

OSTEOPENİNİN EŞLİK ETTİĞİ SPONDİLOEPİFİZİYAL DİSPLAZİ TARDA'LI BİR OLGU SUNUMU

A CASE WITH SPONDYLOEPIPHYSEAL DYSPLASIA TARDA ASSOCIATED WITH OSTEOPENIA

Fatih Tok¹, İlknur Tugcu¹, Birol Balaban¹, Kemal Dinçer¹

ÖZET

Spondiloepifizyal displazi tarda (SED'T), epifizlerin ortaya çıkmasındaki gecikmeye bağlı olarak gövde ve ekstremitelerde kısalık, bel ağrısı, fiçı göğüs deformitesi, kifoskolyoz, platispondily, koksaya vara ve genu varum/valgum deformitelerine neden olabilen nadir görülen bir osteokondrodizplazi türüdür. Çoğunlukla X'e bağlı resesif kalıtım gösterdiği için genellikle erkeklerde görülür. Osteoporoz ve osteopeni birlikteliği de rapor edilmiştir. Bu makalede bel ağrısı yakınması ile müracaat eden ve ileri düzeyde osteopeni birlikteliği bulunan 22 yaşında erkek bir hasta incelenerek SED'T'nin semptom, bulgu, tanı ve tedavi yöntemlerini ortaya koyma amacı taşınmaktadır.

Anahtar Sözcükler: epifizyal displazi, spondiloepifizyal displazi tarda, osteopeni, osteoporoz, rehabilitasyon

SUMMARY

Spondyloepiphyseal dysplasia tarda (SED'T), is rare form of osteochondrodysplasia which can cause shortness of body and extremities, barrel chest deformity, kyphoscoliosis, platyspondyly, coxa vara and genu varum/valgum deformities due to delayed formation of epiphyses. It is usually seen in man that's why it is mostly inherited as X linked recessive. It's association with osteopenia, and osteoporosis was reported. In this article, it was aimed to bring out the symptoms, signs, diagnose and treatment methods of SED'T by analysing a 22 years old male patient who have admitted for back pain associated with severe osteopenia.

Keywords: epiphyseal dysplasia, spondyloepiphyseal dysplasia tarda, osteopenia, osteoporosis, rehabilitation.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Fatih Tok, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, Ankara, Turkey
e-mail: histamin@yahoo.com

¹ Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, Ankara, Turkey

GİRİŞ

Osteokondrodizplaziler, kemik ve kıkırdığın büyüme bozuklukları ile karakterize olup çok çeşitli displazi türlerini içermektedir (1,2). Rubin (1964) bu displazileri patolojinin görüldüğü bölgeye göre epifizyal, fizyal, metafizyal ve diafizyal displaziler olmak üzere 4 ana başlık altında incelemiştir(3). Vertebra epifizleri etkilenildiğinde bu dispaziye Spondiloepifizyal Displazi (SED) adı verilmektedir (2,4). SED'de epifizlerin ortaya çıkmasındaki gecikmeye bağlı olarak gövde ve ekstremiteler kısıltılı, kulaç mesafesinin kişinin boyundan uzun olması, fıçı göğüs deformitesi, kifoskolyoz, platispondili ve ayrıca miyopi, koksa vara, skapula kareleşmesi ve genu varum/valgum deformiteleri görülebilir (5,6). Lomber omurga son plaklarında platispondili ve deve hörgücü şeklinde kabarıklık karakteristiktir (6,7,8). Bununla birlikte büyük eklemlerin epifizlerinde hafif düzleşme, pelvisin derin ve dar konfügurasyonu nedeniyle kalçalarda erken dejeneratif osteoartritik değişiklikler görülebilmektedir (9-11).

