Robinow Sendromu: Klinik ve Moleküler Özellikleri

Robinow Syndrome: Clinical and Molecular Characteristics

E. Ferda PERÇİN[a]

[a]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Genetik ABD,
Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi/*Correspondence:*
E. Ferda PERÇİN
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Genetik ABD,
Ankara, Türkiye
ferdaep@yahoo.com

ÖZET Robinow sendromu (RS), hem otozomal dominant hemde otozomal resesif geçiş gösterdiği bilinen nadir bir iskelet displazisi sendromudur. Her iki formda da şiddeti değişken olmakla birlikte, fenotipler çok benzerdir. Sendromun tipik bulguları kısa boy, makrosefali, karakteristik yüz ve iskelet anomalilerini içerir. Bugüne kadar yapılan çalışmalar ile beş genin patojenik varyantlarının RS neden olabileceği gösterilmiştir. ROR2 ve NXN genlerinin bialelik varyantları sendromun resesif formları (RRS) ile ilişkilidir. WNT5A, DVL1 ve DVL3'teki heterozigot patojenik varyantların ise dominant formların (DRS) etiyolojisinde rol oynadığı saptanmıştır. RS'lu bir hastada WNT5A'da bialelik fonksiyon kaybı (LoF) varyantı olduğu da bildirilmiştir. Bunlara ek olarak, otozomal dominant Omodysplasia tip 2'ye neden olan FZD2 genindeki heterozigot patojenik varyantların DRS'dan sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür. Yukarıda bahsedilen RS ile ilişkili genler ve bu genlerin kodladığı proteinler, WNT/düzlemsel hücre polarite sinyal (PCP) yolağında rol oynarlar.

Anahtar Kelimeler: Robinow sendromu; kısa boy; mezomeli; wnt sinyal yolağı

ABSTRACT Robinow syndrome (RS) is a rare skeletal dysplasia syndrome known to demonstrate both autosomal dominant and autosomal recessive inheritance. While there is a wide range of severity in both form, the phenotypes are very similar. Typical manifestations include short stature, macrocephaly, characteristic facies, and skeletal anomalies. Studies have identified five genes in which pathogenic variants can cause RS. Biallelic variants of the ROR2 and NXN genes are associated with recessive forms of the syndrome (RRS). Heterozygous pathogenic variants in WNT5A, DVL1, and DVL3 have been identified as causative for the dominant forms (DRS). Biallelic loss of function (LoF) variant in WNT5A has also been reported in a patient with RS. In addition, it has been suggested that heterozygous pathogenic variants in the FZD2 gene, which causes autosomal dominant Omodysplasia type 2, may be responsible for DRS. The above-mentioned RS-related genes and the proteins encoded by these genes are involved in the WNT/planar cell polarity signaling (PCP) pathway.

Keywords: Robinow syndrome; short stature; mesomelia; wnt signaling pathway

Robinow sendromu (RS) ilk olarak 1969'da Dr. Meinhard Robinow ve ark. tarafından kısa boy, ekstremite kısalığı ve ambigouos genitalya bulgularının dominant olarak kalıtıldığı bir ailede tanımlanmıştır. Sendromun resesif formunda, karakteristik bulgulara hemivertebranın eşlik ettiği Wadlington ve ark. (1973) tarafından bildirilmiştir.[1] Klinik bulgularının çok karakteristik olması nedeni ile moleküler tanı ile ilgili gelişmeler oluncaya kadar değişik ülkelerden her iki kalıtım modeline uyan olgular bildirilmeye devam etmiştir. Türkiye'de ilk olgular tanımlanmadan önce de Türkiye kökenli olgular literatürde yer almıştır.[2,3] Türkiye'den geniş hasta serileri olan Dr. Balcı ve ark.nın RS'lu olguları literatüre kazandırmaları ile nadir görülen bir hastalık için Türkiye'deki olgu sayılarının sıklığı dikkat çekmiştir.[4-7] Bu nedenle bazı makale başlıklarında "Türkiye'de Robinow sendromu sıklığı rölatif olarak yüksek midir?" ibaresi yer almıştır.[8] Hastalığın moleküler etiyolojisinin aydınlatılmasında ve sonrasında hastalıkla

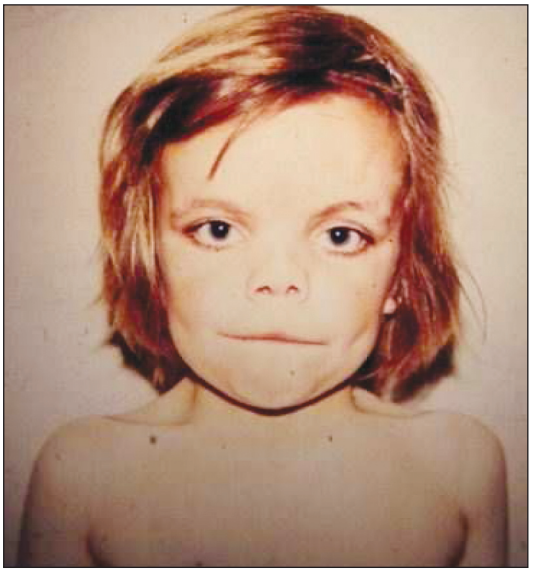
KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:
Perçin EF. Robinow sendromu: Klinik ve moleküler özellikleri. Semerci Gündüz CN, editör. Genetik ve Dismorfoloji-"Balcı Sendromu". 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. p.15-23.

ilişkili yeni genlerin bulunmasında yine Türkiye orijinli yeni olgular araştırmalarda yer almaya devam etmiştir.[9-13] Gelişen moleküler teknikler hastalığın lokus heterojenitesi gösterdiğini ve etiyolojik nedenleri aydınlatılmış iki resesif [RRS1 (MIM ≠263310, *ROR2* ilişkili) ve RRS2 (MIM ≠618529, NXN ilişkili)] ve 3 dominant [DRS1 (MIM ≠180700, *WNT5A* ilişkili), DRS2 (MIM ≠616331, *DVL1* ilişkili) ve DRS3 (MIM ≠616894, *DVL3* ilişkili)] formunun olduğunu göstermiştir.[14-16] Kesin prevalansı bilinmemektedir, ancak günümüze kadar literatürde yaklaşık 250 kadar olgu bildirilmiştir.

