesiciler takip etmektedir (17). Üçüncü molarlar hariç tutularak altı dişe kadar olan eksiklikler hipodonti, altı veya daha fazla diş eksikliği oligodonti, hiç diş oluşmaması anodonti olarak adlandırılmaktadır (18). İnsanlarda yalnızca NSTA kliniği ile ilişkilendirilen çeşitli genler tanımlanmış olmakla birlikte, bazı ektodermal displazi genlerinde meydana gelen değişiklikler de izole diş eksikliği şeklinde bulgu verebilmektedir (2,18).

## **2.2 EKTODERMAL GELİŞİM İLE İLİŞKİLİ SINYAL YOLAKLARI**

Wingless (Wnt), Ektodisplazin ve Tümör protein p63 (TP63) ilişkili sinyal yolları epitel ve mezenşim tabakaları arasındaki hücrel etkileşimi sağlayarak deri eklerinin oluşumunda ve farklılaşmasında önemli rol oynamaktadır. Bu sinyal yollarında yer alan proteinleri kodlayan genlerde meydana gelen patojenik etkili değişimler, ektodermal gelişim anomalileri bulunan olgularda bildirilmiştir (2,19).

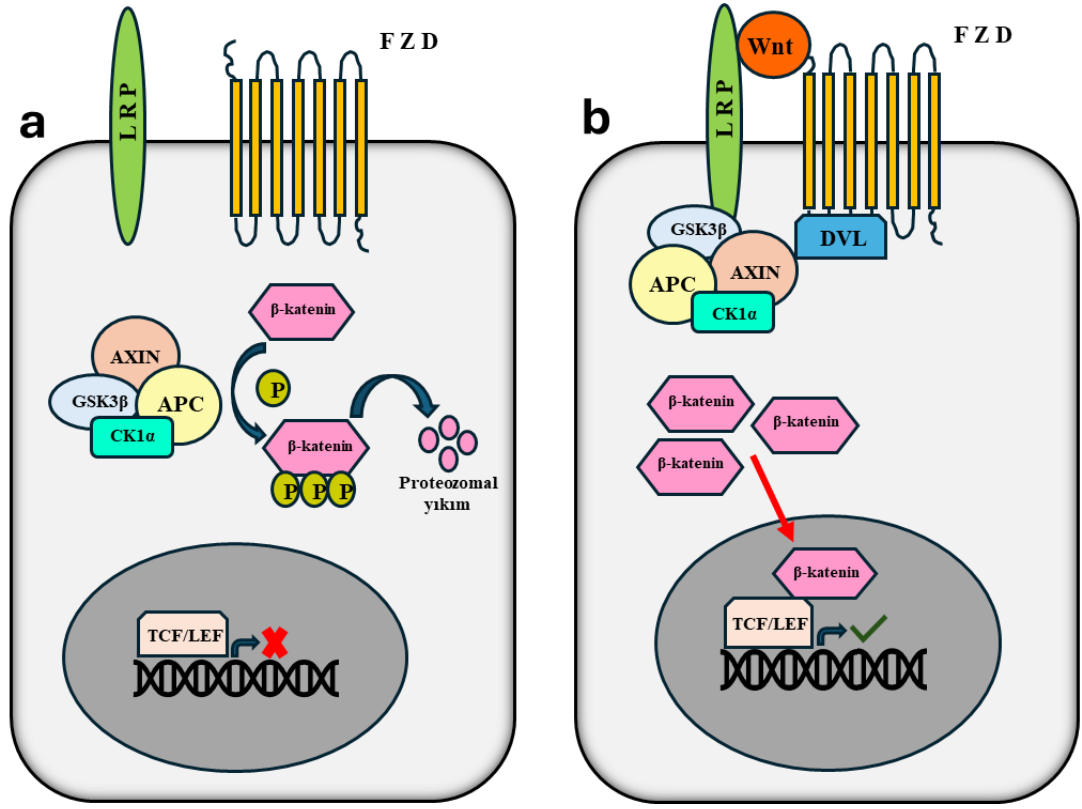
### 2.2.1 Wnt Sinyal Yolağı

Wnt sinyal yolağı embriyogenez döneminde organların gelişiminde, farklılaşmış dokuların yenilenmesinde ve homeostazisin sürdürülmesinde kritik öneme sahiptir. Bu yolağı başlatan ligandlardan biri olan “Wnt aile üyesi 10A” (WNT10A), özellikle dişlerin ve deri eklerinin oluşumunda görev almaktadır (20).

WNT10A proteinine sentezlendiği hücrede, endoplazmik retikulumda bulunan Porcupine (PORCN) adlı bir açiltransferaz tarafından palmitoleik asit rezidüsü eklenir. Bu modifikasyon, proteinin organeller arasında taşınması ve sekresyonu için kritik öneme sahiptir (21).

Ekstraselüler alana salgılanan ligand, hedef hücrenin sitoplazmik membranında bulunan Frizzled (FZD) ve Düşük dansiteli lipoprotein reseptörü ilişkili protein 5/6 (LRP5/6) adlı koreseptörlere bağlanır (22). Bağlanma sonrasında LRP5/6 fosforilasyona uğrar ve sinyal iletiminde görevli bir protein olan Dishevelled (DVL) ligand-reseptör kompleksi ile etkileşime girerek oligomerize olur. Bu iki değişiklik ile birlikte, ligand yokluğunda sitoplazmik  $\beta$ -katenin moleküllerini proteozomal yıkıma uğratan ve Aksis inhibisyon proteini (AXIN), Adenomatöz polipozis koli (APC), Kazein kinaz 1 alfa (CK1 $\alpha$ ), Glikojen sentaz kinaz 3 beta (GSK3 $\beta$ ) proteinlerinden oluşan kompleks inaktive edilir.

Yıkımın durması sonucunda sitoplazmadaki  $\beta$ -katenin miktarı artar ve bu moleköl hücre çekirdeğine taşınır. Çekirdek içerisinde  $\beta$ -katenin, T hücre faktörü (TCF) ve Lenfoid güçlendirici bağlama faktörü-1 (LEF1) adlı transkripsiyon faktörleri ile etkileşime girerek hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını düzenleyen genleri aktive eder (23,24).



**Şekil 1.** Wnt sinyal iletimine genel bakış. Rim ve ark. (22)'dan modifiye edilmiştir. (a) Wnt sinyali yokluğunda sitoplazmik  $\beta$ -katenin molekülleri AXIN, APC, CK1 $\alpha$  ve GSK3 $\beta$  protein kompleksi tarafından fosforile edilir. Fosforilasyona uğrayan  $\beta$ -katenin molekülleri, ubiquitin-proteozom yoluyla tarafından yıkıma uğrattılır. Çekirdekteki düşük  $\beta$ -katenin seviyeleri, hedef genleri uyaracak olan TCF/LEF transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunu önler. (b) Wnt ligandının LRP ve FZD reseptörlerine bağlanması ile LRP fosforile olur ve AXIN ile etkileşen DVL yapıya dahil edilir. Böylece  $\beta$ -katenin moleküllerini yıkıma uğratan kompleksinhibe edilmiş olur. Sitoplazmada miktarı artan  $\beta$ -katenin, çekirdek içerisine geçerek TCF/LEF transkripsiyon faktörleri ile etkileşime girer ve hedef genlerin aktivasyonunu sağlar.

### 2.2.2 Ektodisplazın Sinyal Yoluğu

Ektoderm tabakasından mezenşim hücrelerine sinyal iletiminde, Wnt yoluğu aracılığıyla ekspresyonu düzenlenen Ektodisplazın A (EDA) proteini görev alır. Tümör nekrozis faktör alfa (TNF $\alpha$ ) ligandları ailesine ait ve transmembran özellikte olan EDA proteininin EDA-A1 ve EDA-A2 olmak üzere iki ayrı izoformu mevcuttur (25). Aralarında sadece iki aminoasitlik fark bulunan EDA-A1 ve EDA-A2 izoformları trimerik yapıda olup sistein rezidüleri arasında kurulan disülfid bağları ile stabilize edilir (26). Her iki izoform, furin proteaz enzimleri tarafından tanınan klivaj

bölgelerinden kesime uğrayarak hücre yüzeyinden serbestleşir ve aktif ligand formuna dönüşür (27).

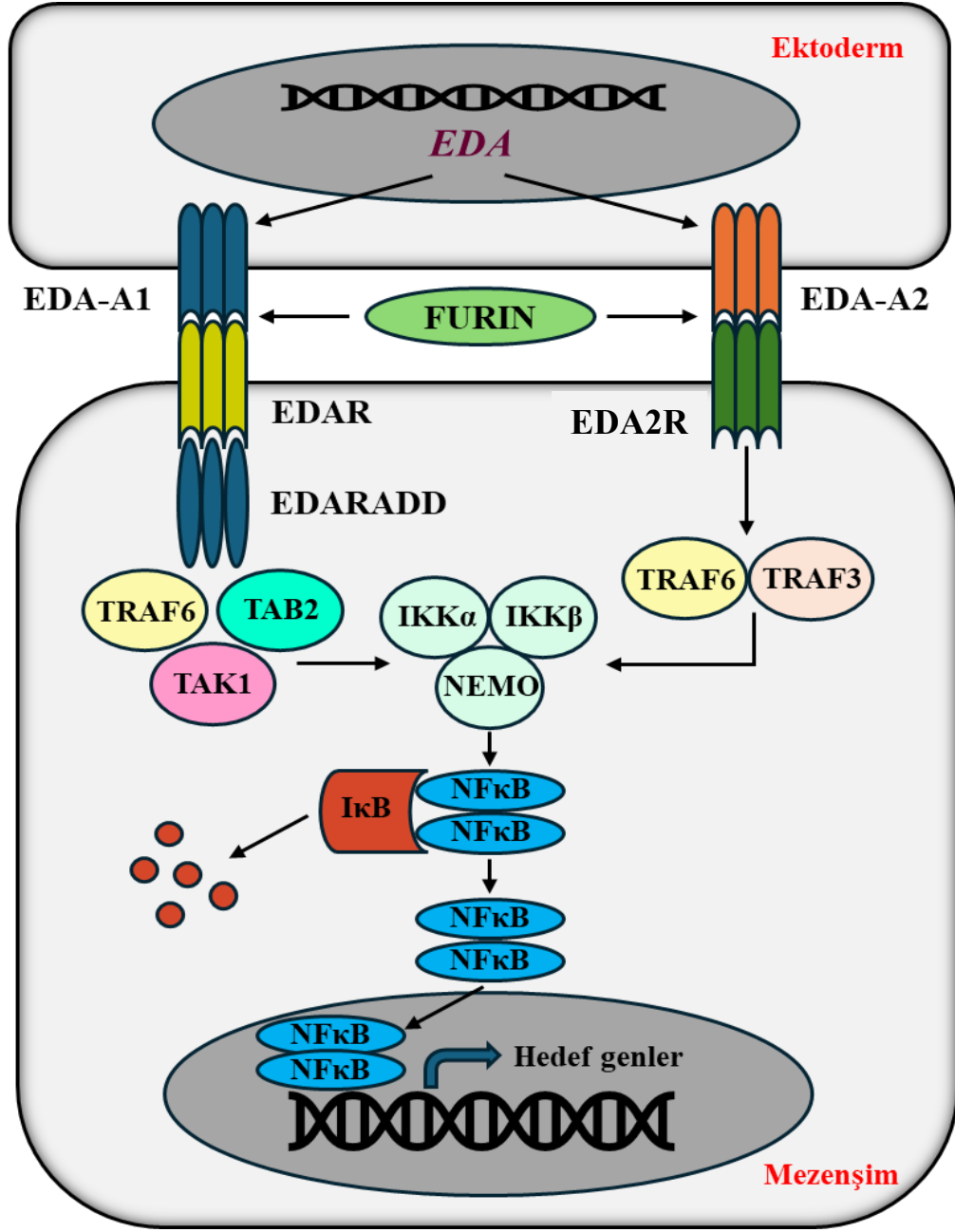
Serbestleşen EDA-A1 ve EDA-A2 ligandları, sırasıyla Ektodisplazin A1 reseptör (EDAR) ve Ektodisplazin A2 reseptör (EDA2R) proteinlerine bağlanarak mezenşim hücrelerine sinyal iletimini sağlar. Her iki reseptör transmembran yapıdadır ve TNF reseptör ailesi ile yüksek oranda homoloji göstermektedir.

Ligand bağlanmasıyla uyarılan EDAR proteini, EDAR ilişkili ölüm alanı (EDARADD) adlı bir adaptör molekül aracılığıyla TNF reseptörü ilişkili faktör 6 (TRAF6) proteinini etkinleştirir. TRAF6, transforme edici büyüme faktörü beta ile aktifleşen kinaz 1 (TAK1) ve TAK1 bağlayıcı protein 2 (TAB2) ile bir araya gelerek İnhibitör kappa B kinaz (IKK) kompleksini uyarır. EDA2R proteini ise, herhangi bir adaptör molekül kullanmadan TRAF3 ve TRAF6 proteinleri ile etkileşerek aynı yapıyı aktive eder.

IKK kompleksi alfa, beta ve gama (NEMO) olarak adlandırılan üç alt birimden oluşur. Alfa ve beta alt birimleri kinaz aktivitesine sahipken gama alt birimi yapısal stabilite sağlayan düzenleyici bir proteindir. Aktive edilen IKK kompleksi, Nükleer faktör kappa B (NFκB) moleküllerinin sitoplazmada sekestrasyonuna neden olan inhibitör kappa B (IκB) proteinlerini fosforilleyerek yıkıma uğratar. Serbestleşen NFκB proteinleri hücre çekirdeğine geçerek dişlerin ve deri eklerinin oluşumunda ve farklılaşmasında görev alan hedef genlerin transkripsiyonunu uyarır (7,25,28).

### **2.2.3 TP63 Sinyal Yolağı**

TP63 ilişkili sinyal yolağı, epidermisin olgunlaşmasında ve bariyer fonksiyonunu sürdürebilmesinde kritik öneme sahiptir. Keratinosit farklılaşması, hücre adezyonu, hücre proliferasyonu ve bazal membran oluşumu süreçlerinde p63 proteini aktif görev almaktadır (29). Ektodisplazin, Wnt, Notch, Fas ve Kemik morfojenik protein (BMP) gibi çok sayıda gelişimsel sinyal yolağı ile etkileşimde bulunması nedeniyle p63 ile ilişkili bozukluklarda, ektodermal displazi kliniğinin yanında el ve ayak deformiteleri, yarık damak/dudak ve oküler anomaliler gibi bulgular da görülebilmektedir (19).



**Şekil 2.** Ektodisplazin sinyal yolağı. Trzeciak ve ark. (24)'dan modifiye edilmiştir. *EDA* geni tarafından kodlanan EDA-A1 ve EDA-A2 ligandları, furin proteazlar tarafından membrandan serbestleştirildikten sonra sırasıyla mezenşim hücrelerindeki EDAR ve EDA2R reseptörlerine bağlanır. EDAR, EDARADD adaptör molekülü aracılığıyla TRAF6 proteini ile etkileşime girer. Aktiflenen TRAF6, TAK1 ve TAB2 proteinleri ile birlikte IKK kompleksini uyarır. EDA2R, direkt olarak TRAF3 ve TRAF6 ile etkileşime girerek aynı yapıyı aktifleştirir. IKK kompleksi kinaz aktivitesi ile sitoplazmadaki NFκB moleküllerini bağlayan IκB proteinlerinin yıkımını uyarır. Serbestleşen NFκB molekülleri çekirdeğe girerek hedef genlerin transkripsiyonunu artırır.

## 2.3 EKTODERMAL GELİŞİM BOZUKLUKLARININ PATOGENEZİ

Moleküler genetik tanı alanında yaşanan teknolojik gelişmeler sayesinde, ektodermal gelişim bozukluklarının patogenezi hakkında önemli bilgiler elde edilmiştir. Özellikle NGS yöntemlerinin klinik kullanımının yaygınlaşması ile birlikte, ektoderm kökenli yapıların oluşumundan ve gelişiminden sorumlu proteinleri kodlayan genlerde çok sayıda DNA dizi varyantı tanımlanmıştır (30).

### 2.3.1 Wnt Yolağı İlişkili Ektodermal Gelişim Bozuklukları

Ektoderm tabakasında Wnt sinyal yolağının başlatılmasından sorumlu olan *WNT10A* genindeki patojenik varyantlar, değişken şiddette ektodermal gelişim bozuklukları ile ilişkilendirilmektedir. *WNT10A* ilişkili klinik spektrumda yer alan Odontonikodermal displazi (OODD) ve Schopf-Schulz-Passarge sendromu (SSPS), şiddetli tutulumla seyreden ve otozomal resesif kalıtım paterni gösteren hastalıklardır (5). OODD'nin klinik bulguları arasında oligodonti, tırnak distrofisi, hipotrikozis, palmoplantar hiperkeratoz ve hiperhidroz yer almaktadır (31). SSPS'de, OODD'deki bulgulara ek olarak göz kapaklarında apokrin hidrokistom olarak adlandırılan benign retansiyon kistleri saptanmaktadır. Ayrıca SSPS tanılı olgularda skuamöz hücreli karsinom, bazal hücreli karsinom ve porokarsinom görülme riskinde artış olabileceği bildirilmiştir (32). İzole diş eksikliği olgularında da *WNT10A* genine ait monoallelik ve biallelik patojenik varyantlar sıklıkla tanımlanmaktadır (33). Diş eksikliğinin yanında saç, kaş ve kirpiklerde seyreklik, ince tırnak yapısı, cilt kuruluğu, palmoplantar hiperhidroz gibi ektodermal tutulumlar görülebilmekle birlikte, klinik bulguların şiddeti klasik HED fenotipine kıyasla hafif düzeyde olmaktadır (34,35).

Wnt sinyal yolağını başlatan ligandların hücrelerden salınmasında görevli *PORCN* genine ait patojenik varyantlar, Goltz sendromu (Fokal dermal hipoplazi) olarak adlandırılan bir klinik tablo ile ilişkilendirilmektedir (36). Ektoderm ve mezoderm kökenli yapıların anormal gelişiminin görüldüğü Goltz sendromunda saptanabilen bulgular arasında yama şeklinde kutanöz aplazi alanları, deride hipo/hiperpigmentasyon, verrüköz papillomlar, displastik tırnaklar, alopesi, hipodonti, mine defektleri, parmak anomalileri, iris kolobomu ve mikroftalmi yer almaktadır (37). X kromozomuna bağlı dominant kalıtılan Goltz sendromunda etkilenmiş erkek bireyler çoğunlukla embriyonik dönemde ex olmaktadır ve canlı doğabilen olgularda

*PORCN* gen varyantları mozaik olarak saptanmıştır (38,39).