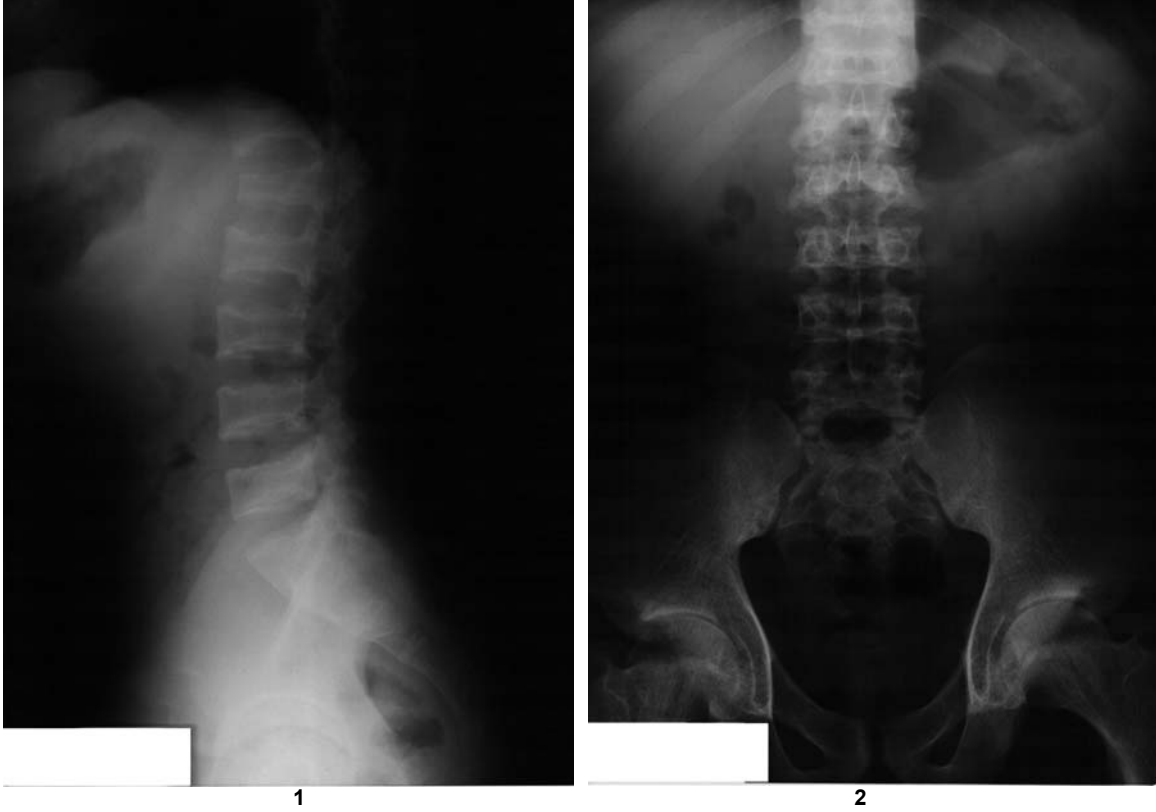
SED'lerin başlıca üç klinik formu vardır: 1-) SED konjenita, 2-) SED tarda (SEDT), 3-) Progresif artropati ile seyreden SED tarda (SEDT-PA) (12). SEDT genellikle X'e bağlı resesif geçiş göstermekte olup, spinal büyümede gecikme olması nedeniyle 5-10 yaşlarında fark edilir(11,13). Bu bozukluk X'e bağlı resesif geçiş gösterdiği için hemen daima erkekler etkilenmektedir (14). Hastalığın Xp22.12-p22.31 gen bölgesindeki SEDL proteini (veya SEDLIN) genindeki mutasyonlardan kaynaklandığı bildirilmiştir(8,15-19). Bu genin kıkırdak, iskelet kası, böbrek, fibroblast, lenfoblast ve vitroz humor ve pek çok dokuda eksprese edildiği bildirilmiştir(14,20). SEDL proteininin endoplazmik retikulumdan golgiye vesiküler transportta rol oynayan transport protein partikülünün (TRAPP) en önemli komponenti olduğu saptanmıştır (21). Kondrositlerin yüksek oranda ekstraselüler matriks molekülleri sentezlediği göz önüne alındığında bu taşıyıcı proteinin kıkırdaklar için ne kadar önemli olduğu açıktır. Ayrıca kıkırdakta en çok bulunan kollojen olan tip 2 kollojenin SED'lerin otozomal dominant geçiş gösteren formlarında (SED konjenita ve SEDT'nin otozomal dominant geçiş gösteren formu) mutasyona uğradığı bildirilmiştir(22). Tip 2 kollojenin vitroz humorunda önemli bir komponenti olması nedeni ile bu hastalarda iskelet sistemi bozukluklarına ilave olarak miyopi ve/veya retinal dekolman görülebilir.