KLİNİK BULGULAR

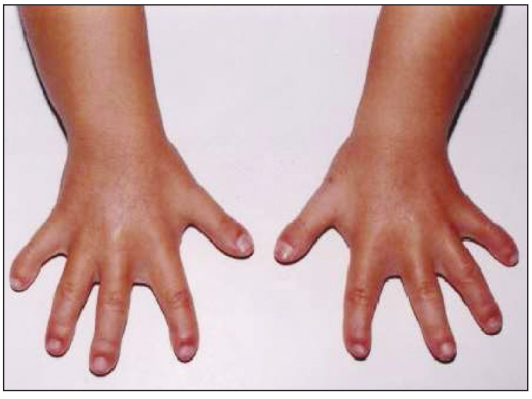
Hastalığın hem resesif (RRS1 ve RRS2) hem de dominant (DRS1, DRS2 ve DRS3) formlarında, ağırlıklarında farklılıklar olmakla birlikte klinik bulgular oldukça benzerdir. Ortak karakteristik klinik bulgular özellikle; kısa yapı, makrosefali, karakteristik yüz özelliği, ekstremite ve vertebrayı içeren iskelet anomalileri ve genitoüriner sistem anomalilerini içermektedir (Resim 1). Kardiyovasküler anomaliler, gelişme geriliği ve entelektüel yetersizlik ile cilt ve tırnak bulguları da daha az sıklıkta karşılaşılmakla birlikte sendromun bulguları arasında tanımlanmıştır.[9-13]

RESİM 1: Robinow sendrom'lu olgunun genel görünüşü. Karakteristik yüz özellikleri, boy kısalığı ve akromezomelik kısalık.



RESİM 2: Robinow sendrom'lu olgunun kararkteristik yüz bulguları. Hipertelorizm, geniş palpebral aralık, belirgin gözler, kısa ve basık burun, anteverte nostril, uzun filtrum, trianguler ağız yapısı.

Boy kısalığı neredeyse her zaman doğumda mevcuttur ve yetişkinliğe kadar devam eder. Kısalık detaylı fetal ultrasonografi ile doğum öncesinde de tespit edilebilir. RRS olgularında boy kısalığı daha belirgindir (≤-2 SD). DRS da boy kısalığının şiddeti görece daha az olup, özellikle DRS2'de boyu normalin alt sınırında olan olgular tanımlanmıştır.[15-17] Belirgin alın, hipertelorizm, belirgin (propitotik) gözler, geniş palpebral aralık, orta yüz hipoplazisi, kısa ve basık burun köprüsü, anteverte nostril, uzun filtrum, büyük ve trianguler ağız, yanlış yerleşimli karışık dişler ve diş eti hipertrofisini içeren dismorfik yüz bulguları hastaların kolayca tanı almasını sağlayabilecek kadar karakteristiktir (Resim 2). Ayrıca büyük dil, bifid dil, yarık dudak/damak, uvula yokluğu, aşağı yerleşimli kulaklar sıklıkla tanımlanan yüz bulguları arasında yer almaktadır. İşitme kaybı sadece DRS2 ve DRS3'lü olgularda bildirilmiştir .[14-16,18] Yüz bulguları kadar sendromun karakteristik bir başka özelliği olan mezomelik veya akromezomelik kısalıkta, önkolların bacaklardan daha çok etkilendiği görülmektedir. Diğer ekstremite anomalileri arasında; rizomeli, mikromeli, radius başı dislokasyonu, Madelung deformitesi ve genu valgum yer almaktadır. Ellerdeki en yaygın iki bulgu brakidaktili ve geniş başparmaklar olup tüm genetik varyantlarda bildirilmiştir (Resim 3). Bunlara ek olarak, klinodaktili, kamptodaktili, hipoplastik/eksik falankslar, bifid/duplike distal falankslar, falanks/karpal



RESİM 3: Robinow sendrom'lu olgunun brakidaktili ve klinodaktili bulgusu.

kemiklerin füzyonu ve distrofik tırnaklar gibi bulgular görülebilmektedir.[14-16,19] Ayakta da büyük başparmaklar, brakidaktili ve başparmak dupkilasyonu tanımlanmıştır. Türkiye'den bildirilen olgularda görülen ektrodaktili, sendromun bulguları arasında yerini almıştır.[4,5] İskelet anomalilerinin önemli bir komponenti olan vertebral anomaliler özellikle resesif formda (RRS1) tanımlanmış olup; torasik hemivertebra, vertebral füzyon, skolyoz ve kostaların füzyonu dikkat çekici bulgulardır. Ancak DRS1 ve DRS3'de de skolyoz ve kifoz saptanmıştır. Özellikle RRS'da, bu anomalinin ağırlığına bağlı olarak, postural ve respiratuar komplikasyonlara yol açabileceği akılda bulundurulmalıdır. Kemik yaşı geriliği her iki formda da tanımlanmış olmakla birlikte osteoskleroz şimdiye kadar sadece DRS2'de bildirilmiştir.[11, 14-16]

Çok az sayıda olgunun tanımlandığı RRS2 dışında, sendromun tüm diğer formlarında genital anomali bildirilmiştir. Erkeklerde küçük penis, kriptoorşidizm, artmış penopubik gap, penil transpozisyon ve inguinal herni, kızlarda ise; küçük klitoris, liabia minora ve küçük labia majora en sık tanımlanan bulgulardır.[14-16,20] Endokrin incelemeler genellikle normal olmakla birlikte düşük bazal serum testosteron konsantrasyonu ve stimulasyona düşük yanıt bildirilmiştir. Gerektiğinde kriptoorşidizm ve skrotal transpozisyonu olan erkekler için cerrahi, gerektiğinde de mikropenis tedavisi için hormon tedavisi uygulaması önerilmektedir. Her iki cinsiyette de puberte ve fertilite normaldir. Hasta kadın olgularda gebelik genellikle komplikasyonsuz olmakla birlikte, hasta fetüse özellikle sefalopelvik uyumsuzluk nedeni ile sezeryan uygulanması gerekebileceği akılda tutulmalıdır.[14-16] Renal duplikasyon, kistik renal displazi ve hidronefroz sadece olgu sayısının diğerlerine göre daha fazla olduğu RRS1 ve DRS1 de tanımlanmış bulgular arasında yer almaktadır.[14-16] Daha nadir görülen bulgular arasında yer alan; sağ ventriküler çıkış obstrüksüyonu, biküspid aortik valv ve çıkan aortanın dilatasyonu gibi kardiyovasküler anomaliler DRS2 dışında sendromun tüm formlarında saptanmış olup, hipoplastik sol kalp, pulmoner atrezi, ventriküler septal defekti içeren en ağır bulgular ise DRS3'de gözlenmiştir. Yaşamın ilk yıllarında bu sendromdaki başlıca ölüm nedeni olabileceği için doğumda kalp anomalilerini taramak önemlidir.[11,12,14-16] RS'lu olgularda %10-20 oranında gelişme geriliği ve entelektüel yetersizlik olduğu bilinmektedir. Bunlara ek olarak RRS2 de konuşma gecikmesi tanımlanmıştır.[14] Sendromun OMIM katoloğunda yer alan tüm tiplerinde tanımlanmış olan klinik bulgular karşılaştırmalı olarak Tablo 1'de verilmiştir.[14]