Wnt sinyal yolağında bulunan ana reseptörlerden birini kodlayan *LRP6* genine ait patojenik değişimler, otozomal dominant geçişli NSTA kliniği ile ilişkilendirilmektedir (40). Düşük dansiteli lipoprotein metabolizmasında da görev alan *LRP6* genindeki bazı nadir varyantlar, erken başlangıçlı koroner arter hastalığı ve metabolik sendrom öyküleri bulunan bireylerde tanımlanmıştır (41).

Wnt sinyal yolağının inaktivasyonunda görevli *AXIN2* genindeki patojenik değişimler, otozomal dominant kalıtılan oligodonti ve kolorektal kanser yatkınlığı ile ilişkilendirilmiştir (42).

Ektodermal yapıların gelişimi sırasında, Ektodisplazin yolağının Wnt sinyali tarafından uyarılmasına LEF1 transkripsiyon faktörü aracılık etmektedir. Hipodonti, taurodontizm, hipotrikozis, hipohidrozis bulguları gözlenen iki olguda, *LEF1* genini içeren 4q25 kromozomal bölgesinde de novo heterozigot delesyon saptanmıştır. Bu olgulardaki ektodermal bulguların, *LEF1* geninin haployetersizliği ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (43).

### **2.3.2 Ektodisplazin Yolağı İlişkili Ektodermal Gelişim Bozuklukları**

HED tanılı olguların yaklaşık %75'inde, Ektodisplazin sinyal yolağında yer alan proteinlerden üçünü kodlayan *EDA*, *EDAR* ve *EDARADD* genlerine ait patojenik değişimler saptanmaktadır (44). Olgularda en sık X kromozomuna bağlı kalıtılan HED kliniği ile ilişkilendirilen *EDA* gen varyantları bildirilmiştir. Gende tanımlanan değişimlerin büyük çoğunluğunu missense ve nonsense varyantlar oluşturmakla birlikte, kırılma bölgesi (splice site) mutasyonları, delesyonlar ve insersiyonlar da olgularda saptanmıştır (7,25). Hemizigot olarak *EDA* gen varyantı taşıyan erkek olgularda, genellikle klasik HED bulgularının gözleendiği bir klinik tablo oluşmaktadır. Heterozigot dişi olgularda ise erkeklere göre daha hafif şiddette ve bireyler arasında yüksek derecede değişkenlik gösterebilen ektodermal bulgular saptanmaktadır (45). Hipodonti, konik diş yapısı, saçlarda hafif düzeyde seyreklik, bölgesel terleme azlığı ve emzirme problemleri bu bulgular arasında yer almaktadır (10). Dişilerde fenotipik özelliklerin şiddetinin X kromozomu inaktivasyon paterni ile doğrudan ilişkili olduğu düşünülmektedir (45,46).

*EDA* geninde saptanan bazı varyantların yalnızca NSTA kliniğine yol açabildiği



bilinmektedir. Özellikle alt ve üst çenedeki kesici dişlerin ve köpek dişlerinin eksikliği ile birlikte birinci molar dişlerin korunmuş olması sıklıkla gözlenmektedir. *EDA* geni ilişkili HED kliniğinde olduğu gibi NSTA için de, dişi bireylerde daha hafif düzeyde fenotipik etkilenme mevcuttur (47,48).

Fare ve köpek modeli çalışmalarında, rekombinant Ektodisplazin A1 proteini (Fc-EDA) uygulamasının HED klinik bulgularını kalıcı bir şekilde düzeltebildiği gösterilmiştir (49,50). İnsanlarda prenatal dönemde intraamniyotik olarak verilen Fc-EDA proteininin, postnatal dönemde normal terleme fonksiyonunu sağlayarak hipertermi komplikasyonunu önlediği bildirilmiştir. Tedavi uygulanan olgularda süt dişlerinde eksiklik gözlenmiş olmakla birlikte, tedavi almayan olgulara göre kalıcı diş sayısında artış sağlanabileceği öngörülmektedir (51).

*EDA* geni ilişkili olmayan HED vakalarının yaklaşık %25'inde *EDAR* gen varyantları saptanmaktadır (52). Otozomal dominant ve otozomal resesif kalıtım paternleri görülen *EDAR* ilişkili HED formları tanımlanmıştır (25). Genin fonksiyonel alt birimlerinde bulunan missense varyantların, dominant negatif etki ile heterozigot konumunda HED kliniğine yol açabildiği bildirilmiştir. Bu olgularda değişken fenotipik ekspresivite görüldüğü ve ektodermal bulguların otozomal resesif kalıtılan HED formunda saptananlara göre genellikle daha hafif düzeyde olduğu belirtilmiştir (53).

*EDAR* gen varyantları, otozomal dominant kalıtılan NSTA ile de ilişkilendirilmiştir. Kesici dişler ve köpek dişlerinde eksiklik, geniş diastema (diş aralarında artmış açıklık), frenulum anomalileri ve maloklüzyon olgularda tanımlanan bulgular arasındadır (54).

*EDAR* proteininin adaptör molekülünü kodlayan *EDARADD* genine ait değişimler, otozomal dominant ve otozomal resesif kalıtılan HED kliniklerine yol açabilmektedir (44).

Ektodisplazin yolağında yer alan diğer proteinleri kodlayan *EDA2R*, *TRAF6* ve *NEMO* genlerine ait patojenik varyantlar HED olgularında nadiren bildirilmiştir (55–57). İncontinentia pigmenti ile de ilişkilendirilen *NEMO* geninde varyant saptanan HED olgularında, ektodermal bulgulara immün yetmezlik tablosu eşlik etmektedir. X kromozomuna bağlı kalıtım paterni görülmesi nedeniyle, erkek bireylerde klinik tutulum genellikle dişi bireylere göre daha şiddetlidir (57,58).

### 2.3.3 TP63 Yolağı İlişkili Ektodermal Gelişim Bozuklukları

*TP63* geninin, ektodermal ve mezenkimal yapıların gelişiminden sorumlu birçok sinyal yolağı ile etkileşimi mevcuttur. Bu gen, otozomal dominant kalıtılan ve aralarında belirgin klinik benzerlikler bulunan çeşitli hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir (59). Bu hastalıklar arasında Hay-Wells sendromu, Rapp-Hodgkin sendromu, ADULT (Akro-Dermato-Ungual-Lakrimal-Diş) sendromu ve EEC (Ekrodaktili-Ektodermal displazi-Orofasiyal yarık) sendromu yer almaktadır. Bu hastalıklarda alopesi, yapısal diş anomalileri, hipohidrozis, tırnak distrofisi, lakrimal kanal defektleri gibi ektodermal bulguların yanında ankioblefaron, yarık damak/dudak, hipospadias, sindaktili, yarık el ve ayak deformiteleri de görülebilmektedir (60).

### 2.3.4 Sendromik Olmayan Diş Agenezisi İlişkili Genler

NSTA tanılı olgularda, Wnt sinyal yolağında görev alan *AXIN2*, *LRP6*, *WNT10A* ve Ektodisplazın sinyal yolağında görev alan *EDA* ve *EDAR* genlerinde patojenik etkili varyantlar tanımlanmıştır. İzole diş eksikliği kliniği ile ilişkilendirilen diğer önemli genler arasında Msh homeobox 1 (*MSX1*), Eşleştirilmiş kutu geni 9 (*PAX9*), Gremlin 2 (*GREM2*), Wnt aile üyesi 10B (*WNT10B*), Fibroblast büyüme faktörü reseptörü 1 (*FGFR1*) ve Thrombospondin type laminin G domain and EAR repeats (*TSPEAR*) yer almaktadır. *TSPEAR* varyantlarına bağlı NSTA'da otozomal resesif kalıtım paterni gözlenirken gruptaki diğer genlere ait varyantlar otozomal dominant kalıtılan NSTA kliniği oluşturmaktadır (18,61).

*MSX1* ve *PAX9* genleri, normal diş gelişimi sürecinde kritik öneme sahip transkripsiyon faktörlerini kodlamaktadır (62). *PAX9*, gen ve protein düzeyinde *MSX1* ile etkileşime girerek dental mezenşimdeki Kemik morfojenik protein 4 (*BMP4*) aktivasyonunu regüle etmektedir (63). *BMP4* ekspresyonu, odontogenez sürecinde tomurcuk aşamasından başlık aşamasına geçiş ve diş çıkıntılarının büyümesini düzenleyen bir sinyal merkezi olan mine düğümünün oluşumu için gereklidir. *Pax9* ve *Msx1* mutant farelerde diş gelişiminin durakladığı ve transgenik *Bmp4* overekspresyonu ile fenotipte kısmi düzelme sağlanabildiği gösterilmiştir (64).

*MSX1* geni ilişkili NSTA olgularında en sık ikinci premolar ve üçüncü molar dişlerin eksikliği bildirilmiştir (65,66). Gendeki varyantlar, izole veya diş eksikliği ile birlikte görülebilen yarık damak ve dudak deformiteleri ile de ilişkilendirilmiştir

(65,67). Çoklu diş agenezisi ve tırnak distrofisi bulgularının birlikteliği ile karakterize, otozomal dominant kalıtım paterni gözlenen Witkop sendromuna, *MSX1* genindeki bir nonsense varyantın yol açabildiği gösterilmiştir (68).

*PAX9* ilişkili NSTA olgularında en sık eksikliği saptanan dişler sırasıyla ikinci molarlar ve ikinci premolarlardır (69,70). Gende tanımlanmış olan varyantların büyük çoğunluğu, DNA ile bağlanmayı sağlayan “paired domain” adlı fonksiyonel alt birimde yer almaktadır (70).

*GREM2* geni embriyogenez sırasında *BMP4* aktivitesini inhibe ederek, doku ve organ gelişimi için önemli bir negatif düzenleyici rol üstlenmektedir (71). *Grem2* knockout farelerde kesici dişlerin normalden kısa, iğne görünümünde olduğu ve molar dişlerde taç yüzeyindeki çıkıntıların azaldığı gözlenmiştir (72). *GREM2* geninde varyant saptanan olgularda kesici dişlerde eksiklik, mikrodonti ve taurodontizm bulguları tanımlanmış olup penetrans eksikliği görülebildiği bildirilmiştir (73).

*WNT10B* ligandı, diş pulpası kök hücrelerinde eksprese olur ve Wnt/ $\beta$ -katenin sinyal yolağını aktive ederek endotelial farklılaşmayı sağlar. *WNT10B* varyantlarına bağlı gelişen NSTA’da en sık lateral kesici dişler etkilenmektedir (74). Gende saptanan bazı varyantlar, az sayıda olguda otozomal resesif kalıtılan yarı el ve ayak deformiteleri ile de ilişkilendirilmiştir (75).

Diş gelişimi sırasında epitel hücrelerinin mezenşim hücrelerine dönüşümünde, *FGFR1* ekspresyon düzeyi belirleyici role sahiptir. *FGFR1* geninde overekspresyona yol açarak bu dönüşümün dengesini bozan bir missense varyant, NSTA olgularının bulunduğu bir ailede tanımlanmıştır (76).

Notch sinyal yolağı aktivitesinin düzenlenmesinde görevli olan *TSPEAR* geni, diş ve saç folikülü gelişimi için kritik öneme sahiptir (77). *TSPEAR* geninde homozigot veya birleşik heterozigot varyant taşıyan ektodermal displazi ve NSTA olguları bildirilmiştir (78). Ektodermal displazi olgularında saptanan bulgular arasında hipodonti, konik dişler ve saçlarda seyreklik ile birlikte geniş alın, aşağı bakan palpebral fissürler, geniş burun kökü, düşük burun ucu, kısa filtrum, kalın dudaklar ve geniş çene gibi dismorfik yüz özellikleri yer almaktadır (77,79).

Kinezin aile üyesi 4A (*KIF4A*) geni, mikrotübül ilişkili motor proteinlerden oluşan kinezin ailesinin bir üyesini kodlamaktadır. Kinezinler, organel transportu ve hücre bölünmesi süreçlerinde önemli rol oynamaktadır. *KIF4A* geninde saptanan

varyantlar, X kromozomuna bağı resesif kalıtılan dens invajinatus (mine organının dental papillaya uzanması), mikrodonti ve taurodonti bulguları ile ilişkilendirilmiştir (80).

### 2.3.5 Alopesi ve Hipotrikozis İlişkili Genler

Ektodermal gelişim bozuklukları diş ve ter bezi bulguları olmadan, izole alopesi ve hipotrikozis şeklinde de ortaya çıkabilmektedir. Hipotrikozis simpleks (HS) olarak adlandırılan klinik alt grupta kıl gövdesi morfolojisi normaldir. Pili torti, moniletriiks (kıl gövdesinde aralıklı incelmeye bağı oluşan boncuklu görünüm), trikoreksis invajinata (keratinizasyon defektine bağı bambu görünümü) ve yünlü saç gibi yapısal anomalilerin eşlik ettiği hipotrikozis formları da tanımlanmıştır (81).

Korneodesmozin (*CDSN*), APC downregulated 1 (*APCDD1*), Ribozomal protein L21 (*RPL21*), Küçük nükleer ribonükleoprotein polipeptit E (*SNRPE*), Keratin 74 (*KRT74*) gen varyantları otozomal dominant; Lanosterol sentaz (*LSS*) varyantları otozomal resesif kalıtılan HS ile ilişkilendirilmiştir (82,83). Lipaz H (*LIPH*) ve Lizofosfatidik asit reseptörü 6 (*LPAR6*) varyantlarının, otozomal resesif geçişli hipotrikozis ile birlikte yünlü saç yapısına neden olduğu bilinmektedir (83).

Moniletriiks olgularında özellikle oksipital bölgede saç kaybı görülmektedir, çoğunlukla bu bulguya boyunda ve ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde belirgin foliküler hiperkeratoz eşlik etmektedir. Keratin 81 (*KRT81*), Keratin 83 (*KRT83*) ve Keratin 86 (*KRT86*) varyantları, otozomal dominant kalıtılan moniletriiks ile ilişkilendirilmiştir (84). Otozomal resesif geçişli lokalize hipotrikozis ve moniletriiks benzeri bulguların birlikteliği, Desmoglein 4 (*DSG4*) varyantları saptanan olgularda bildirilmiştir (85).

Kaderin 3 (*CDH3*) geni tarafından kodlanan P-cadherin, retina pigment epiteli ve saç foliküllerinde eksprese olan bir hücre adezyon molekülüdür. Konjenital hipotrikozis ve ilerleyici juvenil maküler distrofi bulguları ile karakterize, otozomal resesif kalıtılan bir sendromun, *CDH3* varyantlarına bağı geliştiği gösterilmiştir (86).

Keratozis pilaris atrofikans yüzün alın, yanak, çene bölgelerini ve ekstremiteleri etkileyebilen, inflamatuvar keratotik papüller ve atrofi ile karakterize bir cilt hastalığıdır. Etkilenen deri bölgelerine bağı olarak kaş, kirpik ve vücut kıllarında seyrekleşme görülebilmektedir. Otozomal resesif kalıtım gösteren bu hastalığa Düşük

dansiteli lipoprotein reseptörü ilişkili protein 1 (*LRPI*) varyantları yol açmaktadır (87).

Gap junction protein alfa 1 (*GJA1*), hücreler arası bağlantı geçitlerini (gap junction) oluşturan konneksin ailesinin bir üyesi olan Konneksin 43 proteinini kodlamaktadır. *GJA1* varyantları mikrosefali, mikroftalmi, hipodonti, mikrodonti, sindaktili ve nörolojik tutulum ile karakterize olan Oküodontodijital Displazi'ye neden olmaktadır (88). Otozomal dominant geçişli konjenital alopesi, total lökonişi ve yaygın keratoderma bulguları görülen bir ailede, *GJA1* geninde saptanan bir missense varyant klinik tablo ile ilişkilendirilmiştir (89).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

**Olguların çalışmaya dahil edilmesi:** 2022-2024 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Genetik ve Çocuk Genetik polikliniklerinde muayene olup ektodermal displazi ve izole ektodermal gelişim bozukluğu klinik tanılarını alan olgular çalışmaya alındı. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 07.12.2022 tarihli, KAEK-702 numaralı karar ile çalışmanın etik açıdan uygunluğu onaylandı. Çalışmaya katılan ailelerden asgari bilgilendirilmiş gönüllü olur formları imzalı olarak alındı.

**Klinik verilerin değerlendirilmesi:** Olguların hastalık hikayeleri, özgeçmiş bilgileri, sistemik fizik muayene bulguları ve dismorfik özellikleri kaydedildi. Ailede benzer bulgulara sahip bireylerin varlığı ve akrabalık durumları sorgulanarak soyağacı (pedigri) çizildi. Olguların önceden yapılmış olan biyokimyasal tetkik, radyolojik görüntüleme ve genetik tetkik sonuçları incelendi.

**DNA eldesi ve dizi analizi:** Çalışma kapsamında yapılacak genetik analizler için, olgulara ait periferik kan örneklerinden silika kolon yöntemi ile DNA eldesi gerçekleştirildi. Klinik bulguları HED ile yüksek oranda uyumluluk gösteren olgularda, bu hastalık ile ilişkilendirilmiş *EDA*, *EDAR*, *EDARADD*, *EDA2R*, *NEMO*, *TRAF6* ve *WNT10A* genlerine ait kodlayıcı ekzonlar ve ekzon-intron bağlantı bölgeleri NGS yöntemi ile incelendi. NGS çalışması için Ion S5 (ThermoFisher Scientific Inc.) sistemi kullanıldı. HED tanı kriterlerini tam olarak karşılamayan ve tek bir ektodermal yapının etkilendiği olgularda, Illumina NextSeq2000 sistemi kullanılarak ekzom dizileme çalışması yapıldı.

**Varyant analizi:** Elde edilen dizi verilerinin referans genom ile karşılaştırılarak varyant adlandırmalarının yapılması için HED ilişkili gen paneli çalışılan olgularda IonReporter, ekzom dizileme çalışılan olgularda SophiaDDM programları kullanıldı. Saptanan varyantların değerlendirilmesinde The Genome Aggregation Database (gnomAD), The Trans-Omics for Precision Medicine (TOPMED), The Single Nucleotide Polymorphism Database (dbSNP), Ensembl, ClinVar, Franklin-Genoox veri tabanlarından ve MutationTaster, SIFT, PolyPhen-2 gibi in silico analiz programlarından yararlandı. Varyantların patojenite açısından sınıflandırılması, American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) 2015 kılavuzunda

belirtilen kriterlere göre yapıldı (90).

**Genotip-fenotip ilişkilerinin değerlendirilmesi:** Olguların klinik bulguları ile hedef gen bölgelerinde saptanan varyantlar tablo halinde tanımlandı. Genotipik verilerin fenotipik özellikler üzerindeki etkileri, literatürdeki benzer çalışmaların sonuçlarıyla karşılaştırmalar yapılarak değerlendirildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 25 olgunun 12'sinde (%48) HED bulguları mevcuttu. Bu olgularda HED kliniği ile ilişkilendirilmiş genler dizilenerek varyant araştırması yapıldı. Diğer 13 olguda (%52) yalnızca bir ektodermal yapının gelişim bozukluğuna ait bulgular görüldü. Bu olgularda ekzom dizileme yöntemiyle elde edilen varyantlar incelendi.