SEDT-PA ile osteopeni ve osteoporoz birlikteliği (23-26) ve SEDT ile osteoporoz birlikteliği bildirilmiş-

tir (27). Biz de bu makalede bel ağrısı yakınması ile hastanemize müracaat eden ve ileri düzeyde osteopeni birlikteliği bulunan SEDT'li 22 yaşındaki erkek hastayı inceledik.

OLGU

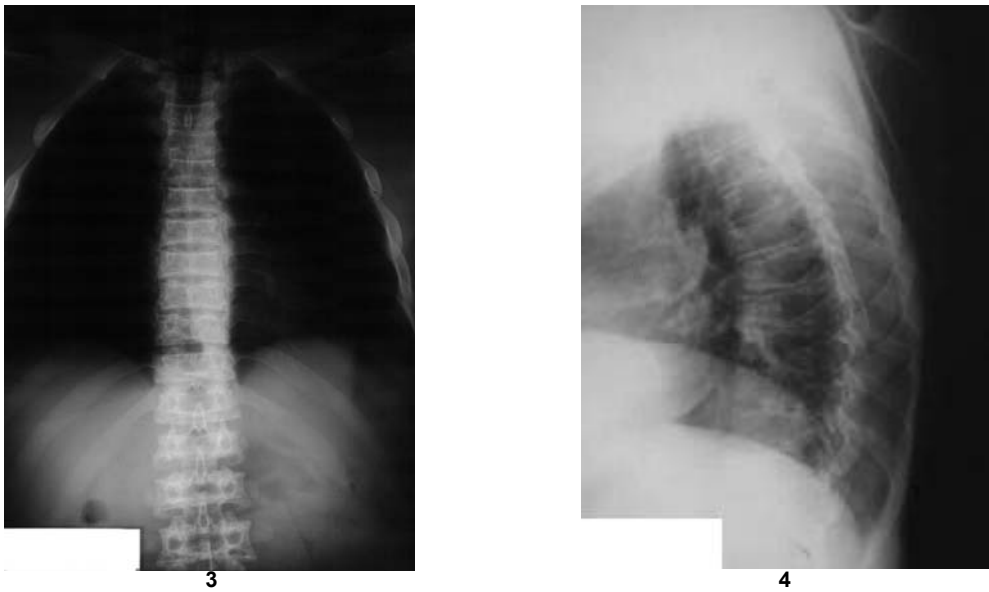
Belinde ağrı yakınmaları olan 22 yaşındaki erkek polikliniğimize müracaat etti. Ağrılarının ayakta durmakla ve yürümekle arttığını istirahat ile azaldığını belirtmekte idi. Anamnezinde travma hikayesi yoktu, üst solunum yolu, üriner sistem ve gastrointestinal sistem enfeksiyonu geçirmediğini ve eklemlerinde ağrı, kızamıklık ve ısı artışı olmadığını belirtmekteydi. Soy geçmişi sorgulandığında; anne, baba ve diğer kardeşlerinin sağlıklı olduğu, anne ile baba arasında akrabalık bulunmadığı ve ailedeki erkekler içinde en kısa boylu kişinin hastamız olduğu öğrenildi. Olgumuz yaşlarından ilkökul çağlarında kısa kalmaya başladığını belirtmekte idi. Olgumuzun kan basıncı: 110/80 mm/Hg, nabız 75/dakika idi. Lökomotor sistem dışındaki sistemlerin muayenesi normal idi. Hastanın boyu 158 cm. ve kulaç uzunluğu 162.5 cm. olarak ölçüldü. Boyun ve üst ekstremiteler muayenesi olağandı. Göğüs deformitesi yoktu. Bel hareketleri her yöne açık olup hareket sonu ağrılıydı. Düz bacak kaldırma, Laseque ve Faber Patrick testleri bilateral negatif