Sendromun görece sık görülen formları (RRS1 ve DRS1) ile karşılaştırıldığında, yakın bir zamanda tanımlanmış olan RRS2, DRS2 ve DRS3'de bazı bulguların olmaması; ilgili gen ve varyasyon ile ilişkili olabileceği gibi, henüz net bir değerlendirme yapmak için yeterli sayıda olgunun bildirilmemiş olmasından da kaynaklanabilir. Genotip fenotip ilişkisi açısından, geniş hasta serilerini içeren bir çalışma bulunmamasının yanı sıra bazı formlarda hasta sayısının çok sınırlı olması, şu an için kesin veriler elde edilmesini sağlayabilecek bir analizi çok mümkün kılmamaktadır. Bugüne kadar yapılmış çalışmalardan elde edilen en ortak gözlemler; vertebra anomalisinin resesif formda daha sık ve ağır olması, dominant formda ise boy kısalığının çok belirgin olmadığı ve diş bulgularının daha ağır olduğu yönünde olmuştur.[15-17]

MOLEKÜLER ÖZELLİKLER

RS'nun etiyolojisinde rol alan genleri belirleme girişimlerindeki ilk olumlu gelişme Afzal ve ark.nın homozigotluk haritalama stratejisi kullanarak RRS'dan sorumlu ilk genin 9q22'ye 4cM aralıkta lokalize olduğunu saptamaları oldu.[21] Eş zamanlı olarak, faredeki *Ror2*'nin homozigot nakavt (knock-out) modelinin, esas olarak endokondral ossifikasyona uğrayan tüm kemikleri etkilerken, intramembranöz ossifikasyona giren kemikleri etkilemediği görüldü. Kısa yapı, kısa ve deforme olmuş ekstremiteler, brakidaktili, kısa kuyruk, kostovertebral segmentasyon defektleri, maksiller ve mandibular hipoplazi/malformasyonlar (yarık damak) ve konjenital kalp anomalileri (ventriküler septal defekt) saptandı. Heterozigot fareler ise normal bir fenotip göstermekteydi.[22] Tüm bu bulgular insanlarda tanımlanan RS'a oldukça benzeyen özelliklerdi. Derginin aynı sayısında, *ROR2* geninde saptanan dominant mutasyonların, distal falanksların ve tırnakların hipoplazi/aplazisi ile karakterize Brakidaktili tip B1'den sorumlu olduğu da bildirildi.[23] Aynı dönemde birbirini destekleyen bu bulguların ortaya çıkması, daha önce bağlantı saptanmış olan bölgede

TABLO 1: Otozomal dominant ve resesif Robinow sendromlarının klinik bulguları.[14]

OMIM numarası	≠263310 **Otozomal Resessif Robinow Sendromu 1 (RRS1)**	≠618529 **Otozomal Resessif Robinow Sendromu 2 (RRS2)**	≠180700 **Otozomal Dominant Robinow Sendromu 1 (DRS1)**	≠616331 **Otozomal Dominant Robinow Sendromu 2 (DRS2)**	≠616894 **Otozomal Dominant Robinow Sendromu 3 (DRS3)**
Sorumlu gen	ROR2	NXN	WNT5A	DVL1	DVL3
Kalıtım modeli	Otozomal resesif	Otozomal resesif	Otozomal dominant	Otozomal dominant	Otozomal dominant
Büyüme	**Boy** Kısa yapı (prenatal başlangıçlı) (%97)	**Boy** Kısa yapı (postnatal başlangıçlı)	**Boy** Kısa yapı (postnatal başlangıçlı) (%81)	**Boy** Kısa yapı*	**Boy** Kısa yapı
Baş-Boyun	**Baş** Makrosefali (%26) Büyük ön fontanel Fontanel kapanmasında gecikme	**Baş** Rölatif makrosefali	**Baş** Makrosefali (%64)	**Baş** Makrosefali Büyük ön fontanel	**Baş** Makrosefali*
	Yüz Frontal belirginleşme (%78) Ortayüz hipoplazisi (%94) Uzun filtrum (%39) Mikrognati (%68) Retrognati (%37) Düz yüz profili	**Yüz** Frontal belirginleşme Yüksek alın Ortayüz hipoplazisi Uzun filtrum Mikrognati	**Yüz** Frontal belirginleşme (%79) Ortayüz hipoplazisi (%81) Uzun filtrum (%65) Mikrognati (%57) Retrognati (%44)	**Yüz** Frontal belirginleşme Yüksek alın Ortayüz hipoplazisi Uzun filtrum Mikrognati* Düz yüz profili	**Yüz** Frontal belirginleşme* Ortayüz hipoplazisi Uzun filtrum Mikrognati
	Kulaklar Aşağı yerleşimli kulaklar (%45) Arkaya düşük kulaklar	**Kulaklar** Arkaya düşük kulaklar Aşağı yerleşimli kulaklar Dismorfik heliksler	**Kulaklar** Aşağı yerleşimli kulaklar (%28) arkaya düşük kulaklar	**Kulaklar** İleti tipi işitme kaybı* Sensörinöral işitme kaybı* Anormal kulak şekli*	**Kulaklar** Aşağı yerleşimli kulaklar* İşitme kaybı* Anormal kulak pozisyonu*
	Gözler Hipertelorizm (%100) Belirgin gözler (%14) Geniş palpebral fissürler (%34) Downslanting palpebral fissürler Uzun kirpikler (%59)	**Gözler** Hipertelorizm Belirgin gözler Uzun kirpikler	**Gözler** Hipertelorizm (%100) Geniş palpebral fissürler (%50) Upslanting palpebral fissürler (%37)	**Gözler** Hipertelorizm Belirgin gözler Belirgin gözler (%37) Uzun kirpikler (%54)	**Gözler** Hipertelorizm* Belirgin gözler* Geniş palpebral fissürler* Epikantus (%39) Upslanting palpebral fissürler Epikantus* Uzun kirpikler* Mavi sklera*
	Burun Kısa, yukarı kalkık burun (%95) Geniş burun köprüsü (%95) Basık burun köprüsü (%49) Anteverte burun delikleri (%96)	**Burun** Kısa burun Geniş burun köprüsü Geniş burun ucu Anteverte burun delikleri	**Burun** Kısa, yukarı kalkık burun (%83) Geniş burun köprüsü (%97) Basık burun köprüsü (%78) Anteverte burun delikleri (%96)	**Burun** Kısa burun Geniş basık burun köprüsü Anteverte burun delikleri	**Burun** Kısa burun Geniş burun köprüsü Basık burun köprüsü Anteverte burun delikleri
	Ağız Aşağı dönük ağız kenarları (%95) Trianguler ağız (%86) İnce üst dudak (%29) Diş eti hipertrofisi (%71) Büyük dil Bifid dil (%59) Uvula yokluğu	**Ağız** Trianguler ağız Çentikli üst dudak Dişeti hipertrofisi Yarık dudak ve damak Uvula yokluğu	**Ağız** "Aşağı dönük ağız kenarları (%63) Trianguler ağız (%65) İnce üst dudak (%50) Diş eti hipertrofisi (%36) Büyük dil	**Ağız** Trianguler ağız İnce üst dudak Dişeti hipertrofisi Bifid dil (%39) Dar damak (%46) Yüksek damak (%52) Kısa damak/ Düz damak Yarık dudak/damak (%35) Anormal uvula (%89)	**Ağız** Aşağı dönük ağız kenarları Diş eti hipertrofisi Bilobe dil Yarık damak Yarık dudak * *devamı→*
	Dişler Karışık dişler (%94) Sekonder dişlerin çıkışında gecikme	**Dişler** Diş anomalileri	**Dişler** Karışık dişler (%49) Gecikmiş diş çıkışı	**Dişler** Diş anomalileri Maloklüzyon Karışık dişler	**Dişler** Eksik dişler* Maloklüzyon*
	Boyun Kısa boyun (%31)		**Boyun** Kısa boyun (%29)		**Boyun** Kısa boyun* Yele boyun*

