

DOI: 10.5152/eamr.2018.23600

Manuscript Type: Case Report

Title: Cleidocranial Dysplasia: A New Mutation

Turkish Title: Kleidokranial Displazi: Yeni Bir Mutasyon

Authors: Nimet Pınar Yılmazbaş¹, Diğdem Bezen¹, Biray Ertürk²

Institutions: ¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Address for Correspondence: Nimet Pınar Yılmazbaş, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-mail: drpinary@yahoo.com

Cite this article as: Yılmazbaş NP, Bezen D, Ertürk B. Cleidocranial Dysplasia: A New Mutation. Eur Arch Med Res 2018. DOI: 10.5152/eamr.2018.23600

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Yılmazbaş NP, Bezen D, Ertürk B. Cleidocranial Dysplasia: A New Mutation. Eur Arch Med Res 2018. DOI: 10.5152/eamr.2018.23600

©Copyright 2018 by European Archives of Medical Research - Available online at eurarchmedres.org

ÖZET

Kleidokranial displazi nadir görülen, çoğunlukla otozomal dominant, nadiren de de novo mutasyonlar ile kalıtılan kemik dokusunun jeneralize displazisi ile karakterize bir hastalıktır. Klinik olarak kranial suturelerin ve fontanelerin geç kapanması, boy kısalığı, diş anomalileri, hipoplazik veya aplazik klavikülalar ve diğer bazı kemik anomalileri eşlik etmektedir. Burada sağlam çocuk polikliniğine ön, arka fontanel ve sagittal sutureünün açık olması nedeni ile başvuran 9,5 aylık bir süt çocuğu sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kleidokranial displazi, geniş fontanel, rölatif makrosefali

ABSTRACT

Cleidocranial dysplasia is a rare disease, mostly inherited autosomal dominantly, rarely with de novo mutations and characterized by generalized dysplasia of bone tissue. Delay in closing of the cranial sutures and fontanelles, short stature, dental anomalies, hypoplastic or aplastic clavicles and some other bone anomalies are seen clinically. A 9.5 months old infant who admitted to the well-child outpatient clinic with widening of front and back fontanel, and opened sagittal suture is presented.

Keywords: Cleidocranial dysplasia, widening fontanel, relative macrocephaly

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Yılmazbaş NP, Bezen D, Ertürk B. Cleidocranial Dysplasia: A New Mutation. Eur Arch Med Res 2018. DOI: 10.5152/eamr.2018.23600

GİRİŞ

Kleidokranial displazi(KKD) çoğunlukla otozomal dominant, nadiren de de novo mutasyonlar ile kalıtılan, 1/1000000 sıklıkta görülen bir hastalıktır. Genellikle 6p21 kromozomda bulunan, normal osteoblastik diferansiyasyonu ve uygun kemik formasyonunu düzenleyen RUNX2 geninde meydana gelen mutasyonlar sonucunda görülmektedir (1, 2).

Bu tür kemik displazisinde kafa kemikleri, klavikula gibi yassı kemikler ve dişler etkilenmektedir. Vakalarda boy kısalığı, frontal ve parietal bossing, kranial sütürlerin açık kalması, fontanelerin geç kapanması, klavikuların hipoplazisi veya aplazisi, maxilla hipoplazisi, iliak kanatların hipoplazisi, brakidaktili görülebilmektedir. Süt dişlerinin çıkış zamanı normal olsa da erişkin dönemde erken diş kayıpları eşlik edebilmektedir (1, 3). Etkilenen vakalarda klavikular parsiyel olarak veya tamamen bulunmayabilmektedir. Bu nedenle omuz başlarında artmış oppozisyon bu hastalık için spesifik bir bulgudur (4).

Tanı klinik bulgular, radyolojik tetkikler eşliğinde çalışılan gen dizi analizi ile kesinleştirilir. Vakalar ortopedik komplikasyonlar, diş anomalileri, üst solunum yolu obstrüksiyonu, sinüs ve kulak enfeksiyonları, işitme kaybı, osteoporoz, osteopeni açısından takip edilmelidir. Kleidokranial displazi'nin spesifik bir tedavisi yoktur. Kemik deformiteleri 5 yaş sonrası opere edilebilmekte, diş kayıpları nedeni ile ortodontik müdahale gerekebilmektedir (5).