idi. Paravertebral kaslarda orta düzeyde spazm saptandı. Üst ve alt ekstremiteler motor, duyu ve derin tendon refleksleri normal sınırlarda idi. Patolojik refleks saptanmadı. Her iki kalçanın hareketleri açık idi. Olguda lomber lordoz düzleşmiş olarak bulundu. Kas iskelet sistemine ait bir deformiteye rastlanılmadı. Laboratuvar incelemelerinde; hemogram, karaciğer, böbrek, tiroid ve paratiroid fonksiyonları ile ilgili biyokimyasal testleri ve idrar tetkikleri normal sınırlar içindeydi. Sedimentasyon 3 mm/saat, CRP, RF negatif olarak saptandı. Serum Alkalen fosfatı 235-284 U/l (referans:38-155 U/L) aralığında saptandı. Yapılan ALP İzoenzim çalışmasında bağırsak 1 %56.1 (referans 0-14) ve kemik %19.9 (referans 23-75) olarak saptandı. Tüm batın ultrasonografisi normal sınırlarda idi ve ileokolonoskopisinde ve ileum biyopsisinde kayda değer bulgular saptanmadı. Protein elektroforezi ve periferik yayma değerleri normal sınırlardaydı. Direk graflerinde tüm vertebralarda yaygın olarak yükseklik kayıpları ve ışın geçirgenliğinde artış izlendi (Şekil 1-4). DEXA incelemesinde, lomber vertebrada L1-L4 KMY= 0,822 gr/cm², T skoru= -2,4; femur boynu KMY=0,959 gr/cm², T skoru= -0,5; ön kol KMY=0,637 gr/cm², T skoru= -0,8 olarak saptandı. DEXA'da osteopenik değerler saptanması nedeniyle sekonder osteopeni nedenleri araştırıldı. Alkol, tütün ve kafein alışkanlıkları gibi