TABLO 1: Otozomal dominant ve resesif Robinow sendromlarının klinik bulguları.[14] (*devamı*)

OMIM numarası	**≠263310** **Otozomal Resessif** **Robinow Sendromu 1** **(RRS1)**	**≠618529** **Otozomal Resessif** **Robinow Sendromu 2** **(RRS2)**	**≠180700** **Otozomal Dominant** **Robinow Sendromu 1** **(DRS1)**	**≠616331** **Otozomal Dominant** **Robinow Sendromu 2** **(DRS2)**	**≠616894** **Otozomal Dominant** **Robinow Sendromu 3** **(DRS3)**
Kardiyovasküler	**Kalp** Sağ ventriküerl çıkış obstrüksiyonu	**Kalp** Biküspid aortik valv Çıkan aortanın dilatasyonu Aberran sağ koroner arter	**Kalp** Sağ ventriküerl çıkış obstrüksiyonu		**Kalp** Ventriküler septal defekt Patent foramen ovale Pulmoner atrezi Hipoplastik sağ kalp Triküspid regürjitasyonu Patent duktus arteriozus
Genitoüriner	***Genital (erkek)*** Küçük penis (%100) İnguinal herni (%21) Kriptoorşidizm (%67) ***Genital (kadın)*** Küçük klitoris (%80) Küçük labia minora (%81) Küçük labia majora (%40) ***Böbrekler*** Renal duplikasyon (%10) Hidronefroz		***Genital (erkek)*** Küçük penis (%84) İnguinal herni (%17) Kriptoorşidizm (%72) ***Genital (kadın)*** Küçük klitoris (%46) Küçük labia minora (%50) Küçük labia majora (%35) ***Böbrekler*** Renal anomaliler Renal duplikasyon (%27) Hidronefroz	***Genital (erkek)*** Küçük penis Kriptoorşidizm	***Genital (erkek)*** Gömülü penis Kriptoorşidizm
İskelet	Gecikmiş kemik yaşı ***Vertebra*** Skolyoz (%77) Torasik hemivertebra (%98) Füzyone vertebra Torakolomber skolyoz Hipoplastik sakrum ***Ekstremiteler*** Mezomeli (%100) Sınırlı dirsek supinasyonu (%37) ***Eller*** Küçük eller (%84) Brakidaktili (%91) Klinodaktili (%88) Geniş başparmaklar (%30) Brakimezofalanjizm V Hipoplastik ya da eksik falankslar Hipoplastik ya da eksik metakarpaller	***Ekstremiteler*** Mezomeli Rizomeli (%35) ***Eller*** Brakidaktili Klinodaktili Kamptodaktili Geniş başparmaklar Fetal finger padler Bifid terminal falankslar	Gecikmiş kemik yaşı ***Ekstremiteler*** Mezomeli (%80) Rizomeli* ***Eller*** Küçük eller (%62) Brakidaktili (%81) Klinodaktili (%70) Geniş başparmaklar (%36) Brakimezofalanjizm V	Osteosklerozis* Kalınlaşmış kalvarya* ***Ekstremiteler*** Mezomeli* ***Eller*** Brakidaktili Klinodaktili Geniş başparmaklar Hipoplastik distal falankslar	 **Vertebra** Skolyoz* Kifoz* ***Ekstremiteler*** Mezomeli ***Eller*** Brakidaktili Klinodaktili Hipoplastik falankslar* Geniş başparmaklar*
OMIM numarası	**≠263310** **Otozomal Resessif** **Robinow Sendromu 1** **(RRS1)**	**≠618529** **Otozomal Resessif** **Robinow Sendromu 2** **(RRS2)**	**≠180700** **Otozomal Dominant** **Robinow Sendromu 1** **(DRS1)**	**≠616331** **Otozomal Dominant** **Robinow Sendromu 2** **(DRS2)**	**≠616894** **Otozomal Dominant** **Robinow Sendromu 3** **(DRS3)**
	Ayaklar Geniş parmaklar (%24) Bifid terminal falankslar	***Ayaklar*** Geniş ayak başparmağı Fetal ayak parmak padleri	***Ayaklar*** Geniş parmaklar (%33) Bifid terminal falankslar	***Ayaklar*** Brakidaktili Geniş ayak başparmağı Hipoplastik distal falankslar	***Ayaklar*** Geniş ayak başparmağı*
Deri ve tırnaklar	Nevus flammeus Tırnak displazisi (%35)		Nevus flammeus Tırnak displazisi (%22)		
Nörolojik	Gelişme geriliği Entelektüel yetersizlik (%18)	Gelişme geriliği Konuşma gecikmesi	Gelişme geriliği (%20) Entelektüel yetersizlik (%20)		
Moleküler nedeni	Receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 2 (ROR2, 602337.0004) geni mutasyonları	Nucleoredoxin (NXN, 612895.0001) geni mutasyonlar	Wingless-type MMTV integration site family, member 5A (WNT5A, 164975.0001) geni mutasyonları	Dishevelled segment polarity protein 1 (DVL1, 601365.0001) geni mutasyonları	Dishevelled-3 (DVL3, 601368.0001) geni mutasyonları

Tablo 1 OMIM'den (Clinical synopsis) yararlanılarak hazırlanmıştır.[14] *Bazı hastalarda.