HED olgularının (Olgu 1-12) klinik özellikleri ve ilişkili genlerde saptanan varyantlara ait bilgiler iki ayrı tablo şeklinde sunulmuştur (Tablo 1, Tablo 2).

**Tablo 1.** HED olgularının klinik özellikleri

Klinik Özellikler	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 4	Olgu 5	Olgu 6
Yaş	5	23	18	64	15	20
Cinsiyet	E	E	K	E	K	E
İnce deri yapısı	+	+	+	+	+	+
Hipotrikozis	+	+	+	+	+	+
Hipohidrozis	+	+	+	+	+	+
Febril nöbet öyküsü	-	-	-	-	-	+
Hipodonti	+	+	+	+	+	+
Eksik kalıcı diş sayısı ve türleri (3. molar dişler hariç)	20 diş 2 orta kesici, 4 yan kesici, 8 premolar, 6 molar	22 diş 3 orta kesici, 4 yan kesici, 8 premolar, 7 molar	18 diş 4 orta kesici, 4 yan kesici, 1 köpek, 6 premolar, 3 molar	28 diş (anodonti)	20 diş 2 orta kesici, 4 yan kesici, 1 köpek, 6 premolar, 7 molar	Bilinmiyor
Konik diş yapısı	+	+	-	-	+	Bilinmiyor
Tırnak hipoplazisi	+	-	-	+	-	-
Belirgin alın	+	+	+	+	+	+
Periorbital hiperpigmentasyon	+	+	+	+	+	+
Semer burun	+	+	+	+	+	-
Orta yüz hipoplazisi	+	+	+	+	+	-
Belirgin dudaklar	+	+	+	-	+	+
Öne çıkık çene	-	+	+	+	+	+
Meme hipoplazisi	-	-	+	-	+	-
Göz kuruluğu	-	+	-	+	-	+
Tekrarlayan otit öyküsü	-	+	+	-	-	+
Tekrarlayan rinit öyküsü	+	-	-	-	-	+



**Tablo 1.** HED olgularının klinik özellikleri (devam)

Astım öyküsü	+	-	-	+	-	-
Ek klinik özellikler	-	-	İTİK	Amiloid nefropatisi	-	İnmemiş testis
Akrabalık	-	+	+	+	-	+
Aile öyküsünde ektodermal bulgular	-	Anne ve babada geniş diastema	-	-	-	Anne ve babada saç seyrekliği
<b>Klinik Özellikler</b>	<b>Olgu 7</b>	<b>Olgu 8</b>	<b>Olgu 9</b>	<b>Olgu 10</b>	<b>Olgu 11</b>	<b>Olgu 12</b>
Yaş	8	21	11	11	8	10
Cinsiyet	E	E	E	K	K	K
İnce deri yapısı	+	+	+	+	+	-
Hipotrikozis	+	+	+	+	+	+
Hipohidrozis	+	+	+	+	+	+
Febril nöbet öyküsü	-	-	-	+	+	-
Hipodonti	+	+	+	+	+	+
Eksik kalıcı diş sayısı ve türleri (3. molar dişler hariç)	24 diş 3 orta kesici, 3 yan kesici, 3 köpek, 8 premolar, 7 molar	18 diş 2 orta kesici, 2 yan kesici, 2 köpek, 8 premolar, 4 molar	22 diş 4 orta kesici, 4 yan kesici, 2 köpek, 8 premolar, 4 molar	24 diş 4 orta kesici, 4 yan kesici, 1 köpek, 8 premolar, 7 molar	13 diş 2 orta kesici, 2 yan kesici, 3 köpek, 6 premolar	26 diş 2 orta kesici, 4 yan kesici, 4 köpek, 8 premolar, 8 molar
Konik diş yapısı	+	+	+	+	+	+
Tırnak hipoplazisi	+	-	+	-	-	+
Belirgin alın	+	+	+	+	+	-
Periorbital hiperpigmentasyon	+	+	+	+	+	-
Semer burun	+	-	+	+	+	-
Orta yüz hipoplazisi	+	-	+	+	+	-
Belirgin dudaklar	+	-	+	+	+	-
Öne çıkık çene	-	+	+	+	-	-
Meme hipoplazisi	-	-	-	-	-	-
Göz kuruluğu	+	-	-	+	-	+
Tekrarlayan otit öyküsü	-	-	-	-	-	-
Tekrarlayan rinit öyküsü	+	+	-	+	-	-
Astım öyküsü	-	-	-	+	-	-
Ek klinik özellikler	-	-	-	-	Konuşma gecikmesi	-
Akrabalık	+	-	+	+	+	+
Aile öyküsünde ektodermal bulgular	-	-	Dayıda saç seyrekliği ve hipodonti	Annede saç seyrekliği ve geniş diastema	-	Annede mikrodonti ve geniş diastema

E:Erkek, K:Kadın, +:Var, -:Yok, İTİK:İletim tipi işitme kaybı

**Tablo 2.** HED olgularında saptanan varyantlara ait bilgiler

Olgular	Gen ve Transkript	Varyant	Konum	Zigosite	Varyant Türü	Patojenite Sınıflaması
Olgu 1	<i>EDA</i> NM_001399.5	c.463C>T (p.Arg155Cys)	Ekzon 2	Hem	Missense	Patojenik
Olgu 2	<i>EDAR</i> NM_022336.4	c.677_678dup (p.Lys227Glyfs*8)	Ekzon 8	Hom	Frameshift	Patojenik
Olgu 3	<i>EDAR</i> NM_022336.4	c.1238C>T (p.Thr413Ile)	Ekzon 12	Hom	Missense	Olasılıkla Patojenik
Olgu 4	<i>EDAR</i> NM_022336.4	c.696A>G (p.Gln232=)	Ekzon 8	Hom	Sinonim	Klinik Önemi Belirsiz
Olgu 5	<i>EDARADD</i> NM_145861.4	c.547T>C (p.Cys183Arg)	Ekzon 6	Hom	Missense	Olasılıkla Patojenik
Olgu 7	<i>EDARADD</i> NM_145861.4	c.120+5G>A	Ekzon 2 / İntron 2	Hom	Splice site	Olasılıkla Patojenik
Olgu 10	<i>EDAR</i> NM_022336.4	c.973C>T (p.Arg325Trp)	Ekzon 11	Hom	Missense	Patojenik
Olgu 11	<i>EDAR</i> NM_022336.4	c.71C>A (p.Ala24Asp)	Ekzon 3	Hom	Missense	Olasılıkla Patojenik
Olgu 12	<i>WNT10A</i> NM_025216.3	c.433G>A (p.Val145Met)	Ekzon 3	Het	Missense	Patojenik

Hem:Hemizigot, Het:Heterozigot, Hom:Homozigot

Çalışmaya dahil edilen 12 HED olgusunun yaş aralığı 5-64 yıl olup, olguların 7'si (%58.3) erkek, 5'i (%41.7) kadındı. Olguların tamamında hipotrikozis, hipohidrozis ve hipodonti bulguları mevcuttu.

Olgu 6'nın diş implantının bulunması ve ağız içi radyografi görüntülerine ulaşamaması nedeniyle eksik olan diş sayısı ve türleri değerlendirilemedi. Kalan 11 olgunun üçüncü molarlar dışında eksik kalıcı diş sayılarının 13-28 aralığında olduğu görülüp ortalaması yaklaşık 21.3 olarak hesaplandı. Yan kesiciler ve premolar dişlerin eksikliği belirgin olarak saptanırken orta kesiciler ve köpek dişlerinin kısmen korunmuş olduğu görüldü. Kesici dişlerinin tamamı agenezik olanlar dışındaki tüm olgularda konik diş yapısı gözlemlendi.

Terleme azlığına bağlı febril nöbet geçirme öyküsü 3 olguda (%25) mevcuttu. El ve ayak tırnaklarında hipoplazi bulgusu 5 olguda (%41.6) saptandı.

Belirgin alın ve periorbital hiperpigmentasyon, 11 olguda (%91.6) saptanarak çalışmamızda en sık görülen HED yüz bulguları olarak değerlendirildi. Literatürde HED ile ilişkili olduğu bildirilmiş diğer yüz bulguları arasından semer burun, orta yüz hipoplazisi ve belirgin dudaklar 9 (%75), öne çıkık çene 8 (%66.6) olguda mevcuttu (Şekil 3).

HED'de görülebilen diğer klinik özellikler içerisinde göz kuruluğu 6 (%50),

tekrarlayan rinit 5 (%41.6), tekrarlayan otit 3 (%25), astım tanısı 3 (%25) olguda mevcuttu. Pubertal dönemde olan iki kadın HED olgusunda, meme bezi gelişiminin yetersiz olduğu görüldü.



Şekil 3a



Şekil 3b



Şekil 3c



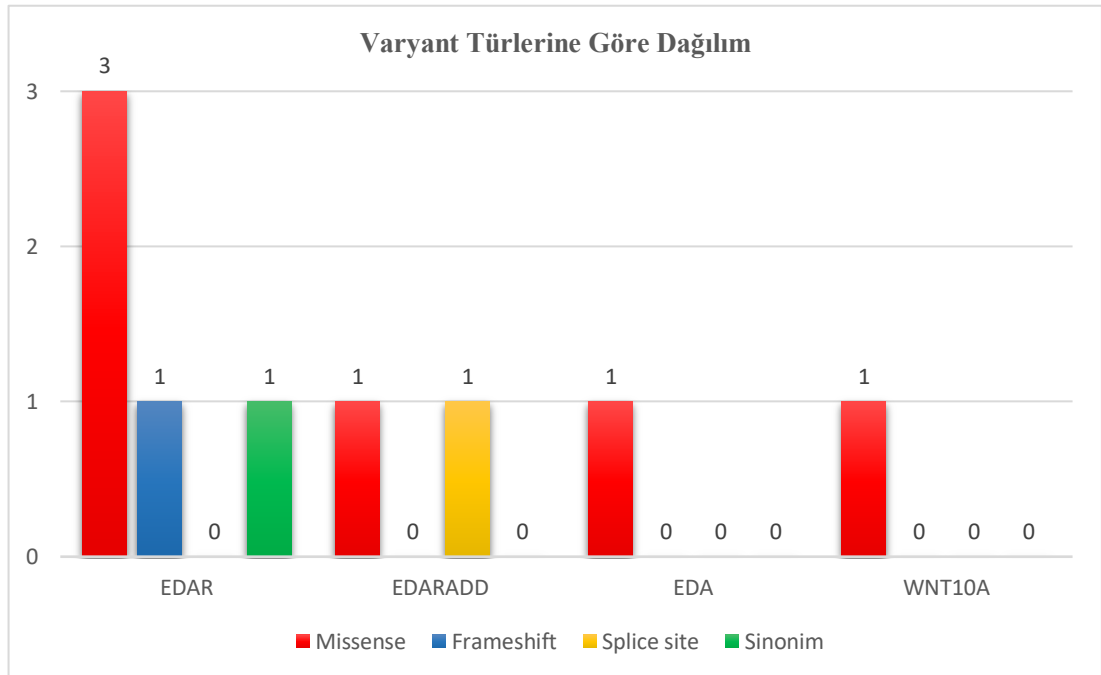
Şekil 3d

**Şekil 3.** Çalışmamızdaki iki HED olgusunun görüntüleri. (a,b) Ön profilden. (c,d) Yan profilden. HED'nin karakteristik yüz bulguları olan belirgin alın, periorbital hiperpigmentasyon, semer burun, orta yüz hipoplazisi ve belirgin dudak yapısı görülmektedir. Olguların birinde ayrıca düşük yerleşimli ve displastik kulak kepçesi mevcuttur.

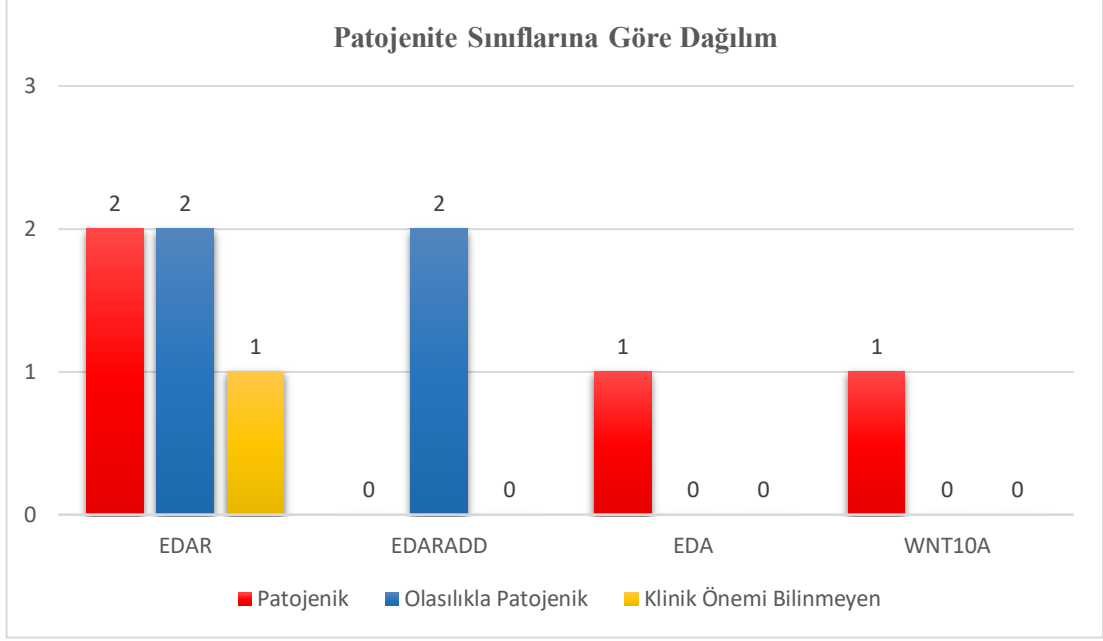
Klasik HED bulgularına ek olarak Olgu 3'te tekrarlayan otite bağılı iletim tipi işitme kaybı, Olgu 4'te amiloid nefropatisi, Olgu 6'da inmemiş testis, Olgu 11'de konuşma gecikmesi mevcuttu.

Çalışmaya dahil edilen HED olgularından 9'unun (%75) anne ve babası arasında akrabalık gözlemlendi. 5 olgunun 1. ve 2. derece akrabaları arasında seyrek saç yapısı, hipodonti, mikrodonti ve geniş diastema gibi ektodermal bulguları olan bireyler mevcuttu.

HED olgularının 9'unda (%75), klinik açıdan anlamlı varyantlar bulundu. Bu değişimlerin 5'i *EDAR*, ikisi *EDARADD*, biri *EDA*, biri *WNT10A* geninde yerleşti. *EDAR* ve *EDARADD* genlerindeki tüm varyantların homozigot, *EDA* genindeki varyantın hemizigot, *WNT10A* genindeki varyantın heterozigot konumda olduğu görüldü. Varyantların 6'sı missense kategorisinde olup birer olguda frameshift, splice site ve sinonim değişimler saptandı. ACMG 2015 kriterleri dikkate alınarak yapılan patojenite değerlendirmesinde 4 varyant patojenik, 4 varyant olasılıkla patojenik, 1 varyant klinik önemi bilinmeyen (VUS) olarak sınıflandırıldı. Saptanan değişimlerin üçünün daha önce literatürdeki yayınlarda veya veri tabanlarında bildirilmemiş (novel) olduğu görüldü. Varyantlarla ilgili veriler Şekil 4 ve 5'te özetlenmiştir.



Şekil 4. Saptanan gen varyantlarının türlerine göre dağılımı



**Şekil 5.** Saptanan gen varyantlarının patojenite sınıflarına göre dağılımı

*EDA* geninin 2. ekzonunda saptanan c.463C>T (p.Arg155Cys) missense varyantı, evrimsel olarak korunmuş bir genomik bölgede bulunmaktadır. MutationTaster in silico analiz programı, bu değişimin kodlanan proteinin işlevi üzerinde bozucu etki göstereceğini öngörmektedir. Varyant, geniş popülasyon veri tabanlarından biri olan gnomAD’de çok az sayıda bireyde bildirilmiştir. ClinVar veri tabanında hemizigot erkeklerde HED kliniğine yol açabilen patojenik bir değişim olarak değerlendirilmiştir.

*EDAR* geninin 8. ekzonunda saptanan c.677\_678dup (p.Lys227Glyfs\*8) frameshift varyantı, DNA dizisine iki nükleotid eklenmesi nedeniyle protein sentezi sırasında okuma çerçevesinin kaymasına yol açmaktadır. Çerçeve kayması ile erken stop kodonu oluşup translasyon normalden önce sonlanmaktadır. Bunun sonucunda önemli alt birimleri eksik olan güdük bir protein üretilmesi veya prematür stop kodonu içeren mRNA molekülünün ortadan kaldırılmasına neden olan “nonsense aracılı yıkım (NMD)” sürecinin başlatılması beklenmektedir. Her iki durumda da fonksiyonel bir protein üretilmemiş olacağı için varyantın patojenik etki göstereceği öngörülmektedir. Literatürdeki HED olgularında ve popülasyon veri tabanlarında daha önce bildirilmemiş olan bu değişim, novel varyant olarak değerlendirildi.

*EDAR* geninin 8. ekzonunda bulunan c.696A>G (p.Gln232=) sinonim varyantı,

bulunduğu kodonda bir aminoasit değişikliğine neden olmamaktadır. Fakat bu varyantın mRNA transkripsiyonu sonrasında gerçekleşen kırılma (splicing) işlemini etkileyerek, kodlanan proteinin aminoasit dizisinin ve uzunluğunun değişmesine, dolayısıyla fonksiyonunun bozulmasına neden olabileceği düşünülmektedir. Bu değişim gnomAD veri tabanında 2 olguda heterozigot konumda bildirilmiş olup VUS varyant olarak değerlendirilmiştir.

*EDAR* geninin 3. ekzonunda saptanan c.71C>A (p.Ala24Asp) missense varyantı hakkında, MutationTaster programı fonksiyon bozucu etki öngörmektedir. Varyant, gnomAD veri tabanında 5 olguda heterozigot olarak bildirilmiştir ve ClinVar veri tabanında VUS olarak sınıflandırılmıştır.

*EDAR* geninin 11. ekzonunda bulunan c.973C>T (p.Arg325Trp) missense varyantı hakkında SIFT, PolyPhen-2 ve MutationTaster programları patojenik etki öngörmektedir. ClinVar veri tabanında olasılıkla patojenik olarak sınıflandırılan bu değişim, gnomAD ve TOPMED veri tabanlarında az sayıda olguda bildirilmiştir.