Şekil 1-2. Lumbosakral AP/L grafide tüm vertebra korpus yüksekliklerinde azalma ve platisspondili izlenmektedir..

risk faktörleri, glukokortikoid, loop diüretikleri, anti-konvülsanlar, heparin, l-tiroksin ve gonadotropin salgılatıcı hormon agonistlerini içeren ilaç kullanımı sorgulandı ve osteopeniye neden olabilecek bir husus saptan-

madı. Klinik ve biyokimyasal araştırmalar sonucunda osteopeniye nedeni olabilecek D vitamini yetersizliği, primer hiperparatiroidizm, hipogonadizm, glukokortikoid fazlalığı, tip I diyabet, yeme bozuklukları, malab-



Şekil 3-4. Torakal AP/L grafide tüm vertebra korpus yüksekliklerinde azalma ve platisspondili izlenmektedir.

Tablo-1
Epifizyal Displazi Ayırıcı Tanısındaki İpuçları

Karakteristikler	Perthes Hastalığı (31)	Epifizyal Displazi (32)	Spondiloepifizyal Displazi (33)	Psödoakondroplazi (34)	Mukopolisakkaridoz Tip 4 (34)
Boy İnsidans Kalıtım	> 150 cm 10/100.000 Multifaktöryel	> 150 cm 40/1.000.000 Otozomal dominant	100-150 cm 7-10/1.000.000 X'e bağlı resesif / otozomal dominant	100-115 cm 4/1.000.000 Otozomal dominant / otozomal resesif	100-130 cm 2/1.000.000 Otozomal resesif
Klinik özellikler • Tanı yaşı • Yürüyüş • Klinik bulgular	0-15 yaşlar sekerek yürüme kalça ağrısı, etkilenen kalçada ROM kısıtlılığı,	İnfanlarda paytak yürüyüş kalça ağrısı,etkilenen kalçada Rom kısıtlılığı	Konjenita: bebeklik çağında, Tarda: 5- 10 yaş Paytak yürüyüş, kalça ağrısı, etkilenen kalçada ROM kısıtlılığı ve fleksiyon kontraktürü, hiperlordoz, fıçı göğüs	2-3 yaş paytak yürüyüş eklem laksitesisi, genu valga, parmaklarda kısalık	Bebeklik çağında Paytak yürüyüş Hiperlordoz Güvercin göğsü, kifoskolyoz, boyun kısalığı
Sıklıkla eşlik eden hastalıklar	Sickle cell anemi, Talasemi, Morquio sendromu, Down sendromu, Akondroplazi Gaucher hastalığı	Tombul el ve ayak parmakaları	Katarakt, myopi, parsiyel sağırılık, club feet	Düz taban	Geniş ağız ve burun, hipertelorizm, parsiyel sağırılık
Radyolojik özellikler • Omurga Radyolojik özellikler • Proksimal femur	Çoğunlukla tek taraflı. Tutulum, evreye bağlı olarak fragmente, kistik, sklerotik, disloke femur başı, coxa manga ve parvada lateral kalsifikasyon	Bilateral simetrik bulgular, lateral kalsifikasyon görülmez, femur başı dislokasyonu görülmez, kemikleşmede bozukluk görülür	Platispondili, düz ve oval vertebra, dens hipoplazisi, atlantoaksiyel hipoplazi, torakolomber kifoz, kifoz	Femur başının irregüler kalsifikasyonu, coxa vara	Femur başının irregüler kalsifikasyonu, coxa valga
Radyolojik özellikler • Pelvis	Y epifizlerin horizontal pozisyonu Eklem aralığında açılma	Normal eklem aralığı, (kıkırdaklarda ayrışma görülmez) Muhtemel asetabulum tutulumu	Asetabulumun Y epifizinde displazi	Pubis kemiğinin irregüler ossifikasyonu	
Prognoz	Yaşa, subluksayona, ROM'a bağlı	Hafif formlarında: tedaviye ihtiyaç duymaz, ağır formlarında: erken artroz, omurgaya girişimsel operasyon	Erken artroz	Omurgaya girişimsel operasyon	

sorbsiyon, çölyak hastalığı, hiperkalsümi ve böbrek işlev bozukluğu gibi durumlar ekarte edildi.

Hastaya beline yönelik 20 seans TENS, bel ve karın kasları güçlendirme egzersizleri, parasetamol 500 mg 2x1, alendronat 70 mg 1x1/hafta, 1000 mg/gün kalsiyum-D vitamini tedavisi başlandı. Hastanın bu tedaviler sonrasında yakınmalarında kayda değer azalma oldu. Hastaya alendronat ve kalsiyum-D vitamini tedavisini bir yıl kullanması, ev egzersiz programına uyması ve lüzumu halinde analjezik alması önerilerek taburcu edildi.

TARTIŞMA

Epifizyal displaziler enkontral büyümedeki bozukluğa bağlı olarak kemiğin epifiz bölgesinin büyümesinin etkilendiği displazi türleridir. Epifizyal displaziler, multiple epifizyal displazi (MED) ve spondiloepifizyal displazi olarak iki başlık altında incelenebilir. MED'lerin kıkırdak oligometrik matriks proteinindeki bozukluğa bağlı olduğu (28) ve SED'lerin ise otozomal dominant geçiş gösteren formlarında tip 2 kollojen mutasyonuna bağlı olduğu (22), SEDT'nın X'e bağlı resesif kalıtım gösterenlerde ise SEDL proteini gen bölgesindeki