(9q22) yer alan ve hayvan modelinde de benzer bir fenotipten sorumlu olan *ROR2* geninin aday gen yaklaşımı ile incelenmesini sağladı. İki bağımsız grup tarafından yapılan araştırma RRS olan bireylerde *ROR2* geninde (Related orphan receptor 2) bialelik patojenik varyantların fenotipten sorumlu olduğunu gösterdi. Olguların ebeveynlerinin ise normal olduğu belirtildi.[9,10] *ROR2* geni, tarafından kodlanan protein (ROR2), hücre yüzeyi reseptörlerinin ROR alt ailesine ait olan bir tirozin-protein kinaz transmembran reseptörüdür. Normal kemik büyümesi için gerekli olan ROR2, protein-protein etkileşimlerinden sorumlu hücre dışı bir kısma ve ilgili sinyal yollarını düzenleyen katalitik kinaz aktivitesinden sorumlu hücre içi bir kısma sahiptir.[15] Yapılan çalışmalar ile Brakidaktili tip B1'de *ROR2*'deki heterozigot varyantların fonksiyon kazanımı ile ilişkili olduğu, RRS'da *ROR2*'deki homozigot varyantların ise fonksiyon kaybına neden olduğu ve ikisinin alelik hastalıklar olduğu saptanmıştır.[9,10,17] Schwabe ve ark. Türkiye orijinli geniş bir Barkidaktili tip B1 ailesinde; heterozigot olan bireyler tamamen Brakidaktili tip B1 fenotipi ile uyumlu iken, ROR2'nin tirozin kinaz domanininin kaybına yol açan homozigot mutasyonlu bir olgunun, RS çok benzer bir klinik tablo sergilediğini ve RRS1 için heterozigotların Brakidaktili tip B1 ile uyumlu bulgular da gösterebileceğini bildirdiler.[15,24]

Bağımsız çalışmalar ile Ror2-/- ve Wnt5a-/- farelerin oldukça benzer fenotiplere yol açtığının gösterilmesinden yola çıkan Oishi ve ark. bu durumun; Ror2 ve Wnt5a'nın olası ilişkisini işaret edebileceğini düşünerek yaptıkları araştırmada, Wnt5a ve Ror2 arasında fiziksel ve fonksiyonel bir ilişki olduğunu ortaya koydular.[25] Ror2'nin kanonik olmayan Wnt5A/JNK sinyal yolağına dahil olduğunun gösterilmiş olması bu konuda önemli bir açılımdı. Bu veriler, Person ve ark. tarafından *WNT5A*'da biri Dr.Robinow tarafından tanımlanan orijinal ailede ve diğeri aynı sendromlu Hollandalı bir hastada bulunan, iki yanlış anlamlı değişikliğin ortaya çıkarılmasına öncülük etti.[26] Böylece ilk tanımlandığı 1969 yılından, 41 yıl sonra DRS'nun moleküler etyolojisi aydınlatılmış oldu. Bu sonuca ulaşmak için, bağlantı analizini takiben aday gen yöntemi ile dizi analizi uygulanmıştı. Araştırmacıların zebra balığı embriyolarında yaptıkları fonksiyonel ekspresyon deneyleri de, mutant proteinlerde dominant-negatif etki yerine, hipomorfik alellerin söz konusu olduğunu göstermişti.[26] Daha sonra, tüm ekzom dizileme yöntemi ile başka hastalarda da *WNT5A* geninde, bazıları *de novo* olmak üzere yanlış anlamlı mutasyonlar tanımlandı ve böylece *WNT5A'*nın otozomal dominant RS'dan sorumlu olduğu teyit edilmiş oldu.[27] WNT5A, embriyonik şekillenme, hücre farklılaşması, büyüme ve göç dahil olmak üzere kritik morfojenik olayları düzenleyen Wnt protein ailesinin bir üyesidir. En iyi karakterize edilmiş üç Wnt sinyal yolağı; kanonik Wnt yolu, kanonik olmayan düzlemsel hücre polarite yolu (PCP) ve kanonik olmayan Wnt/kalsiyum yoludur. Adlarından da anlaşılacağı gibi, bu yollar β-katenin proteinini içeren kanonik veya β-kateninden bağımsız kanonik olmayan şeklinde iki ana kategoriden birine aittir. WNT5A hem kanonik hemde Wnt ailesinin hücre göçü gerektiren gelişimsel süreçler için kritik bir üyesi olan kanonik olmayan yolakta yer alır. WNT5A, orphan tirozin kinaz reseptörünün (ROR2) koreseptörüdür bu da *WNT5A* ve *ROR2* ilişkili RS'nun klinik fenotipindeki örtüşmeyi açıklamaktadır.[16] *WNT5A*'nın DRS'dan sorumlu olduğu anlaşıldıktan sonra *WNT5A*'nın RRS'dan da sorumlu olabileceği yönünde kanıtlar ortaya çıktı.[28] Konjenital diafragmatik herni, ambiguous genitalya, dismorfik yüz, uzun kemiklerde kısalık, adaktili ve ventriküler septal defektin eşlik ettiği, çoklu konjenital malformasyonları olan ölmüş bir bebeğin ailesine yapılan üçlü (trio) tüm genom analizi ile *WNT5A*'da homozigot çerçeve kaymasına neden olan tek nükleotid delesyonu tanımlandı. Her ikisi de delesyon için heterozigot olan ebeveynlerin klinik olarak normal olduğu saptanmıştı.[28] *Wnt5a* geni fonksiyonel olarak inaktive edilmiş olan fare modelinde, heterozigotların fenotipik olarak normal olduğu bununla birlikte homozigot inaktivasyonun insandakine benzer şekilde perinatal letal bir duruma yol açtığı gözlenmişti.[26] Araştırmacılar, *Wnt5a* -/- nakavt farelerde daha önce saptanmış olan gözlemler ile de desteklenen, elde ettikleri bu verilerin; RS'deki *WNT5A* fonksiyon kaybı mutasyonları ile ilişkili otozomal resesif kalıtım olasılığı için bir kanıt olabileceğini ileri sürdüler.[28,29]