OLGU SUNUMU

Olgunun sunulması için hastanın annesinden yazılı onay alınmıştır.

9,5 aylık kız vaka, geniş ön, arka fontanel ve sagittal sütür açıklığı nedeni ile sağlam çocuk polikliniğine başvurdu. Aralarında akrabalık olmayan 24 yaşında anne ile 36 yaşında babanın ilk çocukları idi. Doğum ağırlığı 3150 gr (%25-50. persentil, SDS: -0,51), doğum boyu 49 cm

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Yılmazbaş NP, Bezen D, Ertürk B. Cleidocranial Dysplasia: A New Mutation. Eur Arch Med Res 2018. DOI: 10.5152/eamr.2018.23600

(%25-50. persentil, SDS: -0,12), doğum baş çevresi 35 cm (50. persentil, SDS: 0,18) idi. Aile öyküsünde vakanın annesinde, dayısında, 2 erkek kuzeninde ve anneannesinde boy kısalığı, erken diş kayıpları, benzer fasiyal dimorfizm tariflenmekte ancak tanı alan vaka bulunmamaktaydı.

Fizik muayene bulgularında vücut ağırlığı 8000 gr (%25-50 p, SDS: -0,74), boy 69 cm (%10-25 p, SDS: -0,55), baş çevresi 45,5 cm (%50-75 p, SDS: 1,05), boya göre ağırlık: %99 (SDS: -0,07), ön fontanel 4x5 cm, arka fontanel 2x2 cm, metopik-koronal ve sagittal sütün açık, burun kökü basık, frontal bossingi mevcut idi. Vakanın 2 adet süt dişi bulunmaktaydı ve diğer sistem muayeneleri normal idi (Şekil 1).

Nöromotor gelişim açısından baktığımızda vakamızın baş kontrolü 3 aylık, destekli oturması 5 aylık, desteksiz oturması 8 aylık iken gerçekleşmişti. Vakamız ilk süt dişini 6 aylıkken çıkarmış, heceleme tekrarına 8. ayda başlamış idi.

Tanıya yönelik laboratuvar tetkiklerinde tam kan sayımı, tiroid fonksiyon testleri (TSH: 2,75 mikroIU/mL (0,73-8,35 mikroIU/mL), serbest T4:1,26 ng/dL (0,92-1,99), kemik döngüsü biyokimyasal değerlerinden Ca:10,64 mg/dL (9-11 mg/dL), P:6,2 mg/dL (4,5-6,7 mg/dL), PTH: 21,52 pg/mL (3,6-32 pg/mL), 25(OH) Dvit: 32,9 ug/L (20-50 ug/L), düzeyi normal idi. Vakamızın alkalen fosfataz düzeyi 97 U/L idi ve bu değer yaşına göre alt sınıra yakındı (N:70-1107 U/L). Direk grafilerinde sagittal sütün ve arka fontanel açık, ön fontanel yaşına göre geniş, klavikula gelişimi normal ve kemik yaşı 6 ay ile uyumlu idi (Şekil 2). Vakanın kranial ultrasonografisinde ventrikuler horn indeks normal sınırlarda, lateral ventrikül kontürleri düzgün, 3. ve 4. ventrikül normal boyutlarda, lokalizasyonda ve konfigürasyonda, serebral-

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Yılmazbaş NP, Bezen D, Ertürk B. Cleidocranial Dysplasia: A New Mutation. Eur Arch Med Res 2018. DOI: 10.5152/eamr.2018.23600

serebellar hemisferler, bazal ganglionlar, intra ve periventriküler sahalar normal sonografik görünümde idi.

Vakamızın annesinin muayenesinde boyu 148 cm, ağırlığı 64 kilogram, baş çevresi 61 cm, frontal bossingi mevcut, ön fontaneli 0,5 cm açık, tek taraflı kalça displazisi eşlik etmekteydi. Annenin omuzlarında artmış oppozisyon vardı ve her iki omzunu nerede ise orta hatta birleştirebilmekte idi. Bu bulgular ile annede de kemik displazisi tanısı düşünöldü.