*EDAR* geninin 12. ekzonundaki c.1238C>T (p.Thr413Ile) missense varyantı, patojenik nükleotid değişikliklerinin bildirildiği bir gen bölgesinde yer almaktadır. MutationTaster programı, bu değişimin kodlanan proteinin fonksiyonunu etkileyeceğini öngörmektedir. Varyant, gnomAD veri tabanında sadece bir olguda heterozigot konumda bildirilmiştir.

Çalışmamızdaki HED olgularında homozigot olarak saptanan bu üç nadir missense varyantın, klinik bulgular ile ilişkili olduğu düşünüldü.

*EDARADD* geninin 2. ekzonu ve 2. intronu arasındaki bağlantı bölgesinde saptanan c.120+5G>A varyantının, mRNA splicing işlemini bozarak fonksiyon kaybı yaratması beklenmektedir. Popülasyon veri tabanları incelendiğinde, bu değişimin novel bir varyant olduğu görüldü.

*EDARADD* geninin 6. ekzonundaki c.547T>C (p.Cys183Arg) missense varyantı, patojenik nükleotid değişikliklerinin sık olarak bildirildiği bir genomik bölgede yer almaktadır. MutationTaster programı tarafından fonksiyon bozucu etki göstereceği öngörülen bu değişim, aynı zamanda novel bir varyanttır.

*WNT10A* geninin 3. ekzonunda saptanan c.433G>A (p.Val145Met) missense varyantı SIFT, PolyPhen-2 ve MutationTaster programları tarafından patojenik etkili olarak değerlendirilmiştir. Bu değişim, gnomAD ve TOPMED veri tabanlarında az

sayıda bireyde heterozigot olarak bildirilmiştir. ClinVar veri tabanında patojenik olarak sınıflandırılan bu varyant, ektodermal gelişim anomalileri gözlenen olgularda saptanmıştır.

İzole ektodermal gelişim bozukluğu görülen olguların (Olgu 13-25) klinik özellikleri ve bu olgularda saptanan gen varyantları, Tablo 3 ve 4'te gösterilmiştir.

**Tablo 3.** İzole ektodermal gelişim bozukluğu olgularının klinik özellikleri

Klinik Özellikler	Olgu 13	Olgu 14	Olgu 15	Olgu 16	Olgu 17	Olgu 18
Yaş	10	12	11	10	17	7
Cinsiyet	E	E	E	E	K	E
Saçlarda seyreklik/ alopesi	-	-	-	-	-	-
Kaş ve kirpiklerde seyreklik	-	-	-	-	-	-
Vücut kıllarında seyreklik	-	-	-	-	-	-
Diş eksikliği	+	+	+	+	+	+
Eksik kalıcı diş sayısı ve türleri (3. molar dişler hariç)	14 diş 1 orta kesici, 4 yan kesici, 3 köpek, 6 premolar	9 diş 4 orta kesici, 4 yan kesici, 1 premolar	4 diş 2 orta kesici, 2 yan kesici	6 diş 3 yan kesici, 2 köpek, 1 premolar	5 diş 1 orta kesici, 2 yan kesici, 2 köpek	10 diş 2 orta kesici, 2 yan kesici, 6 premolar
Yapısal diş anomalileri	-	Mikrodonti	Mikrodonti, taurodonti	Mikrodonti, taurodonti	-	Mikrodonti, taurodonti
Fasiyal dismorfik bulgular	-	Düşük ön saç çizgisi, uzun kirpikler, bilateral düşük kulak, mikrognati	-	Aşağı çekik palpebral fissürler, tübüler burun yapısı	Hipertelorizm, pitozis, basık burun kökü, hipoplazik burun kanadı	Yüzde asimetri, dar alın yapısı, hipotelorizm, bilateral düşük kulak, dolgun yanaklar
Ek klinik özellikler	Hipospadias	Hipospadias	Yüksek işlevli otizm	-	Boy kısalığı, geç yürüme, eklem laksitesi	Sol ön bacadaki iktiyotik cilt lezyonu
Akrabalık	-	+	-	-	-	-
Ailede ektodermal bulgular	Babada iki kesici diş eksikliği ve kalpte ritim bozukluğu	Annenin ve babanın kuzenlerinde diş eksikliği	Babada geniş diastema	-	-	Annede geniş diastema ve iktiyozis, dayıda diş eksikliği

Klinik Özellikler	Olgu 19	Olgu 20	Olgu 21	Olgu 22	Olgu 23	Olgu 24	Olgu 25
Yaş	13	6	12	15	3	7	11
Cinsiyet	K	K	E	E	E	K	E
Saçlarda seyreklik/ alopesi	-	-	-	+	+(yünlü saç)	+	+

**Tablo 3.** İzole ektodermal gelişim bozukluğu olgularının klinik özellikleri (devam)

Kaş ve kirpiklerde seyreklik	-	-	-	+	+	+	-
Vücut kıllarında seyreklik	-	-	-	+	+	-	-
Diş eksikliği	+	+	+	-	-	-	-
Eksik kalıcı diş sayısı ve türleri (3. molar dişler hariç)	9 diş 1 yan kesici, 8 premolar	6 diş 1 orta kesici, 2 yan kesici, 2 premolar, 1 molar	3 diş 2 orta kesici, 1 yan kesici	-	-	-	-
Yapısal diş anomalileri	Mikrodonti	Konik diş	-	-	-	-	-
Fasiyal dismorfik bulgular	-	-	Uzun yüz profili, belirgin alın, tübüler burun, orta yüz hipoplazisi, kısa filtrum	Kaba yüz, epikantus, tübüler burun	Tübüler burun, öne dönük kulaklar, ince üst dudak	-	-
Ek klinik özellikler	-	-	Konjenital nötropeni, atriyal septal defekt	Foliküler keratoz, boy kısalığı, inmemiş testis, göğüste deformite	Alfa talasemi taşıyıcılığı	Konuşma gecikmesi	-
Akrabalık	-	-	+	-	+	-	+
Ailede ektodermal bulgular	Annede 4 diş eksikliği	Annede geniş diastema	-	-	Baba tarafında geç saç çıkma öyküsü	Annenin annesinde alopesi	Kuzende saçlarda seyreklik

E:Erkek, K:Kadın, +:Var, -:Yok

**Tablo 4.** İzole ektodermal gelişim bozukluğu olgularında saptanan varyantlar

Olgular	Gen ve Transkript	Varyant	Konum	Zigosite	Varyant Türü	Patojenite Sınıflaması
Olgu 13	<i>LRP6</i> NM_002336.3	c.328_332del (p.Tyr110Aspfs*4)	Ekzon 2	Het	Frameshift	Olasılıkla Patojenik
	<i>MSX1</i> NM_002448.3	c.484C>A (p.Pro162Thr)	Ekzon 2	Het	Missense	Klinik Önemi Belirsiz
Olgu 15	<i>TSPEAR</i> NM_144991.3	c.1528C>T (p.Arg510*)	Ekzon 9	Het	Nonsense	Patojenik
		c.1303G>A (p.Glu435Lys)	Ekzon 8	Het	Missense	Klinik Önemi Belirsiz
	<i>KIF4A</i> NM_012310.5	c.688A>G (p.Ser230Gly)	Ekzon 7	Hem	Missense	Klinik Önemi Belirsiz
Olgu 16	<i>WNT10A</i> NM_025216.3	c.682T>A (p.Phe228Ile)	Ekzon 3	Hom	Missense	Patojenik



**Tablo 4.** İzole ektodermal gelişim bozukluğu olgularında saptanan varyantlar (devam)

Olgu 18	<i>EDAR</i> NM_022336.4	c.1126C>T (p.His376Tyr)	Ekzon 12	Het	Missense	Olasılıkla Patojenik
	<i>FLG</i> NM_002016.2	c.9740C>A (p.Ser3247*)	Ekzon 3	Het	Nonsense	Patojenik
Olgu 19	<i>MSXI</i> NM_002448.3	c.605G>A (p.Arg202His)	Ekzon 2	Het	Missense	Patojenik
Olgu 20	<i>EDAR</i> NM_022336.4	c.1011_1012del (p.Cys337Trpfs*7)	Ekzon 11	Het	Frameshift	Olasılıkla Patojenik
Olgu 21	<i>G6PC3</i> NM_138387.4	c.765_766del (p.Ala257Cysfs*129)	Ekzon 6	Hom	Frameshift	Patojenik
	<i>TMT1A</i> NM_014033.4	c.325A>T (p.Lys109*)	Ekzon 1	Het	Nonsense	Klinik Önemi Belirsiz
Olgu 22	<i>KRT83</i> NM_002282.3	c.249C>G (p.Ile83Met)	Ekzon 1	Het	Missense	Klinik Önemi Belirsiz
	<i>EDAR</i> NM_022336.4	c.814_820del (p.Ala272Profs*7)	Ekzon 10	Het	Frameshift	Olasılıkla Patojenik
Olgu 23	<i>LRP1</i> NM_002332.3	c.1060G>A (p.Asp354Asn)	Ekzon 8	Hom	Missense	Olasılıkla Patojenik
	<i>GJA1</i> NM_000165.5	c.895C>T (p.Arg299Cys)	Ekzon 2	Het	Missense	Klinik Önemi Belirsiz
Olgu 25	<i>CDH3</i> NM_001793.6	c.665_666dup (p.Ser223Glyfs*4)	Ekzon 6	Hom	Frameshift	Patojenik

Hem:Hemizigot, Het:Heterozigot, Hom:Homozigot

Çalışmaya yaşları yaşları 3-17 aralığında değişen 13 izole ektodermal gelişim bozukluğu olgusu dahil edildi. 9 olguda NSTA (Olgu 13-21), 4 olguda hipotrikozis (Olgu 22-25) kliniği mevcuttu.

Çalışmadaki NSTA tanımlı olguların 6'sı (%66.6) erkek, üçü (%33.4) kadındı. Eksik kalıcı diş sayıları 3-14 aralığında olup ortalaması 7.3 olarak değerlendirildi. Olguların tamamında kesici dişlerde eksiklik saptanırken, molar diş agenezisi yalnızca Olgu 20'de görüldü. 9 NSTA olgusunun 6'sında (%66.6) agenezi tablosuna mikrodonti, taurodonti ve konik diş yapısı anomalilerinden en az biri eşlik etmekteydi (Şekil 4).

NSTA olgularının 5'inde (%55.5) uzun yüz profili, düşük ön saç çizgisi, hipertelorizm, pitozis, basık burun kökü, tübüler burun, düşük yerleşimli kulak, kısa filtrum gibi minör fasiyal dismorfik bulgular mevcuttu. Yarık damak veya dudak anomalisine hiçbir olguda rastlanmadı.

Diş bulgularına ek olarak Olgu 13 ve Olgu 14'te hipospadias, Olgu 15'te yüksek işlevli otizm, Olgu 17'de kısa boy ve eklem laksitesi, Olgu 18'de lokalize iktiyozis, Olgu 21'de konjenital nötrope ve atriyal septal defekt mevcuttu.

Çalışmaya alınan NSTA olgularından ikisinin (%22.2) ebeveynleri arasında

akrabalık gözlemlendi. 6 olgunun (%66.6) aile bireyleri arasında hipodonti ve geniş diastema gibi diş bulguları mevcuttu.

Çalışmadaki hipotrikozis olgularının üçü (%75) erkek, biri (%25) kadındı. İki olguda saçlar, kaşlar, kirpikler ve vücut kıllarında seyreklik gözlenirken bir olguda saçlar, kaşlar ve kirpiklerde; bir olguda ise sadece saçlarda seyreklik saptandı.

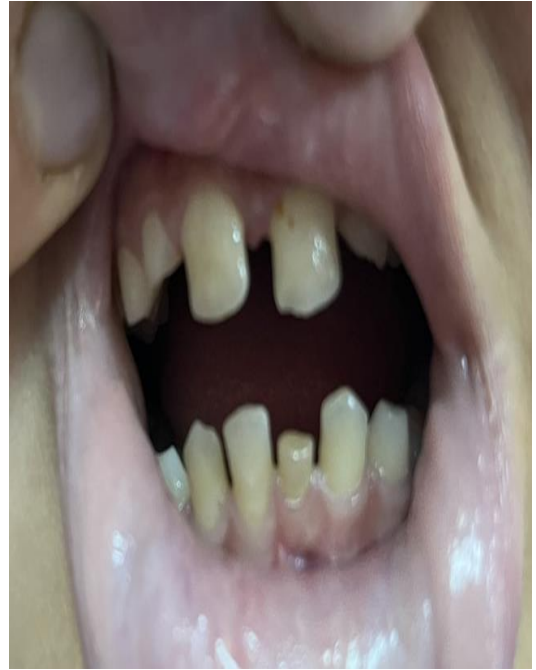
Olguların bir kısmında kaba yüz görünümü, epikantus, tübüler burun, öne dönük kulaklar, ince üst dudak gibi fasiyal dismorfik bulgular görüldü.

Hipotrikozise ek olarak Olgu 22’de kollarda foliküler hiperkeratoz, kısa boy, göğüs deformitesi ve inmemiş testis, Olgu 23’te alfa talasemi taşıyıcılığı, Olgu 24’te konuşma gecikmesi mevcuttu.

Çalışmaya alınan olguların ikisinin (%50) ebeveynleri arasında akrabalık gözlemlendi. 3 olgunun (%75) aile öyküsünde hipotrikozis tariflendi.



**Şekil 6a**



**Şekil 6b**

**Şekil 6.** Çalışmamızdaki iki NSTA olgusunun diş görüntüleri. Her iki olguda dişlerin düzensiz yerleşimi ve belirgin mikrodonti görülmektedir.

Çalışmaya alınan 9 NSTA olgusunun 7’sinde (%77.7), klinik bulgularla ilişkili olabilecek toplam 12 varyant bulundu. Bu değişimlerin ikisi *EDAR*, ikisi *MSXI*, ikisi *TSPEAR* genlerinde yer alırken Filaggrin (*FLG*), Glukoz 6 fosfataz katalitik altbirim

3 (*G6PC3*), Tiyol metiltransferaz 1A (*TMT1A*), *KIF4A*, *LRP6* ve *WNT10A* genlerinde birer varyant saptandı. *G6PC3* ve *WNT10A* genlerindeki varyantların homozigot, *KIF4A* genindeki varyantın hemizigot, diğer tüm varyantların heterozigot konumda olduğu görüldü. Saptanan değişimlerin 6'sı missense, üçü nonsense, üçü frameshift kategorisindeydi. Patojenite sınıflamasında 5 varyant patojenik, 3 varyant olasılıkla patojenik, 4 varyant VUS olarak değerlendirildi. Saptanan değişimlerin 5 tanesinin novel olduğu görüldü.

*LRP6* geninin 2. ekzonunda bulunan c.328\_332del (p.Tyr110Aspfs\*4) frameshift varyantının, translasyonun erken sonlanmasına neden olarak fonksiyonel bir protein üretilmesine engel olacağı öngörülmektedir. Bu değişim, literatürdeki NSTA olgularında ve popülasyon veri tabanlarında daha önce bildirilmemiştir.

*MSX1* geninin 2. ekzonunda saptanan c.484C>A (p.Pro162Thr) missense varyantının protein fonksiyonuna etkisi ile ilgili, MutationTaster ve SIFT programları birbirine karşıt sonuçlar öngörmektedir. gnomAD veri tabanında az sayıda bireyde heterozigot olarak bildirilen bu değişim, VUS olarak sınıflandırılmıştır.

*MSX1* geninin 2. ekzonunda bulunan c.605G>A (p.Arg202His) missense varyantı hakkında, in silico analiz programları patojenik etki öngörmektedir. Sağlıklı popülasyonda bildirilmemiş olan bu varyant, ClinVar veri tabanında patojenik olarak sınıflandırılmıştır.

*TSPEAR* geninin 8. ve 9. ekzonlarında sırasıyla c.1303G>A (p.Glu435Lys) ve c.1528C>T (p.Arg510\*) varyantları birleşik heterozigot olarak saptanmıştır. c.1303G>A missense varyantının fonksiyonel etkisi hakkında, in silico analiz programları birbiriyle uyumsuz sonuçlar vermektedir. Novel olduğu görülen bu değişim, VUS olarak değerlendirilmiştir. Nonsense bir varyant olan c.1528C>T, stop kodunu oluşturarak translasyonun erken sonlanmasına neden olmaktadır. Bunun sonucunda fonksiyonu bozulmuş güdük bir protein üretilmesi veya NMD yolağının aktivasyonu ile mRNA yıkımının gerçekleşmesi beklenmektedir. Popülasyon veri tabanlarında heterozigot konumda taşıyıcılığı nadiren bildirilen bu değişim, ClinVar'da patojenik olarak sınıflandırılmıştır.

*KIF4A* geninin 7. ekzonunda saptanan c.688A>G (p.Ser230Gly) missense varyantı hakkında, in silico analiz programları ağırlıklı olarak benign etki öngörmektedir. Geniş popülasyon veri tabanlarında bildirilmemiş olan bu değişim,

VUS olarak değerlendirilmiştir.

*WNT10A* geninin 3. ekzonunda bulunan c.682T>A (p.Phe228Ile) missense varyantı ile ilgili, PolyPhen-2 ve MutationTaster programları patojenik etki öngörmektedir. Popülasyon veri tabanlarında görülme oranı % 1-3 arasında değişen bu varyant, ClinVar veri tabanında patojenik olarak sınıflandırılmıştır.

*EDAR* geninin 11. ekzonundaki novel c.1011\_1012del (p.Cys337Trpfs\*7) frameshift varyantının, erken stop kodonu oluşumu ile patojenik etki göstereceği tahmin edilmektedir.

*EDAR* geninin 12. ekzonunda bulunan c.1126C>T (p.His376Tyr) missense varyantı, patojenik nükleotid değişikliklerinin sık olarak bildirildiği bir genomik bölgede bulunmaktadır. SIFT ve MutationTaster programları tarafından, bu değişimin fonksiyon bozucu etki göstereceği öngörülmektedir. Popülasyon veri tabanlarında bildirilmemiş olan bu varyant, olasılıkla patojenik olarak değerlendirilmiştir.

İktiyozis vulgaris kliniği ile ilişkilendirilen *FLG* geninin 3. ekzonunda saptanan c.9740C>A (p.Ser3247\*) nonsense varyantı, erken stop kodonu oluşumuna neden olmaktadır. TOPMED ve gnomAD veri tabanlarında taşıyıcılığı nadir olarak bildirilen bu değişim, ClinVar'da patojenik olarak sınıflandırılmıştır.

*G6PC3* geninin 6. ekzonunda bulunan c.765\_766del (p.Ala257Cysfs\*129) frameshift varyantının, fonksiyonel bir protein üretimini engellemesi beklenmektedir. ClinVar veri tabanında patojenik olarak sınıflandırılan bu varyant, ağır konjenital nötrojeni ve Dursun sendromu ile ilişkilendirilmiştir.