Klinik olarak RS tanısı olan ve *ROR2* veya *WNT5A*'da patojenik varyantları olmayan birçok hasta olması yeni gen arayışlarına devam edilmesine neden oldu. İlk olarak, White ve ark. birbiri ile akraba olmayan ve *WNT5A*'da varyasyonları olmayan dört DRS'dan etkilenen bireyde tüm ekzom dizileme yaptıklarında, üç hastada *DVL1* ekzon 14'de heterozigot varyasyon saptadılar. Bunlar, toplam 15 ekzonlu *DVL1*'in sondan bir önceki ekzonunda ortaya çıkan, anlamsız aracılı bozulmadan (nonsense-mediated decay; NMC) kaçan, erken bir sonlandırma kodonu ile karakterize varyantların neden olduğu çerçeve kayması mutasyonlarıydı. Bu değişikliğin etkilerinin; normal boy, makrosefali ve artmış kemik yoğunluğunun bulunduğu spesifik iskelet fenotipini açıklayabilen bir işlev kazanımı veya dominant-negatif mekanizma yoluyla Wnt sinyalini bozarak ortaya çıktığı ileri sürüldü.[11] *DVL1* deki varyasyonların diğer RS larından farklı olarak osteosklerotik bir tip RS fenotipine

neden olduğunu destekleyen bağımsız bir başka çalışmada; hastalardan bir tanesinde (c.151del varyasyonuna sahip) fibroblastlarda mutant traskriptin varlığı ile protein stabilitesinin bozulmamış olduğu ve NMD ile yıkılmadığı gösterildi. Mutant ve yabanıl tip *DVL1*'in birlikte transfekte edildiği invitro ifadelenme çalışmalarının sonucunda artmış kanonikal WNT aktivitesi gözlendi.[30] White ve ark. (2016) WNT/PCP yolağında yer alan diğer genleri sistematik olarak değerlendirmeye devam ettiler. Birbiri ile ilişkisi olamayan ve bilinen RS genlerinde varyasyon saptanmamış beş kişide hedef dizileme ile, *DVL3*'te heterozigot, *de novo* çerçeve kayması varyantlarını içeren, iki splice akseptör ve üç tane 1 bç delesyon saptadılar. *DVL1* nedenli RS'da gözlemlenen varyantlara benzer şekilde, *DVL3*'teki tüm varyantlar -1 çerçeve kayması ile sonuçlanmaktaydı. *DVL3* varyasyonu olan kişilerin boylarının *DVL1* varyasyonlu bireylerin aksine kısa olduğu ve sklerotik değişikliklere yönelik bir bulgularının da olmadığı bildirildi.[12] *DVL1* ve *DVL3*, sırasıyla Wnt sinyalinin kanonik olmayan yolağında, aşağı yönde sinyal iletimine aracı olan segment polarite protein disheveled homolog DVL1 ve DVL3'ü kodlar.[11,12]

NRX geni, bir oksidatif stress cevap protein olan ve fare embriyolarında gelişen ekstremite tomurcuğunda da ifade edilen nükleoredoksini (NXN) kodlar.[14] NRX'nin Wnt/PCP yolunun negatif düzenleyicisi olarak hareket ettiği tespit edilmiştir.[31] *Nxn* -/- olan hayvan modellerinde anormal kraniyofasiyal morfoloji, kısalmış burun ve yarık damak saptanmıştır.[32] Tüm bu veriler ışığında, RS nun tipik kraniyofasiyal özellikleri, mezomelik kısalık ve brakidaktilisi olan iki tanesi kardeş toplam 3 bireyde *NRX* geninde sırasıyla compound heterozigot ve homozigot patojenik varyantların saptanması, ardından Zang ve ark. tarafından yeni bir olguda da biallelik varyantların gösterilmesi, gendeki patojenik varyantların Tip 2 RRS'dan sorumlu olduğunu göstermiştir.[13,14,33] NXN proteini WNT5A sinyal yolağı ile ilişkili bir partnerdir. ROR2, WNT5A'ya bağlanır ve FZD2 ile etkileşime girer birlikte kanonik olamayan sinyal yolağını aktive ederler (WNT5A, ROR2'nin ve ROR2 de FZD2'nin koreseptörüdür). Bu etkileşimin etkisi, disheveled proteinlere (DVL1, DVL3) yönlendirilir. DVL ve NXN arasındaki etkileşimin de, gelişim sırasında kanonik ve kanonik olmayan WNT yolları arasında boyutsal veya zamansal bir dengeyi sürdürmek için önemli bir düzenleyici mekanizma olduğu varsayılmaktadır.[16,33] Bugüne kadar elde edilen tüm bu veriler, hem WNT sinyalinin iskelet gelişimi ve devamlılığındaki rolünün daha iyi anlaşılmasını hemde insanlarda kanonik olmayan WNT yolunun düzensizliğinin RS yol açtığı hipotezini desteklemiştir.

Klinik olarak DRS veya Robinow benzeri bulguları olan dört ailede; *FZD2* geninde *de novo* ve kalıtılan varyantlar da saptandı. Araştırmacılar tarafından bu olguların atipik RS olarak düşünülebileceği ileri sürüldü.[13] Çünkü *FZD2* patojenik varyasyonu, daha önce Robinow sendromu ile önemli fenotipik örtüşmeleri olan dominant Omodisplazi 2 (MIM ≠164745) tanısı konan bireylerde tanımlanmıştı.[13,14,34] Şu anda OMIM veri tabanında sadece Omodisplazi 2 ile ilişkilendirilmiş olan *FZD2* ile ilişkili fenotipin; klinik özelliklere bağlı olarak DRS, Omodisplazi veya her ikisi olarak sınıflandırılıp sınıflandırılmayacağı konusunda bir bilgi bulunmamaktadır.[14] Bunların dışında White ve ark. bazı olgularda saptadıkları olası patojenik varyantlar nedeni ile, her ikisi de Wnt sinyal yolağına bağlı olan *GPC4* ve *RAC3* genlerinin RS için aday genler olabileceğini ileri sürdüler.[13] *GPC4* geni, RS ile brakidaktili, başparmak genişliği ve kraniofasyal özellikler açısından benzerlikler taşıyan Keipert sendromunun (MIM ≠301026) etiyopatogenezinde rol almaktadır.[13,14,35] *GPC4*'teki patojenik varyantların Keipert sendromu ile sonuçlanan bir fonksiyon kaybına neden olduğu ve *Gpc4* nakavt fareler ile yapılan çalışmalarda da, Keipert sendromunun iki temel özelliği olan kraniyofasiyal ve dijital anomalilerin bulunduğu gösterildi.[35] Yine aynı araştıma kapsamında Robinow-benzeri fenotip olarak tanımlanan sporadik bir olguda *RAC3* geninde saptanan *de novo* yanlış anlamlı bir varyant saptandığı bildirilerek RS için aday gen olabileceği ileri sürülmüştü.[13] Costain ve ark. ağır entelektüel yetersizlik ve beyin anomalileri bulunan bir olguda genom dizileme ile elde ettikleri veriler ve benzer olgularda bunu destekleyen sonuçların saptanması üzerine *RAC3* geninde gözlenen *de novo* yanlış anlamlı varyantların RS değil yeni bir nörogelişimsel hastalığa neden olduğunu belirttiler (MIM #618577).[14,36] White ve ark.'nın tanımladığı olguda da gelişme geriliği, kasılmalar, anormal EEG bulguları ve ince korpus kallozumun bulunmasının da, aslında bunu desteklediğini ileri sürdüler.[36] DRS'lu bireylerin %20,5'inde ve RRS'lu bireylerin %7,4'ünde gelişme geriliği ve entelektüel yetersizlik olduğu bildirilmiştir.[37] Bu nedenle eldeki bilgilere dayanarak, söz konusu genlerde bulunan varyantların RS ile ilişkisini net olarak dışlamadan önce hem daha çok olguya hemde detaylı fonksiyonel çalışmalara ihtiyaç olduğu anlaşılmaktadır. Son yıllarda bulunmuş olan yeni genleri de içerecek şekilde, genotip fenotip korelasyonu analizleri yapılmıştır.[18-20] Ancak söz konusu bu çalışmalarda elde edilen veriler; hem RS'nun heterojenliği hemde her bir tip için bilgi verici düzeyde örnek sayısının olmaması nedeni ile hala çok kesin bilgiler içermemektedir. Günümüzde hala etiyolojik nedeni tam olarak aydınlatılamamış klinik olarak RS tanısı almış olgular bu-