Geniş fontanele neden olabilecek nedenlere baktığımız zaman kranial ultrasonografisi normal olarak rapor edildi, intrakranial basınç artışına neden olabilecek bir lezyona rastlanmadı ve bu tanı ekarte edildi. Yine kalsiyum, fosfor, parathormon ve 25(OH) d vitamini düzeylerinin normal olması bizi rikets tanısından uzaklaştırdı. Vakamızda TSH ve serbest T4 düzeylerinin normal olması geniş fontanele neden olabilen hipotiroidiyi ekarte etmemizi sağladı. Otozomal resesif geçişli alkalen fosfataz düşüklüğü, normal ya da yüksek serum kalsiyum ve fosfat düzeyinin eşlik ettiğı, kemik ve diş mineral bozukluğu ile giden nadir kalıtsal bir hastalık olan hipofosfatazya bu kadar erken dönemde nöromotor gelişim geriliğine de neden olan bir hastalık olduğundan ve vakamızın nöromotor gelişiminin ayına göre normal olması, tonusunun normal olması bizi bu tanıdan uzaklaştırdı (6, 7).

Vakamızın mevcut bulguları ve aile hikayesi bize kemik displazilerini düşöndürmekte idi. Özellikle annede her iki omzun orta hatta yaklaşması yani artmış oppozisyon bulgusunun olması KKD tanısı için spesifikti ve kesin tanı için vakadan ve annesinden RUNX2 gen mutasyonu gönderildi. Yapılan dizi analizi sonucu vakamızda ve annesinde daha önce tanımlanmamış olan ekson 8'de heterozigot c.1281delC(p.Gly428Alafs*56) mutasyonu saptandı.

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Yılmazbaş NP, Bezen D, Ertürk B. Cleidocranial Dysplasia: A New Mutation. Eur Arch Med Res 2018. DOI: 10.5152/eamr.2018.23600

Genetik tanı kesinleştikten sonra vakamız ortopedi ve beyin cerrahisi ile konsulte edildi ve takibe alındı. Ayrıca ailedeki tüm etkilenmiş vakalara genetik danışmanlık verilerek ortodontik ve ortopedik problemlerine bu sayede müdahalede bulunuldu.

TARTIŞMA

Kleidokranial displazi (KKD) 1/1000000 sıklıkta görülen, osteoblastik differansiyasyon ve fonksiyonda rol alan RUNX2 geninde meydana gelen bir mutasyon sonucu gelişen genetik bir hastalıktır. Her vakada farklı şekillerde presente olabilen kafa kemikleri, klavikula gibi yassı kemik ve diş anomalileri eşlik etmektedir. Klinik olarak boy kısalığı, frontal ve parietal bossing, kranial sütürlerin açık kalması, fontanelerin geç kapanması, klavikuların hipoplazisi veya aplazisi, maxilla hipoplazisi, iliak kanatların hipoplazisi, brakidaktili, erişkin dönemde erken diş kayıpları eşlik eden klinik durumlardır.

Vakamız bize geniş ön ve arka fontanel nedeni ile başvurmakta idi ve hastanemize müracaatından önce 3. basamak diğer bir eğitim ve araştırma merkezine başvurmuş, laboratuvar tetkikleri ve nöromotor gelişimi normal olduğu için tanı konulamamış idi. Bu yaştaki bir süt çocuğunda geniş fontanelle neden olabilecek hastalıklardan hipotiroidi ve rikets tanıları çalışılan biyokimyasal testler normal olduğundan bu tanılardan uzaklaşıldı. Kranial ultrasonografi bulguları normal olan olgumuzda intrakranial basınç artışına neden olabilecek hastalıklar da ekarte edildi. Vakamızın serum alkalin fosfataz düzeyi ayına göre alt sınırdaki idi ve akla hipofosfatazya tanısını getirmekteydi. İnfantil hipofosfatazya erken bebeklik döneminde fontanel açıklığı, kemik mineralizasyon bozukluğu ve alkalin fosfataz düşüklüğü ile seyreden, erken dönemde nöromotor gelişim geriliğine de neden olan bir hastalık iken bizim vakamızın