Xp22.12-p22.31 motasyonlara bağlı olduğu bildirilmiştir (8,15-19). Epifizyal displazilerin ayırıcı tanısında Perthes' hastalığı, psödoakondroplazi, mokupolisakkaridoz tip 4 (Morquio's sendromu) akılda tutulmalıdır. Anamnez, klinik muayene, görüntüleme yöntemleri ve özellikle enzim defektlerini ortaya koyacak biyokimyasal testleri ile ayırıcı tanıya gidilebilir. Ayırıcı tanıda yardımcı olabilecek ipuçları Tablo 1'de sunulmuştur.

SED nadir de olsa klinisyenlerin karşısına çıkabilmektedir. SED'de epifizlerin ortaya çıkmasındaki gecikmeye bağlı olarak gövde ve ekstremitelerde kısalığı, kulaç mesafesinin kişinin boyundan uzun olması, fiçı göğüs deformitesi, kifoskolyoz, platispondili ve ayrıca miyopi, koksa vara, skapula kareleşmesi ve genu varum/valgum deformiteleri görülebilir(5,6). Lomber omurga son plaklarında platispondili ve deve hörgücü şeklinde kabarıklık karakteristiktir(6,7,8). Bununla birlikte büyük eklemlerin epifizlerinde hafif düzleşme, pelvisin derin ve dar konfüğürasyonu nedeniyle kalçalarda erken dejeneratif osteoartritik değişiklikler görülebilmektedir (9-11). SED konjenita, SEDT, ve SEDT-PA olarak üç formu görülmektedir (12). Hem otozomal dominant hem de otozomal resesif kalıtım gösterebilen SED konjenita'da (29), klinik ve radyoloji genellikle yaşa bağımlı olup epifizlerin ortaya çıkmasındaki gecikmeye bağlı olarak hem ekstremitelerde hem de gövdede kısalık, ayrıca yarı damak, basık yüz, eklem kısıtlılıkları, kifoskolyoz, odontoid hipoplazi, miyopi, koksa vara ve valgum deformiteleri görülebilir(10,12). Olgumuzun ailesinde kısa boylu başka birey olmaması, ilkökul çağlarında yaşlılarından kısa kalmaya başlaması, boy kısalığı haricinde deformite olmaması ve gövdenin ekstremitelere göre relatif olarak kısa olması bizi SED konjenita formundan uzaklaştırdı. Yine ilkökul öncesi dönemde belirtileri görülmeye başlayan SEDT-PA da ise özellikle ellerde ve diğer eklemlerde şişlik, ağrı, sertlik ve kontraktür gelişimi görülebilmektedir. Kliniği romatoid artrite benzer fakat laboratuvar bulguları normaldir (10,30). Olgumuzun klinik ve radyolojik bulgularının bu forma uygun olmaması ve hastalık belirtilerinin görülme yaşının ilkökul çağları olması nedeni ile SEDT-PA formundan uzaklaştık.

SEDT-PA'lı hastalarda osteopeni veya osteoporoz birlikteliği bilinmektedir (23-26). Bununla birlikte Kurtuluş Ş. ve ark. osteoporoz birlikteliği olan SEDT'li bir olguyu rapor etmişlerdir (27). Biz de anamnez, fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ışığında SEDT'li olduğunu düşündüğümüz olgumuzun lomber vertebra DEXA ölçümlerinde ileri düzeyde osteopeni (T skorunu = -2,4) saptadık.