lunmakla birlikte, RS kesin tanısı; sendrom için tanımlanan tipik klinik bulguları olan proband'a yapılacak moleküler genetik testler ile konulur. Klinik bulgular açısından, RS'nun tipleri arasında çok keskin çizgiler olmadığı için, pedigri analizinin de yardımcı olmadığı durumlarda, tek gen yerine bilinen tüm WNT yolu genleri (*ROR2, WNT5A, NXN, DVL1, DVL3* ve *FZD2*) için hazırlanmış bir gen paneli tanıda öncelikli tercih sebebi olmaktadır. Gerektiğinde aCGH yöntemi ve çözülmemiş vakalarda da kapsamlı genomik teknolojiler de (ekzom dizileme, genom dizileme) kullanılmaktadır.

Halen OMIM katoloğunda klinik olarak çok benzer özellikler taşıyan toplam beş RS tipi yer almaktadır.[14] Zaman içinde, gerek şu an aday olarak belirlenen genlerin katologda yer almasını sağlayacak yeni gelişmeler olması ve henüz klinik olarak RS olduğu düşünülen ancak moleküler olarak bilinen genlerde varyasyon saptanmayan olguların işaret ettiği şekilde, yeni genlerin bulunması bu seriyi genişletebilecektir.

KAYNAKLAR

1. Mazzeu JF, Brunner HG. 50 years of Robinow syndrome. Am J Med Genet A. 2020;182(9):2005-7. doi: 10.1002/ajmg.a.61756.
2. Glaser D, Herbst J, Roggenkamp K, Tünte W, Lenz W. Robinow syndrome with parental consanguinity. Eur J Pediatr. 1989;148(7):652-3. doi: 10.1007/BF00441525.
3. Schorderet DF, Dahoun S, Defrance I, Nusslé D, Morris MA. Robinow syndrome in two siblings from consanguineous parents. Eur J Pediatr. 1992;151(8):586-9. doi: 10.1007/BF01957728.
4. Balci S, Ercal MD, Say B, Tuncer M, Oran O, Sarikayalar F. Robinow syndrome: fourteen cases with special emphasis on dermatoglyphics of ten and hand malformations (split hand) of three of them. (Abstract) Am J Hum Genet. 1991;49(suppl.):127.
5. Balci S, Erçal MD, Say B, Atasü M. Robinow syndrome: with special emphasis on dermatoglyphics and hand malformations (split hand). Clin Dysmorphol. 1993;2(3):199-207. http://dx.doi.org/10.1097/00019605-199307000-00002
6. Türken A, Balci S, Senocak ME, Hiçsönmez A. A large inguinal hernia with undescended testes and micropenis in Robinow syndrome. Clin Dysmorphol. 1996;5(2):175-8. doi: 10.1097/00019605-199604000-00011.
7. Balci S, Beksaç S, Haliloglu M, Ercis M, Eryilmaz M. Robinow syndrome, vaginal atresia, hematocolpos, and extra middle finger. Am J Med Genet. 1998;27;79(1):27-9. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19980827)79:1<27::aid-ajmg7>3.0.co;2-f.
8. Akşit S, Aydinlioglu H, Dizdarer G, Caglayan S, Bektaşlar D, Cin A. Is the frequency of Robinow syndrome relatively high in Turkey? Four more case reports. Clin Genet. 1997;52(4):226-30. doi: 10.1111/j.1399-0004.1997.tb02552.x.
9. Afzal AR, Rajab A, Fenske CD, Oldridge M, Elanko N, Ternes-Pereira E, Tüysüz B, Murday VA, Patton MA, Wilkie AO, Jeffery S. Recessive Robinow syndrome, allelic to dominant brachydactyly type B, is caused by mutation of ROR2. Nat Genet. 2000;25(4):419-22. doi: 10.1038/78107.
10. van Bokhoven H, Celli J, Kayserili H, van Beusekom E, Balci S, Brussel W et al. Mutation of the gene encoding the ROR2 tyrosine kinase causes autosomal recessive Robinow syndrome. Nat Genet. 2000;25(4):423-6. http://dx.doi.org/10.1038/78113
11. White J, Mazzeu JF, Hoischen A, Jhangiani SN, Gambin T, Alcino MC, et al. DVL1 frameshift mutations clustering in the penultimate exon cause autosomal-dominant Robinow syndrome. Am J Hum Genet. 2015;2;96(4):612-22. doi: 10.1016/j.ajhg.2015.02.015.
12. White JJ, Mazzeu JF, Hoischen A, Bayram Y, Withers M, Gezdirici A, et al. DVL3 Alleles Resulting in a -1 Frameshift of the Last Exon Mediate Autosomal-Dominant Robinow Syndrome. Am J Hum Genet. 2016;3;98(3):553-61. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.01.005.
13. White JJ, Mazzeu JF, Coban-Akdemir Z, Bayram Y, Bahrambeigi V, Hoischen A, et al. WNT Signaling Perturbations Underlie the Genetic Heterogeneity of Robinow Syndrome. Am J Hum Genet. 2018;4;102(1):27-43. doi: 10.1016/j.ajhg.2017.10.002.
14. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD), {2021}. World Wide Web URL: https://omim.org/
15. Bacino CA. ROR2-Related Robinow Syndrome. 2005 Jul 28 [updated 2019 Sep 12]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Mirzaa GM, Amemiya A, eds. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. (Cited: 15.11.2021). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1240/
16. Roifman M, Brunner H, Lohr J, Mazzeu J, Chitayat D. Autosomal Dominant Robinow Syndrome. 2015 Jan 8 [Updated 2019 Oct 3]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, et al, eds. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021. (Cited: 15.11.2021). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK268648
17. Patton MA, Afzal AR. Robinow syndrome. J Med Genet. 2002;39(5):305-10. doi: 10.1136/jmg.39.5.305.
18. Conlon CJ, Abu-Ghname A, Raghuram AC, Davis MJ, Guillen DE, Sutton VR, et al. Craniofacial phenotypes associated with Robinow syndrome. Am J Med Genet A. 2021;185(12):3606-12. doi: 10.1002/ajmg.a.61986.
19. Abu-Ghname A, Trost J, Davis MJ, Sutton VR, Zhang C, Guillen DE, et al. Extremity anomalies associated with Robinow syndrome. Am J Med Genet A. 2021;185(12):3584-92. doi: 10.1002/ajmg.a.61884.
20. Gerber JA, Sheth KR, Austin PF. Robinow syndrome: Genital analysis, genetic heterogeneity, and associated psychological impact. Am J Med Genet A. 2021;185(12):3601-5. doi: 10.1002/ajmg.a.61981.
21. Afzal AR, Rajab A, Fenske C, Crosby A, Lahiri N, Ternes-Pereira E, et al. Linkage of recessive Robinow syndrome to a 4 cM interval on chromosome 9q22. Hum Genet. 2000;106(3):351-4. doi: 10.1007/s004390051049.
22. DeChiara TM, Kimble RB, Poueymirou WT, Rojas J, Masiakowski P, Valenzuela DM, Yancopoulos GD. Ror2, encoding a receptor-like tyrosine kinase, is required for cartilage and growth plate development. Nat Genet. 2000;24(3):271-4. doi: 10.1038/73488.
23. Oldridge M, Fortuna AM, Maringa M, Propping P, Mansour S, Pollitt C, et al. Dominant mutations in ROR2, encoding an orphan receptor tyrosine kinase, cause brachydactyly type B. Nat Genet. 2000;24(3):275-8. doi: 10.1038/73495.