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Yılmazbaş NP, Bezen D, Ertürk B. Cleidocranial Dysplasia: A New Mutation. Eur Arch Med Res 2018. DOI: 10.5152/eamr.2018.23600

nöromotor gelişiminin tamamen normal olması, hipotonisinin eşlik etmemesi, alkalen fosfataz seviyesinin alt sınıra yakın ancak hipofosfatazadaki kadar düşük olmaması da bizi bu tanıdan uzaklaştırdı. Vakamızın ailesinde benzer vakaların olması genetik geçişli bir hastalığı işaret etmekte idi. Annede tek taraflı gelişimsel kalça displazisinin olması, ön fontanelinin açık olması, omzunda artmış oppozisyonunun bulunması ve diş kayıplarının eşlik etmesi bize KKD tanısını düşündürdü. Yapılan gen analizi ile tanı kesinleştirildi ve yeni bir mutasyon saptandı. Bu hastalıkta kraniofasial anomalilerin büyük bölümü adolesan döneminde belirginleştiğinden süt çocukluğu döneminde tanı alan olgu sayısı azdır (8-10) Golan ve ark. (11) 24 KKD olgu içeren serisinde ortalama tanı alma yaşı 18,3 yaş olarak bildirilmektedir. Bizim olgumuz erken tanı alan bir hastadır ve erken tanı konulması endokrinolojik, ortopedik ve ortodontik takiplerin ve gerektiğinde erken müdahalelerin yapılması açısından önemlidir.

Daha önceki serilerde KKD’de klavikula kısalığı ve artmış oppozisyonun %88 vakada eşlik ettiği belirtilmekte idi (11). Vakamızın annesinde omuz hareketlerinde artmış oppozisyon mevcut iken vakamızın kemik grafilerinde klavikulaların boyutları normal idi ve artmış bir oppozisyon hareketi bulunmamaktaydı. Daha önceki yayınlarda da belirtildiği gibi bu da bize KKD’nin aynı aile bireyleri arasında farklı klinik prezantasyonlara neden olabildiğini göstermekte idi (12).

Fontanel açıklığı nedenleri sıralandığında kemik displazileri nadir görülen hastalıklar arasındadır ve tanı konulması da bu yüzden gecikmektedir. Ancak basit laboratuvar tetkikleri ve radyolojik incelemeler ile diğer olası tanılar kolaylıkla ekarte edilebilmekte, ailenin diğer üyelerinin bulguları da dikkatlice kaydedilirse kemik displazilerinin akla gelmesi ve tanı

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Yılmazbaş NP, Bezen D, Ertürk B. Cleidocranial Dysplasia: A New Mutation. Eur Arch Med Res 2018. DOI: 10.5152/eamr.2018.23600

©Copyright 2018 by European Archives of Medical Research - Available online at eurarchmedres.org

konulması kolaylaşmaktadır. Bu vaka ile KKD'nin erken dönem bulgularına dikkat çekmek ve erken tanının önemini vurgulamak istedik.

SONUÇ

Sağlam çocuk izlemlerinde ve genel pediatri polikliniklerinde rölatif makrosefali ve fontanel genişliği nedeni ile pek çok hasta tetkik edilmektedir. Bu hastalar değerlendirilirken kemik displazileri akla gelmelidir ancak nadir görüldüğünden bu olgular her zaman tanı alamamaktadır. Bu olgu sunumumuz ile nadir görülen KKD açısından farkındalığı arttırmak ve erken tanının önemini vurgulamak istedik.