*TMT1A* geninin 1. ekzonunda saptanan c.325A>T (p.Lys109\*) nonsense varyantının, translasyonun erken sonlanmasına neden olarak fonksiyon bozucu etki göstereceği öngörülmektedir. Novel olan bu değişim, genin insanda tanımlanmış bir hastalık fenotipi ile henüz ilişkilendirilmemiş olması nedeniyle VUS olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 4 hipotrikozis olgusunun üçünde (%75), fenotipik bulgular ile ilişkili olabilecek 5 varyant saptandı. Bu değişimler *CDH3*, *EDAR*, *GJAI*, *KRT83* ve *LRP1* genlerinde yerleşti. *CDH3* ve *LRP1* genlerindeki varyantların homozigot, diğer varyantların heterozigot konumda olduğu görüldü. Saptanan varyantların üçü missense, ikisi frameshift kategorisindeydi. Bir varyant patojenik, iki varyant olasılıkla patojenik, iki varyant ise VUS olarak sınıflandırıldı. Saptanan

değişimlerin bir tanesinin novel olduğu görüldü.

*CDH3* geninin 6. ekzonunda bulunan c.665\_666dup (p.Ser223Glyfs\*4) frameshift varyantının, prematür stop kodonu oluşturarak fonksiyonel bir protein sentezlenmesini önleyeceği düşünülmektedir. Popülasyon veri tabanlarında tanımlanmamış olan bu değişim, ClinVar sunucusunda patojenik olarak sınıflandırılmıştır.

*EDAR* geninin 10. ekzonunda saptanan c.814\_820del (p.Ala272Profs\*7) frameshift varyantının, patojenik etki göstereceği öngörülmektedir. Bu değişim, literatürdeki ektodermal gelişim bozukluğu olgularında ve popülasyon veri tabanlarında tanımlanmamıştır.

*GJA1* geninin 2. ekzonundaki c.895C>T (p.Arg299Cys) missense varyantının protein fonksiyonuna etkisi ile ilgili, MutationTaster ve PolyPhen-2 programları birbirine karşıt sonuçlar öngörmektedir. TOPMED ve gnomAD veri tabanlarında az sayıda bireyde heterozigot olarak bildirilen bu değişim, ClinVar'da VUS olarak sınıflandırılmıştır.

*KRT83* geninin 1. ekzonunda bulunan c.249C>G (p.Ile83Met) missense varyantının, MutationTaster ve SIFT programları tarafından fonksiyon bozucu etki göstereceği tahmin edilmektedir. Sağlıklı popülasyonda bildirilmemiş olan bu değişim, VUS olarak değerlendirilmiştir.

*LRPI* geninin 8. ekzonunda saptanan c.1060G>A (p.Asp354Asn) missense varyantı hakkında, çok sayıda in silico analiz programı patojenik etki öngörmektedir. Geniş popülasyon veri tabanlarında tanımlanmamış olan bu değişim, olasılıkla patojenik olarak sınıflandırılmıştır.

## 5. TARTIŞMA

Ektoderm kökenli dokuların gelişim bozuklukları, klinik bulguları geniş ölçüde çeşitlilik gösteren bir hastalık grubudur. İzole diş agenezisi, konjenital tırnak distrofileri, sendromik olmayan alopesi ve hipotrikozis gibi tek bir dokunun etkilendiği formlardan çok sayıda ektodermal yapıyı aynı anda tutan ektodermal displazilere kadar geniş bir fenotipik spektrum olgularda gözlenmektedir.

Kıl folikülleri ve ter bezleri başta olmak üzere deri eklerinin, dişlerin ve mukozayla ilişkili salgı bezlerinin tutulumu ile karakterize olan HED, ektodermal displaziler arasında prototip hastalık olarak kabul edilmektedir. Ektodermal gelişim sürecinde yüzey epiteli ve mezenşim dokuları arasındaki iletişimi sağlayan Wnt ve Ektodisplazin gibi temel sinyal yollarının önemini keşfedilmesi, HED patogenezi aydınlatma çabaları sonucunda gerçekleşmiştir (7,25). Bu gelişmeleri takiben sendromik olmayan ektodermal bozukluklar ile ilgili yapılan çalışmalar sonucunda, özellikle diş ve kıl folikülü gelişimi için kritik öneme sahip birçok protein ve gen bölgesi olduğu ortaya konulmuştur (18,83,91).

Günümüzde ektodermal gelişim bozukluklarına yol açan fizyopatolojik mekanizmalar hakkında bilgi birikiminin artmasıyla birlikte, klinik bulgular ile ilişkili yeni gen varyantları tanımlanmaya devam etmektedir. Özellikle NGS yönteminin kullanımının yaygınlaşması sonucunda, birçok hedef gen bölgesinin eş zamanlı, maliyet ve zaman açısından etkin bir şekilde incelenebilme fırsatı doğmuştur (92,93). Çalışmamızda, ektodermal gelişim bozukluğu bulunan 25 olgunun NGS analizi ile saptanan gen varyantları incelenerek genotip-fenotip korelasyonu değerlendirmeleri yapılmıştır.

Çalışmamıza dahil edilen tüm HED tanı olgularda (Olgu 1-12), hastalığın karakteristik triadını oluşturan hipohidrozis, hipotrikozis ve hipodonti bulguları saptanmıştır. Literatürde bildirilen olgu serileri ile bu açıdan yüksek oranda benzerlik mevcuttur (94,95).

Güven ve ark. tarafından yapılan, Türk kökenli HED olgularının incelendiği bir çalışmada eksik kalıcı diş sayıları 12-27 aralığında bildirilmiştir (96). Monroy-Jaramillo ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 18 HED olgusu değerlendirilmiş ve eksik kalıcı diş sayıları 10-28 aralığında (ortalama 20.5) bulunmuştur (97). Clauss ve

ark. tarafından yapılan benzer bir çalışmada incelenen 27 HED olgusunun eksik kalıcı diş sayıları 10-28 aralığında (ortalama 22.5) bildirilmiştir (98). Çalışmamızdaki HED olgularının eksik kalıcı diş sayılarının 13-28 aralığında (ortalama 21.3) olduğu görülmüş olup bu bulgu bahsedilen vaka serilerindeki gözlemlerle uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızdaki HED olgularında diş agenezisi en belirgin yan kesiciler ve premolarlarda saptanırken orta kesiciler ve köpek dişlerinin daha az etkilendiği gözlenmiştir. Kesici dişlerin bulunduğu olguların tümünde konik diş yapısı mevcuttur. Bu bulgular da literatürdeki HED vakalarına ait veriler ile örtüşmektedir (11,94).

Kardinal bir HED bulgusu olmayan tırnak hipoplazisi, çalışmamızdaki olguların yaklaşık %42'sinde gözlenmiştir. Güven ve ark. tarafından yapılan çalışmada tırnak tutulumu olguların %37'sinde saptanmış olup oranların benzer olduğu görülmüştür (96).

Çalışmamızda incelenen 12 HED olgusunun 11'inde hastalığa ait karakteristik yüz bulgularının tamamı veya bir kısmı mevcuttur. *WNT10A* varyantı saptanan tek olguda ise bu bulguların hiçbiri gözlenmemiştir. Güven ve ark. tarafından yapılan çalışmada da benzer bir şekilde, *WNT10A* varyantı saptanan 5 olguda HED yüz fenotipi bildirilmemiştir (96). Monroy-Jaramillo ve ark. tarafından yapılan çalışmada, HED yüz bulgularından ikisi olan belirgin alın ve belirgin dudak yapısı sırasıyla %67 ve %78 oranlarında görülmüştür (97). Çalışmamızdaki HED olgularında bu iki dismorfik bulgunun saptanma oranları, yaklaşık olarak sırasıyla %92 ve %75'tir.

Literatürdeki birçok HED olgusunda bildirilen göz kuruluğu, tekrarlayan orta kulak iltihabı ve kronik üst/alt solunum yolları inflamasyonu, çalışmamızda sıklıkla gözlenen klinik özellikler içerisinde yer almaktadır (13,99).

Çalışmamızdaki HED olgularının %75'inde klinik ile ilişkili genlerden birinde varyant saptanmış olup üç olguda anlamlı nükleotid değişikliği bulunamamıştır. Saptanan 9 varyantın 5'i (%55.5) *EDAR*, ikisi (%22.2) *EDARADD*, biri (%11.1) *EDA*, biri (%11.1) *WNT10A* geninde yer almaktadır. Wohlfart ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 124 HED olgusunda *EDA*, *EDAR*, *EDARADD*, *TRAF6* ve *EDA2R* genleri incelenmiş ve 101 olguda *EDA*, *EDAR* ve *EDARADD* genlerine ait varyantlar sırasıyla %88, %9 ve %3 oranlarında saptanmıştır (100). Cluzeau ve ark. tarafından 61 HED olgusunda *EDA*, *EDAR*, *EDARADD* ve *WNT10A* genlerinin incelendiği bir çalışmada,

*EDA*, *EDAR* ve *WNT10A* gen varyantları sırasıyla %58, %16 ve %16 oranlarında gözlenirken, 1 olguda *EDARADD* varyantı saptanmıştır (44). Çalışmamızda, literatürde bildirilen birçok olgu serisinden farklı olarak *EDAR* ve *EDARADD* varyantları, *EDA* varyantlarına göre belirgin sık olarak gözlenmiştir. Ağırlıklı olarak otozomal resesif kalıtılan HED kliniği ile ilişkilendirilen *EDAR* ve *EDARADD* genlerindeki yüksek varyant saptanma oranının, çalışmamızdaki olguların %75'inin ebeveynleri arasında akrabalık bulunması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Güven ve ark. tarafından değerlendirilen HED olgu serisinde de akraba evliliği oranı yüksek olup, *EDAR* gen varyantları literatürdeki benzer çalışmalara kıyasla daha sık görülmüştür (96).

Olgu 1'de *EDA* geninde c.463C>T (p.Arg155Cys) patojenik varyantı hemizigot olarak saptanmıştır. EDA-A1 ve EDA-A2 ligandlarının membrandan serbestleşerek Ektodisplazın sinyal yolağını aktive edebilmeleri için furin proteaz enzimleri tarafından kesilmeleri gerekmektedir. Enzimlerin tanıdığı klivaj bölgesinde aminoasit değişimi yaratan c.463C>T varyantının bu kritik kesim işlemini etkilediği, in vitro fonksiyonel çalışma ile gösterilmiştir (101). X kromozomuna bağlı kalıtım paterni ile ilişkilendirilen bu gen varyantı, birçok HED olgu serisinde bildirilmiştir (100,102).

Olgu 2'de *EDAR* geninde c.677\_678dup (p.Lys227Glyfs\*8) frameshift varyantı homozigot konumda gözlenmiştir. Literatürdeki olgularda ve veri tabanlarında tanımlanmamış olan bu değişimin, fonksiyonel protein üretilmesine engel olarak HED bulgularına yol açtığı düşünülmektedir. Olgunun anne ve babasında geniş diastema bulgusunun görülmesi, bazı *EDAR* varyantlarının heterozigot taşıyıcılarda hafif fenotipik etkilenmeye neden olabildiğini hatırlatmaktadır (53).

Olgu 3'te HED bulgularına ek olarak, tekrarlayan otite bağlı iletim tipi işitme kaybı kliniği gözlenmiştir. Olgunun NGS analizinde, *EDAR* geninin 12. ekzonunda c.1238C>T (p.Thr413Ile) varyantı homozigot olarak saptanmıştır. Bu değişim, *EDAR* proteininin *EDARADD* adaptör molekülü ile etkileşimini sağlayan "death domain" adlı alt birimde bulunmaktadır. Dolayısıyla varyantın Ektodisplazın yolağında sinyal iletimini bloke ederek etki gösterdiği tahmin edilmektedir. Literatürdeki HED olgu serilerinde, death domain alt biriminde yer alan çok sayıda missense varyant tanımlanmıştır (103).

Olgu 4'te çalışmamızdaki diğer HED olgularından farklı olarak anodonti ve



amiloid nefropatisi bulguları mevcuttur. Kolon biyopsisinden elde edilen materyalin histopatolojik değerlendirmesi sonucunda, 63 yaşındayken AA amiloidoz tanısı almıştır. Olgunun sekonder amiloidoza yol açabilecek bilinen kronik enfeksiyon, romatolojik hastalık veya Ailesel Akdeniz Ateşi gibi bir otoinflamatuvar hastalık öyküsü bulunmamaktadır. Clark ve ark. tarafından amiloidoza bağlı nefrotik sendrom gelişen 44 yaşında bir anhidrotik ektodermal displazi olgusu bildirilmiştir. Amiloidozun kaynağı olarak, tekrarlayan solunum yolu ve cilt enfeksiyonlarının yol açtığı kronik inflamasyon gösterilmiştir (104).

Olgunun NGS analizinde, *EDAR* geninin 8. ekzonunda c.696A>G (p.Gln232=) sinonim varyantı, homozigot olarak saptanmıştır. Bu değişimin mRNA splicing işlemini etkileyerek, kodlanan proteinin aminoasit sekansının ve işlevinin bozulmasına neden olabileceği düşünülmüştür. Sinonim varyantların ekzon atlama, intron tutulması gibi alternatif splicing mekanizmalarına yol açarak çeşitli hastalık fenotipleri oluşturabildiği bilinmektedir (105). Olgudaki varyantın transkript düzeyinde etkisinin anlaşılabilmesi için, ilgili gen bölgesi tarafından kodlanan mRNA molekülüne ait nükleotid dizisinin değerlendirilmesi planlanmıştır.

Olgu 5'te *EDARADD* geninde c.547T>C (p.Cys183Arg) varyantı homozigot olarak gözlenmiştir. Genin son ekzonunda yer alan ve novel olan bu değişim, proteinin EDAR reseptörü ile aktif olarak etkileşime giren alt biriminde bulunmaktadır. Bu alt birim, EDAR reseptöründen gelen sinyalin alınarak Ektodisplazın yolağının devamlılığının sağlanmasında büyük öneme sahiptir. Bu bölgede HED kliniğine yol açan birçok varyant bildirilmiştir (106).

Karakteristik HED bulgularının gözlendiği Olgu 7'de, *EDARADD* geninin 2. ekzon-intron kavşağında c.120+5G>A varyantı homozigot olarak saptanmıştır. Bu değişim, popülasyon veri tabanlarında ve HED olgularında daha önce bildirilmemiştir. Varyant, splicing işlemi görev alan proteinler tarafından tanınan korunmuş bir nükleotid dizisinde bozulmaya neden olmaktadır. Bunun sonucunda devreye giren alternatif splicing mekanizmalarının mRNA üzerinden fonksiyonel protein üretimini önleyeceği tahmin edilmektedir. Olgudaki varyantın patojenik etkisinin daha iyi belirlenebilmesi için, mRNA nükleotid dizisinin incelenmesi gerekmektedir.

Olgu 10'da, *EDAR* geninin 11. ekzonunda c.973C>T (p.Arg325Trp) varyantı homozigot konumda gözlenmiştir. EDAR reseptörünün hücre içerisindeki bölümünü

etkileyen bu değişimin, fonksiyon bozucu etki göstereceği öngörülmektedir. Literatürde bu varyant HED tanılı olgularda henüz bildirilmemiş olmakla birlikte, bir çalışmada heterozigot olarak diş agenezisi kliniği ile ilişkilendirilmiştir (107). Olgunun annesinde geniş diastema ve saçlarda hafif seyreklik gözlenmiştir. Babasında herhangi bir ektodermal bulgu saptanmamıştır. Benzer bir şekilde Olgu 2'nin ebeveynlerinde de görülen hafif şiddette klinik etkilenme, heterozigot EDAR varyantı taşıyıcılarının bir kısmında bildirilmiştir (53).

Olgu 11'de, HED bulgularına ek olarak konuşma gecikmesi mevcuttur. Diğer nöromotor gelişim basamakları ve beyin görüntüleme tetkiki sonucu normal olarak değerlendirilmiştir. Konuşma gecikmesi bulgusunun diş ve tükürük bezleri gelişiminin yetersiz olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Olgunun NGS analizinde, *EDAR* geninin 3. ekzonunda c.71C>A (p.Ala24Asp) varyantı homozigot olarak saptanmıştır. Bu değişim, EDAR reseptörünün sentezlendikten sonra membrana transportu için önemli olan sinyal peptidi bölgesinde bulunmaktadır. Dolayısıyla fonksiyon bozucu etki göstermesi beklenmektedir. Varyant daha önce, HED bulguları görülen Türk kökenli 3 olguda homozigot olarak bildirilmiştir (96).

Olgu 12'de çalışmamızdaki diğer HED olgularından farklı olarak, karakteristik dismorfik yüz bulguları gözlenmemiştir ve kıl folikülü tutulumunun daha hafif düzeyde olduğu görülmüştür. 26 kalıcı dişi agenezik olan olgunun iki tane gömülü orta kesici dişi mevcuttur. Annesinde mikrodonti ve geniş diastema saptanırken babasında ektodermal bulgu görülmemiştir. Olgunun NGS analizinde, *WNT10A* geninde c.433G>A (p.Val145Met) patojenik varyantı heterozigot olarak saptanmıştır. Bu değişimin, Wnt sinyal yolağını tamamen inhibe etmemekle birlikte aktivitesini önemli ölçüde azalttığını gösteren bir fonksiyonel çalışma mevcuttur (108). Varyant literatürdeki HED olgu serilerinde, homozigot ve birleşik heterozigot konumda bildirilmiştir. Bu olgularda çalışmamızdakine benzer şekilde hipotrikozis bulgusu silik olarak saptanmıştır ve fasiyal dismorfizm gözlenmemiştir (44,96). Aynı varyant, yine biallelik olarak 26 dişi eksik olan bir NSTA olgusunda bildirilmiştir (109). Biallelik *WNT10A* değişimlerinin, monoallelik olanlara göre çok daha fazla sayıda diş eksikliğine neden olduğu bilinmektedir (110). Olgumuzun fenotipik özellikleri benzer çalışmalardaki aynı varyantı taşıyan olgularla örtüşme göstermektedir, fakat bu çalışmalardaki olgulardan farklı olarak ikinci allelde bir dizi varyantı saptanmamıştır.

*WNT10A* ilişkili NSTA 'da otozomal dominant kalıtım paterni ve değişken ekspresivite görülebilmekle birlikte, olgumuzun ve annesinin diş fenotipleri arasında ciddi farklılık mevcuttur. Bu bulgular, olgumuzun kliniği ile ilişkili olabilecek farklı gen değişikliklerinin varlığını düşündürmektedir. Saptadığımız varyantın etkisi hakkında daha iyi değerlendirme yapabilmek için ailedeki segregasyonunun görülmesi gerekmektedir.