24. Schwabe GC, Tinschert S, Buschow C, Meinecke P, Wolff G, Gillessen-Kaesbach G, et al. Distinct mutations in the receptor tyrosine kinase gene ROR2 cause brachydactyly type B. Am J Hum Genet. 2000;67(4):822-31. doi: 10.1086/303084.

25. Oishi I, Suzuki H, Onishi N, Takada R, Kani S, Ohkawara B, et al. The receptor tyrosine kinase Ror2 is involved in non-canonical Wnt5a/JNK signalling pathway. Genes Cells. 2003;8(7):645-54. doi: 10.1046/j.1365-2443.2003.00662.x.

26. Person AD, Beiraghi S, Sieben CM, Hermanson S, Neumann AN, Robu ME, et al. WNT5A mutations in patients with autosomal dominant Robinow syndrome. Dev Dyn. 2010;239(1):327-37. doi: 10.1002/dvdy.22156.

27. Roifman M, Marcelis CL, Paton T, Marshall C, Silver R, Lohr JL, et al; FORGE Canada Consortium, Brunner HG, Chitayat D. De novo WNT5A-associated autosomal dominant Robinow syndrome suggests specificity of genotype and phenotype. Clin Genet. 2015;87(1):34-41. doi: 10.1111/cge.12401.

28. Birgmeier J, Esplin ED, Jagadeesh KA, Guturu H, Wenger AM, Chaib H, et al. Biallelic loss-of-function WNT5A mutations in an infant with severe and atypical manifestations of Robinow syndrome. Am J Med Genet A. 2018;176(4):1030-6. doi: 10.1002/ajmg.a.38636.

29. Yamaguchi TP, Bradley A, McMahon AP, Jones S. A Wnt5a pathway underlies outgrowth of multiple structures in the vertebrate embryo. Development. 1999;126(6):1211-23.

30. Bunn KJ, Daniel P, Rösken HS, O'Neill AC, Cameron-Christie SR, Morgan T, et al. Mutations in DVL1 cause an osteosclerotic form of Robinow syndrome. Am J Hum Genet. 2015;2;96(4):623-30. doi: 10.1016/j.ajhg.2015.02.010.

31. Funato Y, Michiue T, Terabayashi T, Yukita A, Danno H, Asashima M, et al. Nucleoredoxin regulates the Wnt/planar cell polarity pathway in Xenopus. Genes Cells. 2008;13(9):965-75. doi: 10.1111/j.1365-2443.2008.01220.x.

32. Funato Y, Terabayashi T, Sakamoto R, Okuzaki D, Ichise H, Nojima H, et al. Nucleoredoxin sustains Wnt/β-catenin signaling by retaining a pool of inactive dishevelled protein. Curr Biol. 2010;9;20(21):1945-52. doi: 10.1016/j.cub.2010.09.065.

33. Zhang C, Mazzeu JF, Eisfeldt J, Grochowski CM, White J, Akdemir ZC, et al. Novel pathogenic genomic variants leading to autosomal dominant and recessive Robinow syndrome. Am J Med Genet A. 2021;185(12):3593-600. doi: 10.1002/ajmg.a.61908.

34. Saal HM, Prows CA, Guerreiro I, Donlin M, Knudson L, Sund KL, et al. A mutation in FRIZZLED2 impairs Wnt signaling and causes autosomal dominant omodysplasia. Hum Mol Genet. 2015;15;24(12):3399-409. doi: 10.1093/hmg/ddv088.

35. Amor DJ, Stephenson SEM, Mustapha M, Mensah MA, Ockeloen CW, Lee WS, et al. Pathogenic Variants in GPC4 Cause Keipert Syndrome. Am J Hum Genet. 2019;2;104(5):914-24. doi: 10.1016/j.ajhg.2019.02.026.

36. Costain G, Callewaert B, Gabriel H, Tan TY, Walker S, Christodoulou J, et al. De novo missense variants in RAC3 cause a novel neurodevelopmental syndrome. Genet Med. 2019;21(4):1021-6. doi: 10.1038/s41436-018-0323-y.

37. Schwartz DD, Fein RH, Carvalho CMB, Sutton VR, Mazzeu JF, Axelrad ME. Neurocognitive, adaptive, and psychosocial functioning in individuals with Robinow syndrome. Am J Med Genet A. 2021;185(12):3576-83. doi: 10.1002/ajmg.a.61854.