Sonuç olarak nadir görülen bir osteokondrodysplazi formu olan spondiloepifizyal displazi tarda çoğun-

lukla otozomal resesif kalıtım gösteren, bu nedenle hemen daima erkeklerde görülen, ilkökul çağlarında fark edilen, gövde ve boy kısalığına neden olan bir hastalıktır. Etkilenen bireyler daha ileri yaşlarda bel ağrısı yakınması ile hekime müracaat edebilirler. Beraberinde osteoporoz veya osteopeni görülebilir. Bu nedenle bel ve sırt ağrısı şikayetleri ile başvuran kısa boylu hastaları değerlendirirken SEDT akılda tutulmalıdır. Hastaya uygun egzersiz programı önerilmeli, yaşam tarzları düzenlenmeli, osteoporoz veya osteopeni varlığı saptanır- sa antirezorptif ilaç kullanımı önerilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Jay R. Shapiro, Heritable Disorders of Structural Proteins In: Kelley WN's Textbook of Rheumatology, 6th edition, Philadelphia, WB Saunders;2001:1454-1455.
2. William A. Horton , MD. Bone and Joint Dysplasia In: Primer on Rheumatic Diseases, 12th ed, Arthritis Foundation;2001:499-500.
3. Rubin P: Dynamic classification of bone dysplasia. Year Book Medical Publisher, Chicago, 1964:82.
4. Rimoin DL, Francomano CA, Giedion A. International nomenclature and classification of osteochondrodysplasia, Am J Med Genet 1998;79:376-82.
5. Harper PS, Jenkins P, Lawrence KM. 1973 spondylo-epiphyseal dysplasia tarda: a report of four cases in two families. Br J Radiol. 46:676-84.
6. Icton J A, Horne G. Spondylo-epiphyseal dysplasia tarda. The X-linked variety in three brothers. J Bone Joint Surg (Br) 1986;68: 616-9.
7. Bayram KB, Gürkan A, Çoban H, Şahin E, Uluç E, Koçyiğit H. Spondiloepifizyal Displazi Tarda: Bir Olgu Sunumu. Ege Fiz Tıp Reh Der 2001;7:135-39.
8. Whyte M P, Gottesman G S, Eddy M C, McAlister W H. X-linked recessive spondyloepiphyseal dysplasia tarda. Clinical and radiographic evolution in a 6-generation kindred and review of the literature. Medicine (Baltimore) 1999;78:9-25.
9. Edeiken J, Hodes PJ. Spondyloepiphyseal Dysplasias. In: Edeiken J, eds. Roentgen Diagnosis of Diseases of Bone. Baltimore: The Williams & Wilkins Company, 1975: 128-138.
10. Mc Alister WH. Osteochondrodysplasias and other skeletal dysplasias. In: Resnick D, Niwayama G, eds. Diagnosis of Bone and Joint Disorders. Philadelphia: WB Saunders, 1988:3442-3515.
11. Fiedler J, Frances AM, Le Merrer M et al. X-linked spondyloepiphyseal dysplasia tarda: molecular cause of a heritable platyspondyly. Spine 2003;28:478-82.
12. Lateur ML. Bone and Joint Dysplasias. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. Rheumatology. London: Mosby-Year Book Europe Limited, 1994;7:1-10.
13. Taybi H, Lachman RS: Radiology of syndromes, metabolic disorders, and skeletal dysplasias, 4th ed. St. Louis: Mosby-Year Book Inc., 1996.
14. Christie PT, Curley A, Nesbit MA, Chapman C, Genet S, Harper PS, Keeling SL, Wilkie AO, Winter RM, Thakker RV. Mutational analysis in X-linked spondyloepiphyseal dysplasia tarda. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:3233-6.