HED fenotipik bulguları mevcut olan Olgu 6, 8 ve 9'da, NGS paneli analizi sonucunda klinik açıdan anlamlı dizi varyantı saptanamamıştır. Ek klinik özellik olarak Olgu 6'da inmemiş testis öyküsü, anne ve babada saçlarda hafif seyreklik bildirilmiştir. Olgu 9'un dayısında belirgin saç seyrekliği ve hipodonti bulguları tariflenmiştir, bu tablo X kromozomuna bağlı kalıtım paterni ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Varyant bulunamayan üç olguda, HED kliniği ile ilişkilendirilmiş genleri etkileyen büyük kopya sayısı değişimlerinin, ekzonik delesyon/duplikasyonların ve insersiyonların varlığı açısından inceleme yapılması düşünülmüştür. Sekanslama yöntemleri ile tespit edilemeyen bu değişikliklerin tanısı için, Multipleks ligasyon bağımlı prob amplifikasyonu (MLPA) yöntemine başvurulması planlanmıştır. Özellikle *EDA* geninde intragenik delesyon/duplikasyon varyantları ve tüm geni içeren büyük kopya sayısı kayıpları, HED tanılı olgularda bildirilmiştir (100,111).

Çalışmamıza dahil edilen 13 nonsendromik ektodermal gelişim bozukluğu olgusunun 9'unda (Olgu 13-21) NSTA kliniği mevcuttur. Bu olguların 7'sinde (%77.7) klinik bulgular ile ilişkili olabileceği düşünülen en az bir varyant gözlenmiştir. Toplamda saptanan 12 varyantın ikisi (%16.6) *EDAR*, ikisi (%16.6) *MSX1*, ikisi (%16.6) *TSPEAR*, biri (%8.3) *WNT10A*, biri (%8.3) *LRP6*, biri (%8.3) *KIF4A*, biri (%8.3) *FLG*, biri (%8.3) *G6PC3*, biri (%8.3) *TMT1A* geninde yer almaktadır. *EDAR*, *MSX1*, *WNT10A*, *LRP6* ve *TSPEAR* genleri, NSTA olgu serilerinde moleküler patogenezi belirlemeye yönelik incelemelere sıklıkla dahil edilmektedir (18,61,112).

Olgu 13'te beşi kesici, üçü köpek ve altısı premolar olmak üzere toplamda 14 kalıcı diş eksikliği görülmüştür. Mevcut olan dişlerinde yapısal bir anomali gözlenmemiştir. NSTA kliniğine ek olarak hipospadias öyküsü bildirilmiştir. Babasında iki kesici diş eksikliği ve kardiyak aritmi öyküsü tariflenmiştir. Olgunun ekzom analizinde *LRP6* ve *MSX1* genlerinde birer heterozigot varyant saptanmıştır.

*LRP6* geninin 2. ekzonunda bulunan c.328\_332del (p.Tyr110Aspfs\*4) frameshift varyantının, NMD aktivasyonu ile protein sentezine engel olacağı öngörülmektedir. Novel olan bu değişimin, Wnt ligandının bağlandığı koreseptörlerden birinin üretimini etkilemesi nedeniyle ektodermal bulgulara yol açması beklenmektedir. *LRP6* genindeki bazı fonksiyon kayıp mutasyonlarının, erken başlangıçlı koroner arter hastalığı ve metabolik sendrom kliniklerine yol açabildiği gösterilmiştir (41). Olgumuzun babasında görülen diş eksikliği ve aritmi bulgularının birlikteliği, bu varyantın fenotip üzerinde etkili olduğunu düşündürmektedir. Bu ilişkinin doğrulanabilmesi için varyantın ailedeki dağılımının görülmesi planlanmıştır.

Olguda *MSXI* geninde saptanan c.484C>A (p.Pro162Thr) missense varyantı, fonksiyonel etkileri belirsiz ve popülasyon veri tabanlarında nadir olarak bildirilmiş bir değişimdir. *MSXI* varyantlarının özellikle premolar ve molar dişlerin eksikliğine neden olduğu bilinmektedir (65). Olgumuzda kesici ve premolar dişlerin belirgin agenezisi gözlenirken molar dişlerin etkilenmemiş olması, bu patern ile tam bir örtüşme bulunmadığını göstermektedir.

Olgu 15'te, alt orta ve üst yan kesici dişlerin agenezisine mevcut kesici dişlerde mikrodonti ve birinci molar dişlerde taurodonti bulguları eşlik etmektedir. Çalışmamızdaki diğer NSTA olgularından farklı olarak yüksek işlevli otizm tanısı ile takip edilmektedir. Olgunun babasında geniş diastema mevcuttur, ailede bilinen başka ektodermal gelişim bozukluğu bulgusu olan birey tariflenmemiştir. Olgunun NGS analizinde *TSPEAR* geninde birleşik heterozigot konumda iki varyant ve *KIF4A* geninde hemizigot konumda bir varyant saptanmıştır.

*TSPEAR* geninde bulunan c.1528C>T (p.Arg510\*) nonsense varyantının, erken stop kodonu oluşturması nedeniyle fonksiyonel bir protein oluşumunu önlemesi beklenmektedir. Aynı gende saptanan c.1303G>A (p.Glu435Lys) missense varyantının patojenitesi ile ilgili, in silico analiz programları birbirine karşıt sonuçlar öngörmektedir. Novel olan bu değişim, proteinin beta kıvrımlı tabakasının korunması ve ligand ile efektif bağlanmasında görevli olan “epilepsy associated repeat 3 (EAR 3)” adlı alt birimde yer almaktadır. Literatürdeki bir NSTA olgusunda, *TSPEAR* geninde c.1528C>T (p.Arg510\*) değişimi ile EAR 3 alt biriminde bulunan farklı bir missense varyant, birleşik heterozigot konumda bildirilmiştir. Bu olguda 7 kalıcı diş agenezisi gözlenmiş olup eksik diş paternleri olgumuz ile yüksek oranda benzerlik

göstermektedir (113).

Olguda *KIF4A* geninde saptanan c.688A>G (p.Ser230Gly) missense varyantı, proteinin kinezin motor alt biriminde yer almaktadır. Çok nadir olarak bildirilen bu değişimin protein fonksiyonunu etkilemeyeceği, birçok in silico analiz programı tarafından öngörülmektedir. *KIF4A* gen varyantları, diş eksikliği olmadan dens invajinatus, mikrodonti ve taurodonti bulguları görülen olgularda gözlenmiştir (80). Olgumuzdaki yapısal diş anomalileri *KIF4A* fenotipiyle kısmen örtüşmekle birlikte, *TSPEAR* varyantları da bu bulgulara yol açabilmektedir. *KIF4A* genindeki bazı değişimler, X kromozomuna bağlı kalıtılan entelektüel yetersizlik kliniği ile ilişkilendirilmiştir (114). Bu olguların bir kısmında nöbet, hidrocefali ve yapısal beyin anomalileri bildirilmiştir, fakat olgumuz gibi yüksek işlevli otizm tanısı bulunan bir birey henüz tanımlanmamıştır.

Olgu 16'da üçü yan kesici, ikisi köpek ve biri premolar olmak üzere toplamda 6 kalıcı diş eksikliği mevcuttur. Mevcut kesici dişlerde mikrodonti ve birinci molar dişlerde taurodonti anomalileri saptanmıştır. Ayrıca aşağı çekik palpebral fissürler ve tübüler burun yapısı gibi minör fasiyal dismorfik bulgular gözlenmiştir. Olgunun ekzom analizinde, *WNT10A* geninde c.682T>A (p.Phe228Ile) patojenik varyantı homozigot olarak saptanmıştır. Bu değişimin gnomAD veri tabanında görülme sıklığı %3'ün üzerinde bildirilmiştir. Varyant yapısal diş anomalilerinin eşlik edebildiği, eksik diş sayı ve türlerinin belirgin değişkenlik gösterdiği birçok NSTA olgusunda heterozigot, homozigot veya birleşik heterozigot konumda tanımlanmıştır (109,115). Değişken penetrans ve ekspresivite ile ilişkilendirilen bu nükleotid değişimini taşıyan olgularda, farklı genlerde bulunan varyant kombinasyonlarının etkisiyle fenotipik bulguların şiddetinin belirlendiği düşünülmektedir (115).

Olgu 18'de iki üst yan kesici, iki alt orta kesici, iki üst birinci premolar ve dört ikinci premolar olmak üzere toplamda 10 kalıcı diş eksikliği görülmüştür. İki yan kesici dişte mikrodonti, tüm birinci molar dişlerde taurodonti mevcuttur. Fizik muayenesinde yüzde asimetri, dar alın yapısı, hipotelorizm, bilateral düşük kulak ve dolgun yanaklar saptanan olgunun yüz fenotipi, anne ile büyük oranda benzerlik göstermektedir. Olguda ayrıca sol ön bacak bölgesinde iktiyozisle uyumlu cilt görünümü saptanmıştır. Annede geniş diastema ve iktiyozis, dayıda hipodonti öyküsü tariflenmiştir. Olgunun NGS analizinde, *EDAR* ve *FLG* genlerinde birer heterozigot

varyant bulunmuştur.

*EDAR* geninin 12. ekzonunda saptanan c.1126C>T (p.His376Tyr) missense varyantı, patojenik nükleotid değişimlerinin sık görüldüğü ve protein fonksiyonu için kritik öneme sahip olan death domain alt biriminde yer almaktadır. Novel olan bu değişim, literatürdeki HED ve NSTA olgularında daha önce bildirilmemiştir. Literatürde tanımlanan *EDAR* ilişkili NSTA olgularında, en sık alt ikinci premolar dişlerin tutulumu görülmüş olup üst orta kesici dişlerin genellikle etkilenmediği belirtilmiştir. Kesici dişlerde mikrodonti ve geniş diastema sık olarak bildirilmiş, fakat taurodonti bulgusuna rastlanmamıştır (54,116). Olgumuzda görülen diş agenezisi paterni klinik tablonun saptanan *EDAR* varyantı ile ilişkisini desteklemektedir, fakat taurodonti bulgusu uyumsuz olarak değerlendirilmiştir. Varyantın fenotipe etkisi hakkında daha fazla veriye ulaşabilmek için ailedeki dağılımının görülmesi planlanmıştır.

Olguda, *FLG* geninde bulunan c.9740C>A (p.Ser3247\*) nonsense varyantının, translasyonun erken sonlanmasına neden olarak işlev görmeyen bir protein üretilmesine neden olacağı öngörülmektedir. Bu değişim, iktiyozis vulgaris kliniği bulunan olgularda sıklıkla bildirilmektedir (117). Olgumuzdaki cilt lezyonları *FLG* varyantıyla ilişkilendirilmiş olup aile öyküsü otozomal dominant kalıtım paternini desteklemektedir.

Olgu 19'da bir alt yan kesici, tüm premolar ve tüm üçüncü molar dişlerin agenezisi gözlenmiştir. Mevcut kesici dişlerden birinde mikrodonti anomalisi mevcuttur. Annesinde üçüncü molarlar hariç dört kalıcı diş eksikliği tariflenmiştir. Olgunun NGS analizinde, *MSX1* geninde c.605G>A (p.Arg202His) patojenik varyantı heterozigot olarak saptanmıştır. Bu değişim, *MSX1* proteininin DNA'ya bağlanmadan sorumlu, evrimsel olarak korunmuş bir alt biriminde bulunmaktadır. Aynı genomik pozisyonda yer alan c.605G>C (p.Arg202Pro) değişimi, otozomal dominant geçişli oligodonti kliniği bulunan bir ailede tanımlanmıştır. Etkilenmiş bireylerin tamamında, olgumuzda da görüldüğü gibi tüm ikinci premolar ve üçüncü molar dişlerin eksikliği gözlenmiştir (118). Bu varyantın, *MSX1* proteininin üç boyutlu yapısındaki alfa heliks 2 motifinin stabilitesini sağlayan hidrojen bağlarını ortadan kaldırdığı tahmin edilmektedir (119).

Olgu 20'de bir alt orta kesici, iki üst yan kesici, iki ikinci premolar ve bir birinci

molar olmak üzere toplamda 6 kalıcı diş agenezisi gözlenmiştir. Mevcut kesici dişler konik yapıdadır. Olgunun annesinde geniş diastema bulgusu mevcuttur. Olgunun NGS analizinde, *EDAR* geninde c.1011\_1012del (p.Cys337Trpfs\*7) frameshift varyantı heterozigot olarak saptanmıştır. Novel olan bu değişimin, EDARADD proteini ile etkileşimi sağlayan death domain alt birimini içermeyen, güdük bir protein sentezlenmesine yol açması beklenmektedir. Olgudaki fenotipik özellikler, *EDAR* geninde fonksiyon kaybı mutasyonu saptanan diğer NSTA olgularındaki bulgular ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir (116).

Olgu 21’de iki alt orta kesici ve bir üst yan kesici diş eksikliği görülmüştür. Mevcut dişlerde herhangi bir yapısal anomali saptanmamıştır. NSTA kliniğine ek olarak ağır konjenital nötropeni ve atriyal septal defekt öyküsü mevcuttur. Fizik muayenesinde uzun yüz profili, belirgin alın, tübüler burun, orta yüz hipoplazisi ve kısa filtrum bulguları gözlenmiştir. Olgunun ebeveynleri arasında 1. derece kuzen evliliği tariflenmiştir. Ekzom analizinde *G6PC3* geninde homozigot, *TMT1A* geninde heterozigot konumda varyantlar saptanmıştır.

*G6PC3* geninde bulunan c.765\_766del (p.Ala257Cysfs\*129) patojenik varyantı, literatürde ağır konjenital nötropeni ve Dursun sendromu tanılı olgularda bildirilmiştir (120,121). Dursun sendromunun karakteristik triadı primer pulmoner hipertansiyon, pansitopeni ve atriyal septal defekt olarak tanımlanmıştır. Olgumuzda saptanan *G6PC3* varyantı, NSTA dışındaki klinik bulgularını açıklamaktadır.

*TMT1A* geninin 1. ekzonunda bulunan c.325A>T (p.Lys109\*) novel varyantının, erken stop kodonu oluşturarak fonksiyonel protein üretilmesine engel olacağı tahmin edilmektedir. Metyltransferase-like 7A (*METTL7A*) olarak da adlandırılan bu gende saptanan değişimler, henüz insanda görülen bir hastalık fenotipi ile ilişkilendirilmemiştir. Wang ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, *METTL7A* proteininin diş pulpası kök hücrelerinde odontojenik farklılaşmayı uyardığı gösterilmiştir. Proteinin bu işlevi, diş farklılaşması sürecinde yer alan anahtar genlerin metilasyon durumlarını kontrol ederek gerçekleştirdiği düşünülmüştür (122).

Diş agenezisi kliniği bulunan Olgu 14 ve 17’de, ekzom analizi sonucunda anlamlı dizi varyantı saptanamamıştır.

Olgu 14’te tüm kesiciler ve bir premolar olmak üzere toplamda 9 kalıcı diş agenezisi gözlenmiştir. Mevcut dişlerinde mikrodonti bulgusu saptanmıştır. NSTA

kliniğine ek olarak hipospadias öyküsü ve düşük ön saç çizgisi, uzun kirpikler, bilateral düşük kulak ve hafif mikrognati gibi minör fasiyal dismorfik bulguları mevcuttur. Olgunun ebeveynleri arasında 1. derece kuzen akrabalığı tariflenmiştir. Annenin ve babanın kuzenlerinde hipodonti öyküsü bildirilmiştir. Olguda kesici dişlerin eksikliği belirgin bir şekilde gözlenirken molar dişlerin etkilenmemiş olması, *EDA* varyantlarına bağlı gelişen NSTA kliniğini düşündürmektedir (47). Bu nedenle olguda, *EDA* genini etkileyebilecek büyük kopya sayısı değişikliklerinin, insersiyonların, ekzonik delesyon ve duplikasyonların varlığını değerlendirebilmek amacıyla MLPA yöntemi ile inceleme yapılması planlanmıştır.

Olgu 17'de bir orta kesici, iki yan kesici ve iki köpek olmak üzere toplamda 5 kalıcı diş eksikliği görülmüştür. Olgunun boy kısalığı, geç yürüme öyküsü ve tekrarlayan çıkıklara yol açan belirgin eklem laksitesi mevcuttur. Fizik muayenesinde hipertelorizm, tek taraflı pitozis, basık burun kökü ve hipoplazik burun kanatları saptanmıştır. Bu olguda, diş agenezisi kliniğinin yanında çok sayıda gelişimsel anomali ve belirgin fasiyal dismorfizm gözlenmesi nedeniyle bitişik gen delesyonu sendromları açısından moleküler karyotipleme (kromozomal mikroarray) tetkikinin çalışılması düşünülmüştür.

Çalışmamıza dahil edilen 4 nonsendromik ektodermal gelişim bozukluğu olgusunda (Olgu 22-25) ön planda alopesi ve hipotrikozis bulguları gözlenmiştir. Olguların üçünde (%75) klinik bulgular ile ilişkili olabileceği düşünülen varyantlar saptanmıştır. Bu değişimler *CDH3*, *EDAR*, *GJA1*, *KRT83* ve *LRP1* genlerinde bulunmaktadır.

Olgu 22'de saçlarda bölgesel dökülme ile birlikte kaş, kirpik ve vücut kıllarında seyreklik gözlenmiştir. Ekstremitelerde foliküler keratoz bulgusu saptanmıştır. Ektodermal bulgulara ek olarak boy kısalığı, göğüs deformitesi ve inmemiş testis öyküsü mevcuttur. Fizik muayenesinde hafif kaba yüz görünümü, epikantus ve tübüler burun yapısı gözlenmiştir. Olgunun ekzom analizinde, *KRT83* ve *EDAR* genlerinde birer heterozigot varyant saptanmıştır.

*KRT83* geninin 1. ekzonunda bulunan c.249C>G (p.Ile83Met) VUS varyantı, daha önce hipotrikozis bulgusu olan bir bireyde bildirilmemiştir. Moniletriks kliniği ile ilişkilendirilen *KRT83* genindeki patojenik değişimler, foliküler hiperkeratoza da neden olmaktadır (84). Olguda bu iki klinik özelliğin birlikte bulunması, saptanan



*KRT83* varyantının fenotipik etkisi olarak değerlendirilmiştir.