KAYNAKLAR

- 1) Mundlos S. Cleidocranial dysplasia: clinical and molecular genetics. J Med Genet. 1999; 36: 177-82.
- 2) Ott CE, Leschik G, Trotier F, Brueton L, Brunner HG, Brussel W, et al. Deletions of the RUNX2 gene are present in about 10% of individuals with cleidocranial dysplasia. Hum Mutat. 2010 Aug;31(8): E1587-E1593.
- 3) Turek's Orthopaedics: Principles And Their Application. Lippincott Williams and Wilkins. 2005. pp. 251-252.
- 4) Juhl, John (1998). Paul and Juhl's essentials of radiologic imaging, 7th ed. Lippincott-Raven.
- 5) Hefti, Fritz (2007). Pediatric Orthopedics in Practice. Springer. p.478

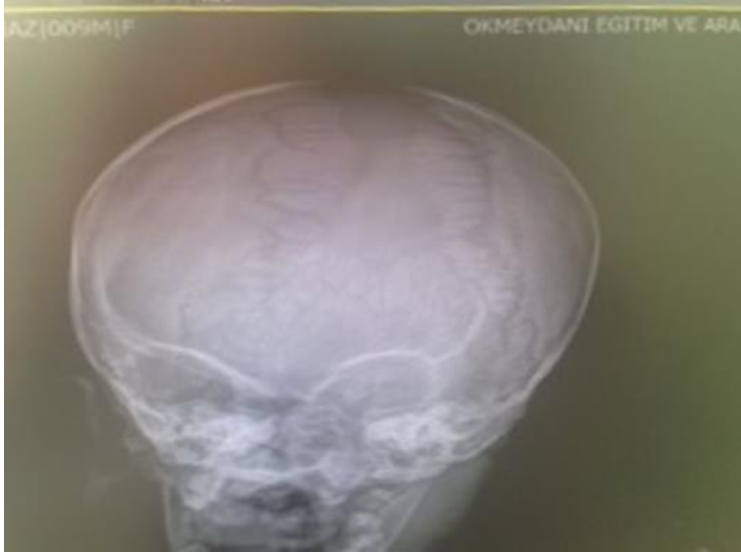
This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Yılmazbaş NP, Bezen D, Ertürk B. Cleidocranial Dysplasia: A New Mutation. Eur Arch Med Res 2018. DOI: 10.5152/eamr.2018.23600

- 6) Soto E, Richani K, Goncalves LF, Devers P, Espinoza J, Lee W, Treadwell MC, Romero R. Three-dimensional ultrasound in the prenatal diagnosis of cleidocranial dysplasia associated with B-cell immunodeficiency. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006 May ;27:574-579.
- 7) Sağlam H, Erdöl Ş, Hipofosfatazya, *Turkiye Klinikleri J Med Genet-Special Topics* 2016;1(1):87-92
- 8) Suba Z, Balaton G, Gyulai-Gaal S, Balaton P, Barabas J, Tarjan I. Cleidocranial dysplasia: diagnostic criteria and combined treatment. *J Craniofac Surg.* 2005 Nov; 16:1122-1126.
- 9) Ringe KI, Schirg E, Galanski M. Cleidocranial dysplasia (CCD) causing respiratory distress syndrome in a newborn infant. A case report. *J Radiol Case Rep.* 2010; 4(4): 9-12.
- 10) Stewart PA, Wallerstein R, Moran E, Lee MJ. Early prenatal ultrasound diagnosis of cleidocranial dysplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000 Feb ;15(2):154-156.
- 11) Golan I, Baumert U, Hrala BP, Schaumburger J, Wiech O, Grifka J, et al. Symptoms and signs in cleidocranial dysplasia (CCD) *Z Orthop Ihre Grenzgeb.* 2003; 141: 336-340.
- 12) Cavalli P, Santorelli FM, Bontardelli M, Tessa A, Bosi A, Poggiani C. Prenatal exclusion of cleidocranial dysplasia. *Prenat Diagn.* 2003; 23:945-946.

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Yılmazbaş NP, Bezen D, Ertürk B. Cleidocranial Dysplasia: A New Mutation. *Eur Arch Med Res* 2018. DOI: 10.5152/eamr.2018.23600



Şekil 1. Vakanın brakisefalik kafasının yandan görünüşü



Şekil 2. Vakanın ön-arka direk kafa grafisinde geniş fontanel ve sütürlerin görünümü

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Yılmazbaş NP, Bezen D, Ertürk B. Cleidocranial Dysplasia: A New Mutation. Eur Arch Med Res 2018. DOI: 10.5152/eamr.2018.23600

©Copyright 2018 by European Archives of Medical Research - Available online at eurarchmedres.org