15. Gedeon A K, Colley A, Jamieson R, Thompson E M, Rogers J, Silience D, Tiller G E, Mulley J C, Gecz J. Identification of the gene (SEDL) causing X-linked spondyloepiphyseal dysplasia tarda. *Nat Genet* 1999;22:400-4.
16. Mumm S, Christie P T, Finnegan P, Jones J, Dixon P H, Pannett A A, Harding B, Gottesman G S, Thakker R V, Whyte M P. A five-base pair deletion in the sedlin gene causes spondyloepiphyseal dysplasia tarda in a six-generation Arkansas kindred. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3343-7.
17. Mumm S, Zhang X, Vacca M, DeSposito M, Whyte M P. The sedlin gene for spondyloepiphyseal dysplasia tarda escapes X-inactivation and contains a non-canonical splice site. *Gene* 2001;273:285-93.
18. Gedeon A K, Tiller G E, Le Merrer M, Heuertz S, Tranebjaerg L, Chitayat D, Robertson S, Glass I A, Savarirayan R, Cole W G, Rimoin D L, Kousseff B G, Ohashi H, Zabel B, Munnich A, Gecz J, Mulley J C. The molecular basis of X-linked spondyloepiphyseal dysplasia tarda. *Am J Hum Genet* 2001;68:1386-97.
19. Grunebaum E, Arpaia E, MacKenzie J J, Fitzpatrick J, Ray P N, Roifman C M. A missense mutation in the SEDL gene results in delayed onset of X-linked spondyloepiphyseal dysplasia in a large pedigree. *J Med Genet* 2001;38:409-11.
20. Gecz J, Hillman M A, Gedeon A K, Cox T C, Baker E, Mulley J C. Gene structure and expression study of the SEDL gene for spondyloepiphyseal dysplasia tarda. *Genomics* 2000;69:242-51.
21. Sacher M, and Ferro-Novick S. Purification of TRAPP from *Saccharomyces cerevisiae* and identification of its mammalian counterpart. *Methods Enzymol.* 2001;329:234-41.
22. Spranger J, Winterpacht A, Zabel B. The type II collagenopathies: a spectrum of chondrodysplasias. *Eur J Pediatr* 1994;153:56-65.
23. Kaptanoğlu E, Perçin F, Perçin S et al. Spondyloepiphyseal dysplasia tarda with progressive arthropathy. *Turk J Pediatr* 2004;46:380-3.
24. Ehl S, Uhl M, Berner R et al. Clinical, radiographic and genetic diagnosis of progressive pseudorheumatoid dysplasia in a patient with severe polyarthropathy. *Rheumatol Int* 2004;24:53-6.
25. Cogulu O, Ozkinay F, Ozkinay C et al. Progressive pseudorheumatoid arthropathy of childhood. *Indian J Pediatr* 1999;66:455-60.
26. Rasore-Quartino A, Camera A, Camera G. Spondyloepiphyseal dysplasia tarda with progressive arthropathy: description of a patient whose mother showed minimal features of the disease. *Pathologica* 1993;85:225-31.
27. Kurtulmuş Ş, Bayram KB, Koçyiğit H, Avcı SK, Turan YD, Gürkan A. Spondyloepifizyal Displazi Tarda ve Osteoporoz: Bir Olgu Sunumu. *Osteoporoz Dünyasından* 2006;12:18-21.
28. Briggs MD, Chapman KL. Pseudoachondroplasia and multiple epiphyseal dysplasia: Mutation review, molecular interactions, and genotype to phenotype correlations. *Hum Mutat* 2002;19:465-478.
29. Wynne-Davies R, Hall C. Two clinical variants of spondyloepiphyseal dysplasia congenita. *J Bone Joint Surg Br* 1982;64:435-41.
30. El-Shanti HE, Omari HZ, Qubain HI. Progressive pseudorheumatoid dysplasia: report of a family and review. *J Med Genet* 1997;34:559-63.
31. Legg AT: An obscure affection of the hip joint. *Boston Med Surg J* 1910;162:202-210.
32. Meyer J: Dysplasia epiphysealis capitis femoris: A clinical-radiological syndrome and its relationship to Legg-Calvé-Perthes disease. *Acta Orthop Scand* 1964;34:183-197.
33. Wynne-Davies R, Gormley J: The prevalence of skeletal dysplasias. *J Bone Joint Surg* 1985;133-137.
34. Hesse B, Kohler G. Does it always have to be Perthes' disease? What is epiphyseal dysplasia? *Clin Orthop Relat Res.* 2003:219-27.