*EDAR* geninin 10. ekzonunda saptanan c.814\_820del (p.Ala272Profs\*7) novel frameshift varyantının, NMD yolağı aracılı mRNA yıkımına neden olarak protein üretimini engelleyeceği öngörülmektedir. *EDAR* geninde fonksiyon kaybına yol açan varyantlar, günümüze kadar çok sayıda HED ve NSTA olgusunda bildirilmiştir. Fakat bu gendeki değişimlerin izole hipotrikozis bulgusundan sorumlu tutulduğu bir vaka, literatürde henüz tanımlanmamıştır. Olguda diş eksikliği, yapısal diş anomalisi veya terleme fonksiyonunda azalma bulguları gözlenmemesi nedeniyle, *EDAR* geninde heterozigot konumda saptadığımız varyantın, otozomal resesif geçişli ektodermal gelişim bozukluğu ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Olgu 23'te yünsü, açık renkli ve kırılğan kıl foliküllerinin eşlik ettiği alopesi ile birlikte kaş, kirpik ve vücut kıllarında seyreklik görülmüştür. Fizik muayenesinde tübüler burun yapısı, öne dönük kulaklar ve ince üst dudak gibi minör dismorfik bulgular gözlenmiştir. Anemi nedeniyle yapılan tetkikler sonucunda alfa talasemi taşıyıcılığı saptanmıştır. Ebeveynleri 1. derece kuzen olan olgunun baba tarafından çok sayıda akrabasında saçların 5 yaşından sonra ve normal görünümde çıktığı tariflenmiştir. Olgunun NGS analizinde *GJAI* geninde heterozigot, *LRP1* geninde homozigot konumda birer nükleotid değişimi görülmüştür.

*GJAI* geninde bulunan c.895C>T (p.Arg299Cys) VUS varyantı, veri tabanlarında az sayıda sağlıklı bireyde gözlenmiştir. Bu değişim, Konneksin 43 proteininin Connexin43-interacting protein of 75 kDa (CIP75) proteini ile etkileşime giren sitoplazmik alt biriminde yer almaktadır. CIP75, Konneksin 43 proteininin endoplazmik retikulum ile ilişkisini ve proteozomal yıkımını düzenlemektedir (123). Varyantın bulunduğu alt birimde, hipotrikozis kliniğine yol açan bir değişim henüz bildirilmemiştir. Genin ilk ekzonunda bulunan bir fonksiyon kazanım mutasyonu, otozomal dominant geçişli konjenital alopesi, total lökonişi ve yaygın keratoderma bulguları görülen bir ailede tanımlanmıştır (89). Olgumuzun saç tutulumu bu klinik tablo ile örtüşmekle birlikte, tırnak ve cilt bulguları uyumsuz olarak değerlendirilmiştir.

*LRP1* geninde homozigot olarak saptanan c.1060G>A (p.Asp354Asn) varyantı, gnomAD veri tabanında bildirilmemiştir. LRP1 proteini apoptotik hücre artıkları, amiloid prekürsör proteini, alfa 2 makroglobulin gibi çok sayıda yapının

endositozunda görev almaktadır. *LRP1* geninde fonksiyon kaybına yol açan c.3734A>G (p.Lys1245Arg) varyantı, keratozis pilaris atrofikans tanımlı olgularda homozigot olarak saptanmıştır (87). Keratozis pilaris atrofikans, genellikle alın ve yanak bölgesinden başlayıp kafa derisine ve ekstremitelere yayılabilen bir genodermatozdur. Foliküler keratoz ve inflamasyonu takiben ciltte skar ve atrofi gelişimine bağlı kıl folikülü kaybı görülebilmektedir. Olgumuzda alopesi ile birlikte kaş, kirpik ve ekstremitte bölgelerinde belirgin hipotrikozis gözlenmiş olması, *LRP1* varyantının fenotipik etkisini desteklemektedir.

Olgu 25'te seyrek ve kırılğan saç yapısı mevcuttur. Bununla birlikte kaş, kirpik ve vücut kıllarında belirgin etkilenme gözlenmemiştir. Ebeveynleri arasında 1. derece kuzen akrabalığı tariflenmiştir. Yine anne ve babası arasında akrabalık bulunan bir kuzeninde benzer saç fenotipi bildirilmiştir. Olgunun ekzom analizinde, *CDH3* geninde c.665\_666dup (p.Ser223Glyfs\*4) patojenik varyantı homozigot olarak saptanmıştır. Aynı ekzonda yer alan c.661C>T (p.Arg221Ter) nonsense değişimi, saç seyrekliği ve maküler distrofi bulguları gözlenen olgularda birleşik heterozigot konumunda bildirilmiştir (124,125). Saç bulguları *CDH3* varyantı ile ilişkilendirilen olgumuzun, 10 yaşında yapılan retinal muayenesi normal olarak değerlendirilmiştir. Bununla birlikte, maküler distrofi bulgusunun adölesan ve erişkin dönemlerde de ortaya çıkabilmesi nedeniyle düzenli göz polikliniği takibi planlanmıştır.

Olgu 24'ün 3,5 yaşından itibaren özellikle frontal bölgede belirgin saç dökülmesi ile birlikte, kaş ve kirpiklerde seyrelme yakınması mevcuttur. Bu bulgularına ek olarak konuşma gecikmesi bildirilmiştir. Konuşmayı etkileyebilecek dış anomalisi veya herhangi bir ağız içi patoloji saptanmamıştır. Olgunun anneannesinde kafa derisinde kendiliğinden oluşan yaralar sonrasında gelişen alopesi bulgusu tariflenmiştir. Olgunun ekzom analizi sonucunda mevcut klinik bulgularla ilişkili bir dizi varyantı saptanamamıştır. Bu olguda, ektodermal bulgular ile birlikte sebebi açıklanamayan konuşma gecikmesi görülmesi nedeniyle, bitişik gen delesyonu varlığını araştırmak için kromozomal mikroarray analizi yapılması planlanmıştır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Ektodermal gelişim bozukluklarının fenotipik spektrumunun çok geniş olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda diş, kıl folikülü ve ter bezi yapılarının birlikte tutulumu görülen HED olgularının yanında, izole ektodermal gelişim anomalisi bulunan bireyler de değerlendirilmiştir. Her iki grup içerisinde klinik bulguların şiddeti açısından, olgular arasında yüksek derecede değişkenlik gözlenmiştir.

Çalışmamızda incelenen toplam 25 ektodermal gelişim bozukluğu olgusunun 19'unda (%76), fenotipik özellikler ile ilişkili genlerde DNA dizi varyantları bulunmuştur. Bu durum NGS temelli yöntemlerin, bu hastalık grubunda genetik etiolojinin belirlenmesine katkısının yüksek olduğunu göstermektedir.

Olgularda saptanan toplam 26 varyantın 9'unun (%34.6), daha önce tanımlanmış hastalarda veya sağlıklı popülasyon gruplarında bildirilmediği görülmüştür. Böylece, ektodermal gelişim bozukluklarına yol açtığı düşünülen çok sayıda novel değişim literatüre kazandırılmıştır.

Çalışmamızdaki HED olgularının yarısından fazlasında, saptanan varyantlar homozigot konumdadır. Bu bulgu akraba evliliği oranının yüksek olduğu toplumumuzda, özellikle otozomal resesif kalıtılan ektodermal displazilerin görülme sıklığının belirgin olarak arttığını desteklemektedir.

Çalışmamızdaki birçok olgunun aile bireylerinde de, çeşitli ektodermal yapıların değişken şiddette etkilendiği gözlenmiştir. Genotip-fenotip korelasyonunun daha iyi değerlendirilebilmesi için, saptanan varyantların olguların ailelerindeki dağılımlarının belirlenmesi gerekmektedir.

Olgularda bulunan dizi değişikliklerinin yarattığı etkilerin hayvan modelleri ve in vitro fonksiyonel çalışmalar ile incelenmesi, patogenezi hakkında daha ayrıntılı bilgiler elde edilmesini sağlayacaktır.

Çalışmamızda ektodermal gelişim bozuklukları ile ilişkilendirilen genleri etkileyebilecek yapısal kromozomal yeniden düzenlenmeler, büyük kopya sayısı değişimleri, ekzonik delesyon/duplikasyonlar ve epigenetik değişiklikler incelenememiştir. NGS tetkiki sonucunda anlamlı dizi varyantı saptanamayan olgularda, bu değişikliklerin farklı analiz yöntemleri ile araştırılmasının tanıya katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Lerner KL. Embryonic development and differentiation of ectodermal, endodermal, and mesodermal germ layers. In: K. Lee Lerner and Brenda Wilmoth Lerner, eds. *World of Anatomy and Physiology*. Michigan: Gale 2002.
2. Wright JT, Fete M, Schneider H, Zinser M, Koster MI, Clarke AJ, et al. Ectodermal dysplasias: Classification and organization by phenotype, genotype and molecular pathway. *Am J Med Genet A*. 2019;179(3):442–47.
3. Freire-Maia N. Ectodermal dysplasias. *Hum Hered*. 1971;21(4):309-12.
4. Pagnan NAB, Visinoni ÁF. Update on ectodermal dysplasias clinical classification. *Am J Med Genet A*. 2014;164(10):2415–23.
5. Wright JT, Grange DK, Fete M. Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia. 2003 Apr 28 [updated 2022 Oct 27]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024.
6. Rouse C, Siegfried E, Breer W, Nahass G. Hair and sweat glands in families with hypohidrotic ectodermal dysplasia: further characterization. *Arch Dermatol*. 2004 Jul;140(7):850-5.
7. Reyes-Realí J, Mendoza-Ramos MI, Garrido-Guerrero E, Méndez-Catalá CF, Méndez-Cruz AR, Pozo-Molina G. Hypohidrotic ectodermal dysplasia: clinical and molecular review. *Int J Dermatol*. 2018 Aug 1;57(8):965–972.
8. Blüschke G, Nüsken KD, Schneider H. Prevalence and prevention of severe complications of hypohidrotic ectodermal dysplasia in infancy. *Early Hum Dev*. 2010 Jul;86(7):397–9.
9. Jones KB, Goodwin AF, Landan M, Seidel K, Tran DK, Hogue J, et al. Characterization of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia (XL-HED) hair and sweat gland phenotypes using phototrichogram analysis and live confocal imaging. *Am J Med Genet A*. 2013 Jul;161(7):1585–93.

10. Cambiaghi S, Restano L, Pääkkönen K, Caputo R, Kere J. Clinical findings in mosaic carriers of hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Arch Dermatol.* 2000 Feb;136(2):217-24.
11. Lexner MO, Bardow A, Hertz JM, Nielsen LA, Kreiborg S. Anomalies of tooth formation in hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Int J Paediatr Dent.* 2007 Jan;17(1):10–8.
12. Crawford PJ, Aldred MJ, Clarke A. Clinical and radiographic dental findings in X linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *J Med Genet.* 1991;28(3):181-5.
13. Dietz J, Kaercher T, Schneider AT, Zimmermann T, Huttner K, Johnson R, Schneider H. Early respiratory and ocular involvement in X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Eur J Pediatr.* 2013 Aug;172(8):1023-31.
14. Maxim RA, Zinner SH, Matsuo H, Prosser TM, Fete M, Leet TL, Fete TJ. Psychoeducational characteristics of children with hypohidrotic ectodermal dysplasia. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:532371.
15. Stanford CM, Guckes A, Fete M, Srun S, Richter MK. Perceptions of outcomes of implant therapy in patients with ectodermal dysplasia syndromes. *Int J Prosthodont.* 2008 May-Jun;21(3):195-200.
16. Kramer FJ, Baethge C, Tschernitschek H. Implants in children with ectodermal dysplasia: a case report and literature review. *Clin Oral Implants Res.* 2007 Feb;18(1):140-6.
17. Matalova E, Fleischmannova J, Sharpe PT, Tucker AS. Tooth agenesis: from molecular genetics to molecular dentistry. *J Dent Res.* 2008 Jul;87(7):617-23.
18. Ye X, Attaie AB. Genetic Basis of Nonsyndromic and Syndromic Tooth Agenesis. *J Pediatr Genet.* 2016 Dec;5(4):198-208.
19. Itin PH. Etiology and pathogenesis of ectodermal dysplasias. *Am J Med Genet A.* 2014 Oct;164A(10):2472-7.
20. Doolan BJ, Onoufriadis A, Kantaputra P, McGrath JA. WNT10A, dermatology and dentistry. *Br J Dermatol.* 2021 Dec;185(6):1105-1111.

21. Takada R, Satomi Y, Kurata T, Ueno N, Norioka S, Kondoh H, et al. Monounsaturated Fatty Acid Modification of Wnt Protein: Its Role in Wnt Secretion. *Dev Cell*. 2006 Dec;11(6):791–801.
22. Cong F, Schweizer L, Varmus H. Wnt signals across the plasma membrane to activate the  $\beta$ -catenin pathway by forming oligomers containing its receptors, Frizzled and LRP. *Development*. 2004 Oct;131(20):5103–15.
23. Rim EY, Clevers H, Nusse R. The Wnt Pathway: From Signaling Mechanisms to Synthetic Modulators. *Annu Rev Biochem*. 2022 Jun 21;91:571-598.
24. Hayat R, Manzoor M, Hussain A. Wnt signaling pathway: A comprehensive review. *Cell Biol Int*. 2022 Jun;46(6):863-877.
25. Trzeciak WH, Koczorowski R. Molecular basis of hypohidrotic ectodermal dysplasia: an update. *J Appl Genet*. 2016 Feb;57(1):51-61.
26. Ezer S, Bayés M, Elomaa O, Schlessinger D, Kere J. Ectodysplasin is a collagenous trimeric type II membrane protein with a tumor necrosis factor-like domain and co-localizes with cytoskeletal structures at lateral and apical surfaces of cells. *Hum Mol Genet*. 1999 Oct;8(11):2079-86.
27. Elomaa O, Pulkkinen K, Hannelius U, Mikkola M, Saarialho-Kere U, Kere J. Ectodysplasin is released by proteolytic shedding and binds to the EDAR protein. *Hum Mol Genet*. 2001 Apr 15;10(9):953-62.
28. Yang R, Mei Y, Jiang Y, Li H, Zhao R, Sima J, Yao Y. Ectodysplasin A (EDA) Signaling: From Skin Appendage to Multiple Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022 Aug 10;23(16):8911.
29. Koster MI. p63 in skin development and ectodermal dysplasias. *J Invest Dermatol*. 2010 Oct;130(10):2352-8.
30. Peschel N, Wright JT, Koster MI, Clarke AJ, Tadini G, Fete M, et al. Molecular Pathway-Based Classification of Ectodermal Dysplasias: First Five-Yearly Update. *Genes (Basel)*. 2022 Dec 10;13(12):2327.

31. Krøigård AB, Clemmensen O, Gjørup H, Hertz JM, Bygum A. Odonto-onycho-dermal dysplasia in a patient homozygous for a WNT10A nonsense mutation and mild manifestations of ectodermal dysplasia in carriers of the mutation. *BMC Dermatol.* 2016 Mar 10;16:3.
32. Rambhia KD, Kharkar V, Mahajan S, Khopkar US. Schopf-Schulz-Passarge Syndrome. *Indian Dermatol Online J.* 2018 Nov-Dec;9(6):448-451.
33. Mues G, Bonds J, Xiang L, Vieira AR, Seymen F, Klein O, D'Souza RN. The WNT10A gene in ectodermal dysplasias and selective tooth agenesis. *Am J Med Genet A.* 2014 Oct;164A(10):2455-60.
34. Bergendal B, Norderyd J, Zhou X, Klar J, Dahl N. Abnormal primary and permanent dentitions with ectodermal symptoms predict WNT10A deficiency. *BMC Med Genet.* 2016 Nov 24;17(1):88.
35. Plaisancié J, Bailleul-Forestier I, Gaston V, Vaysse F, Lacombe D, Holder-Espinasse M, et al. Mutations in WNT10A are frequently involved in oligodontia associated with minor signs of ectodermal dysplasia. *Am J Med Genet A.* 2013 Apr;161(4):671–8.
36. Wang L, Jin X, Zhao X, Liu D, Hu T, Li W, et al. Focal dermal hypoplasia: Updates. *Oral Dis.* 2014 Jan;20(1):17-24.
37. Bostwick B, Fang P, Patel A, Sutton VR. Phenotypic and molecular characterization of focal dermal hypoplasia in 18 individuals. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2016 Mar 1;172(1):9–20.
38. Bornholdt D, Oeffner F, König A, Happel R, Alanay Y, Ascherman J, et al. PORCN mutations in focal dermal hypoplasia: Coping with lethality. *Hum Mutat.* 2009 May;30(5):E618-28.
39. Lombardi MP, Bulk S, Celli J, Lampe A, Gabbett MT, Ousager LB, et al. Mutation update for the PORCN gene. *Hum Mutat.* 2011 Jul;32(7):723–8.
40. Massink MPG, Créton MA, Spanevello F, Fennis WMM, Cune MS, Savelberg SMC, et al. Loss-of-Function Mutations in the WNT Co-receptor LRP6 Cause Autosomal-Dominant Oligodontia. *Am J Hum Genet.* 2015;97(4):621–6.

41. Singh R, Smith E, Fathzadeh M, Liu W, Go GW, Subrahmanyam L, et al. Rare nonconservative LRP6 mutations are associated with metabolic syndrome. *Hum Mutat.* 2013 Sep;34(9):1221–5.
42. Lammi L, Arte S, Somer M, Järvinen H, Lahermo P, Thesleff I, et al. Report Mutations in AXIN2 Cause Familial Tooth Agenesis and Predispose to Colorectal Cancer. *Am J Hum Genet.* 2004 May;74(5):1043-50.
43. Lévy J, Capri Y, Rachid M, Dupont C, Vermeesch JR, Devriendt K, et al. LEF1 haploinsufficiency causes ectodermal dysplasia. *Clin Genet.* 2020 Apr;97(4):595-600.
44. Cluzeau C, Hadj-Rabia S, Jambou M, Mansour S, Guigue P, Masmoudi S, et al. Only four genes (EDA1, EDAR, EDARADD, and WNT10A) account for 90% of hypohidrotic/anhidrotic ectodermal dysplasia cases. *Hum Mutat.* 2011;32(1):70–2.
45. Wohlfart S, Meiller R, Hammersen J, Park J, Menzel-Severing J, Melichar VO, et al. Natural history of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia: A 5-year follow-up study. *Orphanet J Rare Dis.* 2020 Jan 10;15(1):7.
46. Pavlovsky M, Fuchs-Telem D, Nousbeck J, Sarig O, Sprecher E. Molecular evidence for the role of X-chromosome inactivation in linear presentation of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Clin Exp Dermatol.* 2012 Mar;37(2):186-8.
47. Han D, Gong Y, Wu H, Zhang X, Yan M, Wang X, et al. Novel EDA mutation resulting in X-linked non-syndromic hypodontia and the pattern of EDA-associated isolated tooth agenesis. *Eur J Med Genet.* 2008 Nov;51(6):536–46.
48. Song S, Han D, Qu H, Gong Y, Wu H, Zhang X, et al. EDA gene mutations underlie non-syndromic oligodontia. *J Dent Res.* 2009;88(2):126–31.
49. Gaide O, Schneider P. Permanent correction of an inherited ectodermal dysplasia with recombinant EDA. *Nat Med.* 2003 May 1;9(5):614–8.
50. Huttner K. Future developments in XLHED treatment approaches. *Am J Med Genet A.* 2014 Oct;164A(10):2433-6.



51. Schneider H, Faschingbauer F, Schuepbach-Mallepell S, Körber I, Wohlfart S, Dick A, et al. Prenatal Correction of X-Linked Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia. *New England Journal of Medicine*. 2018 Apr 26;378(17):1604–10.
52. Chassaing N, Bourthoumieu S, Cossee M, Calvas P, Vincent MC. Mutations in EDAR account for one-quarter of Non-ED1-related hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Hum Mutat*. 2006 Mar;27(3):255–9.
53. van der Hout AH, Oudesluijs GG, Venema A, Verheij JBG, Mol BGJ, Rump P, et al. Mutation screening of the Ectodysplasin-A receptor gene EDAR in hypohidrotic ectodermal dysplasia. *European Journal of Human Genetics*. 2008 Jun;16(6):673–9.
54. Mumtaz S, Nalbant G, Yıldız Bölükbaşı E, Huma Z, Ahmad N, Tolun A, et al. Novel EDAR mutation in tooth agenesis and variable associated features. *Eur J Med Genet*. 2020 Sep;63(9):103926.
55. Wisniewski SA, Trzeciak WH. A new mutation resulting in the truncation of the TRAF6-interacting domain of XEDAR: A possible novel cause of hypohidrotic ectodermal dysplasia. *J Med Genet*. 2012 Aug;49(8):499–501.
56. Fujikawa H, Farooq M, Fujimoto A, Ito M, Shimomura Y. Functional studies for the TRAF6 mutation associated with hypohidrotic ectodermal dysplasia. *British Journal of Dermatology*. 2013 Mar;168(3):629–33.
57. Zonana J, Elder ME, Schneider LC, Orlow SJ, Moss C, Golabi M, et al. A Novel X-Linked Disorder of Immune Deficiency and Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia Is Allelic to Incontinentia Pigmenti and Due to Mutations in IKK-gamma (NEMO). *Am J Hum Genet*. 2000 Dec;67(6):1555-62.
58. Orange JS, Jain A, Ballas ZK, Schneider LC, Geha RS, Bonilla FA. The presentation and natural history of immunodeficiency caused by nuclear factor  $\kappa$ B essential modulator mutation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004;113(4):725–33.

59. Guerrini L, Costanzo A, Merlo GR. A symphony of regulations centered on p63 to control development of ectoderm-derived structures. *J Biomed Biotechnol.* 2011;2011:864904.
60. Soğukpınar M, Utine GE, Boduroğlu K, Şimşek-Kiper PÖ. A spectrum of TP63-related disorders with eight affected individuals in five unrelated families. *Eur J Med Genet.* 2024 Apr;68:104911.
61. Letra A, Chiquet B, Hansen-Kiss E, Menezes S, Hunter E. Nonsyndromic Tooth Agenesis Overview. 2021 Jul 22. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024.
62. Mostowska A, Kobiela A, Trzeciak WH. Molecular basis of non-syndromic tooth agenesis: mutations of MSX1 and PAX9 reflect their role in patterning human dentition. *Eur J Oral Sci.* 2003 Oct;111(5):365-70.
63. Ogawa T, Kapadia H, Feng JQ, Raghov R, Peters H, D'Souza RN. Functional consequences of interactions between Pax9 and Msx1 genes in normal and abnormal tooth development. *Journal of Biological Chemistry.* 2006 Jul 7;281(27):18363–9.
64. Nakatomi M, Wang XP, Key D, Lund JJ, Turbe-Doan A, Kist R, et al. Genetic interactions between Pax9 and Msx1 regulate lip development and several stages of tooth morphogenesis. *Dev Biol.* 2010;340(2):438–49.
65. Van Den Boogaard MJH, Dorland M, Beemer FA, Van Amstel HKP. MSX1 mutation is associated with orofacial clefting and tooth agenesis in humans. *Nat Genet.* 2000 Apr;24(4):342–3.
66. Lidral AC, Reising BC. The role of MSX1 in human tooth agenesis. *J Dent Res.* 2002 Apr;81(4):274-8.
67. Jezewski PA, Vieira AR, Nishimura C, Ludwig B, Johnson M, O'brien SE, et al. Complete sequencing shows a role for MSX1 in non-syndromic cleft lip and palate *J Med Genet.* 2003 Jun;40(6):399-407.

68. Jumlongras D, Bei M, Stimson JM, Wang WF, Depalma SR, Seidman CE, et al. A Nonsense Mutation in *MSX1* Causes Witkop Syndrome. *Am J Hum Genet.* 2001 Jul;69(1):67-74.
69. Murakami A, Yasuhira S, Mayama H, Miura H, Maesawa C, Satoh K. Characterization of *PAX9* variant P20L identified in a Japanese family with tooth agenesis. *PLoS One.* 2017 Oct 12;12(10):e0186260.
70. Kapadia H, Frazier-Bowers S, Ogawa T, D'Souza RN. Molecular characterization of a novel *PAX9* missense mutation causing posterior tooth agenesis. *European Journal of Human Genetics.* 2006 Apr;14(4):403–9.
71. Sun J, Zhuang FF, Mullersman JE, Chen H, Robertson EJ, Warburton D, et al. BMP4 activation and secretion are negatively regulated by an intracellular Gremlin-BMP4 interaction. *Journal of Biological Chemistry.* 2006 Sep 29;281(39):29349–56.
72. Vogel P, Liu J, Platt KA, Read RW, Thiel M, Vance RB, et al. Malformation of Incisor Teeth in *Grem2*<sup>-/-</sup> Mice. *Vet Pathol.* 2015 Jan 29;52(1):224–9.
73. Kantaputra PN, Kaewgahya M, Hatsadaloi A, Vogel P, Kawasaki K, Ohazama A, et al. GREMLIN 2 mutations and dental anomalies. *J Dent Res.* 2015 Dec 1;94(12):1646–52.
74. Yu P, Yang W, Han D, Wang X, Guo S, Li J, et al. Mutations in *WNT10B* Are Identified in Individuals with Oligodontia. *Am J Hum Genet.* 2016 Jul 7;99(1):195–201.
75. Blattner A, Huber AR, Röthlisberger B. Homozygous nonsense mutation in *WNT10B* and sporadic Split-Hand/Foot Malformation (SHFM) with autosomal recessive inheritance. *Am J Med Genet A.* 2010 Aug;152(8):2053–6.
76. Yao S, Zhou X, Gu M, Zhang C, Bartsch O, Vona B, et al. *FGFR1* variants contributed to families with tooth agenesis. *Hum Genomics.* 2023 Dec 1;17(1).
77. Peled A, Sarig O, Samuelov L, Bertolini M, Ziv L, Weissglas-Volkov D, et al. Mutations in *TSPEAR*, Encoding a Regulator of Notch Signaling, Affect Tooth and Hair Follicle Morphogenesis. *PLoS Genet.* 2016 Oct 13;12(10):e1006369.

78. Du R, Dinckan N, Song X, Coban-Akdemir Z, Jhangiani SN, Guven Y, et al. Identification of likely pathogenic and known variants in TSPEAR, LAMB3, BCOR, and WNT10A in four Turkish families with tooth agenesis. *Hum Genet.* 2018 Sep 1;137(9):689–703.
79. Rabie EA, Sayed ISM, Amr K, Ahmed HA, Mostafa MI, Hassib NF, et al. Confirmation of a Phenotypic Entity for TSPEAR Variants in Egyptian Ectodermal Dysplasia Patients and Role of Ethnicity. *Genes (Basel).* 2022 Jun 13;13(6):1056.
80. Gowans LJJ, Cameron-Christie S, Slayton RL, Busch T, Romero-Bustillos M, Eliason S, et al. Missense Pathogenic variants in KIF4A Affect Dental Morphogenesis Resulting in X-linked Taurodontism, Microdontia and Dens-Invaginatus. *Front Genet.* 2019 Sep 20;10:800.
81. Just M, Ribera M, Fuente MJ, Bielsa I, Ferrándiz C. Hereditary hypotrichosis simplex. *Dermatology.* 1998;196(3):339-42.
82. Pasternack SM, Refke M, Paknia E, Hennies HC, Franz T, Schäfer N, et al. Mutations in SNRPE, which encodes a core protein of the spliceosome, cause autosomal-dominant hypotrichosis simplex. *Am J Hum Genet.* 2013 Jan 10;92(1):81–7.
83. Ahmed A, Almohanna H, Griggs J, Tosti A. Genetic Hair Disorders: A Review. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2019 Sep;9(3):421-448.
84. van Steensel M, Vreeburg M, Urbina MT, López P, Morice-Picard F, van Geel M. Novel KRT83 and KRT86 mutations associated with monilethrix. *Exp Dermatol.* 2015 Mar 1;24(3):222–4.
85. Zlotogorski A, Marek D, Horev L, Abu A, Ben-Amitai D, Gerad L, et al. An autosomal recessive form of monilethrix is caused by mutations in DSG4: Clinical overlap with localized autosomal recessive hypotrichosis. *Journal of Investigative Dermatology.* 2006 Jun;126(6):1292–6.

86. Sprecher E, Bergman R, Richard G, Lurie R, Shalev S, Petronius D, et al. Hypotrichosis with juvenile macular dystrophy is caused by a mutation in CDH3, encoding P-cadherin. *Nat Genet.* 2001;29(2):134–6.
87. Klar J, Schuster J, Khan TN, Jameel M, Mäbert K, Forsberg L, et al. Whole exome sequencing identifies LRP1 as a pathogenic gene in autosomal recessive keratosis pilaris atrophicans. *J Med Genet.* 2015 Jul 3;52(9):599–606.
88. Paznekas WA, Boyadjiev SA, Shapiro RE, Daniels O, Wollnik B, Keegan CE, et al. Connexin 43 (GJA1) Mutations Cause the Pleiotropic Phenotype of Oculodentodigital Dysplasia. *Am J Hum Genet.* 2003 Feb;72(2):408-18.
89. Wang H, Cao X, Lin Z, Lee M, Jia X, Ren Y, et al. Exome sequencing reveals mutation in GJA1 as a cause of keratoderma-hypotrichosis-leukonychia totalis syndrome. *Hum Mol Genet.* 2015 Jan 1;24(1):243–50.
90. 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. *Genetics in Medicine.* 2015 May 8;17(5):405–24.
91. Nieminen P. Genetic basis of tooth agenesis. *J Exp Zool B Mol Dev Evol.* 2009 Jun 15;312B(4):320-42.
92. Yapijakis C, Douka A, Gintoni I, Agiannitopoulos K, Vlachakis D, Chrousos GP. Clinical and Molecular Genetic Analysis of Cases with Ectodermal Dysplasia. *Adv Exp Med Biol.* 2023;1423:181-186.
93. Biedziak B, Firlej E, Dąbrowska J, Bogdanowicz A, Zadurska M, Mostowska A. Novel Candidate Genes for Non-Syndromic Tooth Agenesis Identified Using Targeted Next-Generation Sequencing. *J Clin Med.* 2022 Oct 1;11(20).
94. Zhang J, Han D, Song S, Wang Y, Zhao H, Pan S, et al. Correlation between the phenotypes and genotypes of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia and non-syndromic hypodontia caused by ectodysplasin-A mutations. *Eur J Med Genet.* 2011 Jul-Aug;54(4):e377-82.

95. Burger K, Schneider AT, Wohlfart S, Kieseewetter F, Huttner K, Johnson R, et al. Genotype-phenotype correlation in boys with X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Am J Med Genet A*. 2014 Oct 1;164(10):2424–32.
96. Güven Y, Bal E, Altunoglu U, Yücel E, Hadj-Rabia S, Koruyucu M, et al. Turkish Ectodermal Dysplasia Cohort: From Phenotype to Genotype in 17 Families. *Cytogenet Genome Res*. 2019 Jun 1;157(4):189–96.
97. Monroy-Jaramillo N, Abad-Flores JD, García-Delgado C, Villaseñor-Domínguez A, Mena-Cedillos C, Toledo-Bahena ME, et al. Mutational spectrum of EDA and EDAR genes in a cohort of Mexican mestizo patients with hypohidrotic ectodermal dysplasia. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Jul;31(7):e321-e324.
98. Clauss F, Chassaing N, Smahi A, Vincent MC, Calvas P, Molla M, et al. X-linked and autosomal recessive Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia: Genotypic-dental phenotypic findings. *Clin Genet*. 2010 Sep;78(3):257–66.
99. Callea M, Teggi R, Yavuz I, Tadini G, Priolo M, Crovella S, et al. Ear nose throat manifestations in hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013 Nov;77(11):1801-4.
100. Wohlfart S, Hammersen J, Schneider H. Mutational spectrum in 101 patients with hypohidrotic ectodermal dysplasia and breakpoint mapping in independent cases of rare genomic rearrangements. *J Hum Genet*. 2016 Oct 1;61(10):891–7.
101. Chen Y, Molloy SS, Thomas L, Gambee J, Bä HP, Ferguson B, et al. Mutations within a furin consensus sequence block proteolytic release of ectodysplasin-A and cause X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001 Jun 19;98(13):7218-23.
102. Zeng B, Xiao X, Li S, Lu H, Lu J, Zhu L, et al. Eight mutations of three genes (EDA, EDAR, and WNT10A) identified in seven hypohidrotic ectodermal dysplasia patients. *Genes (Basel)*. 2016 Sep 19;7(9):65.

103. Masui Y, Farooq M, Sato N, Fujimoto A, Fujikawa H, Ito M, et al. A missense mutation in the death domain of EDAR abolishes the interaction with EDARADD and underlies hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Dermatology*. 2011 Oct;223(1):74–9.
104. Clark RA, Omenn GS. Anhidrotic ectodermal dysplasia with frequent infections and amyloidosis. *West J Med*. 1977 Mar;126(3):225-8.
105. Sarkar A, Panati K, Narala VR. Code inside the codon: The role of synonymous mutations in regulating splicing machinery and its impact on disease. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2022 Jul-Dec;790:108444.
106. Asano N, Yasuno S, Hayashi R, Shimomura Y. Characterization of EDARADD gene mutations responsible for hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Journal of Dermatology*. 2021 Oct 1;48(10):1533–41.
107. Arte S, Parmanen S, Pirinen S, Alaluusua S, Nieminen P. Candidate Gene Analysis of Tooth Agenesis Identifies Novel Mutations in Six Genes and Suggests Significant Role for WNT and EDA Signaling and Allele Combinations. *PLoS One*. 2013 Aug 22;8(8):e73705.
108. Zeng Y, Baugh E, Akyalcin S, Letra A. Functional Effects of WNT10A Rare Variants Associated with Tooth Agenesis. *J Dent Res*. 2021 Mar;100(3):302–9.
109. van den Boogaard MJ, Créton M, Bronkhorst Y, van der Hout A, Hennekam E, Lindhout D, et al. Mutations in WNT10A are present in more than half of isolated hypodontia cases. *J Med Genet*. 2012 May;49(5):327–31.
110. Arzoo PS, Klar J, Bergendal B, Norderyd J, Dahl N. WNT10A mutations account for 1/4 of population-based isolated oligodontia and show phenotypic correlations. *Am J Med Genet A*. 2014 Feb;164(2):353–9.
111. Chaudhary AK, Sankar VH, Bashyam MD. A novel large deletion that encompasses EDA and the downstream gene AWAT2 causes X-linked hypohidrotic/anhidrotic ectodermal dysplasia. *J Dermatol Sci*. 2016 Oct;84(1):105-107.

112. Yue H, Liang J, Song G, Cheng J, Li J, Zhi Y, et al. Mutation analysis in patients with nonsyndromic tooth agenesis using exome sequencing. *Mol Genet Genomic Med.* 2022 Oct;10(10):e2045.
113. Song JS, Bae M, Kim JW. Novel TSPEAR mutations in non-syndromic oligodontia. *Oral Dis.* 2020 May;26(4):847-849.
114. Kalantari S, Carlston C, Alsaleh N, Abdel-Salam GMH, Alkuraya F, Kato M, et al. Expanding the KIF4A-associated phenotype. *Am J Med Genet A.* 2021 Dec 1;185(12):3728–39.
115. Yang J, Wang SK, Choi M, Reid BM, Hu Y, Lee YL, et al. Taurodontism, variations in tooth number, and misshapened crowns in *Wnt10a* null mice and human kindreds. *Mol Genet Genomic Med.* 2015 Jan 1;3(1):40–58.
116. Zhang L, Yu M, Wong SW, Qu H, Cai T, Liu Y, et al. Comparative analysis of rare EDAR mutations and tooth agenesis pattern in EDAR- and EDA-associated nonsyndromic oligodontia. *Hum Mutat.* 2020 Nov 1;41(11):1957–66.
117. Sandilands A, Terron-Kwiatkowski A, Hull PR, O'Regan GM, Clayton TH, Watson RM, et al. Comprehensive analysis of the gene encoding filaggrin uncovers prevalent and rare mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema. *Nat Genet.* 2007 May;39(5):650–4.
118. Vastardis H, Karimbux N, Guthua SW, Seidman JG, Seidman CE. A human *MSX1* homeodomain missense mutation causes selective tooth agenesis. *Nat Genet.* 1996 Aug;13(4):417-21.
119. Yang L, Liang J, Yue H, Bian Z. Two novel mutations in *MSX1* causing oligodontia. *PLoS One.* 2020 Jan 8;15(1):e0227287.
120. Lebel A, Yacobovich J, Krasnov T, Koren A, Levin C, Kaplinsky C, et al. Genetic analysis and clinical picture of severe congenital neutropenia in Israel. *Pediatr Blood Cancer.* 2015 Jan 1;62(1):103–8.
121. Özgül RK, Yücel-Yılmaz D, Dursun A. Dursun syndrome due to *G6PC3* gene defect has a fluctuating pattern in all blood cell lines. *J Clin Immunol.* 2014 Apr;34(3):265-6.



122. Wang N, Han X, Yang H, Xia D, Fan Z. miR-6807-5p Inhibited the Odontogenic Differentiation of Human Dental Pulp Stem Cells Through Directly Targeting METTL7A. *Front Cell Dev Biol.* 2021 Nov 1;9:759192.
123. Su V, Hoang C, Geerts D, Lau AF. CIP75 (connexin43-interacting protein of 75 kDa) mediates the endoplasmic reticulum dislocation of connexin43. *Biochemical Journal.* 2014 Jan 15;458(1):57–67.
124. Indelman M, Eason J, Hummel M, Loza O, Suri M, Leys MJ, et al. Novel CDH3 mutations in hypotrichosis with juvenile macular dystrophy. *Clin Exp Dermatol.* 2007 Mar;32(2):191–6.
125. Scalzo GC, Carnevali A, Piccoli G, Ceravolo D, Bruzzichessi D, Iuliano R, et al. Multimodal imaging of Hypotrichosis with juvenile macular dystrophy: a case report. *BMC Ophthalmol.* 2021 Jul 23;21(1):284.